(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 109195965 B
(45)授权公告日 2022.07.26

(21)申请号 201780024229.0
(22)申请日 2017.03.01
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109195965 A
(43)申请公布日 2019.01.11
(30)优先权数据
62/301,673 2016.03.01 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.10.17
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2017/050269 2017.03.01
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/147700 EN 2017.09.08
(73)专利权人 普罗佩纶治疗公司
地址 加拿大安大略省
(72)发明人 R·阿瓦尔
C·A·泽佩达-维拉兹奎兹
G·波达 M·艾萨克 D·尤林
B·威尔逊 B·约瑟夫 Y·刘
P·苏布拉马尼安 A·马迈
M·普拉克施 J·K·斯蒂尔
(74)专利代理机构 北京市中伦律师事务所 11410
专利代理师 杨黎峰 钟锦舜
(51)Int.Cl.
C07D 413/14(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/10(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
(56)对比文件
WO 2014/003124 A1,2014.01.03
CN 101679266 A,2010.03.24
WO 2011/149874 A2,2011.12.01
CN 105175284 A,2015.12.23
CN 100355751 C,2007.12.19
Florian Grebien et al..Pharmacological targeting of the Wdr5-MLL interaction in C/EBPa N-terminal leukemia.《Nature chemical biology》.2015,第11卷第571-578页.
审查员 杜姣

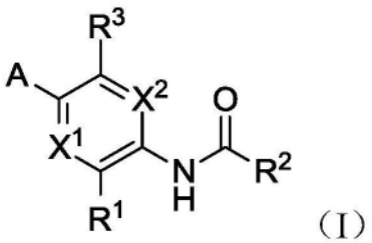
权利要求书28页 说明书657页 附图1页

(54)发明名称

WDR5蛋白质-蛋白质结合的抑制剂

(57)摘要

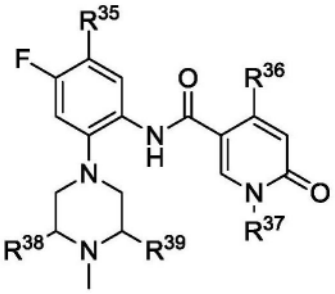
本申请涉及式I的化合物;包含这些化合物的化合物及其用途,例如作为用于治疗通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症的药物。



(I)

CN 109195965 B

1.一种具有式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐:



(Ib)

其中:

R^{35}选自苯基、C_{5-6}杂芳基和C_{5-6}杂环烷基,R^{35}被一个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、=S、OR^{40}、SR^{40}、SO_2R^{40}、$NR^{41}R^{42}$、R^{43}、C_{1-6}亚烷基R^{43}、C_{2-6}亚烯基R^{43}、OC_{1-6}亚烷基R^{43}、SC_{1-6}亚烷基R^{43}、C_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、C_{1-6}亚烷基OR^{40}、C_{1-6}亚烷基SR^{40}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、SC_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{40}、SC_{1-6}亚烷基OR^{40}、OC_{1-6}亚烷基SR^{40}、SC_{1-6}-亚烷基SR^{40}、C(O)OR^{40}、C(S)OR^{40}、C(S)$NR^{41}R^{42}$和C(O)$NR^{41}R^{42}$中的取代基取代;

R^{36}选自CF_2H和CF_3;

R^{37}选自H和CH_3;

R^{38}和R^{39}独立地选自H和CH_3

R^{40}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{5-10}杂芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基,并且是未取代的或被一至三个选自卤素、CN、OR^{44}、SR^{44}、$NR^{45}R^{46}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{44}、C(O)OR^{44}、C(O)$NR^{45}R^{46}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{5-10}杂芳基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{44}、C_{1-6}亚烷基OR^{44}、C_{1-6}亚烷基SR^{44}和C_{1-6}亚烷基$NR^{45}R^{46}$中的取代基取代;

R^{41}和R^{42}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{1-10}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{6-10}芳基、C(O)C_{3-10}环烷基、C(O)杂芳基、C(O)杂环烷基、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)OC_{1-6}氟烷基、C(O)OC_{6-10}芳基、C(O)OC_{3-10}环烷基、C(O)O杂芳基、C(O)O杂环烷基、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)NHC_{1-6}氟烷基、C(O)NHC_{6-10}芳基、C(O)NHC_{3-10}环烷基、C(O)NH杂芳基、C(O)NH杂环烷基、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}氟烷基、SO_2C_{6-10}芳基、SO_2C_{3-10}环烷基、SO_2杂芳基、SO_2杂环烷基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}杂环烷基、C_{5-10}杂芳基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基,R^{41}和R^{42}各自独立地是未取代的或被一至三个选自卤素、CN、OR^{44}、SR^{44}、$NR^{45}R^{46}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{44}、C(O)OR^{44}、C(O)$NR^{45}R^{46}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{5-10}杂芳基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{44}、C_{1-6}亚烷基OR^{44}、C_{1-6}亚烷基SR^{44}和C_{1-6}亚烷基$NR^{45}R^{46}$中的取代基取代,或者

R^{41}和R^{42}与它们所连接的氮原子一起形成3-6元杂环,所述3-6元杂环是未取代的或被一至三个独立地选自卤素、CN、OR^{44}、SR^{44}、$NR^{45}R^{46}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{44}、C(O)OR^{44}、C(O)$NR^{45}R^{46}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{5-10}杂芳基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}

芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基R^{44}、C_{1-6}亚烷基OR^{44}、C_{1-6}亚烷基SR^{44}和C_{1-6}亚烷基$NR^{45}R^{46}$中的取代基取代；

R^{43}选自C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{6-10}芳基、C(O)C_{3-10}环烷基、C(O)杂芳基、C(O)杂环烷基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}杂环烷基、C_{5-10}杂芳基和C_{6-10}芳基，R^{43}是未取代的或被一至三个独立地选自卤素、CN、OR^{44}、SR^{44}、$NR^{45}R^{46}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{44}、C(O)OR^{44}、C(O)$NR^{45}R^{46}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{5-10}杂芳基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{44}、C_{1-6}亚烷基OR^{44}、C_{1-6}亚烷基SR^{44}和C_{1-6}亚烷基$NR^{45}R^{46}$中的取代基取代；

R^{44}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，R^{44}是未取代的或被一至三个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{5-10}杂芳基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)中的取代基取代；

R^{45}和R^{46}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基，C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，R^{45}和R^{46}各自是未取代的或被一至三个独立地选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{5-10}杂芳基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)中的取代基取代，或者

R^{45}和R^{46}与它们所连接的氮原子一起形成3-6元杂环，所述3-6元杂环是未取代的或被一至三个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{5-10}杂芳基、C_{3-10}环烷基、C_{3-10}杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)中的取代基取代。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中，R^{35}选自苯基、嘧啶基、吡啶基、二氢吡啶、吡咯基和二氢吡咯基，其各自被一个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、=S、OR^{40}、SR^{40}、SO_2R^{40}、$NR^{41}R^{42}$、R^{43}、C_{1-6}亚烷基R^{43}、C_{2-6}亚烯基R^{43}、OC_{1-6}亚烷基R^{43}、SC_{1-6}亚烷基R^{43}、C_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、C_{1-6}亚烷基OR^{40}、C_{1-6}亚烷基SR^{40}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、SC_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{40}、SC_{1-6}亚烷基OR^{40}、OC_{1-6}亚烷基SR^{40}、SC_{1-6}亚烷基SR^{40}、C(O)OR^{40}、C(S)OR^{40}、C(S)$NR^{41}R^{42}$和C

(O)$NR^{41}R^{42}$中的取代基取代。

3.根据权利要求1所述的化合物，其中，R^{35}被一个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OR^{40}、$NR^{41}R^{42}$、R^{43}、C_{1-6}亚烷基R^{43}、OC_{1-6}亚烷基R^{43}、C_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、C_{1-6}亚烷基OR^{40}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{40}、C(O)OR^{40}和C(O)$NR^{41}R^{42}$中的取代基取代。

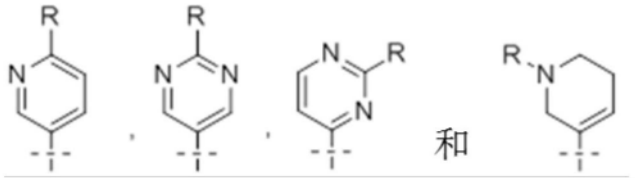
4.根据权利要求3所述的化合物，其中，R^{35}被R^{43}或C_{1-6}亚烷基R^{43}取代，其中R^{43}选自C_{5-6}环烷基、C_{5-6}杂环烷基、C_{5-6}杂芳基和苯基，并且R^{43}是未被取代的或被一至三个独立地选自卤素和C_{1-6}烷基中的取代基取代。

5.根据权利要求4所述的化合物，其中，R^{43}是C_6-杂环烷基。

6.根据权利要求1所述的化合物，其中，R^{43}选自哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氢吡喃基、四氢吡喃基、1,4-二氢吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓基、高哌嗪基、1,3-二氧杂环庚烷基、4,7-二氢-1,3-二氧杂环庚烯基和六亚甲基氧基。

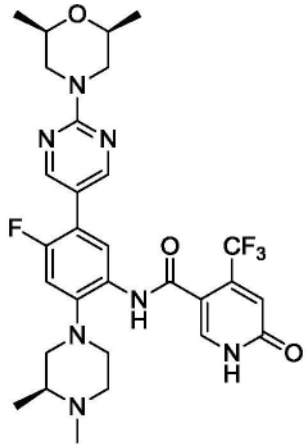
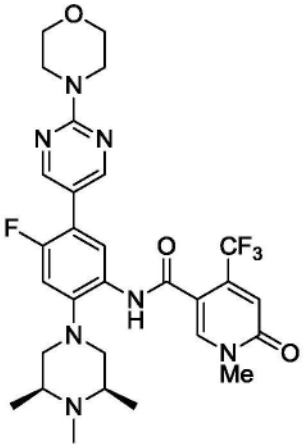
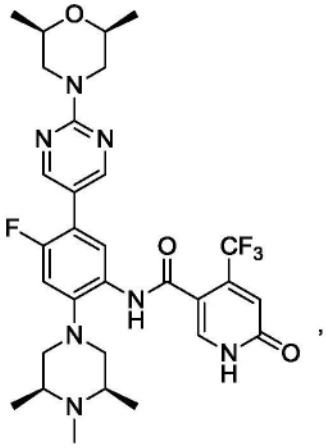
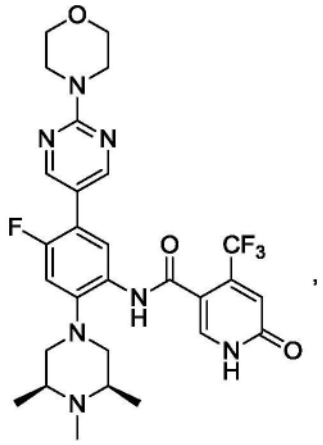
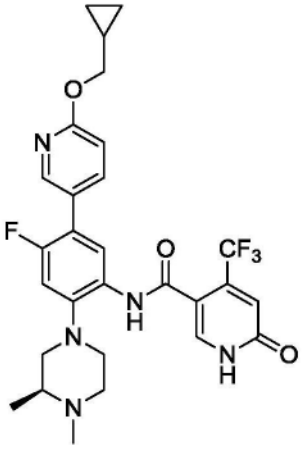
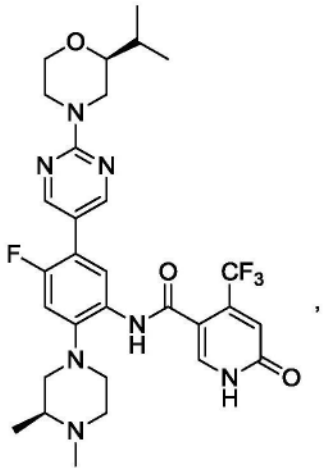
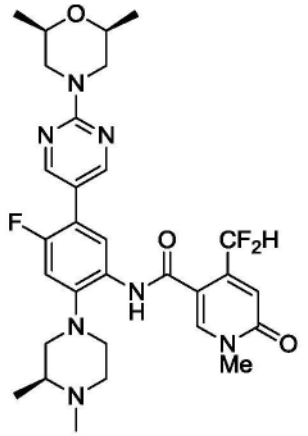
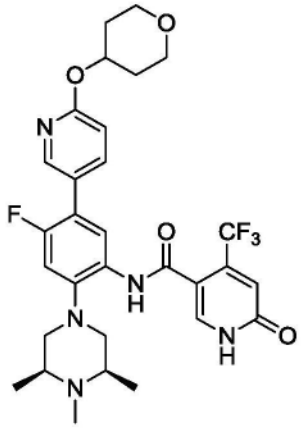
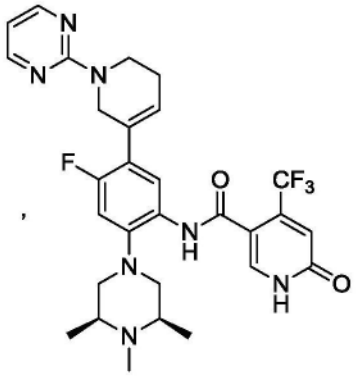
7.根据权利要求6所述的化合物，其中，R^{43}是吗啉基，任选地被一个或两个Me取代。

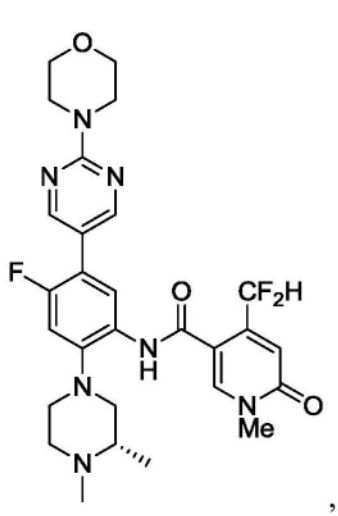
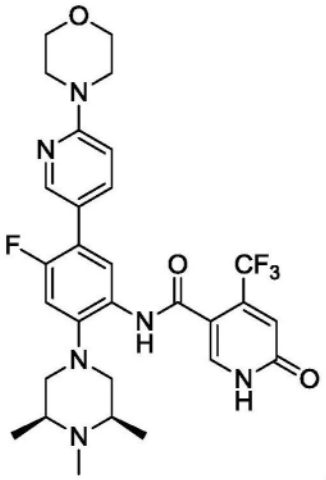
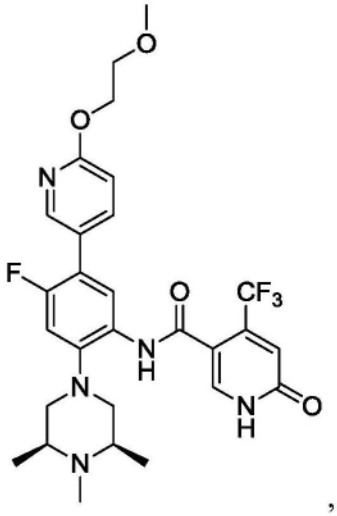
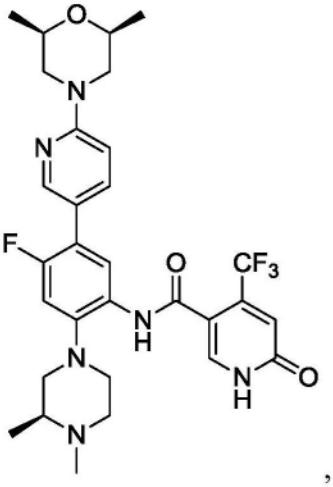
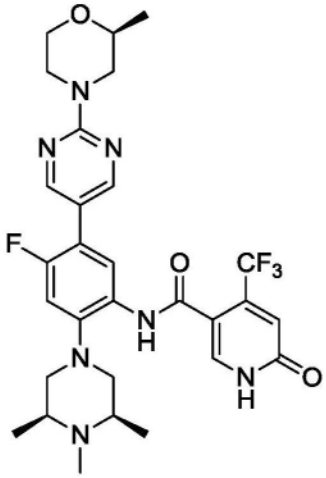
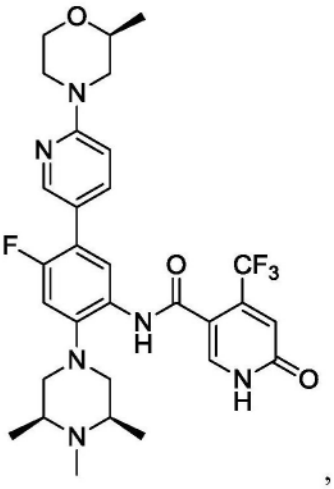
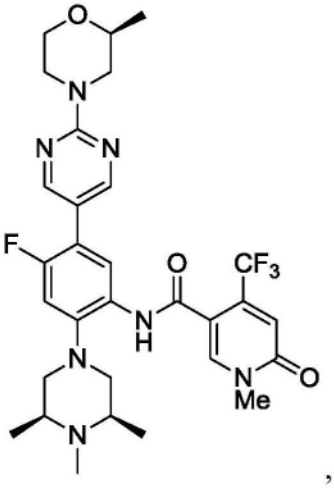
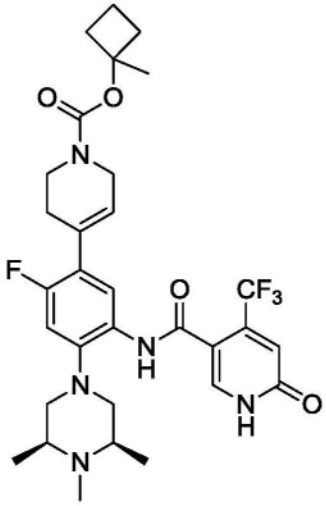
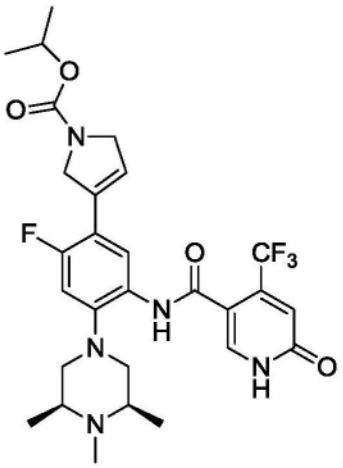
8.根据权利要求1所述的化合物，其中，R^{35}选自：

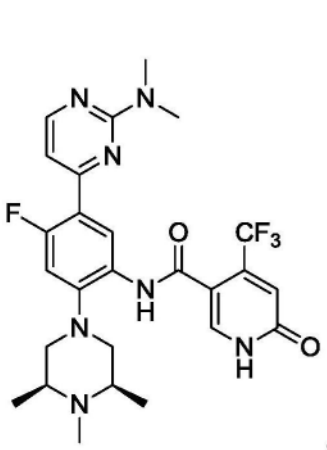
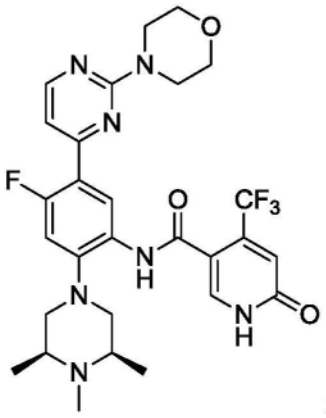
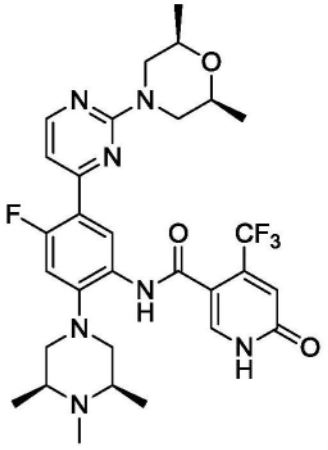


其中，R是取代基。

9.根据权利要求1所述的化合物，其中，式Ib的化合物选自：


,

,

,

,

,

,

,

,



,

,

,

,

,

,

,

,

,


，

和

，

或其药学上可接受的盐。

10.根据权利要求1所述的化合物，其选自：

N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(环己基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[6-(环己基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-羟基嘧啶-5-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-

1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺；

N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-(3'-((环戊基氨基)甲基)-6-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代吡啶-4-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(5-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(5-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

(R)-N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(5-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

(R)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

(S)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

N-(6-氟-3'-(吗啉代甲基)-4-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(环丙基甲氧基)吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-[(环己基氨基)甲基]苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(2-乙酰氨基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(1-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(3-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(4-氰基苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(3-氰基苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(4-甲氧基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[3-[[甲基(氧杂环丁-3-基)氨基]甲基]苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基

哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[3-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[3-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-丙-2-基氧基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(6-氰基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯；

N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(4-氯苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-甲基哒嗪-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(2-甲基丙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(环丙基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[1-(3,3,3-三氟丙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[(4-氟苯基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(吡啶-3-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[1-(噻吩-3-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-羟基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[1-(1,3-噻唑-2-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[(4-吗啉-4-基苯基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(噁烷-4-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[5-(叔丁基氨基甲酰基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(5-甲基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(5-氨基甲酰基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲

基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(5-氰基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(5-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(2-环己基氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[3-[[甲基(氧杂环丁-3-基)氨基]甲基]苯基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(5-乙氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(4-吡咯烷-1-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(1-环戊基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(1-丁-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-丙-2-基氧基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(1-甲基哌啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(2,2-二甲基丙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(2,2-二甲基丙基)哌啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(1-甲基磺酰基-2,5-二氢吡咯-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(1-乙酰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸乙酯；

4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸2-甲基丙酯；

N-[5-[1-(3,3-二甲基丁基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(3,3-二甲基丁基)哌啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-氟吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(1-吡啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(5-氯嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲

基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

2-[4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]嘧啶-4-羧酸乙酯；

N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(二甲基氨基甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苯酯；

N-[4-氟-5-[1-[(2R,6S)-2,6-二甲基噁烷-4-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(环丁基甲氧基)吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(二乙基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-[2-(二甲基氨基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-[4-[5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-4-氧代丁酸；

4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯；

N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯；

3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯；

5-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯；

3-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(2-丁-2-基氧基吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(1-噁啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(1-噁啶-2-基-2,5-二氢吡咯-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]噁啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]噁啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,4,5,6-四氢噁啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]噁啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基噁啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-丙-2-基吗啉-4-基]噁啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-丙-2-基吗啉-4-基]噁啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)噁啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)噁啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基噁啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-7-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺；

N-[5-[2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)噁啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基噁啶-5-基)-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基噁啶-5-基)-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]噁啶-5-基]-2-[(3R,5R)-3,4,5-三

甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[甲基-[(3R)-氧杂环丁-3-基]氨基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[甲基-[(3R)-氧杂环丁-3-基]氨基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[甲基(噁烷-4-基)氨基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[甲基(噁烷-4-基)氨基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(二甲基氨基甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸乙酯；

N-[4-氟-5-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-氟-N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基哒嗪-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[4-[(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[5-(羟基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-甲基磺酰基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(5-氰基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三

甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-[5-[(二甲基氨基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[5-(吗啉-4-基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸2-甲基丙酯；

N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[5-(羟基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-[5-[(二甲基氨基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[5-(吗啉-4-基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(吡咯烷-1-羰基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(吡嗪-2-羰基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸2-甲基丙酯；

N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(1-甲基吡唑-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(4-氰基-1,3-噻唑-2-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-[5-[(二甲基氨基)甲基]嘧啶-2-基]-2,5-二氢吡咯-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[5-(吗啉-4-基甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-[5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]嘧啶-2-基]-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲

基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(1-甲基环丁酯)；

5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(1-甲基环丁酯)；

3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸(1-甲基环丁酯)；

N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡嗪-2-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[4-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3-甲基氧杂环丁-3-酯)；

5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3-甲基氧杂环丁-3-酯)；

3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸(3-甲基氧杂环丁-3-酯)；

N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(6-环丙基哒嗪-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(6-乙基哒嗪-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-

4-基]吡啶-3-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

N-环己基-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

N-环己基-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

N-环己基-4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

N-环己基-4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(环己基氨基)嘧啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-(甲基氨基)嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-(2-氰基嘧啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-哌嗪-1-基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(4-哌嗪-1-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]吡啶-3-基]氨基甲酸苄酯；

N-[4-氟-5-[1-(4-甲氧基苯甲酰)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(环己烷羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(吡嗪-2-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-甲基磺酰基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-(甲磺酰胺)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(5-氰基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(1-甲基磺酰基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(1-甲基磺酰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(5-氰基嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基嘧啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧

代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸丙-2-酯；

5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯；

4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-氟吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1-(吡咯烷-1-羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1-(吡咯烷-1-羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸1-甲基环丁酯；

(S)-3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸1-甲基环丁酯；

3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸3,3-二氟环丁酯；

(S)-3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸3,3-二氟环丁酯；

(S)-N-(5-(1-(2-氰基嘧啶-5-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(4-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(1,3-噁唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸乙酯；

4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(1-甲基环丁酯)；

N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[2,3-二氟-4-(2,4,4-三甲基戊-2-基氨基甲酰基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,

4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-(噁烷-4-基氧基)嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)；

4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)；

5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)；

5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)；

N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯；

5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯；

5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯；

N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[4-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-(6-哌嗪-1-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R,

5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[4-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺;和

N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-5-基)-2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

或其药学上可接受的盐。

11.一种药物组合物,其包含一种或多种根据权利要求1-10中任一项所述的式(Ib)的化合物、或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体和/或稀释剂。

12.根据权利要求11所述的药物组合物,其还包含其它治疗剂。

13.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制药业中在制备用于治疗通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的一种或多种疾病、紊乱或病症的药物中的用途。

14.根据权利要求13所述的用途,其中,所述疾病、紊乱或病症是肿瘤性疾病。

15.根据权利要求14所述的用途,其中,所述肿瘤性疾病是癌症。

16.根据权利要求15所述的用途,其中,所述癌症选自实体癌或白血病。

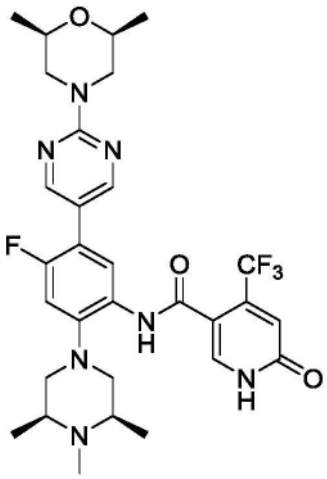
17.根据权利要求15所述的用途,其中,所述癌症选自白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、MLL融合淋巴瘤、原发性白血病和多发性骨髓瘤。

18.根据权利要求15所述的用途,其中,所述癌症选自白血病、黑素瘤、肺癌、膀胱癌、结肠癌、脑癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、神经母细胞瘤和肾癌。

19.根据权利要求15所述的用途,其中,所述癌症选自白血病、膀胱癌、前列腺癌、脑癌和神经母细胞瘤。

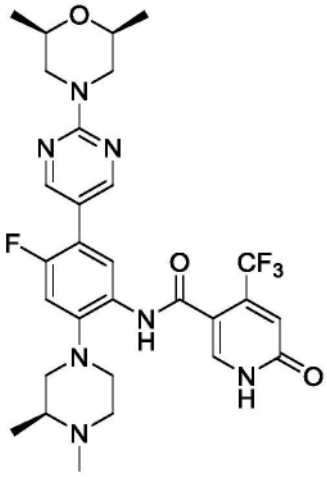
20.根据权利要求15所述的用途,其中,所述癌症选自膀胱癌、急性髓性白血病(AML)、胶质瘤、胶质母细胞瘤和MYCN扩增的神经母细胞瘤。

21.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是：



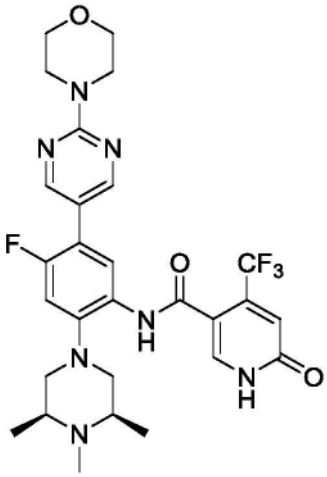
或其药学上可接受的盐。

22.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



或其药学上可接受的盐。

23.根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



或其药学上可接受的盐。

WDR5蛋白质-蛋白质结合的抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年3月1日提交的美国临时专利申请号62/301,673的优先权,其内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本申请涉及化合物,其制备方法,包含它们的组合物及其在治疗由WDR5与其结合配偶体(包括但不限于MLL1)之间的结合介导的疾病、紊乱和病症中的用途。

背景技术

[0004] 组蛋白是用于将DNA包装成核小体和组蛋白的共价修饰的最基本单位,例如甲基化、乙酰化和磷酸化,对于基因转录的调节起着重要作用[Nat.Rev.Mol.Cell Biol.2001,2:422-432;Cell 2007,128:693-705]。表观遗传学是指在胚胎发育和细胞分化期间控制基因组在不同细胞类型中如何获取的可遗传变化[Genes.Dev.2009;23:781-3]。这种能力允许细胞之间的功能特化,而不改变DNA序列。

[0005] 现在公认的是,组蛋白修饰的误调节在多种人类疾病中起关键作用,包括但不限于癌症[Cell.,2007,10:693-705;Nat.Rev.Cancer.,2010,10:457-469]。混合谱系白血病1(MLL1)蛋白是组蛋白H3赖氨酸4(H3K4)甲基转移酶,并且经常在一部分急性白血病中误调节[Trends Mol.Med.,2004,10:500-507,Cell.Stem.Cell.,2007,1:324-337]。MLL1本身具有较弱的H3K4甲基转移酶活性,但当MLL1存在于由MLL1、WD重复结构域5蛋白(WDR5)、缺失、小型或同源异型2样(ASH2L)和视网膜母细胞瘤结合蛋白5(RbBP5)组成的核心复合物中时,其酶活性显著增强。最近的研究已经清楚地表明,MLL1和WDR5蛋白之间的结合对于MLL1的活性是最佳的,但对于其它MLL家族成员的活性是不必要的,包括MLL2,MLL3和MLL4[Mol.Cell.,2014,53:247-261]。因此,阻断MLL1与WDR5的蛋白质-蛋白质结合可以特异性地抑制MLL1 H3K4甲基转移酶活性的活性,并且这种抑制具有治疗人类疾病的潜力,例如一部分急性白血病,其发展和进展取决于MLL1活性。

[0006] WDR5是所有六种哺乳动物组蛋白H3K4甲基转移酶的共同亚基[Dev.Biol.,2010,339(2):240-249]。WDR5具有334个氨基酸并含有7个典型的WD40重复结构域,每个长约40个氨基酸[Nat.Struct.Mol.Biol.,2009,16(7):678-680]。结构研究表明WD40重复形成七叶片螺旋桨折叠,每个叶片由四股反平行片组成。这种结构特性表明WDR5具有许多暴露表面,使其成为与其它蛋白质相互作用的有用衔接子。此外,下拉测定表明WDR5优选结合二甲基化组蛋白H3K4肽[Nat.Struct.Mol.Biol.,2009,16(7):678-680]。

[0007] 最近的两项研究表明WDR5在MLL1复合物中的重要作用。由MLL1蛋白中SET结构域旁边的氨基酸残基3762-3773组成的WDR5相互作用(WIN)基序被独立发现为介导MLL1与WDR5的结合[J.Biol.Chem.,2008,283(47):32158-32161;J.Biol.Chem.,2008,283(50):35258-35264]。具有WDR5的WIN基序肽的晶体结构显示了WIN基序(H3N-末端肽的类似物)通过采用310螺旋结构并将Arg3765插入中央通道以在β-螺旋桨的中心凹陷中与WDR5结合。因

此,MLL1和WDR5之间的结合由MLL1中WDR5和WIN基序(残基3762-3773)中明确定义的口袋介导。以前的研究表明了3残基肽,即Ac-A-R-A-NH2(Ki＝0.12mmol/L)与12残基WIN肽(Ki＝0.16mmol/L)对WDR5具有相同的结合亲和力[J.Med.Chem.,2010,53:5179-5185;J.Am.Chem.Soc.,2013,135:669-682]。

[0008] 因为WDR5是组蛋白甲基化、乙酰化和染色质重塑复合物的必要组分,虽然不希望受理论限制,但据信WDR5充当用于复杂组装的衔接蛋白。然而,它也可能导致其它生理现象。WDR5是用于病毒诱导的信号转导衔接子(VISA)相关复合物的组装或稳定性的重要组成部分,其在病毒引发的I型干扰素(IFN)和抗病毒先天免疫应答的诱导中起关键作用[Proc.Natl.Acad.Sci.U S A.,2010,107(2):815-820]。以前的研究表明,VISA位于线粒体的外膜上。有趣的是,这项研究表明,WDR5不仅像以前认为的那样位于细胞核中,而且还大量位于细胞质中。病毒感染导致WDR5从细胞核移位到位于VISA复合体的线粒体,其中它在VISA复合物的组装和稳定性中起作用。这些研究首次证明了WDR5的细胞质功能,特别是在病毒触发的信号传导中导致I型IFN的诱导[Proc.Natl.Acad.Sci.U S A.,2010,107(2):815-820]。

[0009] 白血病发生中的MLL1-WDR5复合物

[0010] 白血病的特征在于血液或骨髓中白细胞的异常增加。在所有类型的癌症中,白血病的发病率对于35岁以下的患者是最高的。超过70%的婴儿白血病患者携带涉及11号染色体的易位,导致MLL1基因与其它基因的融合[Nat.Rev.Cancer.,2007,7(11):823-833]。大约10%的成人急性髓性白血病(AML)患者中也发现了MLL1易位,这些患者之前用拓扑异构酶II抑制剂治疗其它类型的癌症[Nat.Rev.Cancer.,2007,7(11):823-833]。

[0011] MLL1是酿酒酵母基因Set1和果蝇基因Trx的人同源物。这些基因编码酶来催化H3K4的甲基化[Nat.Rev.Cancer.,2007,7(11):823-833]。组蛋白3在赖氨酸4(H3K4)上的三甲基化是活性基因转录的标志,并且该过程的改变经常引起基因表达模式的改变。MLL1易位还与涉及干细胞维持和发育的重要基因的转录改变有关,因此导致白血病发生。MLL1基因是在1991年首次在白血病患者中发现[Nat.Rev.Cancer.,2007,7(11):823-833]。MLL1基因的cDNA含有约12kb核苷酸,编码长度超过4000个氨基酸的肽。在细胞中,早熟的MLL1蛋白被taspase消化,产生两种肽:300kDa的N-末端片段和170kDa的C-末端片段。两种裂解的肽形成异二聚体,其与其它组分复合,包括WDR5、RBBP5、ASH2L和DPY30。在一些白血病患者中,染色体易位导致MLL1N-末端编码区的约4.2kb DNA与一些其它基因的融合[Cancer.Cell.,2003,4(3):197-207]。

[0012] MLL1融合蛋白的产生足以诱导白血病,这已经在动物模型中证明[Nat.Rev.Cancer.,2007,7(11):823-833]。在过去的二十年中,已经对MLL1融合介导的白血病的机制进行了广泛研究。MLL/SET1家族成员是“核心复合物”(WRAD2)的一部分时具有大部分酶活性,其包含与由WDR5、RbBP5,Ash2L和同源二聚体组成的亚复合物结合的含催化SET结构域的亚基。DPY-30MLL/SET1成员以完全活性与WRAD2结合的必要性是特定药物开发策略的基础,该策略试图破坏MLL/SET1亚基与WDR5之间的结合。最近在药理学上靶向MLL1催化活性的努力已集中于通过Win基序模拟肽和小分子肽模拟物破坏MLL1-WDR5结合的尝试[J.Med.Chem.,2010,53:5179-5185;J.Am.Chem.Soc.,2013,135:669-682;Mol Cell.,2014;53:247-261]。然而,与大多数基于肽的抑制剂一样,MLL1-WDR5肽抑制剂表现出的基

于细胞的活性差并且由于细胞渗透性和肽化学可能性(例如对肽酶的易感性)差而缺乏口服生物利用度。

[0013] WDR5在其它癌症中的作用

[0014] 膀胱癌

[0015] WDR5还在胚胎干细胞自我更新[Cell.2011;145(2):183-97]和上皮-间质转化[Mol.Cell.,2011;43(5):811-22]中发挥关键作用。最近的一项研究发现,蛋白H2A.Z在膀胱癌中过度表达,并通过将WDR5和Bromodomain PHD指纹转录因子(BPTF)募集到其靶基因来激活致癌转录[Epigenetics.Chromatin.,2013;6(1):34],暗示了WDR5可能在膀胱癌中起作用,尽管其在膀胱癌中的表达模式、作用和机制仍不清楚。通过免疫组织化学(IHC)测定,与正常组织相比,WDR5在膀胱癌组织中上调,并且与膀胱癌患者的晚期肿瘤阶段和总体存活相关。最近的一项研究发现,与正常组织相比,WDR5在前列腺癌组织中过度表达[Mol.Cell.,2014May 22;54(4):613-25]。总之,WDR5的高表达水平可以作为膀胱癌的新型分子标志物。

[0016] WDR5沉默减少乳腺癌和前列腺癌中的细胞生长[Mol.Cell.,2014,54(4):613-25;Cell Rep.,2013 5(2):302-13],但体内的详细机制和作用尚不清楚。通过功能的获得或丧失,发现WDR5在体外促进膀胱癌细胞增殖和体内肿瘤生长,并且沉默WDR5主要诱导G0/G1期细胞周期停滞。细胞周期受细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖性激酶的调节。细胞周期蛋白E1和细胞周期蛋白E2调节G1至S期转变,而细胞周期蛋白B1调节G2至M期转变。此外,细胞周期蛋白E与高级别、高阶段和浸润性膀胱癌相关[Cell.Cycle.,2012;11(7):1468-76;Am.J.Pathol.,2000;157(3):787-94]。UHMK1(也称为KIS)在白血病中过表达并促进G1至S期转变[Leuk.Res.,2008;32(9):1358-65]。在机制上,WDR5敲低抑制细胞周期蛋白E1、细胞周期蛋白E2和UHMK1导致G0/G1期细胞周期停滞,这可能干扰细胞周期蛋白B1下调对G2至M期转变的影响。另外的研究表明MLL1(MLL/SET1复合物的核心成分)的敲低通过降低细胞周期蛋白B的表达并诱导G2/M期细胞周期停滞来抑制HeLa细胞增殖[Oncogene.2013;32(28):3359-70]。这些数据表明WDR5通过调节细胞周期在体外和体内促进膀胱癌细胞增殖,但其作用和机制与MLL1不同。

[0017] 据信WDR5在癌症干细胞(CSC)中起作用。CSC是肿瘤细胞的小亚群,可以自我更新并分化成多个谱系,并具有强大的肿瘤起始能力。已经在许多恶性肿瘤中广泛鉴定了CSC,并且Chan等人发现了CSC在膀胱癌中的存在[Proc.Natl.Acad.Sci.U S A.,2009;106(33):14016-21]。一些研究已经发现球形培养是富集癌症干细胞的有效方法[Cell.2007;131(6):1109-23;Urol Oncol.2012;30(3):314-8]。观察到WDR5和多能性转录因子在UM-UC-3和T24球体中上调。通过功能的获得或丧失,证明了WDR5在体外促进UM-UC-3和T24细胞自我更新并上调同源框蛋白转录因子Nanog。新出现的证据表明,Nanog在低分化肿瘤中过度表达,并与患有不同类型癌症(包括膀胱癌)的患者的生存结果不佳相关[Nat.Genet.,2008;40(5):499-507;Onco.Targets.Ther.,2013;6:1207-20]。此外,Nanog在CSC自我更新和靶向中起作用。Nanog已经在几种类型的癌症中显示出有希望的治疗潜力[Cell Stem Cell.2011;9(1):50-63;Oncogene.2013;32(37):4397-405]。WDR5通过介导其启动子H3K4me3水平直接激活Nanog。最近的研究结果表明,WDR5通过调节Nanog在膀胱癌细胞的自我更新中起作用。

[0018] 进一步的研究已经证明WDR5沉默增加了细胞凋亡并降低了膀胱癌细胞对顺铂的抗性。相反,WDR5的过表达增强了对顺铂的化学抗性。此外,WDR5通过H3K4me3直接调节凋亡蛋白MCL1[FEBS Lett.2010;584(14):2981-9;Sci Rep.2014;4:6098]和BIRC3[Expert Opin Ther Targets.2009;13(11):1333-45]的重要抑制剂。

[0019] 总之,WDR5在膀胱癌中上调,并且通过H3K4me3激活一系列癌基因来促进膀胱癌细胞增殖、自我更新和化学抗性。因此,WDR5是膀胱癌的潜在生物标志物,也是药物开发的有希望的靶标[Sci Rep.2015;5:8293,Genom Data.2015;5:27-9.]。

[0020] 急性髓性白血病(AML)

[0021] CEBPA基因在9%患有急性髓性白血病(AML)的患者中发生突变。短(30kDa)CCAAT-增强子结合蛋白-α(C/EBPα)翻译同种型(称为p30)的选择性表达代表AML中最常见的CEBPA突变类型。引起p30介导的转化的分子机制仍未完全了解。最近的研究表明,C/EBPαp30,而不是正常的p42同种型,优先与WDR5相互作用,WDR5是SET/MLL(SET-结构域/混合谱系白血病)组蛋白-甲基转移酶复合物的关键组分。因此,p30结合的基因组区域富含MLL依赖性H3K4me3标记。自我更新的p30依赖性增加和髓样分化的抑制需要WDR5,因为后者的下调抑制增殖并恢复p30依赖性AML模型中的分化。WDR5-MLL结合的小分子抑制剂选择性地抑制表达p30的人AML细胞中的增殖和诱导分化,这揭示了p30依赖性转化的机制并建立p30辅因子WDR5作为CEBPA突变体AML中的治疗靶标[Nat Chem Biol.2015;11(8):571-8]。

[0022] MYCN扩增的神经母细胞瘤

[0023] 神经母细胞瘤中的MYCN基因扩增驱动基因表达程序,其与侵袭性疾病强烈相关。机械地,组蛋白H3赖氨酸4(H3K4)在靶基因启动子处的三甲基化是待制定的该转录程序的先决条件。WDR5是一种组蛋白H3K4呈递物,已发现其在H3K4三甲基化中具有重要作用。因此,在该研究中,研究了WDR5介导的H3K4三甲基化与神经母细胞瘤细胞中的N-Myc转录程序之间的关系。N-Myc在神经母细胞瘤细胞中上调WDR5表达。基因表达分析显示WDR5靶基因包括在启动子如MDM2上具有MYC结合元件的那些。WDR5显示为在MDM2启动子处与N-Myc而不是p53形成蛋白质复合物,导致组蛋白H3K4三甲基化和MDM2转录的激活[Cancer Res 2015;75(23);5143-54]。RNAi介导的WDR5减弱上调野生型而非突变型p53的表达,这是与生长抑制和凋亡相关的作用。类似地,WDR5的小分子拮抗剂降低神经母细胞瘤细胞中的N-Myc/WDR5复合物形成、N-Myc靶基因表达和细胞生长。在MYCN转基因小鼠中,与正常神经节细胞相比,WDR5在癌前神经节和神经母细胞瘤细胞中过表达。临床上,神经母细胞瘤标本中WDR5水平升高是整体生存率较差的独立预测因子。总体而言,这些结果将WDR5鉴定为N-Myc调节的转录激活和肿瘤发生的相关辅因子,并且作为MYCN扩增的神经母细胞瘤的新治疗靶标[Cancer Res 2015;75(23);5143-54,Mol Cell.2015;58(3):440-52.]。

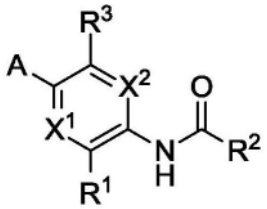
发明内容

[0024] 如背景中所述的结构特征表明WDR5-MLL结合是理想的药物靶标。因此,与WDR5蛋白结合并与WDR5相互作用配偶体竞争结合的试剂可以逆转含WDR5的复合物的转录活性。考虑到通常与抑制蛋白质-蛋白质相互作用相关的挑战,以及目前治疗WDR5驱动的肿瘤类型(例如白血病和膀胱癌)的需要,进行了包括虚拟筛查、重点文库筛选和传统结构活性关系(SAR)研究的补充方法。这些研究导致鉴定出抑制WDR5蛋白质-蛋白质结合的化合物。此外,

结构-活性关系研究表明,特定的化学特征有助于延长这些化合物与WDR5结合的停留时间。研究表明,可以将更长的停留时间设计到WDR5抑制剂中,并有助于在血液和实体肿瘤中观察到的配体诱导的抗增殖作用。

[0025] 已经制备了一类新的式(I)化合物,其显示出对WDR5-MLL1蛋白质-蛋白质结合的有效破坏,因此可用于治疗癌症和其它WDR5介导的疾病、紊乱和病症。

[0026] 因此,在一个方面,本申请包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:

[0027] 

(I)

[0028] 其中:

[0029] R^1是杂环烷基,其是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、OR^4、SR^4、NR^5R^6、C_{1-6}亚烷基OR^4、C_{1-6}亚烷基SR^4和C_{1-6}亚烷基NR^5R^6的取代基取代,条件是R^1包含至少一个碱性氮原子;

[0030] R^2选自C_{6-10}芳基和杂芳基,R^2是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、=S、OR^7、SR^7和NR^8R^9的取代基取代;

[0031] R^3选自C_{6-10}芳基、杂芳基和杂环烷基,R^3是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、=S、OR^{10}、SR^{10}、SO_2R^{10}、$NR^{11}R^{12}$、R^{13}、C_{1-6}亚烷基R^{13}、C_{1-6}亚烯基R^{13}、OC_{1-6}亚烷基R^{13}、SC_{1-6}亚烷基R^{13}、C_{1-6}亚烷基$NR^{11}R^{12}$、C_{1-6}亚烷基OR^{10}、C_{1-6}亚烷基SR^{10}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{11}R^{12}$、SC_{1-6}亚烷基$NR^{11}R^{12}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{10}、SC_{1-6}亚烷基OR^{10}、OC_{1-6}亚烷基SR^{10}、SC_{1-6}亚烷基SR^{10}、C(O)OR^{10}、C(S)OR^{10}、C(S)$NR^{11}R^{12}$和C(O)$NR^{11}R^{12}$的取代基取代;

[0032] R^4选自H、C_{1-6}烷基C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基和C(O)C_{1-6}氟烷基;

[0033] R^5和R^6独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、杂环烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NHC_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2HNC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基和C_{1-6}亚烷基C_{3-6}环烷基,或R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环,其是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、OH、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OC_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)NHC_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2HNC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基和C_{1-6}亚烷基C_{3-6}环烷基的取代基取代;

[0034] R^7选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基和C(O)C_{1-6}烷基;

[0035] R^8和R^9独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基和C(O)C_{1-6}烷基,或R^8和R^9与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环,其是未取代的或被一个或多个选自卤素、OH、CN、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基和OC_{1-6}氟烷基的取代基取代;

[0036] R^{10}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基,并且是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、OR^{14}、SR^{14}、$NR^{15}R^{16}$、C_{1-6}烷

基、C(O)R^{14}、C(O)OR^{14}、C(O)$NR^{15}R^{16}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{14}、C_{1-6}亚烷基OR^{14}、C_{1-6}亚烷基SR^{14}和C_{1-6}亚烷基$NR^{15}R^{16}$的取代基取代；

[0037] R^{11}和R^{12}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{1-10}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{6-10}芳基、C(O)C_{3-10}环烷基、C(O)杂芳基、C(O)杂环烷基、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)OC_{1-6}氟烷基、C(O)OC_{6-10}芳基、C(O)OC_{3-10}环烷基、C(O)O杂芳基、C(O)O杂环烷基、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)NHC_{1-6}氟烷基、C(O)NHC_{6-10}芳基、C(O)NHC_{3-10}环烷基、C(O)NH杂芳基、C(O)NH杂环烷基、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}氟烷基、SO_2C_{6-10}芳基、SO_2C_{3-10}环烷基、SO_2杂芳基、SO_2杂环烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，R^{11}和R^{12}各自独立地是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、OR^{14}、SR^{14}、$NR^{15}R^{16}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{14}、C(O)OR^{14}、C(O)$NR^{15}R^{16}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{14}、C_{1-6}亚烷基OR^{14}、C_{1-6}亚烷基SR^{14}和C_{1-6}亚烷基$NR^{15}R^{16}$的取代基取代，或

[0038] R^{11}和R^{12}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、CN、OR^{14}、SR^{14}、$NR^{15}R^{16}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{14}、C(O)OR^{14}、C(O)$NR^{15}R^{16}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基R^{14}、C_{1-6}亚烷基OR^{14}、C_{1-6}亚烷基SR^{14}和C_{1-6}亚烷基$NR^{15}R^{16}$的取代基取代；

[0039] R^{13}选自C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{6-10}芳基、C(O)C_{3-10}环烷基、C(O)杂芳基、C(O)杂环烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基和C_{6-10}芳基，并且R^{13}是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、CN、OR^{14}、SR^{14}、$NR^{15}R^{16}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{14}、C(O)OR^{14}、C(O)$NR^{15}R^{16}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{14}、C_{1-6}亚烷基OR^{14}、C_{1-6}亚烷基SR^{14}和C_{1-6}亚烷基$NR^{15}R^{16}$的取代基取代，

[0040] R^{14}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且R^{14}是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代；

[0041] R^{15}和R^{16}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且R^{15}和R^{16}各自是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷

基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代,或

[0042] R^{15}和R^{16}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环,其是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代;

[0043] X^1和X^2各自独立地选自CR^{17}和N;

[0044] R^{17}选自H、F、C_{1-6}烷基和C_{1-6}氟烷基;

[0045] A是F,并且

[0046] 所有烷基和亚烷基任选地被氟取代。

[0047] 在另一方面,本申请包括一种组合物,其包含一种或多种本申请化合物和载体。

[0048] 在另一方面,本申请包括用于抑制生物样品或患者细胞中WDR5与其结合配偶体结合的方法,包括将有效量的一种或多种本申请化合物施用于细胞。

[0049] 本申请还包括治疗通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症的方法,包括将治疗有效量的一种或多种本申请化合物施用于有需要的受试者。在本申请的一个实施方式中,通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症是癌症。

[0050] 根据以下详细描述,本申请的其它特征和优点将变得显而易见。然而,应该理解,详细描述和具体实例虽然表明本申请的实施方式,但是仅以说明的方式给出,并且权利要求的范围不应受这些实施方式的限制,而应给予与整个描述一致的最广泛解释。

附图说明

[0051] 现在将参考附图更详细地描述本申请的实施方式,其中:

[0052] 图1说明了WDR5作为多种复合物和相关生物过程中的衔接蛋白。

具体实施方式

[0053] I.定义

[0054] 除非另有说明,否则本章和其它章节中描述的定义和实施方式旨在适用于本文所述的本申请的所有实施方式和方面,如本领域技术人员将理解的,它们是适合的。

[0055] 本文所用的术语“本申请化合物”等是指式I化合物,包括Ia、Ib、Ic和Id的化合物,和其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[0056] 本文所用的术语“本申请的组合物”等是指包含一种或多种式I化合物的组合物(例如药物组合物),包括式Ia、Ib、Ic和/或Id的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合

物。

[0057] 本文所用的术语“和/或”是指单独或组合地存在或使用所列项目。实际上，该术语意味着使用或存在所列项目中的“至少一个”或“一个或多个”。关于其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，术语“和/或”是指本申请化合物作为单独的盐和水合物，以及例如本申请化合物的溶剂合物盐的组合存在。

[0058] 如在本申请所用，单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代，除非内容另有明确说明。例如，包括“化合物”的实施方式应理解为用一种化合物、或两种或更多种其它化合物呈现某些方面。

[0059] 在包含“其它”或“第二”组分(例如其它或第二化合物)的实施方式中，如本文所用的第二组分在化学上不同于另一组分或第一组分。“第三”组分与另一组分、第一组分和第二组分不同，并且进一步列举的或“其它”组分类似地不同。

[0060] 如本申请和权利要求所用，词语“包含”(以及任何形式的包含)、“具有”(以及任何形式的具有)、“包括”(以及任何形式的包括)或“含有”(以及任何形式的含有)是包容性的或开放式的，不排除其它未列举的要素或流程步骤。

[0061] 本文所用的术语“由.....组成”及其衍生词旨在是指定所述特征、要素、组分、组、整数和/或步骤的存在的封闭术语，并且还排除其它未说明的特征、要素、组分、组、整数和/或步骤的存在。

[0062] 如本文所用，术语“基本上由.....组成”旨在指定所述特征、要素、组分、组、整数和/或步骤的存在以及不会对这些特征、要素、组分、组、整数和/或步骤的基础和新特性产生重大影响的那些。

[0063] 本文所用的术语“合适的”是指特定化合物或条件的选择将取决于待进行的特定合成操作、待转化分子的特性和/或该化合物的特定用途，但选择将完全在本领域技术人员的技能范围内。

[0064] 在本申请的实施方式中，本文描述的化合物可以具有至少一个不对称中心。当化合物具有多于一个不对称中心时，它们可以作为非对映异构体存在。应理解，所有这些异构体及其任何比例的混合物都包括在本申请的范围内。应进一步理解，虽然化合物的立体化学可以如本文所列的任何给定化合物所示，但此类化合物也可以含有一定量(例如，小于20％，合适地小于10％，更合适地小于5％)的具有替代的立体化学的本申请化合物。意图是作为分离的、纯的或部分纯化的光学异构体或其外消旋混合物的任何光学异构体都包括在本申请的范围内。

[0065] 本申请化合物还可以以不同的互变异构形式存在，并且意图是该化合物形成的任何互变异构形式以及其混合物都包括在本申请的范围内。

[0066] 本申请化合物还可以以不同的多晶型存在，并且预期形成的任何多晶型物或其混合物包括在本申请的范围内。

[0067] 本说明书涉及本领域技术人员使用的许多化学术语和缩写。然而，为了清楚和一致，提供了所选术语的定义。

[0068] 本文所用的术语“约”、“基本上”和“近似”是指修饰术语的合理偏差量，使得最终结果不会显著改变。如果该偏差不会否定其修饰的词的含义或除非上下文对本领域技术人员另有暗示，这些程度术语应被解释为包括修饰术语的至少±5％的偏差。

[0069] 本文所用的关于本文公开的反应或工艺步骤的表述“进行到足够程度”是指反应或工艺步骤进行到使原料或底物向产物的转化最大化的程度。当转化率大于约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100％时，可以使原料或底物转化为产物最大化。

[0070] 本文所用的术语“碱性氮”是指具有可用于参与与氢原子相互作用的孤对电子的氮原子。在一个实施方式中，相互作用是氢键、离子键或共价键。通常，碱性氮原子将是伯、仲或叔烷基胺氮原子，是直链、支链或环状基团。在一些实施方式中，碱性氮原子的共轭酸的pKa将大于约8-10。

[0071] 本文所用的术语“烷基”，无论是单独使用还是作为另一基团的一部分使用，是指直链或支链的饱和烷基。引用的烷基中可能的碳原子数由前缀“C_{n1-n2}”表示。例如，术语C_{1-10}烷基是指具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的烷基。

[0072] 术语“亚烷基”，无论其单独使用还是作为另一基团的一部分使用，是指直链或支链的饱和亚烷基，即在其两个末端含有取代基的饱和碳链。引用的亚烷基中可能的碳原子数由前缀“C_{n1-n2}”表示。例如，术语C_{2-6}亚烷基是指具有2、3、4、5或6个碳原子的亚烷基。

[0073] 本文所用的术语“烯基”，无论是单独使用还是作为另一基团的一部分使用，是指含有至少一个双键的直链或支链不饱和烷基。引用的亚烷基中可能的碳原子数由前缀“C_{n1-n2}”表示。例如，术语C_{2-6}烯基是指具有2、3、4、5或6个碳原子和至少一个双键的烯基。

[0074] 本文所用的术语“氟烷基”是指其中一个或多个(包括所有)氢原子被氟原子取代的烷基。在一个实施方式中，氟烷基包含至少一个-CHF_2基团。在另一个实施方式中，氟烷基包含至少一个-CF_3基团。

[0075] 本文所用的术语“氟取代的”是指其中一个或多个(包括所有)氢原子被氟原子取代的化学基团。

[0076] 本文所用的术语“环烷基”，无论是单独使用还是作为另一基团的一部分使用，是指含有许多碳原子和一个或多个环的饱和碳环基团。引用的环烷基中可能的碳原子数由数字前缀“C_{n1-n2}”表示。例如，术语C_{3-10}环烷基是指具有3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子的环烷基。

[0077] 本文使用的术语“芳基”，无论其单独使用还是作为另一基团的一部分使用，是指含有6至20个碳原子和至少一个芳族环的环状基团。在本申请的一个实施方式中，芳基含有6、9或10个碳原子，例如苯基、茚满基或萘基。

[0078] 本文所用的术语“杂环烷基”，无论其单独使用还是作为另一基团的一部分使用，是指含有3至20个原子，合适地3至10个原子和至少一个非芳族环的环状基团，其中一个或多个原子是选自O、S、S(O)、SO_2、N、NH和NC_{1-6}烷基，合适地O、S、N、NH和NC_{1-6}烷基的杂原子。杂环烷基是饱和的或不饱和的(即含有一个或多个双键)并含有一个或多于一个环(即多环)。当杂环烷基含有多于一个环时，环可以通过键稠合、桥接、螺旋或连接。当杂环烷基含有前缀C_{n1-n2}时，该前缀表示相应碳环基团中的碳原子数，其中一个或多个，合适地1至5个环原子被如上定义的杂原子取代。

[0079] 与第二环基团“稠合”的第一环基团是指第一环和第二环在它们之间共享至少两个原子。

[0080] 本文所用的术语“杂芳基”是指含有5至20个原子，合适地5至10个原子、至少一个

芳环和至少一个选自O、S、S(O)、SO_2、N、NH和NC_{1-6}烷基，合适地O、S、N、NH和NC_{1-6}烷基的杂原子的环状基团。杂芳基含有一个或多于一个环(即多环)。当杂芳基含有多于一个环时，环可以通过键稠合、桥接、螺旋或连接。当杂芳基含有前缀C_{n1-n2}时，该前缀表示相应碳环基团中的碳原子数，其中一个或多个、适当地1至5个环原子被如上定义的杂原子取代。

[0081] 如“可用氢原子”或“可用原子”中的术语“可用”是指本领域技术人员已知能够被取代基取代的原子。

[0082] 本文所用的术语“卤代”或“卤素”，无论是单独使用还是作为另一基团的一部分使用，是指卤原子并包括氟、氯、溴和碘。

[0083] 本文所用的术语“胺”或“氨基”，无论是单独使用还是作为另一基团的一部分使用，是指通式NRR′的基团，其中R和R′各自独立地选自氢和烷基，例如C_{1-6}烷基。

[0084] 本文所用的术语“atm”是指大气。

[0085] 本文所用的术语“MS”是指质谱法。

[0086] 本文所用的术语“aq.”是指水性的。

[0087] 本文所用的DCM是指二氯甲烷。

[0088] 本文所用的DIPEA是指N,N-二异丙基乙胺

[0089] 本文所用的DMF是指二甲基甲酰胺。

[0090] 本文所用的DMSO是指二甲基亚砜。

[0091] 本文所用的EtOAc是指乙酸乙酯。

[0092] 本文所用的HATU是指1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化六氟磷酸盐。

[0093] 本文所用的MeOH是指甲醇。

[0094] 本文所用的MeCN是指乙腈。

[0095] 本文所用的HCl是指盐酸。

[0096] 本文所用的TFA是指三氟乙酸。

[0097] 本文所用的TBAF是指四正丁基氟化铵。

[0098] 本文所用的CsF是氟化铯。

[0099] 本文所用的μ波是指微波反应容器。

[0100] 本文所用的SnAr表示亲核芳族取代。

[0101] 本文所用的LCMS是指液相色谱-质谱法。

[0102] 本文所用的术语“保护基团”或“PG”等是指保护或掩蔽分子的反应性部分以防止分子的那些反应性部分中的副反应，同时操纵或反应分子的不同部分的化学部分。在操作或反应完成后，在不降解或分解分子的剩余部分的条件下去除保护基团。本领域技术人员可以选择合适的保护基团。许多常规保护基团是本领域已知的，例如在“Protective Groups in Organic Chemistry”McOmie,J.F.W.Ed.,Plenum Press,1973中，在Greene,T.W.和Wuts,P.G.M.,“Protective Groups in Organic Synthesis”,John Wiley&Sons,3rd Edition,1999中，以及和在Kocienski,P.Protecting Groups,3rd Edition,2003,Georg Thieme Verlag(The Americas)中所述的。

[0103] 本文所用的术语“受试者”包括动物界的所有成员，包括哺乳动物，并且适当地指人。因此，本申请的方法适用于人类治疗和兽医应用。在一个实施方式中，受试者是哺乳动

物。在另一个实施方式中，受试者是人。

[0104] 术语“药学上可接受的”意指与受试者(例如人)的治疗相容。

[0105] 术语“药学上可接受的载体”是指与活性成分混合的无毒溶剂、分散剂、赋形剂、佐剂或其它材料，以允许形成药物组合物，即能够施用于受试者的剂型。

[0106] 术语“药学上可接受的盐”是指酸加成盐或碱加成盐，其适合于或与受试者的治疗相容。

[0107] 适合于或与受试者的治疗相容的酸加成盐是任何碱性化合物的任何无毒有机或无机酸加成盐。形成酸加成盐的碱性化合物包括例如包含胺基的化合物。形成合适盐的示例性无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸，以及酸性金属盐，例如正磷酸氢钠和硫酸氢钾。形成合适盐的示例性有机酸包括单羧酸、二羧酸和三羧酸。这种有机酸的示例是例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、扁桃酸、水杨酸、2-苯氧基苯甲酸、对甲苯磺酸和其它磺酸如甲磺酸、乙磺酸和2-羟基乙磺酸。在一个实施方式中，形成单酸盐或二酸盐，并且这些盐以水合、溶剂化或基本上无水的形式存在。通常，酸加成盐更易溶于水和各种亲水性有机溶剂，并且与其游离碱形式相比通常表现出更高的熔点。适当盐的选择标准对于本领域技术人员来说是已知的。可以使用其它非药学上可接受的盐，例如但不限于草酸盐，例如用于分离实验室用途的化合物，或随后转化成药学上可接受的酸加成盐。

[0108] 适合于或与受试者的治疗相容的碱加成盐是任何酸性化合物的任何无毒有机或无机碱加成盐。形成碱加成盐的酸性化合物包括例如包含羧酸基团的化合物。形成合适盐的示例性无机碱包括氢氧化锂、钠、钾、钙、镁或氢氧化钡以及氨。形成合适盐的示例性有机碱包括脂族、脂环族或芳族有机胺，例如异丙胺、甲胺、三甲胺、甲基吡啶、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、氢化胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶和多胺树脂等。示例性的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。[参见例如S.M.Berge等人，"Pharmaceutical Salts," J.Pharm.Sci.1977,66,1-19]。选择合适的盐可能是有用的，例如，使得化合物中其它地方的酯官能团(如果有的话)不被水解。合适的盐的选择标准对于本领域技术人员来说是已知的。

[0109] 本文所用的术语“溶剂合物”是指化合物，或化合物的盐或前药，其中合适溶剂的分子掺入晶格中。合适的溶剂在施用剂量下是生理学上可耐受的。合适溶剂的实例是乙醇和水等。当水是溶剂时，该分子被称为“水合物”。本申请化合物的溶剂合物的形成将根据化合物和溶剂合物而变化。通常，通过将化合物溶解在适当的溶剂中并通过冷却或使用抗溶剂分离溶剂合物来形成溶剂合物。通常在环境条件下干燥或共沸溶剂合物。本领域技术人员可以选择形成特定溶剂合物的合适条件。

[0110] 如本文所用并且如本领域所熟知的，术语“治疗”是指获得有益或期望结果(包括临床结果)的方法。有益或期望的临床结果包括但不限于减轻或改善一种或多种症状或病症，减轻疾病程度，稳定(即不恶化)疾病状态，预防疾病传播，延迟或减缓疾病进展，改善或缓解疾病状态，减少和缓解疾病复发(无论是部分还是全部)，无论是可检测的还是不可检

测的。如果不接受治疗，“治疗”还意味着与预期存活相比延长存活。如本文所用的“治疗”还包括预防性治疗。例如，可以治疗患有早期癌症的受试者以预防进展，或者可以用本申请化合物或组合物治疗缓解的受试者以预防复发。治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的一种或多种本申请化合物，并任选地由单次施用组成，或者可选地包括一系列施用。例如，本申请化合物以至少每周一次施用。然而，在另一个实施方式中，化合物以每两周、三周或一个月约一次施用于受试者。在另一个实施方式中，化合物以每周约一次至每日约一次施用。在另一个实施方式中，化合物以每天2、3、4、5或6次施用。治疗期的长度取决于多种因素，例如疾病的严重程度，病症或病症，受试者的年龄，本申请化合物的浓度和/或活性，和/或其组合。还应理解，用于治疗的化合物的有效剂量可以在特定治疗方案的过程中增加或减少。通过本领域已知的标准诊断测定可以得到剂量的变化并且变得明显。在某些情况下，需要长期施用。例如，化合物以足以治疗受试者的量和持续时间施用于受试者。

[0111] “减轻”疾病、紊乱或病症意味着与不治疗疾病、紊乱或病症相比，疾病、紊乱或病症的程度和/或不良临床表现减慢和/或进展的时间过程减慢或延长。

[0112] 本文所用的术语“预防”或“预防性”或其同义词是指患者变得患有疾病、紊乱或病症或表现出与疾病相关的疾病、紊乱或病症的风险或概率降低。

[0113] 本文所用的“疾病”、“紊乱”或“病症”是指通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体，特别是MLL1之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症，特别是使用WDR5蛋白抑制剂，例如本文所述应用的化合物。

[0114] 本文所用的术语“通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗”意指待治疗的疾病、紊乱或病症直接或间接地受影响于、受调节于和/或具有某些生物学基础，包括WDR5结合至其结合配偶体例如MLL1的，特别是增加的WDR5结合。这种生物学基础包括例如WDR5和/或MLL1基因过表达或蛋白质的WDR5和/或MLL1蛋白过积累或过表达，这是WDR5介导的和/或MLL1基因表达的前体的产物。在精制的背景中，“通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗”是指通过抑制WDR5和MLL1之间的结合而介导的作用。在更广泛的背景下，“通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗”可以包括由组蛋白3赖氨酸4(H3K4)残基的异常甲基化引起的大量疾病，例如异常WDR5和/或MLL1活性引起的。如本文所用，WDR5是指鉴定为GenBank登录号NM_017588的蛋白质[J.Biol.Chem.2001,276(49),46515-46522]和包括该序列和更短版本的同种型。类似地，在任何蛋白质数据库中表征和描述了其它WDR5蛋白。如本文所用，MLL1是指鉴定为GenBank登录号NM_005933的蛋白质[Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.1991,88(23),10735-10739;DNA Cell Biol.1995,14(6),475-483]和包含该序列和更短版本的同种型。类似地，在任何蛋白质数据库中表征和描述了其它MLL1蛋白质。

[0115] 本文所用的术语“结合”是指两种实体(例如两种蛋白质)之间的任何相互作用，其导致功能效应。

[0116] 如本文所用，术语“有效量”或“治疗有效量”是指一种或多种本申请化合物的量，其在达到期望结果所需的剂量和时间段内是有效的。例如，在治疗通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症的背景下，有效量是例如与不施用一种或多种化合物的抑制相比增加所述抑制的量。在一个实施方式中，有效量根据诸如受试者的疾病状态，年龄，性别和/或体重等因素而变化。在另一个实施方式中，对应于有

效量的给定一种或多种化合物的量将根据因素而变化，例如给定的药物或化合物，药物制剂，施用途径，疾病、紊乱或病症的类型以及所治疗的受试者的身份等，但仍然可以由本领域技术人员常规确定。

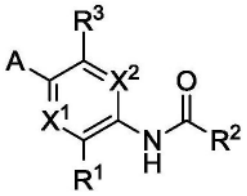
[0117] 本文所用的术语“施用”是指将治疗有效量的一种或多种本申请化合物或组合物施用于细胞、组织、器官或受试者。

[0118] 本文所用的术语“肿瘤病症”是指以具有自主生长或复制能力的细胞为特征的疾病、紊乱或病症，例如以增殖性细胞生长为特征的异常状态或病症。本文所用的术语“肿瘤”是指由患有肿瘤性疾病的受试者中的细胞的异常生长和/或分裂产生的大量组织。肿瘤可以是良性的(例如子宫肌瘤和黑素细胞痣)、可能恶性的(例如原位癌)或恶性的(即癌症)。示例性肿瘤疾病包括所谓的实体瘤和液体肿瘤，包括但不限于癌、肉瘤、转移性疾病(例如由前列腺引起的肿瘤)、造血性肿瘤疾病(例如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤和其它恶性浆细胞疾病)、转移性肿瘤和其它癌症。

[0119] 本文所用的术语“癌症”是指细胞增殖性疾病状态。

[0120] II.本申请化合物和组合物

[0121] 本申请包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物：

[0122] 

(I)

[0123] 其中：

[0124] R^1是杂环烷基，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、OR^4、SR^4、NR^5R^6、C_{1-6}亚烷基OR^4、C_{1-6}亚烷基SR^4和C_{1-6}亚烷基NR^5R^6的取代基取代，条件是R^1包含至少一个碱性氮原子；

[0125] R^2选自C_{6-10}芳基和杂芳基，R^2是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、=S、OR^7、SR^7和NR^8R^9的取代基取代；

[0126] R^3选自C_{6-10}芳基、杂芳基和杂环烷基，R^3是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、=S、OR^{10}、SR^{10}、SO_2R^{10}、$NR^{11}R^{12}$、R^{13}、C_{1-6}亚烷基R^{13}、C_{1-6}亚烯基R^{13}、OC_{1-6}亚烷基R^{13}、SC_{1-6}亚烷基R^{13}、C_{1-6}亚烷基$NR^{11}R^{12}$、C_{1-6}亚烷基OR^{10}、C_{1-6}亚烷基SR^{10}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{11}R^{12}$、SC_{1-6}亚烷基$NR^{11}R^{12}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{10}、SC_{1-6}亚烷基OR^{10}、OC_{1-6}亚烷基SR^{10}、SC_{1-6}亚烷基SR^{10}、C(O)OR^{10}、C(S)OR^{10}、C(S)$NR^{11}R^{12}$和C(O)$NR^{11}R^{12}$的取代基取代；

[0127] R^4选自H、C_{1-6}烷基C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基和C(O)C_{1-6}氟烷基；

[0128] R^5和R^6独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、杂环烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NHC_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2HNC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基和C_{1-6}亚烷基C_{3-6}环烷基，或R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、OH、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OC_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)NHC_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2HNC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基和C_{1-6}亚烷基C_{3-6}环烷基的取代基取代；

[0129] R^7选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基和C(O)C_{1-6}烷基；

[0130] R^8和R^9独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基和C(O)C_{1-6}烷基，或R^8和R^9与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、OH、CN、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基和OC_{1-6}氟烷基的取代基取代；

[0131] R^{10}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、OR^{14}、SR^{14}、$NR^{15}R^{16}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{14}、C(O)OR^{14}、C(O)$NR^{15}R^{16}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{14}、C_{1-6}亚烷基OR^{14}、C_{1-6}亚烷基SR^{14}和C_{1-6}亚烷基$NR^{15}R^{16}$的取代基取代；

[0132] R^{11}和R^{12}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{1-10}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{6-10}芳基、C(O)C_{3-10}环烷基、C(O)杂芳基、C(O)杂环烷基、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)OC_{1-6}氟烷基、C(O)OC_{6-10}芳基、C(O)OC_{3-10}环烷基、C(O)O杂芳基、C(O)O杂环烷基、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)NHC_{1-6}氟烷基、C(O)NHC_{6-10}芳基、C(O)NHC_{3-10}环烷基、C(O)NH杂芳基、C(O)NH杂环烷基、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}氟烷基、SO_2C_{6-10}芳基、SO_2C_{3-10}环烷基、SO_2杂芳基、SO_2杂环烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，R^{11}和R^{12}各自独立地是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、OR^{14}、SR^{14}、$NR^{15}R^{16}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{14}、C(O)OR^{14}、C(O)$NR^{15}R^{16}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{14}、C_{1-6}亚烷基OR^{14}、C_{1-6}亚烷基SR^{14}和C_{1-6}亚烷基$NR^{15}R^{16}$的取代基取代，或

[0133] R^{11}和R^{12}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、CN、OR^{14}、SR^{14}、$NR^{15}R^{16}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{14}、C(O)OR^{14}、C(O)$NR^{15}R^{16}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基R^{14}、C_{1-6}亚烷基OR^{14}、C_{1-6}亚烷基SR^{14}和C_{1-6}亚烷基$NR^{15}R^{16}$的取代基取代；

[0134] R^{13}选自C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{6-10}芳基、C(O)C_{3-10}环烷基、C(O)杂芳基、C(O)杂环烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基和C_{6-10}芳基，并且R^{13}是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、CN、OR^{14}、SR^{14}、$NR^{15}R^{16}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{14}、C(O)OR^{14}、C(O)$NR^{15}R^{16}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{14}、C_{1-6}亚烷基OR^{14}、C_{1-6}亚烷基SR^{14}和C_{1-6}亚烷基$NR^{15}R^{16}$的取代基取代，

[0135] R^{14}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且R^{14}是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基

OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基$N(C_{1-6}$烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代；

[0136] R^{15}和R^{16}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且R^{15}和R^{16}各自是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、$N(C_{1-6}$烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)$N(C_{1-6}$烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基$N(C_{1-6}$烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代，或

[0137] R^{15}和R^{16}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、$N(C_{1-6}$烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)$N(C_{1-6}$烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基$N(C_{1-6}$烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代；

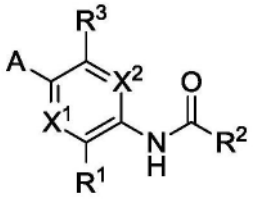
[0138] X^1和X^2各自独立地选自CR^{17}和N；

[0139] R^{17}选自H、F、C_{1-6}烷基和C_{1-6}氟烷基；

[0140] A是F，并且

[0141] 所有烷基和亚烷基任选地被氟取代。

[0142] 本申请还包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物：

[0143] 

(I)

[0144] 其中：

[0145] R^1是杂环烷基，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OR^4、SR^4、NR^5R^6、C_{1-6}亚烷基OR^4、C_{1-6}亚烷基SR^4和C_{1-6}亚烷基NR^5R^6的取代基取代，条件是R^1包含至少一个碱性氮原子；

[0146] R^2选自C_{6-10}芳基和杂芳基，R^2是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、=S、OR^7、SR^7和NR^8R^9的取代基取代；

[0147] R^3选自C_{6-10}芳基、杂芳基和杂环烷基，R^3是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OR^{10}、SR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、R^{13}、C_{1-6}亚烷基R^{13}、OC_{1-6}亚烷基R^{13}、SC_{1-6}亚烷基R^{13}、C_{1-6}亚烷基$NR^{11}R^{12}$、C_{1-6}亚烷基OR^{10}、C_{1-6}亚烷基SR^{10}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{11}R^{12}$、SC_{1-6}亚烷基$NR^{11}R^{12}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{10}、SC_{1-6}亚烷基OR^{10}、OC_{1-6}亚烷基SR^{10}、SC_{1-6}亚烷基SR^{10}、C(O)OR^{10}、C(S)OR^{10}、C

(S)$NR^{11}R^{12}$和C(O)$NR^{11}R^{12}$的取代基取代；

[0148] R^4选自H、C_{1-6}烷基C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基和C(O)C_{1-6}氟烷基；

[0149] R^5和R^6独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、杂环烷基、C(O)C_{1-6}烷基和C(O)C_{1-6}氟烷基，或R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、OH、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OC_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基和C(O)C_{1-6}氟烷基的取代基取代；

[0150] R^7选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基和C(O)C_{1-6}烷基；

[0151] R^8和R^9独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基和C(O)C_{1-6}烷基，或R^8和R^9与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、OH、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基和OC_{1-6}氟烷基的取代基取代；

[0152] R^{10}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且是未取代的或被一个或多个选自卤素、OR^{14}、SR^{14}、$NR^{15}R^{16}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{14}、C(O)OR^{14}、C(O)$NR^{15}R^{16}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{14}、C_{1-6}亚烷基OR^{14}、C_{1-6}亚烷基SR^{14}和C_{1-6}亚烷基$NR^{15}R^{16}$的取代基取代；

[0153] R^{11}和R^{12}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{1-10}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，R^{11}和R^{12}各自独立地是未取代的或被一个或多个选自卤素、OR^{14}、SR^{14}、$NR^{15}R^{16}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{14}、C(O)OR^{14}、C(O)$NR^{15}R^{16}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{14}、C_{1-6}亚烷基OR^{14}、C_{1-6}亚烷基SR^{14}和C_{1-6}亚烷基$NR^{15}R^{16}$的取代基取代，或

[0154] R^{11}和R^{12}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、OR^{14}、SR^{14}、$NR^{15}R^{16}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{14}、C(O)OR^{14}、C(O)$NR^{15}R^{16}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基R^{14}、C_{1-6}亚烷基OR^{14}、C_{1-6}亚烷基SR^{14}和C_{1-6}亚烷基$NR^{15}R^{16}$的取代基取代；

[0155] R^{13}选自C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基和C_{6-10}芳基，并且R^{13}是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、OR^{14}、SR^{14}、$NR^{15}R^{16}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{14}、C(O)OR^{14}、C(O)$NR^{15}R^{16}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{14}、C_{1-6}亚烷基OR^{14}、C_{1-6}亚烷基SR^{14}和C_{1-6}亚烷基$NR^{15}R^{16}$的取代基取代，

[0156] R^{14}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且R^{14}是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基

C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代；

[0157] R^{15}和R^{16}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且R^{15}和R^{16}各自是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代，或

[0158] R^{15}和R^{16}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代；

[0159] X^1和X^2各自独立地选自CR^{17}和N；

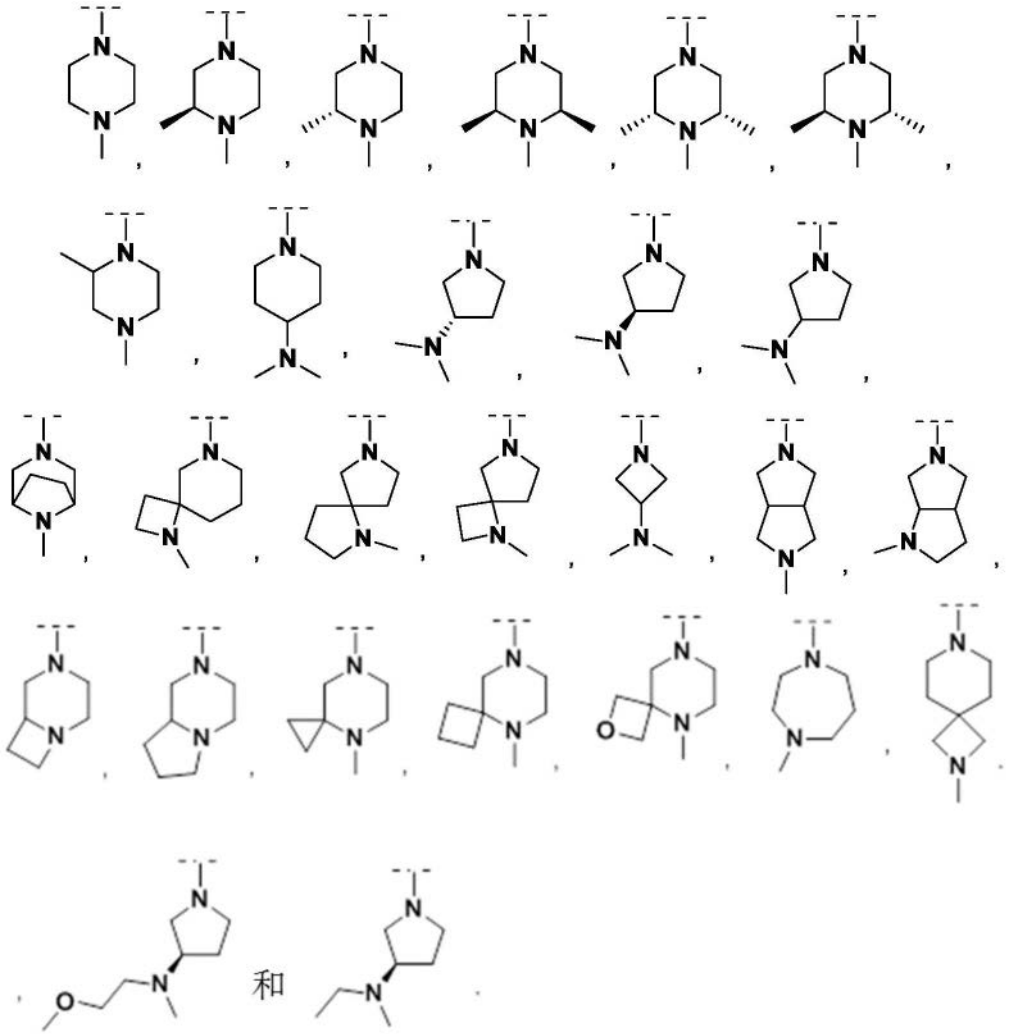
[0160] R^{17}选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}氟烷基；

[0161] A是F，并且

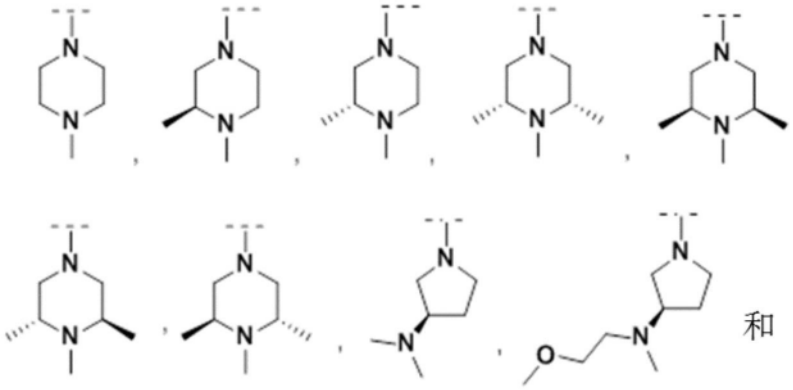
[0162] 所有烷基和亚烷基任选地被氟取代。

[0163] 在一些实施方式中，R^1是杂环烷基，其未取代的或被一个、两个或三个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、NR^5R^6和C_{1-6}亚烷基NR^5R^6的取代基取代，条件是R^1包含至少一个碱性氮原子。在一些实施方式中，R^1是杂环烷基，其被一个或两个选自卤素、C_{1-6}烷基和NR^5R^6的取代基取代，条件是R^1包含至少一个碱性氮原子。在一些实施方式中，R^1是杂环烷基，其被一个或两个选自C_{1-6}烷基和NR^5R^6的取代基取代，条件是R^1包含至少一个碱性氮原子。在一些实施方式中，R^1是C_{5-6}杂环烷基，其包含一个或两个氮原子，其中至少一个是碱性的。

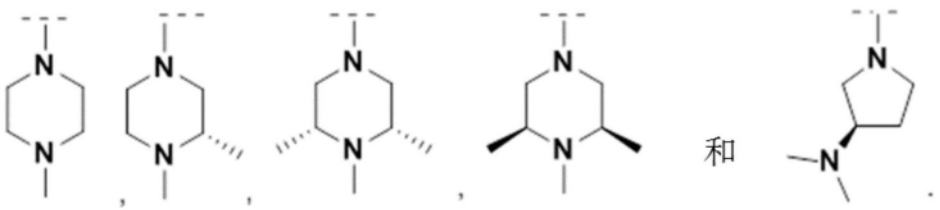
[0164] 在一些实施方式中，R^1选自：

[0165] 

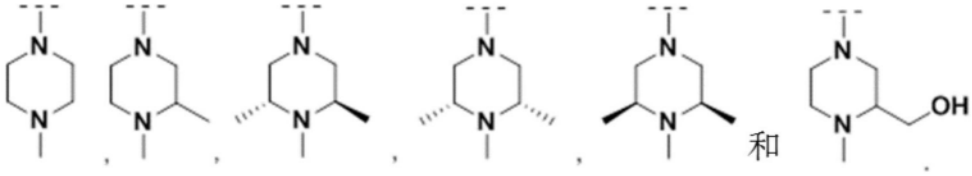
[0166] 在一些实施方式中，R^1选自：

[0167] 

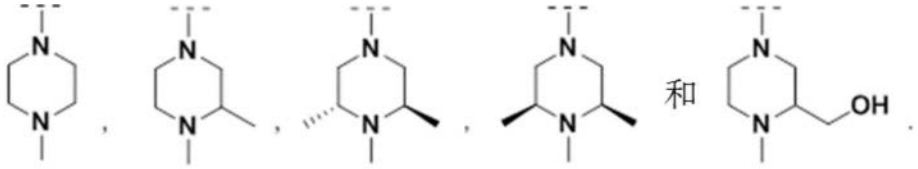
[0168] 在一些实施方式中，R^1选自：

[0169] 

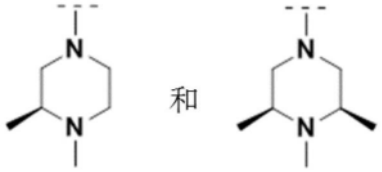
[0170] 在一些实施方式中，R^1选自：

[0171] 

[0172] 在一些实施方式中，R^1选自：

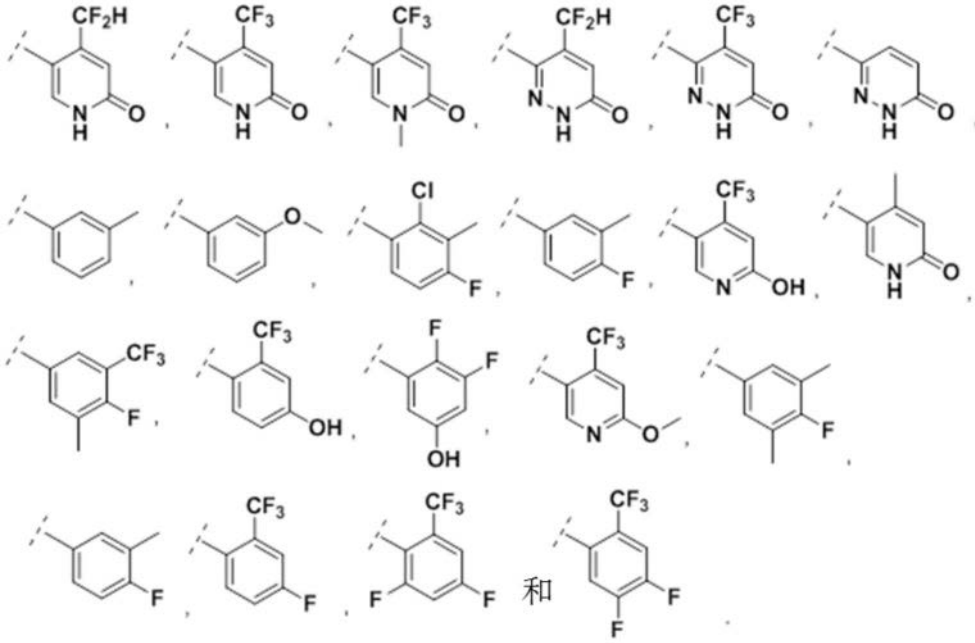
[0173] 

[0174] R^1选自：

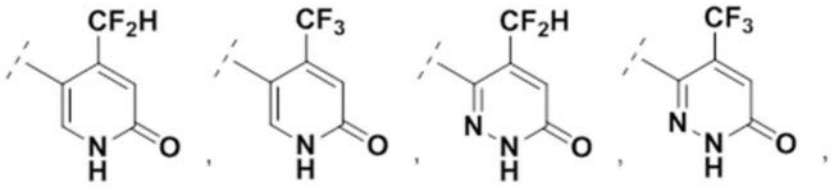
[0175] 

[0176] 在一些实施方式中，R^2选自C_{6-10}芳基和杂芳基，并且R^2是未取代的或被一个、两个或三个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、OR^7、SR^7和NR^8R^9的取代基取代。在一些实施方式中，R^2选自C_{6-10}芳基和杂芳基，并且R^2是未取代的或被一个、两个或三个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O和NR^8R^9的取代基取代。在一些实施方式中，R^2选自C_{6-10}芳基和杂芳基，并且R^2是未取代的或被一个或两个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基和=O的取代基取代。在一些实施方式中，R^2选自苯基和C_6-杂芳基，并且R^2被一至三个选自F、CF_2H、CF_3和=O的取代基取代。

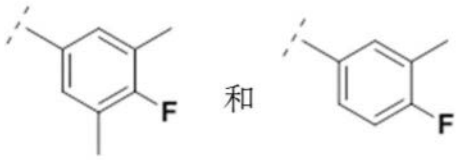
[0177] 在一些实施方式中，R^2选自：

[0178] 

[0179] 在一些实施方式中，R^2选自：

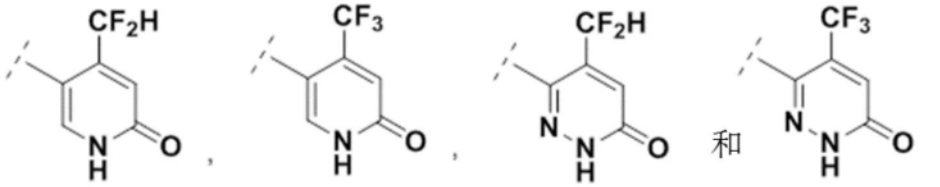


[0180]

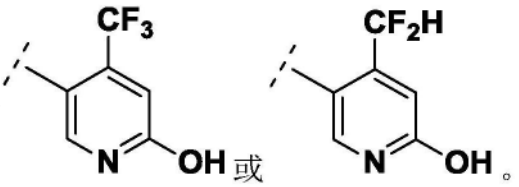


[0181] 或其互变异构体。

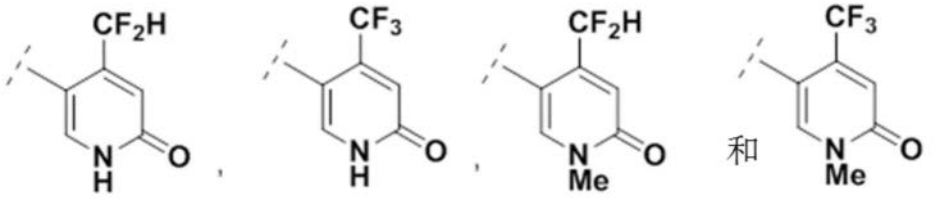
[0182] 在一些实施方式中，R^2选自：

[0183] 

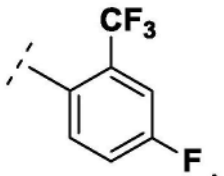
[0184] 或其互变异构体。

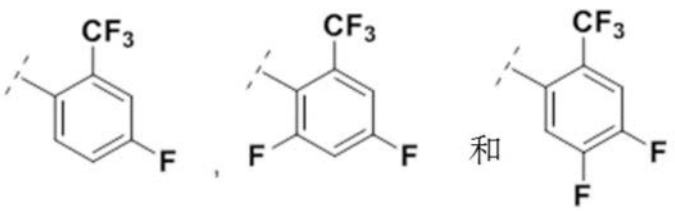
[0185] 在一些实施方式中，R^2基团的互变异构体是  。

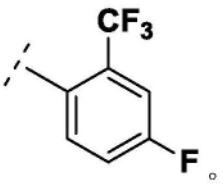
[0186] 在一些实施方式中，R^2选自：

[0187] 

构体。

[0188] 在一些实施方式中，R^2选自：  ，



[0189] 在一些实施方式中，R^2是  。

[0190] 在一些实施方式中，R^3选自C_{6-10}芳基、杂芳基和杂环烷基，并且R^3被一个、两个或三个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、R^{13}、C_{1-6}亚烷基R^{13}、OC_{1-6}亚烷基R^{13}、C_{1-6}亚烷基$NR^{11}R^{12}$、C_{1-6}亚烷基OR^{10}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{11}R^{12}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{10}、C(O)OR^{10}和C(O)$NR^{11}R^{12}$的取代基取代。在一些实施方式中，R^3选自C_{6-10}芳基、杂芳基和杂环烷基，并且R^3被一个或两个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、R^{13}、C_{1-6}亚烷基R^{13}、OC_{1-6}亚烷基R^{13}、C_{1-6}亚烷基$NR^{11}R^{12}$、C_{1-6}亚烷基OR^{10}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{11}R^{12}$和OC_{1-6}亚烷基OR^{10}的取代基取代。在一些实施方式中，R^3选自C_{6-10}芳基、杂芳基和杂环烷基，并且R^3未被取代或被一个或两个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、OR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、R^{13}和OC_{1-6}亚烷基R^{13}的取代基取代。在一些实施方式中，R^3是杂芳基，并且R^3被一个选自卤素，CN，C_{1-6}烷基、OR^{10}、$NR^{11}R^{12}$、R^{13}和OC_{1-6}亚烷基R^{13}的取代基取代。在一些实施方式中，R^3是杂芳基，并且R^3被一个选自R^{13}的取代基取代。在一些实施方式中，R^3是苯基。在一些实施方式中，R^3选自单环C_{5-6}杂环烷基和单环C_{5-6}杂芳基。在一些实施方式中，R^3选自苯基、嘧啶基、吡啶基、二氢吡啶、二氢吡咯基、氮丙啶基、环氧乙烷基、呋喃基、噻吩基、硫杂丙环基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、二氧戊环基、环丁砜基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基、四氢呋喃基、硫代噻吩基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氢吡喃基、四氢吡喃基、1,4-二氢吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓基、高哌嗪基、1,3-二氧杂环庚烯基、4,7-二氢-1,3-二氧杂环庚烯基和六亚甲基氧基。在一些实施方式中，R^3选自苯基、吡啶基、嘧啶基和二氢吡啶基。

[0191] 在一些实施方式中，R^5和R^6独立地选自H、C_{1-6}烷基和杂环烷基。在一些实施方式中，R^5和R^6独立地选自H和C_{1-6}烷基。在一些实施方式中，R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个、两个或三个选自卤素和C_{1-6}烷基的取代基取代。在一些实施方式中，R^5和R^6与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其未取代的。

[0192] 在一些实施方式中，R^{10}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基。在一些实施方式中，R^{10}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基。在一些实施方式中，R^{10}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、杂环烷基和C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基。在一些实施方式中，R^{10}选自C_{1-6}烷基和C_{1-6}氟烷基。在一些实施方式中，R^{10}是未取代或取代的单环杂环烷基，其选自二氢吡啶基、吡啶基、嘧啶基、氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂丙环基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、二氧戊环基、环丁砜基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基、四氢呋喃基、硫代噻吩基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氢吡喃基、四氢吡喃基、1,4-二氢吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓基、高哌嗪基、1,3-二氧杂环庚烯基、4,7-二氢-1,3-二氧杂环庚烯基和六亚甲基氧基。在一些实施方式中，R^{10}是

吗啉基。

[0193] 在一些实施方式中，R^{11}和R^{12}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{1-10}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基。在一些实施方式中，R^{11}和R^{12}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基。在一些实施方式中，R^{11}和R^{12}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基和C_{3-10}环烷基。在一些实施方式中，R^{11}和R^{12}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其未取代的。

[0194] 在一些实施方式中，R^{13}选自C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基和C_{6-10}芳基。在一些实施方式中，R^{13}选自C_{3-10}环烷基和杂环烷基。在一些实施方式中，R^{13}是杂环烷基。在一些实施方式中，R^{13}是未取代或取代的单环杂环烷基，其选自氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂丙环基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、二氧戊环基、环丁砜基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基、四氢呋喃基、硫代噻吩基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氢吡喃基、四氢吡喃基、1,4-二氢吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓基、高哌嗪基、1,3-二氧杂环庚烯基、4,7-二氢-1,3-二氧杂环庚烯基和六亚甲基氧基。在一些实施方式中，R^{13}是吗啉基。

[0195] 在一些实施方式中，X^1和X^2各自独立地选自CR^{17}和N，其中R^{17}选自H和C_{1-6}烷基。在一些实施方式中，X^1和X^2是CR^{17}，其中R^{17}是H。在一些实施方式中，X^1和X^2中的一个是CR^{17}，而X^1和X^2中的另一个是N，其中R^{17}是H。

[0196] 在一些实施方式中，式I化合物选自：

[0197] 4-氟-N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺；

[0198] N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0199] N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0200] N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0201] N-[5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0202] N-[2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0203] N-[2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0204] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0205] N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0206] N-[5-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-

4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0207] N-[5-[2-(环己基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0208] N-[5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0209] N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0210] N-[5-[6-(环己基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0211] N-[4-氟-5-(2-羟基嘧啶-5-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0212] N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0213] N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0214] N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-嘧啶-5-基苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0215] N-[5-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0216] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0217] N-[2-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0218] N-[5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0219] N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0220] 4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-甲基苯甲酰胺；

[0221] 6-乙酰氨基-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0222] 4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺；

[0223] N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0224] N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0225] N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0226] N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0227] N-[4-氟-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0228] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0229] N-[4-氟-5-吡啶-3-基-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0230] N-[4-氟-5-吡啶-4-基-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0231] N-[2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0232] N-[2-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0233] N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0234] N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0235] N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0236] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0237] N-(2',6-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0238] N-(3'-((环戊基氨基)甲基)-6-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0239] N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0240] N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代吡啶-4-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0241] N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(5-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0242] N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(5-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0243] (R)-N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(5-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0244] (R)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0245] (S)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-

基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0246] N-(6-氟-3'-(吗啉代甲基)-4-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0247] N-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0248] N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0249] 2-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟苯甲酰胺；

[0250] N-[5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0251] N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0252] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-甲氧基-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0253] N-[5-[2-(环丙基甲氧基)吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0254] N-[5-[2-[(环己基氨基)甲基]苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0255] N-[5-(3-氯-4-吗啉-4-基苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0256] N-[5-(3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-7-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0257] N-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0258] N-[4-氟-5-(4-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-7-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0259] N-[5-(2-乙酰氨基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0260] N-[4-氟-5-(1-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0261] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0262] 4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-甲氧基苯甲酰胺；

[0263] 3,5-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0264] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-哒嗪-3-甲酰胺；

[0265] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0266] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]呋喃-2-甲酰胺；

[0267] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]吡啶-3-甲酰胺；

[0268] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0269] N-[4-氟-5-[6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0270] N-[4-氟-5-(3-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0271] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-甲氧基苯甲酰胺；

[0272] 2-氯-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0273] 5-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0274] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-甲氧基苯甲酰胺；

[0275] N-[4-氟-5-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0276] N-[5-[5-氯-6-(2-甲基丙氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0277] N-[5-[3-氯-4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0278] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0279] N-[5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0280] N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0281] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0282] 4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺；

[0283] N-[5-(3-氯-5-氰基-4-羟基苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0284] N-[5-(5-氰基-6-苯基甲氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-

1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0285] N-[5-(4-氰基苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0286] N-[4-氟-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0287] N-[5-(3-氰基苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0288] N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0289] N-[5-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0290] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-甲酰胺；

[0291] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-甲氧基苯甲酰胺；

[0292] 4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0293] N-[4-氟-5-(3-氟-5-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0294] 2-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0295] 2-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-甲氧基苯甲酰胺；

[0296] 3,4-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0297] N-[4-氟-5-(4-甲氧基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0298] N-[5-[4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0299] N-[4-氟-5-(4-吡咯烷-1-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0300] 3-乙酰氨基-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0301] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吲唑-3-甲酰胺；

[0302] N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吲唑-3-甲酰胺；

[0303] N-[4-氟-5-[3-[[甲基(氧杂环丁-3-基)氨基]甲基]苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0304] N-[4-氟-5-[3-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0305] N-[2-(3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0306] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吡唑-4-甲酰胺；

[0307] N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吡唑-4-甲酰胺；

[0308] N-[5-(5-氰基-6-羟基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0309] N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0310] N-[5-[3-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0311] 3-(二甲基氨基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0312] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺；

[0313] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0314] N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0315] N-[4-氟-5-(2-丙-2-基氧基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0316] N-[5-(6-氰基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0317] N-[5-(6-氰基-5-甲基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0318] N-[5-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0319] N-[4-氟-5-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0320] N-[4-氟-5-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0321] N-[4-氟-5-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0322] 4-氰基-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-甲氧基吡啶-3-甲酰胺；

[0323] 3-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-

基]苯基]苯甲酰胺；

[0324] 2,6-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0325] 3-氯-2-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0326] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0327] N-[5-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0328] 4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯；

[0329] N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0330] N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0331] N-[4-氟-5-苯基-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0332] N-[5-(4-氯苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0333] N-[4-氟-5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0334] N-[4-氟-5-(6-甲基哒嗪-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0335] N-[4-氟-5-[1-(2-甲基丙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0336] N-[5-[1-(环丙基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0337] N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[1-(3,3,3-三氟丙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0338] N-[4-氟-5-[1-[(4-氟苯基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0339] N-[4-氟-5-[1-(吡啶-3-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0340] N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[1-(噻吩-3-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0341] N-[5-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0342] N-[4-氟-5-(6-羟基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0343] N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0344] 3-氯-5-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0345] 3,5-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0346] N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0347] N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[1-(1,3-噻唑-2-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0348] N-[4-氟-5-[1-[(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0349] N-[4-氟-5-[1-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0350] N-[4-氟-5-[1-[(4-吗啉-4-基苯基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0351] N-[4-氟-5-[1-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0352] N-[4-氟-5-[1-(噁烷-4-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0353] 3,5-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0354] 3,5-二氯-N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0355] N-[5-(5-氰基-6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0356] N-[4-氟-5-(5-甲基-6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0357] N-[5-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0358] N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0359] N-[5-[5-(叔丁基氨基甲酰基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0360] 3-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0361] 3-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0362] N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-

1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0363] N-[4-氟-5-(5-甲基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0364] N-[5-(5-氨基甲酰基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0365] N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0366] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

[0367] 2-[(二甲基氨基)甲基]-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

[0368] 4-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺；

[0369] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0370] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0371] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0372] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酰胺；

[0373] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0374] 2-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0375] 3-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-甲氧基苯甲酰胺；

[0376] 3,5-二氯-N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0377] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吡唑-3-甲酰胺；

[0378] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺；

[0379] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

[0380] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0381] N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0382] N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0383] N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0384] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0385] 3,5-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0386] N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0387] N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0388] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0389] N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0390] N-[5-(5-氰基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0391] N-[5-(5-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0392] N-[5-(2-环己基氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0393] N-[4-氟-5-[1-[2-(4-甲氧基苯基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0394] N-[4-氟-5-[6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0395] N-[4-氟-5-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0396] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酰胺；

[0397] 3,5-二氯-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0398] 2,3-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0399] N-[4-氟-5-[3-[[甲基(氧杂环丁-3-基)氨基]甲基]苯基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0400] N-[5-(5-乙氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0401] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-

1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0402] N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0403] N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0404] N-[5-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0405] N-[5-[5-氰基-6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0406] N-[5-[6-(二甲基氨基)-5-氟吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0407] N-[5-(5-氯-6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0408] N-[5-(2,3-二氢-[1,4]二恶英并[2,3-b]吡啶-7-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0409] 2-(二氟甲基)-N-(2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-((S)-2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)苯基)-4-氟苯甲酰胺；

[0410] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0411] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0412] N-[4-氟-5-(4-吡咯烷-1-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0413] N-[5-[4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0414] 2,3-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0415] 2-氯-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0416] N-[5-(1-环戊基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0417] N-[4-氟-5-[1-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0418] N-[5-(1-丁-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0419] N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0420] N-[4-氟-5-[1-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0421] N-[4-氟-5-哌啶-4-基-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0422] N-[4-氟-5-(6-羟基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0423] N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0424] N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0425] N-[4-氟-5-(2-丙-2-基氧基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0426] N-[5-(2,3-二氢-[1,4]二恶英并[2,3-b]吡啶-7-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0427] N-[4-氟-5-[1-(1-甲基哌啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0428] N-[5-[1-(2,2-二甲基丙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0429] N-[5-[1-(2,2-二甲基丙基)哌啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0430] N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0431] N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0432] N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0433] 4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0434] N-[4-氟-5-(1-甲基磺酰基-2,5-二氢吡咯-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0435] 3,5-二氯-N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0436] 2-氯-N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟苯甲酰胺；

[0437] N-[5-(1-乙酰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0438] 4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸乙酯；

[0439] 4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸2-甲基丙酯；

[0440] N-[5-[1-(3,3-二甲基丁基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,

5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0441] N-[5-[1-(3,3-二甲基丁基)哌啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0442] N-[4-氟-5-(6-氟吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0443] N-[2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0444] N-[2-[4-[2-(二甲基氨基)乙基]哌嗪-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0445] N-[2-[2-[(二甲基氨基)甲基]吗啉-4-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0446] N-[4-氟-5-(6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0447] N-[5-(5-氰基-6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0448] N-[5-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0449] 3-氯-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0450] 3-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-甲氧基苯甲酰胺；

[0451] 3-氯-2,4-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0452] N-[4-氟-5-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0453] N-[4-氟-2-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0454] N-[5-(6-氰基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0455] N-[4-氟-5-(1-吡啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0456] N-[4-氟-5-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0457] N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0458] N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0459] N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0460] N-[5-[1-(5-氯嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0461] 2-[4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]嘧啶-4-羧酸乙酯；

[0462] N-[4-氟-2-[3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0463] N-[2-[3-[(二甲基氨基)甲基]吡咯烷-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0464] N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0465] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-羟基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0466] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-羟基苯甲酰胺；

[0467] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-羟基喹啉-4-甲酰胺；

[0468] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺；

[0469] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺；

[0470] N-[5-[1-(二甲基氨基甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0471] N-[4-氟-5-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0472] N-[4-氟-5-[1-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0473] 4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苯酯；

[0474] N-[4-氟-5-[1-[(2R,6S)-2,6-二甲基噁烷-4-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0475] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-羟基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0476] 2,3-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-羟基苯甲酰胺；

[0477] N-[5-[2-(环丁基甲氧基)吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0478] N-[5-[2-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0479] N-[5-[2-(二乙基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]

苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0480] 3-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0481] 3,4,5-三氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0482] 2-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0483] 4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0484] 4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0485] 3,5-二氯-N-[4-氟-2-[3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]苯甲酰胺；

[0486] N-[4-氟-5-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0487] N-[4-氟-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0488] N-[4-氟-2-[3-[甲基(丙基)氨基]吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0489] 3,5-二氯-N-[4-氟-2-[3-[甲基(丙基)氨基]吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]苯甲酰胺；

[0490] N-[5-[1-[2-(二甲基氨基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0491] 4-[4-[5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-4-氧代丁酸；

[0492] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0493] N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0494] N-[4-氟-2-吗啉-4-基-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0495] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0496] N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0497] N-[4-氟-5-(6-羟基吡啶-3-基)-2-[(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0498] 4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯；

[0499] N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0500] 1-乙基-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0501] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0502] 4-氟-N-[4-氟-5-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0503] 2,3-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0504] N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-(2,2,6,6-四甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0505] N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[2-(2,2,6,6-四甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0506] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺；

[0507] 5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯；

[0508] 3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯；

[0509] 3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-羧酸叔丁酯；

[0510] 5-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯；

[0511] 3-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯；

[0512] 3-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-羧酸叔丁酯；

[0513] N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0514] N-[5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0515] N-[5-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0516] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0517] N-[5-(2-丁-2-基氧基吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0518] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-甲氧基吡

咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0519] N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0520] N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-2,5-二氢吡咯-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0521] N-[4-氟-5-(8-嘧啶-2-基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0522] N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0523] N-[4-氟-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0524] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0525] N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0526] N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0527] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0528] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0529] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-[乙基(甲基)氨基]-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0530] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0531] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-[乙基(甲基)氨基]-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0532] N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-丙-2-基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0533] N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-丙-2-基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0534] N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0535] N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0536] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-7-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺；

[0537] N-[5-[2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0538] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0539] N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0540] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0541] N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0542] N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0543] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-[乙基(甲基)氨基]-4-甲氧基吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0544] N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0545] N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0546] N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0547] N-[4-氟-5-[2-[甲基-[(3R)-氧杂环丁-3-基]氨基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0548] N-[4-氟-5-[2-[甲基-[(3R)-氧杂环丁-3-基]氨基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0549] 4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0550] N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0551] N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0552] N-[4-氟-5-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0553] N-[5-[1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0554] N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0555] N-[4-氟-5-[2-[甲基(噁烷-4-基)氨基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0556] N-[4-氟-5-[2-[甲基(噁烷-4-基)氨基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0557] N-[5-[1-(二甲基氨基甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,

4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0558] 5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸乙酯；

[0559] N-[4-氟-5-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0560] N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0561] N-[4-氟-5-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0562] N-[4-氟-5-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0563] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0564] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0565] N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0566] 4-氟-N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0567] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0568] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0569] N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基哒嗪-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0570] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0571] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0572] 4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0573] N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0574] N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0575] N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0576] N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0577] N-[4-氟-5-[4-[(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0578] N-[4-氟-5-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0579] N-[4-氟-5-[1-[5-(羟基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0580] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0581] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0582] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0583] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0584] N-[4-氟-5-(2-甲基磺酰基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0585] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0586] 4-氟-N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0587] 4-氟-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0588] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0589] N-[5-[1-(5-氰基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0590] N-[5-[1-[5-[(二甲基氨基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0591] N-[4-氟-5-[1-[5-(吗啉-4-基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0592] N-[4-氟-5-[1-[5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0593] 5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸2-甲基丙酯；

[0594] N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0595] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0596] N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0597] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0598] N-[4-氟-5-[1-[5-(羟基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0599] N-[5-[1-[5-[(二甲基氨基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0600] N-[4-氟-5-[1-[5-(吗啉-4-基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0601] N-[4-氟-5-[1-[5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0602] N-[4-氟-2-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0603] N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S)-3-[乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0604] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0605] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[甲基(丙-2-基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0606] N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0607] N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0608] 4-氟-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0609] N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0610] N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0611] N-[4-氟-2-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0612] N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S)-3-[乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0613] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0614] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[甲基(丙-2-基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0615] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0616] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0617] 4-氟-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0618] N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0619] N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0620] N-[5-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0621] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0622] N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0623] N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0624] N-[4-氟-5-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0625] N-[4-氟-5-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0626] N-[4-氟-5-[1-(吡咯烷-1-羰基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0627] N-[4-氟-5-[1-(吡嗪-2-羰基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0628] 3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸2-甲基丙酯；

[0629] N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0630] N-[4-氟-5-(1-甲基吡唑-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0631] N-[5-(4-氰基-1,3-噻唑-2-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0632] N-[5-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0633] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0634] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基

哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0635] N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0636] N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0637] 4-氟-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0638] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0639] N-[5-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0640] N-[5-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0641] 4-氟-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0642] N-[5-[1-[5-[(二甲基氨基)甲基]嘧啶-2-基]-2,5-二氢吡咯-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0643] N-[4-氟-5-[1-[5-(吗啉-4-基甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0644] N-[4-氟-5-[1-[5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]嘧啶-2-基]-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0645] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0646] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0647] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[0648] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3aR,6aR)-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡咯-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0649] N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0650] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0651] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0652] N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0653] N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0654] N-[4-氟-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0655] 4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(1-甲基环丁酯)；

[0656] 5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(1-甲基环丁酯)；

[0657] 3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸(1-甲基环丁酯)；

[0658] N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0659] N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡嗪-2-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0660] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0661] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3aR,6aR)-1-丙基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0662] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3aR,6aR)-1-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0663] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0664] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,4,5-四甲基哌嗪-4-鎓-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0665] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0666] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0667] N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

[0668] N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

[0669] N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

[0670] N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺；

[0671] N-[4-氟-5-[4-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0672] N-[4-氟-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0673] 4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,

5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3-甲基氧杂环丁-3-酯)；

[0674] 5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3-甲基氧杂环丁-3-酯)；

[0675] 3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸(3-甲基氧杂环丁-3-酯)；

[0676] N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0677] N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-噻吩-2-基苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0678] N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-噻吩-3-基苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0679] N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0680] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0681] N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0682] N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0683] N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0684] N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺；

[0685] N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0686] N-[4-氟-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0687] 5-氨基-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0688] N-[5-[1-(6-环丙基哒嗪-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0689] N-[5-[1-(6-乙基哒嗪-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0690] N-[4-氟-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0691] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0692] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0693] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0694] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0695] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0696] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0697] 5-氨基-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0698] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3aR,6aR)-1-乙基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0699] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0700] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0701] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0702] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0703] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0704] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0705] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0706] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0707] N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0708] N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

[0709] N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

[0710] N-环己基-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

[0711] N-环己基-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

[0712] N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌

嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0713] N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0714] 4-氟-N-[4-氟-5-(4-哌嗪-1-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0715] 4-氟-N-[4-氟-5-(6-哌嗪-1-基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0716] N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

[0717] N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

[0718] N-环己基-4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

[0719] N-环己基-4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺；

[0720] N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0721] N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0722] N-[5-[2-(环己基氨基)嘧啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0723] N-[4-氟-5-[2-(甲基氨基)嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0724] N-[5-(2-氰基嘧啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0725] N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0726] N-[4-氟-2-[4-(甲基氨基)哌啶-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0727] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0728] N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0729] N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0730] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0731] 4-氟-N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0732] 4-氟-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0733] N-[4-氟-5-(6-哌嗪-1-基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0734] N-[4-氟-5-(4-哌嗪-1-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0735] N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0736] N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0737] N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0738] N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0739] 2-氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0740] 2-氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0741] 2-氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0742] N-[5-[2-(4-叔丁基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0743] N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0744] N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0745] N-[5-[2-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0746] N-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0747] N-[4-氟-5-(5-氟-6-氧代-1H-吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0748] N-[5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]吡啶-3-基]氨基甲酸苄酯；

[0749] N-[4-氟-5-(5-氟-1-甲基-6-氧代吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0750] N-[4-氟-5-[1-(4-甲氧基苯甲酰)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0751] N-[4-氟-5-(2-氧代-1,3-二氢吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三

甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0752] N-[4-氟-5-(1-甲基-2-氧代吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0753] N-[4-氟-5-(1-甲基-6-氧代吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0754] N-[5-[1-(环己烷羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0755] N-[1-[2-[(3,5-二氯苯甲酰)氨基]-5-氟-4-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]吡咯烷-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯；

[0756] 3,5-二氯-N-[4-氟-2-[3-[3-甲氧基丙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]苯甲酰胺；

[0757] N-[4-氟-2-[3-[3-甲氧基丙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0758] N-[4-氟-5-[1-(吡嗪-2-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0759] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[甲基(甲基磺酰基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0760] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[甲基(甲基磺酰基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0761] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-甲氧基-4-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0762] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-氟-4-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0763] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0764] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-氟-4-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0765] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0766] N-[4-氟-5-(6-甲基磺酰基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0767] N-[4-氟-5-[2-(甲磺酰胺)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0768] N-[5-[1-(5-氰基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0769] N-[4-氟-5-(1-甲基磺酰基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0770] N-[4-氟-5-(1-甲基磺酰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0771] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[环丙基甲基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0772] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[环丙基甲基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0773] N-[5-[1-(5-氰基嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0774] N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0775] N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0776] N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0777] N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0778] N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0779] N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0780] N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0781] N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0782] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0783] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[4-氟-3-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0784] N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基嘧啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0785] 3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸丙-2-酯；

[0786] 5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯；

[0787] 4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯；

[0788] N-[4-氟-5-[3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0789] N-[4-氟-5-[4-氟-3-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0790] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,

5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0791] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[4-氟-3-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0792] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0793] N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0794] N-[4-氟-5-(6-氟吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0795] N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0796] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺；

[0797] 4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1-(吡咯烷-1-羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0798] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0799] 4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0800] N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0801] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0802] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0803] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0804] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0805] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0806] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0807] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0808] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0809] 2,4-二氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)苯甲酰胺；

[0810] 2,4-二氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)苯甲酰胺;

[0811] N-[5-[2,4-二氟-5-(2,4,4-三甲基戊-2-基氨基甲酰基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺;

[0812] 4-(二氟甲基)-N-[5-[2,4-二氟-5-(2,4,4-三甲基戊-2-基氨基甲酰基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺;

[0813] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[0814] (S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1-(吡咯烷-1-羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0815] 3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸1-甲基环丁酯;

[0816] (S)-3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸1-甲基环丁酯;

[0817] N-[5-(5-氨基甲酰基-2,4-二氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺;

[0818] N-[5-(5-氨基甲酰基-2,4-二氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺;

[0819] 2,4-二氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺;

[0820] 2,4-二氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺;

[0821] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺;

[0822] 3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸3,3-二氟环丁酯;

[0823] (S)-3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸3,3-二氟环丁酯;

[0824] (S)-N-(5-(1-(2-氰基嘧啶-5-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

[0825] N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺;

[0826] N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺;

[0827] N-[5-[1-(4-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺;

[0828] N-[4-氟-5-[1-(1,3-噁唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[0829] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R,

5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0830] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0831] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0832] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0833] 5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸乙酯；

[0834] 4-氟-N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0835] 4-氟-N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0836] 4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(1-甲基环丁酯)；

[0837] N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0838] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0839] 2-(二氟甲基)-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0840] 2-(二氟甲基)-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0841] 2,6-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0842] 2,6-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0843] N-[5-(4-氨基甲酰基-3,5-二氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0844] N-[5-(4-氨基甲酰基-3,5-二氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0845] 4-氟-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0846] N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0847] N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0848] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0849] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0850] 2,3-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)苯甲酰胺；

[0851] 2,3-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)苯甲酰胺；

[0852] 2,3-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0853] 2,3-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0854] N-[5-[2,3-二氟-4-(2,4,4-三甲基戊-2-基氨基甲酰基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0855] N-[5-(4-氨基甲酰基-2,3-二氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0856] N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0857] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0858] 4-氟-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0859] 4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸丙-2-酯；

[0860] N-[4-氟-5-(1-甲基苯并咪唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0861] N-[4-氟-5-(3-甲基苯并咪唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0862] N-[5-(1,3-苯并噻唑-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0863] N-[5-(1,3-苯并噻唑-5-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0864] N-[5-(1,3-苯并噻唑-6-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0865] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(1-甲基苯并咪唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0866] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-甲基苯并咪唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0867] N-[5-(1,3-苯并噻唑-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0868] N-[5-(1,3-苯并噻唑-5-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-

4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0869] N-[5-(1,3-苯并噻唑-6-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0870] N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0871] N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0872] N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0873] N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0874] N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0875] N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0876] N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0877] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0878] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0879] N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0880] N-[4-氟-5-[2-(噁烷-4-基氧基)嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0881] N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0882] N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0883] N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0884] 4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸(1-甲基环丁酯)；

[0885] N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-2,3,6,7-四氢氮杂卓-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0886] N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0887] 4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)；

[0888] 4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)；

[0889] 5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)；

[0890] 5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)；

[0891] 5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)；

[0892] 4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)；

[0893] N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0894] N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0895] N-[5-[4-(环己基氨基甲酰基)-3,5-二氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0896] N-[5-[4-[(2,2-二甲基环己基)氨基甲酰基]-3,5-二氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0897] N-[5-[4-(环丙基甲基氨基甲酰基)-3,5-二氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0898] N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0899] N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0900] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0901] N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0902] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0903] N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0904] N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0905] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0906] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0907] 2-(二氟甲基)-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-

三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺；

[0908] 4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸丙-2-酯；

[0909] 4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯；

[0910] 5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯；

[0911] 5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯；

[0912] 4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯；

[0913] 5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯；

[0914] 4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸(1-甲基环丁酯)；

[0915] 4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)；

[0916] N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-2,3,6,7-四氢氮杂卓-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0917] N-[5-[4-(环己基氨基甲酰基)-3-氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0918] N-[5-[4-[环丙基甲基(甲基)氨基甲酰基]-3-氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0919] N-[5-[4-[(4,4-二氟环己基)氨基甲酰基]-3-氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0920] N-[5-[4-(环丙基甲基氨基甲酰基)-3-氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0921] 4-氟-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0922] 4-氟-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0923] 4-氟-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0924] 4-氟-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0925] N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0926] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[4-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0927] N-[4-氟-5-(6-哌嗪-1-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0928] N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺；

[0929] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0930] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0931] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0932] N-[5-[4-[(2,2-二甲基环己基)氨基甲酰基]-3-氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0933] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0934] 4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺；

[0935] N-[4-氟-5-[4-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0936] N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

[0937] 2-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟苯甲酰胺；

[0938] 2-(二氟甲基)-4-氟-N-(4-氟-5-(2-((S)-2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)苯甲酰胺;和

[0939] 2-(二氟甲基)-4-氟-N-(4-氟-5-(2-((R)-2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)苯甲酰胺，

[0940] 3-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-氟吡啶酰胺；

[0941] 3-(二氟甲基)-5-氟-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶酰胺；

[0942] (S)-3-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-4-基)苯基)-5-氟吡啶酰胺；

[0943] 3-(二氟甲基)-5-氟-N-(4-氟-5-(2-((R)-2-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶酰胺；

[0944] 3-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-氟吡啶酰胺；

[0945] N-(4'-(环己基(甲基)氨基甲酰基)-3',5',6-三氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺；

[0946] N-(4'-(环戊基(甲基)氨基甲酰基)-3',5',6-三氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌

嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

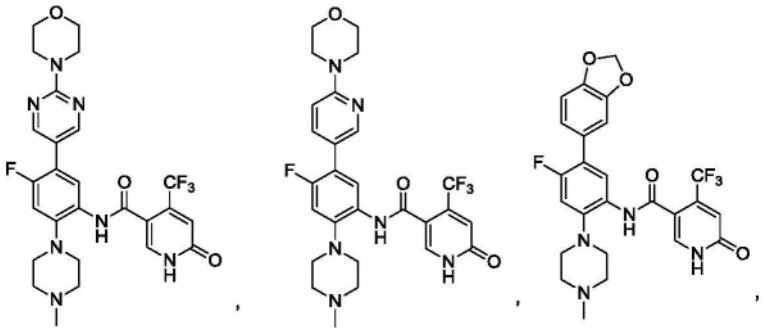
[0947] 6-氧代-N-(3',5',6-三氟-4'-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基甲酰基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺;

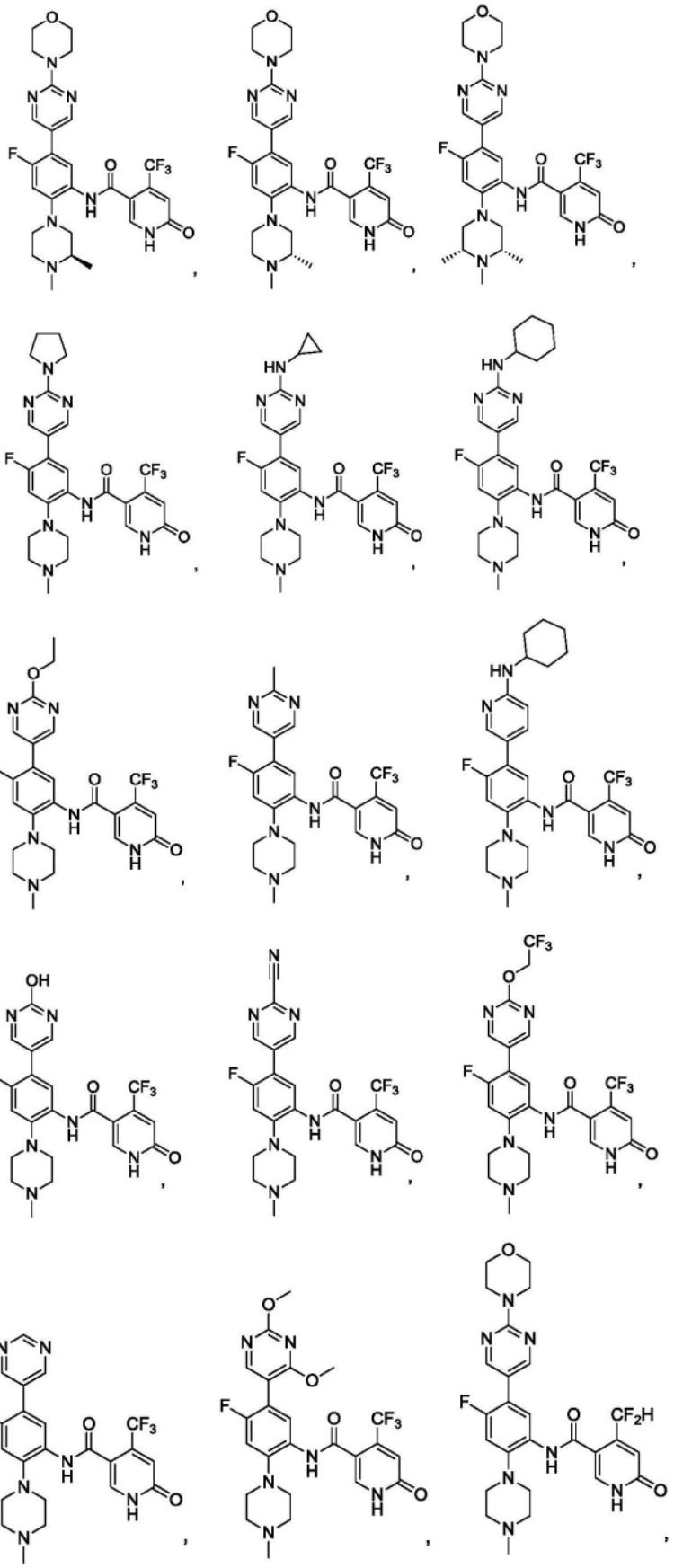
[0948] 3-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)嘧啶-5-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-氟吡啶酰胺;和

[0949] 3-(二氟甲基)-5-氟-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶酰胺;

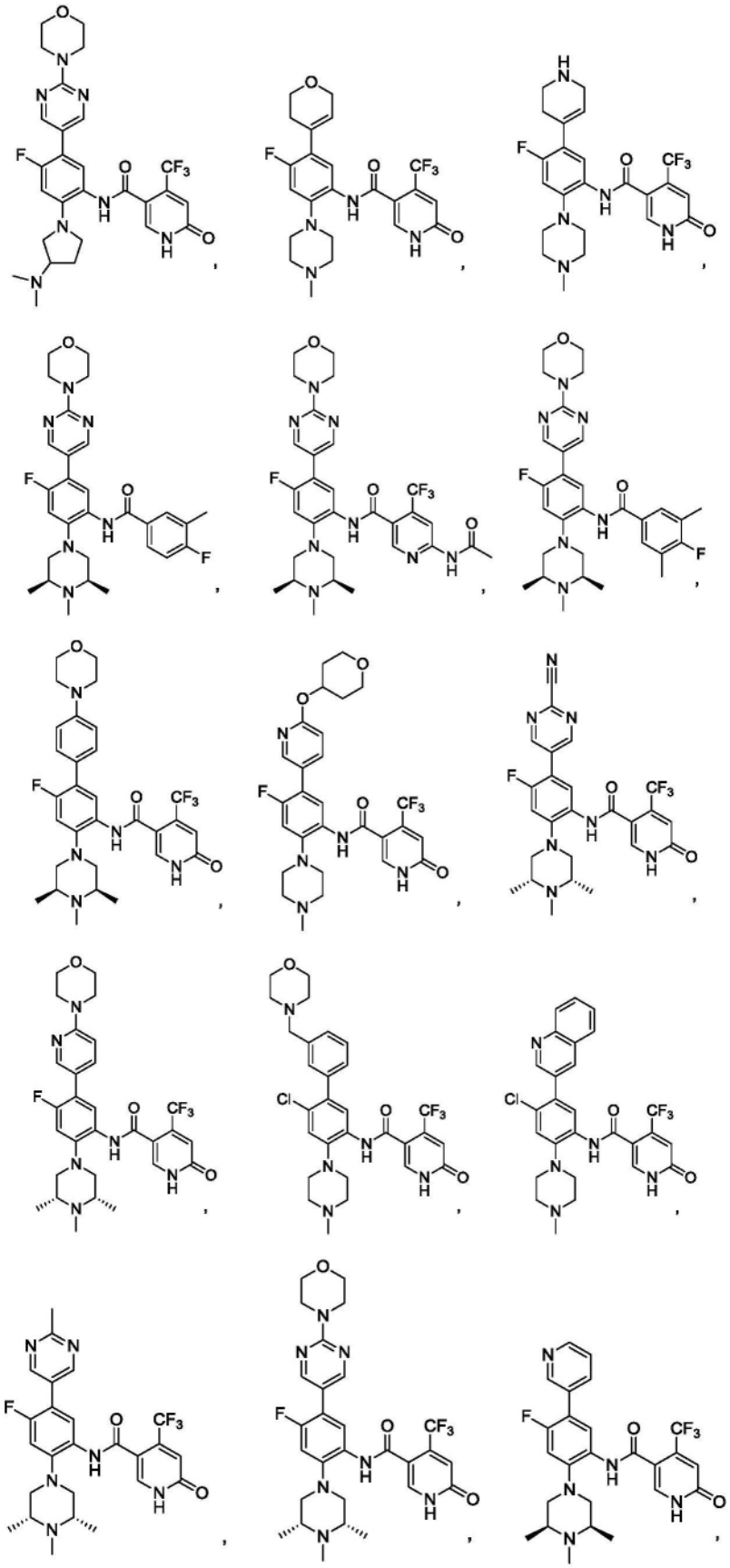
[0950] 或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

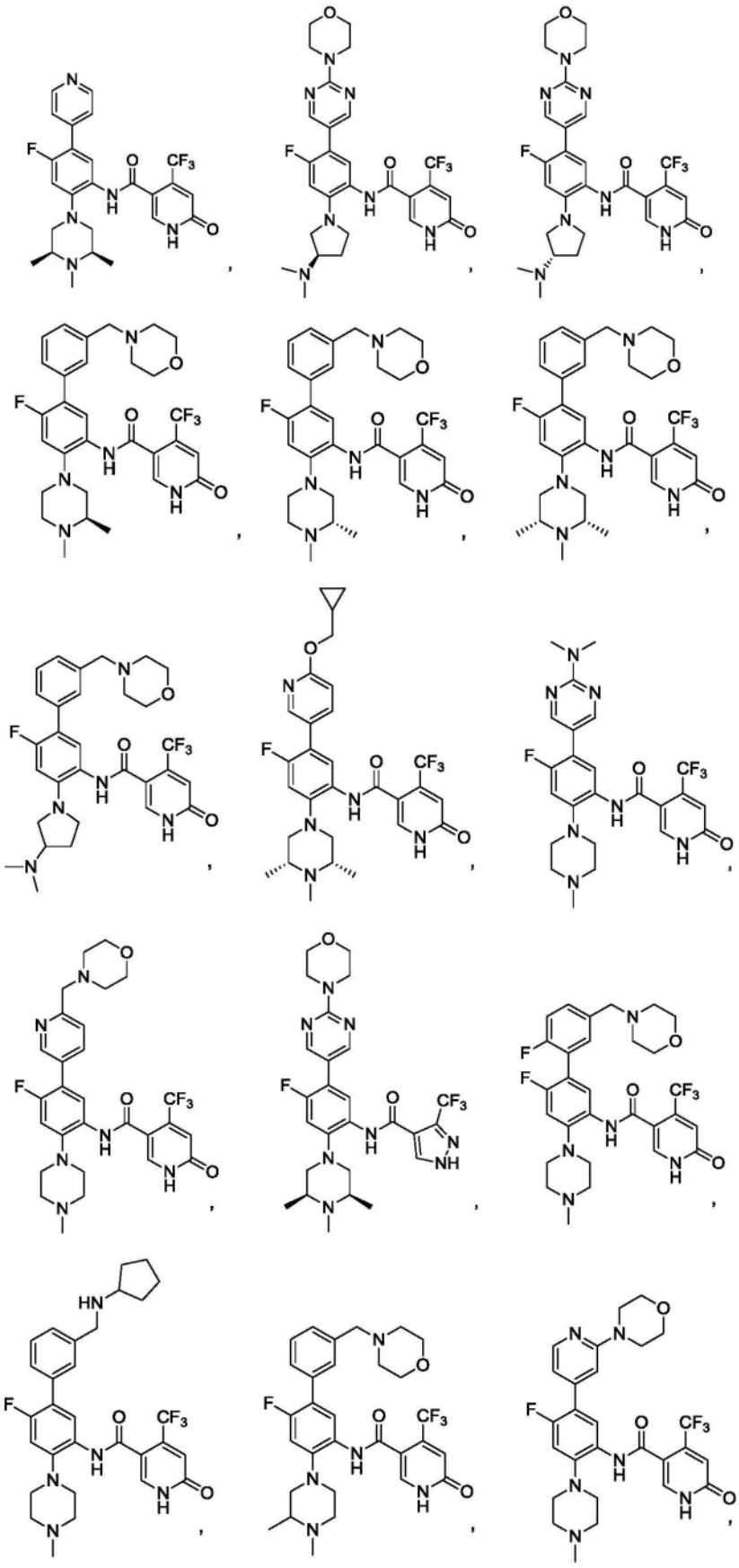
[0951] 在一些实施方式中,式I化合物选自:

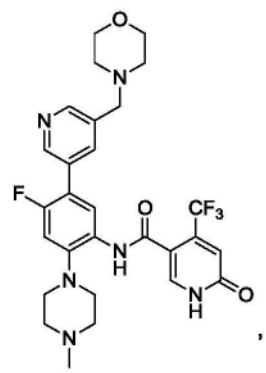
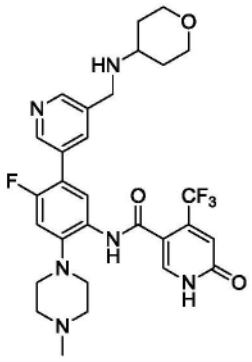
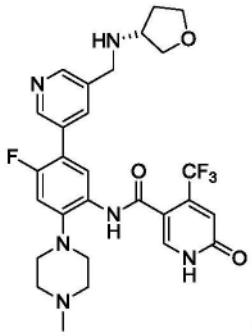
[0952] 

[0953] 

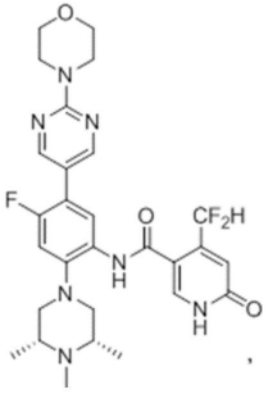
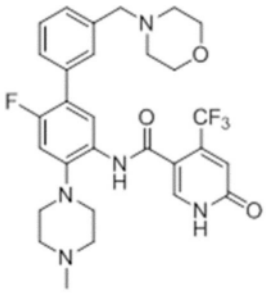
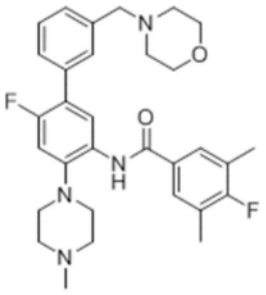
[0954]



[0955] 

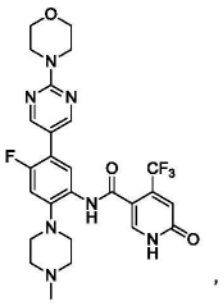
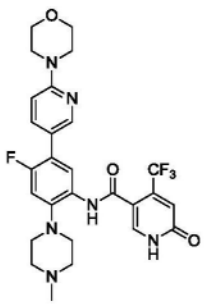
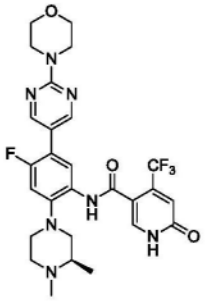
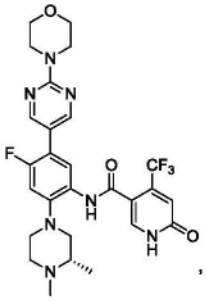

，

，

，

[0956]

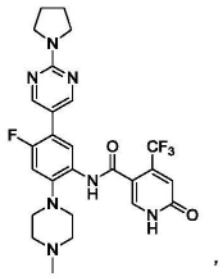
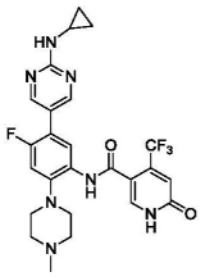
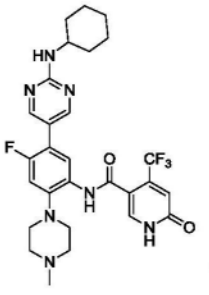
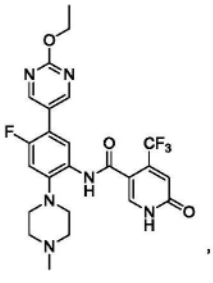

，

和

，

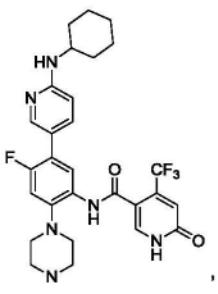
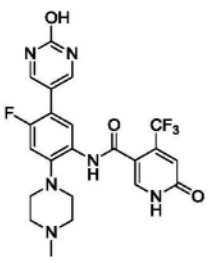
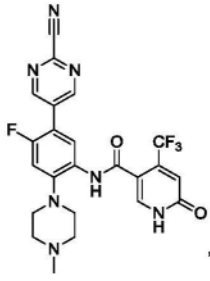
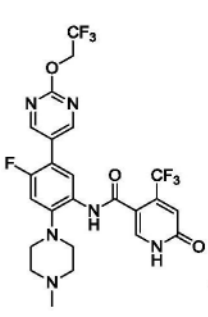
[0957] 或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

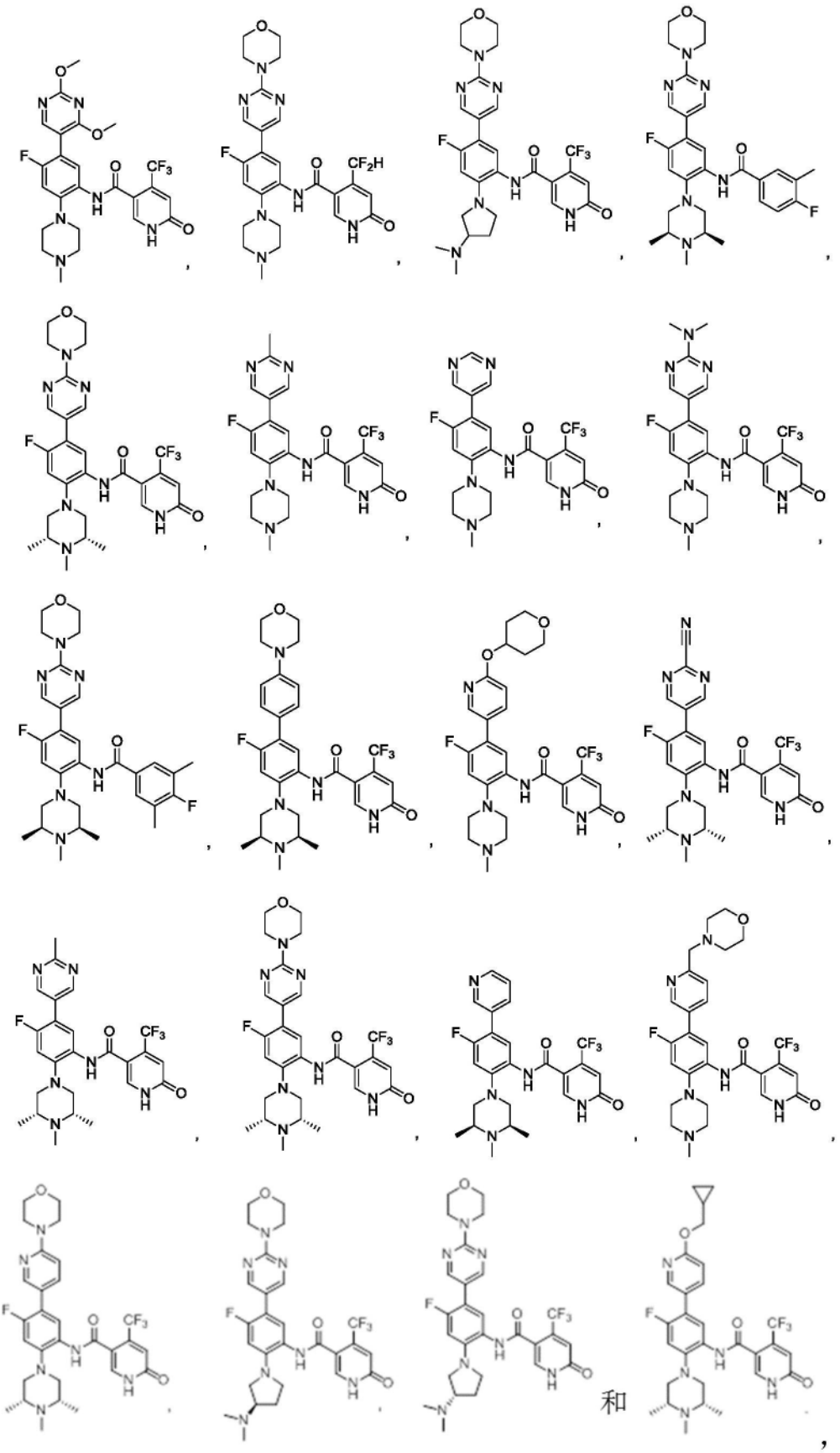
[0958] 在一些实施方式中，式I化合物选自：


，

，

，

，

[0959]

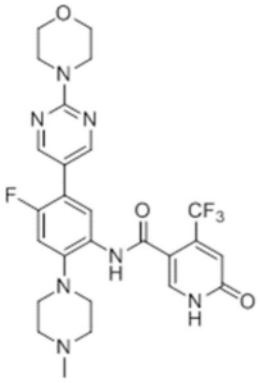
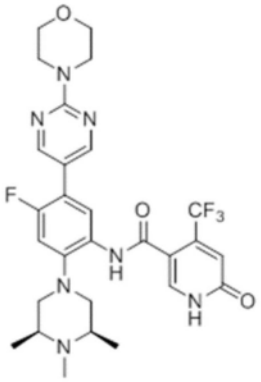

，

，

，

，


，

，

，

，

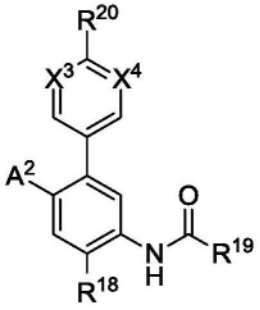
[0960] 

[0961] 或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[0962] 在一些实施方式中,式I化合物选自以下或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:

[0963]  和  。

[0964] 本申请还包括式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物：

[0965] 

(Ia)

[0966] 其中：

[0967] R^{18}是杂环烷基，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、OR^{21}、SR^{21}、$NR^{22}R^{23}$、C_{1-6}亚烷基OR^{21}、C_{1-6}亚烷基SR^{21}和C_{1-6}亚烷基$NR^{22}R^{23}$的取代基取代，条件是R^{18}包含至少一个碱性氮原子；

[0968] R^{19}选自C_{6-10}芳基和杂芳基，R^{19}是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、=S、OR^{24}、SR^{24}和$NR^{25}R^{26}$的取代基取代；

[0969] R^{20}选自H、卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OR^{27}、SR^{27}、SO_2R^{27}、$NR^{28}R^{29}$、R^{30}、C_{1-6}亚烷基R^{30}、C_{1-6}亚烯基R^{30}、OC_{1-6}亚烷基R^{30}、SC_{1-6}亚烷基R^{30}、C_{1-6}亚烷基$NR^{28}R^{29}$、C_{1-6}亚烷基OR^{27}、C_{1-6}亚烷基SR^{27}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{28}R^{29}$、SC_{1-6}亚烷基$NR^{28}R^{29}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{27}、SC_{1-6}亚烷基OR^{27}、OC_{1-6}亚烷基SR^{27}、SC_{1-6}亚烷基SR^{27}、C(O)OR^{27}、C(S)OR^{27}、C(S)$NR^{28}R^{29}$和C(O)$NR^{28}R^{29}$；

[0970] R^{21}选自H、C_{1-6}烷基C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基和C(O)C_{1-6}氟烷基；

[0971] R^{22}和R^{23}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、杂环烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NHC_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2HNC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基和C_{1-6}亚烷基C_{3-6}环烷基，或R^{22}和R^{23}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、OH、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OC_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)NHC_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2HNC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基和C_{1-6}亚烷基C_{3-6}环烷基的取代基取代；

[0972] R^{24}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基和C(O)C_{1-6}烷基；

[0973] R^{25}和R^{26}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基和C(O)C_{1-6}烷基，或R^{25}和R^{26}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、OH、CN、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基和OC_{1-6}氟烷基的取代基取代；

[0974] R^{27}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、OR^{31}、SR^{31}、$NR^{32}R^{33}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{31}、C(O)OR^{31}、C(O)$NR^{32}R^{33}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{31}、C_{1-6}亚烷基OR^{31}、C_{1-6}亚烷基SR^{31}和C_{1-6}亚烷基$NR^{32}R^{33}$的取代基取代；

[0975] R^{28}和R^{29}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{1-10}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{6-10}芳基、C(O)C_{3-10}环烷基、C(O)杂芳基、C(O)杂环烷基、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)OC_{1-6}氟烷基、C(O)OC_{6-10}芳基、C(O)OC_{3-10}环烷基、C(O)O杂芳基、C(O)O杂环烷基、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)NHC_{1-6}氟烷基、C(O)NHC_{6-10}芳基、C(O)NHC_{3-10}环烷基、C(O)NH杂芳基、C(O)NH杂环烷基、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}氟烷基、SO_2C_{6-10}芳基、SO_2C_{3-10}环烷基、SO_2杂芳基、SO_2杂环烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，R^{28}和R^{29}各自独立地是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、OR^{31}、SR^{31}、$NR^{32}R^{33}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{31}、C(O)OR^{31}、C(O)$NR^{32}R^{33}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{31}、C_{1-6}亚烷基OR^{31}、C_{1-6}亚烷基SR^{31}和C_{1-6}亚烷基$NR^{32}R^{33}$的取代基取代，或

[0976] R^{28}和R^{29}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、CN、OR^{31}、SR^{31}、$NR^{32}R^{33}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{31}、C(O)OR^{31}、C(O)$NR^{32}R^{33}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基R^{31}、C_{1-6}亚烷基OR^{31}、C_{1-6}亚烷基SR^{31}和C_{1-6}亚烷基$NR^{32}R^{33}$的取代基取代；

[0977] R^{30}选自C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{6-10}芳基、C(O)C_{3-10}环烷基、C(O)杂芳基、C(O)杂环烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基和C_{6-10}芳基，并且R^{30}是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、CN、OR^{14}、SR^{14}、$NR^{15}R^{16}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{31}、C(O)OR^{31}、C(O)$NR^{32}R^{33}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{31}、C_{1-6}亚烷基OR^{31}、C_{1-6}亚烷基SR^{31}和C_{1-6}亚烷基$NR^{32}R^{33}$的取代基取代，

[0978] R^{31}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且R^{31}是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代；

[0979] R^{32}和R^{33}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且R^{32}和

R^{33}各自是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、$N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$、$C(O)C_{1-6}$烷基、$C(O)OH$、$C(O)OC_{1-6}$烷基、$C(O)NH_2$、$C(O)NHC_{1-6}$烷基、$C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$、$SO_2C_{1-6}$烷基、$S(O)C_{1-6}$烷基、$C_{6-10}$芳基、杂芳基、$C_{3-10}$环烷基、杂环烷基、$C_{1-6}$亚烷基$C_{6-10}$芳基、$C_{1-6}$亚烷基$C_{3-10}$环烷基、$C_{1-6}$亚烷基杂芳基、$C_{1-6}$亚烷基杂环烷基、$C_{1-6}$亚烷基OH、$C_{1-6}$亚烷基$OC_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$亚烷基SH、$C_{1-6}$亚烷基$SC_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$亚烷基$NH_2$、$C_{1-6}$亚烷基$NHC_{1-6}$烷基和$C_{1-6}$亚烷基$N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$的取代基取代，或

[0980] R^{32}和R^{33}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、$N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$、$C(O)C_{1-6}$烷基、$C(O)OH$、$C(O)OC_{1-6}$烷基、$C(O)NH_2$、$C(O)NHC_{1-6}$烷基、$C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$、$SO_2C_{1-6}$烷基、$S(O)C_{1-6}$烷基、$C_{6-10}$芳基、杂芳基、$C_{3-10}$环烷基、杂环烷基、$C_{1-6}$亚烷基$C_{6-10}$芳基、$C_{1-6}$亚烷基$C_{3-10}$环烷基、$C_{1-6}$亚烷基杂芳基、$C_{1-6}$亚烷基杂环烷基、$C_{1-6}$亚烷基OH、$C_{1-6}$亚烷基$OC_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$亚烷基SH、$C_{1-6}$亚烷基$SC_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$亚烷基$NH_2$、$C_{1-6}$亚烷基$NHC_{1-6}$烷基和$C_{1-6}$亚烷基$N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$的取代基取代；

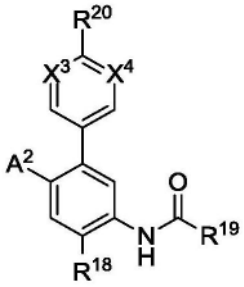
[0981] X^3和X^4各自独立地选自CR^{34}和N；

[0982] R^{34}选自H、F、C_{1-6}烷基和C_{1-6}氟烷基；

[0983] A^2是F，并且

[0984] 所有烷基和亚烷基任选地被氟取代。

[0985] 本申请还包括式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物：

[0986] 

(Ia)

[0987] R^{18}是杂环烷基，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OR^{21}、SR^{21}、$NR^{22}R^{23}$、C_{1-6}亚烷基OR^{21}、C_{1-6}亚烷基SR^{21}和C_{1-6}亚烷基$NR^{22}R^{23}$的取代基取代，条件是R^{18}包含至少一个碱性氮原子；

[0988] R^{19}选自C_{6-10}芳基和杂芳基，R^{19}是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、=S、OR^{24}、SR^{24}和$NR^{25}R^{26}$的取代基取代；

[0989] R^{20}选自H、卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OR^{27}、SR^{27}、$NR^{28}R^{29}$、R^{30}、C_{1-6}亚烷基R^{30}、OC_{1-6}亚烷基R^{30}、SC_{1-6}亚烷基R^{30}、C_{1-6}亚烷基$NR^{28}R^{29}$、C_{1-6}亚烷基OR^{27}、C_{1-6}亚烷基SR^{27}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{28}R^{29}$、SC_{1-6}亚烷基$NR^{28}R^{29}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{27}、SC_{1-6}亚烷基OR^{27}、OC_{1-6}亚烷基SR^{27}、SC_{1-6}亚烷基SR^{27}、$C(O)OR^{27}$、$C(S)OR^{27}$、$C(S)NR^{28}R^{29}$和$C(O)NR^{28}R^{29}$；

[0990] R^{21}选自H、C_{1-6}烷基C_{1-6}氟烷基、$C(O)C_{1-6}$烷基和$C(O)C_{1-6}$氟烷基；

[0991] R^{22}和R^{23}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、杂环烷基、$C(O)C_{1-6}$烷基和$C(O)C_{1-6}$氟烷基，或R^{22}和R^{23}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、OH、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OC_{1-6}氟烷基、$C(O)C_{1-6}$烷基和$C(O)C_{1-6}$氟烷基

的取代基取代；

[0992] R^{24}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基和C(O)C_{1-6}烷基；

[0993] R^{25}和R^{26}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基和C(O)C_{1-6}烷基，或R^{25}和R^{26}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、OH、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基和OC_{1-6}氟烷基的取代基取代；

[0994] R^{27}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且是未取代的或被一个或多个选自卤素、OR^{31}、SR^{31}、$NR^{32}R^{33}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{31}、C(O)OR^{31}、C(O)$NR^{32}R^{33}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{31}、C_{1-6}亚烷基OR^{31}、C_{1-6}亚烷基SR^{31}和C_{1-6}亚烷基$NR^{32}R^{33}$的取代基取代；

[0995] R^{28}和R^{29}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{1-10}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，R^{28}和R^{29}各自独立地是未取代的或被一个或多个选自卤素、OR^{31}、SR^{31}、$NR^{32}R^{33}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{31}、C(O)OR^{31}、C(O)$NR^{32}R^{33}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{31}、C_{1-6}亚烷基OR^{31}、C_{1-6}亚烷基SR^{31}和C_{1-6}亚烷基$NR^{32}R^{33}$的取代基取代，或

[0996] R^{28}和R^{29}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、OR^{31}、SR^{31}、$NR^{32}R^{33}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{31}、C(O)OR^{31}、C(O)$NR^{32}R^{33}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基R^{31}、C_{1-6}亚烷基OR^{31}、C_{1-6}亚烷基SR^{31}和C_{1-6}亚烷基$NR^{32}R^{33}$的取代基取代；

[0997] R^{30}选自C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基和C_{6-10}芳基，并且R^{30}是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、OR^{31}、SR^{31}、$NR^{32}R^{33}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{31}、C(O)OR^{31}、C(O)$NR^{32}R^{33}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{31}、C_{1-6}亚烷基OR^{31}、C_{1-6}亚烷基SR^{31}和C_{1-6}亚烷基$NR^{32}R^{33}$的取代基取代，

[0998] R^{31}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且R^{31}是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代；

[0999] R^{32}和R^{33}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且R^{32}和R^{33}各自是未取代的或被一个或多个独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷

基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、$N(C_{1-6}$烷基$)(C_{1-6}$烷基)、$C(O)C_{1-6}$烷基、$C(O)OH$、$C(O)OC_{1-6}$烷基、$C(O)NH_2$、$C(O)NHC_{1-6}$烷基、$C(O)N(C_{1-6}$烷基$)(C_{1-6}$烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、$S(O)C_{1-6}$烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基$N(C_{1-6}$烷基$)(C_{1-6}$烷基)的取代基取代，或

[1000] R^{32}和R^{33}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个或多个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、$N(C_{1-6}$烷基$)(C_{1-6}$烷基)、$C(O)C_{1-6}$烷基、$C(O)OH$、$C(O)OC_{1-6}$烷基、$C(O)NH_2$、$C(O)NHC_{1-6}$烷基、$C(O)N(C_{1-6}$烷基$)(C_{1-6}$烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、$S(O)C_{1-6}$烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基$N(C_{1-6}$烷基$)(C_{1-6}$烷基)的取代基取代；

[1001] X^3和X^4各自独立地选自CR^{34}和N；

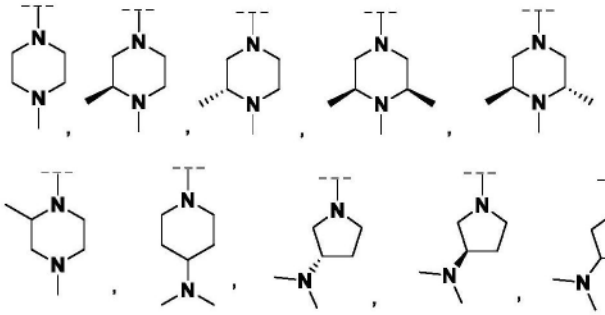
[1002] R^{34}选自H、C_{1-6}烷基和C_{1-6}氟烷基；

[1003] A^2是F，并且

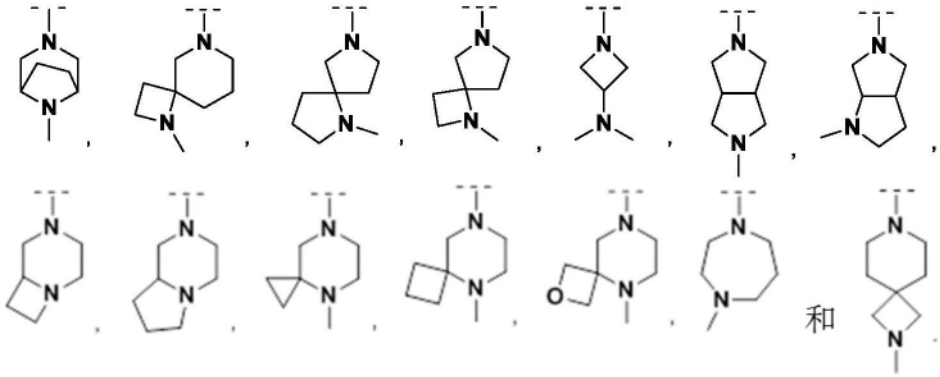
[1004] 所有烷基和亚烷基任选地被氟取代。

[1005] 在一些实施方式中，R^{18}是杂环烷基，其未取代的或被一个、两个或三个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、$NR^{22}R^{23}$和C_{1-6}亚烷基$NR^{22}R^{23}$的取代基取代，条件是R^{18}包含至少一个碱性氮原子。在一些实施方式中，R^{18}是杂环烷基，其被一个或两个选自卤素、C_{1-6}烷基和$NR^{22}R^{23}$的取代基取代，条件是R^{18}包含至少一个碱性氮原子。在一些实施方式中，R^{18}是杂环烷基，其被一个或两个选自C_{1-6}烷基和$NR^{22}R^{23}$的取代基取代，条件是R^{18}包含至少一个碱性氮原子。在一些实施方式中，R^{18}是C_{5-6}杂环烷基，其包含一个或两个氮原子，其中至少一个是碱性的。

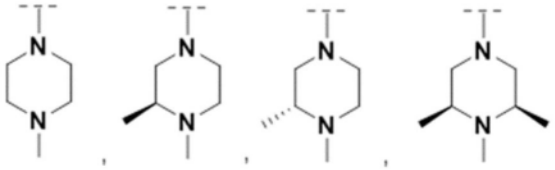
[1006] 在一些实施方式中，R^{18}选自：



[1007]



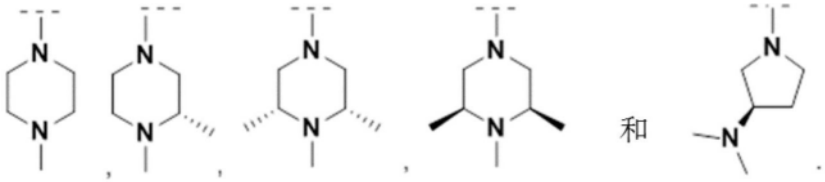
[1008] 在一些实施方式中，R^{18}选自：



[1009]

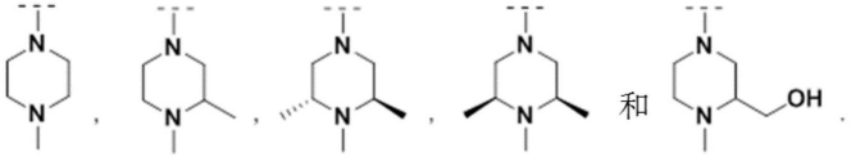
[1010] 在一些实施方式中，R^{18}选自：

[1011]



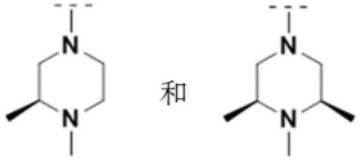
[1012] R^{18}选自：

[1013]



[1014] R^{18}选自：

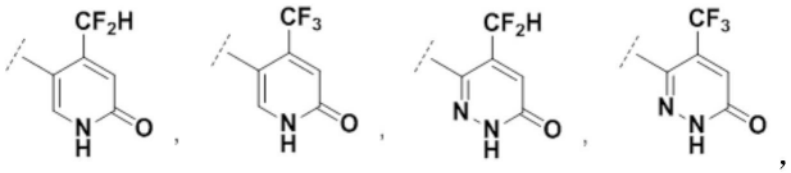
[1015]



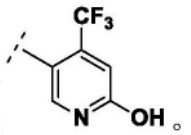
[1016] 在一些实施方式中，R^{19}选自C_{6-10}芳基和杂芳基，并且R^{19}是未取代的或被一个、两个或三个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、OR^{24}、SR^{24}和$NR^{25}R^{26}$的取代基取代。在一些实施方式中，R^{19}选自C_{6-10}芳基和杂芳基，并且R^{19}是未取代的或被一个、两个或三个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O和$NR^{25}R^{26}$的取代基取代。在一些实施方式中，R^{19}选自C_{6-10}芳基和杂芳基，并且R^{19}是未取代的或被一个或两个选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基和=O的取代基取代。在一些实施方式中，R^{19}选自苯基和C_6-杂芳基，并且R^{19}被一至三个选自F、CF_2H、CF_3和=O的取代基取代。

[1017] 在一些实施方式中，R^{19}选自：

[1018]

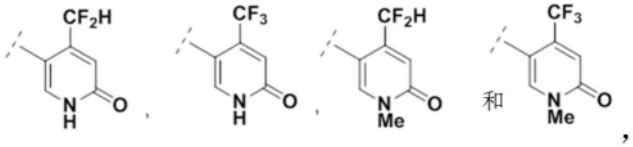


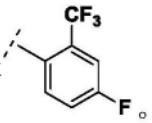
或其互变异构体。该R^{19}基团的互变异构体是



。

[1019] 在一些实施方式中，R^{19}选自：

[1020]  或其互变异构体。

[1021] 在一些实施方式中，R^{19}是  。

[1022] 在一些实施方式中，R^{20}选自H、卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OR^{27}、$NR^{28}R^{29}$、R^{30}、C_{1-6}亚烷基R^{30}、OC_{1-6}亚烷基R^{30}、C_{1-6}亚烷基$NR^{28}R^{29}$、C_{1-6}亚烷基OR^{27}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{28}R^{29}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{27}、C(O)OR^{27}和C(O)$NR^{28}R^{29}$。在一些实施方式中，R^{20}选自H、卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OR^{27}、$NR^{28}R^{29}$、R^{30}、C_{1-6}亚烷基R^{30}、OC_{1-6}亚烷基R^{30}、C_{1-6}亚烷基$NR^{28}R^{29}$、C_{1-6}亚烷基OR^{27}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{28}R^{29}$和OC_{1-6}亚烷基OR^{27}。在一些实施方式中，R^{20}选自H、CN、C_{1-6}烷基、OR^{27}、$NR^{28}R^{29}$、R^{30}、C_{1-6}亚烷基R^{30}和OC_{1-6}亚烷基R^{30}。在一些实施方式中，R^{20}选自C_{1-6}烷基和R^{30}。

[1023] 在一些实施方式中，R^{22}和R^{23}独立地选自H、C_{1-6}烷基和杂环烷基。在一些实施方式中，R^{22}和R^{23}独立地选自H和C_{1-6}烷基。

[1024] 在一些实施方式中，R^{22}和R^{23}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其是未取代的或被一个、两个或三个选自卤素和C_{1-6}烷基的取代基取代。在一些实施方式中，R^{22}和R^{23}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其未取代的。

[1025] 在一些实施方式中，R^{27}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基。在一些实施方式中，R^{27}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基。在一些实施方式中，R^{27}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、杂环烷基和C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基。在一些实施方式中，R^{27}选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基和杂环烷基。在一些实施方式中，R^{27}是未取代或取代的单环杂环烷基，其选自氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂丙环基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、二氧戊环基、环丁砜基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基、四氢呋喃基、硫代噻吩基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氢吡喃基、四氢吡喃基、1,4-二氢吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓基、高哌嗪基、1,3-二氧杂环庚烯基、4,7-二氢-1,3-二氧杂环庚烯基和六亚甲基氧基。

[1026] 在一些实施方式中，R^{28}和R^{29}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{1-10}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基。在一些实施方式中，R^{28}和R^{29}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基。在一些实施方式中，R^{28}和R^{29}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基和C_{3-10}环烷基。

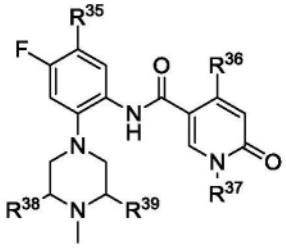
[1027] 在一些实施方式中，R^{28}和R^{29}与它们所连接的氮原子一起形成3-10元杂环，其未取代的。

[1028] 在一些实施方式中，R^{30}选自C(O)C_{1-6}烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基和C_{6-10}芳基。在一些实施方式中，R^{30}选自C_{3-10}环烷基和杂环烷基。在一些实施方式中，R^{30}是杂环烷基。

在一些实施方式中，R^{30}是未取代或取代的单环杂环烷基，其选自氮丙啶基、环氧乙烷基、硫杂丙环基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、二氧戊环基、环丁砜基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基、四氢呋喃基、硫代噻吩基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氢吡喃基、四氢吡喃基、1,4-二氢吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓基、高哌嗪基、1,3-二氧杂环庚烯基、4,7-二氢-1,3-二氧杂环庚烯基和六亚甲基氧基。

[1029] 在一些实施方式中，X^3和X^4各自独立地选自CR^{34}和N，其中R^{34}选自H和C_{1-6}烷基。在一些实施方式中，X^3和X^4是CR^{34}，其中R^{34}是H。在一些实施方式中，X^1和X^2是CR^{34}，并且X^1和X^2中的另一个是N，其中R^{34}是H。在一些实施方式中，X^3和X^4两者都是N。

[1030] 本申请还包括式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物：

[1031] 

(Ib)

[1032] 其中：

[1033] R^{35}选自苯基、C_{5-6}杂芳基和C_{5-6}杂环烷基，R^{35}被一个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、=S、OR^{40}、SR^{40}、SO_2R^{40}、$NR^{41}R^{42}$、R^{43}、C_{1-6}亚烷基R^{43}、C_{1-6}亚烯基R^{43}、OC_{1-6}亚烷基R^{43}、SC_{1-6}亚烷基R^{43}、C_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、C_{1-6}亚烷基OR^{40}、C_{1-6}亚烷基SR^{40}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、SC_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{40}、SC_{1-6}亚烷基OR^{40}、OC_{1-6}亚烷基SR^{40}、SC_{1-6}-亚烷基SR^{40}、C(O)OR^{40}、C(S)OR^{40}、C(S)$NR^{41}R^{42}$和C(O)$NR^{41}R^{42}$的取代基取代；

[1034] R^{36}选自CF_2H和CF_3；

[1035] R^{37}选自H和CH_3；

[1036] R^{38}和R^{39}独立地选自H和CH_3

[1037] R^{40}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且是未取代的或被一至三个选自卤素、CN、OR^{44}、SR^{44}、$NR^{45}R^{46}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{44}、C(O)OR^{44}、C(O)$NR^{45}R^{46}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{44}、C_{1-6}亚烷基OR^{44}、C_{1-6}亚烷基SR^{44}和C_{1-6}亚烷基$NR^{45}R^{46}$的取代基取代；

[1038] R^{41}和R^{42}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{1-10}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{6-10}芳基、C(O)C_{3-10}环烷基、C(O)杂芳基、C(O)杂环烷基、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)OC_{1-6}氟烷基、C(O)OC_{6-10}芳基、C(O)OC_{3-10}环烷基、C(O)O杂芳基、C(O)O杂环烷基、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)NHC_{1-6}氟烷基、C(O)NHC_{6-10}芳基、C(O)NHC_{3-10}环烷基、C(O)NH杂芳基、C(O)NH杂环烷基、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}氟烷基、SO_2C_{6-10}芳基、SO_2C_{3-10}环烷基、SO_2杂芳基、SO_2杂环烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，R^{41}和R^{42}各自独立地是未取代的或被一至三个选自卤素、CN、OR^{44}、SR^{44}、

$NR^{45}R^{46}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{44}、C(O)OR^{44}、C(O)$NR^{45}R^{46}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{44}、C_{1-6}亚烷基OR^{44}、C_{1-6}亚烷基SR^{44}和C_{1-6}亚烷基$NR^{45}R^{46}$的取代基取代，或

[1039] R^{41}和R^{42}与它们所连接的氮原子一起形成3-6元杂环，其是未取代的或被一至三个独立地选自卤素、CN、OR^{44}、SR^{44}、$NR^{45}R^{46}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{44}、C(O)OR^{44}、C(O)$NR^{45}R^{46}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基R^{44}、C_{1-6}亚烷基OR^{44}、C_{1-6}亚烷基SR^{44}和C_{1-6}亚烷基$NR^{45}R^{46}$的取代基取代；

[1040] R^{43}选自C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{6-10}芳基、C(O)C_{3-10}环烷基、C(O)杂芳基、C(O)杂环烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基和C_{6-10}芳基，R^{43}是未取代的或被一至三个独立地选自卤素、CN、OR^{44}、SR^{44}、$NR^{45}R^{46}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{44}、C(O)OR^{44}、C(O)$NR^{45}R^{46}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{44}、C_{1-6}亚烷基OR^{44}、C_{1-6}亚烷基SR^{44}和C_{1-6}亚烷基$NR^{45}R^{46}$的取代基取代；

[1041] R^{44}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，R^{44}是未取代的或被一至三个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代；

[1042] R^{45}和R^{46}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基，C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，R^{45}和R^{46}各自是未取代的或被一至三个独立地选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基，C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代，或

[1043] R^{45}和R^{46}与它们所连接的氮原子一起形成3-6元杂环，其是未取代的或被一至三个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基

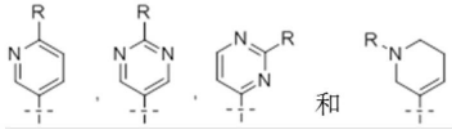
SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基$N(C_{1-6}$烷基$)(C_{1-6}$烷基)的取代基取代。

[1044] 在一些实施方式中，R^{35}选自苯基、嘧啶基、吡啶基、二氢吡啶、吡咯基和二氢吡咯基，其各自被一个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、=S、OR^{40}、SR^{40}、SO_2R^{40}、$NR^{41}R^{42}$、R^{43}、C_{1-6}亚烷基R^{43}、C_{1-6}亚烷基R^{43}、OC_{1-6}亚烷基R^{43}、SC_{1-6}亚烷基R^{43}、C_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、C_{1-6}亚烷基OR^{40}、C_{1-6}亚烷基SR^{40}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、SC_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{40}、SC_{1-6}亚烷基OR^{40}、OC_{1-6}亚烷基SR^{40}、SC_{1-6}亚烷基SR^{40}、$C(O)OR^{40}$、$C(S)OR^{40}$、$C(S)NR^{41}R^{42}$和$C(O)NR^{41}R^{42}$的取代基取代。

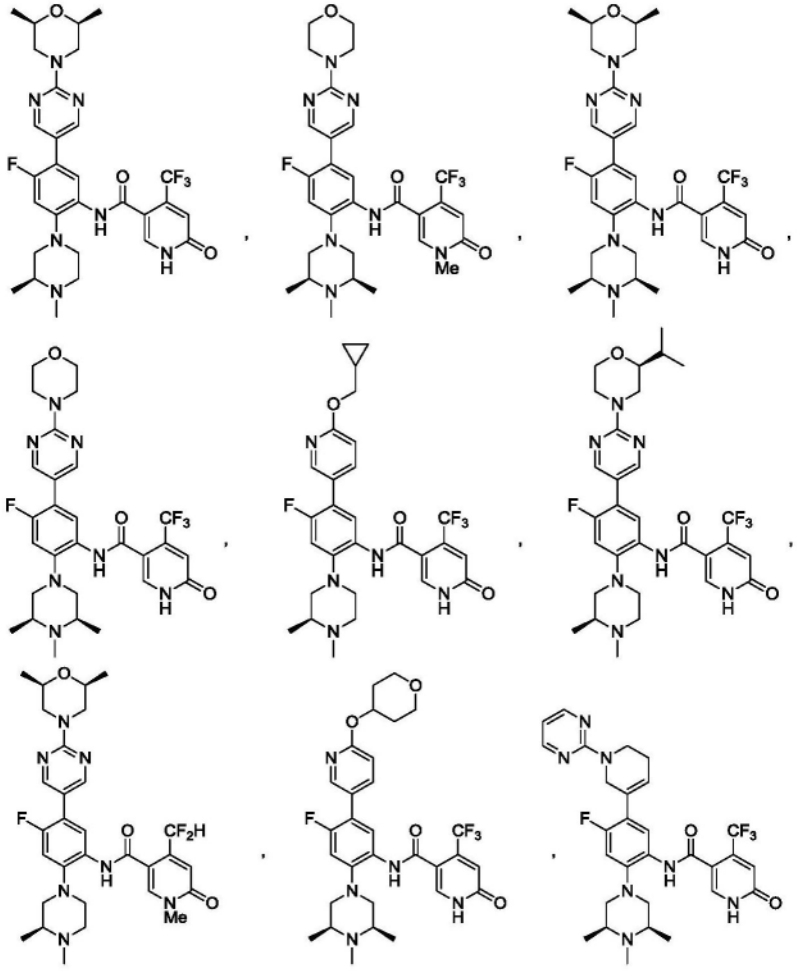
[1045] 在一些实施方式中，R^{35}被一个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OR^{40}、$NR^{41}R^{42}$、R^{43}、C_{1-6}亚烷基R^{43}、OC_{1-6}亚烷基R^{43}、C_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、C_{1-6}亚烷基OR^{40}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{41}R^{42}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{40}、$C(O)OR^{40}$和$C(O)NR^{41}R^{42}$的取代基取代。

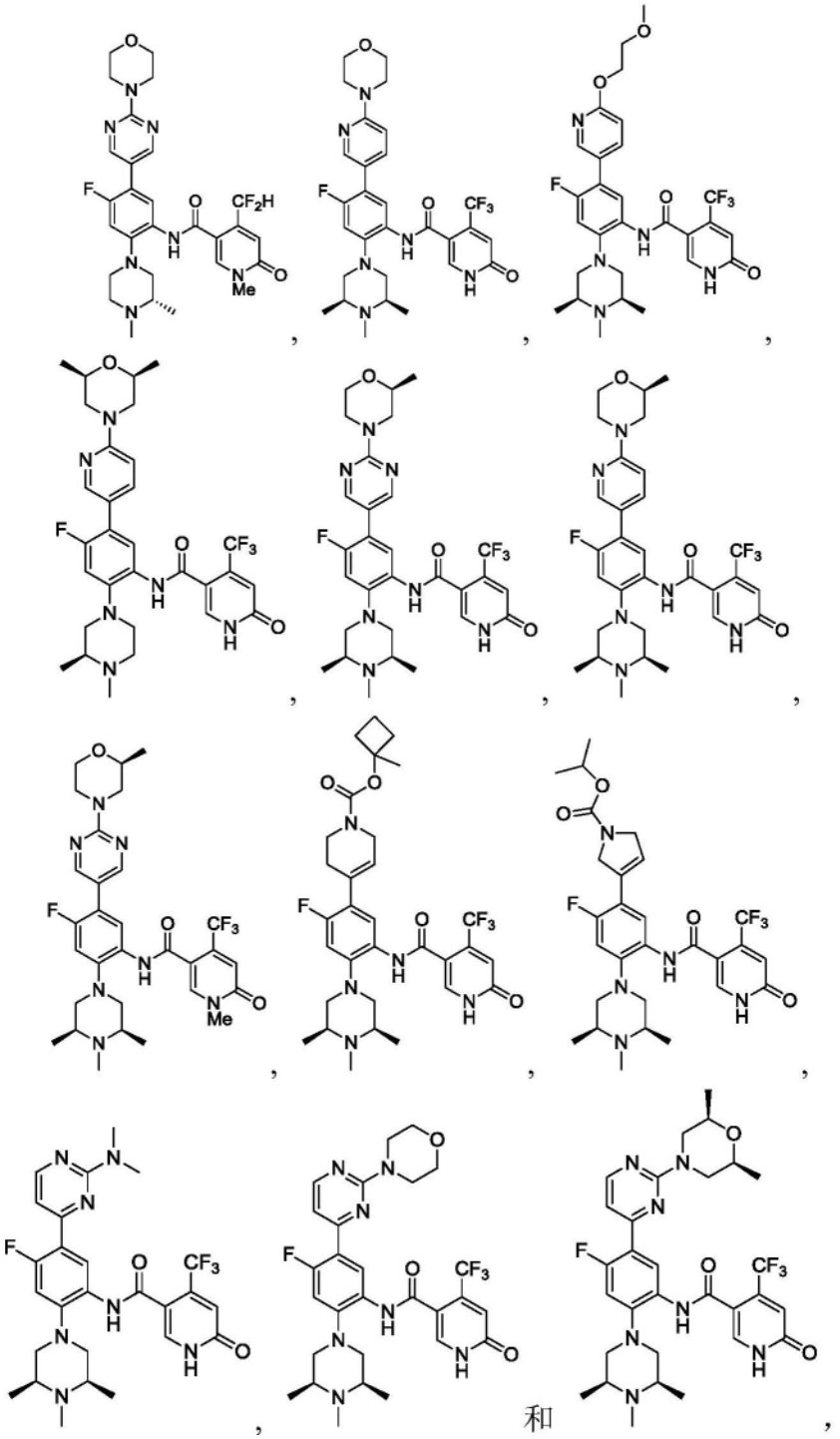
[1046] 在一些实施方式中，R^{35}被R^{43}或C_{1-6}亚烷基R^{43}取代，其中R^{43}选自C_{5-6}环烷基、C_{5-6}杂环烷基、C_{5-6}杂芳基和苯基，并且R^{43}是未被取代的或被一至三个独立地选自卤素和C_{1-6}烷基的取代基取代。在一些实施方式中，R^{43}是C_6-杂环烷基。在一些实施方式中，R^{43}选自哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氢吡喃基、四氢吡喃基、1,4-二氢吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓基、高哌嗪基、1,3-二氧杂环庚烯基、4,7-二氢-1,3-二氧杂环庚烯基和六亚甲基氧基。在一些实施方式中，R^{43}是吗啉基，任选地被一个或两个Me取代。

[1047] 在一些实施方式中，R^{35}选自：

[1048]  其中，R是取代基。

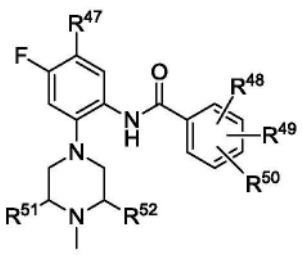
[1049] 在一些实施方式中，式Ib化合物选自：

[1050] 

[1051] 

[1052] 或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[1053] 本申请还包括式(Ic)化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物：

[1054] 

(Ic)

[1055] 其中：

[1056] R^{47}选自苯基、C_{5-6}杂芳基和C_{5-6}杂环烷基，R^{47}被一个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、=S、OR^{53}、SR^{53}、SO_2R^{53}、$NR^{54}R^{55}$、R^{56}、C_{1-6}亚烷基R^{56}、C_{1-6}亚烯基R^{56}、OC_{1-6}亚烷基R^{56}、SC_{1-6}亚烷基R^{56}、C_{1-6}亚烷基$NR^{54}R^{55}$、C_{1-6}亚烷基OR^{53}、C_{1-6}亚烷基SR^{53}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{54}R^{55}$、SC_{1-6}亚烷基$NR^{54}R^{55}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{53}、SC_{1-6}亚烷基OR^{53}、OC_{1-6}亚烷基SR^{53}、SC_{1-6}-亚烷基SR^{53}、C(O)OR^{53}、C(S)OR^{53}、C(S)$NR^{54}R^{55}$和C(O)$NR^{54}R^{55}$的取代基取代；

[1057] R^{48}、R^{49}和R^{50}独立地选自H、F、CF_3和CF_2H，条件是R^{48}、R^{49}和R^{50}中的至少一个不是H；

[1058] R^{51}和R^{52}独立地选自H和CH_3

[1059] R^{53}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，并且是未取代的或被一至三个选自的取代基取代；

[1060] R^{54}和R^{55}各自独立地选自H、C_{1-10}烷基、C_{1-10}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{6-10}芳基、C(O)C_{3-10}环烷基、C(O)杂芳基、C(O)杂环烷基、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)OC_{1-6}氟烷基、C(O)OC_{6-10}芳基、C(O)OC_{3-10}环烷基、C(O)O杂芳基、C(O)O杂环烷基、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)NHC_{1-6}氟烷基、C(O)NHC_{6-10}芳基、C(O)NHC_{3-10}环烷基、C(O)NH杂芳基、C(O)NH杂环烷基、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}氟烷基、SO_2C_{6-10}芳基、SO_2C_{3-10}环烷基、SO_2杂芳基、SO_2杂环烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基杂芳基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，R^{41}和R^{42}各自独立地是未取代的或被一至三个选自卤素、CN、OR^{57}、SR^{57}、$NR^{58}R^{59}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{57}、C(O)OR^{57}、C(O)$NR^{58}R^{59}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{57}、C_{1-6}亚烷基OR^{57}、C_{1-6}亚烷基SR^{57}和C_{1-6}亚烷基$NR^{58}R^{59}$的取代基取代，或

[1061] R^{54}和R^{55}与它们所连接的氮原子一起形成3-6元杂环，其是未取代的或被一至三个独立地选自卤素、CN、OR^{57}、SR^{57}、$NR^{58}R^{59}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{57}、C(O)OR^{57}、C(O)$NR^{58}R^{59}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基R^{57}、C_{1-6}亚烷基OR^{57}、C_{1-6}亚烷基SR^{57}和C_{1-6}亚烷基$NR^{58}R^{59}$的取代基取代；

[1062] R^{56}选自C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{6-10}芳基、C(O)C_{3-10}环烷基、C(O)杂芳基、C(O)杂环烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、杂芳基和C_{6-10}芳基，R^{56}是未取代的或被一至三个独立地选自卤素、CN、OR^{57}、SR^{57}、$NR^{58}R^{58}$、C_{1-6}烷基、C(O)R^{57}、C(O)OR^{57}、C(O)$NR^{58}R^{59}$、S(O)C_{1-6}烷基、SO_2C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基R^{57}、C_{1-6}亚烷基OR^{57}、C_{1-6}亚烷基SR^{57}和C_{1-6}亚烷基$NR^{58}R^{59}$的取代基取代；

[1063] R^{57}选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，R^{57}是未取代的或被一至三个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}

环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代；

[1064] R^{58}和R^{59}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、C(O)C_{1-6}烷基，C(O)C_{1-6}氟烷基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基和C_{1-6}亚烷基杂环烷基，R^{58}和R^{59}各自是未取代的或被一至三个独立地选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基，C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代，或

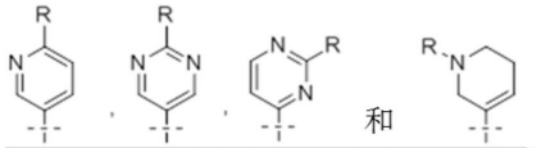
[1065] R^{58}和R^{59}与它们所连接的氮原子一起形成3-6元杂环，其是未取代的或被一至三个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OH、SH、OC_{1-6}烷基、OC_{1-6}氟烷基、SC_{1-6}烷基、SC_{1-6}氟烷基、NH_2、NHC_{1-6}烷基、N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、C(O)C_{1-6}烷基、C(O)C_{1-6}氟烷基、C(O)OH、C(O)OC_{1-6}烷基、C(O)NH_2、C(O)NHC_{1-6}烷基、C(O)N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、SO_2C_{1-6}烷基、S(O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、杂芳基、C_{3-10}环烷基、杂环烷基、C_{1-6}亚烷基C_{6-10}芳基、C_{1-6}亚烷基C_{3-10}环烷基、C_{1-6}亚烷基杂芳基、C_{1-6}亚烷基杂环烷基、C_{1-6}亚烷基OH、C_{1-6}亚烷基OC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基SH、C_{1-6}亚烷基SC_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基NH_2、C_{1-6}亚烷基NHC_{1-6}烷基和C_{1-6}亚烷基N(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)的取代基取代。

[1066] 在一些实施方式中，R^{47}选自苯基、嘧啶基、吡啶基、二氢吡啶、吡咯基和二氢吡咯基，其各自被一个选自卤素、CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、=O、=S、OR^{53}、SR^{53}、SO_2R^{53}、$NR^{54}R^{55}$、R^{56}、C_{1-6}亚烷基R^{56}、C_{1-6}亚烷基R^{56}、OC_{1-6}亚烷基R^{56}、SC_{1-6}亚烷基R^{56}、C_{1-6}亚烷基$NR^{54}R^{55}$、C_{1-6}亚烷基OR^{43}、C_{1-6}亚烷基SR^{43}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{54}R^{55}$、SC_{1-6}亚烷基$NR^{54}R^{55}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{53}、SC_{1-6}亚烷基OR^{53}、OC_{1-6}亚烷基SR^{53}、SC_{1-6}亚烷基SR^{53}、C(O)OR^{53}、C(S)OR^{53}、C(S)$NR^{54}R^{55}$和C(O)$NR^{54}R^{55}$的取代基取代。

[1067] 在一些实施方式中，R^{47}被一个选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}氟烷基、OR^{53}、$NR^{54}R^{55}$、R^{56}、C_{1-6}亚烷基R^{56}、OC_{1-6}亚烷基R^{56}、C_{1-6}亚烷基$NR^{54}R^{55}$、C_{1-6}亚烷基OR^{53}、OC_{1-6}亚烷基$NR^{54}R^{55}$、OC_{1-6}亚烷基OR^{53}、C(O)OR^{53}和C(O)$NR^{54}R^{55}$的取代基取代。

[1068] 在一些实施方式中，R^{47}被R^{56}或C_{1-6}亚烷基R^{56}取代，其中R^{56}选自C_{5-6}环烷基、C_{5-6}杂环烷基、C_{5-6}杂芳基和苯基，并且R^{56}是未被取代的或被一至三个独立地选自卤素和C_{1-6}烷基的取代基取代。在一些实施方式中，R^{56}是C_6-杂环烷基。在一些实施方式中，R^{56}选自哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氢吡喃基、四氢吡喃基、1,4-二氢吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓基、高哌嗪基、1,3-二氧杂环庚烯基、4,7-二氢-1,3-二氧杂环庚烯基和六亚甲基氧基。在一些实施方式中，R^{56}是吗啉基，任选地被一个或两个Me取代。

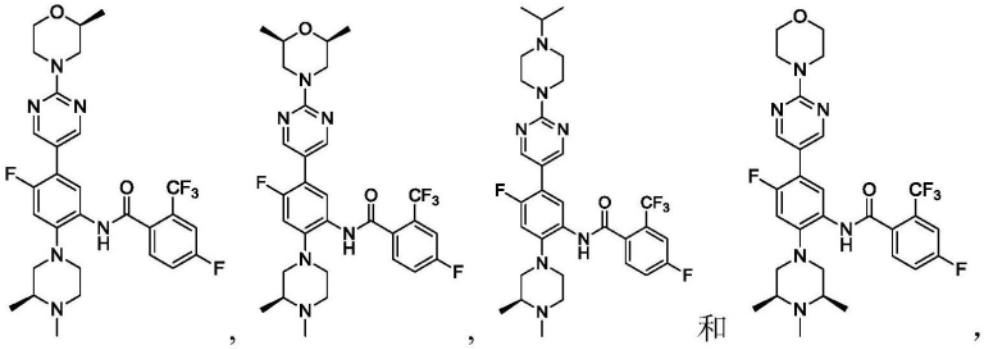
[1069] 在一些实施方式中，R^{47}选自：

[1070]  其中，R是取代基。

[1071] 在一些实施方式中，R^{48}、R^{49}和R^{50}如下位于苯环上：

[1072] 其中，R^{48}选自CF_3和CF_2H，R^{49}和R^{50}独立地选自H和F。在一些实施方式中，R^{49}和R^{50}两者都是F。在一些实施方式中，R^{49}为F且R^{50}为H。

[1073] 在一些实施方式中，式Ic化合物选自：

[1074]  或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物。

[1075] 本申请化合物适合以常规方式配制成使用一种或多种载体的组合物。因此，本申请还包括含有一种或多种本申请化合物和载体的组合物。本申请化合物适合配制成药物组合物，用于以适于体内施用的生物相容形式施用于受试者。因此，本申请进一步包括含有一种或多种本申请化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在本申请的实施方式中，药物组合物用于治疗本文所述的疾病、紊乱或病症。

[1076] 如本领域技术人员所理解的，取决于所选择的施用途径，本申请化合物以多种形式施用于受试者。例如，本申请化合物通过口服、吸入、肠胃外、口腔、舌下、鼻、直肠、阴道、贴剂、泵、局部或透皮施用而施用，并相应地配制药物组合物。在一些实施方式中，通过泵进行施用以定期或连续递送。用于选择和制备合适组合物的常规方法和成分描述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences(2000-20th编辑)和1999年出版的The United States Pharmacopeia:The National Formulary(USP 24NF19)中。

[1077] 肠胃外施用包括除胃肠(GI)道以外的全身递送途径，并且包括例如静脉内、动脉内、腹膜内、皮下、肌肉内、经上皮、鼻、肺内(例如通过使用气溶胶)、鞘内、直肠和局部(包括使用贴剂或其它透皮递送装置)施用方式。肠胃外施用可以通过在选定的一段时间内连续输注进行。

[1078] 在一些实施方式中，本申请化合物以口服施用，例如，用惰性稀释剂或可同化的食用载体，或将其包封在硬壳或软壳明胶胶囊中，或将其压制成片剂，或将其直接与饮食食物结合。在一些实施方式中，化合物中掺入赋形剂并以可摄取的片剂、口含片剂、锭剂、胶囊、囊片、丸剂、颗粒剂、锭剂、口香糖、散剂、糖浆剂、酏剂、饼干剂、水性溶液和悬浮液等的形式使用。在片剂的情况下，使用的载体包括乳糖、玉米淀粉、柠檬酸钠和磷酸盐。药学上可接受

的赋形剂包括粘合剂(例如预胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(例如马铃薯淀粉或羟基乙酸淀粉钠);或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)。在实施方式中,通过本领域熟知的方法包衣片剂。在用于口服施用的片剂、胶囊、囊片、小丸或颗粒的情况下,任选地使用pH敏感性肠溶包衣,例如设计为控制活性成分释放的Eudragits™。口服剂型还包括改良释放,例如立即释放和定时释放的制剂。改良释放制剂的实例包括例如持续释放(SR)、延长释放(ER、XR或XL)、时间释放或定时释放、控制释放(CR)或连续释放(CR或Contin),例如以包衣片剂、渗透递送装置、包衣胶囊、微囊化微球、附聚颗粒(例如分子筛类型颗粒)或细中空渗透纤维束、或切碎的中空渗透纤维、聚集或保持在纤维包中的形式使用。定时释放组合物配制成例如作为脂质体或其中活性化合物受不同的可降解涂层保护的那些,例如通过微胶囊化、多涂层等。脂质体递送系统包括例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。在一些实施方式中,脂质体由多种磷脂形成,例如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱。对于胶囊形式的口服施用,有用的载体或稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。

[1079] 在一些实施方式中,用于口服施用的液体制剂采取例如溶液、糖浆或悬浮液的形式,或者它们适合作为干燥产品提供,用于在使用前用水或其它合适的载体配制。当口服施用水性悬浮液和/或乳液时,将本申请化合物适当地悬浮或溶解在与乳化剂和/或悬浮剂组合的油相中。如果需要,加入某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。这种用于口服施用的液体制剂通过常规方法用药学上可接受的添加剂如悬浮剂(例如山梨糖醇糖浆、甲基纤维素或氢化食用脂肪);乳化剂(例如卵磷脂或阿拉伯胶);非水性载体(例如杏仁油、油性酯或乙醇);和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸)制备。有用的稀释剂包括乳糖和高分子量聚乙二醇。

[1080] 还可以冷冻干燥本申请化合物并使用所获得的冻干物,例如,用于制备注射用产品。

[1081] 在一些实施方式中,本申请化合物以胃肠外施用。例如,本申请化合物的溶液在水中制备,适当地与表面活性剂如羟丙基纤维素混合。在一些实施方式中,分散体在有或没有醇的情况下在甘油、液体聚乙二醇、DMSO及其混合物中和在油中制备。在通常的储存和使用条件下,这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。本领域技术人员将知道如何制备合适的制剂。对于肠胃外施用,通常制备本申请化合物的无菌溶液,并适当调节和缓冲溶液的pH值。对于静脉内使用,应控制溶质的总浓度以使制剂等渗。对于眼部施用,软膏或可滴注液体例如通过本领域已知的眼部递送系统(例如涂药器或滴管)递送。在一些实施方式中,此类组合物包括粘液物例如透明质酸、硫酸软骨素、羟丙基甲基纤维素或聚乙烯醇,防腐剂例如山梨酸、EDTA或苄基氯化铬,以及通常量的稀释剂或载体。对于肺部施用,将适当选择稀释剂或载体以使气溶胶形成。

[1082] 在一些实施方式中,将本申请化合物配制用于通过注射进行肠胃外施用,包括使用常规导管插入技术或输注。用于注射的制剂例如以单位剂量形式存在,例如在安瓿或多剂量容器中,具有添加的防腐剂。在一些实施方式中,组合物采取诸如油性或水性载体中的无菌悬浮液、溶液或乳液的形式,并含有配制剂,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。在所有情况下,该形式必须是无菌的并且必须是流动的,以便存在易于注射的程度。或者,本申请化合物合适地为无菌粉末形式,用于在使用前用合适的载体(例如无菌无热原水)重建。

[1083] 在一些实施方式中，用于鼻腔施用的组合物可以方便地配制成气溶胶、滴剂、凝胶和粉末。对于鼻内施用或通过吸入施用，本申请化合物可以方便地以溶液、干粉制剂或悬浮液的形式从泵喷雾容器中递送，由患者挤压或泵送或作为来自加压容器或雾化器的气溶胶喷雾呈现。气溶胶制剂通常包含活性物质在生理学上可接受的水性或非水性溶剂中的溶液或细悬浮液，并且通常以无菌形式在密封容器中以单剂量或多剂量存在，例如采取墨盒或笔芯的形式与雾化装置一起使用。或者，密封容器是整体分配装置，例如单剂量鼻吸入器或配有计量阀的气溶胶分配器，计量阀企图在使用后丢弃。当剂型包含气雾剂分配器时，它将含有推进剂，例如是压缩气体如压缩空气或有机推进剂如氟氯代烃。合适的推进剂包括但不限于二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、七氟烷烃、二氧化碳或其它合适的气体。在加压气溶胶的情况下，剂量单位适当地通过提供递送计量的阀来确定。在一些实施方式中，加压容器或喷雾器含有活性化合物的溶液或悬浮液。用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒(例如由明胶制成)例如配制成含有本申请化合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。气雾剂剂型也可以采用泵式雾化器的形式。

[1084] 适于口腔或舌下施用的组合物包括片剂、锭剂和含片，其中本申请化合物与载体如糖、阿拉伯树胶、黄蓍胶或明胶和甘油一起配制。用于直肠施用的组合物通常是含有常规栓剂基质如可可脂的栓剂形式。

[1085] 本申请化合物的栓剂形式可用于阴道、尿道和直肠施用。这种栓剂通常由在室温下为固体但在体温下熔化的物质混合物构成。通常用于制造这种载体的物质包括但不限于可可油(也称为可可脂)、甘油明胶、其它甘油酯、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇的混合物和聚乙二醇的脂肪酸酯。参见例如:Remington's Pharmaceutical Sciences,16th Ed.,Mack Publishing,Easton,PA,1980,第1530-1533页，用于进一步讨论栓剂剂型。

[1086] 在一些实施方式中，本申请化合物与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这些聚合物包括例如聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、多羟基-乙基天冬酰胺-苯酚或被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外，在一些实施方式中，本申请化合物与一类可用于实现药物控制释放的可生物降解的聚合物偶联，例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚ε-己内酯、多羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯以及水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

[1087] 本申请化合物(包括其药学上可接受的盐和/或溶剂合物)适合单独使用，但通常以药物组合物的形式施用，其中一种或多种本申请化合物(活性成分)与药学上可接受的载体结合。取决于施用方式，基于总组合物的所有重量百分比，药物组合物包含约0.05重量％至约99重量％或约0.10重量％至约70重量％的活性成分，和约1重量％至约99.95重量％或约30重量％至约99.90重量％的药学上可接受的载体。

[1088] 本申请化合物可以单独使用或与用于治疗通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症的其它已知药剂，以及用WDR5抑制剂例如本文公开的化合物可治疗的那些组合使用。当与用于治疗通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症的其它药剂组合使用时，本申请化合物与这些药剂同时施用是一种实施方式。如本文所用，对受试者“同时施用”两种物质意味着提供两种物质中的每一种，使得它们同时在个体中具有活性。施用的确切细节将取决于两种物质在彼此存在下的药代动力学，并且可以包括在彼此的几小时内施用这两种物质，或者

甚至在施用一种物质的24小时内施用另一种物质，只要药代动力学是合适的。合适的剂量方案的设计对于本领域技术人员而言是常规的。在特定的实施方式中，两种物质基本上同时施用，即在彼此的几分钟内，或在含有两种物质的单一组合物中施用。本申请的另一个实施方式是以非同期方式向受试者施用药剂组合。在一个实施方式中，本申请化合物与另一种治疗剂同时或依次以单独的单位剂型或以单一单位剂型一起施用。因此，本申请提供了单一单位剂型，其包含一种或多种本申请化合物、其它治疗剂和药学上可接受的载体。

[1089] 本申请化合物的剂量根据许多因素而变化，例如化合物的药效学性质、施用方式、接受者的年龄、健康和体重、症状的性质和程度、治疗频率和同时治疗的类型，如果有的话，以及化合物在待治疗受试者中的清除率。本领域技术人员可以基于上述因素确定合适的剂量。在一些实施方式中，本申请化合物最初以合适的剂量施用，所述剂量根据临床反应根据需要进行调整。通常选择剂量以维持本申请化合物的血清水平为约0.01μg/cc至约1000μg/cc，或约0.1μg/cc至约100μg/cc。作为代表性实例，一种或多种本申请化合物的口服剂量范围对于成人为约1mg/天至约1000mg/天，合适地约1mg/天至约500mg/天，更合适地约1mg/天至约200mg/天。对于肠胃外施用，代表性的量为约0.001mg/kg至约10mg/kg，约0.01mg/kg至约10mg/kg，约0.01mg/kg至约1mg/kg，或约0.1mg/kg至约1mg/kg。对于口服施用，代表性的量为约0.001mg/kg至约10mg/kg，约0.1mg/kg至约10mg/kg，约0.01mg/kg至约1mg/kg，或约0.1mg/kg至约1mg/kg。对于栓剂形式的施用，代表性的量为约0.1mg/kg至约10mg/kg，或约0.1mg/kg至约1mg/kg。在本申请的一个实施方式中，组合物配制用于口服施用，并且一种或多种化合物合适地为含有0.25、0.5、0.75、1.0、5.0、10.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0，70.0、75.0、80.0、90.0、100.0、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000mg活性成分/片的片剂形式。在本申请的实施方式中，一种或多种本申请化合物以每日、每周或每月一次的剂量施用，或者每日总剂量分为每日两次、三次或四次的剂量。

[1090] 在上文中，术语“化合物”还包括其中参考一种或多种化合物的实施方式。

[1091] III.应用的方法和用途

[1092] 治疗方法和用途

[1093] 已经显示本申请化合物是WDR5与MLL1结合的抑制剂。

[1094] 因此，本申请包括用于抑制生物样品或患者细胞中WDR5与其结合配偶体结合的方法，包括将有效量的一种或多种本申请化合物施用于细胞。本申请还包括一种或多种本申请化合物在生物样品或患者细胞中用于抑制WDR5与其结合配偶体结合的用途，以及一种或多种本申请化合物在制备用于抑制细胞中WDR5与其结合配偶体结合的药物中的用途。本申请还包括一种或多种本申请化合物，其用于抑制细胞中WDR5与其结合配偶体的结合。

[1095] 在本申请的一个实施方式中，在所有方面，WDR5的结合配偶体是MLL1或其部分。在一些实施方式中，WDR5的结合配偶体是WDR5相互作用(WIN)基序，其由MLL1蛋白中SET结构域旁边的氨基酸残基3762-3773组成[J.Biol.Chem.,2008,283(47):32158-32161；J.Biol.Chem.,2008,283(50):35258-35264]。

[1096] 由于本申请化合物已显示能够抑制WDR5与其结合配偶体的结合，因此本申请化合物可用于治疗通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症。因此，本申请化合物可用作药物。因此，本申请包括应用作药物的化合物。

[1097] 本申请还包括治疗通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症的方法，包括将治疗有效量的一种或多种本申请化合物施用于有需要的受试者。

[1098] 本申请还包括一种或多种本申请化合物用于治疗通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症的用途，以及一种或多种化合物在制备用于治疗通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症的药物中的用途。本申请进一步包括一种或多种本申请化合物，其用于治疗通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症。

[1099] 在一个实施方式中，通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症是肿瘤病症。因此，本申请还包括治疗肿瘤疾病的方法，包括将治疗有效量的一种或多种本申请化合物施用于有需要的受试者。本申请还包括一种或多种本申请化合物用于治疗肿瘤疾病的用途，以及一种或多种本申请化合物在制备用于治疗肿瘤疾病的药物中的用途。该申请还包括一种或多种用于治疗肿瘤疾病的本申请化合物。在一个实施方式中，治疗的量有效改善肿瘤病症的至少一种症状，例如，在需要这种治疗的受试者中，细胞增殖减少或肿瘤质量减少等。

[1100] 在本申请的另一个实施方式中，通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症是癌症。因此，本申请还包括治疗癌症的方法，包括将治疗有效量的一种或多种本申请化合物施用于有需要的受试者。本申请还包括一种或多种本申请化合物用于治疗癌症的用途，以及一种或多种本申请化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。该申请还包括一种或多种用于治疗癌症的本申请化合物。在一个实施方式中，施用该化合物用于预防受试者(例如具有癌症易感性的哺乳动物)的癌症。

[1101] 在一个实施方式中，癌症选自但不限于：成人急性淋巴细胞白血病；儿童急性淋巴细胞白血病；成人急性髓性白血病；肾上腺皮质癌；儿童肾上腺皮质癌；艾滋病相关淋巴瘤；艾滋病相关恶性肿瘤；肛门癌；儿童小脑星形细胞瘤；儿童脑星形细胞瘤；肝外胆管癌；膀胱癌；儿童膀胱癌；骨肉瘤/恶性纤维组织细胞瘤骨癌；儿童脑干胶质瘤；成人脑肿瘤；儿童脑干胶质瘤脑肿瘤；儿童小脑星形细胞瘤脑肿瘤；儿童脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤脑肿瘤；儿童室管膜瘤脑肿瘤；儿童成神经管细胞瘤脑肿瘤；儿童幕上原始神经外胚层肿瘤脑肿瘤；儿童视觉通路和下丘脑胶质瘤脑肿瘤；儿童(其它)脑肿瘤；乳腺癌；乳腺癌和妊娠；儿童乳腺癌；男性乳腺癌；儿童支气管腺瘤/类癌；儿童类癌肿瘤；胃肠道类癌肿瘤；肾上腺皮质癌；胰岛细胞癌；未知原发癌；原发性中枢神经系统淋巴瘤；儿童小脑星形细胞瘤；儿童脑星形细胞瘤/恶性胶质瘤；宫颈癌；儿童癌症；慢性淋巴细胞白血病；慢性粒细胞白血病；慢性骨髓增生性疾病；肌腱鞘透明细胞肉瘤；结肠癌；儿童结肠癌；皮肤T细胞淋巴瘤；子宫内膜癌；儿童室管膜瘤；卵巢上皮癌；食道癌；儿童食道癌；尤因家族肿瘤；儿童颅外生殖细胞肿瘤；性腺外生殖细胞肿瘤；肝外胆管癌；眼内黑色素瘤眼癌；视网膜母细胞瘤眼癌；胆囊癌；胃癌(胃)；儿童胃(胃道)癌症；胃肠道类癌肿瘤；儿童颅外生殖细胞肿瘤；性腺外生殖细胞肿瘤；卵巢生殖细胞肿瘤；妊娠滋养细胞肿瘤；儿童脑干胶质瘤；儿童视觉通路和下丘脑胶质瘤；毛细胞白血病；头颈癌；成人(原发性)肝细胞癌(肝癌)；儿童(初级)肝细胞癌(肝癌)；成人霍奇金淋巴瘤；儿童霍奇金的淋巴瘤；怀孕期间霍奇金淋巴瘤；下咽癌；儿童下丘脑和视觉通路胶质瘤；眼内黑色素瘤；胰岛细胞癌(内分泌胰腺)；卡波西肉瘤；肾癌；喉癌；儿童喉癌；

成人急性淋巴细胞白血病;儿童急性淋巴细胞白血病;成人急性髓细胞白血病;儿童急性髓细胞白血病;慢性淋巴细胞白血病;慢性粒细胞白血病;毛细胞白血病;唇和口腔癌;成人(原发性)肝癌;儿童(原发性)肝癌;非小细胞肺癌;小细胞肺癌;成人急性淋巴细胞白血病;儿童急性淋巴细胞白血病;慢性淋巴细胞白血病;艾滋病相关淋巴瘤;中枢神经系统(原发性)淋巴瘤;皮肤T细胞淋巴瘤;成人霍奇金淋巴瘤;儿童霍奇金淋巴瘤;怀孕期间霍奇金淋巴瘤;成人非霍奇金淋巴瘤;儿童非霍奇金淋巴瘤;怀孕期间非霍奇金淋巴瘤;原发性中枢神经系统淋巴瘤;华氏巨球蛋白血症;男性乳腺癌;成人恶性间皮瘤;儿童恶性间皮瘤;恶性胸腺瘤;儿童成神经管细胞瘤;黑色素瘤;眼内黑色素瘤;默克尔细胞癌;恶性间皮瘤;伴隐匿原发性的隐匿性鳞状颈癌;儿童多发性内分泌肿瘤综合征;多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤;真菌病;骨髓增生异常综合征;慢性髓性白血病;儿童急性髓样白血病;多发性骨髓瘤;慢性骨髓增生性疾病;鼻腔和鼻窦癌;鼻咽癌;儿童鼻咽癌;神经母细胞瘤;成人非霍奇金淋巴瘤;儿童非霍奇金淋巴瘤;怀孕期间非霍奇金淋巴瘤;非小细胞肺癌;儿童口腔癌;口腔和唇癌;口咽癌;骨肉瘤/骨质恶性纤维组织细胞瘤;儿童卵巢癌;卵巢上皮癌;卵巢生殖细胞肿瘤;卵巢低恶性潜在肿瘤;胰腺癌;儿童胰腺癌;胰岛细胞胰腺癌;鼻旁窦和鼻腔癌;甲状旁腺癌;阴茎癌;嗜铬细胞瘤;儿童松果体和幕上原始神经外胚层肿瘤;垂体瘤;浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤;胸膜肺部肿瘤;怀孕和乳腺癌;怀孕和霍奇金淋巴瘤;妊娠和非霍奇金淋巴瘤;原发性中枢神经系统淋巴瘤;成人原发性肝癌;儿童原发性肝癌;前列腺癌;直肠癌;肾细胞(肾)癌;儿童肾细胞癌;肾盂和输尿管移行细胞癌;视网膜母细胞瘤;儿童横纹肌肉瘤;唾液腺癌;儿童唾液腺癌;尤因家族肿瘤肉瘤;卡波西肉瘤;肉瘤(骨肉瘤)/骨恶性纤维组织细胞瘤;儿童横纹肌肉瘤肉瘤;成人软组织肉瘤;儿童软组织肉瘤;Sezary综合症;皮肤癌;儿童皮肤癌;皮肤癌(黑色素瘤);默克尔细胞皮肤癌;小细胞肺癌;小肠癌;成人软组织肉瘤;儿童软组织肉瘤;隐匿原发性转移性鳞状原发性颈部癌;胃(胃道)癌症;儿童胃(胃道)癌症;儿童幕上原始神经外胚层肿瘤;皮肤T-细胞淋巴瘤;睾丸癌;儿童胸腺瘤;恶性胸腺瘤;甲状腺癌;儿童甲状腺癌;肾盂和输尿管移行细胞癌;妊娠滋养细胞肿瘤;儿童癌症的未知原发性位点;儿童的不寻常癌症;输尿管和肾盂过渡细胞癌;尿道癌;子宫肉瘤;阴道癌;儿童视觉通路和下丘脑胶质瘤;外阴癌;华氏巨球性球蛋白血症;和威尔姆斯肿瘤。也可以根据本文描述的方法治疗上述癌症的转移。

[1102] 在一个实施方式中,癌症选自实体癌和白血病。在另一个实施方式中,癌症选自白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、MLL-融合淋巴瘤、原发性白血病和多发性骨髓瘤。在本申请的另一个实施方式中,癌症选自白血病、黑素瘤、肺癌、膀胱癌、结肠癌、脑癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、神经母细胞瘤和肾癌。在进一步的实施方式中,癌症选自白血病、膀胱癌、前列腺癌、脑癌和神经母细胞瘤。在进一步的实施方式中,癌症选自膀胱癌、急性髓性白血病(AML)、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和MYCN-扩增的神经母细胞瘤。

[1103] 在一个实施方式中,通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症是相关于通过WDR5与其结合配偶体的结合而直接或间接影响的不受控制和/或异常细胞活性的疾病、紊乱或病症。在另一个实施方式中,通过WDR5与其结合配偶体的结合而直接或间接影响的不受控制和/或异常细胞活性是细胞中的增殖活性。因此,本申请还包括抑制细胞增殖活性的方法,包括将有效量的一种或多种本申请化合物施用于细胞。本申请还包括一种或多种本申请化合物用于抑制细胞增殖活性的用途,以及一种或

多种本申请化合物在制备用于抑制细胞增殖活性的药物中的用途。本申请还包括一种或多种本申请化合物，其用于抑制细胞中的增殖活性。

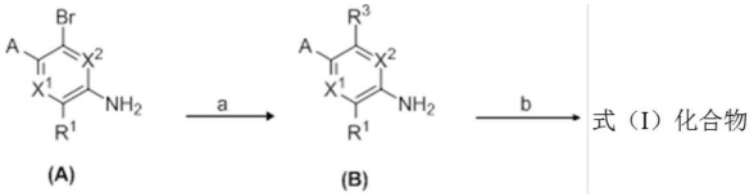
[1104] 本申请还包括抑制生物样品或受试者的细胞中通过WDR5与其结合配偶体的结合而直接或间接介导的不受控制和/或异常细胞活性的方法，包括将有效量的一种或多种本申请化合物施用于细胞。该申请还包括一种或多种本申请化合物用于抑制细胞中通过WDR5与其结合配偶体的结合而直接或间接介导的不受控制和/或异常细胞活性的用途，以及一种或多种化合物在制备用于抑制细胞中通过WDR5与其结合配偶体的结合而直接或间接介导的不受控制和/或异常细胞活性的药物中的用途。本申请还包括一种或多种本申请化合物，其用于抑制细胞中通过WDR5与其结合配偶体的结合而直接或间接介导的不受控制和/或异常细胞活性。

[1105] 在进一步的实施方式中，本申请还包括治疗通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症的方法，包括向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种本申请化合物与另一种已知药剂的组合，该药剂可用于治疗通过抑制WDR5蛋白及其结合配偶体之间的结合而介导或治疗的疾病、紊乱或病症。本申请还包括一种或多种本申请化合物与已知药剂的组合用于治疗通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症的用途，该药剂可用于治疗通过抑制WDR5蛋白及其结合配偶体之间的结合而介导或治疗的疾病、紊乱或病症。

[1106] 在进一步的实施方式中，通过抑制WDR5蛋白与其结合配偶体之间的结合而介导或可治疗的疾病、紊乱或病症是癌症，并且一种或多种本申请化合物与一种或多种其它癌症治疗组合施用。在另一个实施方式中，其它癌症治疗选自放射疗法、化学疗法、靶向疗法如抗体疗法和小分子疗法如酪氨酸激酶抑制剂、免疫疗法、激素疗法和抗血管生成疗法。

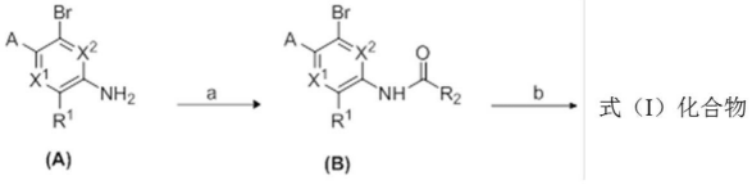
[1107] 制备本申请化合物的方法

[1108] 方案1说明了本申请化合物的途径的一个实施方式，其中对化合物(A)进行Suzuki或相关偶联以提供中间体(B)。随后(B)与羧酸或适当的或酰卤的偶联提供了本申请化合物。

[1109] 

[1110] 方案1：a)$R^3B(OH)_2$或硼酸酯、Pd(苯丙胺)Cl_2、K_3PO_4、二噁烷/H_2O、μ波、110℃；b)$R^2C(O)OH$、偶联剂或$R^2C(O)X$，其中X是卤化物、胺。

[1111] 在一个替代实施方式中，通过首先将羧酸或酰卤与苯胺(A)偶联，然后进行Suzuki或相关偶联(方案2)，以制备式(I)化合物。

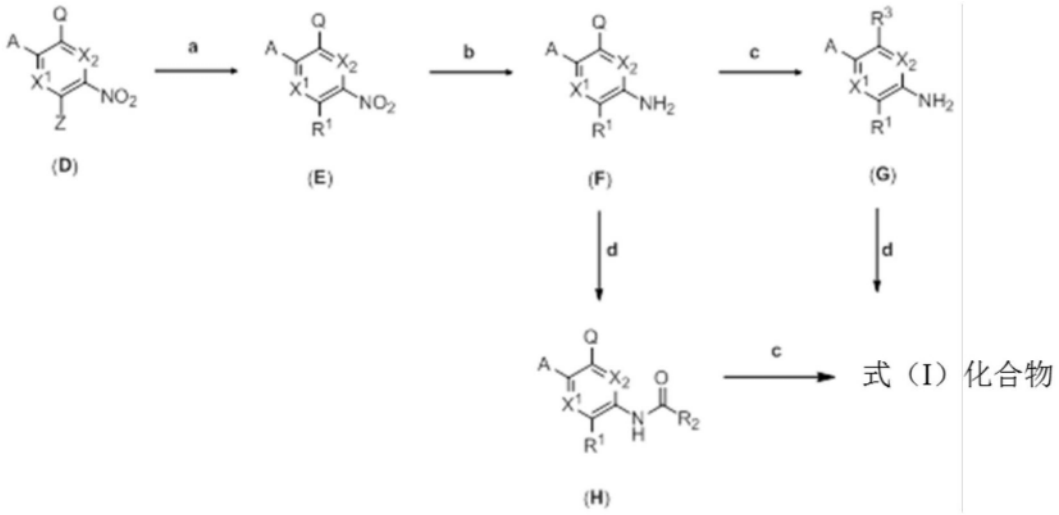
[1112] 

[1113] 方案2：a)$R^2C(O)OH$、偶联剂或$R^2C(O)X$，其中X是卤化物胺；b)$R^3B(OH)_2$或硼酸酯、Pd

(苯丙胺)Cl_2、K_3PO_4、二噁烷/H_2O、μ波、110℃。

[1114] 在本申请的一些实施方式中,式(I)化合物由硝基芳基或硝基杂芳基化合物D(Q=Cl或Br;Z=F或Br)制备。用例如各种哌嗪或胺的亲核芳族取代提供中间体E。在一些实施方式中,通过各种方式在还原条件下还原E以提供化合物F,包括催化氢化和以其各种形式溶解金属还原[参见House,H.O.,Modern Synthetic Reactions,Second Edition,W.A.Benjamin,Inc.,Menlo Park,California,publication(1972)]。将F与硼酸或酯偶联以提供中间体G,例如在Suzuki条件下[Tetrahedron 2002,58:9633-9695;Organic Letters 2006,8(9),1787-1789]。如方案3中所述,将F转化为G或H转化为式I的相关偶合反应包括Heck(烯烃)[J.Am.Chem.Soc.1974 96(4):1133-1136];Stille(有机锡)[Synthesis 1992 803-815];Sonogashira(乙炔)[Tetrahedron Lett 1975 16(50):4467-4470]和Negishi(有机锌)[Aldrichimica Acta.,2005,38(3):71-78]偶合反应。

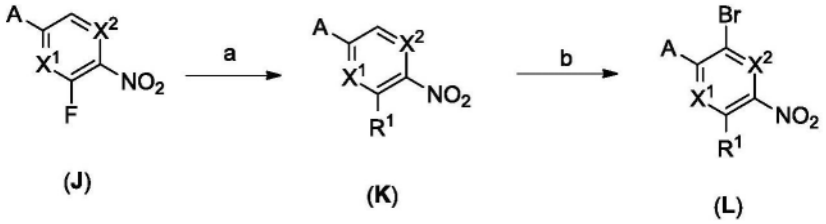
[1115]



[1116] 方案3:a)哌嗪或胺,碱;b)Zn或Fe,醇溶剂;c)$R^3B(OH)_2$或硼酸酯、Pd(苯丙胺)Cl_2、K_3PO_4、二噁烷/H_2O、μ波、110℃;d)$R^2C(O)OH$、偶联剂或$R^2C(O)X$,其中X是卤化物胺。

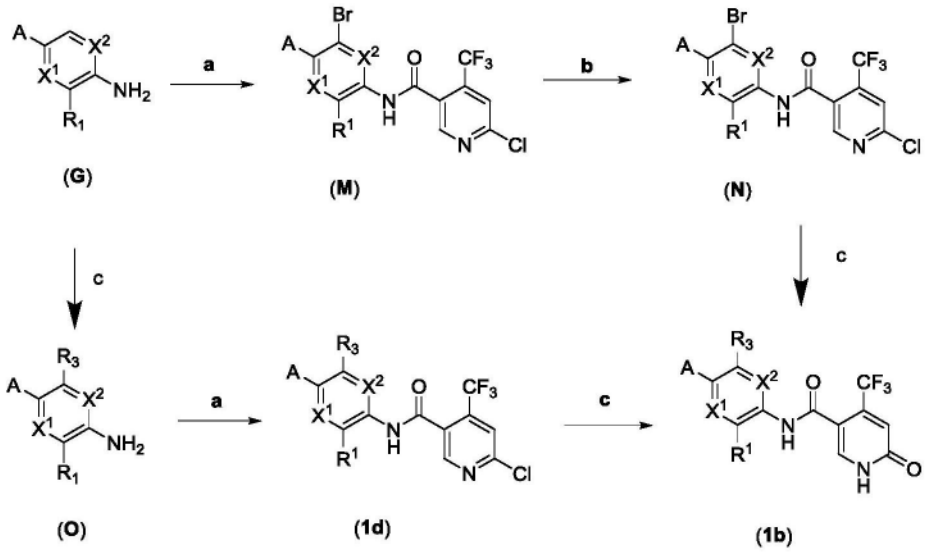
[1117] 在一些实施方式中,通过用胺(例如哌嗪)处理式F化合物来制备式(I)化合物,以得到中间体K(方案4)。在一些实施方式中,K与N-溴代琥珀酰胺的溴化提供了通用中间体L,其根据方案3转化为式(I)。

[1118]



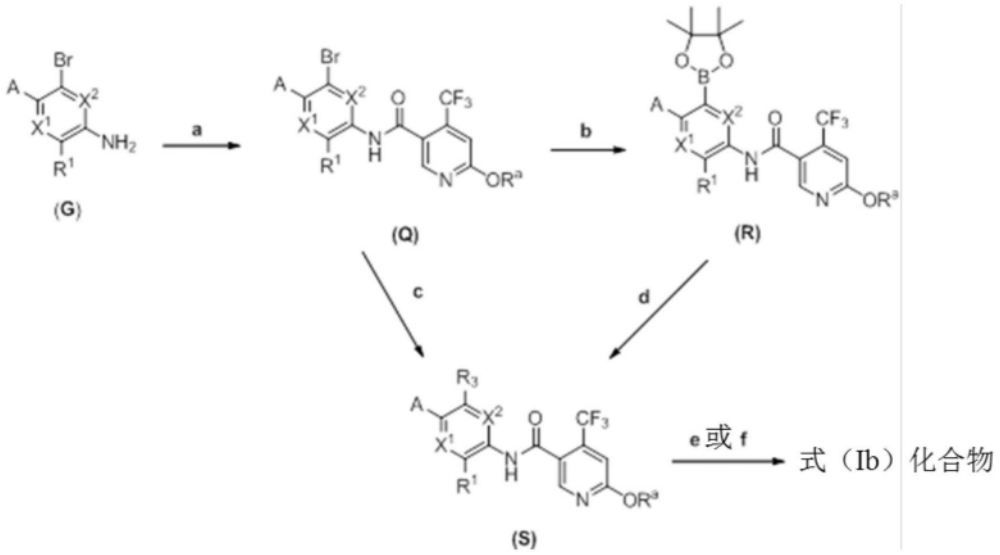
[1119] 方案4:a)哌嗪或胺,碱;b)N-溴代琥珀酰胺。

[1120] 在本申请的一些实施方式中,如方案5中所示制备式(I)化合物,其中R^2=2-氯-4-三氟甲基吡啶或三氟甲基嘧啶酮。因此,在一些实施方式中,化合物G(例如通过方案3制备)与6-氯-4-(三氟甲基)烟酰氯(由相应的酸和$SOCl_2$原位产生)的酰化得到酰胺M。在微波条件下,在乙酸中用乙酸钠水解M以得到吡啶酮N。N与硼酸或酯的偶联(例如在Suzuki条件下)得到式(Ib)化合物。或者,在一些实施方式中,将Suzuki偶联的中间体O用6-氯-4-(三氟甲基)烟碱氯酰化以得到1d,随后将其水解成化合物Ib(方案5)。

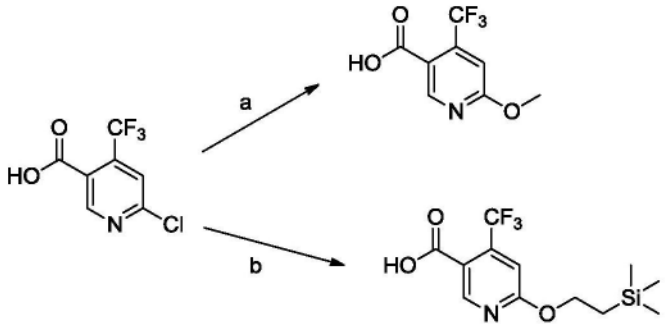
[1121] 

[1122] 方案5:a)$R^2C(O)OH$、偶联剂或$R^2C(O)X$,其中X是卤化物胺;b)NaOAc、AcOH、μ波、160℃;c)$R^3B(OH)_2$或硼酸酯、Pd(苯丙胺)Cl_2、K_3PO_4、二噁烷/H_2O、μ波、110℃。

[1123] 方案6说明了制备式(Ib)化合物的另一个实施方式,其中式I化合物中的R^2是三氟甲基嘧啶酮。在一些实施方式中,苯胺G与6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酸[R^a=Me]或4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸[R^a=-CH_2CH_2TMS](由相应的酸和醇产生,例如方案7中所示)的酰化得到酰胺Q。在一些实施方式中,然后将酰胺Q转化为硼酸酯R。在一些实施方式中,R的Suzuki偶联为多种卤化物提供中间体S。在一些实施方式中,S的后续脱保护提供了本申请化合物(式Ib)。在一些实施方式中,通过Suzuki偶联至Q然后脱保护来制备式Ib化合物(方案6)。

[1124] 

[1125] 方案6:a)$R^2C(O)OH$、偶联剂;b)双(频哪醇合)二硼、Pd(dppf)$_2Cl_2$、NaOAc、二噁烷、110℃;c)$R^3B(OH)_2$或硼酸酯、Pd(苯丙胺)Cl_2、K_3PO_4、二噁烷/H_2O、μ波、110℃;d)R^3-卤化物或三氟甲磺酸酯、Pd(苯丙胺)Cl_2、K_3PO_4、二噁烷/H_2O、μ波、110℃;e)HCl或TFA;f)CsF或TBAF。

[1126] 

[1127] 方案7:a)NaOMe、MeOH;b)NaH、TMS-EtOH

[1128] 在本文所述的合成方法和工艺的整个过程中,应理解,在合适的情况下,合适的保护基团将以本领域技术人员容易理解的方式加入各种反应物和中间体中,并随后从中去除。使用这种保护基团的常规方法以及合适的保护基团的实例描述于例如“Protective Groups in Organic Synthesis”,T.W.Green,P.G.M.Wuts,Wiley-Interscience,New York,(1999)中。还应理解,可以通过化学操作将基团或取代基转化为另一基团或取代基,可以在合成路径上朝向最终产物的任何中间产物或最终产物上进行,其中可能的转化类型仅限于分子在该阶段携带的其它官能团与转化中使用的条件或试剂的固有不相容性。通过以合适的顺序进行适当的转化和合成步骤,这种固有不相容性以及绕过它们的方法对于本领域技术人员来说是容易理解的。本文给出了转化的实例,并且应理解,所描述的转化不仅限于举例说明转化的通用基团或取代基。其它合适的转化的参考和描述在“Comprehensive Organic Transformations-A Guide to Functional Group Preparations”R.C.Larock,VHC Publishers,Inc.(1989)中给出。其它合适反应的参考文献和描述在有机化学教科书中有所描述,例如“Advanced Organic Chemistry”,March,4th ed.McGraw Hill(1992)or,“Organic Synthesis”,Smith,McGraw Hill,(1994)中。纯化中间体和最终产物的技术包括例如在柱或旋转板上的直相和反相色谱、重结晶、蒸馏和液-液或固-液萃取,这是本领域技术人员容易理解的。

[1129] 实施例

[1130] 以下非限制性实施例用于说明本申请:

[1131] A.一般方法

[1132] 使用本文所述的方法或本领域已知的其它方法合成本申请的示例性化合物。除非另有说明,否则试剂和溶剂得自商业供应商(例如Aldrich、Enamine、Combiblock、Bepharm和J&W PharmLab)。

[1133] 使用具有SQ(单四极杆)MS和光电二极管阵列(PDA)检测器(Milford,MA)的Waters ACQUITY UPLC系统通过高效液相色谱(HPLC)表征化合物和/或中间体。分析柱是反相Acqity UPLC BEH C18(2.1×50mm,1.7μm)。使用梯度洗脱(流速0.4mL/min),通常从流动相0.1%甲酸水溶液(溶剂A)和0.1%甲酸的乙腈溶液(溶剂B)开始。从95%溶剂A开始的梯度在1.8分钟内达到5%,保持0.5分钟,在0.5分钟内回到95%,并平衡柱子0.5分钟。通过220nm或254nm处的紫外光(UV)吸收检测化合物。HPLC溶剂来自Burdick和Jackson(Muskegan,MI)或Fisher Scientific(Pittsburgh,PA)。

[1134] 在一些情况下,使用玻璃或塑料背衬的硅胶板(例如Baker-Flex Silica Gel IB2-F柔性片)通过薄层色谱(TLC)评估纯度。在紫外光下,或通过使用众所周知的碘蒸气和

其它各种染色技术,可以在视觉上容易地检测TLC结果。

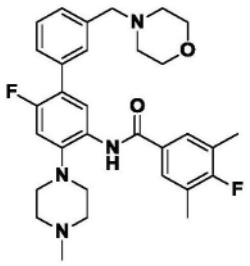
[1135] 通过LCMS表征化合物和/或中间体。一般条件如下。使用以下配置的一系列仪器的电喷雾电离方法在LC/MS系统上获得低分辨率和高分辨率质谱:低分辨率-具有SQ(单四极杆)MS的Waters ACQUITY UPLC系统;具有3100(单四极杆)MS的Waters ACQUITY UPLC H-Class系统。高分辨率-配备有Synapt Xevo QTof的Waters ACQUITY UPLC II系统和配备有Synrap G2S QTof质谱仪与大气压电离源的Waters ACQUITY UPLC II系统。[M+H]是指化学物质的质子化分子离子。

[1136] 在TopSpin程序对照下,使用ICON-NMR在Bruker 500MHz NMR光谱仪上进行核磁共振(NMR)分析。除非另有说明,否则在298K下测量光谱,并且相对于溶剂化学位移参考。

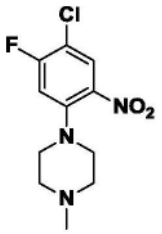
[1137] B.化合物的合成

[1138] 使用方案1至7中公开的一种或多种合成方法制备以下化合物:

[1139] 实施例1:4-氟-N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺的合成

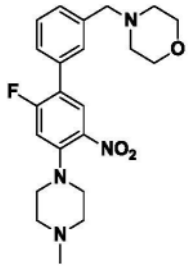
[1140] 

[1141] 步骤1:1-(4-氯-5-氟-2-硝基苯基)-4-甲基哌嗪的合成

[1142] 

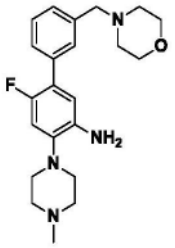
[1143] 向微波小瓶中加入1-溴-4-氯-5-氟-2-硝基苯(0.50g,1.965mmol),乙酸钯(II)(0.044g,0.197mmol),97%的4,5-双(联苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(0.114g,0.197mmol)和碳酸铯(0.960g,2.95mmol)。将小瓶加盖、抽空并用氮气回填。通过注射器加入甲苯(体积:25ml)和1-甲基哌嗪(0.196ml,1.769mmol),将反应小瓶抽空并用氮气回填。将反应温热至40℃过夜。LCMS表明,相对于ArF的亲核芳族取代(SNAr)置换,所需产物的转化率约为75%,约为3:1。将反应物转移至具有DCM的圆底烧瓶中,然后浓缩到硅藻土上。通过快速色谱[0-10%MeOH/DCM+1%NH_4OH;100g柱]纯化以得到两种产物1-(4-氯-5-氟-2-硝基苯基)-4-甲基哌嗪(0.428g,1.095mmol,55.7%产率)和1-(5-溴-2-氯-4-硝基苯基)-4-甲基哌嗪的不可分离混合物。将混合物直接用于下一步骤。LCMS$[M+H]^+$274g/mol。

[1144] 步骤2:4-((2'-氟-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-5'-硝基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)吗啉的合成

[1145] 

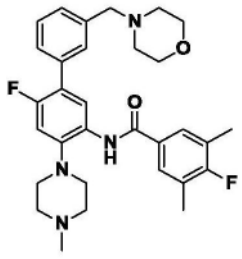
[1146] 向小瓶中加入以1-(4-氯-5-氟-2-硝基苯基)-4-甲基哌嗪,3-(4-吗啉代甲基)苯硼酸频哪醇酯(0.498g,1.642mmol),XPhos Pd G2(0.017g,0.022mmol)和XPhos(10.44mg,0.022mmol)所得混合物。将小瓶用盖子和隔膜密封,抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(体积:10ml)和碳酸钠一水合物(ACS)(2.74ml,5.47mmol)的2M水溶液,将小瓶抽空并再用氮气回填另一次。将反应在90℃下在铝块中加热过夜。LCMS表明原料完全消耗。1.56分钟的峰值电离目标产物的质量。将反应冷却至室温并浓缩到硅藻土上。通过硅胶快速色谱[1-10%MeOH/DCM+1%NH_4OH;]纯化以得到所需的4-((2'-氟-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-5'-硝基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)吗啉(0.248g,0.598mmol,54.7%产率),为黄色油状物。LCMS$[M+H]^+$415g/mol。

[1147] 步骤3:6-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-胺合成

[1148] 

[1149] 将4-((2'-氟-4'-(4-甲基哌嗪-1-基)-5'-硝基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)吗啉(0.248g,0.598mmol)的MeOH溶液(体积:10ml)在氧化铂(IV)(0.014g,0.060mmol)存在下在1atm(气球)的H_2(g)下氢化。18小时后(过夜),LCMS表明形成两个极性峰,两者均通过MS表明所需产物。向反应中加入硅藻土,过滤混合物,用MeOH洗脱。然后将滤液浓缩到硅藻土上并通过硅胶快速色谱[1-10%MeOH/DCM+1%NH_4OH]纯化以得到6-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-胺,为蓝色泡沫(0.130g,0.338mmol,56.5%产率),通过NMR和LCMS测定所需产物>90%。LCMS$[M+H]^+$385g/mol。

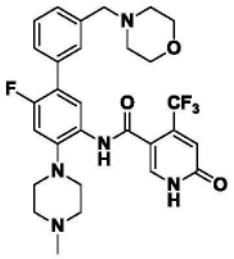
[1150] 步骤4:4-氟-N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺的合成

[1151] 

[1152] 将4-氟-3,5-二甲基苯甲酸(0.016g,0.094mmol)用HATU(0.045g,0.117mmol)和DIPEA(0.020ml,0.117mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)溶液(体积:1ml,比例:1.000)在室温下活化。5分钟后,将该溶液在室温下加入到6-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-(吗啉代甲

基)-[1,1'-联苯基]-3-胺(0.030g,0.078mmol)的DMF溶液(体积:1ml,比例:1.000)中。将反应物短暂加热(在50℃下加热1小时,然后在70℃下加热1小时)。然后将反应在室温下搅拌过夜,然后浓缩到硅藻土上。中间体通过在Biotage上的硅胶快速色谱(反相)[5-95%MeCN/水;30g C18柱]纯化以得到4-氟-N-(6-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3,5-二甲基苯甲酰胺(0.009g,0.017mmol,21.57%产率),为透明薄膜,通过LCMS和NMR纯化。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ=9.49(s,1H),8.02(d,J=8.6Hz,1H),7.73(d,J=6.8Hz,2H),7.47-7.41(m,3H),7.34(d,J=6.8Hz,1H),7.19(d,J=12.2Hz,1H),3.60-3.57(m,4H),3.54(s,2H),2.97-2.93(m,4H),2.38(br.s,4H),2.32(s,6H),2.24(s,3H)。LCMS[M+H]$^+$535g/mol。

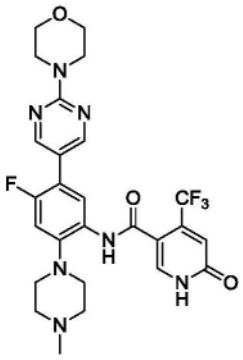
[1153] 实施例2:4-氟-N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺的合成

[1154] 

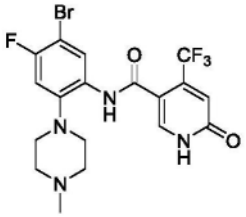
[1155] 在室温和氮气下,将氯代磷酸二乙酯(0.045ml,0.312mmol)加入到6-羟基-4-(三氟甲基)烟酸(0.065g,0.312mmol)的吡啶无水(0.945ml,11.70mmol)溶液中。搅拌1小时后,将该溶液在氮气下加入含有6-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-胺的小瓶中(来自(a)的步骤3(0.030g,0.078mmol),并将反应加热至70℃达3小时。减压去除吡啶,残余物的LCMS(溶于DCM、MeCN和MeOH中)表明完全转化为所需产物。将混合物上样到硅藻土上,通过快速色谱[0.5-10%DCM/MeOH+1%NH_4OH]纯化为甲基哌嗪-1-基)-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.024g,0.042mmol,53.6%产率),为透明薄膜。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ=9.53(s,1H),7.94(s,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.46-7.42(m,2H),7.40-7.38(m,1H),7.32(d,J=7.3Hz,1H),7.08(d,J=12.5Hz,1H),6.81(s,1H),3.60-3.57(m,4H),3.53(s,2H),2.93(br.s.,4H),2.38(br.s.,4H),2.24(s,3H);LCMS[M+H]$^+$574g/mol。

[1156] 以类似的方式,使用方案1-7制备以下其它本申请化合物,并且所公开的产率用于最终合成步骤以提供本申请化合物:

[1157] 实施例3:N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

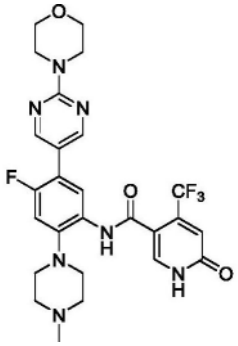
[1158] 

[1159] 步骤1:N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1160] 

[1161] 在室温和N_2气氛下,在10ml微波小瓶中向6-羟基-4-(三氟甲基)烟酸(719mg,3.47mmol)的无水吡啶(4210μl,52.1mmol)悬浮液中缓慢加入氯磷酸二乙酯(514μl,3.56mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。悬浮液变成溶液,然后再次变成悬浮液。向该混合物中加入5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(250mg,0.868mmol),将反应混合物在70℃加热3小时。反应完成后,真空去除吡啶,残余物在乙酸乙酯(3mL)和饱和碳酸氢钠溶液(3mL)之间分配。将悬浮液搅拌10分钟。分离有机层,并用无水Na_2SO_4干燥。将溶剂真空蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶快速柱色谱(0-100%,89%CH_2Cl_2,10%MeOH,1%NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化,得到所需化合物。LCMS C8[M+1]+=459.4

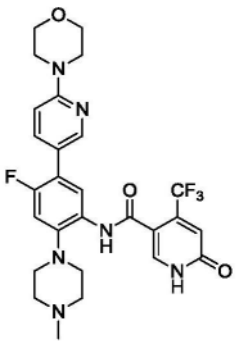
[1162] 步骤2:N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1163] 

[1164] 在5mL微波小瓶中,将N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(29.67mg,0.062mmol),2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(54.3mg,0.187mmol),无水碳酸钠(65.9mg,0.622mmol),XPhos(5.93mg,0.012mmol)和XPhos PdG2(9.78mg,0.012mmol)溶于水(1166μl)和1,4-二噁烷(1943μl)中,以得到白色悬浮液。将悬浮液搅拌5分钟,脱气,用N_2吹扫,并在120℃下微波加热60分钟。蒸发溶剂,加入15ml CH_2Cl_2。将悬浮液超声处理并从水中萃取。将溶剂真空蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶快速柱色谱(0-100%,89%CH_2Cl_2,10%MeOH,1%NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化,以得到所需化合物

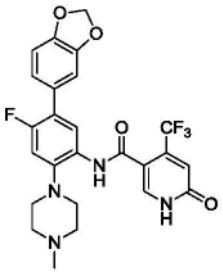
(61％产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.55(s,2H),7.97(s,1H),7.91(d,J＝8.2Hz,1H),7.11(d,J＝12.0Hz,1H),6.92(s,1H),3.86-3.82(m,4H),3.78-3.74(m,4H),3.01(s,4H),2.66(s,4H),2.37(s,3H);LCMS[M+H]$^+$562.7。

[1165] 实施例4:N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(6-吗啉代吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1166] 

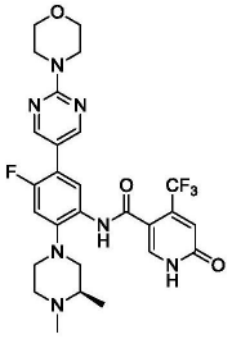
[1167] 除了使用4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-2-基]-吗啉代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯外,以类似于上述实施例3的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(78％产率)。1H NMR(500MHz,MeOD)δ8.32(s,1H),7.97(s,1H),7.91(d,J＝8.3Hz,1H),7.79(d,J＝8.8Hz,1H),7.09(d,J＝12.0Hz,1H),6.92(s,1H),6.91(d,J＝9.1Hz,1H),3.83-3.80(m,4H),3.55-3.52(m,4H),3.03(s,4H),2.76(s,4H),2.45(s,3H);LCMS[M+H]$^+$561.6。

[1168] 实施例5:N-(5-(苯并[d][1,3]二恶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1169] 

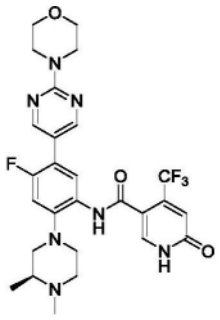
[1170] 除了使用3,4-亚甲二氧基苯硼酸代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯外,以类似于上述实施例3的制备顺序制备该实施例,以得到标题化合物(70％产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.96(s,1H),7.88(d,J＝8.3Hz,1H),7.06(d,J＝12.0Hz,1H),7.02(d,J＝7.1Hz,2H),6.92(s,1H),6.90(d,J＝8.6Hz,1H),5.99(s,2H),3.02(t,J＝4.9Hz,4H),2.73(s,4H),2.43(s,J＝13.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$519.5。

[1171] 实施例6:(R)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1172] 

[1173] 使用(R)-4-(4-氯-5-氟-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪和2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯制备标题化合物,以得到(R)-4-(5-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-5-硝基苯基)嘧啶-2-基)吗啉中间体,采用标准方法将其还原为相应的胺。在室温和N_2下,将氯代磷酸二乙酯(4当量)加入到6-羟基-4-(三氟甲基)烟酸(4当量)的吡啶溶液中。搅拌1小时后,将活性酸溶液在氮气下加入含有(R)-4-(5-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-5-氨基苯基)嘧啶-2-基)吗啉(1当量)的小瓶中,并将反应加热至70℃达3小时。将反应混合物浓缩到硅藻土上,并进行快速色谱[0.5-10%DCM/MeOH+1%NH_4OH]以得到标题化合物(19%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.43(br.s.,1H),8.53(s,2H),7.96(s,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.08(d,J=12.2Hz,1H),6.70(s,1H),3.77-3.73(m,4H),3.70-3.66(m,4H),3.08-2.95(m,2H),2.88-2.72(m,2H),2.41(t,J=10.6Hz,1H),2.35-2.30(m,1H),2.25-2.18(m,4H),0.97(d,J=6.1Hz,3H);LCMS$[M+H]^+$576。

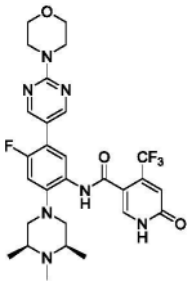
[1174] 实施例7:(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1175] 

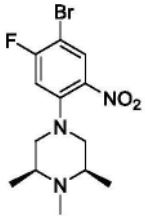
[1176] 使用(S)-4-(4-氯-5-氟-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪和2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯制备标题化合物,以得到(S)-4-(5-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-5-硝基苯基)嘧啶-2-基)吗啉中间体,采用标准方法将其还原为相应的胺。在室温和N_2下,将氯代磷酸二乙酯(4当量)加入到6-羟基-4-(三氟甲基)烟酸(4当量)的吡啶溶液中。搅拌1小时后,将活性酸溶液在氮气下加入含有(S)-4-(5-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-5-氨基苯基)嘧啶-2-基)吗啉(1当量)的小瓶中,并将反应加热至70℃达3小时。将反应混合物浓缩到硅藻土上,并进行快速色谱[0.5-10%DCM/MeOH+1%NH_4OH]以得到标题化合物(15%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.45(br.s.,1H),8.53(s,2H),7.95(s,1H),7.78(d,J=8.6Hz,1H),7.08(d,J=12.2Hz,1H),6.72(br.s.,1H),3.77-3.74(m,4H),3.69-3.66(m,4H),3.00(dd,J=11.0,17.4Hz,2H),2.87-2.72(m,2H),2.44-2.30(m,3H),2.21(s,4H),0.97(d,J=6.1Hz,3H);LCMS$[M+H]^+$576.4。

[1177] 实施例8:N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-

基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

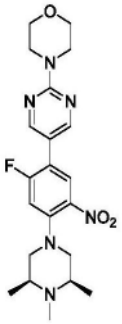
[1178] 

[1179] 步骤1:(2S,6R)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪

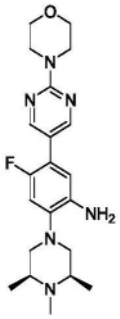
[1180] 

[1181] 向K_2CO_3(0.456g,3.30mmol)的甲苯(10mL)悬浮液中加入1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(1.497g,6.29mmol),并将反应混合物加热至50℃达2分钟,然后在3分钟内缓慢加入(2R,6S)-1,2,6-三甲基哌嗪(0.806g,6.29mmol)的甲苯(3mL)溶液。将所得混合物在50℃下搅拌1小时。加入水(20mL)后,用EtOAc(30mL×2)萃取,浓缩合并的萃取物,真空干燥,以得到深橙红色油状物,将其固化成黄色固体(2.166g,100%产率)。LCMS$[M+H]^+$=348.3。

[1182] 步骤2:4-(5-(2-氟-5-硝基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-基)吗啉

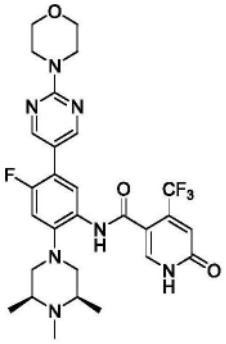
[1183] 

[1184] 向装有(2S,6R)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪(1.04g,3mmol),2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(1.22g,4.2mmol)和Pd(dppf)Cl_2(220mg,0.3mmol,10mol%)的20mL微波小瓶中加入二噁烷(10mL),然后加入1M K_3PO_4水溶液(5.0mL,5mmol)。将所得混合物在110℃的微波中照射2小时,用H_2O(10mL)稀释,并用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的萃取物浓缩并通过Biotage SNAP KP-Sil和100g柱(EtOAc/己烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-15%)纯化,以得到粗制硝基。LCMS[M+H]+=431.3。

[1185] 

[1186] 步骤3:4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺

[1187] 在室温下,向4-(5-(2-氟-5-硝基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-基)吗啉(1.081g)的1:1MeOH/THF(30mL)溶液中加入雷尼镍(129mg,0.5mmol)的MeOH(2mL)悬浮液,然后在1分钟内滴加一水合肼(0.44mL,9mmol)。添加后,将反应混合物在室温下搅拌15分钟。加入另外的MeOH(5mL)和THF(5mL)并将混合物在60℃下加热。加入另外的雷尼镍(129mg,0.5mmol)的MeOH(2mL)溶液,然后加入一水合肼(0.44mL,9mmol)。将反应混合物在60℃下加热30分钟。使混合物冷却,通过硅藻土并用MeOH(30mL×2)和DCM(20mL)冲洗。将滤液浓缩至约30mL体积。通过抽滤收集所得沉淀物,以得到标题化合物,为灰色固体。LC-MS[MH]+401.3。

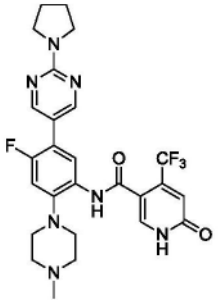
[1188] 

[1189] 步骤4:N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1190] 向装有6-氯-4-(三氟甲基)烟酸(406mg,1.8mmol)的25mL圆底烧瓶中加入亚硫酰氯(2.18mL,30mmol)。将所得悬浮液在80℃加热1小时。蒸发混合物以得到浅黄色油状物,用DCM(10mL)、4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(601mg,1.5mmol)和Et_3N(0.63mL,4.5mmol)处理。将所得混合物在环境温度下搅拌1小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)淬灭后,用DCM(30mL×2)萃取混合物,蒸发合并的萃取物并干燥,以得到氯代中间体,为浅棕色泡沫。将得到的氯吡啶中间体溶于HOAc/H_2O(10mL/3mL)中,并将NaOAc(246mg,3mmol)加入20mL微波小瓶中。将混合物在微波装置中在160℃下照射6小时。LCMS显示反应完成。使用Rotovap(加热至60℃的浴)去除HOAc后,将残余物用DCM(30mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$(20mL)碱化并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的萃取物浓缩并通过Biotage SNAP KP-Sil使用50g柱纯化。将显示澄清产物的级分合并,浓缩并干燥,以得到标题化合物,为灰白色固体(460mg,51%产率)。^1H NMR(500MHz,MeOD-d4)δ=8.58-8.55(m,2H),7.98(s,1H),7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.10(d,J=12.1Hz,1H),6.93(s,1H),3.89-3.82(m,4H),3.81-3.75(m,4H),3.08(d,J=11.2Hz,2H),2.67-2.52(m,4H),2.39(s,3H),1.18

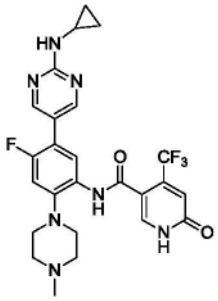
(d,J＝6.1Hz,6H);^{19}F NMR(471MHz,甲醇-d4)δ＝-63.80,-120.73;LCMS[MH]$^{+}$590.32。

[1191] 实施例9:N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1192] 

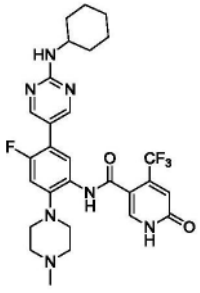
[1193] 除了使用2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯外,以类似于上述实施例3的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(66％产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.51(s,2H),7.97(s,1H),7.90(d,J＝8.1Hz,1H),7.11(d,J＝12.0Hz,1H),6.92(s,1H),3.60(t,J＝6.7Hz,4H),3.02(t,J＝5.0Hz,4H),2.69(s,J＝2.2Hz,4H),2.40(s,3H),2.05-2.03(m,4H);LCMS[M+H]$^{+}$546.38。

[1194] 实施例10:N-(5-(2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1195] 

[1196] 除了使用2-环丙基氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯外,以类似于上述实施例3的制备顺序制备标题化合物(33％产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ8.47(s,2H),8.03(s,1H),7.90(d,J＝8.2Hz,1H),7.18(d,J＝11.7Hz,1H),6.93(s,1H),3.22(s,4H),2.91(s,3H),1.32(dd,J＝9.0,6.1Hz,4H);LCMS[M+H]$^{+}$532.5。

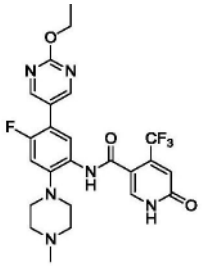
[1197] 实施例11:N-(5-(2-(环己基氨基)嘧啶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1198] 

[1199] 除了使用2-(环己基氨基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯外,以类似于上述实施例3的制备顺序制备标题化合物(29％产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.45(s,2H),7.97(s,1H),7.88(d,J＝8.1Hz,1H),7.11(d,J＝11.9Hz,1H),6.92(s,

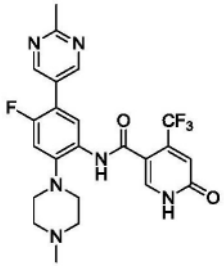
1H),3.86-3.75(m,1H),3.01(s,4H),2.69(s,4H),2.39(s,3H),2.02(dd,J=11.9,2.2Hz,2H),1.80(dd,J=10.5,2.8Hz,2H),1.68(d,J=12.9Hz,2H),1.43(d,J=12.8Hz,2H),1.31(d,J=13.4Hz,2H);LCMS[M+H]$^+$574.4。

[1200] 实施例12:N-(5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1201] 

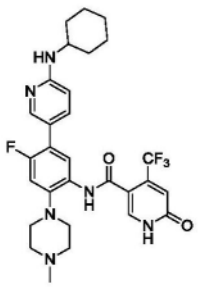
[1202] 除了使用2-乙氧基嘧啶-5-硼酸代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯外,以类似于上述实施例3的制备顺序制备标题化合物(68%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.74(s,2H),7.98(s,1H),7.95(d,J=8.2Hz,1H),7.15(d,J=12.0Hz,1H),6.92(s,1H),4.50(q,J=7.1Hz,2H),3.03(s,4H),2.68(s,4H),2.39(s,3H),1.44(t,J=7.1Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$520.9。

[1203] 实施例13:N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1204] 

[1205] 除了使用2-甲基嘧啶-5-基硼酸频哪醇酯代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯外,以类似于上述实施例3的制备顺序制备标题化合物(50%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ8.89(s,2H),7.98(d,J=7.9Hz,1H),7.98(s,1H),7.17(d,J=12.1Hz,1H),6.93(s,1H),3.06(t,J=4.2Hz,4H),2.75(s,3H),2.72(s,4H),2.41(s,3H);LCMS[M+H]$^+$491.2。

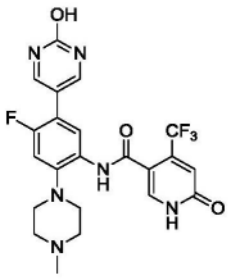
[1206] 实施例14:N-(5-(6-(环己基氨基)吡啶-3-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1207] 

[1208] 除了使用6-(环己基氨基)吡啶-3-硼酸频哪醇酯代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯外,以类似于上述实施例3的制备顺序制备标题化合物(99%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)(主要旋转异构体)δ8.11(s,1H),7.97(s,1H),7.88(d,J=8.2Hz,1H),7.62(d,J=

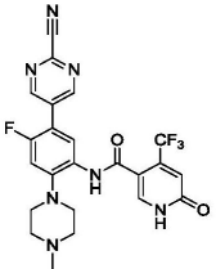
8.9Hz,1H),7.08(d,J=12.0Hz,1H),6.92(s,1H),6.59(d,J=8.8Hz,1H),3.71-3.63(m,1H),3.03(s,4H),2.77(s,4H),2.46(s,3H),2.03(dd,J=12.4,2.7Hz,2H),1.82-1.77(m,2H),1.45(td,J=12.4,3.3Hz,2H),1.32-1.22(m,4H);LCMS[M+H]$^+$573.4g/mol。

[1209] 实施例15:N-(4-氟-5-(2-羟基嘧啶-5-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1210] 

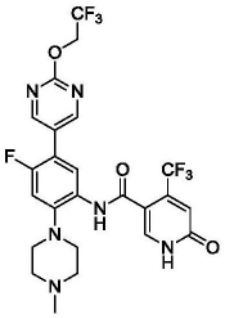
[1211] 从实施例12的色谱纯化中分离出作为副产物的标题化合物(4%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ8.53(s,2H),7.99(s,1H),7.91(d,J=8.3Hz,1H),7.17(d,J=12.0Hz,1H),6.93(s,1H),3.11(s,4H),3.03(s,4H),2.66(s,3H);LCMS[M+H]$^+$493.3。

[1212] 实施例16:N-(5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1213] 

[1214] 除了使用2-氰基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯外,以类似于上述实施例3的制备顺序制备标题化合物(41%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ9.14(s,2H),8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.98(s,1H),7.20(d,J=12.3Hz,1H),6.93(s,1H),3.11-3.07(m,4H),2.74(s,4H),2.43(s,3H);LCMS[M+H]$^+$501.8g/mol。

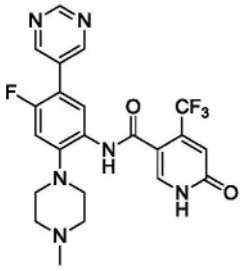
[1215] 实施例17:N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基苯基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1216] 

[1217] 除了使用2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯外,以类似于上述实施例3的制备顺序制备标题化合物(81%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ8.82(s,2H),7.97(s,1H),7.97(d,J=8.1Hz,1H),7.17(d,J=12.0Hz,1H),6.92(s,1H),5.01(q,J=8.6Hz,2H),3.06-3.02(m,4H),2.70(s,4H),2.40(s,3H);LCMS

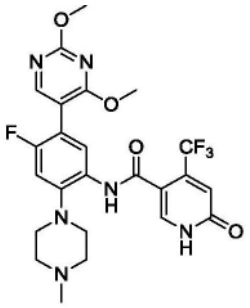
[M+H]$^+$574.8。

[1218] 实施例18:N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1219] 

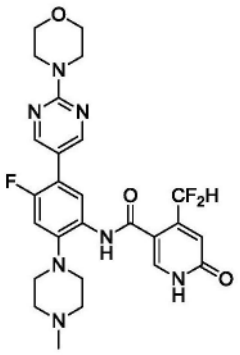
[1220] 除了使用5-嘧啶硼酸频哪醇酯代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯外,以类似于上述实施例3的制备顺序制备标题化合物(78%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ9.15(s,1H),9.00(s,2H),8.01(d,J=8.2Hz,1H),7.98(s,1H),7.18(d,J=12.1Hz,1H),6.92(s,1H),3.06(t,J=4.4Hz,4H),2.69(s,4H),2.40(s,3H);LCMS[M+H]$^+$476.9。

[1221] 实施例19:N-(5-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1222] 

[1223] 除了使用2,4-二甲氧基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯外,以类似于上述实施例3的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(73%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ8.22(s,1H),7.95(s,1H),7.80(d,J=7.7Hz,1H),7.08(d,J=11.2Hz,1H),6.92(s,1H),4.05(s,3H),4.02(s,3H),3.03(s,4H),2.71(s,4H),2.41(s,3H);LCMS[M+H]$^+$537.3。

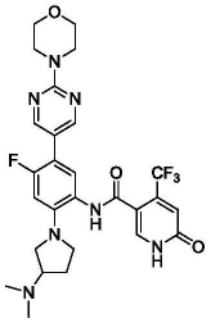
[1224] 实施例20:4-(二氟甲基)-N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1225] 

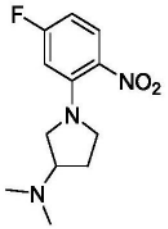
[1226] 在室温和氮气氛下,在5ml微波容器中向4-(二氟甲基)-6-羟基烟酸(60.9mg,0.322mmol)的无水吡啶(391μl,4.83mmol)悬浮液中缓慢加入氯磷酸二乙酯(47.7μl,

0.330mmol)。将反应混合物搅拌2小时。悬浮液变得均匀,然后形成沉淀物。向该混合物中加入4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(30mg,0.081mmol)并将反应在70℃加热3小时。完成后,真空去除吡啶,将残余物在EtOAc(3mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(3mL)之间分配。将悬浮液搅拌10分钟。分离有机层,并用无水Na_2SO_4干燥。将溶剂真空蒸发,得到粗产物。将溶剂真空蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶快速柱色谱(0-100%,89%DCM,10%MeOH,1%NH_4Ac/DCM)纯化,以得到所需化合物(72%产率)。^1H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ 8.55(d,J=1.1Hz,2H),8.03(s,1H),7.84(d,J=8.3Hz,1H),7.30(t,J=55.0Hz,1H),7.10(d,J=12.1Hz,1H),6.81(s,1H),3.85-3.82(m,4H),3.77-3.75(m,4H),3.02(s,4H),2.67(s,4H),2.38(s,3H);LCMS[M+H]$^+$544.4。

[1227] 实施例21:N-[2-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

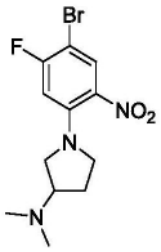
[1228] 

[1229] 步骤1:1-(5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[1230] 

[1231] 将3-(二甲基氨基)吡咯烷(0.40mL,3.1mmol)和K_2CO_3(0.22g,1.6mmol)的甲苯(4mL)悬浮液温热至45℃。10分钟后,滴加2,4-二氟-1-硝基苯(0.35mL,3.1mmol)。将反应在45℃下保持1小时。将反应混合物浓缩到硅藻土上并进行快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+1%NH_4OH],得到1-(5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.33g,41%)。LCMS[M+H]+:254.0。

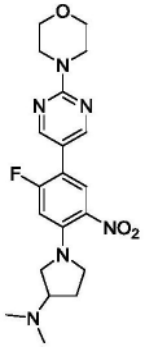
[1232] 步骤2:1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[1233] 

[1234] 1-(5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.325g,1.3mmol)和NBS(0.22g,1.3mmol)的乙酸(10mL)溶液在105℃下加热2小时。将反应冷却至室温并倒入水中。将混合物用Na_2CO_3(2M水溶液)小心地中和,并用DCM彻底萃取所得物。将合并的萃取物用硫酸镁干

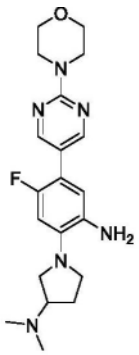
燥，过滤并浓缩至干燥。快速色谱[1-10％DCM/MeOH+1％NH_4OH]，得到标题化合物(0.184g，43％)。LCMS[M+H]+:332.2。

[1235] 步骤3:1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[1236] 

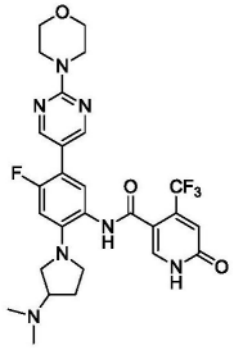
[1237] 向30mL小瓶中加入1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.092g,0.277mmol)，2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(0.113g,0.388mmol)，XPhos Pd G2(4.36mg,5.54μmol)和XPhos(2.64mg,5.54μmol)的混合物。用盖子/隔膜密封小瓶，抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(4ml)和2M碳酸钠水溶液(0.692ml，1.385mmol)，将小瓶抽空并再回填另一次。将反应在铝块中在95℃下加热过夜。LCMS[BJW-5015-0054-01;更极性的方法]表明澄清转化为所需产物。将反应混合物加载到硅藻土上，并通过快速[0.5-10％MeOH/DCM+1％NH_4OH]纯化，以得到1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.271mmol,98％产率)，为黄色薄膜,LCMS纯度>95％。LCMS[M+H]+:417.3。

[1238] 步骤4:1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[1239] 

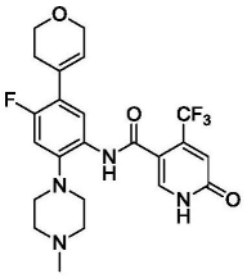
[1240] 将1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.113g,0.271mmol)，铁(0.076g)，1.357mmol)和乙酸(3ml)的混合物加热至85℃达1小时。冷却反应混合物，用DCM稀释，用移液管倾析至圆底烧瓶。LCMS表明起始硝基化合物完全消耗。浓缩到硅藻土上，然后通过快速[0.1-10％MeOH/DCM+1％NH_4OH]，得到1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.204mmol,75％产率)[BJW-5015-0056-02]，为黄色泡沫，LCMS纯度为约92％。LCMS[M+H]+＝387.3。

[1241] 步骤5:N-[2-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

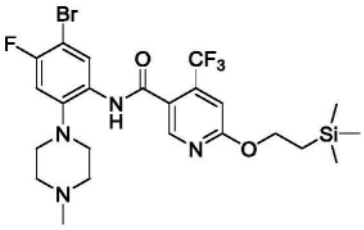
[1242] 

[1243] 在室温下,将氯代磷酸二乙酯(0.118ml,0.818mmol)加入到6-羟基-4-(三氟甲基)烟酸(0.169g,0.818mmol)的吡啶(Py)(2ml)搅拌溶液中。搅拌45分钟后,在室温下将活化酸溶液加入1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.079g,0.204mmol)的也吡啶(2ml)搅拌溶液中。将反应加热至75℃约5小时。LCMS表明完全转化为所需产物以及过量的烟酸。将反应物浓缩到硅藻土上,并通过在biotage上的快速RP[5-95%MeCN/水-无改性剂]纯化,以得到N-(2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.064mmol,32%产率),为褐色固体。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.56(br.s.,1H),9.82(s,1H),8.51(s,2H),7.96(br.s.,1H),7.32(d,J=7.5Hz,1H),6.81(s,1H),6.67(d,J=13.3Hz,1H),3.76-3.67(m,8H),3.41-3.38(m,2H),3.26-3.22(m,J=8.6,8.6Hz,1H),2.64(br.s.,2H),2.19-2.13(m,6H),2.07(br.s.,1H),1.74-1.67(m,1H);LCMS[M+H]+576.5。

[1244] 实施例22:N-[5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1245] 

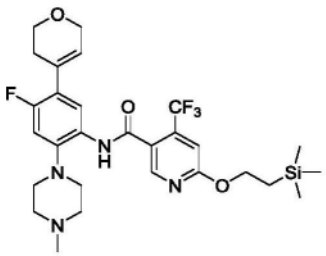
[1246] 步骤1:N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[1247] 

[1248] 向4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(800mg,2.60mmol)的吡啶(6.0mL)溶液中缓慢加入氯磷酸二乙酯(0.384ml,2.65mmol)。在室温和氩气氛下,将反应混合物在室温下搅拌约1小时。澄清溶液变成混浊/悬浮。然后向其中一次性加入5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(150mg,0.521mmol),并将反应混合物在氩气氛下加热至90℃。反应在2小时内完成。观察到所需产物与过量的4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙

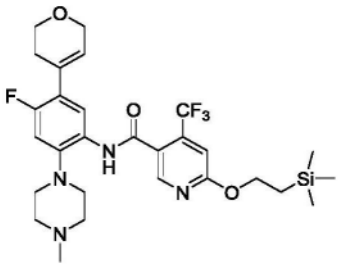
氧基)烟酸的混合物。将反应混合物浓缩至干燥,将残余物与甲苯共蒸发两次,以去除残留的吡啶。将残余物溶于DCM中并吸附在硅藻土上,并在Isco柱(24g)上纯化,以得到标题化合物,为米色固体(237mg)。LCMS[M+H]+=577.6。

[1249] 步骤2:N-(5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[1250] 

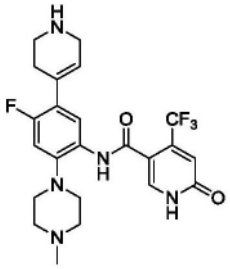
[1251] N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(35mg,0.061)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯(17.83mg,0.085mmol)在1,4-二噁烷(2ml)中混合。加入磷酸钾三碱试剂级,≥98%(25.7mg,0.121mmol),为0.5ml水溶液,用氮气冲洗小瓶。加入双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(4.29mg,6.06μmol),将小瓶密封,并将混合物在微波反应器中加热至110℃达30分钟。将粗混合物浓缩到硅藻土上,并在Isco(4G)柱上纯化,用含有0-2%甲醇的DCM洗脱。合并含有产物的级分并浓缩,以得到标题化合物,为浅黄色玻璃状固体(34mg)。LCMS[M+H]+=581.4。

[1252] 步骤3:N-(5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

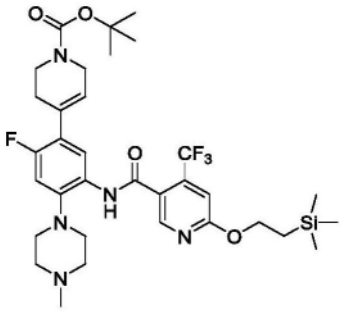
[1253] 

[1254] 在室温下,将TFA(1ml)加入到N-(5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(三氟甲基)-4-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)苯甲酰胺的DCM(2ml)溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌。LCMS显示0.5小时后反应完成。将混合物浓缩至干燥,并将残余物与二乙醚一起研磨。过滤固体并在高真空下干燥,以得到所需产物,为米色固体(22mg)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ=8.02(s,1H),7.84-7.74(m,1H),7.06(d,J=12.2Hz,1H),6.98-6.93(m,1H),6.11(br.s.,1H),4.31(q,J=2.7Hz,2H),3.92(t,J=5.4Hz,2H),3.61(d,J=11.4Hz,2H),3.29-3.21(m,2H),2.97(s,3H),2.72-2.64(m,4H),2.72-2.64(m,4H),2.51(br.s.,2H)。LCMS[M+H]+481。

[1255] 实施例23:N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

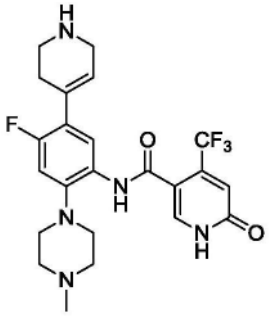
[1256] 

[1257] 步骤1:4-(2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[1258] 

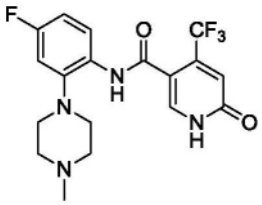
[1259] N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(35mg,0.061mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-羧酸叔丁酯(26.2mg,0.085mmol)在1,4-二噁烷(1.5ml)中混合。加入磷酸钾三碱试剂级,≥98%(25.7mg,0.121mmol),为0.5ml水溶液,用氮气冲洗小瓶。加入双双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(4.29mg,6.06μmol),将小瓶密封,并将混合物在微波反应器中加热至110℃达30分钟。将粗混合物浓缩到硅藻土上,并在硅胶色谱上纯化,用含有0-50%乙酸乙酯的己烷洗脱。合并含有产物的级分并浓缩,以得到标题化合物,为白色泡沫(27mg)。LCMS[M+H]+=681.2。

[1260] 步骤2:N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

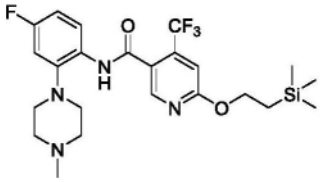
[1261] 

[1262] 在室温下,将TFA(1ml)加入到起始原料的DCM(2ml)溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌。LCMS显示0.5小时后反应完成。将反应混合物浓缩至干燥,将残余物与二乙醚一起研磨。过滤固体并在高真空下干燥,以得到所需产物,为浅黄色固体(29mg,93%产率)。^{1}H-NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.01(s,1H),7.87(d,J=7.9Hz,1H),7.11(d,J=12.1Hz,1H),6.95(s,1H),6.09(br.s.,1H),3.89(d,J=2.4Hz,2H),3.62(d,J=11.4Hz,2H),3.48(t,J=6.1Hz,2H),3.40-3.34(m,2H),3.31-3.22(m,2H),3.17-3.07(m,2H),2.97(s,3H),2.80(br.s.,2H)。LCMS[M+H]+=480。

[1263] 实施例24:N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(比较例)

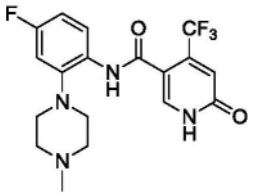
[1264] 

[1265] 步骤1:N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[1266] 

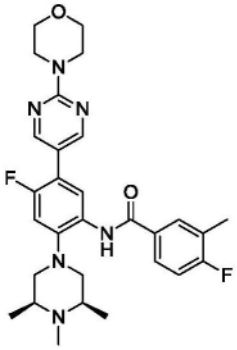
[1267] 将N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(35mg,0.061mmol)和1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(18.93mg,0.085mmol)在1,4-二噁烷(1.5ml)中混合。加入磷酸钾三碱试剂级,≥98%(25.7mg,0.121mmol),为0.5ml水溶液,用氮气冲洗小瓶。加入双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(4.29mg,6.06μmol),将小瓶密封,并将混合物在微波反应器中加热至110℃达30分钟。将粗混合物浓缩到硅藻土上,并在Isco(4G)柱上纯化,用含有0-60%EA的己烷洗脱。合并含有产物的级分并浓缩,以得到标题化合物,为浅黄色泡沫(13.5mg,44.7%产率)。LCMS[M+H]+=499.6。

[1268] 步骤2:N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1269] 

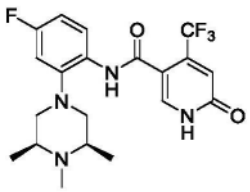
[1270] 在室温下将TFA(1mL)加入到原料的DCM(2ml)溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌。LCMS显示1.5小时后反应完成。将反应混合物浓缩至干燥,将残余物与乙醚一起研磨。过滤固体并在高真空下干燥,以得到所需产物,为浅黄色固体(10mg,65%产率)。^{1}H-NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.89(s,1H),7.70(dd,J=6.0,8.8Hz,1H),6.97(dd,J=2.8,10.0Hz,1H),6.88(dt,J=2.8,8.4Hz,1H),6.83(s,1H),3.50(d,J=11.1Hz,2H),3.21-3.18(m,2H),3.17-3.09(m,2H),3.02-2.93(m,2H),2.86(s,3H);LCMS[M+H]+399。

[1271] 实施例25:4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-甲基苯甲酰胺

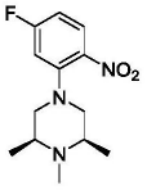
[1272] 

[1273] 向装有4-氟-3-甲基苯甲酸(46mg,0.3mmol)的25mL RBF中加入亚硫酰氯(0.364mL,5mmol)。将所得悬浮液在80℃加热1小时。将其蒸发以得到浅黄色油状物,将其用DCM(3mL),4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol,得自上述实施例8的步骤3),然后Et_3N(0.042mL,0.3mmol)处理。将得到的暗红色混合物在室温下搅拌1小时,用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭并用DCM(20mL×2)萃取。浓缩合并的萃取物,并通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-5%)纯化,以得到标题化合物,为米色固体(43.1mg,80%)。^{1}H-NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.18(s,1H),8.65(d,J=8.2Hz,1H),8.59(s,2H),7.82(dd,J=1.8,7.1Hz,1H),7.78-7.69(m,1H),7.17(t,J=8.8Hz,1H),7.02(d,J=11.2Hz,1H),3.92-3.85(m,4H),3.85-3.78(m,4H),2.92(d,J=11.0Hz,2H),2.70(t,J=10.9Hz,2H),2.46-2.37(m,8H),1.18(d,J=1.0Hz,6H);LC-MS$[M_+H]^+$537.43。

[1274] 实施例26:N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(比较例)

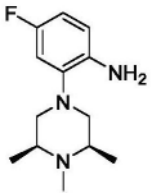
[1275] 

[1276] 步骤1:顺式-4-(5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪

[1277] 

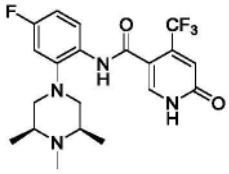
[1278] 将顺式-1,2,6-三甲基哌嗪(0.40g,3.1mmol)和碳酸钾(0.26g,1.9mmol)的甲苯(4mL)悬浮液温热至45℃。10分钟后,滴加2,4-二氟-1-硝基苯(0.35mL,3.1mmol)。将反应在45℃下搅拌1小时,然后冷却至室温。将反应混合物在DCM和水之间分配,并分离各层。水层用DCM萃取,合并的有机萃取物用硫酸镁干燥。通过过滤除去无机物后,将滤液浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+1%NH_4OH]纯化,以得到顺式-4-(5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪(0.71g,85%)。LCMS[M+H]+:268.2。

[1279] 步骤2:顺式-4-氟-2-(3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺

[1280] 

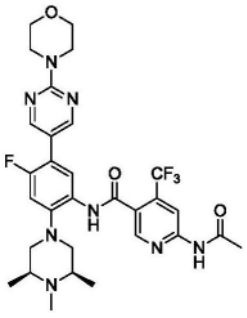
[1281] 在1atm的H_2(g)下，在铂(IV)氧化物(0.013g，0.058mmol)存在下氢化顺式-4-(5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪(0.155g，0.58mmol)的甲醇(5mL)溶液。6小时后，将反应混合物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+1％NH_4OH]纯化，以得到顺式-4-氟-2-(3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.11g，82％)。LCMS[M+H]+:238.1。

[1282] 步骤3：顺式-N-(4-氟-2-(3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1283] 

[1284] 将6-氯-4-(三氟甲基)烟酸(0.057g，0.25mmol)和亚硫酰氯(0.8mL，10mmol)的悬浮液在80℃下加热1小时。将反应混合物浓缩至干燥，以得到酰氯，将其悬浮在无水二氯甲烷(5mL)中，并在室温下用顺式-4-氟-2-(3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.050g，0.2mmol)和三乙胺(0.09mL，0.6mmol)处理。1小时后，用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭反应并萃取到DCM中。浓缩合并的萃取物，并将残余物在减压下干燥，以得到顺式-6-氯-N-(4-氟-2-(3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)烟酰胺。将得到的氯吡啶中间体溶于HOAc/H_2O(7mL/2mL)中，加入乙酸钠(0.035g，0.42mmol)。将混合物在微波装置中在160℃下照射4小时。将反应混合物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+1％NH_4OH]纯化，以得到标题化合物顺式-N-(4-氟-2-(3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.063g，67％)。^{1}H-NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝12.44(br.s.，1H)，9.41(s，1H)，7.88(s，1H)，7.64(dd，J＝6.6，8.4Hz，1H)，6.99-6.86(m，2H)，6.81(s，1H)，2.97(d，J＝11.0Hz，2H)，2.43(t，J＝10.9Hz，2H)，2.37-2.30(m，2H)，2.19(s，3H)，1.00(d，J＝6.1Hz，6H)；LCMS[M+H]+427.1。

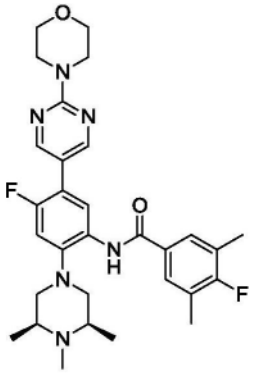
[1285] 实施例27：6-乙酰氨基-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R，5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[1286] 

[1287] 向装有6-氯-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S，5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)烟酰胺(60.7mg，0.1mmol，使用实施例8的合成中所述的方法制备)，乙酰胺(30mg，0.5mmol)，$Pd_2(dba)_3$(9.2mg，0.01mmol，10mol％)，xantphos(12mg，

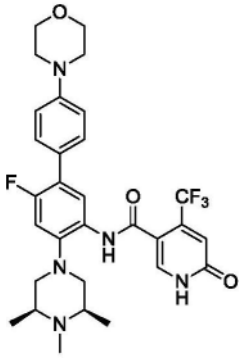
0.02mmol,20mol%)和K_2CO_3(41mg,0.3mmol)的5mL微波小瓶中加入二噁烷(3mL)。将所得混合物在微波中在140℃下照射2小时。通过微过滤器后,浓缩滤液,通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%然后MeOH/DCM 0-5%),反相C18柱(梯度:CH_3CN(0.1%TFA)/H_2O 5-90%),porapak柱纯化,用MeOH(2mL)研磨,以得到标题化合物,为白色固体(24.6mg,38%产率)。^{1}H-NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.74(s,1H),8.68-8.56(m,5H),8.15(s,1H),7.04(d,J=11.1Hz,1H),3.93-3.86(m,4H),3.84-3.79(m,4H),3.52(d,J=4.6Hz,1H),2.84(d,J=11.0Hz,2H),2.64(t,J=10.9Hz,2H),2.35-2.25(m,8H),1.13(d,J=6.2Hz,6H);LC-MS[M_+H]$^+$631.3。

[1288] 实施例28:4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺

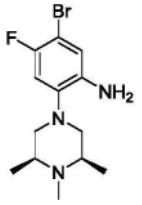
[1289] 

[1290] 向装有4-氟-3,5-二甲基苯甲酸(50mg,0.3mmol)的25mL RBF中加入亚硫酰氯(0.364mL,5mmol)。将所得悬浮液在80℃加热1小时。将其蒸发以得到浅黄色油状物,将其用DCM(3mL),4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol,从用于制备上述实施例8的程序获得),然后Et_3N(0.042mL,0.3mmol)处理。将得到的暗红色混合物在室温下搅拌1小时。用饱和$NaHCO_3$(10mL)淬灭后用DCM(20mL×2)萃取。将合并的萃取物浓缩,上样到硅藻土上,干燥并使用Biotage SNAP KP-Sil 50g(梯度:EtOAc/己烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-8%)纯化。将显示纯产物的级分合并,浓缩,用MeOH(3mL)研磨,抽滤,用MeOH(0.5mL)冲洗,以得到白色固体。将滤饼真空干燥,以得到浅米色固体(4.6028-4.5767g=26.1mg,基于99.70%纯度的产率为47%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ=9.19(s,1H),8.65(d,J=8.3Hz,1H),8.60(s,2H),7.62(d,J=6.7Hz,2H),7.02(d,J=11.2Hz,1H),3.93-3.86(m,4H),3.85-3.79(m,4H),2.94(d,J=11.0Hz,2H),2.71(t,J=10.9Hz,2H),2.51-2.41(m,2H),2.41-2.35(m,9H),1.19(d,J=6.2Hz,6H);LC-MS[M_+H]$^+$551.3。

[1291] 实施例29:N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

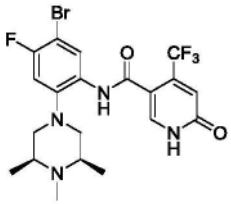
[1292] 

[1293] 步骤1:5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺

[1294] 

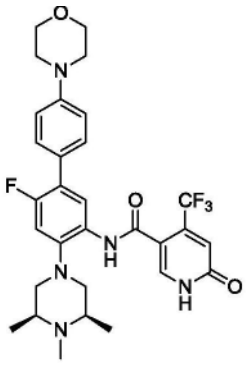
[1295] 将得自实施例8步骤1的(2S,6R)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪(2.16g)溶解在MeOH(30mL)中,并向其中加入雷尼镍,2800(269mg,3.14mmol)的MeOH(5mL)悬浮液,然后加入一水合肼(0.912mL,18.86mmol)。反应是放热的。添加完成后,将所得混合物在室温下搅拌30分钟。然后将其加热至50℃并用另外的一水合肼(0.61mL,12.57mmol)处理,然后用雷尼镍,2800(0.162g,1.886mmol)处理。将所得混合物在50℃加热1小时。过滤反应混合物,浓缩滤液,通过Biotage SNAP KP-Sil 50g(梯度:MeOH/DCM 0-15%)纯化,浓缩显示产物的级分后,得到975mg苯胺产物,为淡棕色固体。LCMS[M+H]$^+$318.3。

[1296] 步骤2:N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1297] 

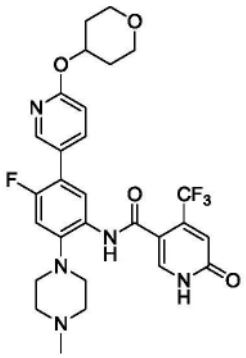
[1298] 向装有6-氯-4-(三氟甲基)烟酸(271mg,1.2mmol)的25mL RBF中加入亚硫酰氯(3.64mL,50mmol)。将得到的悬浮液在80℃加热1小时,然后冷却并用旋转蒸发仪蒸发,以得到浅黄色油状物,用DCM(10mL),5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(316mg,1mmol)和Et_3N(0.42mL,3mmol)处理。将所得混合物在环境温度下搅拌16小时。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭,用DCM(30mL×2)萃取,蒸发合并的萃取物并干燥,以得到浅棕色固体。将该固体NaOAc(164mg,2mmol)在HOAc/H_2O(7mL/2mL)中的混合物在20mL微波小瓶中在160℃下加热4小时。使用旋转蒸发器在60℃下去除溶剂,并将残余物用饱和$NaHCO_3$(20mL)处理并用DCM(60mL+30mL)萃取。浓缩萃取物并通过Biotage SNAP KP-Sil 50g(梯度:EtOAc/己烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-20%)纯化。浓缩含有产物的级分并在真空下干燥,以得到浅米色固体(304mg)。LCMS[M+H]$^+$=505.38。

[1299] 步骤4:N-(6-氟-4'-吗啉-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1300] 

[1301] 向装有N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),4-(吗啉)苯硼酸(41.4mg,0.2mmol)和Pd(dppf)Cl_2(14.6mg,0.02mmol,20mol%)的5mL微波小瓶中加入二噁烷(3mL),然后加入1M K_3PO_4水溶液(0.5mL,0.5mmol)。将所得混合物在110℃的微波中照射2小时。LCMS显示反应完成。将粗制反应混合物上样到硅藻土上,干燥并使用Biotage SNAP KP-Sil 25g(梯度:EtOAc/已烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-30%)纯化。将显示不纯产物的级分浓缩,上样到硅藻土上,并通过Biotage SNAP C18 30g(梯度:CH_3CN(0.1%TFA)/H_2O 5-30%)再次纯化。将显示产物的级分合并,通过porapak 6cc,浓缩并干燥,以得到标题化合物,为灰白色固体(24.6mg,40%产率)。^{1}H-NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ7.96(s,1H),7.92(d,J=7.9Hz,1H),7.47(d,J=8.4Hz,2H),7.07-7.00(m,3H),6.92(s,1H),3.91-3.81(m,4H),3.25-3.17(m,4H),3.05(d,J=11.1Hz,2H),2.67-2.52(m,4H),2.39(s,3H),1.18(d,J=6.0Hz,6H);LC-MS $[M_+H]^+$588.36。

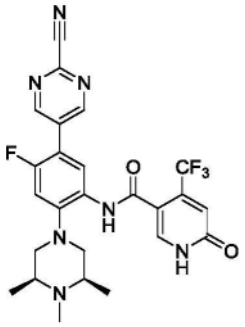
[1302] 实施例30:N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1303] 

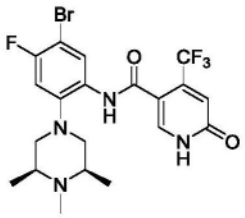
[1304] 向装有N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30.08mg,0.063mmol),2-(四氢吡喃-4-基氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(57.7mg,0.189mmol),无水碳酸钠(66.8mg,0.630mmol)和XPhos(6.01mg,0.013mmol),XPhos Pd G2(9.92mg,0.013mmol)的5mL微波小瓶中加入水(1970μl)/1,4-二噁烷(1182μl),以得到白色悬浮液。将所得混合物搅拌5分钟,脱气,用N_2吹扫,并在120℃下微波加热60分钟。蒸发溶剂(二噁烷)并加入15ml DCM。将悬浮液超声处理,去除有机相并浓缩(3X)。将所得粗制黑色油状物使用Biotage柱(100-0%,CH_2Cl_2:10%MeOH的DCM+NH_4Ac溶液;在10分钟内并使用KP-SIL 10g柱等度5分钟[新isolera 2.3]。在0%DCM下收集)纯化,以得到最终产物。将产物冷冻干燥2天,以得到26.0mg(68%产

率)所需目标化合物。^{1}H-NMR NMR(500MHz,MeOD)δ8.29(s,1H),7.97(s,1H),7.92(d,J＝8.2Hz,1H),7.87(d,J＝8.6Hz,1H),7.12(d,J＝11.9Hz,1H),6.93(s,1H),6.87(d,J＝8.6Hz,1H),5.26(tt,J＝8.4,4.0Hz,1H),3.98(dt,J＝9.4,4.5Hz,2H),3.63(ddd,J＝11.8,9.1,2.9Hz,2H),3.05(s,4H),2.80(s,4H),2.48(s,3H),2.13-2.06(m,2H),1.82-1.74(m,2H);LCMS[M+H]+＝576.3。

[1305] 实施例31:N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

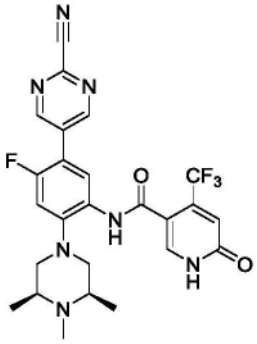
[1306] 

[1307] 步骤1:N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1308] 

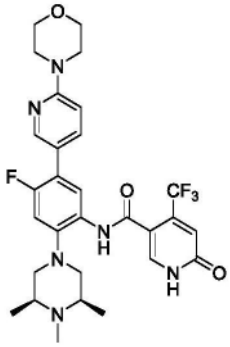
[1309] 在室温和氮气氛下,在10mL微波小瓶中,向6-羟基-4-(三氟甲基)烟酸(1048mg,5.06mmol)的无水吡啶(6139μl,76mmol)悬浮液中缓慢加入氯磷酸二乙酯(749μl,5.19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。悬浮液变成溶液,然后再次变成悬浮液。向其中加入5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(400mg,1.265mmol)并将反应加热至70℃达3小时。完成后,真空去除吡啶,将残余物在二氯甲烷(3mL)和饱和碳酸氢钠溶液(3mL)之间分配。将悬浮液搅拌10分钟。分离有机层,并用无水Na_2SO_4干燥。将溶剂真空蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶快速柱色谱(0-100%,89%CH_2Cl_2,10%MeOH,1%NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化,以得到标题化合物(192mg,30%)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.10(d,J＝7.4Hz,1H),7.92(s,1H),7.09(d,J＝10.1Hz,1H),6.90(s,1H),3.00(d,J＝11.0Hz,2H),2.57(t,J＝11.0Hz,2H),2.54-2.49(m,2H),2.35(s,3H),1.14(d,J＝6.0Hz,6H);LCMS$[M+1]^+$＝505.00。

[1310] 步骤2:N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1311] 

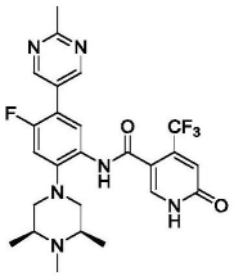
[1312] 向装有N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(29.85mg,0.059mmol,根据实施例29所述方法制备),2-氰基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(40.9mg,0.177mmol),无水碳酸钠(62.6mg,0.591mmol)和XPhos(5.63mg,0.012mmol),XPhos Pd G2(9.30mg,0.012mmol)的5mL微波小瓶中加入水(1846μl)/1,4-二噁烷(1108μl),以得到白色悬浮液,搅拌5分钟,脱气,用N_2吹扫,并在120℃下微波加热60分钟。蒸发溶剂并加入15ml DCM。将悬浮液超声处理,去除有机相并浓缩(3X)。将粗制黑色油状物使用Biotage柱(100-0%,CH_2Cl_2:10%MeOH的CH_2Cl_2+NH_4Ac溶液;在10分钟内并使用KP-SIL 10g柱等度5分钟。在0%DCM下收集)纯化,以产生不纯产物。将产物冷冻干燥2天以得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化。蒸发级分,将浓缩物缓慢通过具有MeOH和NH_4OH的离子交换柱Rxn CX 6cc。将产物冻干,以得到8.1mg(26%产率)标题化合物。^{1}H-NMR(500MHz,MeOD)δ9.14(s,2H),8.04(d,J=8.2Hz,1H),7.96(s,1H),7.16(d,J=12.4Hz,1H),6.92(s,1H),3.15(d,J=11.6Hz,2H),2.65(t,J=11.2Hz,2H),2.61-2.54(m,2H),2.39(s,3H),2.03(s,1H),1.17(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+530。

[1313] 实施例32:N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1314] 

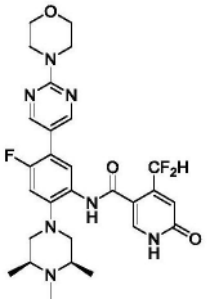
[1315] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(28.89mg,0.057mmol),4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-2-基]-吗啉(49.8mg,0.172mmol),无水碳酸钠(60.6mg,0.572mmol)和XPhos(5.45mg,0.011mmol),XPhos Pd G2(9.00mg,0.011mmol),使用类似于上述实施例31的方法进行步骤,以得到33.7mg(82%产率)标题化合物。^{1}H-NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ8.32(s,1H),7.96(s,1H),7.90(d,J=8.3Hz,1H),7.78(d,J=9.8Hz,1H),7.08(d,J=12.0Hz,1H),6.92(s,1H),6.91(d,J=9.0Hz,1H),3.83-3.80(m,4H),3.56-3.53(m,4H),3.13(d,J=11.6Hz,2H),2.80(s,2H),2.70(t,J=11.3Hz,2H),2.53(s,3H),1.23(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]+589。

[1316] 实施例33:N-[4-氟-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

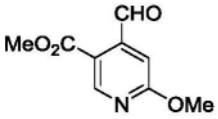
[1317] 

[1318] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(28.40mg,0.056mmol),2-甲基嘧啶-5-基硼酸频哪醇酯(37.1mg,0.169mmol),无水碳酸钠(59.6mg,0.562mmol)和XPhos(5.36mg,0.011mmol),XPhos Pd G2(8.84mg,0.011mmol),使用类似于上述实施例31的方法进行步骤,得到17.3mg(59%产率)标题化合物。^{1}H-NMR(500MHz,MeOD)δ8.89(s,2H),7.97(d,J=9.3Hz,1H),7.96(s,1H),7.14(d,J=12.1Hz,1H),6.92(s,1H),3.11(d,J=11.1Hz,2H),2.74(s,3H),2.67-2.56(m,4H),2.40(s,3H),1.17(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+519。

[1319] 实施例34:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

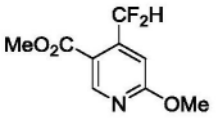
[1320] 

[1321] 步骤1:4-甲酰基-6-甲氧基烟酸甲酯

[1322] 

[1323] 在70℃和50psi CO气体下,在钢贮罐中在16h内向市售的5-溴-2-甲氧基异烟醛(5.0g,23.2mmol,1当量)的MeOH溶液中加入三乙胺(12当量),Pd(dppf)Cl_2(0.1当量)。随后进行反应后处理并在硅胶上进行快速柱色谱,得到1.8g(39%产率)所需化合物4-甲酰基-6-甲氧基烟酸甲酯;LCMS[M_+H]$^+$196。

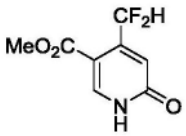
[1324] 步骤2:4-(二氟甲基)-6-甲氧基烟酸甲酯

[1325] 

[1326] 在-78℃下,向4-甲酰基-6-甲氧基烟酸甲酯(1.8g,9.2mmol,1当量)的DCM溶液中加入DAST氟化物(4当量),并将混合物在室温下保持16小时。TLC分析表明形成极性较小的斑点。随后进行反应后处理并在硅胶上进行快速柱色谱,得到1.3g(65%产率)所需中间体

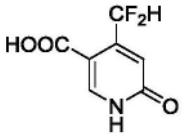
4-(二氟甲基)-6-甲氧基烟酸甲酯;LCMS[M_+H]$^+$218。

[1327] 步骤3:4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯

[1328] 

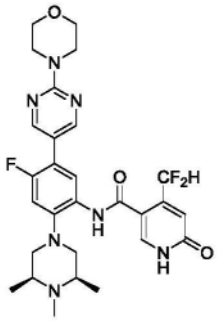
[1329] 在室温下用TMS-氯化物(3当量)处理4-(二氟甲基)-6-甲氧基烟酸甲酯(2.5g,11.5mmol,1当量)和NaI(3当量)的乙腈溶液。将所得混合物加热至90℃达3小时。TLC分析表明极性斑点的形成。反应后处理并用乙醚研磨,得到1.7g(产率73%)中间体4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯;LCMS[M_+H]$^+$204。

[1330] 步骤4:4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸

[1331] 

[1332] 在室温下,将4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(1.7g,8.3mmol,1当量)的MeOH:THF:水(3:2:1)溶液用LiOH.H_2O(4.5当量)处理并加热至75℃达16小时。TLC分析表明起始原料的消耗。真空去除有机溶剂,然后中和至酸性pH,得到1.15g(73%产率)所需酸4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸,为白色固体。

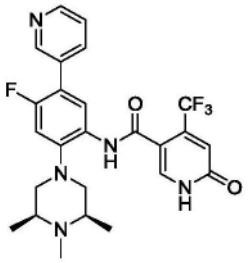
[1333] 步骤5:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1334] 

[1335] 在环境温度和氮气氛下,在10ml微波小瓶中向4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(37.2mg,0.197mmol)的无水吡啶(239μl,2.95mmol)悬浮液中缓慢加入氯磷酸二乙酯(29.1μl,0.202mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后向该混合物中加入4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(得自实施例8的步骤3)并将反应在70℃下加热3小时。完成后,真空去除吡啶,将残余物在乙酸乙酯(3mL)和饱和碳酸氢钠溶液(3mL)之间分配。将悬浮液搅拌10分钟。分离有机层,并用无水Na_2SO_4干燥。将溶剂真空蒸发,得到粗产物。通过Biotage柱(100-0%,CH_2Cl_2:10%MeOH的DCM+NH_4Ac溶液;在10分钟内并使用KP-SIL 10g柱等度5分钟[新isolera 2.3])进行纯化,以得到冻干1天的产物,并在使用制备型HPLC进一步纯化后得到15.7mg(55%产率)标题化合物。^{1}H-NMR(500MHz,MeOD)δ8.54(d,J=1.1Hz,2H),8.01(s,1H),7.80(d,J=8.3Hz,1H),7.31(t,J=55.1Hz,3H)7.06(d,J=12.1Hz,1H),6.81(s,1H),3.86-3.81(m,4H),3.78-3.74(m,4H),3.07(d,J=11.2Hz,2H),2.60(t,J=11.1Hz,2H),2.54(d,J=6.2Hz,2H),2.37(s,3H),1.15

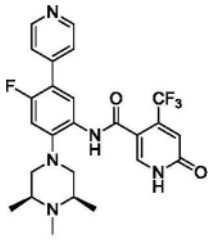
(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+572。

[1336] 实施例35:N-[4-氟-5-吡啶-3-基-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1337] 

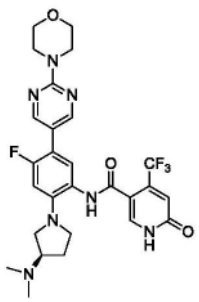
[1338] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(40.4mg,0.08mmol)和3-吡啶基硼酸(20mg,0.16mmol),根据类似于上述实施例31的方法得到标题化合物(23.2mg,56%)。^{1}H-NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.75(s,1H),8.55(d,J＝5.2Hz,1H),8.06(d,J＝7.9Hz,1H),7.98(s,1H),7.98(d,J＝7.2Hz,2H),7.56(dd,J＝5.0,8.0Hz,1H),7.13(d,J＝12.1Hz,1H),6.93(s,1H),3.12(d,J＝11.4Hz,2H),2.68-2.62(m,2H),2.61-2.52(m,2H),2.40(s,3H),1.19(d,J＝6.1Hz,6H);LC-MS[M+H]+504.25。

[1339] 实施例36:N-[4-氟-5-吡啶-4-基-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1340] 

[1341] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(40.4mg,0.08mmol)和4-吡啶基硼酸(20mg,0.16mmol),根据类似于上述实施例31的方法得到标题化合物(23.2mg,56%)。^{1}H-NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.62(d,J＝5.3Hz,2H),8.04(d,J＝8.2Hz,1H),7.98(s,1H),7.67(d,J＝4.9Hz,2H),7.12(d,J＝12.5Hz,1H),6.93(s,1H),3.14(d,J＝11.4Hz,2H),2.69-2.61(m,2H),2.61-2.52(m,2H),2.39(s,3H),1.19(d,J＝6.1Hz,6H);LC-MS[M+H]+504.25。

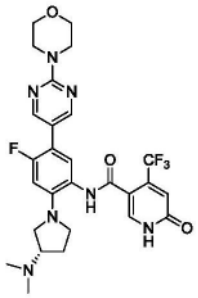
[1342] 实施例37:N-[2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1343] 

[1344] 使用(R)-(+)-3-(二甲基氨基)吡咯烷代替步骤1中的外消旋3-(二甲基氨基)吡咯

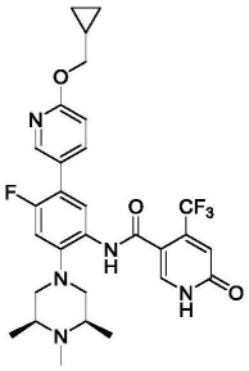
烷,以类似于上述实施例21的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(31mg,最后步骤产率为22%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.56(br.s.,1H),9.82(s,1H),8.51(s,2H),7.96(br.s.,1H),7.32(d,J=7.5Hz,1H),6.81(s,1H),6.67(d,J=13.3Hz,1H),3.76-3.67(m,8H),3.41-3.38(m,2H),3.26-3.22(m,J=8.6,8.6Hz,1H),2.64(br.s.,2H),2.19-2.13(m,6H),2.07(br.s.,1H),1.74-1.67(m,1H);LCMS[M+H]+576.3。

[1345] 实施例38:N-[2-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1346] 

[1347] 使用(S)-(-)-3-(二甲基氨基)吡咯烷代替步骤1中的外消旋3-(二甲基氨基)吡咯烷,以类似于上述实施例21的制备顺序制备标题化合物,以在最后步骤得到28mg标题化合物(23%产率)。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.56(br.s.,1H),9.82(s,1H),8.51(s,2H),7.96(br.s.,1H),7.32(d,J=7.5Hz,1H),6.81(s,1H),6.67(d,J=13.3Hz,1H),3.76-3.67(m,8H),3.41-3.38(m,2H),3.26-3.22(m,J=8.6,8.6Hz,1H),2.64(br.s.,2H),2.19-2.13(m,6H),2.07(br.s.,1H),1.74-1.67(m,1H);LCMS[M+H]+576.1。

[1348] 实施例39:N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1349] 

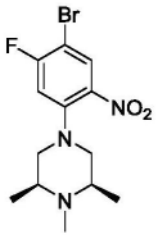
[1350] 步骤1:1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯

[1351]

[1352] 向1-溴-2,4-二氟苯(10g,52.1mmol,1.0当量)的冷H_2SO_4(37.9mL)悬浮液中滴加浓HNO_3(33.3mL),保持内部温度为20℃,然后在0℃下搅拌10分钟,然后在剧烈搅拌下将反应混合物倒入乙醚(250mL)和冰水(250mL)的混合物中。分离有机层,再次用Et_2O(250mL)萃取水层。用饱和碳酸氢钠(2×200mL)然后饱和盐水(2×200mL)溶液洗涤合并的有机层。将分离的有机层经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩,以得到粗产物,将其通过柱色谱(SiO_2,100-200

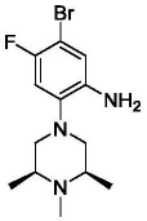
目)纯化,使用15%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,得到1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(52g,72%产率),为黄色液体。LCMS:M+H]+272.23。

[1353] 步骤2:(2S,6R)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6三甲基哌嗪

[1354] 

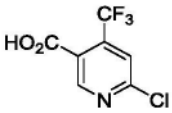
[1355] 在氩气下,在20分钟内向1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(2.71g,21.1mmol,1当量)的乙醇(100mL)溶液中加入TEA(3.49mL,25.2mmol,1.19当量)。然后在室温和氩气氛下,加入(2S,6R)-1,2,6-三甲基哌嗪(5.0g,21.1mmol,1.7当量),并加热至85℃达16小时。TLC分析表明极性斑点的形成。然后,将反应混合物冷却至室温,减压蒸发溶剂,将粗产物倒入冰水(300mL)中,并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩,以得到粗产物,将其通过组合快速柱色谱纯化,使用3%甲醇的DCM溶液作为洗脱剂,以得到1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(5.2g,70%),为浅黄色液体。LCMS:[M+H]+348.15。

[1356] 步骤3:5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺

[1357] 

[1358] 在室温和氩气氛下,向1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(2.5g,7.2mmol,1当量)的乙醇:水(30mL:10mL)溶液中加入NH_4Cl(0.95g,57.97mmol,4+4当量),然后加入铁粉(3.24g,57.9mmol,4+4当量)并加热至80℃达16h。TLC分析表明极性斑点的形成。然后,将反应混合物冷却至室温,通过用甲醇洗涤的硅藻土床过滤,并将滤液在减压下浓缩,以得到粗产物,将其通过中性氧化铝柱色谱纯化,使用100%DCM作为洗脱剂,以得到5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(1.3g,59.1%),为灰白色固体。LCMS:$[M+H]^+$316.13。

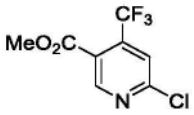
[1359] 步骤4:6-氯-4-(三氟甲基)烟酸

[1360] 

[1361] 在0℃下,向丁基氯化镁(27.8mL,47.2mmol,0.7当量,1.7M在THF中)的THF溶液中加入丁基锂(30.0mL,74.3mmol,1.1当量,2.5M在己烷中),将反应混合物搅拌10分钟,然后用THF(80mL)稀释并冷却至-78℃。然后,加入5-溴-2-氯-4-(三氟甲基)吡啶(17.5g,67.5mmol,实施例93中所述的1eqm步骤)的THF(30mL)溶液,并将反应混合物在相同温度下搅拌1小时,然后将其倒入压碎的干冰中,然后缓慢温热至室温达16小时。TLC显示极性斑点,浓缩反应混合物,用2N HCl(80mL)酸化,用EtOAc(2×500mL)萃取。分离有机层,用硫酸钠干燥,减压浓缩,以得到粗残余物。将粗化合物从正戊烷(30mL)中重结晶,并使用高真空干燥,以得到6-氯-4-(三氟甲基)烟酸(10g,66.6%),为灰白色固体化合物。LCMS:[M+H]+

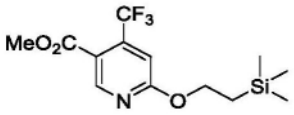
224.05。

[1362] 步骤5:6-氯-4-(三氟甲基)烟酸甲酯

[1363] 

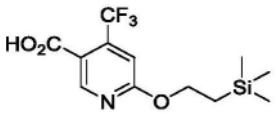
[1364] 在0℃下,向6-氯-4-(三氟甲基)烟酸(16.6g,75.1mmol,1当量)的丙酮(160mL)溶液中加入碳酸钾(15.55g,112.6mmol,1.5当量)和二甲基硫酸盐(8.21mL,97.6mmol,1.3当量),使反应混合物达到室温并搅拌2小时。TLC分析表明非极性斑点形成。减压浓缩反应混合物,得到粗残余物。将粗化合物溶于EtOAc(500mL)中并用盐水(2×200mL)和水(2×200mL)洗涤。将分离的有机层用Na_2SO_4干燥并减压浓缩,以得到粗产物;将其通过柱色谱(硅胶100-200目)纯化,使用0-2%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到6-氯-4-(三氟甲基)烟酸甲酯(13g,72.22%),为液体化合物。LCMS:[M+H]+240.08。

[1365] 步骤6:4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸甲酯

[1366] 

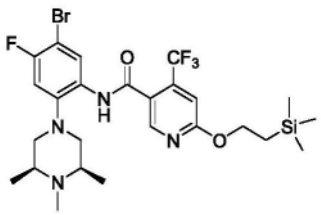
[1367] 向6-氯-4-(三氟甲基)烟酸甲酯(12.7g,53.1mmol,1当量)的甲苯(120mL)悬浮液,TMS-乙醇(4.71mL,53.1mmol,1当量),碳酸铯(51.8g,159.4mmol,3当量)和BINAP(3.571g,5.3mmol,0.1当量)脱气15分钟,加入$Pd(OAc)_2$(0.95g,4.2mmol,0.08当量),然后加热反应混合物至120℃达2小时。TLC分析表明非极性斑点形成。将反应混合物用EtOAc(500mL)稀释,用硅藻土垫过滤并在减压下浓缩,以得到粗产物,将其通过柱色谱(硅胶100-200目)纯化,使用5%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到所需化合物(9.0g,65%),为浅黄色液体。LCMS:$[M+H]^+$:294.15。

[1368] 步骤7:4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸

[1369] 

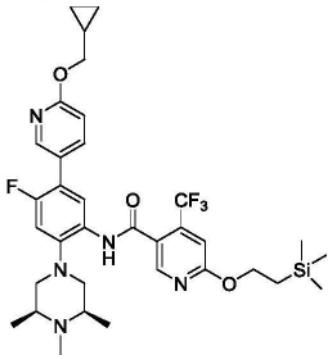
[1370] 向4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸甲酯(20g,62.3mmol,1当量)的THF:MeOH:H_2O(60mL:40mL:20mL)溶液中加入氢氧化锂一水合物(10g,249.2mmol,4当量),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。TLC分析表明极性斑点。减压浓缩反应物,得到粗化合物。将粗化合物用2N HCl(20mL)酸化,然后滤出所得沉淀物并用乙醚(50mL)洗涤并在高真空下干燥,以得到所需化合物4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(9.2g,48.40%),为灰白色固体。LCMS:$[M+H]^+$306.20。

[1371] 步骤8:N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[1372] 

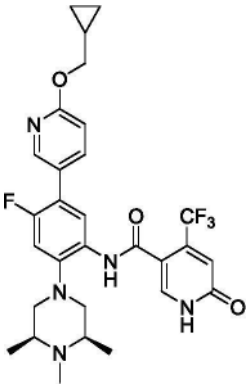
[1373] 在室温下，向4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(6.0g，19.5mmol，1.0当量)的无水DMF(70mL)溶液中加入HATU(11.13g，29.3mmol，1.5当量)和DIPEA(6.6mL，39.0mmol，2.0当量)，并将反应混合物搅拌10分钟。然后加入5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(5.8g，19.5mmol，1.0当量)并搅拌反应混合物48小时。TLC分析表明非极性斑点形成。将反应混合物用EtOAc(2×500mL)稀释，并用冷水(2×500mL)和盐水(2×200mL)洗涤。合并分离的有机层，用Na_2SO_4干燥，减压浓缩，以得到粗产物，通过柱色谱(中性Al_2O_3)纯化，使用10％-20％EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂，以得到标题化合物(5.2g，45％)，为灰白色固体。LCMS:$[M+H]^+$:604.8。

[1374] 步骤9:N-(5-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[1375] 

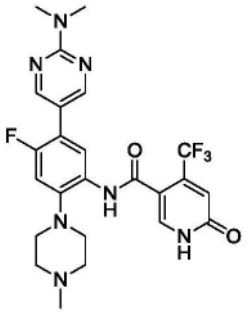
[1376] 向装有N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.532g，0.879mmol)，2-(环丙基甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(0.363g，1.318mmol)，双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(0.062g，0.088mmol)和磷酸三钾试剂级，>98％(0.373g，1.757mmol)的20mL微波小瓶中加入水(1.464ml)/1,4-二噁烷(13.18ml)，以得到白色悬浮液，将其搅拌5分钟，脱气，用N_2吹扫，并在110℃下微波加热60分钟。通过LCMS监测反应，表明反应完成。蒸发溶剂(二噁烷)并加入15ml DCM。将悬浮液超声处理，去除有机相并浓缩(3X)。将粗棕色油使用Biotage柱(100-0％，CH_2Cl_2:10％MeOH的CH_2Cl_2+NH_4Ac溶液;在10分钟内使用KP-SIL 50g柱等度5分钟。在10％CH_2Cl_2下收集)纯化以产生中间产物。蒸发馏分，将得到的产物冻干，以得到295mg(49.4％产率)目标甲硅烷基化中间体。LCMS[M-H]-＝672.1。

[1377] 步骤10:N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1378] 

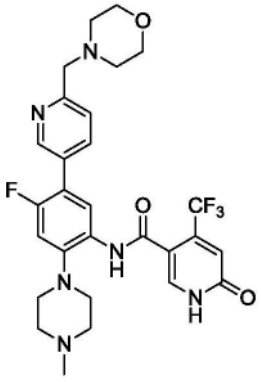
[1379] 向N-(5-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(135.26mg,0.201mmol)的无水DMF(401μL)溶液中加入CsF(91mg,0.602mmol)并在60℃下加热1小时。通过LCMS监测反应,表明反应完成。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3×20ml)萃取。将合并的有机层用水、盐水溶液洗涤,在减压下浓缩并冷冻干燥2天,以得到标题化合物(0.182mmol,91%产率)。^{1}H-NMR(500MHz,MeOD)δ8.27(s,1H),7.95(s,1H),7.90(d,J=8.2Hz,1H),7.86(dd,J=8.6,0.9Hz,1H),7.09(d,J=12.0Hz,1H),6.92(s,1H),6.88(d,J=8.7Hz,1H),4.15(d,J=7.1Hz,2H),3.11(d,J=9.5Hz,2H),2.75-2.62(m,4H),2.46(s,3H),1.35-1.25(m,1H),1.20(d,J=5.6Hz,6H),0.64-0.58(m,2H),0.39-0.34(m,2H);LCMS[M+H]+574。

[1380] 实施例40:N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1381] 

[1382] 使用N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30.53mg,0.064mmol),N,N-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-胺(47.8mg,0.192mmol),无水碳酸钠(67.8mg,0.640mmol),XPhos(6.10mg,0.013mmol)和XPhos Pd G2(10.07mg,0.013mmol),以类似于实施例3步骤2中所用的方法得到27.4mg(78%产率)标题化合物,为白色粉末。^{1}HNMR(500MHz,MeOD)δ8.41(d,J=1.1Hz,2H),7.87(s,1H),7.80(d,J=8.2Hz,1H),7.01(d,J=12.0Hz,1H),6.82(s,1H),3.12(s,6H),2.92(s,4H),2.62(s,4H),2.32(s,3H);LCMS[M+H]+520。

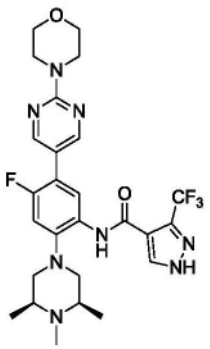
[1383] 实施例41:N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1384] 

[1385] 使用N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30.77mg,0.064mmol)和6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基硼酸(42.9mg,0.193mmol),以类似于实施例3的方法得到22.5mg(55.9%产率)标题化合物。^{1}H-NMR

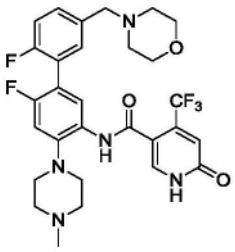
(500MHz,MeOD)δ8.73(s,1H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),8.01(s,1H),8.00(d,J=8.2Hz,1H),7.65(d,J=8.1Hz,1H),7.21(d,J=11.8Hz,1H),6.94(s,1H),3.93(s,2H),3.78(s,4H),3.21(s,4H),2.84(s,3H),2.76(s,4H);LCMS[M+H]+575。

[1386] 实施例42:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1387] 

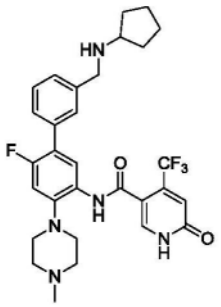
[1388] 使用3-(三氟甲基)吡唑-4-羧酸(27mg,0.15mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(20mg,0.05mmol),根据类似于上述实施例34中使用的方法制备标题化合物,以得到18.1mg(62%产率)产物,为白色固体。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.58(s,2H),8.39(br.s.,1H),7.98(d,J=8.2Hz,1H),7.11(d,J=12.0Hz,1H),3.89-3.83(m,4H),3.80-3.75(m,4H),3.04(d,J=11.4Hz,2H),2.63(t,J=11.2Hz,2H),2.55-2.46(m,2H),2.37(s,3H),1.15(d,J=6.2Hz,6H);LC-MS[M+H]+=569.39。

[1389] 实施例43:N-(2',6-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1390] 

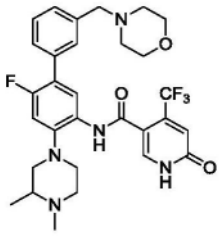
[1391] 使用N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(29.41mg,0.062mmol),4-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)吗啉(59.4mg,0.185mmol),无水碳酸钠(65.3mg,0.616mmol),XPhos(5.88mg,0.012mmol)和XPhos Pd G2(9.70mg,0.012mmol),以类似于实施例3的方法得到30.6mg(81%产率)标题化合物,为白色固体。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.95(s,1H),7.85(d,J=7.6Hz,1H),7.40(dd,J=9.2,6.1Hz,2H),7.18-7.14(m,1H),7.09(d,J=11.2Hz,1H),6.92(s,1H),3.74-3.66(m,4H),3.57(s,2H),3.04(s,4H),2.68(s,4H),2.49(s,4H),2.39(s,3H));LCMS[M+H]$^+$592g/mol。

[1392] 实施例44:N-(3'-((环戊基氨基)甲基)-6-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

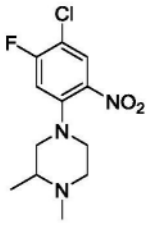
[1393] 

[1394] 使用N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30.51mg,0.064mmol),3-(N-环戊基氨基甲基)苯硼酸频哪醇酯,HCl(64.8mg,0.192mmol),无水碳酸钠(67.8mg,0.639mmol),XPhos(6.10mg,0.013mmol)和XPhos Pd G2(10.06mg,0.013mmol),以类似于实施例3中所述的方法得到0.68mg(1.7%产率)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.08(s,1H),8.00(d,J=7.9Hz,1H),7.62(s,1H),7.57(d,J=7.6Hz,1H),7.49(t,J=7.7Hz,1H),7.43(d,J=7.6Hz,1H),7.10(d,J=12.0Hz,1H),6.79(d,J=6.4Hz,1H),4.05(s,2H),3.38(p,J=7.3Hz,1H),3.04-2.99(m,4H),2.65(s,4H),2.36(s,3H),2.06(dt,J=12.5,7.0Hz,2H),1.81-1.75(m,2H),1.65-1.54(m,4H);LCMS[M+H]$^+$=562.7。

[1395] 实施例45:N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

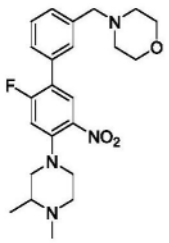
[1396] 

[1397] 步骤1:4-(4-氯-5-氟-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪

[1398] 

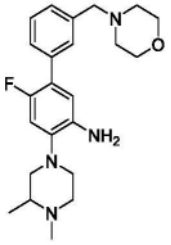
[1399] 向微波小瓶中加入1-溴-4-氯-5-氟-2-硝基苯(0.50g,2.0mmol),1,2-二甲基哌嗪(0.39g,2.1mmol),乙酸钯(0.044g,0.20mmol),4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(0.11g,0.20mmol)和碳酸铯(2.1g,6.4mmol)。将小瓶加盖,抽空并用氮气回填。通过注射器加入甲苯(25mL),将反应小瓶抽空并再次用氮气回填另一次。将反应温热至50℃过夜。将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0-10%MeOH/DCM+1%NH_4OH]纯化,以得到所需Buchwald产物[4-(4-氯-5-氟-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪]和不需要的副产物[4-(5-溴-2-氯-4-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪]的不可分离混合物。将该混合物继续进行下一步骤,其中相应的产物可以通过快速色谱分离。LCMS[M+H]$^+$=288.3。

[1400] 步骤2:4-((4'-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2'-氟-5'-硝基-基[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吗啉

[1401] 

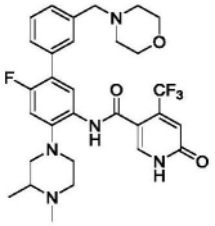
[1402] 向小瓶中加入步骤1中所得混合物(0.22g),3-(4-吗啉代甲基)苯硼酸频哪醇酯(0.16g,0.52mmol),XPhos Pd G2(0.006g,0.007mmol)和XPhos(0.004g,0.007mmol)。用隔膜盖密封小瓶并抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(4mL)和2M碳酸钠水溶液(0.90mL,1.7mmol)。将小瓶抽空并回填另一次,然后在100℃下在铝块中加热过夜。将反应冷却至室温并直接浓缩到硅藻土上。快速色谱[0.5-5%MeOH/DCM+1%NH_4OH]得到所需的4-((4'-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2'-氟-5'-硝基-基[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吗啉(0.18g,62%)。LCMS[M+H]$^+$:429.7。

[1403] 步骤3:4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-胺

[1404] 

[1405] 将4-((4'-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2'-氟-5'-硝基-基[1,1'-联苯]-3-基)甲基)吗啉(0.18g,0.43mmol),铁(0.12g,2.2mmol)和乙酸(4mL)的混合物加热至80℃达1小时。将反应混合物冷却至室温,用DCM稀释,用移液管倾析出液体。浓缩到硅藻土上,然后进行快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+1%NH_4OH],得到4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-胺(0.32mmol,75%)。LCMS[M+H]$^+$:399.7。

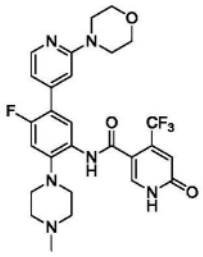
[1406] 步骤4:N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1407] 

[1408] 在室温下,将氯代磷酸二乙酯(0.186ml,1.285mmol)加入到6-羟基-4-(三氟甲基)烟酸(0.266g,1.285mmol)的吡啶(3ml)搅拌溶液中。搅拌1小时后,在室温下将活化酸溶液加入4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-胺(0.128g,0.321mmol)的也吡啶(3ml)搅拌溶液中。将反应加热至75℃过夜。LCMS表明存在所需产物以及过量的烟酸。将反应混合物浓缩到硅藻土上,并在Biotage上通过RP快速[5-95%MeCN/水]纯化,以得到135mg粗产物,其NMR和LCMS得到的纯度不够。将混合物加载到硅藻土上,并通过硅胶色谱[1-25%MeOH/DCM+1%NH_4OH]纯化,冷冻干燥后得到标题化合物(106mg,53.4%产率),为无色固体。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ9.52(s,1H),7.94(s,1H),7.75(d,J

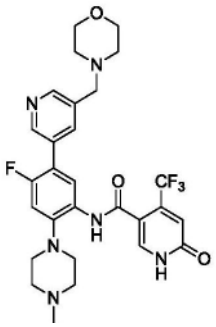
＝8.44Hz,1H),7.29-7.47(m,4H),7.06(d,J＝12.47Hz,1H),6.81(s,1H),3.58(t,J＝4.40Hz,4H),3.53(s,2H),2.99-3.09(m,2H),2.80-2.87(m,1H),2.74-2.80(m,1H),2.32-2.46(m,6H),2.23-2.27(m,1H),0.99(d,J＝6.24Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$574g/mol。

[1409] 实施例46:N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代吡啶-4-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1410] 

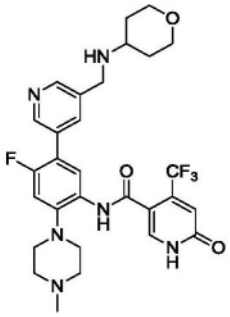
[1411] 使用N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(29.10mg,0.061mmol)和2-吗啉代吡啶-4-硼酸频哪醇酯(53.1mg,0.183mmol),以类似于实施例3的方法得到17.4mg(50.7%产率)目标化合物,为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.16(d,J＝5.4Hz,1H),7.97(s,1H),7.94(d,J＝8.1Hz,1H),7.10(d,J＝12.2Hz,1H),6.96(s,1H),6.92(s,1H),6.91(d,J＝5.1Hz,1H),3.84-3.80(m,4H),3.54-3.50(m,4H),3.03(t,J＝4.9Hz,4H),2.68(s,J＝2.0Hz,4H),2.39(s,3H);LCMS[M+H]$^+$561g/mol。

[1412] 实施例47:N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(5-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1413] 

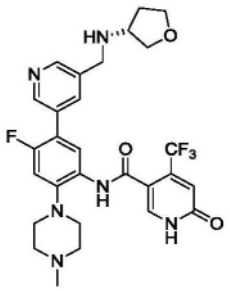
[1414] 使用N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(19.4mg,0.041mmol)和4-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基)甲基)吗啉(37.1mg,0.122mmol),以类似于实施例29使用的方法得到15.5mg(64.4%产率)标题化合物,为淡黄色粉末。^{1}H NMR(500MHz,CD3CN-D2O)δ8.74(s,1H),8.57(s,1H),8.12(d,J＝8.2Hz,1H),8.04(s,1H),7.89(s,1H),7.21(d,J＝11.8Hz,1H),6.91(s,1H),3.99(s,2H),3.74(s,4H),3.40(s,4H),3.17(s,4H),2.84(s,3H),2.83(s,4H)。LCMS[M+H]$^+$575g/mol。

[1415] 实施例48:N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(5-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1416] 

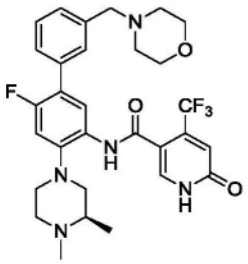
[1417] 使用N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30.52mg,0.066mmol)和4-((6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基)甲基)吗啉(64.2mg,0.199mmol),以类似于实施例3使用的方法得到11.9mg(30.1%产率)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.67(t,J=2.1Hz,1H),8.56(d,J=2.2Hz,1H),8.07(t,J=2.6Hz,1H),8.00(d,J=8.3Hz,1H),7.98(s,1H),7.15(d,J=12.0Hz,1H),6.92(s,1H),3.99(s,2H),3.98-3.95(m,2H),3.42(td,J=12.0,2.2Hz,2H),3.06-3.02(m,4H),2.85(ddd,J=15.2,9.4,4.2Hz,1H),2.67(s,J=2.7Hz,4H),2.38(s,3H),1.95(ddd,J=6.6,4.2,2.0Hz,2H),1.50(ddd,J=24.2,12.2,4.6Hz,2H);LCMS[M+H]$^+$589g/mol。

[1418] 实施例49:R)-N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(5-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

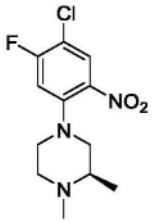
[1419] 

[1420] 使用N-(5-溴-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(20.46mg,0.043mmol)和(R)-N-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-3-基)甲基)四氢呋喃-3-胺(39.1mg,0.129mmol),以类似于实施例3使用的方法得到标题化合物(16.0mg,60.5%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.85(s,1H),8.72(d,J=2.0Hz,1H),8.23(t,J=2.3Hz,1H),8.07(d,J=8.1Hz,1H),8.05(s,1H),7.26(d,J=11.8Hz,1H),6.94(s,1H),4.39(d,J=2.4Hz,2H),4.11-4.06(m,2H),4.02(ddd,J=11.0,6.9,2.5Hz,1H),3.87(dd,J=10.9,5.7Hz,1H),3.76(dt,J=15.5,8.4Hz,1H),2.94(s,3H),2.45(dtd,J=13.4,8.1,5.0Hz,1H),2.13(dtd,J=11.3,7.6,3.3Hz,1H);LCMS[M+H]$^+$575g/mol。

[1421] 实施例50:(R)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

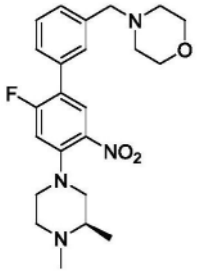
[1422] 

[1423] 步骤1:(R)-4-(4-氯-5-氟-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪

[1424] 

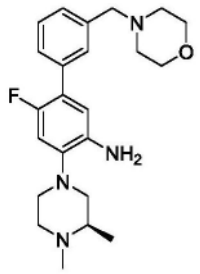
[1425] 向小瓶中加入1-溴-4-氯-5-氟-2-硝基苯(1.0g,3.93mmol),(R)-1,2-二甲基哌嗪二盐酸盐(0.772g,4.13mmol),乙酸钯(II)(0.088g,0.393mmol),Xantphos(0.227g,0.393mmol)和碳酸铯(5.12g,15.72mmol)。用隔膜密封小瓶并抽空并用氮气回填。加入甲苯(15ml),将小瓶抽空并再次回填。将反应温热至50℃。在7.5h总反应时间后,LCMS表明原料完全消耗。将反应混合物转移至含有DCM的圆底烧瓶中,然后浓缩到硅藻土上。快速[0.5-10%MeOH/DCM+1%NH_4OH]得到490mg(41.2%产率)标题化合物。LCMS[M+H]+=288.3。

[1426] 步骤2:(R)-4-((4'-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2'-氟-5'-硝基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)吗啉

[1427] 

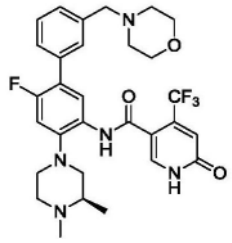
[1428] 向30mL小瓶中加入(R)-4-(4-氯-5-氟-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪(0.050g,0.174mmol),3-(4-吗啉代甲基)苯硼酸频哪醇酯(0.074g,0.243mmol),XPhos Pd G2(2.73mg,3.48μmol)和XPhos(1.657mg,3.48μmol)的混合物。用盖子/隔膜密封小瓶,抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(2ml)和2M碳酸钠水溶液(0.434ml,0.869mmol),将小瓶抽空并再回填另一次。将反应在铝块中在100℃下加热过夜。LCMS表明非常干净地转化为所需产物。将反应混合物加载到硅藻土上,并通过快速色谱[0.1-5%MeOH/DCM+1%NH_4OH]纯化,以得到产物(0.152mmol,87%产率),为黄色薄膜。

[1429] 步骤3:(R)-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-胺

[1430] 

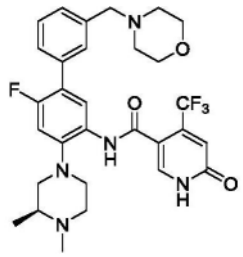
[1431] 将(R)-4-((4'-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2'-氟-5'-硝基-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)吗啉(0.065g,0.152mmol),铁(0.042g,0.758mmol)和乙酸(2ml)的混合物加热至80℃达1小时。关闭加热块并将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释,并用移液管倾析至圆底烧瓶。LCMS表明完全转化为所需产物。浓缩到硅藻土上,然后快速[0.1-10%MeOH/DCM+1%NH_4OH],得到产物(0.123mmol,81%产率),为棕色薄膜,其通过LCMS纯化。LCMS[M+H]+=399.5。

[1432] 步骤4:(R)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1433] 

[1434] 在室温下,将氯代磷酸二乙酯(0.071ml,0.492mmol)加入到6-羟基-4-(三氟甲基)烟酸(0.102g,0.492mmol)的吡啶(1.5ml)搅拌溶液中。搅拌30分钟后,在室温下将活化酸溶液加入到(R)-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-胺(0.049g,0.123mmol)的也吡啶(1.5ml)搅拌溶液中。将反应加热至75℃达约3小时。将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速[1-25%MeOH/DCM+1%NH_4OH]纯化,得到纯度约92%的粗产物[254nm]。将该物质加载到硅藻土上并在biotage[5-95%MeCN/水-无改性剂]上再纯化,以得到标题化合物(0.022mmol,17.99%产率),为棕褐色固体,其通过LCMS纯化。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.41(br.s.,1H),7.97(s,1H),7.80(d,J=8.7Hz,1H),7.47-7.29(m,5H),7.06(d,J=12.5Hz,1H),6.69(br.s.,1H),3.57(t,J=4.3Hz,4H),3.52(s,2H),3.07-2.97(m,2H),2.86-2.74(m,2H),2.45-2.40(m,2H),2.39-2.34(m,5H),2.21(s,3H),0.98(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$574g/mol。

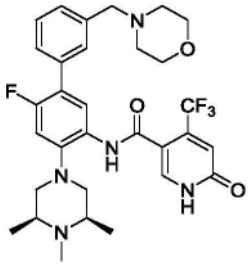
[1435] 实施例51:(S)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1436] 

[1437] 使用(S)-1,2-二甲基哌嗪盐酸盐代替步骤1中的外消旋1,2-二甲基哌嗪,以类似

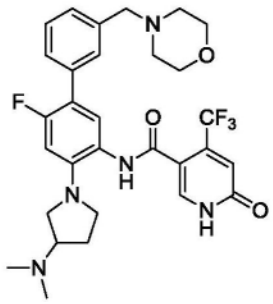
于上述实施例50的制备顺序制备标题化合物，在最后步骤得到19.0mg(28％产率)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.44(s,1H),7.96(s,1H),7.78(d,J＝8.6Hz,1H),7.47-7.28(m,4H),7.06(d,J＝12.5Hz,1H),6.73(s,1H),3.57(t,J＝4.3Hz,4H),3.52(s,2H),3.07-2.98(m,2H),2.86-2.74(m,2H),2.45-2.33(m,6H),2.26-2.19(m,4H),0.98(d,J＝6.1Hz,3H);LCMS[M+H]+:588.4。

[1438] 实施例52:N-(6-氟-3'-(吗啉代甲基)-4-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

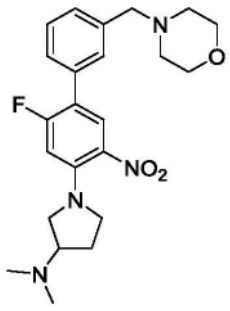
[1439] 

[1440] 使用顺式-1,2,6-三甲基哌嗪代替步骤1中的外消旋1,2-二甲基哌嗪，以类似于上述实施例50的制备顺序制备标题化合物，在最后步骤得到7mg(21％产率)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.30(br.s.,1H),8.01(s,1H),7.84(d,J＝8.6Hz,1H),7.48-7.28(m,4H),7.04(d,J＝12.3Hz,1H),6.55(br.s.,1H),3.57(t,J＝4.3Hz,4H),3.52(s,2H),3.01(d,J＝10.9Hz,2H),2.40-2.31(m,7H),2.20(s,3H),1.02(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$＝602.4。

[1441] 实施例53:N-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1442] 

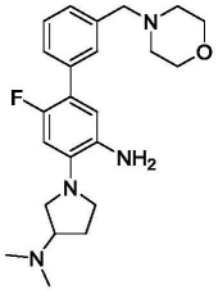
[1443] 步骤1:1-(2-氟-3'-(吗啉代甲基)-5-硝基[1,1'-联苯基]-4-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[1444] 

[1445] 向小瓶中加入1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.092g,0.28mmol,如上述实施例21中所述制备),3-(4-吗啉代甲基)苯硼酸频哪醇酯(0.12g,0.39mmol),XPhos PdG2(0.0044g,0.005mmol)和XPhos(0.0026g,0.005mmol)的混合物。用

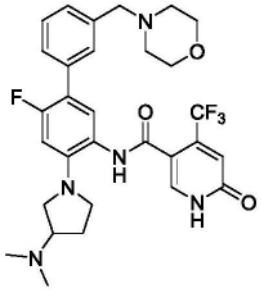
隔膜盖密封小瓶并抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(4mL)和2M碳酸钠水溶液(0.70mL,1.4mmol)。将小瓶抽空并回填另一次,然后在95℃加热过夜。将反应冷却至室温并直接浓缩到硅藻土上。快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+1%NH_4OH]得到1-(2-氟-3'-(吗啉代甲基)-5-硝基[1,1'-联苯基]-4-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.110g,86%)。LCMS[M+H]+:429.5。

[1446] 步骤2:1-(5-氨基-2-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[1447] 

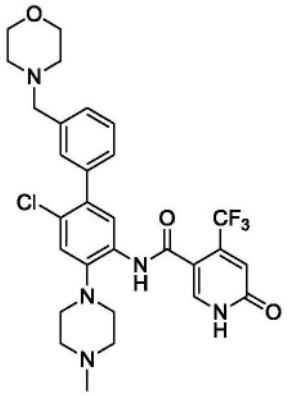
[1448] 将1-(2-氟-3'-(吗啉代甲基)-5-硝基[1,1'-联苯基]-4-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.11g,0.26mmol),铁(0.070g,1.3mmol)和乙酸(3mL)的混合物加热至85℃达1小时。将反应混合物冷却至室温,用DCM稀释,用移液管倾析出液体。浓缩到硅藻土上,然后进行快速色谱[0.1-10%MeOH/DCM+1%NH_4OH],得到1-(5-氨基-2-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.061g,60%)。LCMS$[M+H]^+$:399.5。

[1449] 步骤3:N-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1450] 

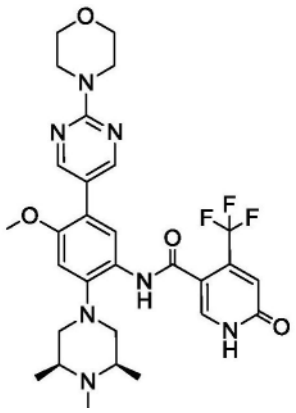
[1451] 在室温下,将氯代磷酸二乙酯(0.090mL,0.61mmol)加入到6-羟基-4-(三氟甲基)烟酸(0.130g,0.61mmol)的吡啶(2mL)搅拌溶液中。搅拌45分钟后,在室温下将活化酸溶液加入到1-(5-氨基-2-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.061g,0.15mmol)的也吡啶(2mL)搅拌溶液中。将反应加热至75℃并保持5小时。将反应混合物浓缩到硅藻土上并进行反相色谱[5-95%MeCN/水;C18柱],得到标题化合物(28.0mg,30%产率)。^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.57(br.s.,1H),9.82(d,J=5.14Hz,1H),7.97(br.s.,1H),7.34-7.43(m,3H),7.22-7.33(m,2H),6.80(d,J=5.38Hz,1H),6.66(dd,J=5.99,14.31Hz,1H),3.58(br.s.,4H),3.51(d,J=5.87Hz,2H),3.40-3.42(m,2H),3.26(m,1H),2.64(br.s.,1H),2.38(br.s.,4H),2.12-2.22(m,7H),2.09(d,J=3.79Hz,1H),1.71(d,J=7.70Hz,1H);LCMS[M+H]+=588.5。

[1452] 实施例54:N-(6-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(比较例)

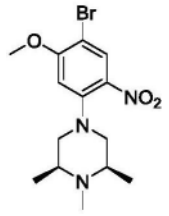
[1453] 

[1454] 在室温和氮气氛下,向含有6-羟基-4-(三氟甲基)烟酸(103mg,0.499mmol)的无水吡啶(603μl,7.48mmol)悬浮液的2ml微波小瓶中缓慢加入氯磷酸二乙酯(72.1μl,0.499mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。向该混合物中加入6-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-胺(50mg,0.125mmol,以与上文中实施例类似的方式制备)并将反应在70℃下加热2小时。完成后,真空去除吡啶,将残余物在乙酸乙酯(3mL)和饱和碳酸氢钠溶液(3mL)之间分配。将悬浮液搅拌10分钟。分离有机层,并用无水Na_2SO_4干燥。将溶剂真空蒸发,得到粗产物。通过制备型HPLC进行纯化,以得到标题化合物(10.4mg,12%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.47(s,1H),7.96(s,1H),7.95(s,1H),7.45(s,1H),7.42(d,J=7.4Hz,1H),7.38(d,J=5.6Hz,2H),7.36(s,1H),6.92(s,1H),3.72-3.70(m,4H),3.64(s,2H),3.05(t,J=4.4Hz,4H),2.80(s,4H),2.54(s,4H),2.48(s,3H);LCMS[M+H]$^+$591g/mol。

[1455] 实施例55:N-[4-甲氧基-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(比较例)

[1456] 

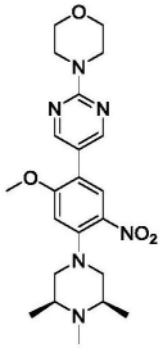
[1457] 步骤1:顺式-4-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪

[1458] 

[1459] 在45℃下,将1-溴-4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯(0.250g,1.0mmol)的PhMe(1mL)溶液缓慢加入到顺式-1,2,6-三甲基哌嗪(0.13g,1.0mmol)和K_2CO_3(0.070g,0.50mmol)的混合物的PhMe(2mL)快速搅拌溶液中。2小时后,关闭加热并使反应在室温下搅拌18小时。将反应混

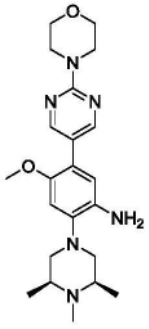
合物浓缩到硅藻土上并通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+0.5％NH_4OH]纯化，得到顺式-4-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪(0.33g,92％)。LCMS[M+H]+:358.3。

[1460] 步骤2:4-(5-(2-甲氧基-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-基)吗啉

[1461] 

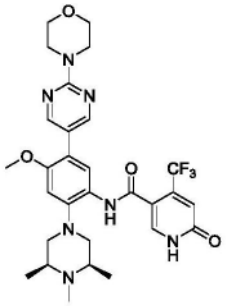
[1462] 向反应小瓶中加入顺式-4-(4-溴-5-甲氧基-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪(0.11g,0.31mmol)，2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(0.098g,0.34mmol)，XPhos Pd G2(5mg,6μmol)和XPhos(3mg,6μmol)的混合物。用隔膜密封小瓶，抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(3mL)和2M碳酸钠水溶液(0.5mL)，将小瓶抽空并再回填另一次。将反应在铝块中加热至90℃达18小时。冷却至室温后，将反应混合物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+0.5％NH_4OH]纯化，以得到4-(5-(2-甲氧基-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-基)吗啉(0.14g,100％)。LCMS[M+H]+:443.3。

[1463] 步骤3:4-甲氧基-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺

[1464] 

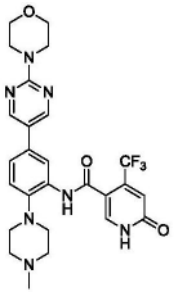
[1465] 将4-(5-(2-甲氧基-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-基)吗啉(0.14g,0.31mmol)，$SnCl_2$(0.24g,1.2mmol)和EtOH(5mL)的混合物加热至75℃达1小时。关闭加热并使反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+1％NH_4OH]纯化，以得到4-甲氧基-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.11g,83％)。LCMS[M+H]+:413.6。

[1466] 步骤4:N-(4-甲氧基-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1467] 

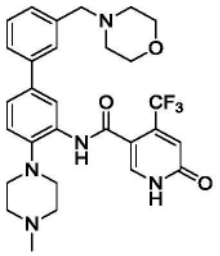
[1468] 在室温下,用HATU(0.069g,0.18mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.03mL,0.18)的DMF(0.5mL)溶液活化4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.056g,0.18mmol)。将活化酸溶液加入到4-甲氧基-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.050g,0.12mmol)的DMF(1mL)溶液中,并将反应混合物加热至55℃达18小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-7.5%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化。将甲硅烷基保护的酰胺溶解在DCM(2mL)中并在室温下用TFA(1mL)处理。搅拌2小时后,在空气流下去除挥发物,使用SCX2硅胶柱通过捕获和释放方案分离标题化合物,以得到标题化合物(0.067g,92%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.37(s,1H),8.47(s,2H),7.90(s,1H),7.57(s,1H),6.85-6.74(m,2H),3.81(s,3H),3.75-3.72(m,4H),3.70-3.66(m,4H),3.00(br d,J=10.9Hz,3H),2.47-2.43(m,1H),2.38-2.30(m,2H),2.21(s,3H),1.02(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:602.5。

[1469] 实施例56:N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(比较例)

[1470] 

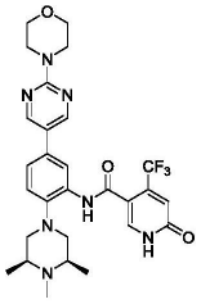
[1471] 使用N-(5-溴-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(51.9mg,0.108mmol)和2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(95mg,0.325mmol),以类似于上述实施例3使用的方法得到标题化合物(39.5mg,55%产率),为白色固体。1H NMR(500MHz,DMSO)δ9.45(s,1H),8.63(s,2H),8.01(d,J=2.0Hz,1H),7.98(s,1H),7.42(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),7.25(d,J=8.3Hz,1H),6.80(s,1H),3.74(q,J=4.5Hz,4H),3.68(q,J=4.5Hz,4H),2.87(t,J=4.4Hz,4H),2.47(s,4H),2.22(s,3H);LCMS[M+H]+544。

[1472] 实施例57:N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(比较例)

[1473] 

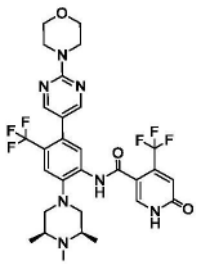
[1474] 将6-羟基-4-(三氟甲基)烟酸(69.2mg,0.327mmol)溶解/悬浮在$SOCl_2$(1mL)中并在70℃下搅拌2小时。减压去除$SOCl_2$(h/v 1h)。将残余物溶于DCM,并一次性加入4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-胺(100mg,0.273mmol,使用类似于实施例29所述的方法制备),然后加入吡啶(28.7μl,0.355mmol)。将反应混合物搅拌3天,用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释,并用DCM(3×5mL)萃取。将合并的有机相上样在硅胶上,并通过Biotage(25g柱,MeOH/DCM 0-30%,30CV)纯化,以得到标题化合物(15mg,8.91%产率)。^{1}H-NMR(500MHz,MeOD)δ8.77(d,J=2.0Hz,1H),8.26(d,J=2.0Hz,1H),8.08(dd,J=8.1,2.3Hz,1H),8.02(s,1H),7.63(d,J=8.2Hz,1H),7.55(dd,J=8.3,2.1Hz,1H),7.42(t,J=4.2Hz,1H),6.94(s,1H),3.79(s,2H),3.75-3.73(m,4H),3.15(s,4H),2.72(s,4H),2.63(s,3H);LCMS[M+H]+557。

[1475] 实施例58:N-(5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(比较例)

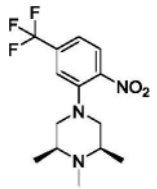
[1476] 

[1477] 使用N-(5-溴-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(39mg,0.08mmol)和2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(35mg,0.12mmol),以类似于实施例31步骤3的方法得到标题化合物,为米色固体(13.0mg,28%产率)。^{1}H-NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.64(s,2H),8.17(s,1H),8.00(s,1H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=8.2Hz,1H),6.92(s,1H),3.87-3.81(m,4H),3.81-3.75(m,4H),3.00(d,J=11.4Hz,2H),2.67(t,J=11.1Hz,2H),2.59-2.47(m,2H),2.39(s,3H),1.18(d,J=6.2Hz,6H);LC-MS[M+H]+572.26。

[1478] 实施例59:N-[5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-4-(三氟甲基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

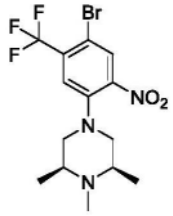
[1479] 

[1480] 步骤1:(2S,6R)-1,2,6-三甲基-4-(2-硝基-5-(三氟甲基)苯基)哌嗪

[1481] 

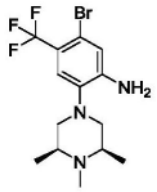
[1482] 向3-氟-4-硝基三氟甲苯(1g,4.78mmol)的DMSO(2ml)溶液中加入(2R,6S)-1,2,6-三甲基哌嗪(0.644g,5.02mmol)和二异丙基乙胺(0.9ml,5.25mmol)。观察到轻微的放热。将得到的暗红色溶液在室温下搅拌1小时。仅观察到痕量的原料。将反应混合物用水(30ml)稀释,并用EtOAc(3×25ml)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到橙色油状物,为所需产物(1.481g,98%)。静置过夜后,油变成橙色固体。这无需任何纯化即可用于下一步。LCMS[M+H]+318.4。

[1483] 步骤2:(2S,6R)-4-(4-溴-2-硝基-5-(三氟甲基)苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪

[1484] 

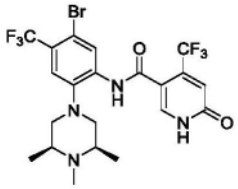
[1485] 向(2S,6R)-1,2,6-三甲基-4-(2-硝基-5-(三氟甲基)苯基)哌嗪(1.150g,3.62mmol)的乙酸(10ml)溶液中加入溴(0.467ml,9.06mmol)。观察到轻微的放热。将得到的深红色溶液在80℃下搅拌4小时。观察到52%的转化率。加入0.2ml溴和3ml乙酸,将反应混合物在80℃加热过夜22小时。观察到少量原料。将混合物冷却至室温,浓缩,将残余物溶于DCM,用饱和$NaHCO_3$溶液中和,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到粗产物。将其在40g Isco柱上纯化,用含有0-2%MeOH的DCM洗脱,以得到所需产物,为浅棕色固体(378mg,26%)。LCMS[M+H]+396.5。

[1486] 步骤3:5-溴-4-(三氟甲基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺

[1487] 

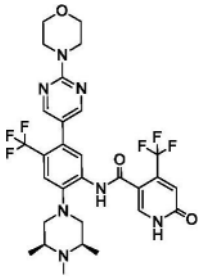
[1488] 向(2S,6R)-4-(4-溴-2-硝基-5-(三氟甲基)苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪(345mg,0.871mmol)的乙酸(4ml)溶液中加入99%铁粉(243mg,4.35mmol)。将得到的深棕色溶液在80℃下搅拌。反应混合物变成浆液,转化在12分钟内完成。将混合物冷却至室温,浓缩,将残余物溶于DCM,用饱和$NaHCO_3$溶液中和,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到粗产物。将其在反相Isco柱(15.5)上纯化,用含有0-80%CH_3CN的水洗脱,以收集标题化合物,为黄色固体(300mg,94%)。LCMS[M+H]+366.5。

[1489] 步骤4:N-(5-溴-4-(三氟甲基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1490] 

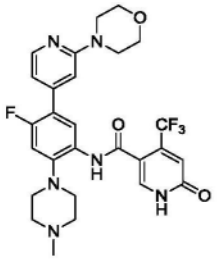
[1491] 向装有6-氯-4-(三氟甲基)烟酸(115mg,0.512mmol)的10mL RBF中加入亚硫酰氯(894μl,12.29mmol)。将所得悬浮液在80℃加热1小时。将其蒸发,以得到浅黄色油状物,将其溶于DCM(3mL)中。加入5-溴-4-(三氟甲基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(150mg,0.410mmol)和三乙胺(171μl,1.229mmol),将所得混合物在室温下搅拌1小时。用饱和$NaHCO_3$(5mL)碱化,并将其用DCM(5×2mL)萃取。合并萃取物并浓缩,以得到粗制浅棕色蜡状固体。将反应物与HOAc/H_2O(3.6mL/1.2mL)在5mL微波小瓶中合并,并在微波中在160℃加热5小时。在旋转蒸发仪上在60℃去除溶剂,残余物用饱和$NaHCO_3$(30mL)处理。将其用DCM(2×45ml)萃取。合并萃取物,用Na_2SO_4干燥,浓缩到硅藻土上,在硅胶柱(12G)上纯化,用含有0-5%MeOH的DCM洗脱。得到所需产物,为浅紫色固体(131mg,58%)。LCMS[M+H]+555.1。

[1492] 步骤5:N-[5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-4-(三氟甲基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1493] 

[1494] 将N-(5-溴-4-(三氟甲基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50mg,0.09mmol),2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(37mg,.126mmol),XPhos Pd G2(14mg,0.018mmol),Xphos(9mg,0.018mmol)和无水碳酸钠(95mg,0.9mmol)置于微波小瓶中。加入1,4-二噁烷(4ml)和水(1ml)并搅拌5分钟。用氩气吹扫白色悬浮液,并将反应混合物在微波中在110℃加热60分钟。将混合物浓缩到硅藻土上,在制备柱上纯化,用水/乙腈梯度洗脱,以分离标题化合物,为白色固体(10.5mg,17%)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.30(s,2H),8.05(s,1H),7.99(br.s.,1H),7.62(s,1H),7.01-6.84(m,1H),3.87-3.82(m,4H),3.79-3.75(m,4H),3.15(d,J=11.7Hz,2H),3.02(br.s.,2H),2.90-2.81(m,2H),2.66-2.64(m,3H),1.29(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]+640.7。

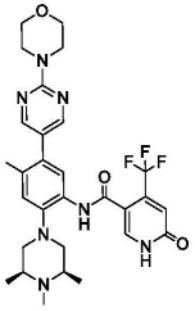
[1495] 实施例60:N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1496] 

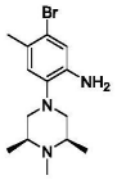
[1497] 使用2-吗啉代吡啶-4-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例3的制备顺序制备标题

化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.16(d,J＝5.4Hz,1H),7.97(s,1H),7.94(d,J＝8.1Hz,1H),7.10(d,J＝12.2Hz,1H),6.96(s,1H),6.92(s,1H),6.91(d,J＝5.1Hz,1H),3.84-3.80(m,4H),3.54-3.50(m,4H),3.03(t,J＝4.9Hz,4H),2.68(s,J＝2.0Hz,4H),2.39(s,3H);LCMS[M+1]+＝561.4。

[1498] 实施例61:N-[4-甲基-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

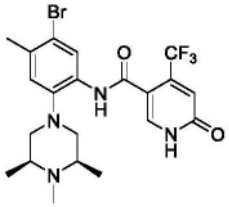
[1499] 

[1500] 步骤1:5-溴-4-甲基-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺

[1501] 

[1502] 向1-溴-4-氟-2-甲基-5-硝基苯(2.34g,10mmol)的DMSO(5mL)溶液中加入(2S,6R)-1,2,6-三甲基哌嗪(1.35g,10.5mmol)。将得到的深红色混合物在80℃下搅拌1.5小时。冷却后形成橙色沉淀物。将反应混合物用H_2O(60mL)稀释,用1M NaOH水溶液(10mL,10mmol)碱化,并用EtOAc(60mL+30mL)萃取。浓缩合并的萃取物并在真空下干燥,以得到NO_2中间体,为深橙色固体(3.36g)。LCMS[M+H]$^+$342.2。在60℃下,向上述深橙色固体(3.36g)和一水合肼(1.46mL,30mmol)的MeOH(45mL)溶液中在5分钟内分批加入雷尼镍(0.214g,2.5mmol)的MeOH(5mL)悬浮液。添加后,将反应混合物在60℃下加热30分钟。反应从深橙红色变为浅棕色。将其通过硅藻土,并用MeOH(20mL×2)冲洗。将合并的滤液浓缩,以得到浅棕色油状物,将其通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-5%)纯化,以得到标题化合物,为粉红色固体(2.349g,74%)。LCMS[M+H]$^+$312.1。

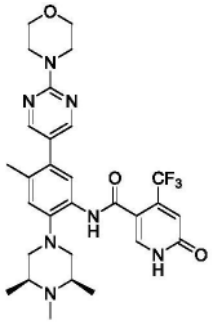
[1503] 步骤2:N-(5-溴-4-甲基-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1504] 

[1505] 向装有6-氯-4-(三氟甲基)烟酸(542mg,2.4mmol)的25mL RBF中加入亚硫酰氯(4.37mL,60mmol)。将所得悬浮液在80℃加热1小时。将其蒸发以得到浅黄色油状物,将其用DCM(15mL),5-溴-4-甲基-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(625mg,2mmol)和Et_3N(0.84mL,6mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌1小时。用饱和$NaHCO_3$(30mL)碱化后,用DCM(30mL×2)萃取。浓缩合并的萃取物,以得到米色固体。LCMS[M+H]$^+$519.1。将上述固

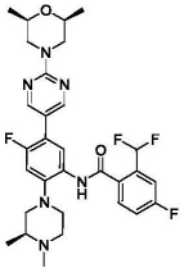
体、NaOAc(328mg,4mmol)在HOAc/H_2O(10mL/3mL)中的混合物在20mL微波小瓶中在160℃下微波加热5小时。去除溶剂,残余物用饱和$NaHCO_3$(30mL)处理并用DCM(60mL+30mL)萃取。将合并的萃取物浓缩并通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%然后MeOH/DCM 0-15%)纯化,并与MeOH(10mL)研磨,以得到标题化合物,为浅黄色固体(761mg,71%)。LCMS[M+H]$^+$ 501.2。

[1506] 步骤3:N-(4-甲基-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1507] 

[1508] 使用N-(5-溴-4-甲基-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50mg,0.1mmol)和2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(58mg,0.2mmol),根据类似于实施例29最后步骤的方法制备标题化合物(白色固体,26.4mg,45%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.37(s,2H),7.96(s,1H),7.74(s,1H),7.16(s,1H),6.91(s,1H),3.86-3.76(m,8H),3.01(d,J=11.4Hz,2H),2.71-2.62(m,2H),2.61-2.53(m,2H),2.40(s,3H),2.30(s,3H),1.18(d,J=1.0Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$586.3。

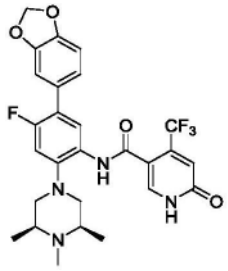
[1509] 实施例62:2-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟苯甲酰胺

[1510] 

[1511] 2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酸(171mg,0.9mmol),HATU(342mg,0.9mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.21ml,1.2mmol)的混合物的DMF(2mL)溶液在70℃下加热1分钟以得到澄清的浅棕色溶液,然后一次性加入(S)-5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯胺(181mg,0.6mmol)。将所得混合物在70℃下加热1.5小时。将其用EtOAc(20mL)稀释并用H_2O(30mL×2)洗涤,浓缩并通过快速色谱(EtOAc/己烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-5%)纯化,得到(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酰胺,为浅棕色固体(265mg,92%)。LCMS[M+H]$^+$474.1。将其再溶解于二噁烷(12mL)中并等分为3份(每份4mL,0.185mmol)。使用(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(66mg,0.278mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酰胺的二噁烷溶液(0.185mmol),根据类似于实施例31中所述的方法制备标题化合物(甲酸盐,白色固体,38.9mg,33%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.57(s,2H),8.37(br s,1H),7.96(br

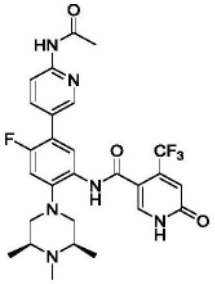
d,J＝8.2Hz,1H),7.89(br dd,J＝5.6,8.0Hz,1H),7.56(dd,J＝2.3,9.3Hz,1H),7.51-7.25(m,2H),7.18(d,J＝11.9Hz,1H),4.65(dd,J＝1.3,13.1Hz,2H),3.71-3.63(m,2H),3.39-3.35(m,1H),3.31-3.23(m,2H),3.14-3.06(m,1H),3.02(br d,J＝10.1Hz,2H),2.86-2.79(m,1H),2.73(s,3H),2.64(dd,J＝10.7,13.3Hz,2H),1.30(d,J＝6.5Hz,3H),1.25(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$587.4。

[1512] 实施例63:N-[5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1513] 

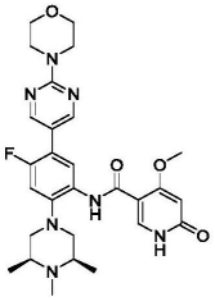
[1514] 使用3,4-亚甲二氧基苯硼酸,以类似于上述实施例31的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.94(s,1H),7.86(d,J＝8.2Hz,1H),7.03(t,J＝5.8Hz,3H),6.92(s,1H),6.90(d,J＝8.7Hz,1H),5.99(s,2H),3.07(d,J＝8.4Hz,2H),2.63(d,J＝7.3Hz,4H),2.42(s,3H),1.18(d,J＝5.4Hz,6H);LCMS[M+1]+＝547.21。

[1515] 实施例64:N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1516] 

[1517] 使用2-乙酰氨基吡啶-5-硼酸作为硼酸酯偶联配偶体,以类似于上述实施例31的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.47(s,1H),8.18(d,J＝8.6Hz,1H),7.96-7.92(m,3H),7.09(d,J＝12.1Hz,1H),6.92(s,1H),3.09(d,J＝10.5Hz,2H),2.67-2.59(m,4H),2.41(s,3H),2.20(s,3H),1.18(d,J＝5.8Hz,6H);LCMS[M+1]+＝561.28。

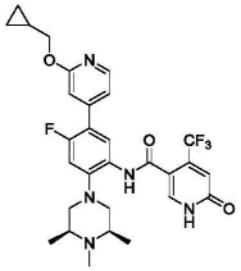
[1518] 实施例65:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-甲氧基-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1519] 

[1520] 在室温和氮气氛下,在5ml微波小瓶中,向4-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧

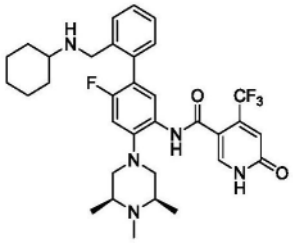
酸(50.7mg,0.300mmol)的无水吡啶(364μl,4.49mmol)悬浮液中缓慢加入氯代磷酸二乙酯(44.4μl,0.307mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。向其中加入4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(30mg,0.075mmol,如实施例8所述的制剂),将反应在70℃加热3小时。真空去除吡啶,将残余物在乙酸乙酯(3mL)和饱和碳酸氢钠溶液(3mL)之间分配。将悬浮液搅拌10分钟。分离有机层,用无水Na_2SO_4干燥,真空蒸发溶剂。通过硅胶色谱纯化粗产物,以得到标题化合物(15mg,36%产率),为棕色固体。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.55(d,J=1.1Hz,4H),8.49(d,J=1.2Hz,14H),8.31(s,2H),7.12(d,J=11.9Hz,2H),6.84(dd,J=9.9,5.9Hz,15H),6.08(d,J=4.6Hz,2H),4.14(s,6H),3.86-3.80(m,43H),3.76(dd,J=9.0,4.1Hz,43H),3.19(s,7H),3.02(d,J=10.7Hz,5H),2.84(s,11H),2.65-2.60(m,9H),2.61-2.51(m,42H),2.43(s,7H),1.25(d,J=6.0Hz,42H);LCMS[M+1]+=552.3。

[1521] 实施例66:N-[5-[2-(环丙基甲氧基)吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

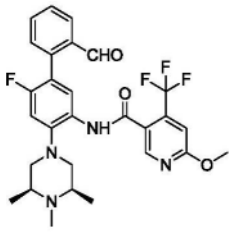
[1522] 

[1523] 使用2-(环丙基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶作为硼酸酯偶联配偶体,以类似于上述实施例31的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.14(d,J=5.4Hz,1H),7.97(d,J=9.2Hz,1H),7.96(s,1H),7.13(d,J=5.4Hz,1H),7.07(d,J=12.3Hz,1H),6.97(s,1H),6.91(s,1H),4.14(d,J=7.1Hz,2H),3.10(d,J=11.3Hz,2H),2.62(t,J=11.2Hz,2H),2.54(ddd,J=10.3,6.9,4.1Hz,2H),2.37(s,3H),1.35-1.25(m,1H),1.16(d,J=6.2Hz,6H),0.61(q,J=5.9Hz,2H),0.37(q,J=4.7Hz,2H);LCMS[M+1]+=574.22。

[1524] 实施例67:N-[5-[2-[(环己基氨基)甲基]苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

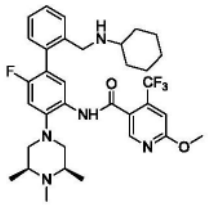
[1525] 

[1526] 步骤1:N-(6-氟-2'-甲酰基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酰胺

[1527] 

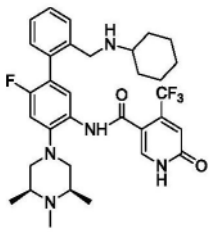
[1528] 将N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酰胺(125mg,0.241mmol),2-甲酰基苯硼酸(50.5mg,0.337mmol),无水碳酸钠(255mg,2.407mmol),XPhos Pd G2(37.9mg,0.048mg)和Xphos(22.95mg,0.048mmol)在微波小管中混合。加入水(3ml)和1,4-二噁烷(3ml)并搅拌5分钟。用氩气吹扫白色悬浮液,并将反应混合物在微波中在110℃加热30分钟。将反应混合物浓缩到硅藻土上,并在Isco(4G)柱上纯化,用含有0-2%MeOH的DCM洗脱,以得到所需产物,为灰白色泡沫(124mg,90%)。LCMS[M+H]+545.4。

[1529] 步骤2:N-(2'-((环己基氨基)甲基)-6-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酰胺

[1530] 

[1531] 将N-(6-氟-2'-甲酰基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酰胺(70mg,0.122mmol),N-(6-氟-2'-甲酰基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酰胺(70mg,0.122mmol)和99.8%冰醋酸(0.028ml,0.488mmol)在无水DCE中混合。获得混浊溶液。5-10分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(36.9mg,0.174mmol),将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成(通过LCMS)。用饱和$NaHCO_3$水溶液(碱性)淬灭反应。分离有机相,水相用DCM(x2)萃取,合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到粗产物。将其通过isco柱(4G)纯化,用含有0-5%MeOH的DCM洗脱。合并合适的级分并浓缩,以得到所需产物,为白色泡沫(49mg,64%)。LCMS[M+H]+=628.6。

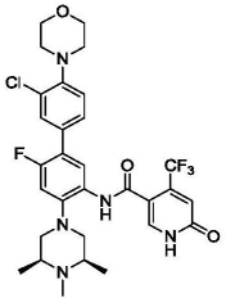
[1532] 步骤3:N-(2'-((环己基氨基)甲基)-6-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺盐酸盐:

[1533] 

[1534] 向N-(2'-((环己基氨基)甲基)-6-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酰胺(48mg,0.076mmol)的甲醇(1.5ml)溶液中加入浓HCl(1.0ml)并将反应混合物加热至80℃。2.5小时后反应完成。将反应混合物冷却至室温,浓缩至干燥,首先与MeOH共蒸发,然后与DCM共蒸发,以得到所需产物,为灰白色固

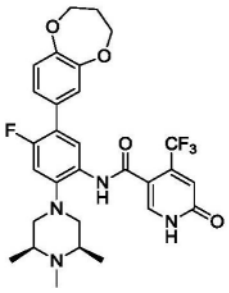
体(30mg,51%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.02-7.88(m,1H),7.72-7.65(m,1H),7.63-7.59(m,1H),7.50-7.43(m,2H),7.36-7.30(m,1H),7.16(d,J=10.8Hz,1H),6.82(s,1H),4.30-4.02(m,2H),3.60-3.50(m,2H),3.33-3.25(m,2H),3.00-2.88(m,5H),1.89-1.78(m,2H),1.69(br.s.,2H),1.56(d,J=12.6Hz,1H),1.44-1.31(m,6H),1.23-1.15(m,5H),1.12-1.04(m,1H),1.12-1.04(m,1H);LCMS[M+H]+=614.6。

[1535] 实施例68:N-[5-(3-氯-4-吗啉-4-基苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1536] 

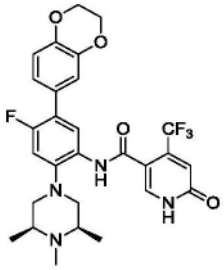
[1537] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol,实施例31)和3-氯-4-(4-吗啉基)苯硼酸频哪醇酯(65mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方式制备标题化合物(浅棕色固体,50.7mg,80%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.97(s,1H),7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.59(s,1H),7.48(d,J=8.2Hz,1H),7.22(d,J=8.1Hz,1H),7.06(d,J=12.1Hz,1H),6.92(s,1H),3.92-3.85(m,4H),3.15-3.05(m,6H),2.68-2.52(m,4H),2.39(s,3H),1.18(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$622.1。

[1538] 实施例69:N-[5-(3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-7-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1539] 

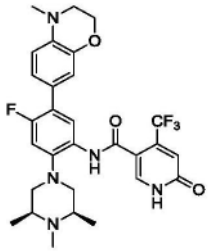
[1540] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-7-基硼酸(38.8mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方式制备标题化合物(浅米色固体,44.6mg,77%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.96(s,1H),7.89(d,J=8.3Hz,1H),7.19-7.15(m,1H),7.13(d,J=8.1Hz,1H),7.06-7.00(m,2H),6.92(s,1H),4.25-4.19(m,4H),3.06(d,J=11.1Hz,2H),2.67-2.52(m,4H),2.39(s,3H),2.23-2.17(m,2H),1.18(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$=575.3。

[1541] 实施例70:N-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1542] 

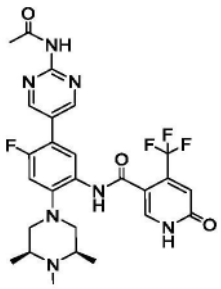
[1543] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基硼酸(36mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方式制备标题化合物(灰白色固体,43.7mg,78%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.96(s,1H),7.88(d,J=8.3Hz,1H),7.07-6.98(m,3H),6.95-6.87(m,2H),4.29(s,4H),3.06(d,J=11.2Hz,2H),2.66-2.52(m,4H),2.39(s,3H),1.18(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$=561.2。

[1544] 实施例71:N-[4-氟-5-(4-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-7-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1545] 

[1546] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和4-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪(55mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方式制备标题化合物(浅米色固体,28.9mg,50%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.96(s,1H),7.88(d,J=8.3Hz,1H),7.03(d,J=8.4Hz,1H),7.00(d,J=12.2Hz,1H),6.94-6.92(m,1H),6.92(s,1H),6.77(d,J=8.4Hz,1H),4.33-4.28(m,2H),3.32-3.28(m,2H),3.04(d,J=11.1Hz,2H),2.93(s,3H),2.66-2.47(m,4H),2.39(s,3H),1.18(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$574.4。

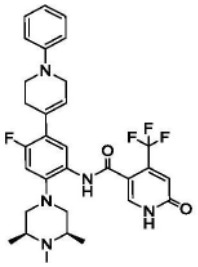
[1547] 实施例72:N-[5-(2-乙酰氨基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1548] 

[1549] 使用N-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基)乙酰胺代替2-氰基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于实施例31的方式制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.81(s,2H),7.98(s,1H),7.96(d,J=4.7Hz,1H),7.15(d,J=12.0Hz,1H),

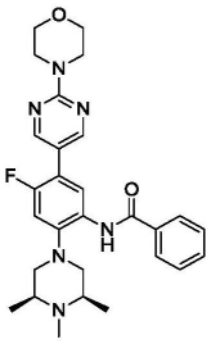
6.93(s,1H),3.16(d,J＝7.0Hz,2H),2.80(s,2H),2.71(t,J＝11.1Hz,3H),2.52(s,3H),2.28(s,3H),1.23(d,J＝5.9Hz,6H);LCMS[M+1]+＝562.2。

[1550] 实施例73:N-[4-氟-5-(1-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1551] 

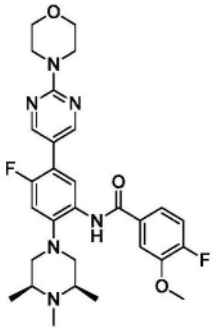
[1552] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(60mg,0.099mmol)和1,2,3,6-四氢-1-苯基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶(39.6mg,0.139mmol),以类似于实施例39的方法,在甲硅烷氧基中间体脱保护后得到20mg(74%产率)标题化合物,为浅黄橙色粉末。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.04-7.98(m,1H),7.86(d,J＝7.9Hz,1H),7.34(t,J＝8.0Hz,2H),7.15(d,J＝8.2Hz,2H),7.08(d,J＝12.1Hz,1H),7.01-6.94(m,2H),6.20(br.s.,1H),4.00-3.93(m,2H),3.62-3.57(m,2H),3.55-3.48(m,2H),3.37(br.s.,2H),3.00(s,3H),2.92(t,J＝12.3Hz,2H),2.74(br.s.,2H),1.49-1.42(m,6H);LCMS[M+H]+584.6。

[1553] 实施例74:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[1554] 

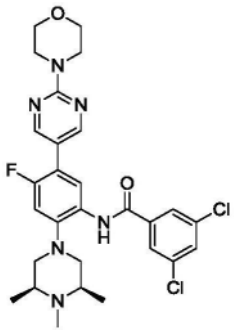
[1555] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)和苯甲酰氯(17μL,0.15mmol),以类似于实施例34的方式制备标题化合物(浅米色固体,25.3mg,50%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝9.25(s,1H),8.69(d,J＝8.2Hz,1H),8.60(d,J＝1.2Hz,2H),7.94(d,J＝7.1Hz,2H),7.64-7.54(m,3H),7.03(d,J＝11.4Hz,1H),3.93-3.86(m,4H),3.85-3.79(m,4H),2.93(d,J＝10.9Hz,2H),2.70(t,J＝10.9Hz,2H),2.50-2.41(m,2H),2.39(s,3H),1.18(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$505.4。

[1556] 实施例75:4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-甲氧基苯甲酰胺

[1557] 

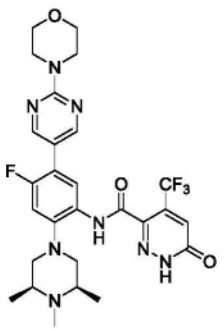
[1558] 使用4-氟-3-甲氧基苯甲酸(34mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方式制备标题化合物(米色固体,4.6mg,8%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.14(s,1H),8.57(d,J=8.3Hz,1H),8.51(d,J=1.1Hz,2H),7.58(dd,J=2.0,8.1Hz,1H),7.31(t,J=5.8Hz,1H),7.14(dd,J=8.4,10.5Hz,1H),6.94(d,J=11.2Hz,1H),3.93(s,3H),3.83-3.78(m,4H),3.74-3.71(m,4H),2.82(d,J=10.9Hz,2H),2.61(t,J=10.9Hz,2H),2.36-2.30(m,2H),2.29(s,3H),1.08(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$553.3。

[1559] 实施例76:3,5-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

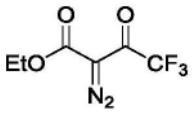
[1560] 

[1561] 使用3,5-二氯苯甲酸(38mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方式制备标题化合物(米色固体,32.4mg,55%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.20(s,1H),8.52(d,J=8.2Hz,1H),8.50(d,J=1.2Hz,2H),7.71(s,2H),7.50(s,1H),6.95(d,J=11.2Hz,1H),3.84-3.78(m,4H),3.75-3.69(m,4H),2.82(d,J=11.0Hz,2H),2.63(t,J=10.9Hz,2H),2.42-2.34(m,2H),2.31(s,3H),1.11(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$573.2。

[1562] 实施例77:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-哒嗪-3-甲酰胺

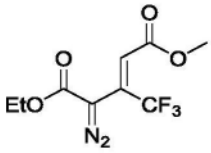
[1563] 

[1564] 步骤1:2-重氮基-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯

[1565] 

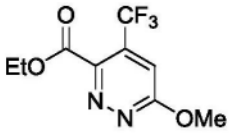
[1566] 在0℃和氩气下,向2-重氮基乙酸乙酯(50g,438mmol,1当量)的DCM(500mL)溶液中滴加TFAA(70mL,482mmol,1.1当量,在DCM中)的溶液,然后将反应混合物继续2小时。TLC分析表明极性斑点的形成。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液中和,并用DCM(3×300mL)萃取。将合并的有机层用Cu_2SO_4溶液洗涤,用Na_2SO_4干燥,然后浓缩,以得到2-重氮基-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(50g,55%),为绿色油状物。TLC:EtOAc:石油醚(2:8);R_f:0.4。

[1567] 步骤2:1-甲基(Z)-4-重氮基-3-(三氟甲基)戊-2-烯二酸5-乙酯

[1568] 

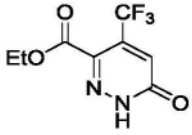
[1569] 在10℃和氩气氛下,向2-(三苯基-1,5-亚磷酰基)乙酸甲酯(52.56g,157mmol,1.5当量)的乙醚(308mL)搅拌溶液中加入2-重氮基-4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯(22g,104mmol,1当量),然后将反应混合物在室温下搅拌24小时。TLC分析表明极性斑点的形成。过滤反应混合物并用乙醚洗涤,然后将滤液浓缩成粗化合物。将粗化合物通过柱色谱(硅胶,100-200目)纯化,使用0-10%乙醚的戊烷溶液作为洗脱剂,以得到1-甲基(Z)-4-重氮基-3-(三氟甲基)戊-2-烯二酸5-乙酯(19g,68.19%),为黄色油状物。TLC系统:乙醚:戊烷(3:7);R_f:0.4。

[1570] 步骤3:6-甲氧基-4-(三氟甲基)哒嗪-3-羧酸乙酯

[1571] 

[1572] 在10℃下,向1-甲基(Z)-4-重氮基-3-(三氟甲基)戊-2-烯二酸5-乙酯(19g,71.42mmol,1当量)的乙醚(190mL)搅拌溶液中分批加入TPP(22.4g,85.71mmol,1.2当量),然后在室温下保持16小时。TLC分析表明极性斑点的形成。过滤反应混合物,然后将滤液浓缩至粗残余物。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,230-400目)纯化,使用0-20%丙酮的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到6-甲氧基-4-(三氟甲基)哒嗪-3-羧酸乙酯(5g,28.90%),为黄色油状物。LCMS:[M+H]+251.14。

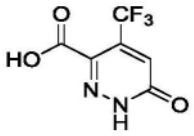
[1573] 步骤4:6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸乙酯

[1574] 

[1575] 在室温和氩气氛下,向6-甲氧基-4-(三氟甲基)哒嗪-3-羧酸酯(4.5g,18mmol,1当量)的ACN(80mL)搅拌溶液中加入NaI(8.1g,54mmol,3当量)和TMS-Cl(5.86g,54mmol,3当量),然后将反应混合物加热至80℃达2小时。TLC分析表明极性斑点的形成。将反应混合物浓缩至粗残余物,将其用水稀释并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,然后浓缩成粗化合物。粗化合物通过柱色谱(硅胶,100-200目)纯化,使用0-5%MeOH的DCM

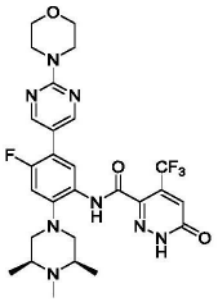
溶液作为洗脱剂,以得到(3.2g,76.20%)浅黄色固体。LCMS:[M+H]+237.04。

[1576] 步骤5:6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸

[1577] 

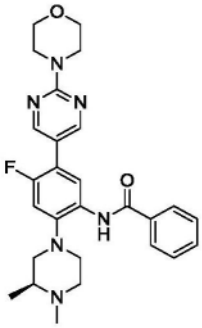
[1578] 向6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸乙酯(205mg,0.923mmol)的THF(923μl)溶液中加入溶于水(923μl)中的氢氧化锂一水合物(77mg,1.846mmol),并将混合物在室温下搅拌1小时。浓缩反应物,调节至pH为3,并用DCM萃取。该化合物不溶于DCM。使用阴离子交换柱进行纯化,以得到标题化合物(150mg,78%产率)。LCMS[M-H]206.98。

[1579] 步骤6:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-哒嗪-3-甲酰胺

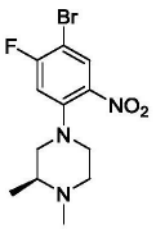
[1580] 

[1581] 使用6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸代替1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸。以类似于上述实施例34的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.57(d,J=1.1Hz,2H),8.28(d,J=8.2Hz,1H),7.34(s,1H),7.12(d,J=11.9Hz,1H),3.86-3.83(m,4H),3.78-3.75(m,4H),3.08(d,J=11.5Hz,2H),2.80(s,2H),2.67(t,J=11.2Hz,2H),2.50(s,3H),1.21(d,J=6.3Hz,6H);LCMS[M+1]+=591.4。

[1582] 实施例78:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[1583] 

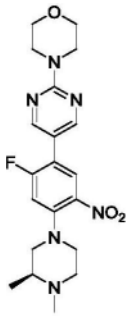
[1584] 步骤1:(S)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪

[1585] 

[1586] 在室温下,将1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(3.85mL,30.5mmol)的甲苯(10mL)溶液滴

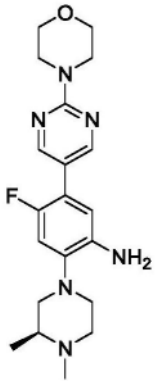
加到(S)-1,2-二甲基哌嗪二盐酸盐(5.70g,30.5mmol)和碳酸钾(10.5g,76mmol)的混合物的甲苯(70mL)快速搅拌溶液中。搅拌20分钟后,将反应温热至45℃达30分钟。将反应冷却至室温后,将反应混合物在水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)之间分配。分离各层,水层用另外的乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤除去无机物后,将滤液浓缩到硅藻土上。通过快速色谱[1-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,得到(S)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪(7.41g,73%)。LCMS[M+H]+:332.1。

[1587] 步骤2:(S)-4-(5-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-5-硝基苯基)嘧啶-2-基)吗啉

[1588] 

[1589] 向100mL圆底烧瓶中加入(S)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪(1.60g,4.8mmol),2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(1.50g,5.2mmol),XPhos Pd G2(0.075g,0.10mmol)和XPhos(0.045g,0.10mmol)的混合物。用隔膜密封烧瓶,抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(40mL)和2M碳酸钠水溶液(12mL),将烧瓶抽空并再回填另一次。将反应在油浴中加热至90℃达3小时。冷却至室温后,将反应物在DCM和水之间分配。分离各层,水层用另外的DCM萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤除去无机物后,将滤液浓缩到硅藻土上。通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+1%NH_4OH]纯化,得到(S)-4-(5-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-5-硝基苯基)嘧啶-2-基)吗啉(2.0g,>95%)。LCMS[M+H]+:417.2。

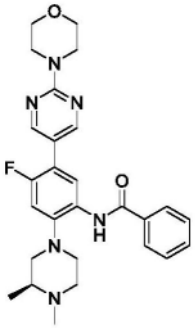
[1590] 步骤3:(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺的制备

[1591] 

[1592] 将(S)-4-(5-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-5-硝基苯基)嘧啶-2-基)吗啉(2.0g,5.0mmol),铁粉(1.1g,20mmol)和乙酸(25mL)的混合物加热至80℃达90分钟。冷却至室温后,将反应物转移至大锥形瓶中并用DCM(250mL)稀释。通过加入碳酸氢钠水溶液小心地中和乙酸。将整体转移到分液漏斗中,分离各层。用另外的DCM萃取水层。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤除去无机物后,将滤液浓缩到硅藻土上。通过快速色谱[0.5-10%

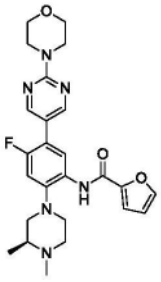
DCM/MeOH+0.5%NH_4OH]纯化，得到(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(1.34g,70%)。LCMS[M+H]+:387.3。

[1593] 步骤4:(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)苯甲酰胺的制备

[1594] 

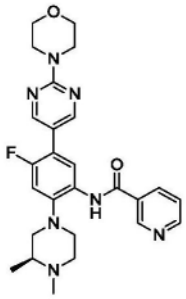
[1595] 在室温下，将苯甲酰氯(0.010mL,0.10mmol)滴加到(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(0.025g,0.065mmol)和三乙胺(0.026mL,0.19mmol)的DCM(3mL)搅拌溶液中。在室温下搅拌2小时后，将反应混合物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化，以得到标题化合物(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)苯甲酰胺(0.028g,88%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.57(s,1H),8.57(s,2H),8.04-7.93(m,3H),7.67-7.53(m,3H),7.18(d,J=12.1Hz,1H),3.79-3.75(m,4H),3.71-3.67(m,4H),3.06-2.98(m,2H),2.91-2.78(m,4H),2.22(br.s.,4H),0.97(d,J=6.0Hz,3H);LCMS[M+H]+:491.4。

[1596] 实施例79:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]呋喃-2-甲酰胺

[1597] 

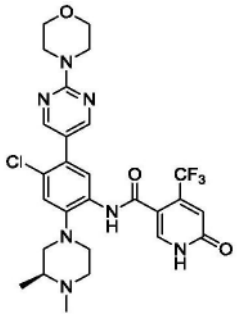
[1598] 在步骤4中使用2-呋喃甲酰氯代替苯甲酰氯，以类似于上述实施例78的制备顺序制备标题化合物。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.37(s,1H),8.55(s,2H),8.20(d,J=8.6Hz,1H),7.99(s,1H),7.30(d,J=3.4Hz,1H),7.24(d,J=12.0Hz,1H),6.74(dd,J=1.7,3.5Hz,1H),3.79-3.75(m,4H),3.72-3.66(m,4H),3.00-2.82(m,5H),2.27(br.s.,4H),1.02(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:481.3。

[1599] 实施例80:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]吡啶-3-甲酰胺

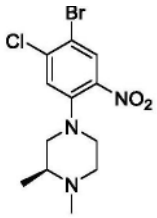
[1600] 

[1601] 在步骤4中使用烟酰氯代替苯甲酰氯，以类似于上述实施例78的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ9.82(s,1H),9.13(br.s.,1H),8.78(d,J＝4.52Hz,1H),8.57(d,J＝1.10Hz,2H),8.30(d,J＝8.19Hz,1H),7.89(d,J＝8.31Hz,1H),7.61(dd,J＝4.89,7.83Hz,1H),7.15(d,J＝11.86Hz,1H),3.75-3.80(m,4H),3.67-3.71(m,4H),3.05(br.s.,2H),2.75-2.91(m,2H),2.21(br.s.,4H),0.98(br.s.,3H)；LCMS[M+H]+:492.4。

[1602] 实施例81:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

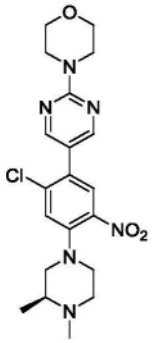
[1603] 

[1604] 步骤1：(S)-4-(4-溴-5-氯-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪

[1605] 

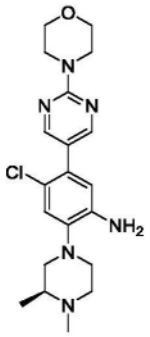
[1606] 在室温下，将1-溴-2-氯-4-氟-5-硝基苯(1.0g,3.9mmol)的甲苯(2mL)溶液滴加到(S)-1,2-二甲基哌嗪二盐酸盐(0.73g,3.9mmol)和碳酸钾(1.4g,9.8mmol)的混合物的甲苯(10mL)快速搅拌溶液中。在室温下搅拌20分钟后，将反应温热至45℃达18小时。将反应冷却至室温后，将反应混合物在水(50mL)和乙酸乙酯(50mL)之间分配。分离各层，水层用另外的乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥，过滤除去无机物后，将滤液浓缩到硅藻土上。通过快速色谱[1-10％MeOH/DCM+0.5％NH_4OH]纯化，得到(S)-4-(4-溴-5-氯-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪(0.66g,48％)。LCMS[M+H]+:348.0。

[1607] 步骤2：(S)-4-(5-(2-氯-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-2-基)吗啉

[1608] 

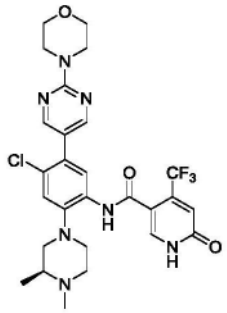
[1609] 向小瓶中加入(S)-4-(4-溴-5-氯-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪(0.40g,1.1mmol),2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(0.37g,1.3mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.13g,0.11mmol)。用隔膜密封小瓶,抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(7mL)和2M碳酸钠水溶液(3mL),将小瓶抽空并再回填另一次。将反应加热至100℃达3小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上并进行快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH],得到(S)-4-(5-(2-氯-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-2-基)吗啉(0.28g,56%)。LCMS[M+H]+:433.2。

[1610] 步骤3:(S)-4-氯-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺

[1611] 

[1612] 将(S)-4-(5-(2-氯-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-硝基苯基)嘧啶-2-基)吗啉(0.12g,0.28mmol),铁粉(0.080g,1.4mmol),盐酸(0.12mL,1.4mmol),MeOH(5mL)和水(1mL)的混合物加热至85℃达1小时。冷却至室温后,将反应混合物用MeOH稀释,通过硅藻土过滤,用另外的MeOH洗脱。将滤液浓缩到硅藻土上并进行快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+1%NH_4OH],得到(S)-4-氯-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(0.046g,41%)。LCMS[M+H]+:403.3。

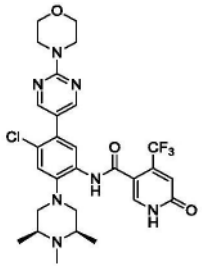
[1613] 步骤4:(S)-N-(4-氯-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[1614] 

[1615] 将6-氯-4-(三氟甲基)烟酸(0.030g,0.13mmol)和亚硫酰氯(0.32mL,4.5mmol)的

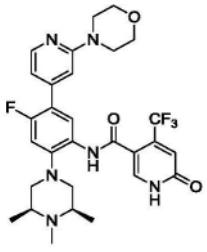
悬浮液在80℃下加热1小时。将反应混合物浓缩至干燥，以得到酰氯，将其悬浮在无水DCM(2mL)中，并在室温下用(S)-4-氯-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(0.045g，0.11mmol)和三乙胺(0.05mL，0.3mmol)的DCM(2mL)溶液处理。在室温下搅拌18小时后，将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)淬灭并用DCM萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥，过滤除去无机物后，将滤液浓缩到硅藻土上。通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+0.5％NH_4OH]纯化，得到(S)-6-氯-N-(4-氯-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-(三氟甲基)烟酰胺。将制备的酰胺和乙酸钠(0.018g，0.22mmol)在$HOAc/H_2O$(4mL/1mL)中的混合物在160℃下照射4小时。将反应混合物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+0.5％NH_4OH]纯化，以得到标题化合物(S)-N-(4-氯-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.019g，29％)。^1H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝12.58(br.s.，1H)，9.55(s，1H)，8.46(s，2H)，8.24(br.s.，1H)，7.93(br.s.，1H)，7.80(s，1H)，7.28(s，1H)，6.88-6.79(m，2H)，6.64(s，1H)，3.78-3.75(m，4H)，3.70-3.68(m，4H)，3.06-2.99(m，3H)，2.84(d，J＝11.0Hz，3H)，2.25(br.s.，2H)，1.00(d，J＝6.0Hz，3H)；LCMS[M+H]+:592.4。

[1616] 实施例82:N-[4-氯-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1617] 

[1618] 在步骤1中使用顺式-1,2,6-三甲基哌嗪代替(S)-1,2-二甲基哌嗪二盐酸盐，以类似于上述实施例81的制备顺序制备标题化合物。^1H N-MR(500MHz，DMSO-d6)δ＝12.60(br.s.，1H)，9.56(s，1H)，8.46(s，2H)，7.91(s，1H)，7.79(s，1H)，7.25(s，1H)，6.82(s，1H)，3.79-3.74(m，5H)，3.73-3.66(m，5H)，3.01(d，J＝10.6Hz，3H)，2.42-2.35(m，2H)，2.22(br.s.，3H)，1.02(d，J＝5.9Hz，6H)；LCMS[M+H]+:606.3。

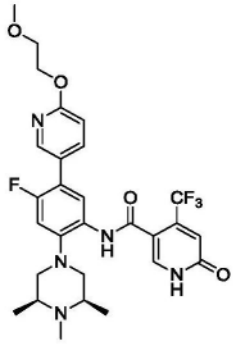
[1619] 实施例83:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1620] 

[1621] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg，0.1mmol)和2-吗啉代吡啶-4-硼酸频哪醇酯(58mg，0.2mmol)，以类似于实施例31的方法制备标题化合物(浅黄色固体，23.6mg，39％)。^1H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝8.18(d，J＝5.3Hz，1H)，7.98(s，1H)，7.95(d，J＝7.8Hz，1H)，7.08(d，J＝12.2Hz，1H)，6.97(s，1H)，6.95-6.90(m，2H)，3.86-3.80(m，4H)，3.58-3.49(m，

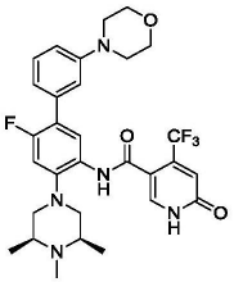
4H),3.11(d,J＝11.2Hz,2H),2.64(t,J＝11.2Hz,2H),2.60-2.53(m,2H),2.39(s,3H),1.18(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$589.4。

[1622] 实施例84:N-[4-氟-5-[6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1623] 

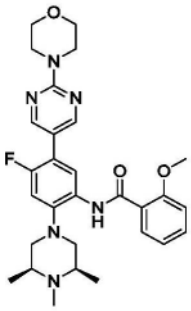
[1624] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(56mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(浅黄色固体,41.2mg,68%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.31(s,1H),7.97(s,1H),7.92(d,J＝8.2Hz,1H),7.89(d,J＝8.7Hz,1H),7.09(d,J＝11.8Hz,1H),6.93(s,1H),6.92(d,J＝7.6Hz,2H),4.51-4.44(m,2H),3.79(dd,J＝4.1,5.1Hz,2H),3.44(s,3H),3.08(d,J＝11.1Hz,2H),2.67-2.54(m,4H),2.40(s,3H),1.18(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$578.4。

[1625] 实施例85:N-[4-氟-5-(3-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1626] 

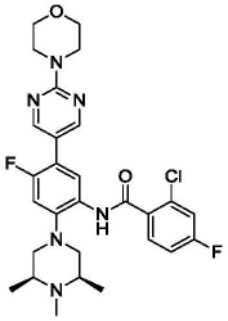
[1627] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和4-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吗啉(58mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(46.0mg,77%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.97(s,1H),7.90(d,J＝7.9Hz,1H),7.34(t,J＝7.9Hz,1H),7.13(s,1H),7.07-7.02(m,2H),7.00(d,J＝8.3Hz,1H),6.92(s,1H),3.86(d,J＝3.1Hz,4H),3.25-3.17(m,4H),3.07(d,J＝11.1Hz,2H),2.67-2.51(m,4H),2.39(s,3H),1.18(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$588.4。

[1628] 实施例86:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-甲氧基苯甲酰胺

[1629] 

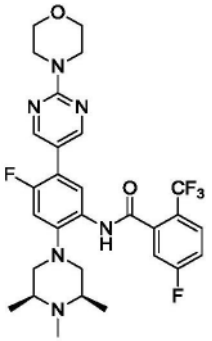
[1630] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)和2-甲氧基苯甲酰氯(22μL,0.15mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,48.1mg,86%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=10.41(s,1H),8.66(d,J=8.4Hz,1H),8.59(s,2H),8.33(d,J=7.8Hz,1H),7.55(t,J=7.8Hz,1H),7.18(t,J=7.5Hz,1H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.97(d,J=11.6Hz,1H),4.12(s,3H),3.92-3.85(m,4H),3.85-3.78(m,4H),3.03-2.96(m,2H),2.63(t,J=11.0Hz,2H),2.51-2.42(m,2H),2.37(s,3H),1.14(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$535.4。

[1631] 实施例87:2-氯-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[1632] 

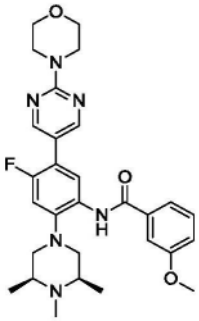
[1633] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)和2-氯-4-氟苯甲酰氯(20μL,0.15mmol),以类似于实施例34的步制备标题化合物(灰白色固体,42.7mg,75%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.22(s,1H),8.69(d,J=8.3Hz,1H),8.59(s,2H),7.86(dd,J=6.1,8.7Hz,1H),7.26(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),7.16(t,J=8.2Hz,1H),7.04(d,J=11.2Hz,1H),3.92-3.86(m,4H),3.85-3.78(m,4H),2.92-2.86(m,2H),2.66(t,J=10.9Hz,2H),2.42-2.32(m,5H),1.14(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$557.4。

[1634] 实施例88:5-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1635] 

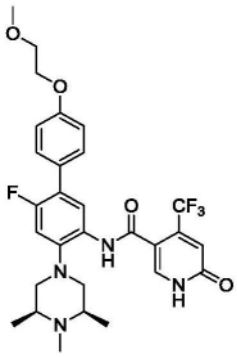
[1636] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)和5-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯(23μL,0.15mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,53.4mg,87%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.64-8.53(m,4H),7.83(dd,J=5.0,8.7Hz,1H),7.38-7.30(m,2H),7.03(d,J=11.2Hz,1H),3.93-3.87(m,4H),3.85-3.78(m,4H),2.85(d,J=10.9Hz,2H),2.64(t,J=10.9Hz,2H),2.32-2.21(m,5H),1.13(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$591.4。

[1637] 实施例89:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-甲氧基苯甲酰胺

[1638] 

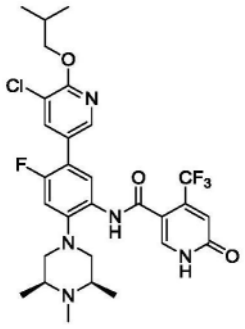
[1639] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)和3-甲氧基苯甲酰氯(21μL,0.15mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(黄色固体,39.3mg,72%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.25(s,1H),8.69(d,J=8.3Hz,1H),8.60(s,2H),7.54-7.52(m,1H),7.47-7.44(m,1H),7.17-7.12(m,1H),7.03(d,J=11.2Hz,1H),3.93(s,3H),3.91-3.87(m,4H),3.82(d,J=1.0Hz,4H),2.92(d,J=11.0Hz,2H),2.71(t,J=11.0Hz,2H),2.52-2.42(m,2H),2.39(s,3H),1.18(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$535.4。

[1640] 实施例90:N-[4-氟-5-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1641] 

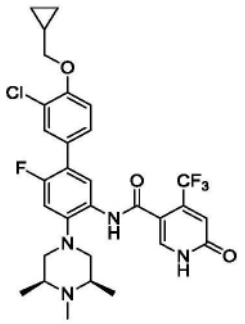
[1642] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和4-(2-甲氧基乙氧基)苯硼酸(39mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(灰色固体,37.6mg,63%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.97(s,1H),7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.49(d,J=7.6Hz,2H),7.07-7.01(m,3H),6.92(s,1H),4.18(dd,J=3.8,5.4Hz,2H),3.82-3.76(m,2H),3.46(s,3H),3.07(d,J=11.0Hz,2H),2.68-2.53(m,4H),2.39(s,3H),1.18(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$577.4。

[1643] 实施例91:N-[5-[5-氯-6-(2-甲基丙氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1644] 

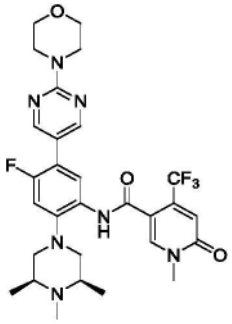
[1645] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和3-氯-2-异丁氧基吡啶-5-硼酸(46mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(浅棕色固体,48.1mg,77%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.24(s,1H),7.97(d,J=7.8Hz,2H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.10(d,J=12.1Hz,1H),6.93(s,1H),4.21(d,J=6.6Hz,2H),3.09(d,J=11.2Hz,2H),2.68-2.60(m,2H),2.60-2.53(m,2H),2.39(s,3H),2.15(td,J=6.7,13.4Hz,1H),1.18(d,J=6.1Hz,6H),1.08(d,J=6.7Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$610.3。

[1646] 实施例92:N-[5-[3-氯-4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

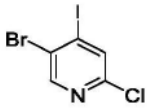
[1647] 

[1648] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和(3-氯-4-(环丙基甲氧基)苯基)硼酸(45.3mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(浅棕色固体,26.9mg,43%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.97(s,1H),7.90(d,J=8.3Hz,1H),7.58(s,1H),7.45(d,J=8.7Hz,1H),7.13(d,J=8.6Hz,1H),7.06(d,J=12.1Hz,1H),6.93(s,1H),3.98(d,J=6.8Hz,2H),3.07(d,J=11.1Hz,2H),2.67-2.53(m,4H),2.40(s,3H),1.38-1.30(m,1H),1.18(d,J=6.0Hz,6H),0.70-0.64(m,2H),0.46-0.41(m,2H);LCMS[M+H]$^+$607.3。

[1649] 实施例93:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

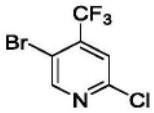
[1650] 

[1651] 步骤1:5-溴-2-氯-4-碘吡啶

[1652] 

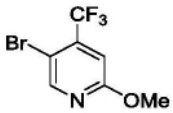
[1653] 将DIPA(4.02mL,28.8mmol,1.1当量)的无水THF(50mL)搅拌溶液冷却至-78℃,并且在氩气氛下滴加正丁基锂(10.47mL,26.18mmol,1.0当量,2.5M在己烷中)。然后,将反应混合物搅拌30分钟。在相同温度下,然后加入2-氯-5-溴吡啶(5.0g,26.178mmol,1.0当量)的无水THF(50mL)溶液,并在相同温度下搅拌1小时。然后,在-78℃下滴加碘(6.64g,26.178mmol,1.0当量)的THF(50mL)溶液。添加后,将反应混合物在4小时内温热至室温。通过TLC监测反应进程。将反应混合物用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并减压浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物从乙醇(20mL)中重结晶,以得到标题化合物(5g,60.3%),为灰白色固体。LCMS:[M+H]+317.86。

[1654] 步骤2:5-溴-2-氯-4-(三氟甲基)吡啶

[1655] 

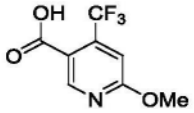
[1656] 在室温和氮气氛下,向5-溴-2-氯-4-碘吡啶(20.0g,63.09mmol,1.0当量)的DMF(200mL)搅拌溶液中加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(16.15mL,126.18mmol,2.0当量)和CuI(24.02g,126.18mmol,2.0当量),并将反应混合物加热至100℃达6小时。TLC分析表明非极性斑点。将反应混合物用水(200mL)稀释,过滤,用正戊烷(1L)和冷水(3L)洗涤。将分离的有机层用硫酸钠干燥,并在30℃下减压浓缩。通过柱色谱(硅胶,100-200目)纯化粗化合物,使用5%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到标题化合物(9.0g,55.2%),为液体化合物。TLC:5%EtOAc的石油醚溶液;R_f:0.7。

[1657] 步骤3:5-溴-2-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶

[1658] 

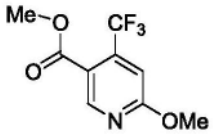
[1659] 向5-溴-2-氯-4-(三氟甲基)吡啶(24.0g,93.02mmol,1.0当量)的甲醇(200mL)溶液中加入30%NaOMe(33.08mL,186.04mmol,2.0当量)。然后,将反应混合物在70℃下加热6小时。TLC分析表明非极性斑点的形成。将反应混合物用水稀释,用EtOAc(3×200mL)萃取。将分离的有机层用硫酸钠干燥,并在30℃下减压浓缩。将粗化合物通过柱色谱(硅胶,100-200目)纯化,使用5%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到5-溴-2-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶(15g,63.47%),为灰白色固体。TLC:5%EtOAc的石油醚溶液;R_f:0.8。

[1660] 步骤4:6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酸

[1661] 

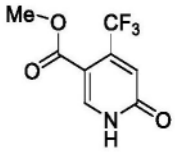
[1662] 在氩气氛下,将正丁基氯化镁(20%在THF中;27.8mL,27.79mmol,1.2当量)的溶液加入到正丁基锂(2.5M在己烷中;23.16mL,92.64mmol,4当量)的溶液中。10分钟后,将反应混合物用无水THF(80mL)稀释并冷却至-78℃。在-78℃下,将5-溴-2-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶(6g,23.16mmol,1.0当量)的无水THF(30mL)溶液加入上述反应混合物中并在相同的温度下搅拌1小时。然后,在-78℃下加入压碎的干冰。添加后,将反应混合物在室温下保持16小时。TLC分析表明极性斑点的形成。减压浓缩反应混合物,用2N水溶液酸化。用HCl(20mL)洗脱得到的固体,用正戊烷洗涤,以得到6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酸(3.5g,67.3%),为灰白色固体化合物。LCMS:[M+H]+221.99,M+H。

[1663] 步骤5:6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酸甲酯

[1664] 

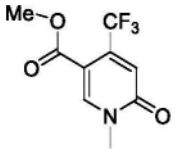
[1665] 在0℃下,向6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酸(22g,99.5mmol,1.0当量)的丙酮(160mL)搅拌溶液中加入K_2CO_3(20.5g,149.25mmol,1.5当量),然后滴加二甲基硫酸盐(16.3g,129.4mmol,1.3当量),使反应混合物在室温下保持2小时。TLC分析表明非极性斑点的形成。将反应混合物减压浓缩,得到粗残余物,将其再溶于EtOAc(500mL)中并用水和盐水洗涤。将分离的有机层用Na_2SO_4干燥并减压浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过柱色谱(硅胶,100-200目)纯化,使用0-2%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酸甲酯(19g,81.5%),为白色固体。[M+H]+236.37。

[1666] 步骤6:6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯

[1667] 

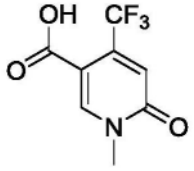
[1668] 在室温和氩气氛下,向6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酸甲酯(3g,12.76mmol,1.0当量)的ACN(30mL)搅拌溶液中加入TMS-Cl(4.54g,38.28mmol,3.0当量)和NaI(5.7g,38.28mmol,3.0当量)。然后,将反应混合物加热至回流3小时。TLC分析表明极性斑点的形成。然后,将反应混合物用水(500mL)稀释,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并减压浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过柱色谱(硅胶,100-200目)纯化,使用0-5%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(1.2g,42.8%),为灰白色固体。LCMS:[M+H]+221.96。

[1669] 步骤7:1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯

[1670] 

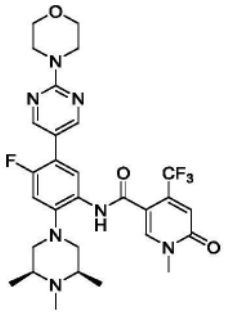
[1671] 在室温和氩气氛下，向6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(13.0g，58.82mmol，1.0当量)的DMF(130mL)搅拌溶液中加入碘甲烷(4.3mL，70.58mmol，1.2当量)和碳酸铯(28.6g，88.2mmol，1.5当量)。然后，将反应混合物在室温下搅拌1小时。TLC分析表明非极性斑点的形成。将反应混合物用冷水(1L)稀释，并用EtOAc(3×150mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并减压浓缩成粗化合物。将粗化合物通过柱色谱(硅胶，100-200目)纯化，使用0-30％EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂，以得到1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(10g，72.4％产率)，为灰白色固体。LCMS:99.26％，[M+H]+235.98。

[1672] 步骤8:1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸

[1673] 

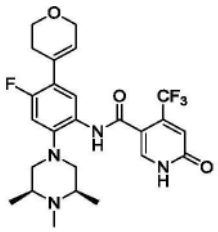
[1674] 在室温下，向1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(9.0g，38.29mmol，1.0当量)的THF:MeOH:H_2O(220mL，3:1:2)搅拌溶液中加入LiOH•H_2O(4.7g，114.8mmol，3.0当量)，并将反应混合物在室温下搅拌16小时。TLC分析表明极性斑点的形成。减压浓缩反应混合物，以得到粗产物。将粗产物用2N HCl水溶液(20mL)酸化，滤出所得沉淀物并用二乙基洗涤，以得到1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(6.0g，71.42％)，为灰白色固体。LCMS:[M+H]+221.95。

[1675] 步骤9:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[1676] 

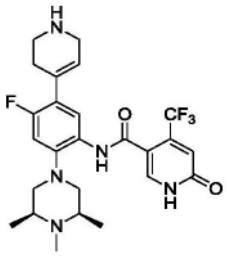
[1677] 在室温和氮气氛下，在5ml微波小瓶中，向1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(59.6mg，0.270mmol)的无水吡啶(327μl，4.04mmol)悬浮液中缓慢加入氯磷酸二乙酯(59.4μl，0.411mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。悬浮液变成棕色。向其中加入4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(27mg，0.067mmol)。将反应在70℃加热16小时。完成后，真空去除吡啶，将残余物在乙酸乙酯(3mL)和饱和碳酸氢钠溶液(3mL)之间分配。将悬浮液搅拌10分钟。分离有机层，并用无水Na_2SO_4干燥。将溶剂真空蒸发，得到粗产物，将其通过硅胶快速柱色谱(0-100％，89％CH_2Cl_2，10％MeOH，1％NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化，以得到所需化合物。^1H NMR(500MHz，MeOD)δ8.55(d，J＝1.1Hz，2H)，8.24(s，1H)，7.90(d，J＝8.3Hz，1H)，7.08(d，J＝12.1Hz，1H)，6.94(s，1H)，3.85-3.82(m，4H)，3.78-3.75(m，4H)，3.64(s，3H)，3.04(d，J＝11.3Hz，2H)，2.60(t，J＝11.2Hz，2H)，2.50(dd，J＝8.3，5.9Hz，2H)，2.34(s，3H)，1.15(d，J＝6.2Hz，6H)；LCMS[M+1]+＝604.24。

[1678] 实施例94:N-[5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1679] 

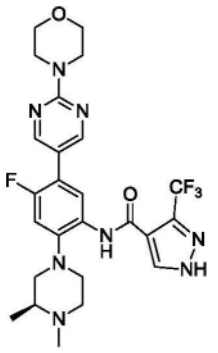
[1680] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol)和3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯(24.28mg,0.116mmol),以类似于实施例39的方法,然后脱保护以在纯化后得到中间体16mg(最后步骤为63%)标题化合物,为米色固体。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.94(s,1H),7.78(d,J=8.1Hz,1H),6.96(d,J=12.6Hz,1H),6.94-6.89(m,1H),6.08(br.s.,1H),4.39-4.20(m,2H),3.99-3.82(m,2H),3.03(d,J=10.6Hz,2H),2.65-2.47(m,6H),2.39(s,3H),1.17(d,J=5.9Hz,6H);LCMS[M+H]+509.7。

[1681] 实施例95:N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1682] 

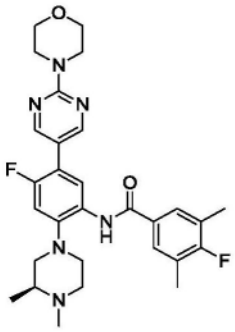
[1683] 在由N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol)和叔丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-羧酸酯(35.7mg,0.116mmol)之间的反应产生的中间体的TFA脱保护后,使用类似于实施例39的方法获得产物,以在脱保护后得到标题化合物(最后步骤为94%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.06(s,1H),7.82(d,J=8.1Hz,1H),6.96(d,J=12.5Hz,1H),6.80(s,1H),6.05(br.s.,1H),3.66(d,J=2.7Hz,2H),3.24(t,J=5.8Hz,2H),3.02(d,J=11.1Hz,2H),2.65-2.47(m,6H),2.36(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+508.6。

[1684] 实施例96:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1685] 

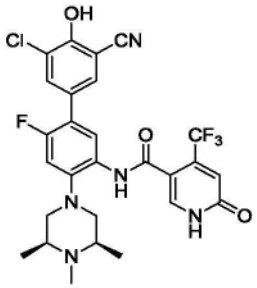
[1686] 使用3-(三氟甲基)吡唑-4-羧酸(27mg,0.15mmol)和(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(20mg,0.05mmol),根据类似于实施例34中所用的方法制备标题化合物(白色固体,18.1mg,62%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.58(s,2H),8.39(br.s.,1H),7.98(d,J=8.2Hz,1H),7.11(d,J=12.0Hz,1H),3.89-3.83(m,4H),3.80-3.75(m,4H),3.04(d,J=11.4Hz,2H),2.63(t,J=11.2Hz,2H),2.55-2.46(m,2H),2.37(s,3H),1.15(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$563.4。

[1687] 实施例97:4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺

[1688] 

[1689] 使用4-氟-3,5-二甲基苯甲酸(50mg,0.3mmol)和(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(40mg,0.1mmol),根据类似于实施例78的方法制备标题化合物(浅米色固体,26.1mg,47%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.19(s,1H),8.65(d,J=8.3Hz,1H),8.60(s,2H),7.62(d,J=6.7Hz,2H),7.02(d,J=11.2Hz,1H),3.93-3.86(m,4H),3.85-3.79(m,4H),2.94(d,J=11.0Hz,2H),2.71(t,J=10.9Hz,2H),2.51-2.41(m,2H),2.41-2.35(m,9H),1.19(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$551.3。

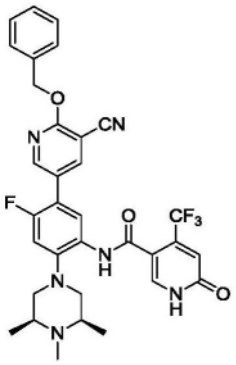
[1690] 实施例98:N-[5-(3-氯-5-氰基-4-羟基苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1691] 

[1692] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol)和3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)苄腈(43.9mg,0.116mmol),使用类似于实施例31的方法,然后使用TFA将所得中间体脱保护,以得到标题化合物,为褐色固体。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.55(br.s.,1H),9.45(s,1H),8.16(s,1H),7.94(s,1H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),7.39(br.s.,1H),7.22(br.s.,1H),6.95(d,J=12.8Hz,1H),6.81(s,1H),3.02(d,J=8.7Hz,2H),2.50-2.44(m,4H),2.27(br.s.,3H),1.04(d,J=5.0Hz,6H);LCMS[M+H]+578.6。

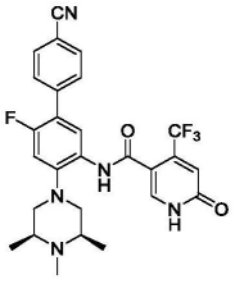
[1693] 实施例99:N-[5-(5-氰基-6-苯基甲氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三

甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1694] 

[1695] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(300mg,0.495mmol)和2-(苄氧基)-5-(三甲基锡烷基)烟腈(222mg,0.595mmol),使用类似于实施例31的方法,以在用TFA脱保护后得到66mg(20%产率)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.61(s,1H),8.32(d,J=1.5Hz,1H),8.05(br.s.,1H),7.98(d,J=8.1Hz,1H),7.53(d,J=7.3Hz,2H),7.41(t,J=7.4Hz,2H),7.38-7.32(m,1H),7.24(d,J=11.2Hz,1H),6.95(s,1H),5.69-5.56(m,2H),3.69-3.49(m,2H),3.48-3.36(m,2H),3.11-2.92(m,5H),1.46(br.s.,6H);LCMS[M+H]+635.7。

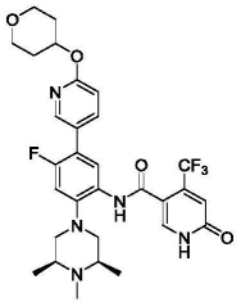
[1696] 实施例100:N-[5-(4-氰基苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1697] 

[1698] 在5mL微波小瓶中,将N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(52.13mg,0.086mmol),4-氰基苯硼酸(18.97mg,0.129mmol),双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(将6.10mg,8.61μmol)和磷酸三钾试剂级(36.5mg,0.172mmol)溶于水(172μl)/1,4-二噁烷(1550μl)(9:1混合物)中,以得到白色悬浮液。将悬浮液搅拌5分钟,脱气,用N_2吹扫,并在120℃下微波加热60分钟。蒸发溶剂并加入15mL CH_2Cl_2。将悬浮液超声处理并从水(15mL)中萃取。将溶剂真空蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶快速柱色谱(0-100%,89%CH_2Cl_2,10% MeOH,1%NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化,以得到保护的中间体。将产物溶于2mL DCM中,并加入三氟乙酸(132μl,1.722mmol)。将紫色溶液搅拌1小时,蒸发溶剂。使用阳离子交换柱纯化残余物,用MeOH:NH_4OH洗脱。将残余物冷冻干燥2天,以得到标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.96(d,J=6.7Hz,2H),7.81(d,J=8.4Hz,2H),7.74(d,J=7.4Hz,2H),7.09(d,J=12.3Hz,1H),6.91(s,1H),3.10(d,J=11.3Hz,2H),2.63(t,J=11.2Hz,2H),2.55(dt,J=6.0,5.1Hz,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.2Hz,6H);^{19}F NMR(471MHz,MeOD)δ-63.78(s),-120.23(s);LCMS[M+1]+=528.17。

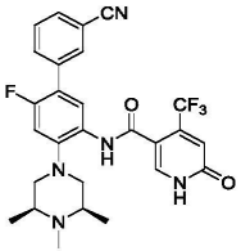
[1699] 实施例101:N-[4-氟-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三

甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1700] 

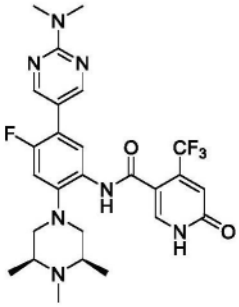
[1701] 使用2-(四氢吡喃-4-基氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶作为硼烷原料,以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.29(s,1H),7.96(s,1H),7.90(d,J=8.3Hz,1H),7.86(d,J=9.6Hz,1H),7.07(d,J=12.0Hz,1H),6.90(s,1H),6.87(d,J=8.7Hz,1H),5.25(tt,J=8.4,4.0Hz,1H),4.01-3.94(m,2H),3.63(ddd,J=11.8,9.1,2.9Hz,2H),3.06(d,J=11.2Hz,2H),2.61(t,J=11.1Hz,2H),2.54(s,2H),2.13-2.06(m,2H),1.83-1.73(m,2H),1.16(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+1]+=604.39。

[1702] 实施例102:N-[5-(3-氰基苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1703] 

[1704] 使用3-氰基苯硼酸,以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.96(s,1H),7.93(d,J=8.8Hz,2H),7.87(d,J=7.9Hz,1H),7.73(d,J=7.8Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.09(d,J=12.2Hz,1H),6.91(s,1H),3.09(d,J=11.3Hz,2H),2.63(t,J=11.1Hz,2H),2.55(s,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+1]+=528.32。

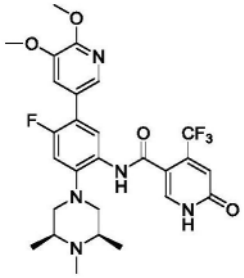
[1705] 实施例103:N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1706] 

[1707] 使用N,N-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-胺,根据类似于实施例100所用的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.51(d,J=1.1Hz,2H),7.97(s,1H),7.89(d,J=8.2Hz,1H),7.07(d,J=12.1Hz,1H),6.90(s,

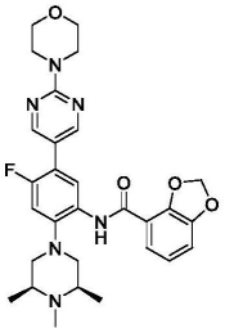
1H),3.22(s,6H),3.05(d,J＝11.2Hz,2H),2.61(t,J＝11.2Hz,2H),2.53(d,J＝6.0Hz,2H),2.36(s,3H),1.16(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+1]+＝548.34。

[1708] 实施例104:N-[5-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1709] 

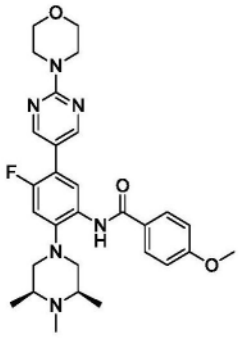
[1710] 使用(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)硼酸代替4-氰基苯硼酸,根据类似于实施例100所用的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.97(s,1H),7.90(d,J＝8.1Hz,1H),7.85(s,1H),7.40(s,1H),7.07(d,J＝12.1Hz,1H),6.91(s,1H),3.99(s,3H),3.90(s,3H),3.06(d,J＝11.3Hz,2H),2.62(t,J＝11.1Hz,2H),2.54(s,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J＝6.2Hz,6H).^{19}FNMR(471MHz,MeOD)δ-63.76(s),-120.32(s);LCMS HSS[M+1]+＝564.29。

[1711] 实施例105:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-甲酰胺

[1712] 

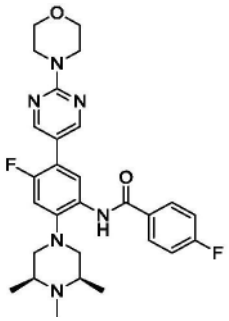
[1713] 使用1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-羧酸(33mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),根据类似于实施例34所用的方法制备标题化合物(浅米色固体,39.9mg,71%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝9.86(s,1H),8.77(d,J＝8.4Hz,1H),8.60(s,2H),7.70(dd,J＝2.4,7.0Hz,1H),7.08-7.00(m,3H),6.22(s,2H),3.92-3.85(m,4H),3.84-3.79(m,4H),2.96-2.89(m,2H),2.66(t,J＝10.9Hz,2H),2.45-2.37(m,5H),1.17(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^{+}$549.2。

[1714] 实施例106:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-甲氧基苯甲酰胺

[1715] 

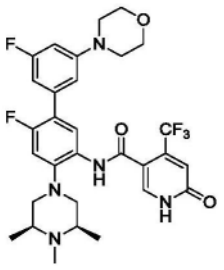
[1716] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)和4-甲氧基苯甲酰氯(20μL,0.15mmol),通过类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,52.4mg,96%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.15(s,1H),8.67(d,J=8.3Hz,1H),8.60(d,J=1.2Hz,2H),7.92(d,J=8.2Hz,1H),7.90(s,1H),7.04(d,J=8.8Hz,2H),7.02(d,J=11.4Hz,1H),3.93(s,3H),3.91-3.87(m,4H),3.84-3.80(m,4H),2.93(d,J=11.0Hz,2H),2.69(t,J=11.0Hz,2H),2.46(dt,J=3.1,6.6Hz,2H),2.39(s,3H),1.18(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$535.3。

[1717] 实施例107:4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[1718] 

[1719] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)和4-氟苯甲酰氯(18μL,0.15mmol),使用类似于实施例34的方法制备标题化合物(浅米色固体,49.0mg,93%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.19(s,1H),8.65(d,J=8.2Hz,1H),8.59(s,2H),7.95(t,J=6.6Hz,2H),7.27-7.22(m,2H),7.03(d,J=11.2Hz,1H),3.93-3.85(m,4H),3.85-3.78(m,4H),2.92(d,J=11.0Hz,2H),2.70(t,J=11.0Hz,2H),2.49-2.37(m,5H),1.18(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$523.4。

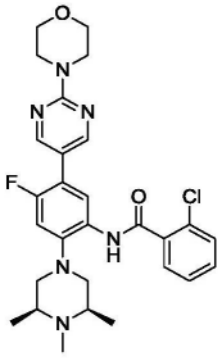
[1720] 实施例108:N-[4-氟-5-(3-氟-5-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1721] 

[1722] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和3-氟-5-吗啉苯硼酸(45mg,

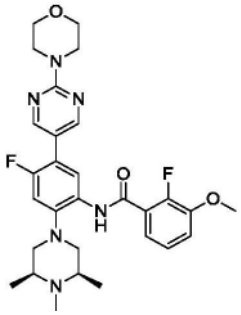
0.2mmol)，通过类似于实施例100的方法制备标题化合物(棕色固体，28.3mg，45％)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝7.97(s，1H)，7.90(d，J＝8.3Hz，1H)，7.58(s，1H)，7.45(d，J＝8.7Hz，1H)，7.13(d，J＝8.6Hz，1H)，7.06(d，J＝12.1Hz，1H)，6.93(s，1H)，3.98(d，J＝6.8Hz，2H)，3.07(d，J＝11.1Hz，2H)，2.67-2.53(m，4H)，2.40(s，3H)，1.38-1.30(m，1H)，1.18(d，J＝6.0Hz，6H)，0.70-0.64(m，2H)，0.46-0.41(m，2H)；LCMS[M+H]$^+$607.3。

[1723] 实施例109：2-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R，5S)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[1724] 

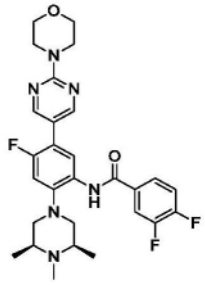
[1725] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S，5R)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg，0.1mmol)和2-氯苯甲酰氯(19μL，0.15mmol)，通过类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体，38.2mg，70％)。^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d)δ＝9.15(s，1H)，8.71(d，J＝8.3Hz，1H)，8.61(s，2H)，7.81(dd，J＝1.8，7.5Hz，1H)，7.54-7.41(m，3H)，7.04(d，J＝11.4Hz，1H)，3.93-3.86(m，4H)，3.84-3.78(m，4H)，2.94-2.88(m，2H)，2.66(t，J＝10.9Hz，2H)，2.43-2.30(m，5H)，1.14(d，J＝6.2Hz，6H)；LCMS[M+H]$^+$539.4。

[1726] 实施例110：2-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R，5S)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-甲氧基苯甲酰胺

[1727] 

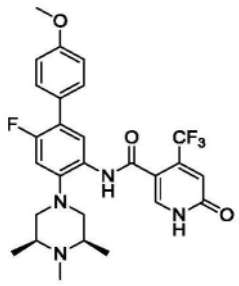
[1728] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S，5R)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg，0.1mmol)和2-氟-3-甲氧基苯甲酰氯(28mg，0.15mmol)，通过类似于实施例34的方法制备标题化合物(浅米色固体，46.7mg，84％)。^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d)δ＝9.73(d，J＝12.7Hz，1H)，8.74(d，J＝8.3Hz，1H)，8.60(s，2H)，7.73(t，J＝7.2Hz，1H)，7.26(t，J＝8.4Hz，1H)，7.18(t，J＝8.0Hz，1H)，7.04(d，J＝11.4Hz，1H)，3.98(s，3H)，3.92-3.86(m，4H)，3.85-3.78(m，4H)，2.92(d，J＝10.9Hz，2H)，2.67(t，J＝10.8Hz，2H)，2.54(br.s.，2H)，2.40(s，3H)，1.17(d，J＝6.1Hz，6H)；LCMS[M+H]$^+$553.5。

[1729] 实施例111：3，4-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R，5S)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[1730] 

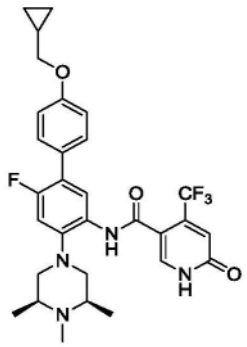
[1731] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)和3,4-二氟苯甲酰氯(19μL,0.15mmol),通过类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,37.5mg,67%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.73(d,J=12.7Hz,1H),8.74(d,J=8.3Hz,1H),8.60(s,2H),7.73(t,J=7.2Hz,1H),7.26(t,J=8.4Hz,1H),7.18(t,J=8.0Hz,1H),7.04(d,J=11.4Hz,1H),3.98(s,3H),3.92-3.86(m,4H),3.85-3.78(m,4H),2.92(d,J=10.9Hz,2H),2.67(t,J=10.8Hz,2H),2.54(br.s.,2H),2.40(s,3H),1.17(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$541.3。

[1732] 实施例112:N-[4-氟-5-(4-甲氧基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1733] 

[1734] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和4-甲氧基苯硼酸(30mg,0.2mmol),根据类似于实施例100的方法制备标题化合物(灰色固体,42.7mg,79%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.96(s,1H),7.91(d,J=8.3Hz,1H),7.49(d,J=7.5Hz,2H),7.04(d,J=12.2Hz,1H),7.01(d,J=8.8Hz,2H),6.93(s,1H),3.85(s,3H),3.07(d,J=11.0Hz,2H),2.68-2.54(m,4H),2.40(s,3H),1.19(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$533.4。

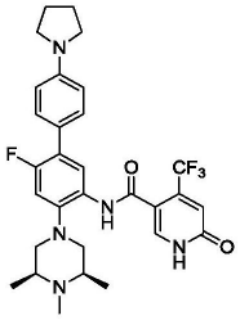
[1735] 实施例113:N-[5-[4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1736] 

[1737] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和4-(环丙基甲氧基)苯硼酸(38mg,

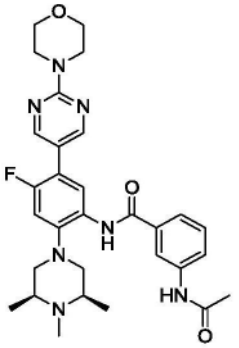
0.2mmol)，根据类似于实施例31的方法制备标题化合物(灰色固体，47.5mg，81％)。^{1}H NMR (500MHz，甲醇-d4) δ＝7.96(s，1H)，7.91(d，J＝8.2Hz，1H)，7.47(d，J＝7.6Hz，2H)，7.04(d，J＝12.1Hz，1H)，7.00(d，J＝8.8Hz，2H)，6.93(s，1H)，3.88(d，J＝6.8Hz，2H)，3.07(d，J＝10.6Hz，2H)，2.68-2.55(m，4H)，2.40(s，3H)，1.33-1.25(m，1H)，1.18(d，J＝6.0Hz，6H)，0.68-0.61(m，2H)，0.42-0.35(m，2H)；LCMS[M+H]$^+$573.3。

[1738] 实施例114：N-[4-氟-5-(4-吡咯烷-1-基苯基)-2-[(3R，5S)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1739] 

[1740] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S，5R)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1，6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg，0.1mmol)和1-[4-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡咯烷(55mg，0.2mmol)，根据类似于实施例100的方法制备标题化合物(棕色固体，43.2mg，74％)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4) δ＝7.95(s，1H)，7.90(d，J＝8.3Hz，1H)，7.41(d，J＝7.7Hz，2H)，7.00(d，J＝12.2Hz，1H)，6.92(s，1H)，6.65(d，J＝8.7Hz，2H)，3.04(d，J＝11.0Hz，2H)，2.66-2.52(m，4H)，2.40(s，3H)，2.09-2.01(m，4H)，1.18(d，J＝6.0Hz，6H)；LCMS[M+H]$^+$572.4。

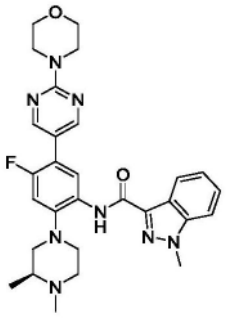
[1741] 实施例115：3-乙酰氨基-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R，5S)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[1742] 

[1743] 使用3-乙酰氨基苯甲酸(36mg，0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S，5R)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg，0.1mmol)，根据类似于实施例34的方法制备标题化合物(灰白色固体，41.9mg，70％)。^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d) δ＝9.20(s，1H)，8.57(d，J＝8.2Hz，1H)，8.50(s，2H)，8.05(br.s.，1H)，7.71(d，J＝8.2Hz，1H)，7.56(d，J＝7.7Hz，1H)，7.42(t，J＝7.9Hz，1H)，7.23(br.s.，1H)，6.94(d，J＝11.1Hz，1H)，3.83-3.77(m，4H)，3.75-3.69(m，4H)，2.83(d，J＝11.0Hz，2H)，2.59(t，J＝10.8Hz，2H)，2.46(br.s.，2H)，2.30(s，3H)，2.16(s，3H)，1.07(d，J＝6.1Hz，6H)；LCMS[M+H]$^+$562.4。

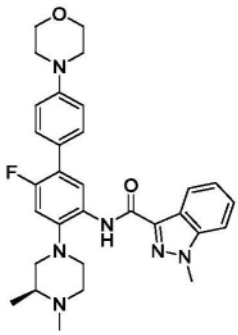
[1744] 实施例116：N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3，4-二甲基哌嗪-1-

基]苯基]-1-甲基吲唑-3-甲酰胺

[1745] 

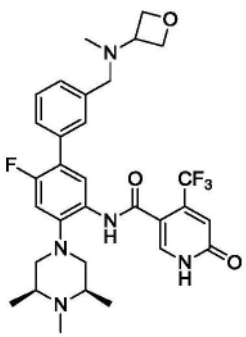
[1746] 在步骤4中使用1-甲基-1H-吲唑-3-羰基氯代替苯甲酰氯,以类似于上述实施例78的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.94(s,1H),8.59(s,2H),8.54(d,J=8.6Hz,1H),8.24(d,J=8.2Hz,1H),7.82(d,J=8.6Hz,1H),7.54(t,J=7.6Hz,1H),7.37(t,J=7.5Hz,1H),7.29(d,J=11.7Hz,1H),4.22(s,3H),3.80-3.77(m,4H),3.72-3.69(m,4H),3.02-2.89(m,4H),2.66-2.57(m,2H),2.32(s,3H),1.06(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:545.3。

[1747] 实施例117:N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吲唑-3-甲酰胺

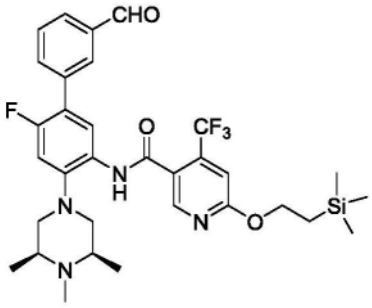
[1748] 

[1749] 在步骤2中使用4-(吗啉)苯硼酸代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例116的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.94(s,1H),8.56(d,J=8.6Hz,1H),8.25(d,J=8.2Hz,1H),7.82(d,J=8.7Hz,1H),7.54(t,J=7.7Hz,1H),7.45(br d,J=7.7Hz,2H),7.37(t,J=7.5Hz,1H),7.22(d,J=12.1Hz,1H),7.08(d,J=8.8Hz,2H),4.21(s,3H),3.80-3.75(m,4H),3.21-3.17(m,4H),3.00-2.89(m,5H),2.67-2.58(m,4H),2.32(s,3H),1.07(d,J=6.1Hz,3H);LCMS[M+H]+:543.4。

[1750] 实施例118:N-[4-氟-5-[3-[[甲基(氧杂环丁-3-基)氨基]甲基]苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

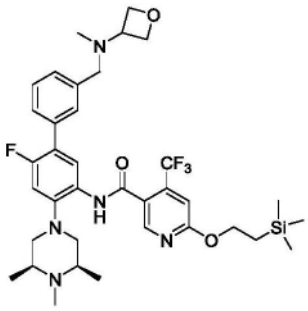
[1751] 

[1752] 步骤1:N-(6-氟-3'-甲酰基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[1753] 

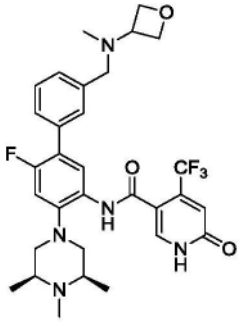
[1754] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(130mg,0.215mmol)和3-甲酰基苯硼酸(45.1mg,0.301mmol),以类似于实施例100的方法得到标题化合物(84mg,62%产率)。LCMS[M+H]+:631.8。

[1755] 步骤2:N-(6-氟-3'-((甲基(氧杂环丁-3-基)氨基)甲基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[1756] 

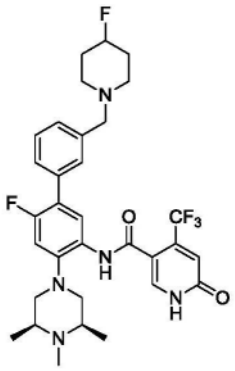
[1757] 将N-(6-氟-3'-甲酰基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(40mg,0.063mmol),N-甲基-3-噁烷胺(11.05mg,0.127mmol)和99.8%冰醋酸(15.23mg,0.254mmol)在无水DCE中混合。获得混浊溶液。5-10分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(40.3mg,0.190mmol)并将反应混合物在室温下搅拌。在7.5小时之间没有观察到差异,并在室温下过夜。观察到少量原料(约5%)原料和所需产物。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(碱性)淬灭。分离有机相,水相用DCM(x2)萃取,然后将合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到粗产物。将其在反相isco柱(5.5G)上纯化,用含有0-60%乙腈的水洗脱。合并合适的级分并浓缩,以得到所需产物,为白色泡沫(31mg,70%产率)。LCMS[M+H]+=700.6。

[1758] 步骤3:N-(6-氟-3'-((甲基(氧杂环丁-3-基)氨基)甲基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺,三氟乙酸盐

[1759] 

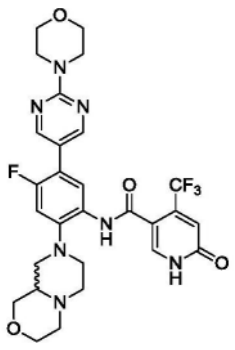
[1760] 将前述步骤的产物溶于DCM(2mL)中并加入TFA(0.5ml)。将反应混合物在室温下搅拌。LCMS显示反应在8分钟后完成。将反应混合物浓缩至干燥,将残余物与乙醚研磨,以收集标题化合物,为白色粉末(32mg,82％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.94(t,J＝3.9Hz,2H),7.65(s,1H),7.65(d,J＝8.1Hz,2H),7.55(t,J＝7.6Hz,1H),7.48(d,J＝7.6Hz,1H),7.14(d,J＝11.7Hz,1H),6.87(s,1H),4.74-4.66(m,2H),4.65-4.53(m,2H),4.52-4.46(m,1H),4.31(s,2H),3.52-3.44(m,2H),3.29(br s,2H),2.83-2.83(m,1H),2.99-2.80(m,4H),2.74(s,3H),1.38(d,J＝6.4Hz,6H);LCMS[M+H]+602。

[1761] 实施例119:N-[4-氟-5-[3-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

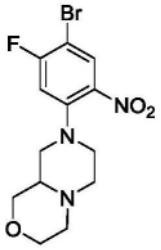
[1762] 

[1763] 在还原胺化步骤中使用4-氟哌啶作为胺,以类似于实施例118的顺序得到26mg(70％产率)标题化合物,为TFA盐。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.97-7.91(m,2H),7.69-7.63(m,2H),7.55(t,J＝7.6Hz,1H),7.51-7.46(m,1H),7.13(d,J＝11.7Hz,1H),6.87(s,1H),4.37(s,2H),3.58-3.26(m,9H),3.00-2.81(m,5H),2.38-2.12(m,2H),2.06-1.85(m,2H),1.44-1.32(m,6H).LCMS[M+H]+618.7。

[1764] 实施例120:N-[2-(3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

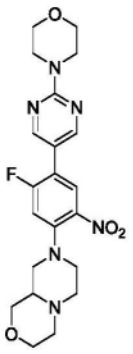
[1765] 

[1766] 步骤1:8-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[1767] 

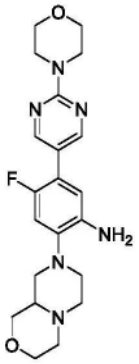
[1768] 在室温下,将八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(612mg,4.30mmol)和碳酸钾(ACS)(297mg,2.152mmol)的甲苯(10ml)悬浮液搅拌5分钟。然后从移液管中滴加1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(1024mg,4.30mmol)的甲苯(1ml)溶液(用2ml甲苯冲洗小瓶)并将反应在50℃下搅拌3小时30分钟。然后将反应混合物分配到水和DCM中,并用DCM(3×20mL)萃取产物。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并去除溶剂后,将粗物质干燥并通过快速色谱[0-10%MeOH/DCM]纯化,以得到所需的8-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(1.3361g,3.67mmol,85%产率),为橙色粉末。LCMS[M+H]$^+$:360.2。

[1769] 步骤2:8-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[1770] 

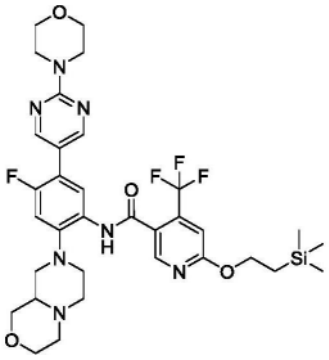
[1771] 向30mL小瓶中加入8-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(112mg,0.311mmol),2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(127mg,0.435mmol),XPhos Pd G2(4.89mg,6.22μmol)和XPhos(2.96mg,6.22μmol)的混合物。然后通过注射器加入碳酸钠溶液(2mmol)(0.777mL,1.555mmol),并用氩气冲洗小瓶。将反应在90℃下搅拌2小时,然后将反应混合物分配到水和DCM中,并用DCM(3×20mL)萃取产物。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并去除溶剂后,将粗物质干燥并通过快速色谱[0-10%MeOH/DCM]纯化,以得到所需的8-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(143.6mg,0.291mmol,94%产率),为棕色油状物。LCMS[M+H]+444.9。

[1772] 步骤3:4-氟-2-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺

[1773] 

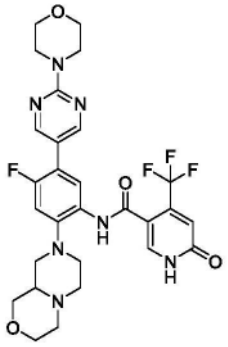
[1774] 向8-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(143.6mg,0.323mmol)的溶液)的MeOH(5ml)和水(1ml)的混合物溶液中加入锌粉(106mg,1.615mmol),然后加入4滴盐酸(ACS)(11.78mg,0.323mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌40分钟,然后使用甲醇将粗混合物通过硅藻土垫过滤以洗脱产物。然后将滤液真空浓缩,将粗混合物干燥并通过快速色谱[0-10%MeOH/DCM]纯化,以得到所需的4-氟-2-(六氢吡嗪并[2,1-C][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(53.2mg,0.128mmol,39.7%产率),为黄色油状物。LCMS[M+H]+415.1。

[1775] 步骤4:N-(4-氟-2-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[1776] 

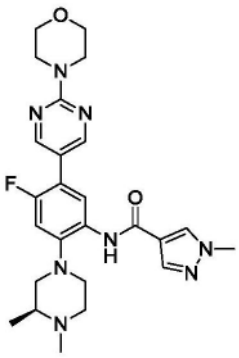
[1777] 向4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(51.3mg,0.167mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(5mL)溶液中加入HATU(98mg,0.257mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.133ml,0.770mmol)。将反应混合物搅拌5分钟,然后加入4-氟-2-(六氢吡嗪并[2,1-C][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(53.2mg,0.128mmol)的1mL DMF溶液(使用2×1mL DMF冲洗)。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜。将粗物质干燥并通过快速色谱[4-100%水/ACN]纯化,以得到所需的N-(4-氟-2-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(12.7mg,0.018mmol,13.92%产率),为棕褐色固体。LCMS[M+H]+704.3。

[1778] 步骤5:N-(4-氟-2-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(TFA盐)

[1779] 

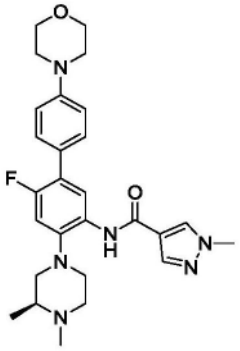
[1780] 向N-(4-氟-2-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(12.7mg,0.018mmol)的DCM(3ml)溶液中加入三氟乙酸(2ml,26.1mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌3小时,然后在真空下去除TFA和溶剂,以得到所需的N-(4-氟-2-(六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺TFA盐(15.3mg,0.014mmol,产率76%),为浅棕色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.62(s,1H),8.54(s,2H),8.02(s,1H),7.92(d,J=8.31Hz,1H),7.24(d,J=11.74Hz,1H),6.85(s,1H),4.05(br d,J=10.88Hz,1H),3.96(brd,J=11.13Hz,1H),3.80-3.74(m,6H),3.71-3.65(m,6H),3.59-3.44(m,3H),3.36(br d,J=11.49Hz,1H),3.29(br d,J=11.98Hz,2H),3.23-3.06(m,2H),2.85(br t,J=11.68Hz,1H);LCMS[M+H]+604.31。

[1781] 实施例121:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吡唑-4-甲酰胺

[1782] 

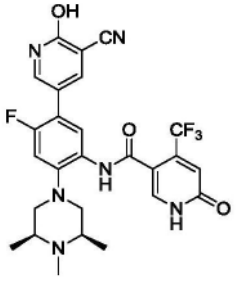
[1783] 在步骤4中使用1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸代替3-(三氟甲基)吡唑-4-羧酸,以类似于上述实施例78的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.07(s,1H),8.55(d,J=1.0Hz,2H),8.30(s,1H),7.98(s,1H),7.86(d,J=8.6Hz,1H),7.11(d,J=12.2Hz,1H),3.91(s,3H),3.77-3.75(m,4H),3.70-3.67(m,4H),3.06-2.94(m,2H),2.85-2.75(m,2H),2.36(dd,J=2.3,10.6Hz,1H),2.30-2.20(m,4H),0.97(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:495.3。

[1784] 实施例122:N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吡唑-4-甲酰胺

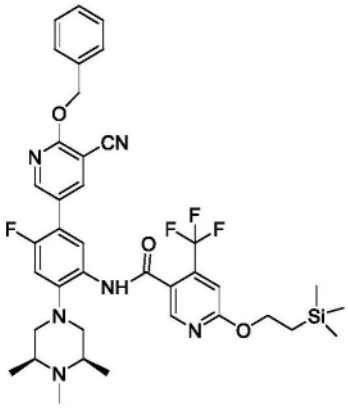
[1785] 

[1786] 在步骤2中使用4-(吗啉)苯硼酸代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例78的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.01(s,1H),8.29(s,1H),7.97(s,1H),7.88(d,J=8.7Hz,1H),7.43-7.37(m,2H),7.09-7.00(m,3H),3.91(s,3H),3.79-3.74(m,4H),3.19-3.15(m,4H),3.03-2.92(m,2H),2.85-2.76(m,2H),2.40-2.35(m,1H),2.31-2.21(m,4H),0.98(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:493.4。

[1787] 实施例123:N-[5-(5-氰基-6-羟基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

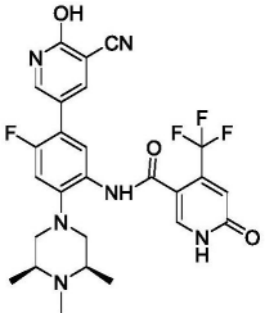
[1788] 

[1789] 步骤1:N-(5-(6-(苄氧基)-5-氰基吡啶-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[1790] 

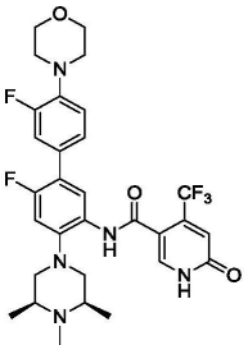
[1791] 在室温和N_2下,向N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(300mg,0.495mmol)和2-(苄氧基)-5-(三甲基锡烷基)烟腈(222mg,0.595mmol)的无水DMF(2ml)溶液中加入CsF(151mg,0.991mmol),碘化铜(I)(9.44mg,0.050mmol)和四(三苯基膦)钯(0)聚合物结合体(573mg,0.495mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。主要产物是脱保护的产物。将混合物浓缩至干燥,在EtOAc和饱和柠檬酸水溶液之间分配。分离有机相,水相用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机相用碳酸氢钠溶液(8ml)洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到粗产物,将其吸附在硅藻

土上，在isco(12g)上纯化，用含有0-10％MeOH的DCM洗脱。分离出脱保护的产物，为米色固体(66mg，20％)。LCMS[M+H]+635.7。

[1792] 

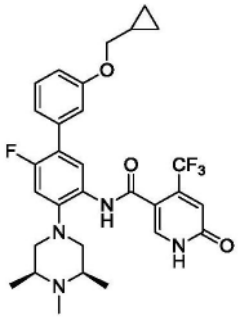
[1793] 将N-(5-(6-(苄氧基)-5-氰基吡啶-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(20mg)溶解在MeOH中，并在H-立方体中在45℃下进行氢解。反应在1小时内完成。将溶液浓缩并在制备柱上纯化，用水/乙腈梯度洗脱。分离出所需产物，为白色固体。(5mg，26％)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4))δppm 1.24-1.30(m,6H)2.68-2.87(m,5H)3.13-3.19(m,2H)3.22-3.32(m,2H)6.83(br s,1H)7.07(br d,J＝11.86Hz,1H)7.79(d,J＝8.31Hz,1H)7.87(br s,1H)7.91(s,1H)8.24(br s,1H).LCMS[M+H]+545.7。

[1794] 实施例124:N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1795] 

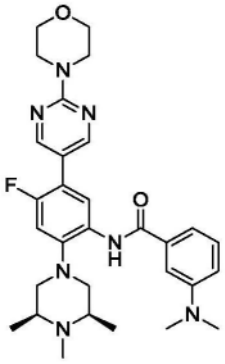
[1796] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg，0.1mmol)和3-氟-4-吗啉苯硼酸(45mg，0.2mmol)，以类似于实施例100的方法制备标题化合物(棕色固体，37.4mg，61％)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝7.97(s,1H),7.92(d,J＝8.3Hz,1H),7.33(d,J＝8.7Hz,1H),7.30(d,J＝14.2Hz,1H),7.12(t,J＝8.7Hz,1H),7.05(d,J＝12.4Hz,1H),6.93(s,1H),3.92-3.83(m,4H),3.18-3.11(m,4H),3.08(br d,J＝10.9Hz,2H),2.69-2.54(m,4H),2.40(s,3H),1.19(d,J＝6.0Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$606.3。

[1797] 实施例125:N-[5-[3-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1798] 

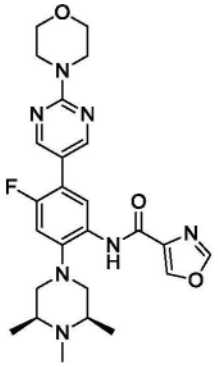
[1799] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和3-(环丙基甲氧基)苯硼酸(38mg,0.2mmol),根据类似于实施例100的方法制备标题化合物(浅棕色固体,47.3mg,82%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.97(s,1H),7.92(d,J=8.2Hz,1H),7.34(t,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),7.09(s,1H),7.05(d,J=12.0Hz,1H),6.92(s,1H),6.93(d,J=6.6Hz,2H),3.88(d,J=6.8Hz,2H),3.08(br d,J=11.1Hz,2H),2.68-2.54(m,4H),2.40(s,3H),1.33-1.24(m,1H),1.19(d,J=6.0Hz,6H),0.67-0.61(m,2H),0.42-0.35(m,2H);LCMS[M+H]$^+$ 573.4。

[1800] 实施例126:3-(二甲基氨基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[1801] 

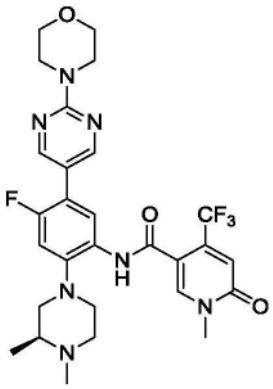
[1802] 使用3-(二甲基氨基)苯甲酸(33mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),根据类似于实施例34的方法制备标题化合物(浅粉红色固体,30.8mg,55%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.56(s,2H),8.21(d,J=8.3Hz,1H),7.38(t,J=8.0Hz,1H),7.29(s,1H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),7.11(d,J=11.9Hz,1H),7.01(dd,J=2.4,8.3Hz,1H),3.88-3.83(m,4H),3.80-3.76(m,4H),3.05(s,7H),2.64(t,J=11.1Hz,2H),2.56-2.48(m,2H),2.37(s,3H),1.15(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$548.3。

[1803] 实施例127:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺

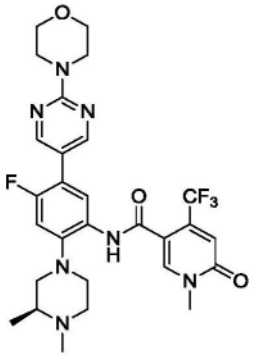
[1804] 

[1805] 使用噁唑-4-羧酸(23mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),根据类似于实施例34的方法制备标题化合物(浅米色固体,30.7mg,61%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.78(s,1H),8.61(d,J=8.3Hz,1H),8.58(d,J=1.2Hz,2H),8.35(s,1H),7.97(s,1H),7.28(s,1H),6.98(d,J=11.4Hz,1H),3.92-3.85(m,4H),3.84-3.79(m,4H),2.96(d,J=9.7Hz,2H),2.72-2.58(m,4H),2.41(s,3H),1.17(d,J=5.5Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$496.4。

[1806] 实施例128:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[1807] 

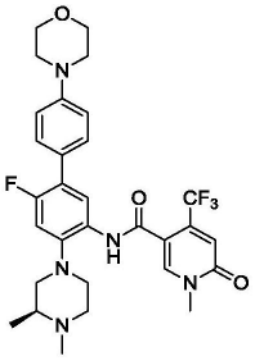
[1808] 步骤2:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[1809] 

[1810] 使用1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(如实施例93步骤8中所述得到)作为酰化剂,根据类似于实施例78的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.40(s,1H),8.45(s,2H),8.23(s,1H),7.67(d,J=8.7Hz,1H),7.02(d,J=12.2Hz,1H),6.80(s,1H),3.71-3.66(m,4H),3.63-3.59(m,4H),3.46(s,3H),3.01-2.91(m,2H),2.78-2.66(m,2H),2.35-2.27(m,2H),2.20-2.09(m,4H),0.90(d,J=6.2Hz,3H);LCMS

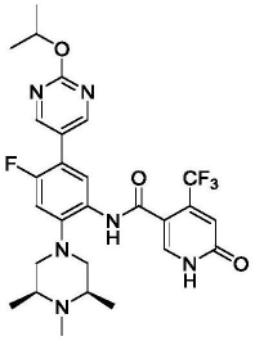
[M+H]+:590.3。

[1811] 实施例129:N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[1812] 

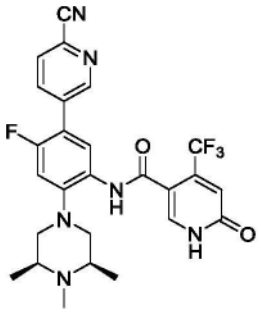
[1813] 使用(S)-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-4'-吗啉-[1,1'-联苯基]-3-胺(在实施例78的步骤2中使用4-(吗啉)苯硼酸代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯而得到),以类似于上述实施例128的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.34(s,1H),8.24(s,1H),7.68(d,J=8.8Hz,1H),7.31(br s,1H),7.30(br s,1H),7.00-6.94(m,3H),6.80(s,1H),3.70-3.67(m,4H),3.45(s,3H),3.11-3.07(m,4H),2.98-2.90(m,2H),2.79-2.66(m,2H),2.36-2.27(m,3H),2.18-2.11(m,4H),0.91(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:588.4。

[1814] 实施例130:N-[4-氟-5-(2-丙-2-基氧基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1815] 

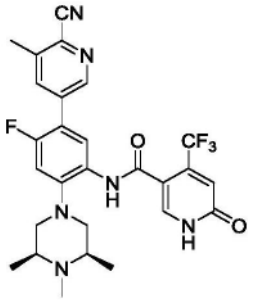
[1816] 使用(2-异丙氧基嘧啶-5-基)硼酸代替4-氰基苯硼酸,以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.73(s,2H),7.97(s,1H),7.94(d,J=8.2Hz,1H),7.11(d,J=12.0Hz,1H),6.90(s,1H),5.37(dt,J=12.3,6.1Hz,1H),3.08(d,J=11.3Hz,2H),2.62(t,J=11.1Hz,2H),2.54(d,J=6.1Hz,2H),2.36(s,3H),1.41(d,J=6.2Hz,6H),1.16(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+1]+=563.39。

[1817] 实施例131:N-[5-(6-氰基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1818] 

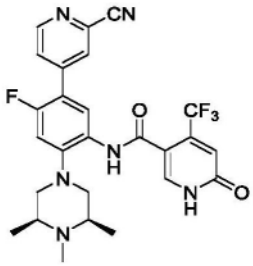
[1819] 使用2-氰基吡啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.91(s,1H),8.19(d,J=9.2Hz,1H),8.00(d,J=8.2Hz,1H),7.96(t,J=4.0Hz,2H),7.13(d,J=12.3Hz,1H),6.91(s,1H),3.12(d,J=11.4Hz,2H),2.64(t,J=11.2Hz,2H),2.55(dd,J=13.2,7.0Hz,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+1]+=529.38。

[1820] 实施例132:N-[5-(6-氰基-5-甲基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1821] 

[1822] 使用2-氰基-3-甲基吡啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.72(s,1H),8.07(s,1H),7.98(d,J=8.2Hz,1H),7.97(s,1H),7.12(d,J=12.3Hz,1H),6.91(s,1H),3.12(d,J=11.4Hz,2H),2.64(d,J=10.9Hz,2H),2.62(s,3H),2.54(dd,J=9.0,5.2Hz,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.2Hz,6H);^{19}F NMR(471MHz,MeOD)δ-63.75(s),-119.92(s);LCMS HSS[M+1]+=543.30。

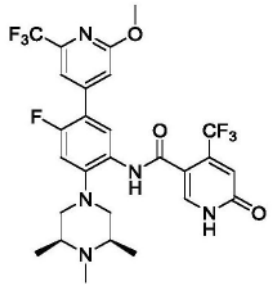
[1823] 实施例133:N-[5-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1824] 

[1825] 使用2-氰基吡啶-4-硼酸频哪醇酯代替4-氰基苯硼酸,以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.75(d,J=5.3Hz,1H),8.12(s,1H),8.03(d,J=8.2Hz,1H),7.98(s,1H),7.88(d,J=5.2Hz,1H),7.12(d,J=12.6Hz,1H),6.91(s,1H),3.14(d,J=11.7Hz,2H),2.63(t,J=11.2Hz,2H),2.58-2.50(m,2H),2.36(s,3H),1.16(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+1]+=529.38。

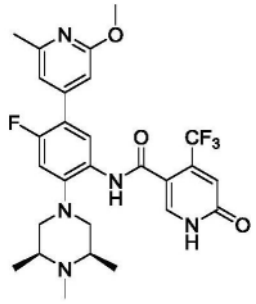
[1826] 实施例134:N-[4-氟-5-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,

5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1827] 

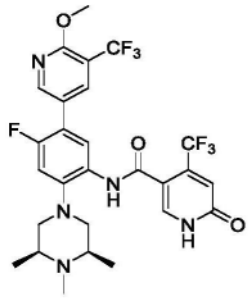
[1828] 使用2-甲氧基-6-三氟甲基吡啶-4-硼酸,以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.97(s,2H),7.53(s,1H),7.19(s,1H),7.10(d,J=12.5Hz,1H),6.91(s,1H),4.01(s,3H),3.12(d,J=11.5Hz,2H),2.63(t,J=11.2Hz,2H),2.58-2.52(m,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+1]+=602.06。

[1829] 实施例135:N-[4-氟-5-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1830] 

[1831] 使用6-甲氧基-2-甲基吡啶-4-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.95(s,2H),7.07(d,J=12.2Hz,1H),7.00(s,1H),6.92(s,1H),6.76(s,1H),3.93(s,3H),3.12(d,J=8.1Hz,2H),2.65(d,J=7.1Hz,4H),2.48(s,3H),1.19(d,J=5.5Hz,6H);LCMS[M+1]+=548.04。

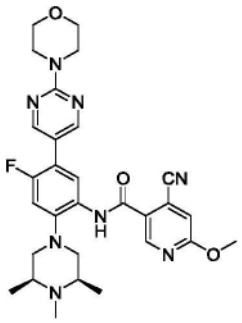
[1832] 实施例136:N-[4-氟-5-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1833] 

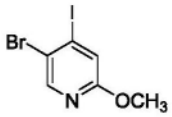
[1834] 使用2-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶-5-硼酸,以类似于上述实施例31的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.54(s,1H),8.14(s,1H),7.97(s,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.10(d,J=12.1Hz,1H),6.91(s,1H),4.08(s,3H),3.08(d,J=11.3Hz,2H),2.62(t,J=11.1Hz,2H),2.55(dd,J=8.1,6.1Hz,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+1]+=602.3。

[1835] 实施例137:4-氰基-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三

甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-甲氧基吡啶-3-甲酰胺

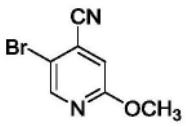
[1836] 

[1837] 步骤1:5-溴-4-碘-2-甲氧基吡啶

[1838] 

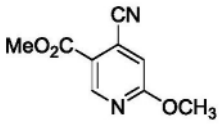
[1839] 将DIPA(14.8mL,117.6mmol和1.1当量)的无水THF(150mL)溶液冷却至-78℃,并滴加正丁基锂(42mL,106.95mmol,1当量,2.5M)。然后,将反应混合物搅拌30分钟,滴加5-溴-2-甲氧基吡啶(20.0g,106.95mmol,1.0当量)的无水THF(115mL)溶液,然后将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。将反应混合物用碘(27.6g,106.95mmol,1当量)的THF(80mL)溶液淬灭,并将反应混合物搅拌16小时。TLC分析表明非极性斑点。用硫代硫酸钠溶液(500mL)淬灭反应,用EtOAc(1000mL)萃取,合并分离的有机层,用Na_2SO_4干燥。减压浓缩得到粗化合物;将其从乙醇(120mL)中重结晶,以得到5-溴-4-碘-2-甲氧基吡啶(12g,35.9%),为灰白色固体。LCMS:[M+H]+315.83。

[1840] 步骤2:5-溴-2-甲氧基异烟腈

[1841] 

[1842] 向5-溴-4-碘-2-甲氧基吡啶(10g,31.85mmol,1当量)的DMF(100mL)悬浮液中加入CuCN(5.7g,63.7mmol,2.0当量)。将反应混合物在100℃下加热16小时。TLC分析表明极性斑点。将反应混合物用水(200mL)稀释并过滤并用EtOAc(500mL)和冷水(300μl)洗涤。分离有机层,用硫酸钠干燥并在30℃下减压浓缩。将其通过使用二氧化硅(100-200目)的柱色谱纯化,用5%EtOAc的石油醚溶液洗脱,以得到5-溴-2-甲氧基异烟腈(4g,59.7%产率),为固体化合物。GCMS:[M+H]+213。

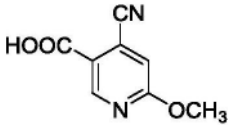
[1843] 步骤3:4-氰基-6-甲氧基烟酸甲酯

[1844] 

[1845] 在室温下,向5-溴-2-甲氧基异烟腈(4g,18.86mmol,1当量)的MeOH(33mL)搅拌溶液中加入TEA(33mL,226.32mmol,12当量)和$Pd_2(dppf)Cl_2$.DCM(1.5g,1.89mmol,0.1当量),将反应混合物用氩气脱气5分钟。然后在密封的贮罐中在CO气体(250psi)下将反应混合物加热至90℃达16小时。TLC分析表明极性斑点的形成。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,然后将滤液浓缩成粗化合物。粗化合物通过柱色谱(硅胶,100-2000目)纯化,使用20%EtOAc

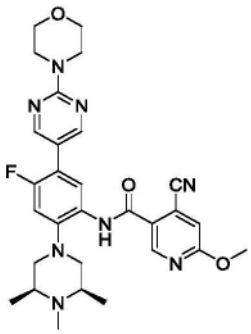
的石油醚溶液作为洗脱剂，以得到4-氰基-6-甲氧基烟酸甲酯(2g，55.5％产率)，为固体。LCMS:[M+H]193.0。

[1846] 步骤4:4-氰基-6-甲氧基烟酸

[1847] 

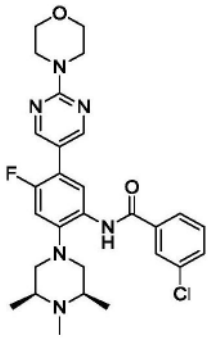
[1848] 向4-氰基-6-甲氧基烟酸甲酯(2g，10.36mmol，1当量)的THF:MeOH:H_2O(9mL:3mL:6mL)(33mL)悬浮液中加入氢氧化锂一水合物(248mg，249.2mmol，4.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。TLC分析表明极性斑点。减压浓缩反应物，得到粗化合物。将其用2N HCl(20mL)酸化，形成沉淀并滤出并用乙醚(50mL)洗涤，过滤并真空干燥，以得到4-氰基-6-甲氧基烟酸(0.9mg，48.6％产率)，为灰白色固体化合物。LCMS:[M+]H+177.17。

[1849] 步骤5:4-氰基-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-甲氧基吡啶-3-甲酰胺

[1850] 

[1851] 使用4-氰基-6-甲氧基烟酸代替1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸，以类似于实施例34的制备方式制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.76(d,J＝10.2Hz,1H)，8.56(s,2H)，7.50(s,1H)，7.46(dd,J＝12.0,8.2Hz,1H)，7.14(t,J＝12.6Hz,1H)，4.10(d,J＝1.4Hz,3H)，3.82(dd,J＝6.4,2.9Hz,4H)，3.77-3.73(m,4H)，2.89(d,J＝12.1Hz,1H)，2.67(t,J＝11.0Hz,1H)，2.64(dt,J＝30.5,11.2Hz,2H)，2.57-2.51(m,1H)，2.57-2.44(m,2H)，2.20(s,3H)，1.04(dd,J＝22.7,6.3Hz,6H)；报道主要旋转异构体；LCMS $[M+1]^+$＝561.43。

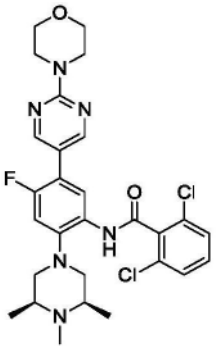
[1852] 实施例138:3-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[1853] 

[1854] 使用3,5-二氯苯甲酸(38mg，0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg，0.1mmol)，根据类似于实施例34的方法制备标题

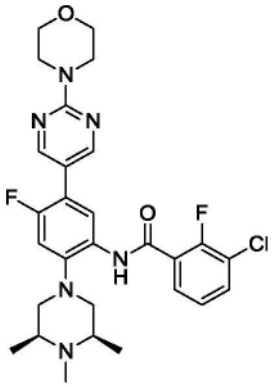
化合物(米色固体,32.4mg,55%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.20(s,1H),8.52(d,J=8.2Hz,1H),8.50(d,J=1.2Hz,2H),7.71(s,2H),7.50(s,1H),6.95(d,J=11.2Hz,1H),3.84-3.78(m,4H),3.75-3.69(m,4H),2.82(d,J=11.0Hz,2H),2.63(t,J=10.9Hz,2H),2.42-2.34(m,2H),2.31(s,3H),1.11(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$573.2。

[1855] 实施例139:2,6-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[1856] 

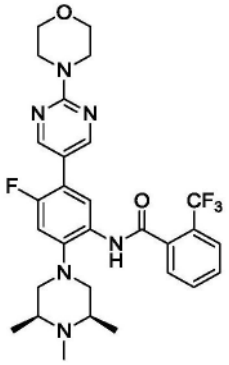
[1857] 使用3,5-二氯苯甲酸(38mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),根据类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,32.4mg,55%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.20(s,1H),8.52(d,J=8.2Hz,1H),8.50(d,J=1.2Hz,2H),7.71(s,2H),7.50(s,1H),6.95(d,J=11.2Hz,1H),3.84-3.78(m,4H),3.75-3.69(m,4H),2.82(d,J=11.0Hz,2H),2.63(t,J=10.9Hz,2H),2.42-2.34(m,2H),2.31(s,3H),1.11(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$573.2。

[1858] 实施例140:3-氯-2-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[1859] 

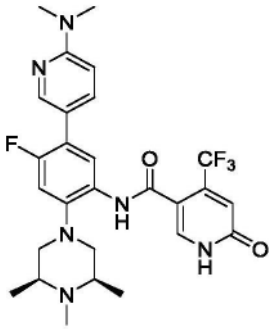
[1860] 使用3-氯-2-氟苯甲酸(35mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(浅黄色固体,46.9mg,82%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.78(d,J=12.5Hz,1H),8.71(d,J=8.3Hz,1H),8.58(s,2H),8.08(t,J=7.3Hz,1H),7.61(t,J=7.5Hz,1H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),7.04(d,J=11.4Hz,1H),3.91-3.84(m,4H),3.83-3.78(m,4H),2.89(t,J=7.0Hz,2H),2.67(t,J=10.9Hz,2H),2.56-2.47(m,2H),2.38(s,3H),1.16(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$557.3。

[1861] 实施例141:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1862] 

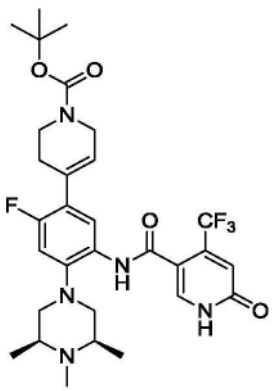
[1863] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)和2-(三氟甲基)苯甲酰氯(22μL,0.15mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,51.7mg,89%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.62-8.53(m,4H),7.80(d,J=7.6Hz,1H),7.69(t,J=7.6Hz,1H),7.64(t,J=6.8Hz,2H),7.00(d,J=11.2Hz,1H),3.92-3.84(m,4H),3.84-3.76(m,4H),2.85(d,J=11.0Hz,2H),2.62(t,J=10.9Hz,2H),2.31-2.17(m,5H),1.11(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$573.4

[1864] 实施例142:N-[5-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

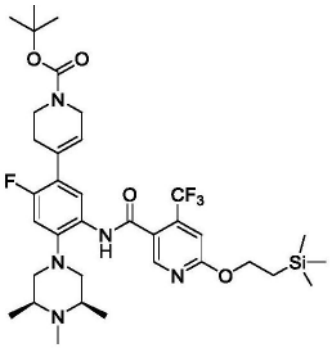
[1865] 

[1866] 使用6-(二甲基氨基)吡啶-3-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例31的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.25(s,1H),7.95(s,1H),7.89(d,J=8.3Hz,1H),7.74(dd,J=9.0,0.8Hz,1H),7.04(d,J=12.2Hz,1H),6.91(s,1H),6.75(d,J=8.9Hz,1H),3.12(s,6H),3.04(d,J=11.2Hz,2H),2.61(t,J=11.1Hz,2H),2.57-2.50(m,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+1]+=547.28。

[1867] 实施例143:4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

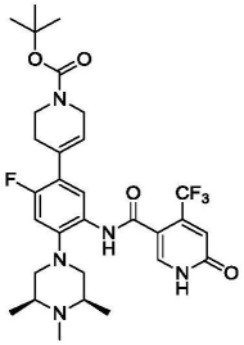
[1868] 

[1869] 步骤1:4-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰氨基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[1870] 

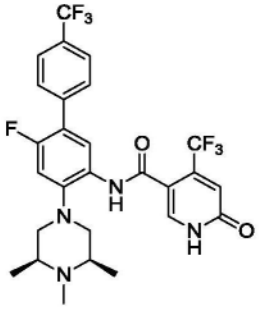
[1871] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(250mg,0.413mmol),叔丁基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-羧酸酯(191mg,0.619mmol,使用类似于实施例39的方法得到标题化合物。LCMS[M+H]=708.7。

[1872] 步骤2:4-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰氨基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[1873] 

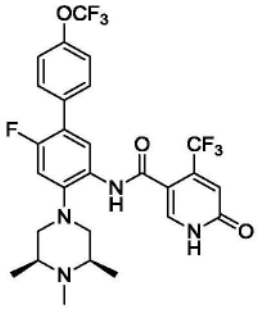
[1874] 在室温下,将TFA(0.6ml)加入到4-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯的DCM(20ml)溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌。10分钟后的LCMS显示反应完成。将反应混合物浓缩至干燥(浴温<25℃),将残余物溶于MeOH中,并通过阳离子交换树脂柱(Porapak Rxn CX 60cc),以收集标题化合物,为灰白色粉末(706mg,91%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.01-7.93(m,1H),7.84-7.73(m,1H),7.01-6.93(m,1H),6.92-6.86(m,1H),6.10-5.93(m,1H),4.17-4.02(m,2H),3.71-3.58(m,2H),3.06-2.99(m,2H),2.65-2.49(m,6H),2.43-2.36(m,3H),1.62-1.43(m,9H),1.17(br d,J=5.7Hz,6H);LCMS[M+H]+608.6。

[1875] 实施例144:N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1876] 

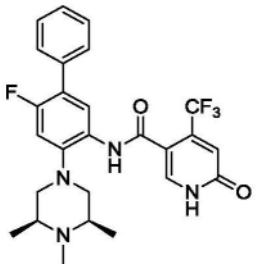
[1877] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和4-(三氟甲基)苯硼酸(38mg,0.2mmol),使用类似于实施例31的方法制备标题化合物(棕褐色固体,43.8mg,75%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.66(s,1H),8.50(d,J=8.1Hz,1H),7.88(s,1H),7.70(s,4H),7.04(d,J=11.6Hz,1H),7.01(s,1H),2.85(br d,J=11.0Hz,2H),2.68(br t,J=10.9Hz,2H),2.41-2.27(m,5H),1.15(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$571.1。

[1878] 实施例145:N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1879] 

[1880] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和4(三氟甲氧基)苯硼酸(41mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(轻质固体,37.6mg,64%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.67(s,1H),8.47(d,J=8.2Hz,1H),7.86(s,1H),7.60(d,J=7.8Hz,2H),7.29(br d,J=8.4Hz,2H),7.05-6.99(m,2H),2.84(br d,J=10.9Hz,2H),2.67(br t,J=10.9Hz,2H),2.40-2.29(m,5H),1.15(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$587.2。

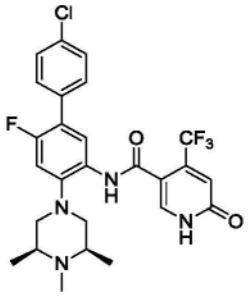
[1881] 实施例146:N-[4-氟-5-苯基-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1882] 

[1883] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和苯硼酸(24mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(灰色固体,29.4mg,56%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=

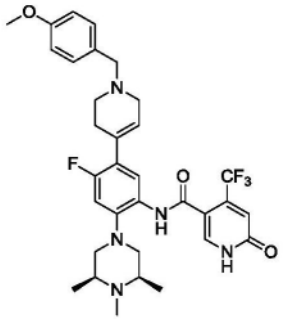
8.67(s,1H),8.48(d,J＝8.1Hz,1H),7.87(s,1H),7.58(d,J＝8.1Hz,2H),7.44(t,J＝7.6Hz,2H),7.39-7.34(m,1H),7.04-6.98(m,2H),2.85(br d,J＝10.9Hz,2H),2.67(br t,J＝10.9Hz,2H),2.42-2.29(m,5H),1.15(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$503.2。

[1884] 实施例147:N-[5-(4-氯苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1885] 

[1886] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和4-氯苯硼酸(31mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方式制备标题化合物(灰色固体,31.5mg,57%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝8.66(s,1H),8.46(d,J＝8.1Hz,1H),7.87(s,1H),7.51(d,J＝7.7Hz,2H),7.44-7.39(m,2H),7.04-6.98(m,2H),2.84(br d,J＝11.0Hz,2H),2.67(br t,J＝10.8Hz,2H),2.40-2.30(m,5H),1.15(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$537.3。

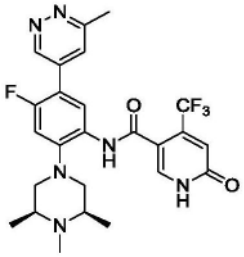
[1887] 实施例148:N-[4-氟-5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1888] 

[1889] 将N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(15mg,0.030mmol),4-甲氧基苯甲醛(8.05mg,0.059mmol)和99.8%冰醋酸(7.10mg,0.118mmol)在无水DCE中混合。获得混浊溶液。5-10分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(18.79mg,0.089mmol),将反应混合物在室温下搅拌18小时。LCMS显示原料完全消失并形成所需产物。用饱和$NaHCO_3$水溶液(碱性)淬灭反应。分离有机相,水相用DCM(2X)萃取,然后将合并的有机相用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到粗产物。将其在isco柱(4G)上纯化,用含有0-8%DCM的DCM洗脱。合并合适的级分并浓缩,以得到标题化合物,为白色泡沫(11mg,56%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.97-7.89(m,1H),7.81-7.70(m,1H),7.35-7.27(m,2H),6.98-6.83(m,4H),6.03-5.95(m,1H),3.83-3.76(m,3H),3.69-3.62(m,2H),3.25-3.17(m,2H),3.05-2.95(m,2H),2.84-2.73(m,2H),2.61-2.48(m,6H),2.35(s,3H),1.17-1.12(m,6H);LCMS[M+H]+628.4。

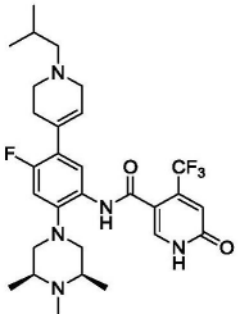
[1890] 实施例149:N-[4-氟-5-(6-甲基哒嗪-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-

基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1891] 

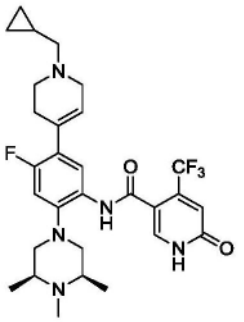
[1892] 用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol)和3-甲基哒嗪-5-硼酸频哪醇酯(25.4mg,0.116mmol),使用类似于实施例39的方法得到甲硅烷基醚中间体,使用TFA将其脱保护并分离以得到标题化合物(61%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=9.32-9.20(m,1H),8.12-8.03(m,1H),8.01-7.95(m,1H),7.86-7.80(m,1H),7.23-7.10(m,1H),6.98-6.88(m,1H),3.21-3.12(m,2H),2.78-2.74(m,3H),2.72-2.61(m,4H),2.49-2.38(m,3H),1.20(br d,J=4.6Hz,6H);LCMS[M+H]+519.5。

[1893] 实施例150:N-[4-氟-5-[1-(2-甲基丙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1894] 

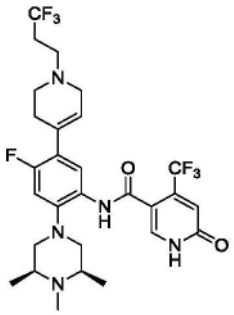
[1895] 使用类似于实施例148的方法,用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺和异丁醛得到所需产物。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.87-7.76(m,1H),7.74-7.62(m,1H),6.87-6.81(m,1H),6.81-6.77(m,1H),5.96-5.84(m,1H),3.29-3.22(m,2H),2.95-2.86(m,2H),2.80-2.71(m,2H),2.56-2.50(m,2H),2.50-2.45(m,2H),2.45-2.37(m,2H),2.37-2.30(m,2H),2.29-2.23(m,3H),1.94-1.83(m,1H),1.08-1.01(m,6H),0.91-0.86(m,6H);LCMS[M+H]+564.4。

[1896] 实施例151:N-[5-[1-(环丙基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1897] 

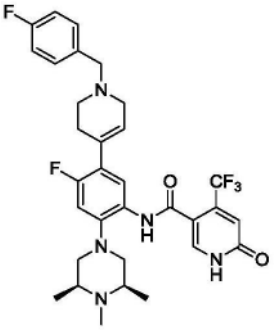
[1898] 使用类似于实施例148的方法，用环丙基丁醛得到标题化合物(77％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.96-7.90(m,1H),7.88-7.82(m,1H),7.04-6.97(m,1H),6.96-6.91(m,1H),6.11-6.03(m,1H),3.86-3.74(m,2H),3.40-3.35(m,2H),3.11-3.02(m,2H),2.98-2.90(m,2H),2.86-2.77(m,2H),2.69-2.57(m,4H),2.48-2.38(m,3H),1.22-1.17(m,6H),1.16-1.09(m,1H),0.78-0.73(m,2H),0.44-0.37(m,2H);LCMS[M+H]+562.5。

[1899] 实施例152:N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[1-(3,3,3-三氟丙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1900] 

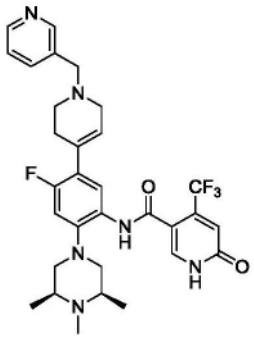
[1901] 使用4,4,4-三氟丁醛，使用类似于实施例148所用的方法得到标题化合物(83％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.97-7.91(m,1H),7.83-7.73(m,1H),6.98-6.93(m,1H),6.93-6.91(m,1H),6.06-5.98(m,1H),3.27-3.22(m,2H),3.07-3.01(m,2H),2.83-2.75(m,4H),2.63-2.49(m,8H),2.40-2.37(m,3H),1.19-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+604.5。

[1902] 实施例153:N-[4-氟-5-[1-[(4-氟苯基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1903] 

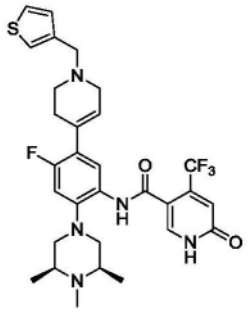
[1904] 使用4-氟苯甲醛，以类似于实施例148所用的方法得到标题化合物(73％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.97-7.90(m,1H),7.83-7.73(m,1H),7.49-7.37(m,2H),7.15-7.05(m,2H),6.99-6.88(m,2H),6.05-5.96(m,1H),3.73-3.67(m,2H),3.25-3.19(m,2H),3.08-2.99(m,2H),2.81-2.75(m,2H),2.63-2.53(m,6H),2.42-2.37(m,3H),1.21-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+616.6。

[1905] 实施例154:N-[4-氟-5-[1-(吡啶-3-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1906] 

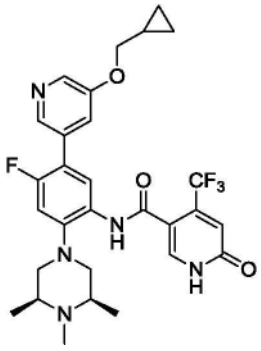
[1907] 使用烟醛,以类似于实施例148的方法得到标题化合物(38%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.49-8.45(m,1H),8.40-8.33(m,1H),7.84-7.77(m,2H),7.70-7.60(m,1H),7.37-7.33(m,1H),6.86-6.78(m,2H),5.94-5.86(m,1H),3.67-3.60(m,2H),3.13-3.08(m,2H),2.96-2.87(m,2H),2.69-2.63(m,2H),2.54-2.45(m,6H),2.32-2.28(m,3H),1.08-1.05(m,6H);LCMS[M+H]+599.5。

[1908] 实施例155:N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[1-(噻吩-3-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1909] 

[1910] 使用噻吩-3-甲醛,以类似于实施例148的方法得到标题化合物(73%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.99-7.90(m,1H),7.83-7.73(m,1H),7.42(dd,J=3.1,4.6Hz,1H),7.39-7.32(m,1H),7.23-7.15(m,1H),6.99-6.86(m,2H),6.08-5.95(m,1H),3.82-3.71(m,2H),3.28-3.20(m,2H),3.02(br d,J=10.9Hz,2H),2.85-2.74(m,2H),2.63-2.50(m,6H),2.41-2.35(m,3H),1.20-1.14(m,6H);LCMS[M+H]+604.5。

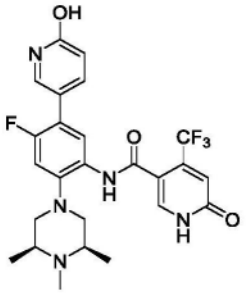
[1911] 实施例156:N-[5-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1912] 

[1913] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺和3-(环丙基甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶,以类似于实施例39的方法得到甲硅烷氧基中间体,使用TFA

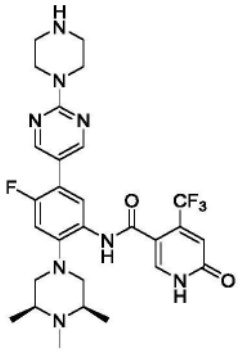
将其脱保护，以得到标题化合物，最后步骤产率为71％。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝8.22-8.17(m,1H)，8.16-8.08(m,1H)，7.93-7.88(m,1H)，7.87-7.80(m,1H)，7.50-7.44(m,1H)，7.10-7.00(m,1H)，6.86-6.79(m,1H)，3.90-3.83(m,2H)，3.16-3.08(m,2H)，3.01-2.81(m,2H)，2.73-2.65(m,2H)，2.63-2.43(m,3H)，1.23-1.18(m,7H)，0.59-0.52(m,2H)，0.33-0.27(m,2H)；LCMS[M+H]+574.6。

[1914] 实施例157：N-[4-氟-5-(6-羟基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1915] 

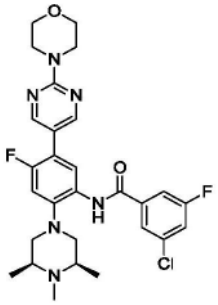
[1916] 使用2-(环丙基甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶，以类似于上述实施例31的制备顺序制备标题化合物。在纯化步骤中将该化合物作为副产物分离。^{1}H NMR(500MHz，DMSO)δ9.50(s,1H)，7.91(s,1H)，7.69(d,J＝8.7Hz,1H)，7.60(d,J＝9.6Hz,1H)，7.49(s,1H)，7.00(d,J＝12.6Hz,1H)，6.80(s,1H)，6.44(d,J＝9.5Hz,1H)，3.00(d,J＝10.9Hz,2H)，2.44(t,J＝11.0Hz,2H)，2.36-2.31(m,2H)，2.19(s,3H)，1.00(d,J＝6.1Hz,6H)；^{19}FNMR(471MHz，DMSO)δ-61.34(s)，-119.33(s)；LCMS HSS[M+1]+＝520.35。报道主要旋转异构体。

[1917] 实施例158：N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1918] 

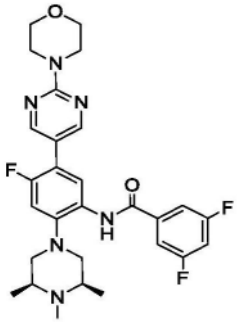
[1919] 使用2-(4-boc-哌嗪基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯，以类似于上述实施例31的制备顺序制备标题化合物，并用TFA将中间体Boc-保护的哌啶脱保护。^{1}H NMR(500MHz，MeOD)δ8.56(d,J＝0.9Hz,2H)，7.97(s,1H)，7.90(d,J＝8.2Hz,1H)，7.08(d,J＝12.1Hz,1H)，6.89(s,1H)，3.97-3.92(m,4H)，3.07-3.02(m,J＝10.8,5.6Hz,6H)，2.61(t,J＝11.1Hz,2H)，2.57-2.48(m,2H)，2.36(s,3H)，1.16(d,J＝6.1Hz,6H)；LCMS HSS[M+1]+＝589.34。

[1920] 实施例159：3-氯-5-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[1921] 

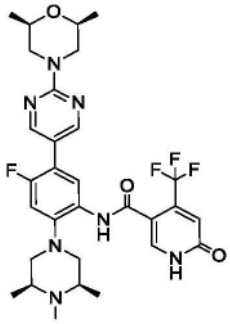
[1922] 使用3-氯-5-氟苯甲酸(35mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,42.5mg,74%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.26(s,1H),8.60(d,J=8.1Hz,1H),8.57(d,J=1.1Hz,2H),7.68(s,1H),7.54(td,J=1.8,8.7Hz,1H),7.32(td,J=2.1,8.0Hz,1H),7.03(d,J=11.2Hz,1H),3.92-3.85(m,4H),3.83-3.78(m,4H),2.90(br d,J=11.0Hz,2H),2.71(br t,J=10.9Hz,2H),2.49-2.41(m,2H),2.38(s,3H),1.18(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$557.4。

[1923] 实施例160:3,5-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

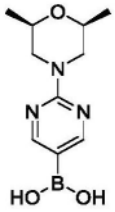
[1924] 

[1925] 使用3,5-二氟苯甲酸(32mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,41.5mg,74%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.23(s,1H),8.61(d,J=8.1Hz,1H),8.57(d,J=1.0Hz,2H),7.46-7.40(m,2H),7.08-7.00(m,2H),3.92-3.85(m,4H),3.83-3.78(m,4H),2.89(br d,J=11.0Hz,2H),2.70(t,J=10.9Hz,2H),2.46-2.40(m,2H),2.38(s,3H),1.17(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$541.4。

[1926] 实施例161:N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

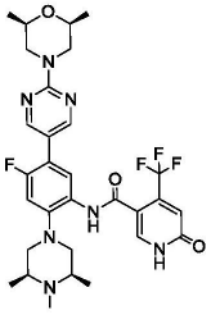
[1927] 

[1928] 步骤1:(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸的制备

[1929] 

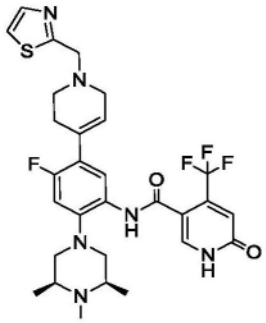
[1930] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(1.584g,10mmol)和顺式-2,6-二甲基吗啉(1.29mL,10.5mmol)的混合物的EtOH(5mL)溶液中加入三乙胺(1.54mL,11mmol)。将所得悬浮液在60℃下搅拌1小时。去除溶剂,将残余油固化成结晶的浅黄色固体。将其用H_2O(20mL)研磨,抽滤,用H_2O(20mL)冲洗,空气干燥并在真空下干燥,以得到标题化合物,为浅黄色固体(827mg,35%)。LCMS[M+H]$^+$238.14。

[1931] 步骤2:N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺的制备

[1932] 

[1933] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(47mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(棕色固体,39.1mg,60%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.54(s,2H),7.98(s,1H),7.90(d,J=8.2Hz,1H),7.09(d,J=12.0Hz,1H),6.93(s,1H),4.64(dd,J=1.3,13.1Hz,2H),3.67(ddd,J=2.3,6.3,10.5Hz,2H),3.07(br d,J=11.0Hz,2H),2.66-2.55(m,6H),2.40(s,3H),1.25(d,J=6.1Hz,6H),1.18(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$618.4。

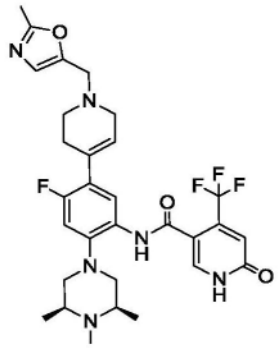
[1934] 实施例162:N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[1-(1,3-噻唑-2-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1935] 

[1936] 使用噻唑-2-甲醛和N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺,以类似于实施例148的方法得到标题化合物(81%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.97-7.91(m,1H),7.83-7.73(m,2H),7.62-7.57(m,1H),6.99-6.90(m,2H),6.06-5.97(m,1H),4.07-4.02(m,

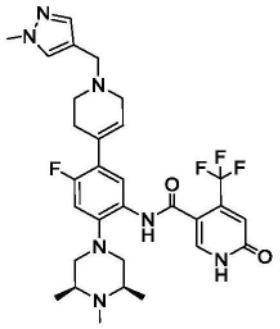
2H),3.37-3.34(m,2H),3.07-2.99(m,2H),2.88-2.81(m,2H),2.63-2.53(m,6H),2.39(s,3H),1.19-1.14(m,6H);LCMS[M+H]+605.4。

[1937] 实施例163:N-[4-氟-5-[1-[(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1938] 

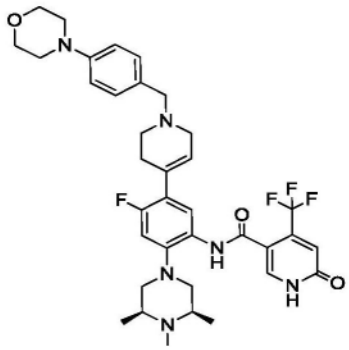
[1939] 使用2-甲基噁唑-5-甲醛和N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺,以类似于实施例148的方法得到标题化合物(35%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.96-7.91(m,1H),7.82-7.74(m,1H),6.99-6.97(m,1H),6.96-6.93(m,1H),6.93-6.91(m,1H),6.05-5.99(m,1H),3.80-3.75(m,2H),3.28-3.21(m,2H),3.06-2.99(m,2H),2.81(t,J=5.7Hz,2H),2.62-2.53(m,6H),2.49-2.45(m,3H),2.41-2.38(m,3H),1.19-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+603.5。

[1940] 实施例164:N-[4-氟-5-[1-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1941] 

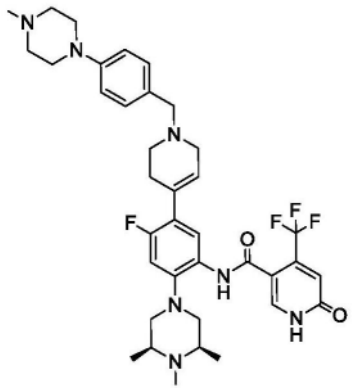
[1942] 使用1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛和N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺,以类似于实施例148的方法得到标题化合物(68%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.94(s,1H),7.77(br d,J=8.1Hz,1H),7.62(s,1H),7.50(s,1H),6.96-6.92(m,1H),6.91(s,1H),6.02(br s,1H),3.90(s,3H),3.64(s,2H),3.26-3.20(m,2H),3.05-2.98(m,2H),2.83-2.76(m,2H),2.62-2.50(m,6H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+602.5。

[1943] 实施例165:N-[4-氟-5-[1-[(4-吗啉-4-基苯基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1944] 

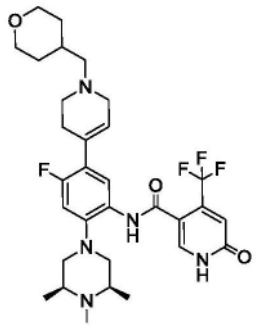
[1945] 使用4-吗啉苯甲醛和N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺,以类似于实施例148的方法得到标题化合物(45%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.98-7.91(m,1H),7.83-7.74(m,1H),7.35-7.26(m,2H),7.01-6.97(m,2H),6.96-6.92(m,1H),6.91-6.89(m,1H),6.11-5.92(m,1H),3.87-3.83(m,4H),3.69-3.63(m,2H),3.27-3.21(m,2H),3.19-3.15(m,4H),3.05-2.98(m,2H),2.83-2.76(m,2H),2.62-2.50(m,6H),2.39-2.36(m,3H),1.18-1.14(m,6H);LCMS[M+H]+683.5。

[1946] 实施例166:N-[4-氟-5-[1-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1947] 

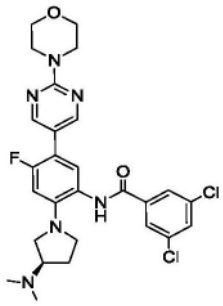
[1948] 使用4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醛和N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺,以类似于实施例148的方法得到标题化合物(22%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.01-7.89(m,1H),7.82-7.72(m,1H),7.34-7.27(m,2H),7.02-6.98(m,2H),6.96-6.92(m,1H),6.92-6.88(m,1H),6.07-5.94(m,1H),3.73-3.66(m,2H),3.28-3.22(m,6H),3.06-2.98(m,2H),2.85-2.78(m,2H),2.70-2.65(m,4H),2.62-2.50(m,6H),2.38(d,J=8.9Hz,6H),1.18-1.14(m,6H);LCMS[M+H]+696.5。

[1949] 实施例167:N-[4-氟-5-[1-(噁烷-4-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

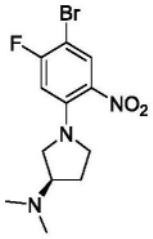
[1950] 

[1951] 使用四氢-2H-吡喃-4-甲醛和N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺,以类似于实施例148的方法得到标题化合物(88%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.98-7.90(m,1H),7.85-7.74(m,1H),6.98-6.93(m,1H),6.93-6.89(m,1H),6.08-5.95(m,1H),4.00-3.93(m,2H),3.51-3.43(m,2H),3.28-3.22(m,2H),3.07-2.98(m,2H),2.84-2.77(m,2H),2.65-2.52(m,6H),2.46-2.42(m,2H),2.40-2.36(m,3H),2.02-1.90(m,1H),1.79-1.73(m,2H),1.34-1.30(m,2H),1.18-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+606.5。

[1952] 实施例168:3,5-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]苯甲酰胺

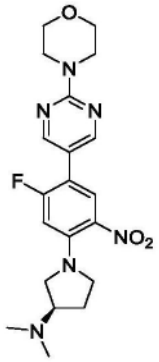
[1953] 

[1954] 步骤1:(R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺的制备

[1955] 

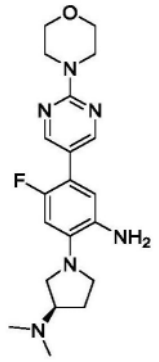
[1956] 在室温下,将1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(2.7mL,21mmol)的甲苯(5mL)溶液滴加到(3R)-(+)-3-(二甲基氨基)吡咯烷(2.4g,21mmol)和碳酸钾(1.4g,10mmol)的混合物的甲苯(50mL)快速搅拌溶液中。搅拌20分钟后,将反应混合物温热至45℃达30分钟。将反应冷却至室温后,将反应混合物在水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)之间分配。分离各层,水层用另外的乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤除去无机物后,将滤液浓缩到硅藻土上。通过快速色谱[1-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到(R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(6.4g,91%)。LCMS[M+H]+:332.1。

[1957] 步骤2:(R)-1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺的制备

[1958] 

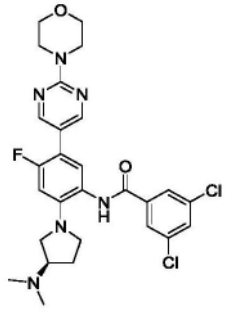
[1959] 向小瓶中加入(R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.50g,1.50mmol),2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(0.48g,1.66mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.17g,0.15mmol)。用隔膜密封小瓶,抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(12mL)和2M碳酸钠水溶液(4mL),将小瓶抽空并再回填另一次。将反应加热至85℃达3小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,经快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH],得到(R)-1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.61g,97%)。LCMS[M+H]+:417.3。

[1960] 步骤3:(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺的制备

[1961] 

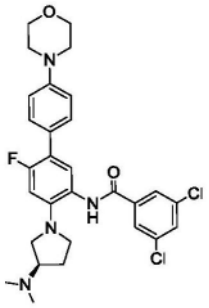
[1962] 将(R)-1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.61g,1.5mmol)和氯化锡(II)(0.93g,4.9mmol)的混合物的乙醇(12mL)溶液加热至75℃达1小时。将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,得到(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.54g,90%)。LCMS[M+H]+:387.2。

[1963] 步骤4:(R)-3,5-二氯-N-(2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)苯甲酰胺的制备

[1964] 

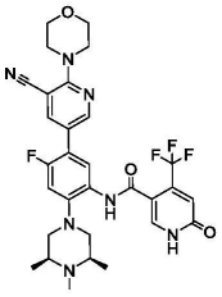
[1965] 向3,5-二氯苯甲酸(0.025g,0.13mmol)的DCM(1mL)溶液中加入丙基膦酸酐(50%溶液)(0.08mL,0.13mmol)和三乙胺(0.03mL,0.19mmol)。混合后,在室温下用移液管将透明溶液转移到(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.025g,0.07mmol)的DCM(1mL)悬浮液中。在室温下搅拌18小时后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到标题化合物(R)-3,5-二氯-N-(2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)苯甲酰胺(0.021g,55%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=10.17(s,1H),8.52(s,2H),7.99(d,J=1.8Hz,2H),7.89(t,J=1.8Hz,1H),7.31(d,J=8.8Hz,1H),6.67(d,J=14.1Hz,1H),3.75-3.72(m,4H),3.70-3.66(m,4H),3.44-3.40(m,1H),3.19(t,J=8.7Hz,1H),2.65-2.61(m,1H),2.13-2.05(m,7H),1.71-1.62(m,1H);LCMS[M+H]+:559.3。

[1966] 实施例169:3,5-二氯-N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]苯甲酰胺

[1967] 

[1968] 在步骤2中使用4-(吗啉)苯硼酸代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例168的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=10.13(s,1H),7.99(s,2H),7.89(s,1H),7.37(br d,J=8.3Hz,2H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),7.00(d,J=8.8Hz,2H),6.81(br s,1H),6.68-6.56(m,2H),3.78-3.73(m,4H),3.41-3.39(m,2H),3.19(br t,J=8.9Hz,1H),3.16-3.12(m,4H),2.13-2.05(m,9H),1.72-1.62(m,1H);LCMS[M+H]+:557.3。

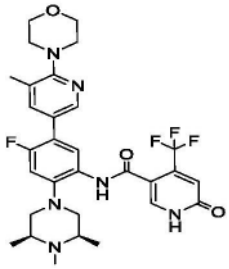
[1969] 实施例170:N-[5-(5-氰基-6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1970] 

[1971] 使用3-氰基-2-吗啉代吡啶-5-硼酸频哪醇酯,根据类似于实施例31的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.57(s,1H),8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.96(s,1H),7.91(d,J=8.3Hz,1H),7.09(d,J=12.2Hz,1H),6.91(s,1H),3.85-3.82(m,4H),3.76-3.73(m,4H),3.07(d,J=11.2Hz,2H),2.62(t,J=11.1Hz,2H),2.55(dt,J=6.4,4.2Hz,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+1]+=614.39。

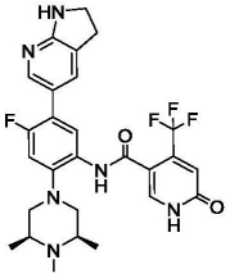
[1972] 实施例171:N-[4-氟-5-(5-甲基-6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三

甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1973] 

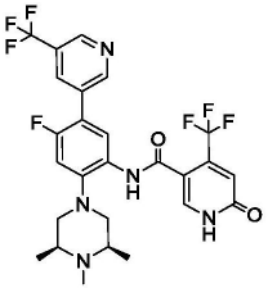
[1974] 使用4-(3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉,使用类似于实施例31的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.27(s,1H),7.96(s,1H),7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.74(s,1H),7.07(d,J=12.1Hz,1H),6.91(s,1H),3.87-3.84(m,4H),3.20-3.17(m,4H),3.07(d,J=11.2Hz,2H),2.62(t,J=11.1Hz,2H),2.55(ddd,J=10.4,6.2,3.1Hz,2H),2.37(s,6H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);^{19}F NMR(471MHz,MeOD)δ-63.78,-120.54;LCMS HSS[M+1]+=603.26。

[1975] 实施例172:N-[5-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1976] 

[1977] 使用2,3-二氢吡咯并[2,3-b]吡啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于实施例31的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.95(s,1H),7.85(d,J=8.3Hz,1H),7.83(s,1H),7.50(s,1H),7.03(d,J=12.1Hz,1H),6.90(s,1H),3.65(t,J=8.5Hz,2H),3.12(t,J=8.4Hz,2H),3.04(d,J=10.9Hz,2H),2.60(t,J=11.1Hz,2H),2.54(ddd,J=9.8,7.5,2.5Hz,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);^{19}F NMR(471MHz,MeOD)δ-63.78(s),-120.60(s);LCMS HSS[M+1]+=545.33。

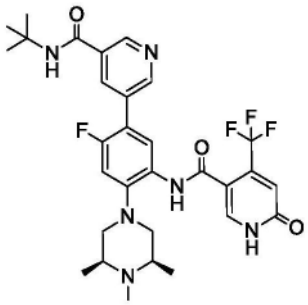
[1978] 实施例173:N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1979] 

[1980] 根据类似于实施例39中所用的方法,以在甲硅烷氧基中间体脱保护后得到标题化合物(91%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=9.07-9.00(m,1H),8.94-8.86(m,1H),8.37-8.32(m,1H),8.03-7.96(m,2H),7.20-7.12(m,1H),6.97-6.91(m,1H),3.17-3.11(m,2H),2.70-2.63(m,2H),2.62-2.54(m,2H),2.42-2.37(m,3H),1.22-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+

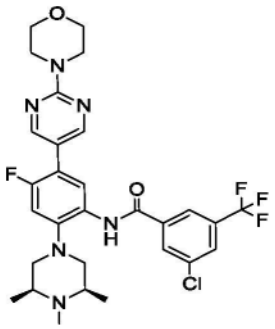
572.5。

[1981] 实施例174:N-[5-[5-(叔丁基氨基甲酰基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1982] 

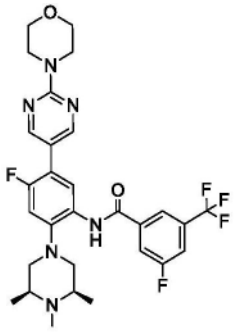
[1983] 根据类似于实施例39中所用的方法,以在甲硅烷氧基中间体脱保护后得到标题化合物(84%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.90-8.81(m,2H),8.35-8.30(m,1H),8.04-7.93(m,2H),7.18-7.08(m,1H),6.96-6.87(m,1H),3.16-3.05(m,2H),2.70-2.61(m,2H),2.61-2.52(m,2H),2.41-2.35(m,3H),1.51-1.47(m,9H),1.21-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+603.7。

[1984] 实施例175:3-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1985] 

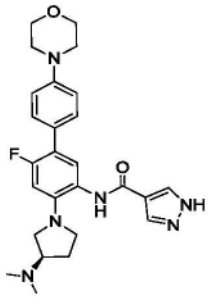
[1986] 使用3-氯-5-(三氟甲基)苯甲酸(45mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),使用类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,36.8mg,59%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.45(s,1H),8.65(d,J=8.2Hz,1H),8.60(d,J=0.7Hz,2H),8.17(s,1H),8.03(s,1H),7.85(s,1H),7.06(d,J=11.1Hz,1H),3.94-3.86(m,4H),3.86-3.79(m,4H),2.92(br d,J=11.1Hz,2H),2.74(br t,J=10.9Hz,2H),2.52-2.42(m,2H),2.39(s,3H),1.20(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$607.3。

[1987] 实施例176:3-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[1988] 

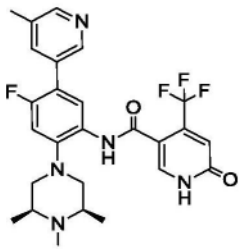
[1989] 使用3-氟-5-三氟甲基苯甲酸(42mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,38.4mg,63%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.44(s,1H),8.66-8.63(m,1H),8.58(d,J=1.5Hz,2H),7.94-7.88(m,2H),7.56(br d,J=7.7Hz,1H),7.04(d,J=11.1Hz,1H),3.91-3.86(m,4H),3.82-3.78(m,4H),2.90(br d,J=11.0Hz,2H),2.72(t,J=11.0Hz,2H),2.47-2.40(m,2H),2.37(s,3H),1.18(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$591.4。

[1990] 实施例177:N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1991] 

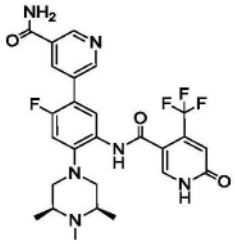
[1992] 在步骤4中使用1H-吡唑-4-羧酸代替3,5-二氯苯甲酸,以类似于上述实施例168的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=13.21(br s,1H),9.47(s,1H),8.38-8.25(m,1H),8.15-7.97(m,1H),7.36(d,J=7.9Hz,2H),7.17(d,J=9.0Hz,1H),7.00(d,J=8.9Hz,2H),6.81(s,1H),6.66-6.59(m,2H),3.78-3.73(m,4H),3.23(t,J=8.7Hz,1H),3.16-3.12(m,4H),2.63-2.59(m,1H),2.12(s,3H),2.11-2.02(m,7H),1.73-1.61(m,1H),1.57-1.46(m,1H);LCMS[M+H]+:479.3。

[1993] 实施例178:N-[4-氟-5-(5-甲基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1994] 

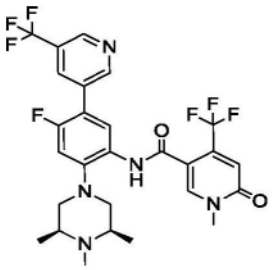
[1995] 使用类似于实施例39的方法,以在甲硅烷氧基中间体脱保护后得到标题化合物(91%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=9.07-9.00(m,1H),8.94-8.86(m,1H),8.37-8.32(m,1H),8.03-7.96(m,2H),7.20-7.12(m,1H),6.97-6.91(m,1H),3.17-3.11(m,2H),2.70-2.63(m,2H),2.62-2.54(m,2H),2.42-2.37(m,3H),1.22-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+572.5。

[1996] 实施例179:N-[5-(5-氨基甲酰基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[1997] 

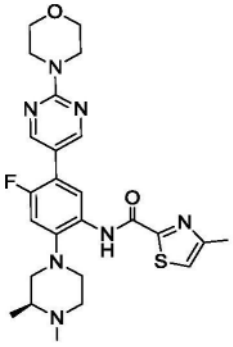
[1998] 在室温下,将TFA(2ml)加入到N-(5-(5-(叔丁基氨基甲酰基)吡啶-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(实施例174)的DCM(2ml)溶液中,并将混合物在50℃加热30分钟。浓缩反应混合物并在100℃下与甲苯磺酸(10当量)的甲苯溶液加热。30分钟后观察到中间体完全消失并形成所需产物。将反应混合物浓缩至干燥,将残余物溶于MeOH中,并通过阳离子交换树脂柱(Isolute SCX-2 500mg,6ml),以收集标题化合物,为米色粉末(6.5mg,27%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.95-8.88(m,1H),8.83-8.74(m,1H),8.38-8.32(m,1H),7.93-7.83(m,2H),7.09-7.01(m,1H),6.86-6.79(m,1H),3.10-2.99(m,2H),2.66-2.54(m,4H),2.42-2.30(m,3H),1.15-1.07(m,6H);^{19}F NMR(471MHz,甲醇-d4)δ=-63.78(s,1F),-120.49(s,1F)。

[1999] 实施例180:N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2000] 

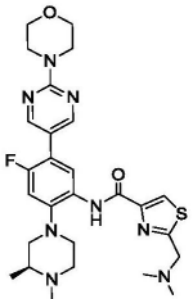
[2001] 在室温下,将碳酸铯(8.55mg,0.026mmol)加入到N-(4-氟-5-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(实施例173,15mg,0.026mmol)和碘甲烷(2.451μl,0.039mmol)的DMF(1.ml)溶液中。在室温下连续搅拌反应混合物。10分钟后,观察到完全转化。观察到一个具有相同质量的极小极性峰。虽然不希望受到理论的限制,但它可能是O-甲基化副产物。还观察到痕量的对应于二甲基取代的副产物的质量(600)。将混合物用DCM(4ml)稀释并用水(6ml)洗涤。水相用DCM(2×5ml)萃取,合并的有机相用水和盐水洗涤,然后用Na_2SO_4干燥并浓缩到硅藻土上。通过快速柱色谱在Isco(4G)柱上纯化,用含有0-3%MeOH的DCM洗脱,得到标题化合物,为白色固体(6mg,37%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.97-8.87(m,1H),8.83-8.73(m,1H),8.25-8.19(m,1H),8.19-8.14(m,1H),7.93-7.84(m,1H),7.11-7.03(m,1H),6.88-6.80(m,1H),3.58-3.54(m,3H),3.09-2.99(m,2H),2.62-2.45(m,4H),2.37-2.27(m,3H),1.12-1.07(m,6H);LCMS[M+H]+586.4。

[2002] 实施例181:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺

[2003] 

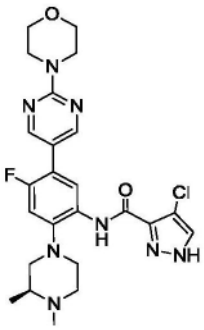
[2004] 使用4-甲基噻唑-2-羧酸代替6-氯-4-(三氟甲基)烟酸,以类似于上述实施例78的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=10.19(s,1H),8.56(s,2H),8.38(d,J=8.3Hz,1H),7.76(s,1H),7.31(d,J=11.7Hz,1H),3.80-3.75(m,4H),3.71-3.67(m,4H),2.98-2.86(m,5H),2.59(br d,J=9.5Hz,3H),2.28(s,3H),1.04(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:512.4。

[2005] 实施例182:2-[(二甲基氨基)甲基]-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[2006] 

[2007] 使用2-[(二甲基氨基)甲基]-1,3-噻唑-4-羧酸代替6-氯-4-(三氟甲基)烟酸,以类似于上述实施例78的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=10.24(s,1H),8.56(s,2H),8.49(br d,J=8.2Hz,1H),8.45(s,1H),7.28(br d,J=11.7Hz,1H),3.90-3.81(m,2H),3.77(br d,J=4.2Hz,4H),3.70(br d,J=4.4Hz,4H),2.94-2.86(m,4H),2.34-2.28(m,8H),1.02(br d,J=6.0Hz,3H);LCMS[M+H]+:555.4。

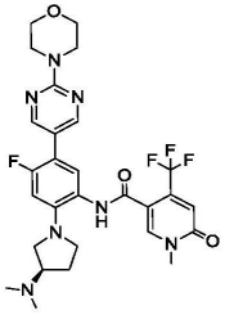
[2008] 实施例183:4-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2009] 

[2010] 使用4-氯-1H-吡唑-3-羧酸代替3,5-二氯苯甲酸,以类似于上述实施例78的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.63(s,1H),8.49(d,J=1.0Hz,2H),8.37(d,J=8.4Hz,1H),8.05(br s,1H),7.18(d,J=11.7Hz,1H),3.71-3.68(m,4H),3.63-3.60(m,4H),2.89-2.75(m,4H),2.40-2.34(m,2H),2.28-2.23(m,1H),2.19(s,3H),0.94(d,

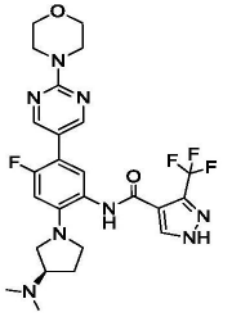
J＝6.1Hz,3H);LCMS[M+H]+:515.2。

[2011] 实施例184:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2012] 

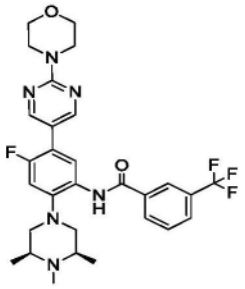
[2013] 在室温下,用HATU(49mg,0.13mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.023mL,0.13mmol)的DMF(0.5mL)溶液活化1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(29mg,0.13mmol)。在室温下,将该活化酸溶液加入到(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(25mg,0.065mmol)[实施例168,步骤C]的DMF(1mL)搅拌溶液中。将反应温热至40℃达1小时,然后升温至55℃另外1小时。制备另外一部分活化酸并加入到反应混合物中,并将反应在55℃加热过夜。将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[1-10％MeOH/DCM+1％NH_4OH]纯化,然后进行反相色谱[5-95％MeCN/水;C18柱]以得到(R)-N-(2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.020g,52％)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝13.95(br.s.,1H),9.29(br.s.,1H),8.59(br.s.,1H),8.55(s,2H),7.82(d,J＝8.4Hz,1H),7.14(d,J＝12.0Hz,1H),3.78-3.75(m,4H),3.70-3.67(m,4H),3.01(br.s.,2H),2.88(br.s,2H),2.23(br.s.,3H),1.00(br.s,3H);LCMS[M+H]+:590.5。

[2014] 实施例185:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[2015] 

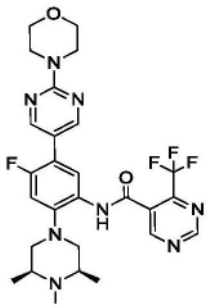
[2016] 使用3-(三氟甲基)吡唑-4-羧酸代替1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸,以类似于上述实施例184的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.60(s,1H),8.46(s,1H),8.44(s,2H),7.17(d,J＝8.7Hz,1H),6.60(d,J＝14.1Hz,1H),3.68-3.64(m,4H),3.62-3.59(m,4H),3.30(br dd,J＝3.2,6.7Hz,4H),3.14(t,J＝8.8Hz,1H),2.55-2.49(m,4H),2.02(s,6H),2.00-1.95(m,1H),1.64-1.55(m,1H);LCMS[M+H]+:549.4。

[2017] 实施例186:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2018] 

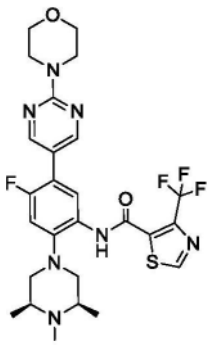
[2019] 使用3-(三氟甲基)苯甲酸(38mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,51.0mg,87%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.41(s,1H),8.67(d,J=8.2Hz,1H),8.58(d,J=1.2Hz,2H),8.18(d,J=7.8Hz,1H),8.14(s,1H),7.86(d,J=7.8Hz,1H),7.70(t,J=7.8Hz,1H),7.03(d,J=11.2Hz,1H),3.91-3.85(m,4H),3.83-3.77(m,4H),2.91(br d,J=11.0Hz,2H),2.71(t,J=11.0Hz,2H),2.49-2.40(m,2H),2.37(s,3H),1.17(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$573.3。

[2020] 实施例187:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酰胺

[2021] 

[2022] 使用4-三氟甲基-嘧啶-5-羧酸(38mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,39.0mg,65%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.50(s,1H),9.15(s,1H),8.83(s,1H),8.61-8.54(m,3H),7.06(d,J=11.1Hz,1H),3.90-3.85(m,4H),3.83-3.78(m,4H),2.81(br d,J=10.9Hz,2H),2.65(br t,J=10.8Hz,2H),2.33-2.21(m,5H),1.12(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$575.4。

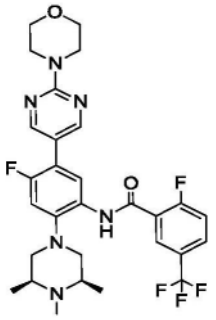
[2023] 实施例188:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[2024] 

[2025] 使用4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸(39mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-

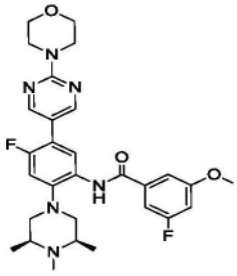
5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,42.3mg,72%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.19(br s,1H),8.94(s,1H),8.60-8.54(m,3H),7.07(d,J=11.1Hz,1H),3.92-3.84(m,4H),3.83-3.77(m,4H),2.82(br d,J=10.8Hz,2H),2.66(br t,J=10.8Hz,2H),2.43-2.30(m,5H),1.14(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$580.3。

[2026] 实施例189:2-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2027] 

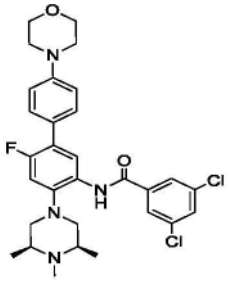
[2028] 使用2-氟-5-(三氟甲基)苯甲酸(42mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(浅米色固体,53.6mg,89%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.84(br d,J=12.7Hz,1H),8.73(d,J=8.3Hz,1H),8.59(d,J=1.1Hz,2H),8.54(dd,J=2.0,6.9Hz,1H),7.86-7.80(m,1H),7.38(dd,J=8.9,10.9Hz,1H),7.05(d,J=11.2Hz,1H),3.91-3.86(m,4H),3.83-3.77(m,4H),2.89(br d,J=10.8Hz,2H),2.67(br t,J=10.8Hz,2H),2.53-2.45(m,2H),2.38(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$591.4。

[2029] 实施例190:3-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-甲氧基苯甲酰胺

[2030] 

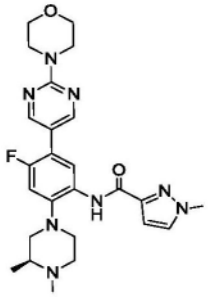
[2031] 使用3-氟-5-甲氧基苯甲酸(34mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,48.4mg,87%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.20(s,1H),8.63(d,J=8.2Hz,1H),8.57(s,2H),7.28(br s,1H),7.16(br d,J=8.7Hz,1H),7.01(d,J=11.2Hz,1H),6.83(td,J=2.1,10.1Hz,1H),3.90(s,3H),3.89-3.85(m,4H),3.82-3.78(m,4H),2.90(br d,J=11.0Hz,2H),2.68(t,J=10.9Hz,2H),2.49-2.39(m,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$553.4。

[2032] 实施例191:3,5-二氯-N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[2033] 

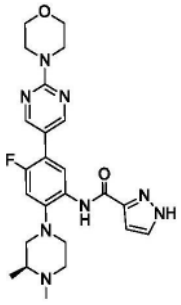
[2034] 使用3,5-二氯苯甲酸(38mg,0.2mmol)代替4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺作为苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(浅米色固体,43.1mg,75%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.30(s,1H),8.63(d,J=8.3Hz,1H),7.80(d,J=1.7Hz,2H),7.59-7.51(m,3H),7.02-6.94(m,3H),3.93-3.85(m,4H),3.28-3.18(m,4H),2.90(br d,J=11.0Hz,2H),2.71(t,J=10.9Hz,2H),2.52-2.41(m,2H),2.38(s,3H),1.18(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$571.3。

[2035] 实施例192:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吡唑-3-甲酰胺

[2036] 

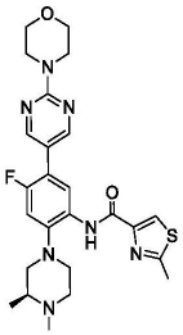
[2037] 使用1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸作为酰化剂,以类似于上述实施例78的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.75(br s,1H),8.55(br s,2H),8.47-8.41(m,1H),7.90(br s,1H),7.30-7.21(m,1H),6.77(br s,1H),3.97(br s,3H),3.79-3.75(m,4H),3.71-3.68(m,4H),2.91(br s,5H),2.29(br s,3H),1.04(br s,3H);LCMS[M+H]+:495.4。

[2038] 实施例193:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2039] 

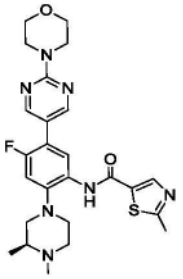
[2040] 使用1H-吡唑-3-羧酸代替3-(三氟甲基)吡唑-4-羧酸,以类似于上述实施例78的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=13.70-13.36(m,1H),9.72(br s,1H),8.56(br s,2H),8.48(br d,J=4.0Hz,1H),7.93(br s,1H),7.25(br d,J=11.1Hz,1H),6.80(br s,1H),3.80-3.76(m,4H),3.71-3.67(m,4H),2.97-2.85(m,5H),2.28(br s,3H),1.03(br s,3H);LCMS[M+H]+:481.4。

[2041] 实施例194:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[2042] 

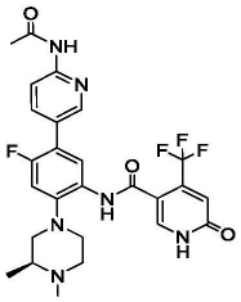
[2043] 使用2-甲基-1,3-噻唑-4-羧酸盐酸盐作为羧酸酰化剂,以类似于上述实施例78的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=10.27(s,1H),8.56(s,2H),8.50(d,J=8.6Hz,1H),8.32(s,1H),7.28(d,J=11.6Hz,1H),3.79-3.76(m,4H),3.71-3.68(m,4H),2.95-2.87(m,4H),2.78(s,3H),2.56(br d,J=11.1Hz,4H),2.29(s,3H),1.04(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:512.2。

[2044] 实施例195:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺

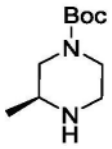
[2045] 

[2046] 使用2-甲基-1,3-噻唑-5-羧酸作为酰化剂,以类似于上述实施例78的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.59(s,1H),8.48(s,2H),8.31(br s,1H),7.69(d,J=8.6Hz,1H),7.03(d,J=12.3Hz,1H),3.70-3.67(m,4H),3.62-3.59(m,4H),2.99-2.90(m,2H),2.79-2.68(m,2H),2.64(s,3H),2.27-2.21(m,1H),2.13(s,3H),0.89(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:512.2。

[2047] 实施例196:N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

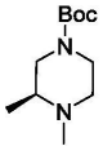
[2048] 

[2049] 步骤1:(S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[2050] 

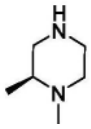
[2051] 向2-甲基哌嗪(10g,100mmol,1当量)的乙醇(200mL)搅拌溶液中加入DIPEA(43.5mL,250mmol),并将反应混合物搅拌10分钟。在0℃下,向其加入Boc酸酐(21.8mL,100mmol,1当量),将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过TLC监测反应进程,表明形成非极性斑点。将反应混合物浓缩并溶于DCM(200mL),然后用水(2×80mL)洗涤,接着用盐水溶液洗涤。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,减压浓缩,以得到粗品(S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(20g,粗产率100%),为黄色液体。TLC:MeOH:DCM(0.5:9.5);R_f=0.3。

[2052] 步骤2:(S)-3,4-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[2053] 

[2054] 在0℃下,向(S)-3-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(50g,250mmol,1当量)的DCM:AcOH(10:3,500mL)搅拌溶液中加入37%HCHO(40.5mL,500mmol,2当量),将得到的反应混合物在室温下搅拌3小时。在0℃下分批加入$NaCNBH_3$(31.5g,500mmol,2当量),并将得到的反应混合物在室温下搅拌2小时。用TLC监测反应进程,表明形成非极性斑点。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化,用DCM(2×150mL)萃取。将合并的有机层用水洗涤,然后用盐水溶液洗涤,用Na_2SO_4干燥,然后减压浓缩,以得到(S)-3,4-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(55g,粗品),为无色液体。TLC系统:MeOH:DCM(1:9);R_f:0.4。

[2055] 步骤3:(S)-1,2-二甲基哌嗪

[2056] 

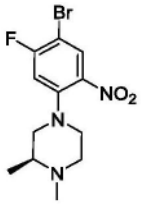
[2057] 在0℃下,向(S)-3,4-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(50g,233mol,1当量)的DCM(500mL)搅拌溶液中加入TFA(156mL,2097.3mmol,9当量),将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。用TLC监测反应进程,表明形成极点。减压蒸发反应混合物,以得到粗残余物,将其用NH_3的THF溶液碱化,然后在减压下浓缩过量的THF,然后用DCM(150mL)稀释并过滤。减压浓缩滤液,以得到粗品(S)-1,2-二甲基哌嗪(55g,粗品),为无色液体。TLC系统:MeOH:DCM(1:5);R_f:0.1。

[2058] 步骤4:1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯

[2059]

[2060] 向1-溴-2,4-二氟苯(50g,259mmol,1当量)的冷H_2SO_4(187.6mL)搅拌悬浮液中滴加浓HNO_3(165.5mL),保持内部温度20℃,然后在0℃搅拌10分钟。然后在剧烈搅拌下将反应混合物倒入乙醚(250mL)和冰水(250mL)的混合物中。分离有机层,再次用Et_2O(250mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠(2×200mL),然后饱和盐水(2×200mL)溶液洗涤。将分

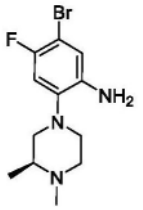
离的有机层经Na_2SO_4干燥，并在减压下浓缩，以得到粗产物，将其通过柱色谱(硅胶，100-200目)纯化，使用0-15％EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂，得到1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(52g，72％)，为黄色液体。TLC系统：EtOAc：石油醚(3:7)；R_f：0.4。

[2061] 

[2062] 步骤5：(S)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪

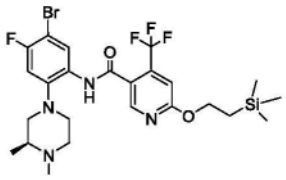
[2063] 在氩气下，在20分钟内向(S)-1,2-二甲基哌嗪(45g，190.6mmol，1当量)的EtOH(450mL)搅拌溶液中加入TEA(106.9mL，762.7mmol，4当量)，然后如下通过在室温和氩气氛下加入1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(47.8g，286.0mmol，1.5当量)并加热至85℃达16小时。TLC分析表明形成极性较小的斑点，然后将反应混合物冷却至室温并减压蒸发溶剂，以得到粗产物，通过柱色谱(硅胶，100-200目)纯化，使用0-30％EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂，以得到(S)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪(42g，92％)，为黄色固体。LCMS：[M+H]+332.0。

[2064] 步骤6：(S)-5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯胺

[2065] 

[2066] 在室温和氩气氛下，向(S)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2-二甲基哌嗪(32g，96.67mmol，1当量)的EtOH：水(1:1)搅拌溶液中加入NH_4Cl(31g，96.67mmol，6当量)，然后加入Fe粉末(32.3g，96.67mmol，6当量)，并加热至80℃达16小时。TLC分析表明形成极性斑点，然后将反应混合物冷却至室温，然后通过硅藻土垫过滤并用MeOH(2×100mL)洗涤。将滤液减压浓缩，以得到粗产物。粗化合物通过柱色谱(中性氧化铝)纯化，使用100％DCM作为洗脱剂，得到(S)-5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯胺(10.5g，48％产率)，为浅黄色半固体。LCMS：[M+H]+302.17。

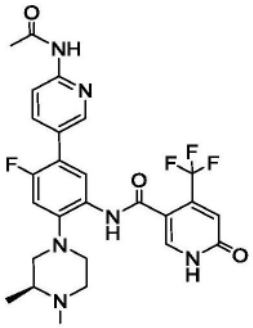
[2067] 步骤7：(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[2068] 

[2069] 在室温下和N_2下，将丙基膦酸酐溶液(2.81ml，4.71mmol)滴加到(S)-5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯胺(0.890g，2.95mmol)和吡啶(0.949ml，11.78mmol)的混合物的无水四氢呋喃(THF)(14.73ml)溶液中。搅拌1.5小时后，得到浅黄色溶液。然后加入固体的(S)-5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯胺(0.890g，2.95mmol)，将反应混合物在50℃加热。将粗产物冷却至室温，去除THF，将残余物在乙酸乙酯(25mL)和碳酸氢钠饱和溶液

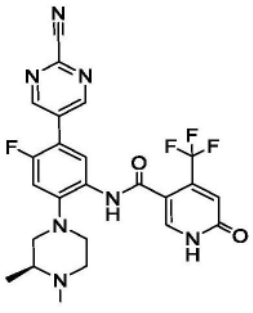
(25mL)之间分配。分离有机相,水相用另外的乙酸乙酯(25mL)萃取。将溶剂真空蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶快速柱色谱(0-100%,89%CH_2Cl_2,10%MeOH,1%NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化,以得到所需化合物(1.36g,89%)。LCMS[M+1]$^+$=591.22g/mol。

[2070] 步骤8:N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2071] 

[2072] 在5mL微波小瓶中,将2-乙酰氨基吡啶-5-硼酸频哪醇酯(0.034g,0.131mmol),(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.05183g,0.088mmol),双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(6.20mg,8.76μmol)和磷酸三钾试剂级(0.037g,0.175mmol)溶于水(0.175ml)/1,4-二噁烷(1.577ml)(9:1混合物)中,以得到白色悬浮液。将悬浮液搅拌5分钟,脱气,用N_2吹扫,并在110℃下微波加热60分钟。蒸发溶剂并加入15mL CH_2Cl_2。将悬浮液超声处理并从水(15mL)中萃取。将溶剂真空蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶快速柱色谱(0-100%,89%CH_2Cl_2,10%MeOH,1%NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化,以得到保护的中间体。将产物溶于2mL DCM中,并加入三氟乙酸(0.101ml,1.314mmol)。将紫色溶液搅拌1小时,蒸发溶剂。使用阳离子交换柱纯化残余物,用MeOH:NH_4OH洗脱。^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d4)δ8.37(s,1H),8.08(d,J=8.6Hz,1H),7.87(s,1H),7.84(d,J=7.7Hz,2H),7.00(d,J=12.1Hz,1H),6.81(s,1H),3.02(dq,J=11.6,2.0Hz,1H),2.97(dt,J=11.6,2.2Hz,1H),2.87-2.80(m,2H),2.50-2.42(m,2H),2.32(ddd,J=9.4,6.4,2.7Hz,1H),2.27(s,3H),2.10(s,3H),1.03(d,J=6.3Hz,3H);LCMS[M+1]+=547.28。

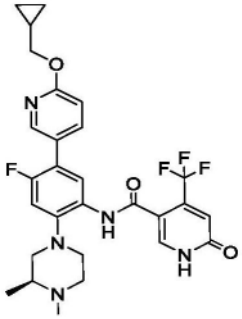
[2073] 实施例197:N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2074] 

[2075] 使用2-氰基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯代替2-乙酰氨基吡啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例196的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ9.14(d,J=0.7Hz,2H),8.05(d,J=8.1Hz,1H),7.97(s,1H),7.18(d,J=12.2Hz,1H),6.92(s,J=4.4Hz,1H),3.21-3.17(m,1H),3.14(dt,J=12.0,2.7Hz,1H),2.98-2.91(m,2H),2.61-2.52(m,2H),

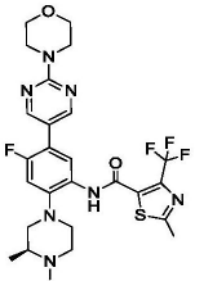
2.42(ddd,J＝9.6,6.3,2.9Hz,1H),1.13(d,J＝6.4Hz,3H);LCMS[M+1]+＝516.29。

[2076] 实施例198:N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2077] 

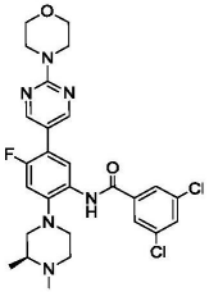
[2078] 使用2-氰基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯代替2-乙酰氨基吡啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例196的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.17(s,1H),7.86(s,1H),7.81(d,J＝8.2Hz,1H),7.76(dq,J＝8.7,0.8Hz,1H),6.99(d,J＝12.0Hz,1H),6.82(s,1H),6.78(d,J＝8.6Hz,1H),4.05(d,J＝7.1Hz,2H),3.01(dq,J＝11.3,2.0Hz,1H),2.96(dt,J＝11.4,2.1Hz,1H),2.87-2.82(m,2H),2.49-2.42(m,2H),2.33(ddd,J＝9.6,6.5,3.0Hz,1H),2.28(s,2H),1.21(ddd,J＝12.9,7.7,4.1Hz,1H),1.03(d,J＝6.3Hz,3H),0.53-0.49(m,2H),0.27(q,J＝4.7Hz,2H);LCMS[M+1]+＝560.30。

[2079] 实施例199:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[2080] 

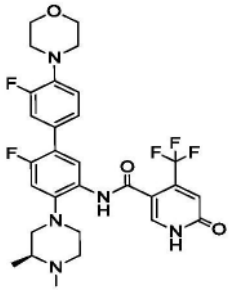
[2081] 使用2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-碳酰氯作为酰化剂,根据类似于实施例78的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.96(s,1H),8.46(s,2H),7.70(br d,J＝7.0Hz,1H),7.05(br d,J＝11.5Hz,1H),3.71-3.67(m,4H),3.63-3.59(m,4H),2.98-2.86(m,2H),2.81-2.67(m,5H),2.36(br t,J＝10.5Hz,1H),2.31-2.24(m,1H),2.19-2.12(m,4H),0.93(d,J＝6.1Hz,3H);LCMS[M+H]+:580.2。

[2082] 实施例200:3,5-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[2083] 

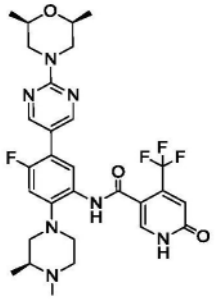
[2084] 用3,5-二氯苯甲酸作为酰化剂,使用类似于实施例78的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.79(s,1H),8.49(d,J=1.1Hz,2H),7.92-7.80(m,3H),7.73(d,J=8.6Hz,1H),7.05(d,J=12.3Hz,1H),3.71-3.66(m,4H),3.63-3.59(m,5H),2.96(br t,J=9.0Hz,2H),2.82-2.66(m,2H),2.20(dt,J=2.8,11.0Hz,1H),2.16-2.07(m,4H),0.90(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]+:559.1。

[2085] 实施例201:N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2086] 

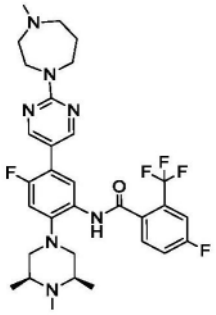
[2087] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和3-氟-4-吗啉苯硼酸(45mg,0.2mmol),通过类似于实施例40的方法制备标题化合物(棕色固体,37.4mg,61%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.97(s,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.33(d,J=8.7Hz,1H),7.30(d,J=14.2Hz,1H),7.12(t,J=8.7Hz,1H),7.05(d,J=12.4Hz,1H),6.93(s,1H),3.92-3.83(m,4H),3.18-3.11(m,4H),3.08(br d,J=10.9Hz,2H),2.69-2.54(m,4H),2.40(s,3H),1.19(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$606.3。

[2088] 实施例202:N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2089] 

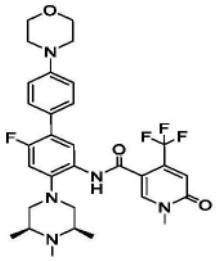
[2090] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49.1mg,0.1mmol)和(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(47mg,0.2mmol),以类似于实施例40中所述的方式制备标题化合物(浅棕色固体,48.3mg,77%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.71(s,1H),8.57(d,J=1.0Hz,2H),8.47(d,J=8.2Hz,1H),7.89(s,1H),7.06(d,J=11.1Hz,1H),7.02(s,1H),4.64(dd,J=1.5,13.2Hz,2H),3.69(ddd,J=2.4,6.3,10.5Hz,2H),3.02-2.87(m,3H),2.83(br d,J=11.1Hz,1H),2.68(dd,J=10.6,13.2Hz,2H),2.61(br t,J=10.6Hz,1H),2.42-2.32(m,4H),2.28-2.18(m,1H),1.30(d,J=6.2Hz,6H),1.11(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$604.3。

[2091] 实施例203:4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

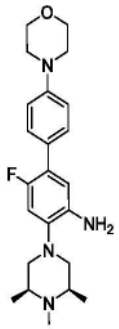
[2092] 

[2093] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(48mg,0.3mmol)和1-甲基高哌嗪(0.039mL,0.315mmol)的混合物的EtOH(2mL)溶液中加入三乙胺(0.070mL,0.5mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌1.5小时。去除溶剂,以得到粗品(2-(4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)嘧啶-5-基)硼酸,为黄色油状物。LCMS[M+H]+237.4。使用粗品(2-(4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),使用类似于实施例29的方法制备标题化合物(灰白色固体,31.4mg,50%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.60-8.52(m,4H),7.66(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.50(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.38(dt,J=2.3,8.1Hz,1H),7.00(d,J=11.1Hz,1H),4.02-3.95(m,2H),3.87(t,J=6.4Hz,2H),2.83(br d,J=11.0Hz,2H),2.76-2.69(m,2H),2.65-2.56(m,4H),2.40(s,3H),2.30-2.18(m,5H),2.08-2.00(m,2H),1.10(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$618.6。

[2094] 实施例204:N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2095] 

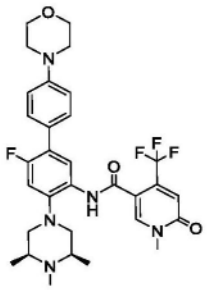
[2096] 步骤1:6-氟-4'-吗啉-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-胺的制备

[2097] 

[2098] 向装有5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(1.265g,4mmol),4-(吗啉)苯硼酸(1.242g,6.0mmol)和Pd(dppf)Cl_2(220mg,0.3mmol,7.5mol%)的20mL微波小瓶中加入二噁烷(12mL),然后加入1M K_3PO_4水溶液(6mL,6mmol)。将所得混合物在微波中在110℃下照射2小时。用饱和盐水(20mL)洗涤淬灭后,用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的萃

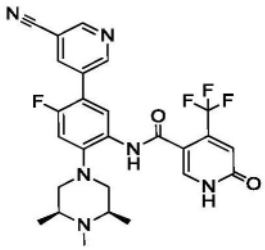
取物浓缩并通过Biotage SNAP KP-Sil 50g(梯度:EtOAc/己烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-8%)纯化。显示产物的级分得到浅褐色透明针状晶体(1.320g,产率82%)的所需产物。LCMS $[M+H]^+$399.3。

[2099] 步骤2:N-(6-氟-4'-吗啉-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2100] 

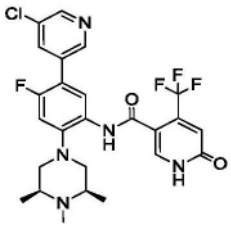
[2101] 使用1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(44mg,0.2mmol)和6-氟-4'-吗啉-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-胺(40mg,0.1mmol),通过类似于实施例34的方法制备标题化合物(黄色固体,19.9mg,32%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.71(s,1H),8.48(d,J=8.3Hz,1H),7.87(s,1H),7.52(d,J=7.5Hz,2H),7.02-6.94(m,4H),3.92-3.85(m,4H),3.64(s,3H),3.26-3.19(m,4H),2.81(br d,J=11.0Hz,2H),2.65(br t,J=10.8Hz,2H),2.33(s,5H),1.13(d,J=6.2Hz,6H);LCMS $[M+H]^+$ 602.4。

[2102] 实施例205:N-[5-(5-氰基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2103] 

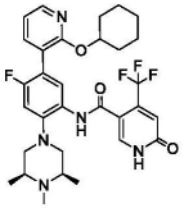
[2104] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol),3-氰基吡啶-5-硼酸频哪醇酯(19.00mg,0.083mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(12.10mg,0.017mmol),使用类似于实施例39中所述的方法制备标题化合物,以在甲硅烷氧基中间体脱保护后得到25.5mg(最后步骤产率为94%)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=9.15-8.83(m,2H),8.52-8.30(m,1H),8.14-7.90(m,2H),7.27-7.08(m,1H),7.02-6.85(m,1H),3.20-3.10(m,2H),2.77-2.57(m,4H),2.50-2.37(m,3H),1.26-1.15(m,6H);LCMS $[M+H]^+$529.2。

[2105] 实施例206:N-[5-(5-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2106] 

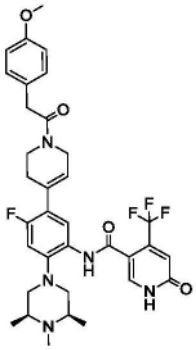
[2107] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol),3-氯吡啶-5-硼酸(19.49mg,0.124mmol),以类似于实施例39的方法得到甲硅烷氧基中间体,使用TFA将其脱保护,并通过标准方法纯化,以得到标题化合物(89%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.73-8.65(m,1H),8.61-8.52(m,1H),8.15-8.07(m,1H),8.01-7.94(m,2H),7.21-7.09(m,1H),6.96-6.91(m,1H),3.20-3.08(m,2H),2.71-2.62(m,4H),2.47-2.40(m,3H),1.20(br d,J=4.9Hz,6H);LCMS[M+H]+538.2。

[2108] 实施例207:N-[5-(2-环己基氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2109] 

[2110] 以类似于实施例39的方法,使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol)和2-环己氧基吡啶-3-硼酸频哪醇酯(37.6mg,0.124mmol)。用TFA使N-(5-(2-(环己基氧基)吡啶-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺中间体脱保护,并通过标准方法纯化,以得到标题化合物,最后步骤产率为97%。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.20-8.07(m,1H),8.03-7.80(m,2H),7.74-7.62(m,1H),7.14-6.97(m,2H),6.96-6.89(m,1H),5.19-5.05(m,1H),3.17-3.04(m,2H),2.75-2.57(m,4H),2.52-2.35(m,3H),2.00-1.89(m,2H),1.79-1.68(m,2H),1.62-1.51(m,3H),1.49-1.40(m,2H),1.38-1.28(m,2H),1.27-1.14(m,6H);LCMS[M+H]+602.5。

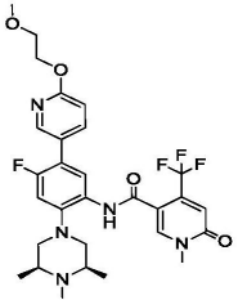
[2111] 实施例208:N-[4-氟-5-[1-[2-(4-甲氧基苯基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2112] 

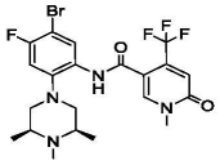
[2113] 在室温下,N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌

嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol,得自实施例148)和N,N-二异丙基乙胺(0.021ml,0.118mmol)的DCM(3ml)溶液中加入4-甲氧基苯基乙酰氯(9.75μl,0.065mmol)。乳状反应混合物变成澄清溶液。在室温下搅拌。在室温下20分钟后观察到原料完全消失并形成所需产物。此时后处理反应,并使用标准方法纯化,以得到标题化合物(31.5mg,77%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.89-7.77(m,1H),7.66-7.55(m,1H),7.15-7.01(m,2H),6.88-6.75(m,4H),5.96-5.75(m,1H),4.19-4.09(m,2H),3.72-3.59(m,7H),2.97-2.85(m,2H),2.54-2.39(m,5H),2.30-2.23(m,4H),1.09-1.03(m,6H);LCMS[M+H]+656.6。

[2114] 实施例209:N-[4-氟-5-[6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

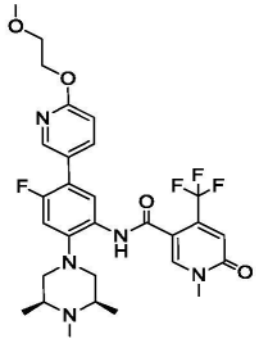
[2115] 

[2116] 步骤1:N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备

[2117] 

[2118] N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(505mg,1mmol)的DMF(10mL)溶液中加入碳酸铯(326mg,1mmol)。在室温下搅拌10分钟后,加入碘甲烷(68μL,1.1mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。然后在搅拌下缓慢加入H_2O(50mL)并形成大量白色沉淀。在室温下搅拌10分钟后,将其过滤并用H_2O(10mL)洗涤,然后干燥,以得到标题化合物,为浅米色固体(417mg,78%)。LCMS[M+H]$^+$519.2。

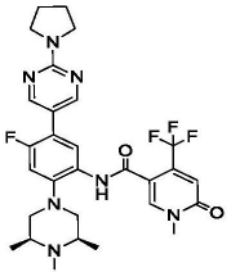
[2119] 步骤2:N-[4-氟-5-[6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2120] 

[2121] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧

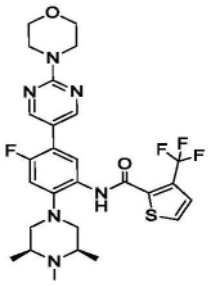
代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(51.9mg,0.1mmol)和2-(2-(甲氧基乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(56mg,0.2mmol),以类似于实施例31中所述的Suzuki偶联方法制备标题化合物(灰色固体,41.2mg,67%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.71(s,1H),8.47(d,J=8.2Hz,1H),8.35(s,1H),7.87(s,1H),7.78(br d,J=8.7Hz,1H),7.02(d,J=10.4Hz,1H),6.97(s,1H),6.88(d,J=8.7Hz,1H),4.57-4.49(m,2H),3.81-3.74(m,2H),3.64(s,3H),3.46(s,3H),2.81(br d,J=11.0Hz,2H),2.64(br t,J=10.8Hz,2H),2.37-2.27(m,5H),1.13(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$592.4。

[2122] 实施例210:N-[4-氟-5-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2123] 

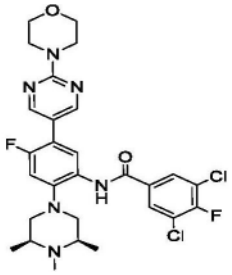
[2124] 用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(51.9mg,0.1mmol)和2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(55mg,0.2mmol),使用类似于实施例29的方法制备标题化合物(灰色固体,50.6mg,84%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.72(s,1H),8.54(s,2H),8.45(d,J=8.1Hz,1H),7.88(s,1H),7.01(d,J=10.5Hz,1H),6.97(s,1H),3.68-3.60(m,7H),2.80(br d,J=10.9Hz,2H),2.63(br t,J=10.8Hz,2H),2.37-2.26(m,5H),2.08-1.99(m,4H),1.13(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$588.4。

[2125] 实施例211:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酰胺

[2126] 

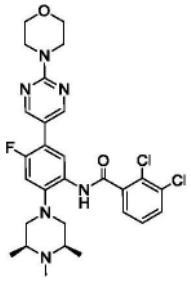
[2127] 使用4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-羧酸(39mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34制备标题化合物(米色固体,36.1mg,62%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.13(s,1H),8.58(d,J=8.3Hz,1H),8.56(d,J=1.2Hz,2H),7.54(d,J=5.1Hz,1H),7.36(d,J=5.3Hz,1H),7.04(d,J=11.2Hz,1H),3.90-3.83(m,4H),3.83-3.76(m,4H),2.85(br d,J=10.8Hz,2H),2.65(t,J=10.9Hz,2H),2.46-2.37(m,2H),2.34(s,3H),1.14(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$579.3。

[2128] 实施例212:3,5-二氯-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[2129] 

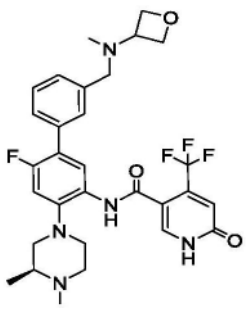
[2130] 使用3,5-二氯-4-氟苯甲酸(42mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34中所述的方式制备标题化合物(米色固体,49.8mg,83%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.25(s,1H),8.58-8.54(m,3H),7.88(d,J=6.0Hz,2H),7.02(d,J=11.1Hz,1H),3.91-3.85(m,4H),3.82-3.78(m,4H),2.89(br d,J=11.0Hz,2H),2.71(t,J=10.9Hz,2H),2.47-2.40(m,2H),2.38(s,3H),1.18(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$591.3。

[2131] 实施例213:2,3-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[2132] 

[2133] 使用2,3-二氯苯甲酸(38mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,45.5mg,77%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.91(s,1H),8.63(d,J=8.2Hz,1H),8.58(s,2H),7.60(dd,J=8.0,9.1Hz,1H),7.61(dd,J=7.9,12.2Hz,1H),7.36(t,J=7.8Hz,1H),7.01(d,J=11.2Hz,1H),3.91-3.85(m,4H),3.82-3.78(m,4H),2.88(br d,J=11.0Hz,2H),2.64(t,J=10.9Hz,2H),2.39-2.29(m,5H),1.13(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$573.3。

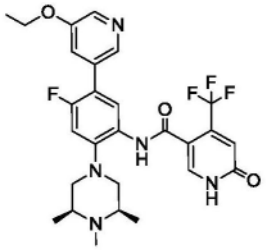
[2134] 实施例214:N-[4-氟-5-[3-[[甲基(氧杂环丁-3-基)氨基]甲基]苯基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2135] 

[2136] 将(S)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-甲酰基-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(116mg,0.225mmol),(S)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-甲酰基-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢

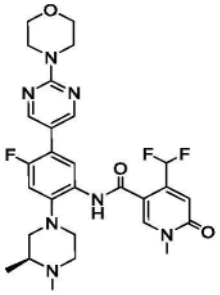
吡啶-3-甲酰胺(116mg,0.225mmol)和99.8%冰醋酸(53.9mg,0.898mmol)在无水DCE中混合。获得混浊溶液。5-10分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(143mg,0.674mmol),将反应混合物在室温下搅拌过夜。LCMS显示原料完全消失并形成所需产物。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭。分离有机相,水相用DCM萃取,合并的有机相用盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到粗产物。使用硅胶色谱(4G柱)纯化产物,用含有0-6%DCM的DCM洗脱。合并合适的级分并浓缩,以得到所需产物,为白色泡沫(71mg,51%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.25-8.19(m,1H),7.95-7.87(m,1H),7.86-7.79(m,1H),7.44-7.41(m,1H),7.40-7.37(m,1H),7.37-7.32(m,1H),7.29-7.24(m,1H),7.07-7.01(m,1H),6.86-6.81(m,1H),4.56-4.51(m,2H),4.50-4.45(m,2H),3.70-3.58(m,1H),3.47-3.39(m,2H),3.31-3.25(m,1H),3.18-3.10(m,2H),3.04-2.91(m,3H),2.78-2.68(m,1H),2.68-2.58(m,3H),2.09-1.98(m,3H),1.24-1.21(m,3H);LCMS[M+H]+588。

[2137] 实施例215:N-[5-(5-乙氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2138] 

[2139] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(30mg,0.050mmol),3-(环丙基甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(27.3mg,0.099mmol),以类似于实施例39的方法得到中间体N-(5-(5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺,使用TFA将其脱保护,并用标准方法纯化,以得到标题化合物(5.0mg,最后步骤的产率=71%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.22-8.17(m,1H),8.16-8.08(m,1H),7.93-7.88(m,1H),7.87-7.80(m,1H),7.50-7.44(m,1H),7.10-7.00(m,1H),6.86-6.79(m,1H),3.90-3.83(m,2H),3.16-3.08(m,2H),3.01-2.81(m,2H),2.73-2.65(m,2H),2.63-2.43(m,3H),1.23-1.18(m,7H),0.59-0.52(m,2H),0.33-0.27(m,2H);LCMS[M+H]+574.6。

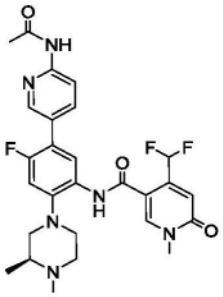
[2140] 实施例216:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[2141] 

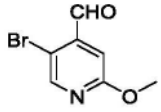
[2142] 使用1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸作为酰化剂,以类似于上述实施例78的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.40(s,1H),8.45

(s,2H),8.23(s,1H),7.67(d,J=8.7Hz,1H),7.02(d,J=12.2Hz,1H),6.80(s,1H),3.71-3.66(m,4H),3.63-3.59(m,4H),3.46(s,3H),3.01-2.91(m,2H),2.78-2.66(m,2H),2.35-2.27(m,2H),2.20-2.09(m,4H),0.90(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:590.3。

[2143] 实施例217:N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

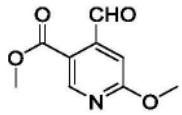
[2144] 

[2145] 步骤1:5-溴-2-甲氧基异烟醛

[2146] 

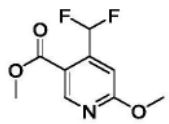
[2147] 在-78℃下,向DiPA(30.6mL,212.76mmol,2当量)的无水THF(100mL)溶液中加入正丁基锂(2.5M在正己烷中,84.8mL,212.76mmol,2当量),并允许在30分钟内升温至-30℃。在-78℃和氩气氛下,向新制备的LDA中加入5-溴-2-甲氧基吡啶精确质量:186.96(2×20g,106.38mmol,1当量)的无水THF(400mL)溶液,并保持在相同温度下1小时,然后滴加DMF(15.7mL,212.76mmol,2当量,并在相同温度下搅拌10分钟。TLC分析表明形成极性斑点。然后,将反应混合物用饱和NH_4Cl(150mL)淬灭并用EtOAc(2×200ml)萃取并用水和盐水洗涤。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并减压浓缩,以得到5-溴-2-甲氧基吡啶的粗产物。TLC:10%EtOAc的石油醚溶液;R_f:0.6。

[2148] 步骤2:4-甲酰基-6-甲氧基烟酸甲酯

[2149] 

[2150] 在室温下,在用氩气脱气10分钟的钢贮罐中,向搅拌的5-溴-2-甲氧基吡啶(2×20g,93.45mmol,1当量)的甲醇(200mL)溶液中加入TEA(65.27ml,462.27mmol,5当量),然后加入$Pd_2(dppf)Cl_2$DCM(2.28g,2.8mmol,0.03当量),并将反应混合物在250Psi(CO气体)下加热至70℃达16小时。TLC分析表明形成极性斑点。将反应混合物通过硅藻土床过滤,用甲醇洗涤;然后减压蒸发滤液。将粗化合物通过硅胶柱色谱(230-400目)纯化,使用0-5%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到4-甲酰基-6-甲氧基烟酸甲酯(8.2g,43.9%),为灰白色固体。TLC系统:20%EtOAc的石油醚溶液;R_f:0.6。

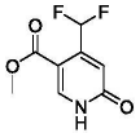
[2151] 步骤3:4-(二氟甲基)-6-甲氧基烟酸甲酯

[2152] 

[2153] 在-78℃和氩气下,向4-甲酰基-6-甲氧基烟酸甲酯(2×8g,41.0mmol,1当量)的

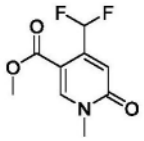
DCM(80mL)搅拌溶液中加入DAST(10.8mL,81.98mmol,2当量),然后缓慢升温至0℃。室温并搅拌16小时。TLC分析表明形成极性较小的斑点。将反应混合物冷却至0℃,用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,用DCM(2×200ml)萃取,并用水(2×100mL)和盐水(2×100mL)洗涤。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并减压浓缩,以得到4-(二氟甲基)-6-甲氧基烟酸甲酯(8g,粗品)的粗产物,为灰白色固体。粗产物无需进一步纯化即可使用。TLC:20%EtOAc的石油醚溶液;R_f:0.7。

[2154] 步骤4:4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯

[2155] 

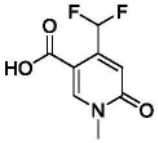
[2156] 在室温和氩气下,向4-(二氟甲基)-6-甲氧基烟酸甲酯(16g,73.7mmol,1当量)的ACN(160mL)搅拌溶液中滴加NaI(33.13g,22.1mmol,2当量),然后加入TMS-Cl(28.1mL,22.1mmol,3当量),然后缓慢升温至80℃并搅拌2小时。TLC分析表明形成极性斑点。将反应混合物冷却至室温并倒入冰水中。分离产物,得到4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(14g,78.6%),为灰白色固体。粗产物无需进一步纯化即可使用。TLC:70%EtOAc的石油醚溶液;R_f:0.3。

[2157] 步骤5:4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯

[2158] 

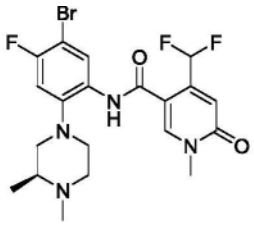
[2159] 在室温和氩气下。向4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(14g,68.96mmol,1当量)的DMF(140mL)搅拌溶液中滴加Cs_2CO_3(33.62g,103.44mmol,1.5当量),然后滴加CH_3I(4.16mL,82.69mmol,1.2当量),然后搅拌1小时。TLC分析表明形成极性较小的斑点。将反应混合物在室温下倒入冰水中。通过抽滤收集固体并在真空下干燥,以得到4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(13g,87.2%),为灰白色固体。粗产物无需进一步纯化即可使用。TLC:5%EtOAc的石油醚溶液;R_f:0.6。

[2160] 步骤6:4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸

[2161] 

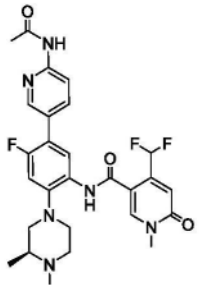
[2162] 在室温下,向4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(13g,59.9mmol,1当量)的MeOH:THF:H_2O(50mL:50mL:30mL)搅拌溶液中加入LiOH(5.02g,119.81mmol,2当量),搅拌16小时。TLC分析表明极性斑点的形成。减压蒸发溶剂,将反应混合物冷却至0℃,用2N HCl酸化,用EtOAc(2×200mL)萃取并用水(2×100mL)和盐水(2×100mL)洗涤。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并减压浓缩,以得到粗产物。将粗产物用正戊烷洗涤,以得到纯的4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(10g,82.6%),为灰白色固体。LCMS:[M+H]+:203.95。

[2163] 步骤7:(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2164] 

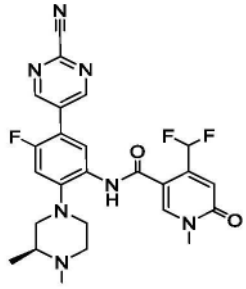
[2165] 在氩气氛下，向4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(8g，39.40mmol，1当量)的DMF(80mL)搅拌溶液中加入DIPEA(21.7mL，118.2mmol，3当量)，HATU(44.9g，118.2mmol，3当量)，然后在0℃下加入(S)-5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯胺(11.94g，39.4mmol，1当量，实施例196中所述的制剂)，然后搅拌16小时。TLC分析表明形成非极性斑点。将反应混合物用冰水(200mL)稀释，并用EtOAc(2×500mL)萃取。将有机层用盐水洗涤，用Na_2SO_4干燥，减压浓缩，以得到粗产物。粗产物通过柱色谱(中性氧化铝)纯化，使用0-5％MeOH的EtOAc溶液作为洗脱剂，以得到(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(5.5g，50％)，为淡棕色固体。LCMS:[M+H]+487.25。

[2166] 步骤8:N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[2167] 

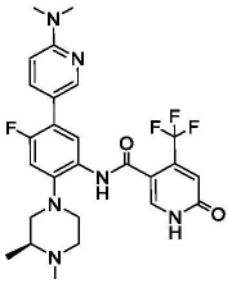
[2168] 使用2-乙酰氨基吡啶-5-硼酸频哪醇酯和(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺，通过类似于实施例100的最后步骤中所述的方法制备标题化合物，以得到标题化合物，使用标准方法纯化。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.47(s,1H),8.30(s,1H),8.17(d,J＝8.6Hz,1H),7.95(d,J＝9.6Hz,1H),7.83(d,J＝8.3Hz,1H),7.28(t,J＝55.1Hz,1H),7.09(d,J＝12.1Hz,1H),6.82(s,1H),3.65(s,3H),3.14(dd,J＝11.7,2.2Hz,1H),3.08(d,J＝11.6Hz,1H),2.93(ddd,J＝11.6,10.0,2.4Hz,2H),2.52(ddd,J＝14.1,13.6,6.3Hz,2H),2.41-2.36(m,1H),2.35(s,3H),2.20(s,3H),1.11(d,J＝6.3Hz,3H);LCMS[M+1]+＝543.30。

[2169] 实施例218:N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[2170] 

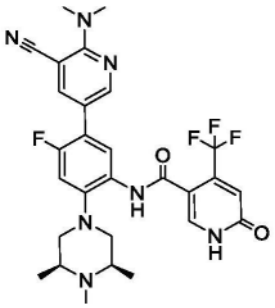
[2171] 在最后步骤中使用2-氰基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺,使用类似于实施例217的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ9.04(s,2H),8.19(s,1H),7.85(d,J=8.2Hz,1H),7.25(d,J=55.0Hz,1H),7.07(d,J=12.6Hz,1H),6.72(s,1H),3.55(s,3H),3.11(dq,J=11.6,2.2Hz,1H),3.05(dt,J=11.9,2.4Hz,1H),2.86(t,J=11.6Hz,1H),2.82(dt,J=11.5,2.1Hz,1H),2.50-2.45(m,1H),2.42(td,J=11.4,2.9Hz,1H),2.31-2.27(m,1H),2.25(s,3H),1.01(d,J=6.3Hz,3H);LCMS[M+1]+=512.30。

[2172] 实施例219:N-[5-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2173] 

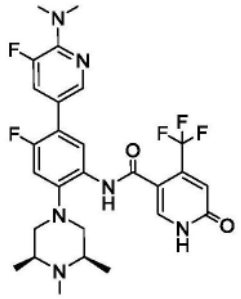
[2174] 使用6-(二甲基氨基)吡啶-3-硼酸频哪醇酯代替2-乙酰氨基吡啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例196的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.25(s,1H),7.96(s,1H),7.90(d,J=8.3Hz,1H),7.74(d,J=9.0Hz,1H),7.06(d,J=12.1Hz,1H),6.91(s,1H),6.75(d,J=9.0Hz,1H),3.12(s,6H),3.09(dq,J=11.3,1.9Hz,1H),3.04(dt,J=11.5Hz,1H),2.97-2.90(m,2H),2.55(ddd,J=11.4,10.3,3.9Hz,2H),2.44-2.40(m,1H),2.38(s,3H),1.13(d,J=6.3Hz,3H);LCMS[M+1]+=533.29。

[2175] 实施例220:N-[5-[5-氰基-6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2176] 

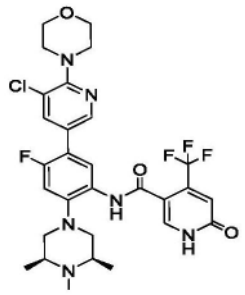
[2177] 使用3-氰基-2-(N,N-二甲基氨基)吡啶-5-硼酸频哪醇酯(0.034g,0.125mmol),N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.05033g,0.083mmol),以类似于实施例39的方法,在甲硅烷氧基偶联产物脱保护后得到38.3mg(77%产率)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.49(s,1H),8.04(d,J=1.8Hz,1H),7.96(s,1H),7.89(d,J=8.3Hz,1H),7.07(d,J=12.2Hz,1H),6.91(s,1H),3.33(s,6H),3.06(d,J=11.2Hz,2H),2.61(t,J=11.1Hz,2H),2.57-2.51(m,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+1]+=572.34。

[2178] 实施例221:N-[5-[6-(二甲基氨基)-5-氟吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2179] 

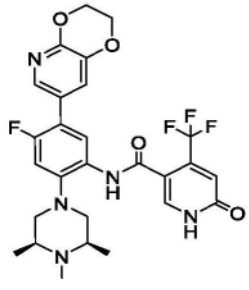
[2180] 使用2-(N,N-二甲基氨基)-3-氟吡啶-5-硼酸频哪醇酯盐酸盐(0.039g,0.129mmol),N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.05214g,0.086mmol),通过类似于实施例39的方法制备标题化合物,以得到标题化合物(14mg,29%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.12(s,1H),7.96(s,1H),7.90(d,J=8.2Hz,1H),7.55(d,J=14.9Hz,1H),7.06(d,J=12.2Hz,1H),6.91(s,1H),3.13(d,J=2.0Hz,6H),3.06(d,J=11.1Hz,2H),2.61(t,J=11.1Hz,2H),2.56(dt,J=9.8,6.5Hz,2H),2.38(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);^{19}F NMR(471MHz,MeOD)δ-63.79(s),-120.46(s),-131.66(s);LCMS[M+1]+=565.34。

[2181] 实施例222:N-[5-(5-氯-6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2182] 

[2183] 使用5-氯-6-吗啉代吡啶-3-基硼酸(0.032g,0.130mmol),N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.05251g,0.087mmol),以类似于上述实施例39的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(14mg,26%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.37(s,1H),7.96(s,1H),7.93(s,1H),7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.08(d,J=12.1Hz,1H),6.91(s,1H),3.87-3.84(m,4H),3.41-3.39(m,4H),3.07(d,J=11.2Hz,2H),2.62(t,J=11.1Hz,2H),2.55(dd,J=12.6,6.7Hz,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+1]+=623.27。

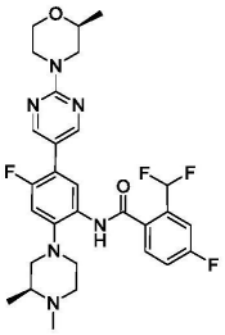
[2184] 实施例223:N-[5-(2,3-二氢-[1,4]二恶英并[2,3-b]吡啶-7-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2185] 

[2186] 除了使用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-[1,4]

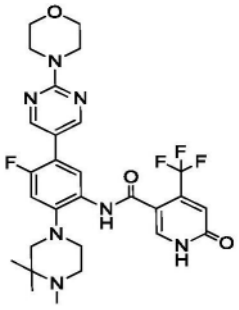
二恶英并[2,3-b]吡啶(0.033g,0.125mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.05027g,0.083mmol)外,使用类似于实施例39的方法,在甲硅烷氧基偶联的中间体脱保护后得到标题化合物(41mg,85%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.95(s,1H),7.89(d,J=7.6Hz,2H),7.50(s,1H),7.07(d,J=12.1Hz,1H),6.91(s,1H),4.49(dd,J=5.0,3.1Hz,2H),4.33(dd,J=5.0,3.1Hz,2H),3.07(d,J=11.2Hz,2H),2.62(t,J=11.1Hz,2H),2.56(dt,J=9.6,6.2Hz,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+=562.26。

[2187] 实施例224:2-(二氟甲基)-N-(2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-((S)-2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)苯基)-4-氟苯甲酰胺

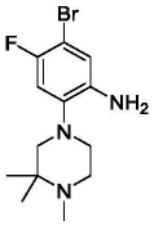
[2188] 

[2189] 使用粗品(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.555mmol+0.278mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酰胺(如实施例62中所述制备)的二噁烷(0.185mmol)溶液,根据类似于实施例31的方法制备标题化合物(甲酸盐,白色固体,46.9mg,41%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.57(br s,2H),8.36(br dd,J=1.7,2.8Hz,1H),7.96(br d,J=8.1Hz,1H),7.93-7.87(m,1H),7.56(br d,J=9.3Hz,1H),7.50-7.26(m,2H),7.19(d,J=11.9Hz,1H),4.65-4.54(m,2H),3.99(br d,J=11.6Hz,1H),3.68-3.58(m,2H),3.48-3.38(m,1H),3.31-3.25(m,2H),3.22-3.04(m,4H),2.94-2.83(m,1H),2.82-2.71(m,4H),1.37-1.30(m,3H),1.25(d,J=6.1Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$ 573.3。

[2190] 实施例225:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

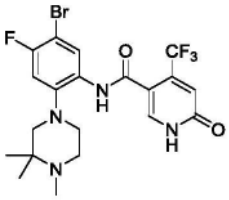
[2191] 

[2192] 步骤1:5-溴-4-氟-2-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)苯胺的制备

[2193] 

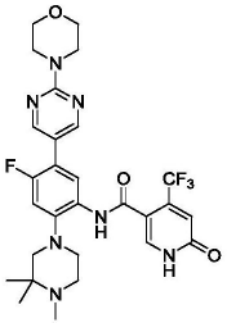
[2194] 向K_2CO_3(566mg,4.09mmol,0.525当量)的甲苯(20mL)悬浮液中加入1,2,2-三甲基-哌嗪(1.00g,7.8mmol),然后在2分钟内滴加1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(0.98mL,7.8mmol)的甲苯(3mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后在45℃下搅拌1.5小时,得到大量黄色沉淀物。用H_2O(20mL)稀释以溶解不溶性盐后,用EtOAc(20mL×2)萃取。浓缩合并的萃取物并在真空下干燥,以得到硝基中间体,为橙红色油状物。LCMS[M+H]$^+$346.2。向上述橙色油状物的MeOH(30mL)溶液中加入雷尼镍(334mg,3.9mmol)的MeOH(5mL)悬浮液,然后在2分钟内滴加一水合肼(1.14mL,23.4mmol)。添加后,将反应混合物在室温下搅拌30分钟。加入另外的雷尼镍(334mg,3.9mmol)的MeOH(5mL)溶液和一水合肼(1.14mL,23.4mmol),然后加入THF(15mL),以得到澄清溶液。将所得混合物在60℃下加热30分钟。加入另外的THF(10mL)和一水合肼(0.38mL,7.8mmol)并将其在60℃下加热30分钟。过滤后,浓缩滤液,以得到深棕色液体,通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-10%)纯化,以得到标题化合物,为米色固体(1.796g,68%)。LCMS[M+H]$^+$316.2。

[2195] 步骤2:N-(5-溴-4-氟-2-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的制备

[2196] 

[2197] 使用5-溴-4-氟-2-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)苯胺,以类似于实施例29步骤3的方法制备标题化合物(米色固体,1.303g,70%)。LCMS[M+H]$^+$505.2。

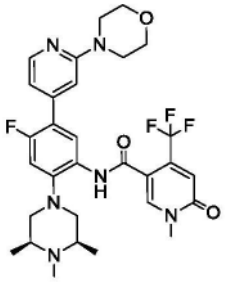
[2198] 步骤3:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺的制备

[2199] 

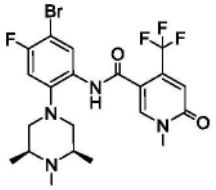
[2200] 使用N-(5-溴-4-氟-2-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(58mg,0.2mmol),使用类似于实施例31的最后步骤的方法制备标题化合物(白色固体,36.3mg,61%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.56(s,2H),8.09(s,1H),7.91(br d,J=8.2Hz,1H),

7.13(d,J＝12.1Hz,1H),6.93(s,1H),3.88-3.82(m,4H),3.80-3.74(m,4H),3.10-2.99(m,2H),2.85-2.75(m,2H),2.70(s,2H),2.33(s,3H),1.13(s,6H);LCMS[M+H]$^+$590.3。

[2201] 实施例226:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

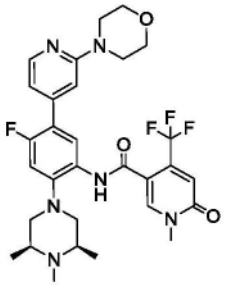
[2202] 

[2203] 步骤1:N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2204] 

[2205] 在0℃和氩气氛下,向1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(2.1g,9.50mmol,当量,来自实施例93)的DMF(30mL)搅拌溶液中加入HATU(10.83g,28.50mmol,3当量),然后加入DIPEA(5.2mL,28.50mmol,3当量)并在相同温度下搅拌15分钟。然后,在0℃下加入5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(2.99g,9.50mmol,1当量)并使其在室温下保持32小时。TLC分析表明极性斑点的形成。将反应混合物用水(300mL)稀释,并用DCM(3×100mL)萃取。用水(2×200mL)洗涤有机层,用Na_2SO_4干燥,减压浓缩,以得到粗产物。粗产物通过柱色谱(中性氧化铝)纯化,使用0-30%EtOAc的甲醇溶液作为洗脱剂,得到(1.5g,30.48%),为灰白色固体。LCMS:[M+H]+221.95。

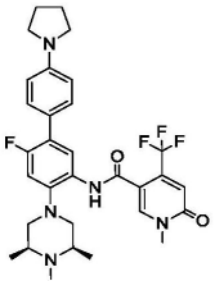
[2206] 步骤2:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2207] 

[2208] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(51.9mg,0.1mmol)和2-吗啉代吡啶-4-硼酸频哪醇酯(58mg,0.2mmol),根据类似于实施例31的方法制备标题化合物(白色固体,21.2mg,35%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝8.68(s,1H),8.51(d,J＝8.1Hz,1H),8.25(d,J＝5.1Hz,1H),7.88(s,1H),7.01(d,J＝11.4Hz,1H),6.99-6.97(m,1H),6.88(d,J＝5.1Hz,1H),6.80(s,1H),3.89-3.82(m,4H),3.65(s,3H),3.59-3.53(m,4H),2.82(br d,J＝10.9Hz,2H),

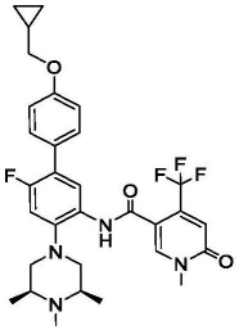
2.64(br t,J＝10.9Hz,2H),2.37-2.27(m,5H),1.14(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$603.4。

[2209] 实施例227:N-[4-氟-5-(4-吡咯烷-1-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2210] 

[2211] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(51.9mg,0.1mmol)和1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]吡咯烷(55mg,0.2mmol),以类似于实施例29的方法制备标题化合物(黄色固体,37.5mg,64%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝8.72(s,1H),8.48(d,J＝8.3Hz,1H),7.86(s,1H),7.48(br d,J＝7.5Hz,2H),7.01-6.94(m,2H),6.62(d,J＝8.7Hz,2H),3.64(s,3H),3.34(br t,J＝6.4Hz,4H),2.81(br d,J＝11.0Hz,2H),2.64(br t,J＝10.9Hz,2H),2.36-2.27(m,5H),2.07-1.99(m,4H),1.13(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$586.3。

[2212] 实施例228:N-[5-[4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

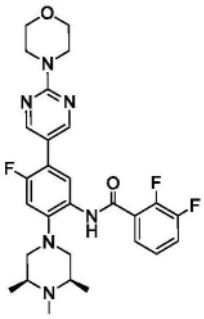
[2213] 

[2214] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(51.9mg,0.1mmol)和4-(环丙基甲氧基)苯硼酸(38mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方式制备标题化合物(白色固体,37.0mg,63%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝8.71(s,1H),8.47(d,J＝8.3Hz,1H),7.86(s,1H),7.51(d,J＝7.6Hz,2H),7.01-6.95(m,4H),3.85(d,J＝6.8Hz,2H),3.64(s,3H),2.81(br d,J＝10.9Hz,2H),2.64(t,J＝10.9Hz,2H),2.35-2.28(m,5H),1.35-1.25(m,1H),1.13(d,J＝6.2Hz,6H),0.70-0.63(m,2H),0.40-0.35(m,2H);LCMS[M+H]$^+$587.4。

[2215] 实施例229:2,3-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

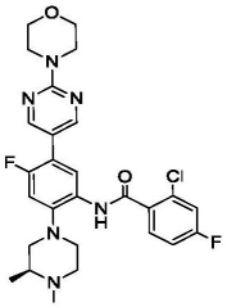
[2216] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(51.9mg,0.1mmol)和4-(环丙基甲氧基)苯硼酸(38mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方式制备标题化合物(白色固体,37.0mg,63%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝8.71(s,1H),8.47(d,J＝8.3Hz,1H),7.86(s,1H),7.51(d,J＝

7.6Hz,2H),7.01-6.95(m,4H),3.85(d,J＝6.8Hz,2H),3.64(s,3H),2.81(br d,J＝10.9Hz,2H),2.64(t,J＝10.9Hz,2H),2.35-2.28(m,5H),1.35-1.25(m,1H),1.13(d,J＝6.2Hz,6H),0.70-0.63(m,2H),0.40-0.35(m,2H);LCMS[M+H]$^+$587.4。

[2217] 

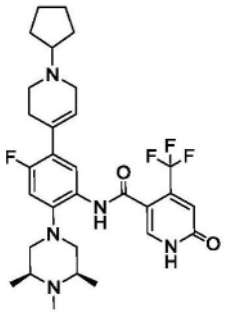
[2218] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)和2,3-二氟苯甲酰氯(19μL,0.15mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(浅米色固体,46.8mg,84%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝9.74(br d,J＝12.1Hz,1H),8.72(d,J＝8.2Hz,1H),8.58(s,2H),7.95(t,J＝7.2Hz,1H),7.43-7.36(m,1H),7.31-7.26(m,1H),7.04(d,J＝11.4Hz,1H),3.90-3.86(m,4H),3.82-3.79(m,4H),2.89(br d,J＝10.9Hz,2H),2.67(t,J＝10.8Hz,2H),2.55-2.46(m,2H),2.38(s,3H),1.16(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$541.3。

[2219] 实施例230:2-氯-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[2220] 

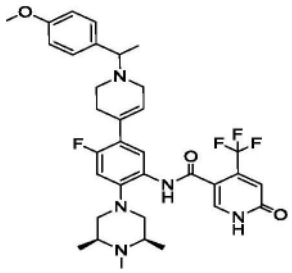
[2221] 使用(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(23mg,0.06mmol)和2-氯-4-氟苯甲酰氯(12μL,0.09mmol),以类似于实施例78的方法制备标题化合物(浅米色固体,23.6mg,70%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝9.20(s,1H),8.68(d,J＝8.2Hz,1H),8.59(s,2H),7.85(dd,J＝6.0,8.7Hz,1H),7.25(dd,J＝2.4,8.3Hz,1H),7.15(t,J＝8.2Hz,1H),7.04(d,J＝11.2Hz,1H),3.91-3.86(m,4H),3.82-3.78(m,4H),3.01-2.85(m,4H),2.60(t,J＝10.6Hz,1H),2.42(dt,J＝3.2,11.0Hz,1H),2.35(s,3H),2.26(br s,1H),1.09(d,J＝6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$543.4。

[2222] 实施例231:N-[5-(1-环戊基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2223] 

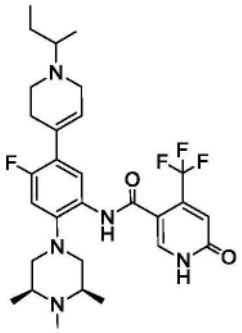
[2224] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(34mg,0.057mmol)和环戊酮(7.59μl,0.085mmol),以类似于实施例148的方法,在分离合并的产物和浓缩后得到标题化合物,为黄色粉末(28mg,77%产率)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.02-7.93(m,1H),7.84-7.75(m,1H),6.98-6.92(m,1H),6.91-6.87(m,1H),6.09-5.99(m,1H),3.43-3.38(m,2H),3.07-2.99(m,2H),2.97-2.90(m,2H),2.89-2.81(m,1H),2.68-2.62(m,2H),2.62-2.56(m,2H),2.56-2.49(m,2H),2.39-2.36(m,3H),2.09-2.01(m,2H),1.83-1.75(m,2H),1.71-1.63(m,2H),1.61-1.52(m,2H),1.18-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+576.5。

[2225] 实施例232:N-[4-氟-5-[1-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2226] 

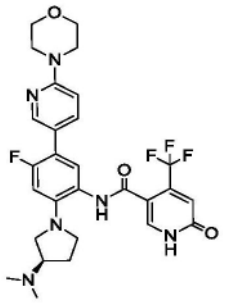
[2227] 使用类似于实施例148的方法,使用在无水THF中混合的N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(40mg,0.067mmol),4'-甲氧基苯乙酮99%(15.09mg,0.100mmol)和异丙醇钛(IV)(0.060ml,0.201mmol)。将反应混合物在75℃加热6小时。然后将反应混合物冷却至室温,依次加入EtOH(2ml)和硼氢化钠(10.14mg,0.268mmol)。然后将混合物在室温下搅拌16小时。使用标准方法进行后处理和分离,得到标题化合物(7mg,14%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.94-7.84(m,1H),7.77-7.68(m,1H),7.43-7.31(m,2H),7.04-6.92(m,3H),6.85-6.78(m,1H),5.98-5.87(m,1H),4.46-4.36(m,1H),3.86-3.76(m,1H),3.76-3.72(m,3H),3.71-3.63(m,1H),3.47-3.26(m,4H),3.19-3.12(m,2H),2.89-2.81(m,2H),2.80-2.77(m,3H),2.76-2.69(m,2H),1.73-1.65(m,3H),1.30(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]+642.6。

[2228] 实施例233:N-[5-(1-丁-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

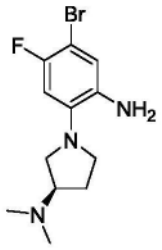
[2229] 

[2230] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和2-丁酮(7.94μl,0.089mmol),以类似于实施例148的方法得到标题化合物(9mg,24%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.83-8.30(m,2H),7.93(br s,1H),7.90-7.80(m,1H),7.03(br d,J=12.3Hz,1H),6.94(br s,1H),6.09(br s,1H),3.90(br s,2H),3.58-3.41(m,3H),3.15-3.05(m,2H),2.95-2.84(m,2H),2.83-2.73(m,2H),2.72-2.63(m,2H),2.51(s,3H),2.02-1.88(m,1H),1.73-1.61(m,1H),1.44-1.38(m,3H),1.28-1.21(m,6H),1.13-1.05(m,3H);LCMS[M+H]+564.5。

[2231] 实施例234:N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

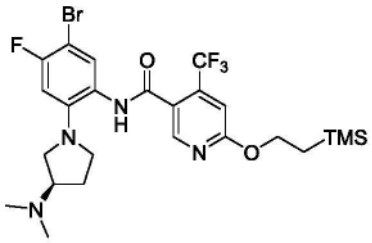
[2232] 

[2233] 步骤1:(R)-1-(2-氨基-4-溴-5-氟苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[2234] 

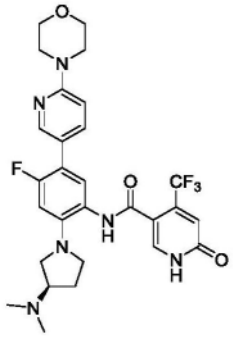
[2235] 将(R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.65g,2.0mmol)和$SnCl_2$(0.93g,4.9mmol)的混合物的EtOH(8mL)溶液加热至75℃达4小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上。通过快速色谱[1-20%MeOH/DCM]纯化,得到(R)-1-(2-氨基-4-溴-5-氟苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.61g,95%)。LCMS[M+H]+:302.3。

[2236] 步骤2:(R)-N-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[2237] 

[2238] 在室温下，用HATU(0.38g，0.99mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.36mL，2.1mmol)的DMF(1mL)溶液活化4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.30g，0.99mmol)。将活化酸溶液加入到(R)-1-(2-氨基-4-溴-5-氟苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.250g，0.827mmol)的DMF溶液中(将反应混合物加热至55℃达18小时。冷却至室温后，将反应物在H_2O和DCM之间分配。分离各层，水层用另外一部分DCM萃取。将合并的有机物用水、1N NaOH(水溶液)、盐水洗涤，并用硫酸镁干燥。通过过滤去除无机物后，将滤液浓缩到硅藻土上。通过快速色谱[0-5%MeOH/DCM]纯化，得到(R)-N-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.12g，24%)。LCMS[M+H]+:591.2。

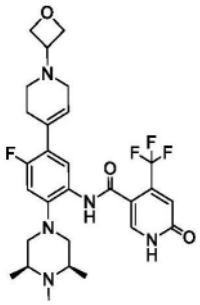
[2239] 步骤3:(R)-N-(2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-氟-5-(6-吗啉代吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2240] 

[2241] 向微波小瓶中加入(R)-N-(5-溴-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.058g，0.098mmol)，4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-2-基]-吗啉(0.043g，0.15mmol)，双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(0.007g，0.01mmol)和K_3PO_4(0.042g，0.20mmol)。用隔膜盖密封小瓶并抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(1.5mL)和H_2O(0.15mL)，将小瓶抽空并再用氮气回填另一次。将反应物在110℃下照射1.5小时。将反应混合物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化，得到甲硅烷基保护的联芳基，为透明的琥珀色膜。将Suzuki偶联的甲硅烷基保护的产物溶解在DCM(2mL)中并在室温下用三氟乙酸(0.75mL)处理。在室温下搅拌1小时后，真空去除挥发物，使用PoraPak Rxn CX离子交换柱通过捕获和释放方案分离纯产物。冷冻干燥得到标题化合物(R)-N-(2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-氟-5-(6-吗啉代吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.017g，30%)。^1H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ=9.71(s，1H)，8.18(s，1H)，7.89(br s，1H)，7.59(br d，J=9.7Hz，1H)，7.21(br d，J=8.8Hz，1H)，6.84(d，J=8.9Hz，1H)，6.71(s，1H)，6.58(d，J=14.2Hz，1H)，3.66-3.62(m，4H)，3.42-3.38(m，4H)，3.34-3.30(m，2H)，3.17(br d，J=8.4Hz，1H)，2.08(s，6H)，2.03-

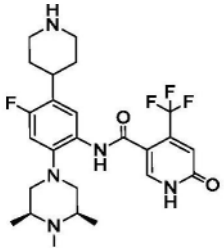
1.96(m,1H),1.63(quin,J＝9.9Hz,1H);LCMS[M+H]+:575.3。

[2242] 实施例235:N-[4-氟-5-[1-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

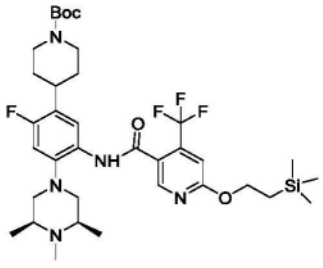
[2243] 

[2244] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(33mg,0.055mmol)和氧杂环丁-3-酮(4.18mg,0.058mmol),使用类似于实施例148的方法在处理后得到标题化合物(31mg,95％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.93(s,1H),7.79(br d,J＝7.9Hz,1H),6.97-6.94(m,1H),6.92(s,1H),6.03(br s,1H),4.78-4.67(m,4H),3.70(t,J＝6.5Hz,1H),3.16-3.08(m,2H),3.04(br d,J＝9.8Hz,2H),2.65-2.55(m,8H),2.40(s,3H),1.21-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+564.6。

[2245] 实施例236:N-[4-氟-5-哌啶-4-基-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2246] 

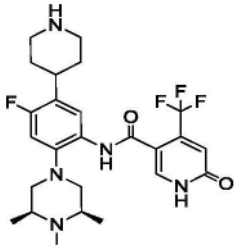
[2247] 步骤1:4-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰氨基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[2248] 

[2249] 在室温和1大气压下,将4-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)-6-(2(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(310mg,0.438mmol)的MeOH溶液在H-立方体上使用钯碳,10％催化剂柱进行氢化。将混合物浓缩至干燥,以得到白色泡沫(301mg,97％)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.47-8.35(m,1H),7.77-7.66(m,1H),7.07-6.99(m,1H),6.89-6.78(m,1H),4.51-4.42(m,2H),4.18-4.07(m,2H),2.97-2.90(m,1H),2.89-2.85(m,2H),2.84-2.67(m,2H),2.52-2.42(m,2H),2.40-2.31(m,2H),2.26-2.20(m,3H),1.77-1.66(m,2H),1.62-1.51(m,2H),1.40-1.37(m,

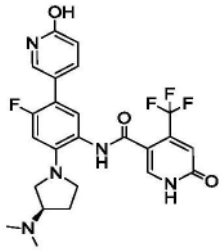
9H),1.11-1.07(m,2H),1.05-1.02(m,6H),0.05-0.04(m,9H);LCMS[M+H]+710.6。

[2250] 步骤2:N-(4-氟-5-(哌啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2251] 

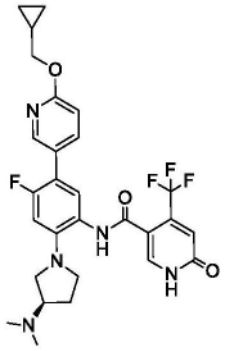
[2252] 在室温下,将TFA(2ml)加入到4-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰氨基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的DCM(6ml)溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌10分钟。将混合物浓缩至干燥,然后将残余物溶解在MeOH中并通过阳离子交换树脂柱(Porapak Rxn CX 20cc)。分离出所需的游离碱产物,为灰白色粉末(210mg,94%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.10(s,1H),7.86(br d,J=7.7Hz,1H),7.00-6.94(m,1H),6.78-6.72(m,1H),3.44-3.39(m,2H),3.21-3.11(m,1H),3.09-3.01(m,2H),3.01-2.95(m,2H),2.60-2.54(m,2H),2.53-2.47(m,2H),2.39-2.34(m,3H),2.04-1.98(m,2H),1.96-1.86(m,2H),1.15(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+510.5。

[2253] 实施例237:N-[4-氟-5-(6-羟基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2254] 

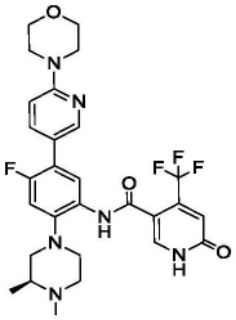
[2255] 使用2-(环丙基甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶代替4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-2-基]-吗啉,从使用类似于实施例234步骤3的方法进行的单一反应中分离实施例237和238,并通过色谱分离两种产物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=11.81-11.62(m,1H),9.66(br s,1H),8.00(br s,1H),7.61-7.55(m,1H),7.42(br s,1H),7.21(br d,J=8.9Hz,1H),6.68-6.59(m,J=14.2Hz,2H),6.41(d,J=9.5Hz,1H),3.24-3.19(m,1H),2.14(s,6H),2.09-2.03(m,1H),1.73-1.64(m,1H),1.23(s,1H);LCMS[M+H]+:506.2。

[2256] 实施例238:N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2257] 

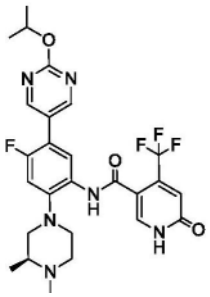
[2258] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.54(br s,1H),9.77(br s,1H),8.22(s,1H),7.97(br s,1H),7.78(br d,J=8.2Hz,1H),7.29(br d,J=8.7Hz,1H),6.89(d,J=8.6Hz,1H),6.74(br s,1H),6.66(d,J=14.2Hz,1H),4.12(d,J=7.1Hz,2H),3.42-3.37(m,4H),3.26-3.21(m,1H),2.15(s,6H),2.09-2.03(m,1H),1.74-1.64(m,1H),1.29-1.22(m,1H),0.58-0.53(m,2H),0.36-0.31(m,2H);LCMS[M+H]+:560.3。

[2259] 实施例239:N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2260] 

[2261] 使用4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-2-基]-吗啉(0.040g,0.138mmol),(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.05432g,0.092mmol),使用类似于实施例196的最后步骤的方法得到18mg(34%产率)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.31(s,1H),7.96(s,1H),7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.08(d,J=12.1Hz,1H),6.91(s,1H),6.90(d,J=8.1Hz,1H),3.83-3.79(m,4H),3.55-3.52(m,4H),3.11(d,J=11.7Hz,1H),3.06(d,J=11.4Hz,1H),2.96(dd,J=20.2,10.7Hz,2H),2.60(dd,J=21.9,11.5Hz,2H),2.50(s,1H),2.42(s,3H),1.15(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+1]+=575.42。

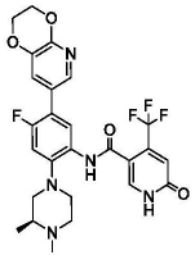
[2262] 实施例240:N-[4-氟-5-(2-丙-2-基氧基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2263] 

[2264] 使用(2-异丙氧基嘧啶-5-基)硼酸(0.024g,0.130mmol),(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二

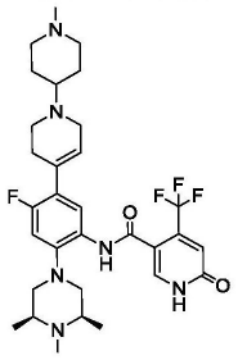
甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.05144g,0.087mmol),以类似于上述实施例196的制备顺序制备标题化合物(18mg,38%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.73(s,2H),7.97(s,1H),7.95(d,J=8.2Hz,1H),7.14(d,J=12.0Hz,1H),6.91(s,1H),5.37(sep,J=6.2Hz,1H),3.11(dd,J=26.9,10.8Hz,2H),2.96(t,J=8.9Hz,2H),2.59(t,J=10.7Hz,2H),2.47(s,1H),2.40(s,3H),1.14(d,J=6.0Hz,3H);LCMS[M+1]+=549.09。

[2265] 实施例241:N-[5-(2,3-二氢-[1,4]二恶英并[2,3-b]吡啶-7-基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2266] 

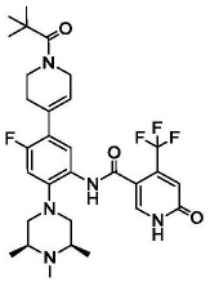
[2267] 使用7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3-二氢-[1,4]二恶英并[2,3-b]吡啶(0.035g,0.132mmol),(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.05200g,0.088mmol),以类似于上述实施例196的制备顺序制备标题化合物(22.5mg,45%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.97(s,1H),7.92-7.89(m,2H),7.49(s,1H),7.09(d,J=12.1Hz,1H),6.91(s,1H),4.49(dd,J=5.0,3.1Hz,2H),4.33(dd,J=4.9,3.1Hz,2H),3.13(d,J=11.7Hz,1H),3.08(d,J=11.5Hz,1H),2.97(dd,J=19.7,10.3Hz,2H),2.61(dd,J=21.5,11.1Hz,2H),2.51(s,1H),2.42(s,3H),1.15(d,J=6.2Hz,3H);LCMS HSS[M+1]+=548.26。

[2268] 实施例242:N-[4-氟-5-[1-(1-甲基哌啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2269] 

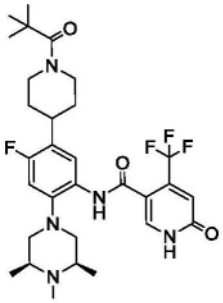
[2270] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(40mg,0.067mmol),N-甲基-4-哌啶酮97%(0.012ml),以类似于实施例148的方法得到标题化合物(14mg,31%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.86-7.79(m,1H),7.71-7.61(m,1H),6.85-6.80(m,1H),6.80-6.77(m,1H),5.99-5.86(m,1H),3.29-3.25(m,2H),3.07-3.01(m,2H),2.93-2.86(m,2H),2.82-2.75(m,2H),2.53-2.40(m,7H),2.38-2.31(m,3H),2.30-2.23(m,5H),1.99-1.89(m,2H),1.67-1.58(m,2H),1.07-1.03(m,6H);LCMS[M+H]+605.5。

[2271] 实施例243:N-[5-[1-(2,2-二甲基丙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2272] 

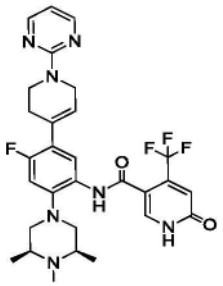
[2273] 在室温下,向N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(27mg,0.053mmol)和N,N-二异丙基乙胺(10.66μl,0.061mmol)的DCM溶液(3ml)中加入三甲基乙酰氯(6.87μl,0.056mmol)。10分钟后,将反应混合物用水(2ml)淬灭,后处理,并纯化粗产物以得到标题化合物(15mg,45%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.94(s,1H),7.78(br d,J=8.2Hz,1H),6.99-6.95(m,1H),6.94-6.91(m,1H),6.05(br s,1H),4.28(br s,2H),3.88(t,J=5.6Hz,2H),3.04(br d,J=10.3Hz,2H),2.64-2.55(m,6H),2.42-2.38(m,3H),1.35-1.33(m,9H),1.19-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+592.6。

[2274] 实施例244:N-[5-[1-(2,2-二甲基丙基)哌啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2275] 

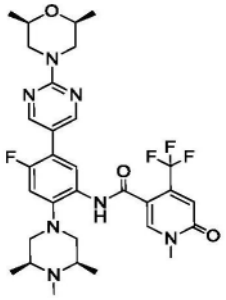
[2276] 在室温下,向N-(4-氟-5-(哌啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和N,N-二异丙基乙胺(9.83μl,0.056mmol)的DCM(3ml)溶液加入三甲基乙酰氯(6.34μl,0.052mmol)。混合物变成澄清的溶液。在室温下搅拌。在室温下4分钟后观察到原料完全消失并形成所需产物。10分钟后,用水(2ml)淬灭反应。分离有机相,水相用DCM(2ml)萃取,合并的有机相用饱和$NaHCO_3$溶液、盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥并浓缩到硅藻土上。然后通过sgc(4g柱)纯化,用含有0-8%MeOH的DCM洗脱。合并所需的级分并浓缩,以得到标题化合物,为白色粉末(26mg,85%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.98-7.93(m,1H),7.80-7.72(m,1H),6.99-6.94(m,1H),6.94-6.91(m,1H),4.66-4.55(m,2H),3.23-3.11(m,1H),3.06-2.91(m,4H),2.63-2.51(m,4H),2.43-2.37(m,3H),1.96-1.88(m,2H),1.74-1.65(m,2H),1.35-1.32(m,10H),1.18-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+594.7。

[2277] 实施例245:N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2278] 

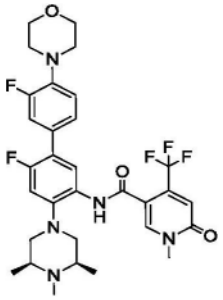
[2279] 在室温下,向N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和2-溴嘧啶95%(10.34mg,0.065mmol)的乙醇溶液(3ml)中加入N,N-二异丙基乙胺(0.021ml,0.118mmol)。将反应混合物在80℃下加热。4分钟后观察到原料完全消失并形成所需产物。分离有机相,水相用DCM(2ml)萃取,合并的有机相用饱和$NaHCO_3$溶液、盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥并浓缩到硅藻土上。将其通过sgc(4g柱)纯化,用含有0-6%MeOH的DCM洗脱。合并所需的级分并浓缩,以得到标题化合物,为灰白色粉末(26mg,71%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.43-8.31(m,2H),7.95(s,1H),7.80(br d,J=8.1Hz,1H),6.98-6.94(m,1H),6.92(s,1H),6.63(t,J=4.8Hz,1H),6.13(br s,1H),4.37(br d,J=2.8Hz,2H),4.06(t,J=5.6Hz,2H),3.03(br d,J=10.9Hz,2H),2.62-2.52(m,6H),2.38(s,3H),1.17(d,J=6.0Hz,6H),1.00(d,J=6.6Hz,1H);LCMS[M+H]+586。

[2280] 实施例246:N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2281] 

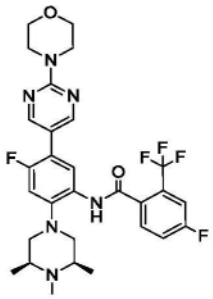
[2282] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(42mg,0.08mmol)和(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(38mg,0.16mmol),以类似于实施例226的方法制备标题化合物(浅米色固体,37.1mg,73%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.73(s,1H),8.54(s,2H),8.46(d,J=8.2Hz,1H),7.87(s,1H),7.02(d,J=10.4Hz,1H),6.97(s,1H),4.62(dd,J=1.3,13.0Hz,2H),3.73-3.63(m,5H),2.80(br d,J=10.9Hz,2H),2.70-2.59(m,4H),2.37-2.26(m,5H),1.28(d,J=6.2Hz,6H),1.13(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$632.5。

[2283] 实施例247:N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2284] 

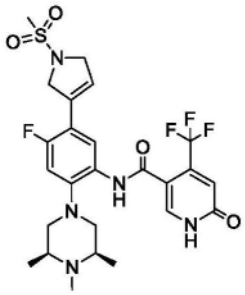
[2285] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(42mg,0.08mmol)和3-氟-4-吗啉苯硼酸(36mg,0.16mmol),以类似于实施例226的方法制备标题化合物(浅米色固体,35.8mg,72%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.70(s,1H),8.48(d,J=8.3Hz,1H),7.87(s,1H),7.32(s,1H),7.30(d,J=7.7Hz,1H),7.02-6.96(m,3H),3.93-3.87(m,4H),3.65(s,3H),3.18-3.11(m,4H),2.82(br d,J=11.0Hz,2H),2.64(br t,J=10.8Hz,2H),2.37-2.27(m,5H),1.13(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$620.4。

[2286] 实施例248:4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2287] 

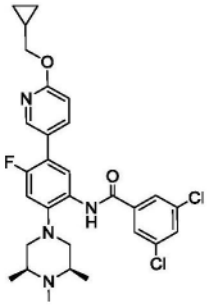
[2288] 4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)的二噁烷(2mL)溶液中加入4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯(17μL,0.11mmol)。将混合物在110℃加热30分钟,加入Et_3N(0.028mL,0.2mmol),将所得混合物在110℃加热10分钟。加入另外的二噁烷(3mL)并将混合物在110℃加热30分钟。用饱和$NaHCO_3$(3mL)淬灭后,用DCM(5mL)萃取反应物,将有机层上样到Biotage样品上,并通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-10%)纯化,以得到标题化合物,为棕色固体(23.9mg,39%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.62-8.54(m,4H),7.66(dd,J=5.3,8.3Hz,1H),7.50(dd,J=2.3,8.8Hz,1H),7.39(dt,J=2.2,8.1Hz,1H),7.01(d,J=11.2Hz,1H),3.90-3.86(m,4H),3.82-3.78(m,4H),2.84(br d,J=11.1Hz,2H),2.72-2.56(m,2H),2.38-2.20(m,5H),1.12(br d,J=5.6Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$591.4。

[2289] 实施例249:N-[4-氟-5-(1-甲基磺酰基-2,5-二氢吡咯-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2290] 

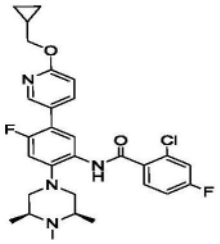
[2291] 在室温下,向N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.051mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.018ml,0.101mmol)的混合物的DCM溶液(3ml)中加入甲磺酰氯(3.92μl,0.051mmol)。在室温下搅拌。甚至在室温下20分钟后也观察到所需产物以及一些二取代的副产物和原料的形成。观察到20分钟至45分钟之间没有变化。因此,在室温下继续搅拌加入0.5当量的甲磺酰氯。将混合物用MeOH淬灭并浓缩到硅藻土上,然后通过sgc纯化,用含有0-6%MeOH和0-0.6%NH_4OH的DCM洗脱。合并所需的级分并浓缩,以得到标题化合物,为白色粉末(16mg,53%产率)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.89-7.81(m,1H),7.73-7.62(m,1H),6.94-6.85(m,1H),6.83-6.76(m,1H),6.27-6.19(m,1H),4.50-4.40(m,2H),4.30-4.19(m,2H),3.00-2.90(m,2H),2.87-2.79(m,3H),2.54-2.38(m,4H),2.30-2.22(m,3H),1.10-1.02(m,6H);LCMS[M+H]+572.4。

[2292] 实施例250:3,5-二氯-N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[2293] 

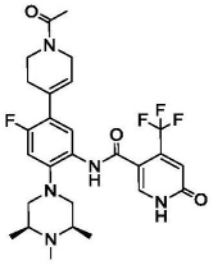
[2294] 使用5-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(38.4mg,0.1mmol)和3,5-二氯苯甲酰氯(21μL,0.15mmol),根据类似于上文所述的顺序制备标题化合物(灰白色固体,23.0mg,40%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.27(s,1H),8.61(d,J=8.2Hz,1H),8.37(s,1H),7.83-7.77(m,3H),7.57(s,1H),7.02(d,J=11.1Hz,1H),6.85(d,J=8.6Hz,1H),4.19(d,J=7.1Hz,2H),2.91(br d,J=11.1Hz,2H),2.73(t,J=10.9Hz,2H),2.52-2.42(m,2H),2.39(s,3H),1.37-1.28(m,1H),1.19(d,J=6.2Hz,6H),0.67-0.61(m,2H),0.41-0.36(m,2H);LCMS$[M+H]^+$557.4。

[2295] 实施例251:2-氯-N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟苯甲酰胺

[2296] 

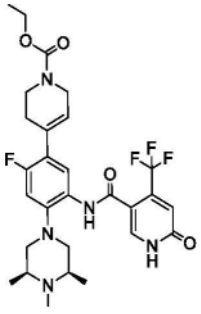
[2297] 使用5-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(38.4mg,0.1mmol)和2-氯-4-氟苯甲酰氯(20μL,0.15mmol),以类似于上文所述的顺序制备标题化合物(白色固体,44.4mg,81%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.20(s,1H),8.68(d,J=8.3Hz,1H),8.37(s,1H),7.85(t,J=7.5Hz,1H),7.80(d,J=8.4Hz,1H),7.24(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),7.14(t,J=8.1Hz,1H),7.02(d,J=11.2Hz,1H),6.85(d,J=8.6Hz,1H),4.19(d,J=7.2Hz,2H),2.88(br d,J=11.0Hz,2H),2.65(t,J=10.9Hz,2H),2.42-2.31(m,5H),1.37-1.28(m,1H),1.13(d,J=6.2Hz,6H),0.67-0.61(m,2H),0.40-0.35(m,2H);LCMS[M+H]$^{+}$541.2。

[2298] 实施例252:N-[5-(1-乙酰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2299] 

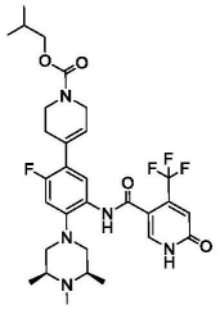
[2300] 在室温下,向N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.021ml,0.118mmol)的DCM溶液(3mL)中加入99%的4-甲氧基苯甲酰氯(8.55μl,0.062mmol)。将反应混合物在室温下搅拌。4分钟后观察到原料完全消失并形成所需产物。10分钟后,用水(2ml)淬灭反应。分离有机相,水相用DCM(2ml)萃取,合并的有机相用饱和$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤,然后用Na_2SO_4干燥并浓缩到硅藻土上。然后将其在Isco柱(4g)上纯化,用含有0-8%MeOH的DCM洗脱。合并所需的级分并浓缩,以得到标题化合物,为白色粉末(23mg,58%)。^{19}F NMR(471MHz,甲醇-d4)δ=-63.83(s,1F),-117.61(s,1F);LCMS[M+H]+642.5。

[2301] 实施例253:4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸乙酯

[2302] 

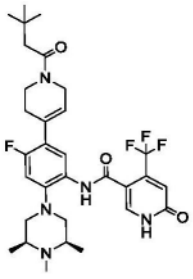
[2303] 在室温下,向N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50mg,0.099mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.034ml,0.197mmol)的二氯甲烷(DCM)(3ml)溶液中加入氯甲酸乙酯(0.011ml,0.118mmol)。乳状反应混合物变成澄清溶液。在室温下搅拌。在室温下20分钟后观察到原料完全消失并形成所需产物。用水(2mL)淬灭反应,分离有机相,用DCM(2×2ml)萃取水相,用盐水洗涤合并的有机相,然后用Na_2SO_4干燥并浓缩到硅藻土上。将其在Isco柱(4g)上纯化,用含有0-6%MeOH的DCM洗脱,以收集标题化合物,为白色粉末(44mg,73%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.94(s,1H),7.77(br d,J=8.1Hz,1H),6.98-6.94(m,1H),6.92(s,1H),6.00(br s,1H),4.21-4.16(m,2H),4.16-4.07(m,2H),3.68(br s,2H),3.03(br d,J=10.5Hz,2H),2.63-2.50(m,6H),2.39(s,3H),1.33-1.30(m,3H),1.20-1.15(m,6H),0.94-0.94(m,1H);LCMS[M+H]+580.46。

[2304] 实施例254:4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸2-甲基丙酯

[2305] 

[2306] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和氯甲酸异丁酯(7.73μl,0.059mmol),使用类似于实施例253的方法,在后处理和纯化后得到标题化合物,为白色粉末(25.5mg,67%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.94-7.87(m,1H),7.78-7.68(m,1H),6.94-6.90(m,1H),6.90-6.87(m,1H),6.04-5.89(m,1H),4.19-4.06(m,2H),3.92-3.87(m,2H),3.73-3.60(m,2H),3.02-2.97(m,2H),2.58-2.46(m,6H),2.37-2.33(m,3H),2.01-1.89(m,1H),1.15-1.11(m,6H),0.98-0.94(m,6H),0.85-0.85(m,1H);LCMS[M+H]+608.45。

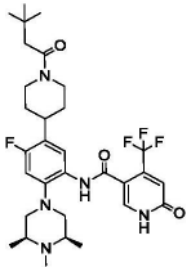
[2307] 实施例255:N-[5-[1-(3,3-二甲基丁基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2308] 

[2309] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(29.5mg,0.058mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.013ml,0.073mmol)和3,3-二甲基丁酰氯(8.48μl,0.061mmol),使用类似于

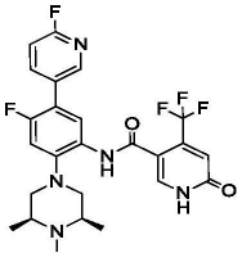
实施例253的方法。后处理和纯化得到标题化合物，为白色粉末(25mg，68％产率)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝7.99-7.91(m，1H)，7.84-7.71(m，1H)，6.98-6.94(m，1H)，6.94-6.90(m，1H)，6.08-5.97(m，1H)，4.34-4.27(m，1H)，4.26-4.20(m，1H)，3.87-3.78(m，2H)，3.08-3.01(m，2H)，2.64-2.51(m，6H)，2.45-2.40(m，2H)，2.39-2.37(m，3H)，1.19-1.15(m，6H)，1.11-1.07(m，9H)；LCMS[M+H]+606.5。

[2310] 实施例256：N-[5-[1-(3，3-二甲基丁基)哌啶-4-基]-4-氟-2-[(3R，5S)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2311] 

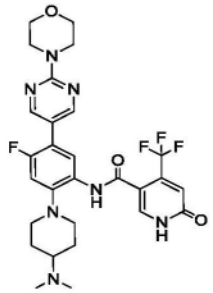
[2312] 在室温下，向N-(4-氟-5-(哌啶-4-基)-2-((3S，5R)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1，6-二氢吡啶-3-甲酰胺(26.5mg，0.052mmol)和N，N-二异丙基乙胺(0.011ml，0.065mmol)的混合物的DCM(3ml)溶液中加入3，3-二甲基丁酰氯(7.59μl，0.055mmol)。后处理和纯化得到标题化合物，为白色粉末(26mg，74％产率)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝8.00-7.90(m，1H)，7.81-7.70(m，1H)，6.99-6.94(m，1H)，6.94-6.90(m，1H)，4.82-4.73(m，1H)，4.28-4.19(m，1H)，3.29-3.21(m，1H)，3.17-3.09(m，1H)，3.02-2.94(m，2H)，2.77-2.69(m，1H)，2.63-2.51(m，4H)，2.49-2.44(m，1H)，2.40-2.37(m，3H)，2.36-2.29(m，1H)，1.95-1.86(m，2H)，1.78-1.70(m，1H)，1.69-1.62(m，1H)，1.18-1.14(m，6H)，1.08(s，9H)；LCMS[M+H]+608.45。

[2313] 实施例257：N-[4-氟-5-(6-氟吡啶-3-基)-2-[(3R，5S)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2314] 

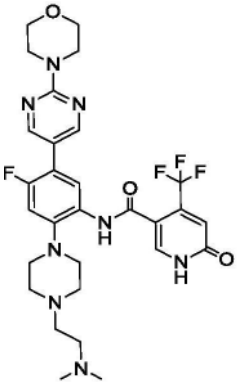
[2315] 使用6-氟吡啶-3-硼酸频哪醇酯，以类似于上述用于实施例31的制备中的最终偶联和脱保护步骤的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝12.81-12.30(m，1H)，9.59(s，1H)，8.36(s，1H)，8.16-8.06(m，1H)，7.92(s，1H)，7.78(d，J＝8.6Hz，1H)，7.32(dd，J＝2.7，8.6Hz，1H)，7.08(d，J＝12.5Hz，1H)，6.81(s，1H)，3.06(br d，J＝11.0Hz，2H)，2.49-2.43(m，2H)，2.20(s，3H)，1.01(d，J＝6.0Hz，6H)；LCMS[M+H]+:522.5。

[2316] 实施例258：N-[2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2317] 

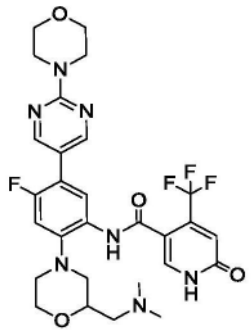
[2318] 在步骤1中使用4-(二甲基氨基)哌啶代替(R)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺,以类似于上述实施例234的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.55(s,1H),8.52(s,2H),7.90(s,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.07(d,J=12.3Hz,1H),6.81(s,1H),3.78-3.74(m,4H),3.69-3.66(m,4H),3.19(br d,J=11.6Hz,2H),2.67-2.58(m,3H),2.24(br s,6H),1.87-1.76(m,2H),1.58(br dd,J=3.1,11.7Hz,2H);LCMS[M+H]+:590.5。

[2319] 实施例259:N-[2-[4-[2-(二甲基氨基)乙基]哌嗪-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2320] 

[2321] 在步骤1中使用1-(2-二甲基氨基乙基)哌嗪代替(R)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺,以类似于上述实施例234的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.54(s,1H),8.53(d,J=1.0Hz,2H),7.92(s,1H),7.75(d,J=8.7Hz,1H),7.09(d,J=12.2Hz,1H),6.81(s,1H),3.78-3.73(m,4H),3.70-3.65(m,4H),2.90(br s,4H),2.60-2.54(m,4H),2.48-2.39(m,4H),2.21(br s,6H);LCMS[M+H]+:619.5。

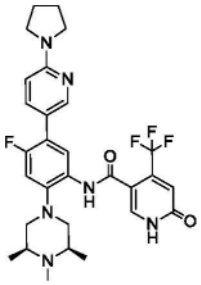
[2322] 实施例260:N-[2-[2-[(二甲基氨基)甲基]吗啉-4-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2323] 

[2324] 在步骤1中使用二甲基吗啉-2-基甲胺代替(R)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺,以类似于上述实施例234的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.58(s,1H),8.53(d,J=0.9Hz,2H),7.95(s,1H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),7.10(d,J=12.1Hz,1H),

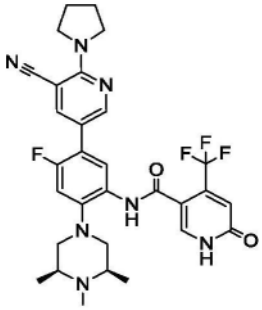
6.81(s,1H),3.85(br d,J＝11.4Hz,1H),3.77-3.74(m,4H),3.73-3.70(m,1H),3.69-3.67(m,4H),3.08(br d,J＝11.4Hz,1H),2.99(br d,J＝11.7Hz,1H),2.77(dt,J＝2.6,11.4Hz,1H),2.63(br d,J＝1.7Hz,1H),2.48(br d,J＝1.6Hz,1H),2.36(br d,J＝1.8Hz,1H),2.13(br s,6H);LCMS[M+H]+:606.4。

[2325] 实施例261:N-[4-氟-5-(6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2326] 

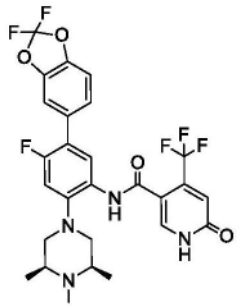
[2327] 使用6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-硼酸频哪醇酯(34.0mg,0.124mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol),以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(37mg,79%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝12.66-12.44(m,1H),9.49(s,1H),8.20(s,1H),7.91(s,1H),7.76-7.69(m,1H),7.61(br d,J＝8.7Hz,1H),7.00(br d,J＝12.5Hz,1H),6.81(s,1H),6.54(d,J＝8.8Hz,1H),3.41(br s,6H),3.06-2.97(m,1H),2.44(br d,J＝9.3Hz,1H),2.36(br dd,J＝1.8,3.5Hz,1H),1.99-1.89(m,5H),1.14(d,J＝13.2Hz,2H),1.01(br d,J＝5.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:573.5。

[2328] 实施例262:N-[5-(5-氰基-6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2329] 

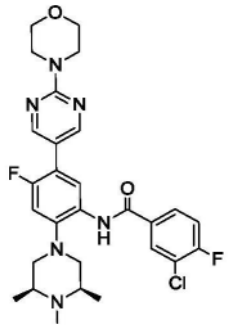
[2330] 使用3-氰基-2-吡咯烷基吡啶-5-硼酸频哪醇酯(37.1mg,0.124mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol),以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(32mg,64%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝12.66-12.49(m,1H),9.55(s,1H),8.46(d,J＝1.7Hz,1H),8.02(d,J＝2.2Hz,1H),7.91(s,1H),7.74(d,J＝8.4Hz,1H),7.02(d,J＝12.5Hz,1H),6.81(s,1H),3.71(br t,J＝6.5Hz,5H),3.02(br d,J＝11.2Hz,2H),2.47-2.40(m,2H),2.38-2.28(m,2H),2.19(br s,3H),1.95(td,J＝3.4,6.3Hz,5H),1.00(br d,J＝6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:598.5。

[2331] 实施例263:N-[5-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2332] 

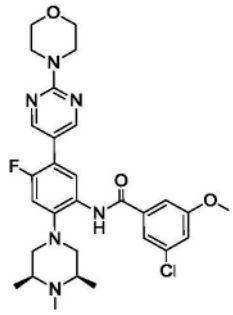
[2333] 使用2,2-二氟-苯并[1,3]二恶-5-硼酸(25.01mg,0.124mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol),以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(40.2mg,产率80%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.77-12.43(m,1H),9.55(s,1H),7.91(s,1H),7.75(d,J=8.7Hz,1H),7.59-7.46(m,2H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),7.04(d,J=12.5Hz,1H),6.80(s,1H),3.04(br d,J=10.9Hz,2H),2.48-2.43(m,2H),2.38-2.31(m,2H),2.19(s,3H),1.01(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:583.0。

[2334] 实施例264:3-氯-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[2335] 

[2336] 使用3,5-二氯-4-氟苯甲酸(42mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,49.8mg,83%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.25(s,1H),8.58-8.54(m,3H),7.88(d,J=6.0Hz,2H),7.02(d,J=11.1Hz,1H),3.91-3.85(m,4H),3.82-3.78(m,4H),2.89(br d,J=11.0Hz,2H),2.71(t,J=10.9Hz,2H),2.47-2.40(m,2H),2.38(s,3H),1.18(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$591.3。

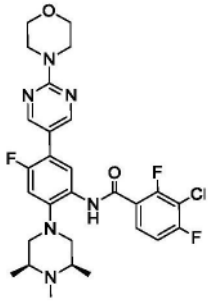
[2337] 实施例265:3-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-甲氧基苯甲酰胺

[2338] 

[2339] 使用3-氯-5-甲氧基苯甲酸(37mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-

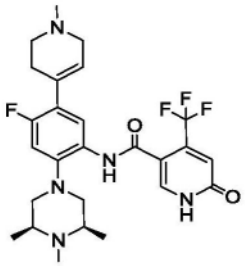
((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(白色固体,42.2mg,76%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.24(s,1H),8.62(d,J=8.3Hz,1H),8.57(s,2H),7.42(s,1H),7.39(s,1H),7.10(t,J=2.0Hz,1H),7.01(d,J=11.2Hz,1H),3.90(s,3H),3.89-3.86(m,4H),3.82-3.78(m,4H),2.91(br d,J=11.1Hz,2H),2.69(t,J=11.0Hz,2H),2.52-2.41(m,2H),2.38(s,3H),1.17(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$569.3。

[2340] 实施例266:3-氯-2,4-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[2341] 

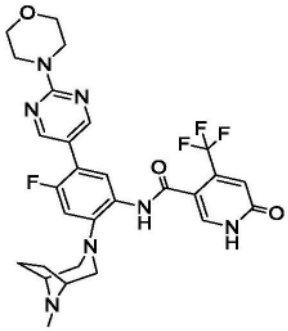
[2342] 使用3-氯-2,4-二氟苯甲酸(39mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(灰白色固体,46.6mg,79%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.78(br d,J=12.5Hz,1H),8.70(d,J=8.2Hz,1H),8.58(s,2H),8.14(q,J=7.7Hz,1H),7.19(br t,J=8.1Hz,1H),7.04(d,J=11.1Hz,1H),3.87(br d,J=3.8Hz,4H),3.81(br d,J=4.4Hz,4H),2.88(br d,J=11.1Hz,2H),2.68(br t,J=10.8Hz,2H),2.55-2.45(m,2H),2.38(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$575.4。

[2343] 实施例267:N-[4-氟-5-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2344] 

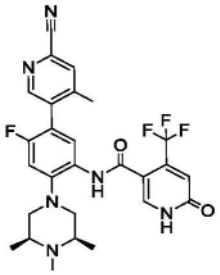
[2345] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和多聚甲醛(3.55mg,0.118mmol),根据类似于实施例148进行方法,以在后处理和纯化后得到3.5mg(10%产率)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.90-7.85(m,1H),7.72-7.64(m,1H),6.86-6.79(m,1H),6.78-6.72(m,1H),5.93-5.88(m,1H),3.11-3.06(m,2H),2.93-2.87(m,2H),2.68-2.61(m,2H),2.52-2.49(m,2H),2.48-2.43(m,2H),2.42-2.37(m,2H),2.34-2.30(m,3H),2.26-2.23(m,3H),1.04(br d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+522.46。

[2346] 实施例268:N-[4-氟-2-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2347] 

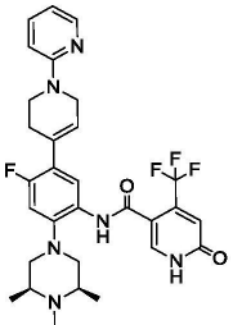
[2348] 在步骤3中使用8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷二盐酸盐代替(R)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺,以类似于上述实施例234的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.42(s,1H),8.53(s,2H),8.07(s,1H),7.66(br d,J=8.4Hz,1H),7.07(d,J=12.5Hz,1H),6.83(s,1H),3.78-3.73(m,4H),3.70-3.65(m,4H),3.13(br s,H),2.96-2.81(m,4H),2.22(s,3H),1.95-1.82(m,2H),1.75(br d,J=7.1Hz,2H);LCMS[M+H]+:588.4。

[2349] 实施例269:N-[5-(6-氰基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2350] 

[2351] 使用4-甲基-5-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-甲腈(30.2mg,0.124mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol),以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(41.2mg,92%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.59(s,1H),8.55(s,1H),8.08(s,1H),7.90(s,1H),7.65(br d,J=8.1Hz,1H),7.11(d,J=11.7Hz,1H),6.80(s,1H),3.10(br d,J=10.8Hz,2H),2.96(s,2H),2.27(s,3H),2.22(br s,3H),1.14(d,J=13.2Hz,4H),1.02(br d,J=5.9Hz,6H);LCMS[M+H]+:543.2。

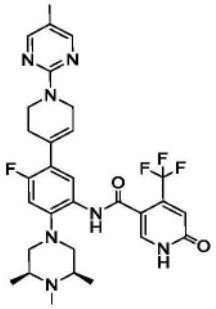
[2352] 实施例270:N-[4-氟-5-(1-吡啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2353] 

[2354] 将碘化铜(I)(1.013mg,5.32μmol)加入到2-氯吡啶99%(6.50μl,0.069mmol),N-

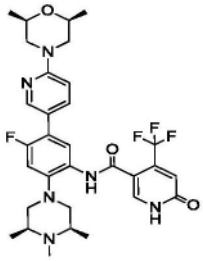
(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(27mg,0.053mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.028ml,0.160mmol)的混合物的乙二醇(1.5ml)溶液中。将混合物在微波反应器中在180℃下加热1小时。将混合物骤冷并以类似于实施例148的方式处理,以得到标题化合物,为黄色粉末(8.5mg,26%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.99(dd,J=1.2,4.9Hz,1H),7.85-7.82(m,1H),7.73-7.67(m,1H),7.51-7.45(m,1H),6.87-6.83(m,1H),6.82-6.79(m,1H),6.76-6.71(m,1H),6.60-6.52(m,1H),6.08-6.01(m,1H),4.04-3.99(m,2H),3.75-3.70(m,2H),2.95-2.90(m,2H),2.55-2.43(m,6H),2.29-2.27(m,3H),1.06(d,J=5.9Hz,6H);LCMS[M+H]+585.5。

[2355] 实施例271:N-[4-氟-5-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

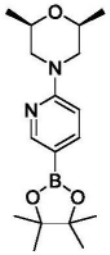
[2356] 

[2357] 在环境温度下,在小反应容器中将N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(26mg,0.051mmol)和2-氯-5-甲基嘧啶(7.57mg,0.059mmol)的乙醇溶液合并(3ml),并加入N,N-二异丙基乙胺(0.018ml,0.102mmol)。将混合物在150℃加热3小时,标准后处理和纯化得到12mg(36%产率)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.31-8.19(m,2H),7.94(s,1H),7.85-7.72(m,1H),6.98-6.94(m,1H),6.92(s,1H),6.12(br s,1H),4.33(br d,J=2.7Hz,2H),4.01(t,J=5.6Hz,2H),3.04(br d,J=10.5Hz,2H),2.64-2.54(m,6H),2.39(s,3H),2.17(s,3H),1.20-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+600.4。

[2358] 实施例272:N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

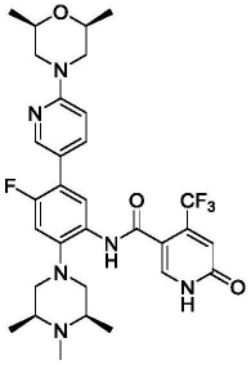
[2359] 

[2360] 步骤1:(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉

[2361] 

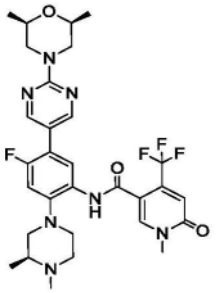
[2362] 向装有2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(0.968g,4mmol),顺式-2,6-二甲基吗啉(0.54mL,4.4mmol)和Hunig碱(1.39mL,8mmol)的20mL微波小瓶中加入NMP(2mL)。将所得溶液在140℃加热2小时。去除Hunig碱后,通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%)纯化混合物,以得到标题化合物,为结晶米色固体(485mg,产率38%)。硼酸的LCMS[M+H]$^+$237.2。

[2363] 步骤2:N-(5-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)吡啶-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2364] 

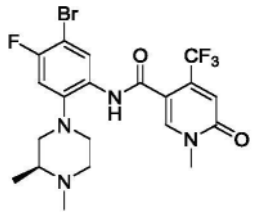
[2365] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(63mg,0.2mmol),以类似于实施例31中所述的方法制备标题化合物(灰白色固体,34.2mg,54%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.31(s,1H),7.97(s,1H),7.92(br d,J=8.3Hz,1H),7.78(br d,J=9.2Hz,1H),7.07(d,J=12.1Hz,1H),6.95-6.89(m,2H),4.16(br d,J=11.6Hz,2H),3.74(ddd,J=2.3,6.3,10.3Hz,2H),3.07(br d,J=10.4Hz,2H),2.68-2.57(m,4H),2.53(dd,J=10.8,12.6Hz,2H),2.41(s,3H),1.26(d,J=6.2Hz,6H),1.19(br d,J=5.6Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$617.5。

[2366] 实施例273:N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2367] 

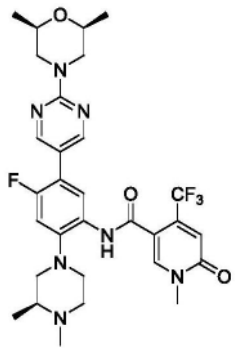
[2368] 步骤1:(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-

(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2369] 

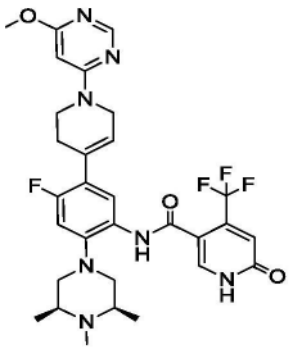
[2370] 在0℃和氩气氛下,向1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(5g,22.62mmol,1当量)的DMF(50mL)搅拌溶液中加入HATU(25.79g,67.87mmol,3当量),然后加入DIPEA(11.82mL,67.87mmol,3当量),在相同温度下搅拌15分钟。然后,在0℃下加入(S)-5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯胺(2.99g,24.88mmol,1.1当量),并使反应混合物保持在室温48小时。TLC分析表明极性斑点的形成。将反应混合物用水(300mL)稀释,并用EtOAc(3×100mL)萃取。用冰水(2×200mL)洗涤有机层,用Na_2SO_4干燥,然后减压浓缩,以得到粗产物。通过柱色谱(中性氧化铝)纯化粗产物,使用0-60%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(4g,35%),为灰白色固体。LCMS[M+H]$^+$505.23。

[2371] 步骤2:N-(4-氟-5-(6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2372] 

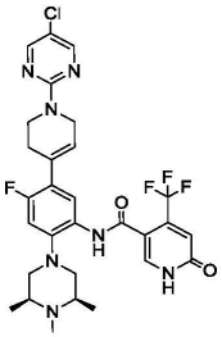
[2373] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(47mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(白色固体,47.4mg,77%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.74(br s,1H),8.54(s,2H),8.46(br d,J=7.8Hz,1H),7.88(s,1H),7.03(d,J=11.1Hz,1H),6.97(s,1H),4.65-4.58(m,2H),3.72-3.63(m,5H),3.02-2.84(m,3H),2.80(br d,J=10.9Hz,1H),2.70-2.54(m,3H),2.43-2.28(m,4H),2.20(br s,1H),1.28(d,J=6.2Hz,6H),1.09(br d,J=6.1Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$618.4。

[2374] 实施例274:N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2375] 

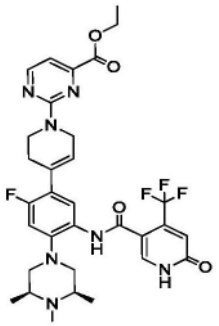
[2376] 在室温下,向装有N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25.5mg,0.050mmol)和4-碘-6-甲氧基嘧啶(13.64mg,0.058mmol)的乙醇(3ml)溶液的微波小瓶中加入N,N-二异丙基乙胺(0.018ml,0.100mmol)。将混合物在130℃下加热3小时。对反应进行后处理,并通过sgc纯化产物,以得到标题化合物(19mg,58%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.26-8.21(m,1H),7.98-7.93(m,1H),7.85-7.76(m,1H),6.99-6.94(m,1H),6.94-6.90(m,1H),6.12(br s,1H),6.04(s,1H),4.26-4.16(m,2H),4.00-3.88(m,5H),3.03(br d,J=11.0Hz,2H),2.65-2.52(m,6H),2.38(s,3H),1.19-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+616.6。

[2377] 实施例275:N-[5-[1-(5-氯嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2378] 

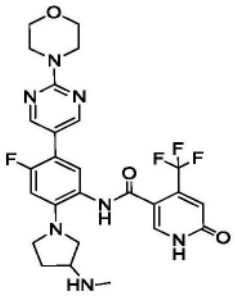
[2379] 在室温下,向装有N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25.5mg,0.050mmol)和2,5-二氯嘧啶(8.61mg,0.058mmol)的乙醇溶液(3ml)的微波小瓶中加入N,N-二异丙基乙胺(0.018ml,0.100mmol)。将混合物在90℃下加热2小时。2小时后观察到95%转化为所需产物。标准后处理和纯化得到标题化合物(23mg,69%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.25-8.18(m,2H),7.87-7.79(m,1H),7.73-7.62(m,1H),6.87-6.82(m,1H),6.81-6.78(m,1H),6.04-5.96(m,1H),4.30-4.22(m,2H),3.97-3.90(m,2H),2.96-2.89(m,2H),2.52-2.40(m,6H),2.28-2.25(m,3H),1.07-1.03(m,6H);LCMS[M+H]+620。

[2380] 实施例276:2-[4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]嘧啶-4-羧酸乙酯

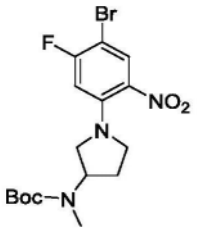
[2381] 

[2382] 在室温下,向小型微波烧瓶中加入N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25.mg,0.049mmol)和2-氯嘧啶-4-羧酸甲酯(9.78mg,0.057mmol)的乙醇(3ml)溶液,然后加入N,N-二异丙基乙胺(0.017ml,0.099mmol)。将混合物在90℃下加热72小时。标准后处理和纯化得到标题化合物(16mg,47%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.61-8.57(m,1H),8.06-7.95(m,1H),7.87-7.77(m,1H),7.22-7.14(m,1H),7.09-7.01(m,1H),6.99-6.90(m,1H),6.21-6.11(m,1H),4.49-4.40(m,4H),4.17-4.10(m,2H),3.24-3.10(m,4H),2.86-2.78(m,2H),2.78-2.70(m,3H),2.66-2.59(m,2H),1.45-1.40(m,3H),1.36-1.32(m,6H);LCMS[M+H]+658.4。

[2383] 实施例277:N-[4-氟-2-[3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2384] 

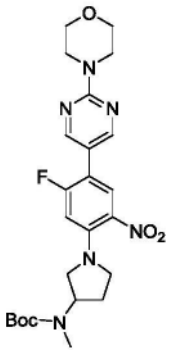
[2385] 步骤1:(1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2386] 

[2387] 在室温下,将3-N-boc-3-(甲基氨基)吡咯烷(1.33g,6.64mmol)和K_2CO_3(0.459g,3.32mmol)的甲苯(10ml)悬浮液搅拌5分钟。然后从移液管中滴加1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(1.580g,6.64mmol)的甲苯(1ml)溶液(用2ml甲苯冲洗小瓶),并将反应在50℃下搅拌3小时30分钟。然后将反应混合物分配到水和DCM中,并用DCM(3×20mL)萃取产物。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并去除溶剂后,将粗物质干燥并通过快速色谱[0-10%MeOH/DCM]纯化,以得到所需的(1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯,为橙色油状物(2.17g,5.19mmol,78%产率)。LCMS[M+H]+418.2。

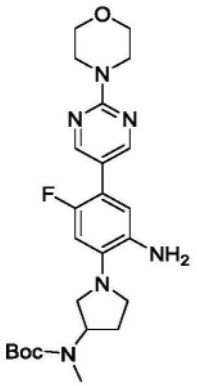
[2388] 步骤2:(1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨

基甲酸叔丁酯

[2389] 

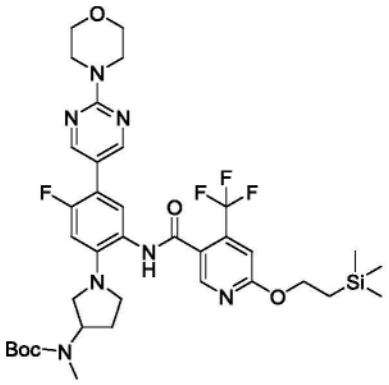
[2390] 向100mL RBF中加入(1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.17g,5.19mmol),XPhos(0.049g,0.104mmol),XPhos(0.049g,0.104mmol)和XPhos(0.049g,0.104mmol)的混合物。然后通过注射器加入1,4-二噁烷(50ml)和碳酸钠溶液(2M)(2.75mL),并用氩气冲洗小瓶。将反应在90℃下搅拌过夜。然后将反应混合物分配到水和DCM中,用DCM(3×50mL)萃取产物。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并去除溶剂后,将粗物质干燥并通过快速色谱[0-10%MeOH/DCM]纯化,以得到所需的(1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.21g,2.415mmol,46.6%产率),为深橙色油状物。LCMS[M+H]+503.4。

[2391] 步骤3:(1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2392] 

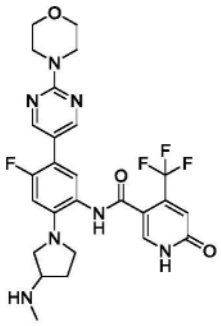
[2393] 将(1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.8598g,3.70mmol)和98%氯化锡(II)(2.105g,11.10mmol)的混合物的EtOH(10ml)和MeOH(10ml)混合溶液加热至90℃达3小时。然后将反应混合物浓缩到硅藻土上并通过快速[0.5-10%MeOH/DCM]纯化,以得到(1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.94g,1.990mmol,53.8%产率),为黄色固体。LCMS[M+H]+473.2。

[2394] 步骤4:(1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰氨基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2395] 

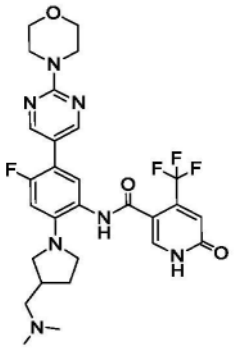
[2396] 在N_2气氛和在室温下,将丙基膦酸酐溶液(0.189ml,0.317mmol)滴加到4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(72mg,0.234mmol)和吡啶(5.24ml,65.1mmol)的混合物的DCM(2ml)溶液中。在50℃下搅拌15分钟后,加入(1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.212mmol)的2mL DCM溶液,将反应混合物在50℃加热过夜。然后将反应混合物浓缩到硅藻土上并通过快速色谱[0-10%MeOH/DCM]纯化,以得到(1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰氨基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(161mg,0.211mmol,100%产率),为灰白色粉末。LCMS[M+H]+762.5。

[2397] 步骤5:N-(4-氟-2-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2398] 

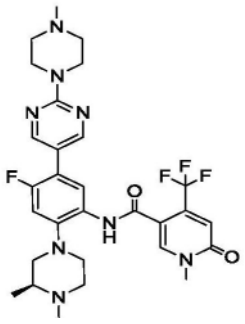
[2399] 向(1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰氨基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(161mg,0.211mmol)的DCM(3ml)溶液中加入三氟乙酸(2ml,26.1mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌50分钟。然后在真空下去除TFA和溶剂,并通过快速色谱[0-40%DCM/MeOH]纯化粗物质,以得到N-(4-氟-2-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(6.4mg,0.011mmol,5.39%产率),为白色粉末(两步产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.79(br s,1H),8.49(s,2H),7.98(br s,1H),7.29(br d,J=8.6Hz,1H),6.75(s,1H),6.62(d,J=14.1Hz,1H),3.75-3.71(m,4H),3.69-3.65(m,4H),3.46(br dd,J=5.6,9.2Hz,1H),3.41-3.38(m,1H),3.18-3.13(m,1H),3.10(br dd,J=4.5,9.7Hz,1H),2.26(s,3H),2.03-1.94(m,1H),1.76-1.66(m,1H),1.23(s,1H);LCMS[M+H]+562.3。

[2400] 实施例278:N-[2-[3-[(二甲基氨基)甲基]吡咯烷-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2401] 

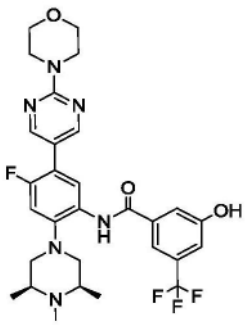
[2402] 在第1步中使用N,N-二甲基(3-吡咯烷基)甲胺代替(R)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺,以类似于上述实施例234的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.81(s,1H),8.50(s,2H),7.95(s,1H),7.29(d,J=8.8Hz,1H),6.80(s,1H),6.62(d,J=14.1Hz,1H),3.76-3.70(m,4H),3.69-3.65(m,4H),3.10(br dd,J=7.1,9.3Hz,1H),2.44-2.33(m,1H),2.24(br s,2H),2.16(br s,6H),1.98(qd,J=6.0,11.8Hz,1H),1.64-1.52(m,1H);LCMS[M+H]+:590.4。

[2403] 实施例279:N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2404] 

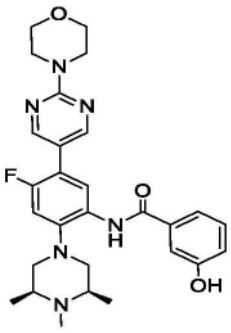
[2405] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(61mg,0.2mmol),以类似于实施例273的方法制备标题化合物(浅米色固体,44.2mg,72%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.57-8.53(m,2H),8.26(s,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.11(br d,J=10.9Hz,1H),6.95(s,1H),3.97-3.85(m,4H),3.66(s,3H),3.14-3.03(m,2H),3.00-2.87(m,2H),2.61-2.49(m,6H),2.43-2.34(m,7H),1.13(d,J=6.1Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$603.4。

[2406] 实施例280:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-羟基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2407] 

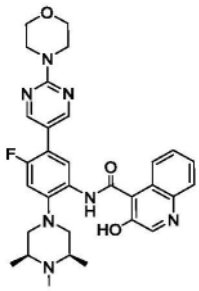
[2408] 向装有3-羟基-5-(三氟甲基)苯甲酸(41mg,0.2mmol)的25mL RBF中加入亚硫酰氯(0.364mL,5mmol)。将所得悬浮液在80℃加热1小时(非常不溶,在约15分钟内变澄清)。蒸发溶剂,以得到浅黄色油状物,用DCM(5mL),4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)和Et_3N(42μL,0.3mmol)处理。将得到的深棕色悬浮液在室温下搅拌30分钟,并通过快速色谱和制备型HPLC纯化,以得到标题化合物,为米色固体(甲酸盐,2.6mg,4%)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.58(s,2H),8.50(br s,1H),8.09(d,J=8.2Hz,1H),7.68(s,1H),7.61(s,1H),7.29(s,1H),7.14(d,J=11.9Hz,1H),3.88-3.83(m,4H),3.80-3.76(m,4H),3.17(br d,J=10.6Hz,2H),2.83-2.71(m,4H),2.53(s,3H),1.24(d,J=5.9Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$589.4。

[2409] 实施例281:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-羟基苯甲酰胺

[2410] 

[2411] 在0℃下,N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺(21.4mg,0.04mmol)的DCM(1mL)溶液中加入三溴化硼溶液(1.0M在二氯甲烷中,0.2mL,0.2mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时,用H_2O(20mL),饱和$NaHCO_3$(15mL)淬灭,并用DCM(30mL×2)萃取。浓缩合并的DCM萃取物,并通过制备型HPLC纯化,以得到标题化合物,为灰白色固体(6.6mg,31%)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.58(s,2H),8.07(d,J=8.2Hz,1H),7.44-7.36(m,3H),7.16(d,J=11.9Hz,1H),7.06(br d,J=7.7Hz,1H),3.89-3.82(m,4H),3.81-3.75(m,4H),3.23(br d,J=11.6Hz,2H),3.00(br s,2H),2.88-2.74(m,2H),2.65(s,3H),1.28(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$521.4。

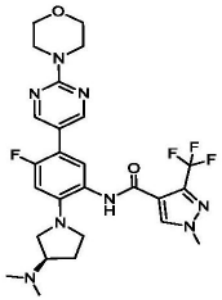
[2412] 实施例282:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-羟基喹啉-4-甲酰胺

[2413] 

[2414] 将30mL小瓶中的4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(80mg,0.2mmol),3-羟基喹啉-4-羧酸(76mg,0.4mmol)和DCC(103mg,0.5mmol)的混合物的DCM(6mL)溶液密封,并在45℃下加热18小时。将其直接上样到Biotage样品上,并通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-20%)纯化,以得到标题化合

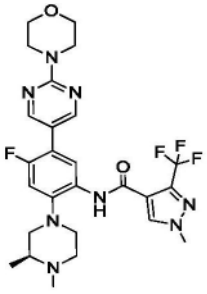
物,为深黄色固体(85.6mg,74%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=9.21(br d,J=8.7Hz,1H),8.63(s,2H),8.56(d,J=8.4Hz,1H),8.53(s,1H),7.81(d,J=8.1Hz,1H),7.46(t,J=7.8Hz,1H),7.33(t,J=7.5Hz,1H),7.07(d,J=12.0Hz,1H),3.89-3.83(m,4H),3.81-3.76(m,4H),3.44-3.35(m,2H),3.31-3.25(m,2H),2.79-2.68(m,5H),1.28(d,J=6.5Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$572.5。

[2415] 实施例283:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺

[2416] 

[2417] 用HATU(0.074g,0.194mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.034ml,0.194mmol)在DMF(1ml)中使1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(0.038g,0.194mmol)活化。然后在室温下,将活化酸溶液加入到(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.050g,0.129mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1ml)搅拌溶液中。将反应温热至50℃,然后在60℃加热过夜。使用标准方法进行后处理和纯化,以得到标题化合物(0.071mmol,55.0%产率),为棕褐色固体。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.29(s,1H),8.55(d,J=0.7Hz,2H),8.49(s,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.13(d,J=12.2Hz,1H),4.01(s,3H),3.78-3.73(m,4H),3.72-3.65(m,4H),3.05-2.98(m,1H),2.95(br d,J=10.9Hz,1H),2.88-2.79(m,1H),2.78-2.72(m,1H),2.66-2.63(m,1H),2.45(br d,J=10.5Hz,1H),2.37(br d,J=1.6Hz,1H),2.34-2.27(m,1H),2.25-2.16(m,4H),0.96(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:563.4。

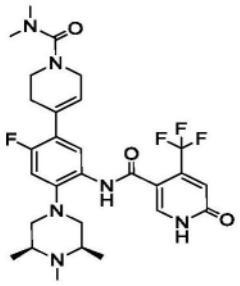
[2418] 实施例284:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺

[2419] 

[2420] 用HATU(0.074g,0.194mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.034ml,0.194mmol)在DMF(1mL)中使1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(0.038g,0.194mmol)活化。然后在室温下,将活化酸溶液加入到(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(0.050g,0.129mmol)的DMF(1ml)搅拌溶液中。将反应温热至50℃并通过LCMS[230pm-开始加热]监测。在60℃加热过夜后,后处理和纯化得到标题化合物(27mg,37%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.72(s,1H),8.51(s,2H),8.47(s,1H),7.21(d,J=8.8Hz,1H),6.67

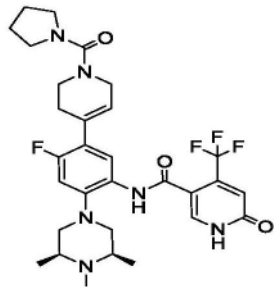
(d,J＝13.8Hz,1H),3.99(s,3H),3.75-3.72(m,4H),3.70-3.66(m,4H),3.40-3.35(m,3H),3.21(t,J＝8.8Hz,1H),2.11(s,6H),2.09-2.03(m,1H),1.68(quin,J＝10.0Hz,1H);LCMS[M+H]+:563.5。

[2421] 实施例285:N-[5-[1-(二甲基氨基甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2422] 

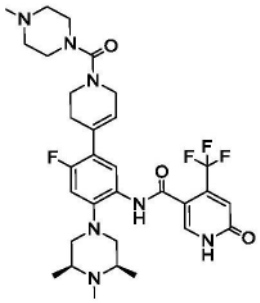
[2423] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和二甲基氨基甲酰氯(4.76μl,0.052mmol),使用类似于实施例253的方法,在后处理和纯化后得到标题化合物(24mg,75％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.99-7.90(m,1H),7.82-7.73(m,1H),6.99-6.94(m,1H),6.93-6.90(m,1H),6.06-5.97(m,1H),4.01-3.92(m,2H),3.50-3.46(m,2H),3.06-2.99(m,2H),2.93-2.87(m,6H),2.65-2.52(m,6H),2.43-2.36(m,3H),1.21-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+579.3。

[2424] 实施例286:N-[4-氟-5-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2425] 

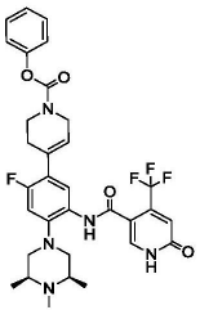
[2426] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和1-吡咯烷甲酰氯(5.71μl,0.052mmol),以类似于实施例253的方法,在后处理和纯化后得到标题化合物(19mg,61％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.98-7.91(m,1H),7.84-7.73(m,1H),6.98-6.93(m,1H),6.93-6.91(m,1H),6.06-5.97(m,1H),4.04-3.96(m,2H),3.57-3.50(m,2H),3.46-3.41(m,4H),3.09-2.96(m,2H),2.63-2.50(m,6H),2.43-2.35(m,3H),1.93-1.85(m,4H),1.19-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+605.4。

[2427] 实施例287:N-[4-氟-5-[1-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2428] 

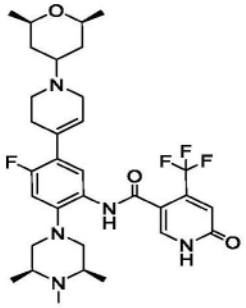
[2429] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和4-甲基-1-哌嗪甲酰氯盐酸盐(10.30mg,0.052mmol),使用类似于实施例253的方法,在后处理和纯化后得到标题化合物,为白色粉末(24mg,73%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.98-7.90(m,1H),7.83-7.72(m,1H),6.99-6.93(m,1H),6.93-6.91(m,1H),6.04-5.97(m,1H),4.03-3.97(m,2H),3.54-3.49(m,2H),3.38-3.35(m,4H),3.06-2.99(m,2H),2.64-2.53(m,6H),2.53-2.47(m,4H),2.41-2.37(m,3H),2.37-2.33(m,3H),1.17(d,J=5.9Hz,6H);LCMS[M+H]+634.7。

[2430] 实施例288:4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苯酯

[2431] 

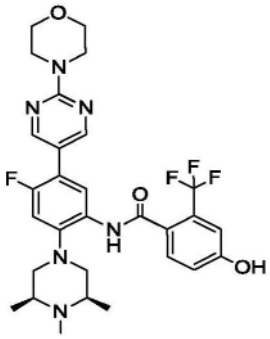
[2432] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和氯甲酸苯酯(6.51μl,0.052mmol),以类似于实施例253的方法,在标准后处理和纯化后得到标题化合物(23mg,71%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.99-7.93(m,1H),7.86-7.78(m,1H),7.45-7.37(m,2H),7.29-7.22(m,1H),7.21-7.11(m,2H),7.03-6.95(m,1H),6.95-6.90(m,1H),6.12-6.03(m,1H),4.45-4.17(m,2H),3.98-3.74(m,2H),3.08-3.01(m,2H),2.71-2.52(m,6H),2.43-2.36(m,3H),1.21-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+628.3。

[2433] 实施例289:N-[4-氟-5-[1-[(2R,6S)-2,6-二甲基噁烷-4-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2434] 

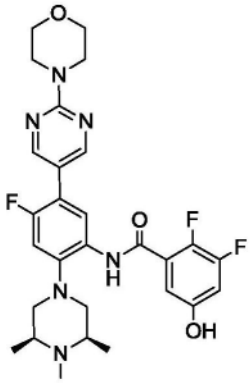
[2435] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和顺式-2,6-二甲基氧-4-酮(15.15mg,0.118mmol),根据类似于实施例148的方法,在后处理和纯化后得到标题化合物(16mg,40%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.02-7.94(m,1H),7.91-7.82(m,1H),7.15-7.04(m,1H),6.99-6.91(m,1H),6.15-6.03(m,1H),3.98-3.87(m,2H),3.66-3.46(m,4H),3.27-3.16(m,4H),2.88-2.88(m,1H),2.92-2.81(m,3H),2.80-2.66(m,4H),2.22-2.11(m,2H),1.42-1.33(m,8H),1.30-1.19(m,6H);LCMS[M+H]+620.6。

[2436] 实施例290:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-羟基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2437] 

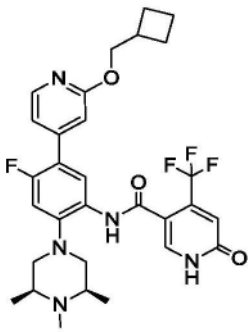
[2438] 将在30mL小瓶中的4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(80mg,0.2mmol),4-羟基-2-(三氟甲基)苯甲酸(82mg,0.4mmol)和DCC(103mg,0.5mmol)的混合物的DCM(5mL)溶液密封,并在45℃下加热18h。通过快速色谱和制备型HPLC纯化,以得到标题化合物,为米色固体(TFA盐,23.9mg,17%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.56(s,2H),8.32(br s,1H),8.03(d,J=8.2 Hz,1H),7.59(br d,J=8.4 Hz,1H),7.23-7.18(m,2H),7.14(br d,J=8.3 Hz,1H),3.87-3.82(m,4H),3.80-3.74(m,4H),3.57-3.43(m,2H),3.33-3.28(m,2H),3.01(br t,J=12.1 Hz,2H),2.93(s,3H),1.43(d,J=6.4 Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$589.4。

[2439] 实施例291:2,3-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-羟基苯甲酰胺

[2440] 

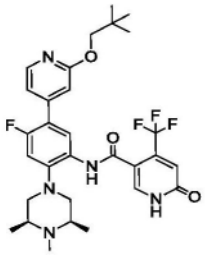
[2441] 将在30mL小瓶中的4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(80mg,0.2mmol),2,3-二氟-5-羟基苯甲酸(70mg,0.4mmol)和DCC(103mg,0.5mmol)的混合物的DCM(5mL)溶液密封,并在45℃下加热过夜(18h)。通过快速色谱和制备型HPLC纯化,以得到标题化合物,为浅紫色固体(TFA盐,15.7mg,12%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.59(s,2H),8.31(d,J=8.3 Hz,1H),7.36(q,J=9.5 Hz,1H),7.25(br d,J=11.6 Hz,1H),6.81(d,J=8.7 Hz,1H),3.92-3.85(m,4H),3.82-3.75(m,4H),3.58-3.43(m,2H),3.39(br d,J=12.8 Hz,2H),3.02-2.90(m,5H),1.45(d,J=6.5 Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$ 557.3。

[2442] 实施例292:N-[5-[2-(环丁基甲氧基)吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2443] 

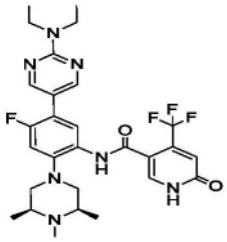
[2444] 使用2-(环丁基甲氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(33.7mg,0.116mmol),N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(47mg,0.078mmol),以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(34.6mg,76%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.59(s,1H),8.21(d,J=5.3Hz,1H),7.93(s,1H),7.82(d,J=8.4Hz,1H),7.11(d,J=5.4Hz,1H),7.03(d,J=12.8Hz,1H),6.88(s,1H),6.81(s,1H),4.27(d,J=6.8Hz,2H),3.09(br d,J=10.9Hz,2H),2.70-2.68(m,1H),2.73(td,J=7.4,14.7Hz,1H),2.36(br s,2H),2.20(br s,3H),2.12-2.01(m,2H),1.97-1.74(m,4H),1.01(br d,J=5.9Hz,6H);LCMS[M+H]+:588.6。

[2445] 实施例293:N-[5-[2-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2446] 

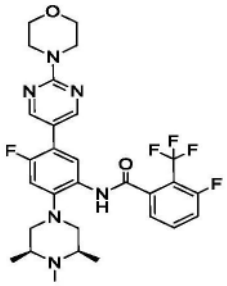
[2447] 使用2-(新戊基氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(36.1mg,0.124mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol),以类似于上述实施例100的顺序的方法制备标题化合物,以得到标题化合物(21.1mg,43％产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.59(s,1H),8.20(d,J＝5.4Hz,1H),7.94(s,1H),7.82(d,J＝8.4Hz,1H),7.11(br d,J＝5.4Hz,1H),7.04(d,J＝12.8Hz,1H),6.89(s,1H),6.81(s,1H),3.99(s,2H),3.09(br d,J＝10.9Hz,2H),2.48(br s,1H),2.36(br d,J＝1.7Hz,2H),2.20(br s,3H),1.01(br s,6H),1.00(s,9H);LCMS[M+H]+:590.6。

[2448] 实施例294:N-[5-[2-(二乙基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2449] 

[2450] 使用2-二乙基氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(34.3mg,0.124mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol),以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(33.5mg,71％产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.52(s,1H),8.46(s,2H),7.90(s,1H),7.73(d,J＝8.7Hz,1H),7.03(d,J＝12.2Hz,1H),6.81(s,1H),3.62(q,J＝7.0Hz,4H),3.01(br d,J＝11.0Hz,2H),2.46(br t,J＝11.0Hz,2H),2.35(br d,J＝6.1Hz,2H),2.19(s,3H),1.14(t,J＝7.0Hz,6H),1.00(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:576.6。

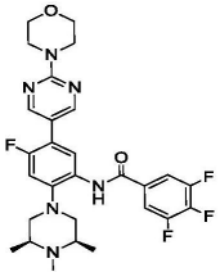
[2451] 实施例295:3-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2452] 

[2453] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)的DCM(3mL)溶液和3-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯(23μL,0.15mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(米色固体,49.3mg,82％)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝

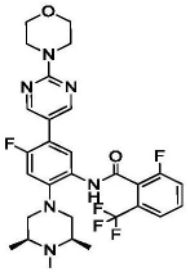
8.58(s,2H),8.51(d,J＝8.2Hz,1H),8.42(s,1H),7.67(dt,J＝5.0,7.9Hz,1H),7.39-7.33(m,2H),7.00(d,J＝11.2Hz,1H),3.91-3.84(m,4H),3.83-3.78(m,4H),2.85(br d,J＝11.1Hz,2H),2.62(br t,J＝10.8Hz,2H),2.32-2.18(m,5H),1.12(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$591.5。

[2454] 实施例296:3,4,5-三氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[2455] 

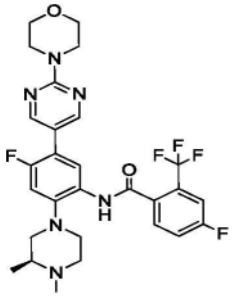
[2456] 使用3,4,5-三氟苯甲酸(35mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(棕褐色固体,38.3mg,67%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝9.20(s,1H),8.60-8.54(m,3H),7.56(t,J＝7.0Hz,2H),7.03(d,J＝11.1Hz,1H),3.91-3.84(m,4H),3.84-3.77(m,4H),2.87(br d,J＝11.0Hz,2H),2.70(t,J＝10.9Hz,2H),2.47-2.36(m,5H),1.17(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$559.5。

[2457] 实施例297:2-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2458] 

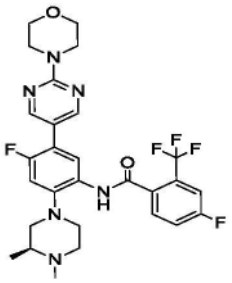
[2459] 使用4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol)和2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰氯(23μL,0.15mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(灰白色固体,43.0mg,72%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝8.58(s,2H),8.50(d,J＝8.2Hz,1H),8.44(s,1H),7.63-7.57(m,2H),7.46-7.40(m,1H),6.98(d,J＝11.4Hz,1H),3.91-3.84(m,4H),3.82-3.77(m,4H),2.90(br d,J＝11.1Hz,2H),2.61(br t,J＝10.8Hz,2H),2.33-2.23(m,5H),1.12(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$591.5。

[2460] 实施例298:4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2461] 

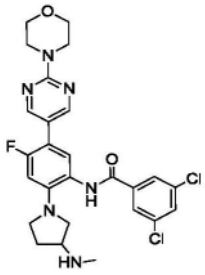
[2462] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(51mg,0.104mmol)和2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(58mg,0.2mmol),以类似于实施例29的方法制备标题化合物(甲酸盐,浅米色固体,34.8mg,56%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.58(s,2H),8.36(br s,1H),8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.83(dd,J=5.4,8.4Hz,1H),7.67(dd,J=2.0,9.0Hz,1H),7.58(t,J=8.3Hz,1H),7.20(d,J=11.9Hz,1H),3.89-3.83(m,4H),3.80-3.76(m,4H),3.48-3.39(m,1H),3.31-3.24(m,2H),3.21-3.07(m,3H),2.93-2.84(m,1H),2.83-2.77(m,3H),1.38-1.32(m,3H);LCMS[M+H]$^+$577.5。

[2463] 实施例299:4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

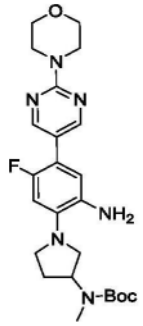
[2464] 

[2465] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(51mg,0.104mmol)和2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(58mg,0.2mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(甲酸盐,浅米色固体,34.8mg,56%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.58(s,2H),8.36(br s,1H),8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.83(dd,J=5.4,8.4Hz,1H),7.67(dd,J=2.0,9.0Hz,1H),7.58(t,J=8.3Hz,1H),7.20(d,J=11.9Hz,1H),3.89-3.83(m,4H),3.80-3.76(m,4H),3.48-3.39(m,1H),3.31-3.24(m,2H),3.21-3.07(m,3H),2.93-2.84(m,1H),2.83-2.77(m,3H),1.38-1.32(m,3H);LCMS[M+H]$^+$577.5。

[2466] 实施例300:3,5-二氯-N-[4-氟-2-[3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]苯甲酰胺

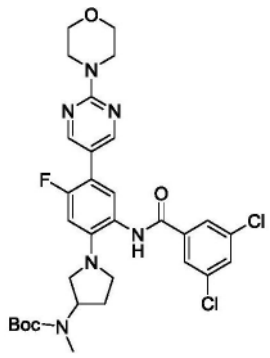
[2467] 

[2468] 步骤1:(1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2469] 

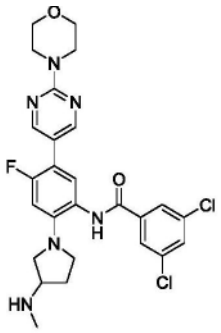
[2470] 将(1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.8598g,3.70mmol,如上文实施例277中所示制备)和98%氯化锡(II)(2.105g,11.10mmol)的混合物的乙醇(EtOH)(10ml)和甲醇(MeOH)(10ml)的混合溶液加热至90℃达3小时。然后将反应混合物浓缩到硅藻土上并通过快速色谱[0-30%MeOH/DCM]纯化,以得到叔丁基(1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.94g,1.990mmol,53.8%产率),为黄色粉末。LCMS[M+H]+473.2。

[2471] 步骤2:(1-(2-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2472] 

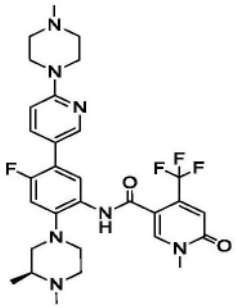
[2473] 向(1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(211mg,0.446)和三乙胺(0.187ml,1.339mmol)的DCM(40ml)溶液中加入3,5-二氯苯甲酰氯(94mg,0.446mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后将粗物质干燥上样并通过快速色谱[0-10%DCM/MeOH]纯化,以得到所需的(1-(2-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(288mg,0.424mmol,95%产率),为黄色固体。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=10.16(s,1H),8.52(s,2H),7.95-8.02(m,2H),7.88(s,1H),7.34(d,J=8.80Hz,1H),6.72(d,J=13.94Hz,1H),5.75(s,1H),4.55(br.s.,1H),3.71-3.75(m,5H),3.65-3.68(m,4H),3.35-3.41(m,2H),3.25-3.30(m,2H),2.69(s,3H),1.92-2.07(m,2H),1.35(s,9H);LCMS[M+H]+645.2。

[2474] 步骤3:3,5-二氯-N-(4-氟-2-(3-(甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)苯甲酰胺,2三氟乙酸,2CF3COOH

[2475] 

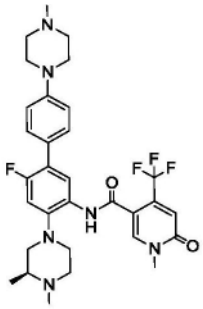
[2476] 向(1-(2-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(288mg,0.446mmol)的DCM(3mL)溶液中加入三氟乙酸(2ml,26.1mmol)。将反应混合物在24℃下搅拌1小时。然后在真空下去除TFA和溶剂,并通过快速色谱[0-20%DCM/MeOH]纯化粗物质,以得到3,5-二氯-N-(4-氟-2-(3-(甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)苯甲酰胺(TFA盐)(77.4mg,0.095mmol,21.31%产率),为浅棕色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=10.18(s,1H),8.73(br.s.,2H),8.53(s,2H),7.97-8.04(m,2H),7.89(s,1H),7.39(d,J=8.80Hz,1H),6.76(d,J=13.82Hz,1H),3.78(d,J=5.38Hz,1H),3.71-3.75(m,4H),3.65-3.69(m,4H),3.62(dd,J=6.85,10.76Hz,1H),3.43-3.49(m,2H),3.39(dd,J=5.07,10.70Hz,2H),3.31-3.37(m,2H),3.17(s,2H),2.58(br.s.,3H),2.22-2.31(m,1H),1.98-2.07(m,1H);LCMS[M+H]+545.3。

[2477] 实施例301:N-[4-氟-5-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2478] 

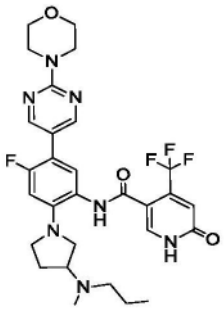
[2479] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-5-硼酸频哪醇酯(61mg,0.2mmol),以类似于实施例273的方法制备标题化合物(白色固体,36.9mg,61%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.27(s,1H),8.17(d,J=5.3Hz,1H),7.95(d,J=7.9Hz,1H),7.10(d,J=12.1Hz,1H),6.99(s,1H),6.95(br s,1H),6.90(br d,J=4.6Hz,1H),3.66(s,3H),3.65-3.59(m,4H),3.19-3.06(m,2H),3.00-2.88(m,2H),2.66-2.51(m,6H),2.44-2.34(m,7H),1.13(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$602.4。

[2480] 实施例302:N-[4-氟-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2481] 

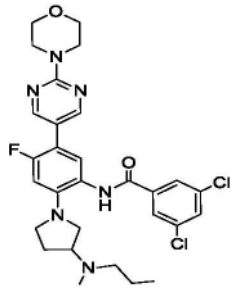
[2482] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)和[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯硼酸频哪醇酯(60mg,0.2mmol),以类似于实施例273的方法制备标题化合物(浅棕色固体,38.6mg,63%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.25(br s,1H),7.93(br d,J=8.2Hz,1H),7.47(br d,J=7.8Hz,2H),7.08-7.03(m,3H),6.95(s,1H),3.66(s,3H),3.31-3.26(m,4H),3.12-3.01(m,2H),2.98-2.89(m,2H),2.69-2.62(m,4H),2.59-2.49(m,2H),2.43-2.35(m,7H),1.13(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^{+}$601.5。

[2483] 实施例303:N-[4-氟-2-[3-[甲基(丙基)氨基]吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

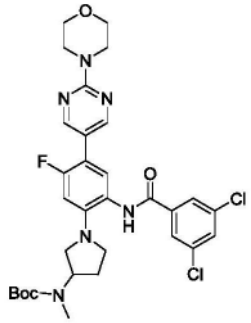
[2484] 

[2485] 向N-(4-氟-2-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(39mg,0.069mmol)和丙醛(17.7mg,0.305mmol)的1,2-二氯乙烷(DCE)(3ml)溶液中加入乙酸(33mg,0.550),并将反应混合物在室温下搅拌15分钟。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(53.0mg,0.250mmol),将反应混合物在室温下再搅拌20分钟。然后加入饱和$NaHCO_3$溶液(3mL),用DCM(3×20mL)萃取产物。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并去除溶剂后,将粗物质干燥并通过快速色谱[0-30%MeOH/DCM]纯化,以得到N-[4-氟-2-[3-[甲基(丙基)氨基]吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺•TFA(42.0mg,0.056mmol,80%产率),为灰白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.80(s,1H),8.50(s,2H),7.98(s,1H),7.31(d,J=8.56Hz,1H),6.77(s,1H),6.66(d,J=14.06Hz,1H),3.71-3.75(m,4H),3.65-3.69(m,4H),3.22-3.28(m,4H),2.85-2.92(m,1H),2.26(q,J=6.77Hz,2H),2.13(s,3H),2.07(d,J=6.72Hz,1H),1.64-1.74(m,1H),1.34-1.43(m,2H),0.79(t,J=7.34Hz,3H);LCMS[M+H]+604.5。

[2486] 实施例304:3,5-二氯-N-[4-氟-2-[3-[甲基(丙基)氨基]吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]苯甲酰胺

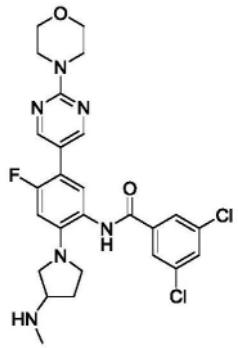
[2487] 

[2488] 步骤1:(1-(2-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2489] 

[2490] (1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(211mg,0.446mmol,实施例277中所述的制剂)和三乙胺(0.187ml,1.339mmol)的DCM(40ml)溶液中加入3,5-二氯苯甲酰氯(94mg,0.446mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后将粗物质干燥上样并通过快速色谱[0-10%DCM/MeOH]纯化,以得到所需的(1-(2-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(288mg,0.424mmol,95%产率),为黄色固体。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=10.16(s,1H),8.52(s,2H),7.95-8.02(m,2H),7.88(s,1H),7.34(d,J=8.80Hz,1H),6.72(d,J=13.94Hz,1H),5.75(s,1H),4.55(br.s.,1H),3.71-3.75(m,5H),3.65-3.68(m,4H),3.35-3.41(m,2H),3.25-3.30(m,2H),2.69(s,3H),1.92-2.07(m,2H),1.35(s,9H);LCMS[M+H]+645.2。

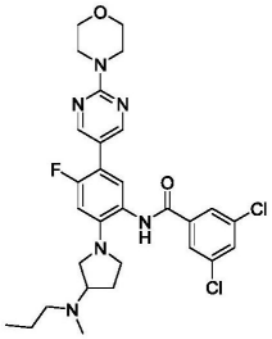
[2491] 步骤2:3,5-二氯-N-(4-氟-2-(3-(甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)苯甲酰胺·TFA盐

[2492] 

[2493] 向(1-(2-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(288mg,0.446mmol)的二氯甲烷(DCM)(3ml)溶液中加入三氟乙酸(2ml,26.1mmol)。将反应混合物在24℃下搅拌1小时。然后在真空下去除TFA和溶剂,并通过快速色谱[0-20%DCM/MeOH]纯化粗物质,以得到3,5-二氯-N-(4-氟-2-(3-(甲氨基)吡咯

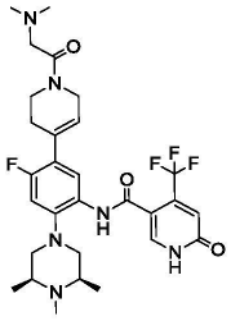
烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)苯甲酰胺•2TFA(77.4mg,0.095mmol,21.31%产率),为浅棕色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=10.18(s,1H),8.73(br.s.,2H),8.53(s,2H),7.97-8.04(m,2H),7.89(s,1H),7.39(d,J=8.80Hz,1H),6.76(d,J=13.82Hz,1H),3.78(d,J=5.38Hz,1H),3.71-3.75(m,4H),3.65-3.69(m,4H),3.62(dd,J=6.85,10.76Hz,1H),3.43-3.49(m,2H),3.39(dd,J=5.07,10.70Hz,2H),3.31-3.37(m,2H),3.17(s,2H),2.58(br.s.,3H),2.22-2.31(m,1H),1.98-2.07(m,1H);LCMS[M+H]+545.3。

[2494] 步骤3:3,5-二氯-N-(4-氟-2-(3-(甲基(丙基)氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)苯甲酰胺

[2495] 

[2496] 向3,5-二氯-N-(4-氟-2-(3-(甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)苯甲酰胺的溶液(35mg,0.064mmol)和丙醛(3.73mg,0.064mmol)的1,2-二氯乙烷(DCE)(3ml)溶液中加入乙酸(23mg,0.383mmol),将反应混合物在室温下搅拌15分钟。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(50mg,0.236mmol),将反应混合物在室温下搅拌1小时。然后加入饱和$NaHCO_3$溶液(3mL),用DCM(3×20mL)萃取产物。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并去除溶剂后,将粗物质干燥并通过快速色谱[0-10%MeOH/DCM]纯化,以得到3,5-二氯-N-(4-氟-2-(3-(甲基(丙基)氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)苯甲酰胺(25.0mg,0.040mmol,63.0%产率),为浅黄色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=10.17(s,1H),8.51(s,2H),7.99(s,1H),7.98(s,1H),7.85-7.92(m,1H),7.30(d,J=8.80Hz,1H),6.66(d,J=14.06Hz,1H),3.70-3.79(m,5H),3.65-3.70(m,5H),3.35-3.44(m,2H),3.18-3.29(m,2H),2.86(br.s.,1H),2.13-2.25(m,2H),2.05-2.13(m,4H),1.91(s,1H),1.60-1.72(m,1H),1.26-1.50(m,3H),0.73-0.93(m,1H),0.70(t,J=7.27Hz,3H);LCMS[M+H]+587.4。

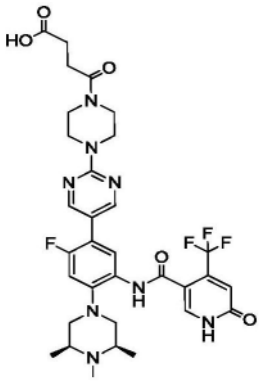
[2497] 实施例305:N-[5-[1-[2-(二甲基氨基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2498] 

[2499] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和2-(二甲基

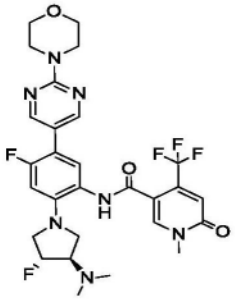
氨基)乙酰氯盐酸盐(12.09mg,0.065mmol),根据类似于实施例253的方法,以得到标题化合物(21.5mg,55%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.99-7.93(m,1H),7.84-7.75(m,1H),7.01-6.94(m,1H),6.91(s,1H),6.09-5.98(m,1H),4.31-4.18(m,2H),3.84-3.72(m,2H),3.50-3.45(m,2H),3.07-2.98(m,2H),2.65-2.50(m,6H),2.49-2.41(m,6H),2.40-2.36(m,3H),1.18-1.14(m,6H);LCMS[M+H]+593。

[2500] 实施例306:4-[4-[5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-4-氧代丁酸

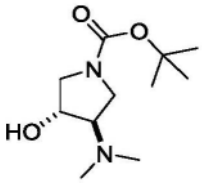
[2501] 

[2502] 将N-(4-氟-5-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(15.32mg,0.026mmol)和琥珀酸酐(5.21mg,0.052mmol)溶解在N,N-二异丙基乙胺(4.53μL,0.026mmol)和四氢呋喃(THF)(521μL)中。将悬浮液搅拌过夜,并使用阳离子交换柱纯化残余物,用MeOH:NH_4OH洗脱。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.55(s,2H),7.97(s,1H),7.90(d,J=8.2Hz,1H),7.10(d,J=12.0Hz,1H),6.91(s,1H),3.97-3.93(m,2H),3.89-3.85(m,2H),3.67(d,J=9.7Hz,4H),3.09(d,J=8.9Hz,2H),2.70(dt,J=10.4,7.1Hz,6H),2.58(t,J=6.9Hz,2H),2.45(s,3H),1.20(d,J=5.5Hz,6H);LCMS HSS$[M+1]^+$=689.40。

[2503] 实施例307:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2504] 

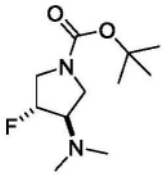
[2505] 步骤1:反式-叔丁基-3-(二甲基氨基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸酯

[2506] 

[2507] 将密封小瓶中的6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(0.42mL,2.7mmol)和二甲胺(2.0M THF,6.0mL,12mmol)的溶液在铝反应块中在90℃下加热40小时。

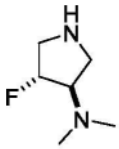
冷却至室温后，将反应混合物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[1-10％MeOH/DCM+0.5％NH_4OH]纯化，以得到反式-叔丁基-3-(二甲基氨基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸酯(1.6g，64％)。^1H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝5.08(d，J＝4.9Hz，1H)，4.10(br s，1H)，3.49-3.37(m，3H)，3.18-3.10(m，1H)，3.05-2.97(m，1H)，2.18(s，6H)，1.39(s，9H)。

[2508] 步骤2：反式-叔丁基-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯

[2509] 

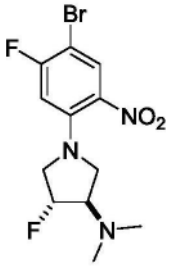
[2510] 在-78℃下，将(二乙氨基)三氟化硫(0.40mL，3.0mmol)滴加到反式-叔丁基-3-(二甲基氨基)-4-羟基吡咯烷-1-羧酸酯(0.50g，2.2mmol)的DCM(10mL)搅拌溶液中。使反应温热至室温过夜。将反应混合物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[0-3％DCM/MeOH+0.5％NH_4OH]纯化，以得到反式-叔丁基-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯(0.39g，78％)。^1H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝5.27-5.12(m，1H)，3.67-3.55(m，1H)，3.48(dd，J＝6.8，11.5Hz，1H)，3.42-3.35(m，1H)，3.27(br s，1H)，2.90(br s，1H)，2.19(s，6H)，1.41(s，9H)。

[2511] 步骤3：反式-4-氟-N，N-二甲基吡咯烷-3-胺

[2512] 

[2513] 在室温下，将三氟乙酸(1.3mL，17mmol)加入到反式-叔丁基-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-羧酸酯(0.39g，1.7mmol)的DCM(3mL)溶液中。搅拌3小时后，在空气流下去除挥发物，并使用SCX-2硅胶柱通过捕获和释放方案分离纯产物。反式-4-氟-N，N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.12g，54％)。^1H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝5.08-4.90(m，1H)，3.09(dd，J＝7.1，10.8Hz，1H)，3.02-2.80(m，2H)，2.59(dt，J＝2.0，7.5Hz，1H)，2.45(dd，J＝8.0，10.8Hz，1H)，2.17(s，6H)。

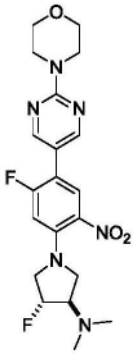
[2514] 步骤4：反式-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-4-氟-N，N-二甲基吡咯烷-3-胺

[2515] 

[2516] 室温下，将1-溴-2，4-二氟-5-硝基苯(0.225g，0.945mmol)的PhMe(1mL)溶液缓慢加入到反式-4-氟-N，N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.13g，0.95mmol)和K_2CO_3(0.065g，0.47mmol)的混合物的PhMe(2mL)快速搅拌溶液中。搅拌15分钟后，将反应温热至45℃达5小时。将反应冷却至室温并在H_2O(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。分离各层，水层用另外部分的EtOAc萃取。将合并的有机萃取物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[1-10％MeOH/DCM+0.5％NH_4OH]纯化，得到反式-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-4-氟-N，N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.25g，

76%)。LCMS[M+H]+:350.3。

[2517] 步骤5:反式-4-氟-1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[2518] 

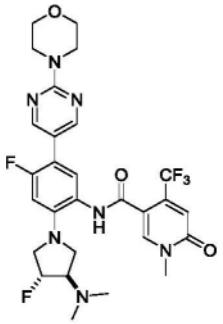
[2519] 向30mL小瓶中加入反式-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-4-氟-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.13g,0.36mmol),2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(0.12g,0.39mmol),XPhos Pd G2(6mg,7μmol)和XPhos(4mg,7μmol)的混合物。用隔膜密封小瓶,抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(3mL)和碳酸钠水溶液(2M,0.6mL),将小瓶抽空并再回填另一次。将反应在铝块中加热至90℃达18小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,得到产物(0.16g,95%)。LCMS[M+H]+:435.4。

[2520] 步骤6:反式-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-氟-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[2521]

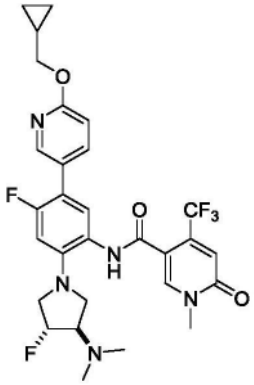
[2522] 将反式-4-氟-1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.17g,0.38)和$SnCl_2$(0.22g,1.2mmol)的混合物的EtOH(6mL)溶液加热至75℃达5小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,得到反式-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-氟-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.13g,83%)。LCMS[M+H]+:405.4。

[2523] 步骤7:反式-N-(2-(3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2524] 

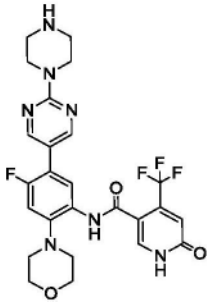
[2525] 在室温下,用HATU(0.085g,0.22mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.04mL,0.22mmol)在DMF(1mL)中使1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(0.050g,0.22mmol)活化。将活性酸溶液加入到反式-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-氟-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.060g,0.15mmol)的DMF(1mL)溶液中,将反应加热至55℃达18小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化。使用SCX-2硅胶柱通过捕获和释放方案进一步纯化,得到标题化合物反式-N-(2-(3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.055g,61%)。LCMS[M+H]+:608.5。

[2526] 实施例308:反式-N-(5-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-2-(3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

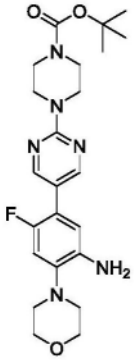
[2527] 

[2528] 根据类似于实施例34的方法,由(3R,4S)-1-(2-氨基-4-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-5-氟苯基)-4-氟-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(50mg,0.129mmol)和1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(42.7mg,0.193)制备标题化合物(76mg,53%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.85(s,1H),8.37(s,1H),8.24(s,1H),7.80(br d,J=7.7Hz,1H),7.38(d,J=8.6Hz,1H),6.93(d,J=8.9Hz,1H),6.89-6.82(m,2H),5.31-5.14(m,1H),4.14(d,J=7.1Hz,2H),3.63-3.58(m,2H),3.54(s,3H),3.16(br dd,J=6.6,10.0Hz,1H),2.98-2.89(m,1H),2.22(s,6H),0.59-0.54(m,2H),0.34(q,J=4.8Hz,2H);LCMS[M+H]+:592.5。

[2529] 实施例309:N-[4-氟-2-吗啉-4-基-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

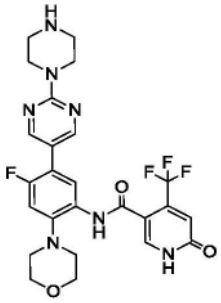
[2530] 

[2531] 步骤1:4-(5-(5-氨基-2-氟-4-吗啉苯基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[2532] 

[2533] 向装有5-溴-4-氟-2-(吗啉-4-基)苯胺(190mg,0.691mmol),2-(4-boc-哌嗪基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(323mg,0.829mmol),双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(48.9mg,0.069mmol)和磷酸三钾(0.440g,2.072mmol)的5mL微波小瓶中加入1,4-二噁烷(12mL)/水(1.3mL)(9:1混合物),以得到白色悬浮液。将悬浮液搅拌5分钟,脱气,用N_2吹扫,并在110℃下微波加热60分钟。蒸发溶剂并加入15mL CH_2Cl_2。将悬浮液超声处理并从水(15mL)中萃取。将溶剂真空蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶快速柱色谱(0-100%,89% CH_2Cl_2,10%MeOH,1%NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化。将化合物冷冻干燥2天,以得到标题试剂。^1H NMR(500MHz,MeOD)δ8.49(d,J=1.0Hz,2H),6.87(d,J=12.1Hz,1H),6.83(d,J=7.9Hz,1H),3.85(dd,J=10.0,7.1Hz,8H),3.52(s,4H),2.94-2.90(m,4H),1.49(s,9H);LCMS$[M+1]^+$=459.40。

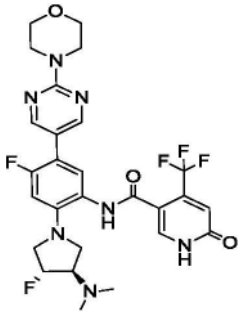
[2534] 步骤2:N-(4-氟-2-吗啉-5-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2535] 

[2536] 在室温下和氮气氛下,在5mL微波小瓶中,向6-羟基-4-(三氟甲基)烟酸(145mg,0.698mmol)的无水吡啶(847μl,10.47mmol)悬浮液中缓慢加入氯磷酸二乙酯(103μl,0.715mmol),将反应混合物在室温下搅拌2小时,悬浮液变为溶液,然后再次成为悬浮液。向其中加入4-(5-(5-氨基-2-氟-4-吗啉苯基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(80mg,0.174mmol),将反应混合物在70℃加热3小时。完成后,在真空中去除吡啶。将残余物在乙酸

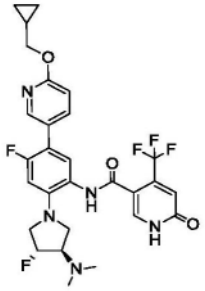
乙酯(3mL)和饱和碳酸氢钠溶液(3mL)之间分配，搅拌悬浮液10分钟，分离有机层，用无水Na_2SO_4干燥，真空蒸发溶剂，得到粗产物。在真空中蒸发溶剂，得到粗产物，将其通过硅胶快速柱色谱(0-100％，89％CH_2Cl_2，10％MeOH，1％NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化，以得到甲硅烷氧基中间体。将产物溶于2mL二氯甲烷中，加入三氟乙酸(398mg，3.49mmol)。将紫色溶液搅拌1小时，蒸发溶剂。使用阳离子交换柱纯化残余物，用MeOH:NH_4OH洗脱并冷冻干燥2天，以得到标题化合物。^1H NMR(500MHz，MeOD)δ8.55(d，J＝0.9Hz，2H)，8.00(s，1H)，7.92(d，J＝8.2Hz，1H)，7.12(d，J＝12.1Hz，1H)，6.88(s，1H)，3.92-3.88(m，4H)，3.85-3.81(m，4H)，2.96(dd，J＝9.8，5.2Hz，8H)；LCMS$[M+1]^+$＝548.41。

[2537] 实施例310:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R，4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2538] 

[2539] 在室温下，将4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.068g，0.22mmol)用HATU(0.085g，0.22mmol)和N，N-二异丙基乙胺(0.04mL，0.22mmol)的DMF(1mL)溶液活化。将活性酸溶液加入到反式-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-氟-N，N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.060g，0.15mmol，来自实施例307)的DMF(1mL)溶液中，并将反应加热至55℃达18小时。冷却至室温后，将反应混合物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+0.5％NH_4OH]纯化。将甲硅烷基保护的酰胺溶解在DCM(2mL)中并在室温下用三氟乙酸(2mL)处理。搅拌3小时后，在空气流下去除挥发物，将残余物浓缩到硅藻土上。反相色谱[5-95％MeCN/H_2O+10mM NH_4HCO_3]，然后冷冻干燥，得到反式-N-(2-(3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1，6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.040g，45％)。^1H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝9.81(br s，1H)，8.52(s，2H)，8.01(br s，1H)，7.40(d，J＝8.8Hz，1H)，6.82(d，J＝13.6Hz，1H)，6.75(br s，1H)，5.30-5.14(m，1H)，3.76-3.73(m，4H)，3.70-3.67(m，4H)，3.62-3.53(m，4H)，3.19-3.14(m，1H)，2.97-2.88(m，1H)，2.22(s，6H)；LCMS[M+H]+:594.5。

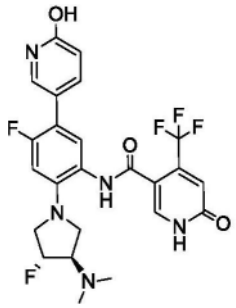
[2540] 实施例311:N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R，4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2541] 

[2542] 在室温下，将4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.060g，

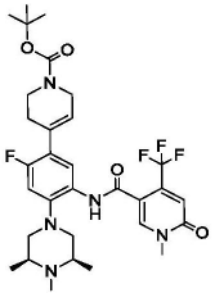
0.19mmol)用HATU(0.073g,0.19mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.04mL,0.19mmol)的DMF(1mL)溶液活化。将活化酸溶液加入到反式-1-(2-氨基-4-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-5-氟苯基)-4-氟-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.050g,0.13mmol)的DMF(1mL)溶液中,将反应加热至55℃达18小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化。将甲硅烷基保护的酰胺溶解在DCM(2mL)中并在室温下用三氟乙酸(2mL)处理。搅拌3小时后,在空气流下去除挥发物,将残余物浓缩到硅藻土上。反相色谱[5-95%MeCN/H_2O+10mM NH_4HCO_3]得到18mg(27%产率)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.81(br s,1H),8.24(s,1H),8.01(br s,1H),7.81(br d,J=9.5Hz,1H),7.40(br d,J=8.7Hz,1H),6.92(d,J=8.7Hz,1H),6.82(d,J=13.7Hz,1H),6.75(br s,1H),5.30-5.15(m,1H),4.13(d,J=7.1Hz,2H),3.63-3.53(m,4H),3.17(dd,J=6.3,10.2Hz,1H),2.97-2.87(m,1H),2.22(s,6H),1.30-1.23(m,1H),0.59-0.53(m,2H),0.36-0.32(m,2H);LCMS[M+H]+:578.5。

[2543] 实施例312:N-[4-氟-5-(6-羟基吡啶-3-基)-2-[(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2544] 

[2545] 来自实施例311的反相色谱得到17mg(23%产率)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=11.92-11.65(m,1H),9.77(br s,1H),8.01(br s,1H),7.61(br d,J=9.0Hz,1H),7.46(br s,1H),7.34(d,J=8.8Hz,1H),6.85-6.71(m,2H),6.44(d,J=9.5Hz,1H),5.33-5.10(m,1H),3.61-3.53(m,5H),3.13(dd,J=6.7,10.0Hz,1H),2.97-2.85(m,1H),2.21(s,6H);LCMS[M+H]+:524.3。

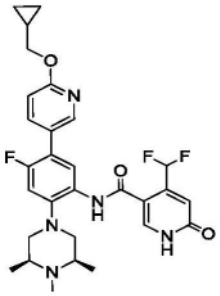
[2546] 实施例313:4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

[2547] 

[2548] 在室温下,将碘甲烷(1.178μl,0.019mmol)加入到4-(2-氟-5-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(10mg,0.016mmol)和碳酸铯(5.36mg,0.016mmol)的DMF(1.ml)溶液中,以得到标题化合物(8mg,74%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.15-8.07(m,1H),7.71-7.63(m,1H),6.90-6.82(m,2H),5.95-5.83(m,1H),4.02-3.94(m,2H),3.58-3.49(m,

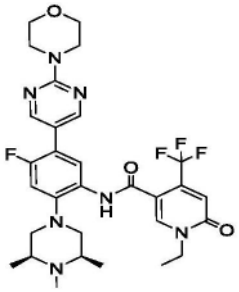
5H),2.94-2.88(m,2H),2.52-2.38(m,6H),2.28-2.24(m,3H),1.42-1.39(m,9H),1.06-1.03(m,6H);LCMS[M+H]+622.5。

[2549] 实施例314:N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2550] 

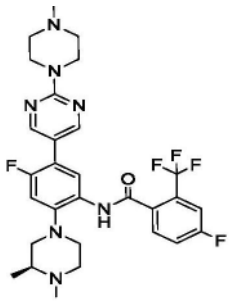
[2551] 由4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(59.0mg,0.312mmol)和5-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(30mg,0.078mmol)得到标题化合物(19mg,46%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.27(s,1H),8.01(s,1H),7.86(dd,J=8.7,0.8Hz,1H),7.81(d,J=8.3Hz,1H),7.31(t,J=55.1Hz,1H),7.05(d,J=12.1Hz,1H),6.87(d,J=8.6Hz,1H),6.81(s,1H),4.15(d,J=7.1Hz,2H),3.07(d,J=11.3Hz,2H),2.60(t,J=11.1Hz,2H),2.55-2.47(m,2H),2.36(s,3H),1.34-1.25(m,1H),1.15(d,J=6.2Hz,6H),0.64-0.58(m,2H),0.36(q,J=4.7Hz,2H);LCMS[M+1]+=556.5。

[2552] 实施例315:1-乙基-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2553] 

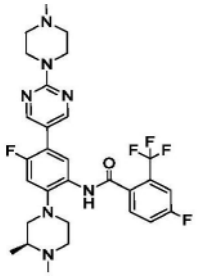
[2554] 在室温下,将碳酸铯(25.5mg,0.078mmol)加入到N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(46.06mg,0.078mmol)和碘乙烷(7.19μl,0.090mmol)的DMF(1562μl)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂真空蒸发,得到粗产物,然后通过硅胶快速柱色谱(0-100%,89%CH_2Cl_2,10%MeOH,1%NH_4Ac/CH_2Cl_2)进行纯化,以得到所需化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.55(s,2H),8.23(s,1H),7.93(d,J=8.2Hz,1H),7.09(d,J=12.1Hz,1H),6.93(s,1H),4.11(q,J=7.2Hz,2H),3.85-3.82(m,4H),3.78-3.75(m,4H),3.06(d,J=11.4Hz,2H),2.61(t,J=11.2Hz,2H),2.54-2.47(m,2H),2.34(s,3H),1.42(t,J=7.2Hz,3H),1.15(d,J=6.2Hz,6H);LCMS HSS$[M+1]^+$=618.61。

[2555] 实施例316:4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2556] 

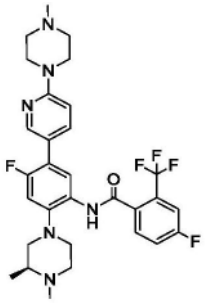
[2557] 在室温下,向4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯(0.61mL,4mmol)的DCM(15mL)溶液中加入Et_3N(1.12mL,8mmol)。添加后,将所得混合物在室温下搅拌5分钟,并加入(S)-5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯胺(604mg,2mmol)的DCM(10mL)溶液。将得到的深橙色溶液在室温下搅拌2小时。用饱和$NaHCO_3$(15mL)淬灭后,在室温下搅拌2分钟,用DCM(20mL×2)萃取。合并合并的萃取物,并浓缩以得到浅米色固体。通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%)纯化,得到标题化合物,为浅黄色固体(822mg,82%)。LCMS[M+H]$^+$492.4。

[2558] 步骤2:(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的制备

[2559] 

[2560] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(53mg,0.1mmol)和2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(61mg,0.2mmol),根据类似于实施例31的最后步骤的方法制备标题化合物(米色固体,15.9mg,26%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.61-8.54(m,4H),7.67(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.50(dd,J=2.4,8.7Hz,1H),7.38(dt,J=2.3,8.1Hz,1H),7.02(d,J=11.2Hz,1H),3.97-3.87(m,4H),2.97-2.81(m,4H),2.56(t,J=10.5Hz,1H),2.50(t,J=5.1Hz,4H),2.36(s,3H),2.32-2.25(m,4H),2.12(br s,1H),1.05(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$590.3。

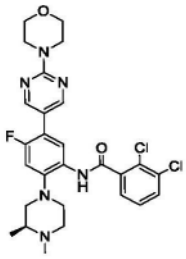
[2561] 实施例317:4-氟-N-[4-氟-5-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2562] 

[2563] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(53mg,0.1mmol)和2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-5-硼酸频哪醇酯(61mg,0.2mmol),通过类似于实施例31的方法制备标题化合物(米色固体,6.6mg,11%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-

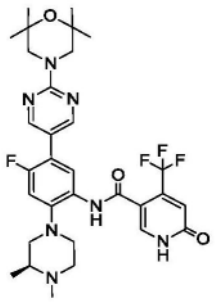
d)δ＝8.62(d,J＝7.9Hz,1H),8.56(s,1H),8.24(d,J＝5.1Hz,1H),7.67(dd,J＝5.3,8.4Hz,1H),7.51(dd,J＝2.3,8.8Hz,1H),7.39(t,J＝8.0Hz,1H),7.01(d,J＝11.2Hz,1H),6.88-6.83(m,2H),3.67-3.59(m,4H),2.99-2.82(m,4H),2.61-2.52(m,5H),2.36(s,3H),2.32-2.26(m,4H),2.13(br s,1H),1.06(d,J＝6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$589.5。

[2564] 实施例318:2,3-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[2565] 

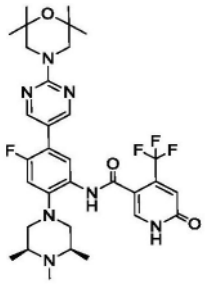
[2566] 使用2,3-二氯苯甲酸(38mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),通过类似于实施例78的方法制备标题化合物(米色固体,45.5mg,77%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝8.91(s,1H),8.63(d,J＝8.2Hz,1H),8.58(s,2H),7.60(dd,J＝8.0,9.1Hz,1H),7.61(dd,J＝7.9,12.2Hz,1H),7.36(t,J＝7.8Hz,1H),7.01(d,J＝11.2Hz,1H),3.91-3.85(m,4H),3.82-3.78(m,4H),2.88(br d,J＝11.0Hz,2H),2.64(t,J＝10.9Hz,2H),2.39-2.29(m,5H),1.13(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$573.3。

[2567] 实施例319:N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-(2,2,6,6-四甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2568] 

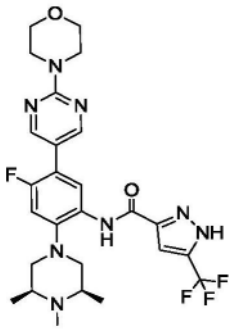
[2569] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(31.7mg,0.2mmol)和2,2,6,6-四甲基吗啉(30.1mg,0.21mmol)的混合物的EtOH(1mL)溶液中加入三乙胺(0.042mL,0.3mmol)。将所得悬浮液在70℃下搅拌1小时。去除溶剂,以得到粗品(2-(2,2,6,6-四甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸中间体,为无色晶体。LCMS[M+H]$^+$266.3。使用上述硼酸(0.2mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49.1mg,0.1mmol),通过类似于实施例40中所述的方法制备标题化合物(白色固体,40.7mg,64%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝8.71(br s,1H),8.54(s,2H),8.47(br d,J＝8.1Hz,1H),7.87(s,1H),7.04(d,J＝11.1Hz,1H),7.01(s,1H),3.72(s,4H),3.02-2.87(m,3H),2.83(br d,J＝10.8Hz,1H),2.60(br t,J＝10.3Hz,1H),2.35(br s,4H),2.22(br s,1H),1.29(s,12H),1.10(br d,J＝5.9Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$632.5。

[2570] 实施例320:N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[2-(2,2,6,6-四甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2571] 

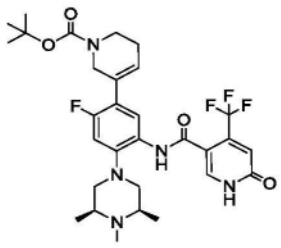
[2572] 使用粗品(2-(2,2,6,6-四甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),以类似于实施例31中所述的方法制备标题化合物(白色固体,32.3mg,49%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.70(br s,1H),8.54(s,2H),8.45(d,J=8.1Hz,1H),7.87(s,1H),7.05-6.97(m,2H),3.72(s,4H),2.82(br d,J=10.8Hz,2H),2.66(br t,J=10.8Hz,2H),2.40-2.26(m,5H),1.29(s,12H),1.14(br d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$646.5。

[2573] 实施例321:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

[2574] 

[2575] 使用5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-羧酸(27mg,0.15mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例34的方法制备标题化合物(白色固体,48.8mg,86%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=9.37(s,1H),8.61(d,J=1.0Hz,2H),8.58(d,J=8.2Hz,1H),7.05(d,J=11.2Hz,1H),7.01(s,1H),3.93-3.87(m,4H),3.84-3.80(m,4H),2.91(br d,J=11.0Hz,2H),2.74(t,J=10.9Hz,2H),2.55-2.46(m,2H),2.42(s,3H),1.18(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$563.5。

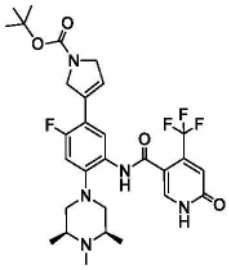
[2576] 实施例322:5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

[2577] 

[2578] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(400mg,0.661mmol)和1-boc-5,6-二氢-2H-吡啶-3-硼酸频哪醇酯(306mg,0.991mmol),根据类似于实施例100的方法,在甲硅烷氧基中间体

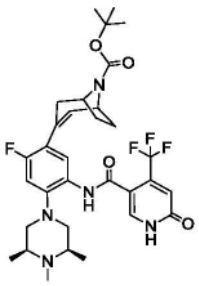
脱保护后得到5-(2-氟-5-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯,纯化得到标题化合物(33mg,73%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.86-7.80(m,1H),7.69-7.60(m,1H),6.89-6.82(m,1H),6.82-6.77(m,1H),6.02-5.95(m,1H),4.15-4.06(m,2H),3.54-3.42(m,2H),2.95-2.89(m,2H),2.54-2.40(m,4H),2.28-2.25(m,3H),2.24-2.19(m,2H),1.40-1.37(m,9H),1.05(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+608.4。

[2579] 实施例323:3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯

[2580] 

[2581] 用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(400mg,0.661mmol)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯(292mg,0.991mmol),以类似于实施例100中使用的方法得到甲硅烷氧基吡啶基中间体,将其脱保护并纯化,以得到标题化合物(42.5mg,最后步骤产率为94%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.90-7.84(m,1H),7.74-7.61(m,1H),6.96-6.88(m,1H),6.85-6.79(m,1H),6.28-6.19(m,1H),4.44-4.35(m,2H),4.24-4.15(m,2H),3.04-2.96(m,2H),2.66-2.52(m,4H),2.40-2.31(m,3H),1.44-1.39(m,9H),1.13-1.09(m,6H);LCMS[M+H]+594.6。

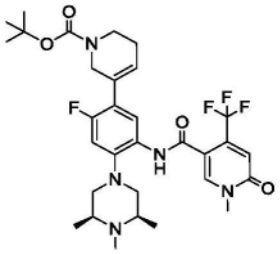
[2582] 实施例324:3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-羧酸叔丁酯

[2583] 

[2584] 从N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(400mg,0.661mmol),8-Boc-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-3-硼酸频哪醇酯(332mg,0.991mmol)开始,以类似于实施例100的方法,在脱保护甲硅烷氧基中间体并使用标准方法纯化后得到标题化合物(33mg,最后步骤产率为73%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.87-7.81(m,1H),7.66-7.56(m,1H),6.87-6.79(m,2H),6.25-6.18(m,1H),4.40-4.27(m,2H),3.04-2.95(m,1H),2.95-2.88(m,2H),2.53-2.43(m,4H),2.31-2.27(m,3H),2.19-2.10(m,2H),1.99-1.89(m,2H),1.78-1.69(m,1H),1.41-1.36(m,9H),1.08-1.04(m,6H);LCMS[M+H]+594.6。

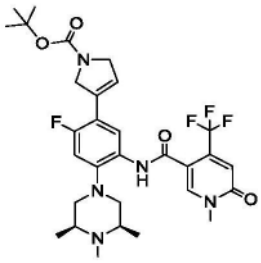
[2585] 实施例325:5-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-

[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

[2586] 

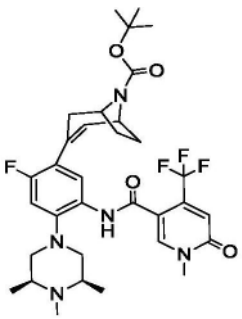
[2587] 在室温下,将碘甲烷(2.83μl,0.045mmol)加入到5-(2-氟-5-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(24mg,0.039mmol)和碳酸铯(12.87mg,0.039mmol)的DMF(1.ml)溶液中。将混合物在室温下搅拌。15分钟后,将混合物淬灭,后处理并使用标准方法纯化,以得到标题化合物(15.5mg,60%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.14-8.06(m,1H),7.70-7.61(m,1H),6.89-6.81(m,2H),6.04-5.94(m,1H),4.14-4.08(m,2H),3.56-3.53(m,3H),3.51-3.43(m,2H),2.94-2.88(m,2H),2.51-2.44(m,2H),2.43-2.35(m,2H),2.24-2.19(m,5H),1.40-1.37(m,9H),1.04(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]+622.5。

[2588] 实施例326:3-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯

[2589] 

[2590] 使用碘甲烷(3.86μl,0.062mmol),3-(2-氟-5-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯(32mg,0.054mmol)和碳酸铯(17.56mg,0.054mmol),以类似于325的方法得到标题化合物(23.5mg,68%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.18-8.09(m,1H),7.76-7.60(m,1H),6.94-6.87(m,1H),6.85-6.80(m,1H),6.28-6.18(m,1H),4.43-4.35(m,2H),4.23-4.14(m,2H),3.58-3.52(m,3H),2.98-2.89(m,2H),2.52-2.44(m,2H),2.43-2.35(m,2H),2.26-2.21(m,3H),1.41(d,J=5.4Hz,9H),1.05-1.01(m,6H);LCMS[M+H]+608.4。

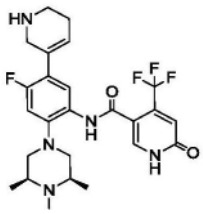
[2591] 实施例327:-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-羧酸叔丁酯

[2592] 

[2593] 使用碘甲烷(2.82μl,0.045mmol),3-(2-氟-5-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢

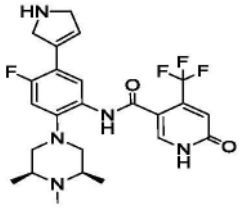
吡啶-3-甲酰胺基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-羧酸叔丁酯(25mg,0.039mmol)和碳酸铯(12.85mg,0.039mmol),以类似于325的方法得到标题化合物(17mg,58%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.13-8.08(m,1H),7.64-7.56(m,1H),6.85-6.78(m,2H),6.23-6.17(m,1H),4.37-4.26(m,2H),3.55-3.52(m,3H),3.01-2.94(m,1H),2.91-2.86(m,2H),2.49-2.42(m,2H),2.40-2.34(m,2H),2.24-2.21(m,3H),2.18-2.08(m,2H),1.97-1.89(m,2H),1.77-1.67(m,1H),1.40-1.36(m,9H),1.04-1.01(m,6H);LCMS[M+H]+648.5。

[2594] 实施例328:N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2595] 

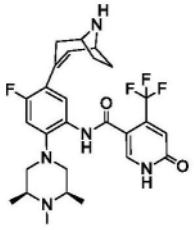
[2596] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(400mg,0.661mmol)和1-boc-5,6-二氢-2H-吡啶-3-硼酸频哪醇酯(306mg,0.991mmol),以类似于实施例100的方法,在甲硅烷氧基中间体脱保护后得到(33mg,73%产率)标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.86-7.80(m,1H),7.69-7.60(m,1H),6.89-6.82(m,1H),6.82-6.77(m,1H),6.02-5.95(m,1H),4.15-4.06(m,2H),3.54-3.42(m,2H),2.95-2.89(m,2H),2.54-2.40(m,4H),2.28-2.25(m,3H),2.24-2.19(m,2H),1.40-1.37(m,9H),1.05(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+608.4。

[2597] 实施例329:N-[5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2598] 

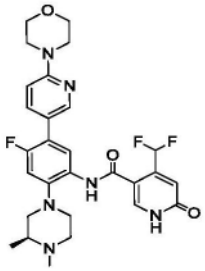
[2599] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(400mg,0.661mmol)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯(292mg,0.991mmol),以类似于实施例100的方法,在脱保护N-Boc甲硅烷氧基吡啶中间体后得到标题化合物(255mg,最后步骤产率为95%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.09-8.02(m,1H),7.91-7.79(m,1H),7.07-6.97(m,1H),6.86-6.77(m,1H),6.45-6.36(m,1H),4.29-4.21(m,2H),4.09-4.01(m,2H),3.10-3.01(m,2H),2.65-2.56(m,2H),2.55-2.48(m,2H),2.38-2.34(m,3H),1.18-1.13(m,6H);^{19}F NMR(471MHz,甲醇-d4)δ=-63.45(s,1F),-115.19(s,1F)。

[2600] 实施例330:N-[5-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2601] 

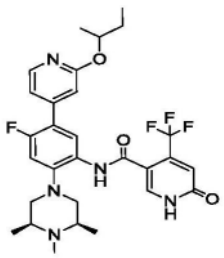
[2602] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(400mg,0.661mmol)和8-Boc-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-烯-3-硼酸频哪醇酯(332mg,0.991mmol),以类似于实施例100的方法,在脱保护甲硅烷氧基偶联的中间体后得到标题化合物,为灰白色粉末。(33mg,73%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.12-8.07(m,1H),7.86-7.75(m,1H),7.00-6.93(m,1H),6.78-6.72(m,1H),6.39-6.30(m,1H),4.19-4.07(m,2H),3.15-3.06(m,1H),3.05-2.99(m,2H),2.61-2.54(m,2H),2.53-2.47(m,3H),2.38-2.35(m,3H),2.32-2.23(m,2H),2.16-2.05(m,1H),2.00-1.94(m,1H),1.17-1.14(m,6H);LCMS[M+H]+534.6。

[2603] 实施例331:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2604] 

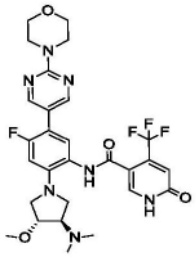
[2605] 在室温和氮气氛下,在10ml微波小瓶中,向4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(78mg,0.415mmol)的无水吡啶(504μl,6.23mmol)悬浮液中缓慢加入氯磷酸二乙酯(61.5μl,0.425mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。悬浮液变成溶液,然后再次变成悬浮液。悬浮液变成黄白色。向其中加入(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(6-吗啉代吡啶-3-基)苯胺(40mg,0.104mmol),使反应在70℃下加热16小时,以在后处理和纯化(58mg,93%产率)后得到标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.21(s,1H),7.94(s,1H),7.75(d,J=8.3Hz,1H),7.68(d,J=9.1Hz,1H),7.20(t,J=55.1Hz,1H),6.97(d,J=12.1Hz,1H),6.79(d,J=8.9Hz,1H),6.68(s,1H),3.72-3.69(m,4H),3.45-3.41(m,4H),3.04(d,J=11.1Hz,1H),2.98(d,J=8.9Hz,1H),2.91-2.86(m,1H),2.79(s,1H),2.52(s,2H),2.37(s,3H),1.07(s,3H);LCMS[M+1]+=557.52。

[2606] 实施例332:N-[5-(2-丁-2-基氧基吡啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2607] 

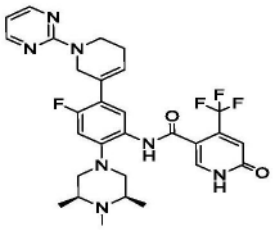
[2608] 使用2-(仲丁氧基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(34.3mg,0.124mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol),以类似于上述实施例100的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(31.5mg,66%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.58(s,1H),8.20(d,J=5.3Hz,1H),7.93(s,1H),7.82(d,J=8.4Hz,1H),7.07(d,J=5.3Hz,1H),7.03(d,J=12.8Hz,1H),6.83(s,1H),6.81(s,1H),5.13(q,J=6.2Hz,1H),3.09(br d,J=11.1Hz,2H),2.49-2.45(m,1H),2.36(br s,2H),2.20(s,3H),1.77-1.56(m,2H),1.27(d,J=6.1Hz,3H),1.01(br d,J=6.0Hz,6H),0.92(t,J=7.4Hz,3H);LCMS[M+H]+:576.6。

[2609] 实施例333:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2610] 

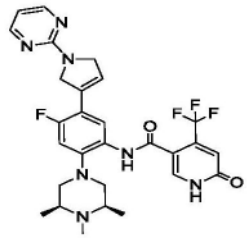
[2611] 以类似于上述实施例307的制备顺序的方式制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.81(s,1H),8.51(s,2H),7.96(s,1H),7.36(br d,J=8.7Hz,1H),6.80(s,1H),6.75(d,J=13.8Hz,1H),3.87(br d,J=5.4Hz,1H),3.77-3.71(m,4H),3.69-3.65(m,4H),3.52-3.42(m,2H),3.25(s,3H),3.19(br dd,J=5.9,10.1Hz,1H),2.75(br d,J=4.8Hz,1H),2.19(s,6H);LCMS[M+H]+:606.5。

[2612] 实施例334:N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2613] 

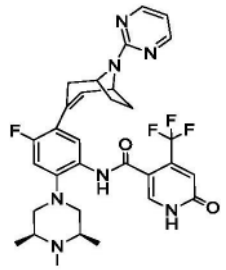
[2614] 在室温下,向N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(35mg,0.069mmol)和2-溴嘧啶95%(12.06mg,0.076mmol)的乙醇(3ml)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.024ml,0.138mmol)。将混合物在85-90℃加热7小时。后处理和纯化得到标题化合物(38mg,88%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.40-8.31(m,2H),8.00-7.92(m,1H),7.86-7.74(m,1H),7.04-6.96(m,1H),6.94-6.89(m,1H),6.66-6.59(m,1H),6.21-6.12(m,1H),4.59-4.51(m,2H),4.05-3.98(m,2H),3.09-3.01(m,2H),2.65-2.52(m,4H),2.45-2.37(m,5H),1.20-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+586.7。

[2615] 实施例335:N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-2,5-二氢吡咯-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2616] 

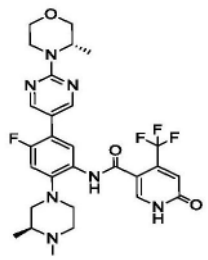
[2617] 使用N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(35mg,0.071mmol)和2-溴嘧啶95%(12.40mg,0.078mmol),以类似于实施例334的方法,在纯化和后处理后得到标题化合物(5.5mg,产率12%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.31-8.25(m,2H),7.90-7.83(m,1H),7.82-7.75(m,1H),6.96-6.90(m,1H),6.85-6.81(m,1H),6.61-6.54(m,1H),6.43-6.36(m,1H),4.67-4.60(m,2H),4.50-4.41(m,3H),3.00-2.94(m,2H),2.55-2.44(m,4H),2.30-2.27(m,3H),1.09-1.05(m,6H);LCMS[M+H]+572.6。

[2618] 实施例336:N-[4-氟-5-(8-嘧啶-2-基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2619] 

[2620] 使用N-(5-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(35mg,0.066mmol)和2-溴嘧啶95%(11.5mg,0.072mmol),以类似于实施例334的方法得到标题化合物(31mg,74%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.40-8.34(m,2H),7.96-7.91(m,1H),7.68-7.59(m,1H),6.93-6.87(m,2H),6.69-6.64(m,1H),6.47-6.42(m,1H),5.00-4.95(m,1H),4.91-4.89(m,1H),3.18-3.10(m,1H),3.02-2.96(m,2H),2.60-2.49(m,4H),2.40-2.33(m,4H),2.31-2.24(m,1H),2.20-2.11(m,2H),2.02-1.93(m,1H),1.14(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+612.7。

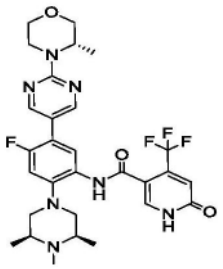
[2621] 实施例337:N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2622] 

[2623] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(31.7mg,0.2mmol)和(S)-3-甲基吗啉(0.042mL,0.21mmol)的混合物的EtOH(2mL)溶液中加入三乙胺(0.042mL,0.3mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌80分钟。去除溶剂,以得到淡黄色油状物。将(S)-3-甲基吗啉(0.042mL,0.21mmol)加入上述油

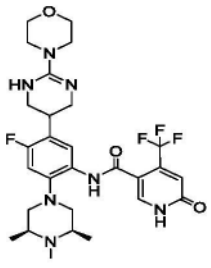
状物中，然后加入三乙胺(0.042mL，0.3mmol)和EtOH(2mL)。将所得混合物在70℃加热过夜18小时。去除溶剂，以得到粗品(S)-(2-(3-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸，为黄色油状物。LCMS $[M+H]^+$224.2。使用硼酸和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49.1mg，0.1mmol)，以类似于实施例40的方法制备标题化合物(灰白色固体，24.5mg，41％)。^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d)δ＝8.71(br s,1H)，8.56(br s,2H)，8.51-8.38(m,1H)，7.89(s,1H)，7.04(br d,J＝11.0Hz,1H)，7.00(br d,J＝9.4Hz,1H)，4.81-4.71(m,1H)，4.40(br d,J＝13.3Hz,1H)，4.01(br d,J＝11.0Hz,1H)，3.84-3.77(m,1H)，3.77-3.70(m,1H)，3.58(br t,J＝10.8Hz,1H)，3.38-3.26(m,1H)，3.04-2.86(m,3H)，2.83(br d,J＝9.5Hz,1H)，2.61(br s,1H)，2.50-2.13(m,5H)，1.38-1.30(m,3H)，1.16-1.06(m,3H)；LCMS $[M+H]^+$590.6。

[2624] 实施例338：N-[4-氟-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2625] 

[2626] 使用粗品(S)-(2-(3-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg，0.1mmol)，以类似于实施例31的方式制备标题化合物(浅米色固体，14.4mg，23％)。^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d)δ＝8.71(br s,1H)，8.57(s,2H)，8.47(br d,J＝8.1Hz,1H)，7.86(br s,1H)，7.06-6.98(m,2H)，4.81-4.75(m,1H)，4.42(br d,J＝13.4Hz,1H)，4.03(dd,J＝3.4,11.2Hz,1H)，3.82(d,J＝11.4Hz,1H)，3.75(dd,J＝2.7,11.4Hz,1H)，3.60(dt,J＝2.9,11.8Hz,1H)，3.34(dt,J＝3.8,13.0Hz,1H)，2.83(br d,J＝10.4Hz,2H)，2.75-2.61(m,2H)，2.41-2.27(m,5H)，1.36(d,J＝6.7Hz,3H)，1.16(br d,J＝5.6Hz,6H)；LCMS $[M+H]^+$604.5。

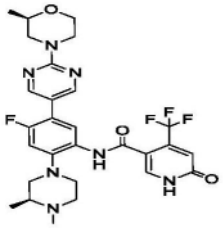
[2627] 实施例339：N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2628] 

[2629] 将N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(75mg，0.127mmol)和硼氢化钠(289mg，7.63mmol)的MeOH(5ml)和水(0.5ml)溶液在70℃搅拌2.5天。然后用饱和NH_4Cl水溶液接着MeOH淬灭。标准后处理和纯化得到N-(4-氟-5-(2-吗啉-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)-

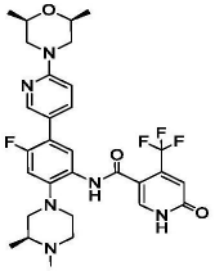
2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺·HCl,为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ12.92-12.48(m,1H),9.68-9.40(m,1H),8.74-8.51(m,2H),8.15(s,1H),7.91(br s,1H),7.74-7.48(m,1H),7.02(br d,J=11.9Hz,1H),6.82(s,1H),3.74-3.61(m,5H),3.60-3.51(m,3H),3.44-3.39(m,8H),3.10-2.91(m,3H),2.35-2.25(m,2H),1.14-0.98(m,6H);LCMS(MH$^+$)=594.7。

[2630] 实施例340:N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

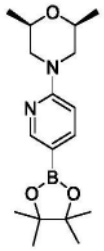
[2631] 

[2632] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(32mg,0.2mmol)和(R)-2-甲基吗啉盐酸盐(29mg,0.21mmol)的混合物的EtOH(2mL)溶液中加入三乙胺(0.070mL,0.5mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌1.5小时。去除溶剂,以得到粗品(R)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸,为浅黄色固体。LCMS[M+H]$^+$224.2。使用该硼酸(0.2mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49.1mg,0.1mmol),通过类似于实施例273的最后步骤的方法制备标题化合物(浅米色固体,34.2mg,55%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.70(br s,1H),8.55(s,2H),8.45(br d,J=5.6Hz,1H),7.89(s,1H),7.04(d,J=11.2Hz,1H),7.01-6.99(m,1H),4.64-4.53(m,2H),4.01(br d,J=11.2Hz,1H),3.67-3.58(m,2H),3.15-3.05(m,1H),3.01-2.86(m,3H),2.85-2.70(m,2H),2.60(br t,J=10.3Hz,1H),2.42-2.29(m,4H),2.29-2.15(m,1H),1.30-1.25(m,3H),1.10(br d,J=6.0Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$590.6。

[2633] 实施例341:N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

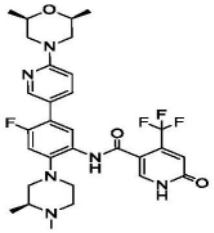
[2634] 

[2635] 步骤1:(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉

[2636] 

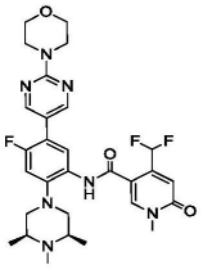
[2637] 向装有2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(0.968g,4mmol),顺式-2,6-二甲基吗啉(0.54mL,4.4mmol)和Hunig碱(1.39mL,8mmol)的20mL微波小瓶中加入NMP(2mL)。将所得溶液在140℃加热2小时。去除胺碱后,将混合物上样到Biotage样品上,并通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%)纯化,以得到标题化合物,为结晶米色固体(485mg,38%)。LCMS[M+H]$^+$237.2。

[2638] 步骤2:N-(4-氟-5-(2-((S)-3-甲基吗啉)嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2639] 

[2640] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49mg,0.1mmol)和(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(63mg,0.2mmol),以类似于实施例39的最后步骤的方法制备标题化合物(浅棕色固体,27.0mg,44%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.72(br s,1H),8.51-8.42(m,2H),7.93-7.84(m,1H),7.74(br d,J=8.3Hz,1H),7.08-6.97(m,2H),6.71(br d,J=8.7Hz,1H),4.13(br d,J=12.5Hz,2H),3.85-3.69(m,2H),3.05-2.88(m,3H),2.84(br d,J=10.6Hz,1H),2.68-2.54(m,3H),2.50-2.31(m,4H),2.30-2.14(m,1H),1.31(dd,J=1.9,6.1Hz,6H),1.11(br d,J=5.7Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$603.6。

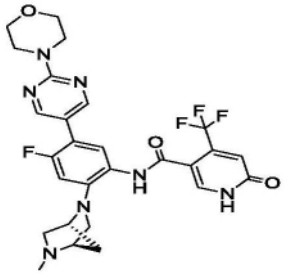
[2641] 实施例342:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[2642] 

[2643] 在室温下,用HATU(0.043g,0.11mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.02mL,0.11mmol)的DMF(0.5mL)溶液使4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(0.023g,0.11mmol)活化。将活化酸溶液加入到4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.030g,0.075mmol)的DMF(0.5mL)溶液中并将反应加热至55℃达18小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化。合并含有产物的级分并再次浓缩到硅藻土上。反相色谱[5-95%MeCN/H_2O]得到4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.012g,27%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.50(s,1H),8.52(s,2H),8.34(s,1H),7.67(d,J=8.6Hz,1H),7.50-7.18(m,1H),7.05(d,J=12.3Hz,1H),6.64(s,1H),3.76-3.74(m,4H),3.69-3.66(m,4H),3.52(s,

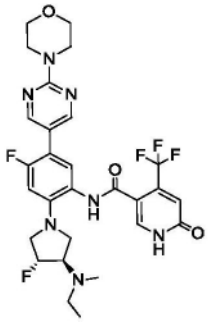
3H),3.03(br d,J＝10.8Hz,3H),2.37-2.30(m,3H),2.18(s,3H),1.00(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:586.6。

[2644] 实施例343:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2645] 

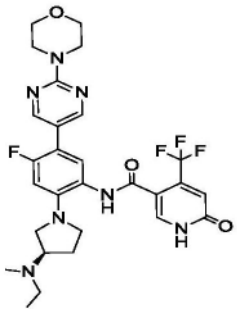
[2646] 在步骤1中使用(1R,4R)-2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷二氢溴酸盐代替(R)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺,以类似于上述实施例234的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.71(s,1H),8.50(s,2H),7.96(s,1H),7.31(d,J＝8.8Hz,1H),6.79(s,1H),6.68(d,J＝13.9Hz,1H),4.23(s,1H),3.75-3.71(m,4H),3.70-3.65(m,4H),3.44(br d,J＝7.9Hz,1H),3.23(br d,J＝9.3Hz,1H),2.79-2.73(m,1H),2.72-2.66(m,1H),2.25(s,3H),1.82(br d,J＝9.0Hz,1H),1.65(br d,J＝9.0Hz,1H);LCMS[M+H]+:574.4。

[2647] 实施例344:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-[乙基(甲基)氨基]-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

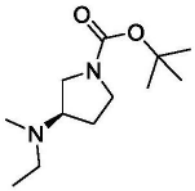
[2648] 

[2649] 在步骤1中使用N-乙基甲胺代替二甲胺,以类似于上述实施例307的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.78(br d,J＝2.8Hz,1H),8.53(s,2H),8.01(br s,1H),7.41(d,J＝8.8Hz,1H),6.82(d,J＝13.6Hz,1H),6.77-6.68(m,1H),5.32-5.13(m,1H),3.77-3.73(m,4H),3.70-3.67(m,4H),3.63-3.56(m,2H),3.55-3.52(m,1H),3.30(s,3H),3.19-3.13(m,2H),2.56-2.54(m,2H),2.20(s,3H),0.98(t,J＝7.1Hz,3H);LCMS[M+H]+:608.4。

[2650] 实施例345:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

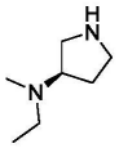
[2651] 

[2652] 步骤1:(R)-3-(乙基(甲基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[2653] 

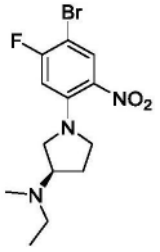
[2654] 将(S)-1-Boc-3-甲磺酰氧基-吡咯烷(0.50g,1.9mmol),N-乙基甲胺(0.40mL,4.7mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.82mL,4.7mmol)的混合物在密封管中加热至70℃达40小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0-5%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到(R)-3-(乙基(甲基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.20g,47%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=3.51-3.43(m,1H),3.39-3.36(m,1H),3.22-3.09(m,1H),2.97-2.79(m,2H),2.47-2.33(m,2H),2.12(s,3H),1.98(br dd,J=6.4,10.8Hz,1H),1.72-1.56(m,1H),1.39(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H)。

[2655] 步骤2:(R)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺

[2656] 

[2657] 在室温下,将(R)-3-(乙基(甲基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.20g,0.89mmol)的DCM(4mL)溶液用TFA(1.4mL,18mmol)处理。搅拌2小时后,在空气流下去除挥发物,用SCX2硅胶柱通过捕获和释放方案分离产物,以得到(R)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.12g,100%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=2.91(dd,J=7.1,10.4Hz,1H),2.85-2.66(m,3H),2.46(dd,J=7.6,10.4Hz,1H),2.43-2.29(m,2H),2.09(s,3H),1.77(dtd,J=5.0,7.4,12.2Hz,1H),1.45(qd,J=8.0,12.1Hz,1H),0.96(t,J=7.2Hz,3H)。

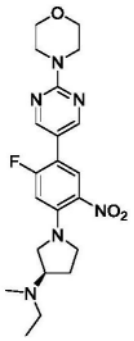
[2658] 步骤3:(R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺

[2659] 

[2660] 在45℃下,将1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(0.22g,0.95mmol)的PhMe(1mL)溶液缓慢加入到(R)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.12g,0.95mmol)和K_2CO_3(0.065g,0.47mmol)的混合物的PhMe(2mL)快速搅拌溶液中。4小时后,关闭加热并使反应在室温下搅拌18小时。将反

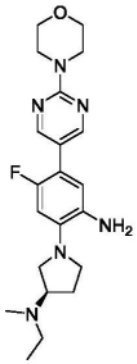
应混合物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+0.5％NH_4OH]纯化，得到(R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.22g，66％)。LCMS[M+H]+:346.3。

[2661] 步骤4：(R)-N-乙基-1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-N-甲基吡咯烷-3-胺

[2662] 

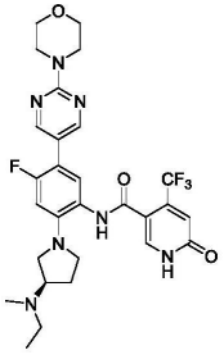
[2663] 向反应小瓶中加入(R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.11g，0.32mmol)，2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(0.10g，0.35mmol)，XPhos Pd G2(5.0mg，6.4μmol)和XPhos(3.0mg，6.4μmol)的混合物。用隔膜密封小瓶，抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(3mL)和2M碳酸钠水溶液(0.6mL)，将小瓶抽空并再回填另一次。将反应在铝块中加热至90℃过夜。冷却至室温后，将反应混合物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+0.5％NH_4OH]纯化，以得到(R)-N-乙基-1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.11g，78％)。LCMS[M+H]+:431.4。

[2664] 步骤5：(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺

[2665] 

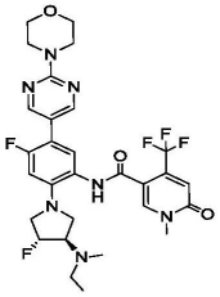
[2666] 将(R)-N-乙基-1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.10g，0.25mmol)，$SnCl_2$(0.24g，1.2mmol)和EtOH(5mL)的混合物加热至75℃达1小时。关闭加热并使反应在室温下搅拌18小时。将反应混合物浓缩到硅藻土上并通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+1％NH_4OH]纯化，得到(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.084g，84％)。LCMS[M+H]+:401.3。

[2667] 步骤6：(R)-N-(2-(3-(乙基(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2668] 

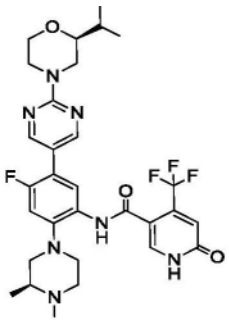
[2669] 在室温下，将4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.046g，0.15mmol)用HATU(0.057g，0.15mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.03mL，0.15mmol)的DMF(0.5mL)溶液活化。将活化酸溶液加入到(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.040g，0.10mmol)的DMF(1mL)溶液中，将反应混合物加热至55℃达18小时。冷却至室温后，将反应混合物浓缩到硅藻土上，并通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+0.5％NH_4OH]纯化。将甲硅烷基保护的酰胺溶解在DCM(2mL)中并在室温下用TFA(1mL)处理。搅拌2小时后，在空气流下去除挥发物，用SCX2硅胶柱通过捕获和释放方案分离标题化合物，以得到(R)-N-(2-(3-(乙基(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.042g，71％)。^{1}HNMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝9.80(s，1H)，8.51(s，2H)，7.96(s，1H)，7.32(br d，J＝8.6Hz，1H)，6.80(s，1H)，6.67(d，J＝13.9Hz，1H)，3.76-3.72(m，4H)，3.70-3.66(m，4H)，3.38(br d，J＝8.9Hz，4H)，3.27-3.22(m，1H)，2.90(br t，J＝7.9Hz，1H)，2.42(td，J＝6.4，13.0Hz，2H)，2.14(s，3H)，2.12-2.06(m，1H)，1.75-1.65(m，1H)，0.99-0.94(m，6H)；LCMS[M+H]+：590.5。

[2670] 实施例346：N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R，4R)-3-[乙基(甲基)氨基]-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2671] 

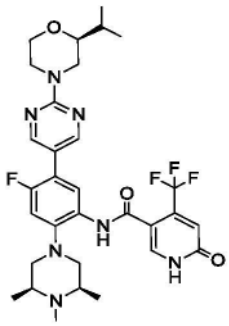
[2672] 在步骤7中使用1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸代替4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸，以类似于上述实施例344的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝9.84(s，1H)，8.52(s，2H)，8.36(s，1H)，7.39(d，J＝8.6Hz，1H)，6.89-6.82(m，2H)，5.32-5.12(m，1H)，3.77-3.74(m，4H)，3.69-3.67(m，4H)，3.64-3.59(m，2H)，3.58-3.51(m，6H)，3.19-3.11(m，2H)，2.20(s，3H)，0.98(t，J＝7.0Hz，3H)；LCMS[M+H]+：622.6。

[2673] 实施例347：N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-丙-2-基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2674] 

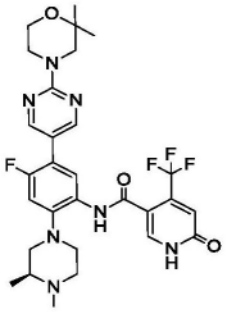
[2675] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(32mg,0.2mmol)和(S)-2-异丙基吗啉(27mg,0.21mmol)的混合物的EtOH(2mL)溶液中加入三乙胺(0.070mL,0.5mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌1.5小时。去除溶剂,以得到粗品(S)-(2-(2-异丙基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸,为浅黄色固体。LCMS $[M+H]^+$252.3。使用该硼酸(0.2mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49.1mg,0.1mmol),以类似于实施例31的最后步骤的方法制备标题化合物(浅米色固体,34.2mg,55%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.72(br s,1H),8.57(s,2H),8.47(br d,J=8.1Hz,1H),7.88(br s,1H),7.06(d,J=11.1Hz,1H),7.02(br s,1H),4.69(br d,J=13.1Hz,1H),4.57(br d,J=13.3Hz,1H),4.05(dd,J=2.6,11.4Hz,1H),3.64(dt,J=2.6,11.6Hz,1H),3.22-3.07(m,2H),3.03-2.80(m,5H),2.61(br t,J=10.4Hz,1H),2.44-2.30(m,4H),2.23(br s,1H),1.83(qd,J=6.8,13.5Hz,1H),1.12(br d,J=6.0Hz,3H),1.06(d,J=6.7Hz,3H),1.04(d,J=6.8Hz,3H);LCMS $[M+H]^+$618.6。

[2676] 实施例348:N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-丙-2-基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2677] 

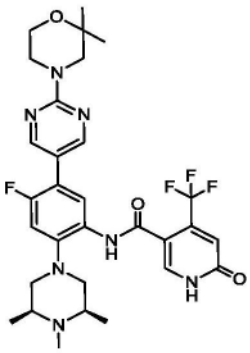
[2678] 使用粗品(S)-(2-(2-异丙基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),以类似于实施例31的最后步骤的方法制备标题化合物(米色固体,30.8mg,49%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.69(br s,1H),8.56(s,2H),8.45(br d,J=7.9Hz,1H),7.86(s,1H),7.06-6.97(m,2H),4.67(br d,J=13.0Hz,1H),4.56(br d,J=13.2Hz,1H),4.03(dd,J=2.5,11.4Hz,1H),3.62(dt,J=2.6,11.6Hz,1H),3.22-3.04(m,2H),2.89-2.76(m,3H),2.73-2.58(m,2H),2.41-2.25(m,5H),1.81(qd,J=6.8,13.5Hz,1H),1.14(br d,J=5.7Hz,6H),1.04(d,J=6.8Hz,3H),1.02(d,J=6.8Hz,3H);LCMS $[M+H]^+$ 632.6。

[2679] 实施例349:N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2680] 

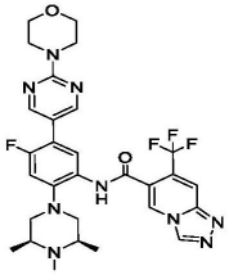
[2681] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(32mg,0.2mmol)和2,2-二甲基吗啉(24mg,0.21mmol)的混合物的EtOH(2mL)溶液中加入三乙胺(0.070mL,0.5mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌1.5小时。去除溶剂,以得到粗品(2-(2,2-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸,为浅黄色固体。LCMS[M+H]$^+$238.2。使用该硼酸(0.2mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49.1mg,0.1mmol),以类似于实施例31的最后步骤的方法制备标题化合物(米色固体,36.6mg,60%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.70(s,1H),8.54(s,2H),8.45(br d,J=8.1Hz,1H),7.88(s,1H),7.04(d,J=11.1Hz,1H),7.00(br s,1H),3.89-3.80(m,4H),3.71(s,2H),3.02-2.87(m,3H),2.82(br d,J=10.9Hz,1H),2.86-2.77(m,1H),2.60(brt,J=10.4Hz,1H),2.42-2.30(m,4H),2.23(br s,1H),1.28(s,6H),1.10(br d,J=6.1Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$604.5。

[2682] 实施例350:N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2683] 

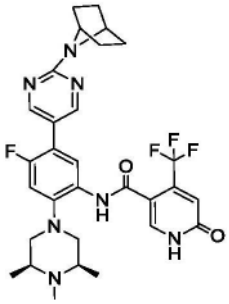
[2684] 使用粗(2-(2,2-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),以类似于实施例31的最后步骤中所述的方法制备标题化合物(米色固体,36.6mg,58%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.71(br s,1H),8.55(s,2H),8.46(br d,J=8.1Hz,1H),7.90-7.85(m,1H),7.07-7.00(m,2H),3.90-3.82(m,4H),3.72(s,2H),2.83(br d,J=10.9Hz,2H),2.67(br t,J=10.8Hz,2H),2.41-2.27(m,5H),1.30(s,6H),1.15(br d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$618.6。

[2685] 实施例351:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-7-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺

[2686] 

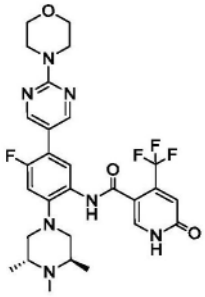
[2687] 使用7-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-羧酸(46mg,0.2mmol)和4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(40mg,0.1mmol),以类似于实施例331的方法制备标题化合物(黄色固体,49.7mg,77%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=13.44(br d,J=13.4Hz,1H),8.60(d,J=13.7Hz,1H),8.54(s,2H),8.36(s,1H),7.32(s,1H),7.25(d,J=7.1Hz,1H),7.12(d,J=11.1Hz,1H),3.96-3.89(m,4H),3.85-3.79(m,4H),2.99(br d,J=10.8Hz,2H),2.82(br s,2H),2.78-2.64(m,2H),2.43(br s,3H),1.17(br d,J=5.9Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$614.6。

[2688] 实施例352:N-[5-[2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

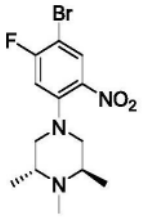
[2689] 

[2690] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(32mg,0.2mmol)和7-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐(28mg,0.21mmol)的混合物的EtOH(2mL)溶液中加入三乙胺(0.070mL,0.5mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌4小时。去除溶剂,以得到粗品(2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)嘧啶-5-基)硼酸,为浅黄色固体。LCMS[M+H]$^+$220.3。使用硼酸(0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),以类似于实施例100的方法制备标题化合物(米色固体,6.5mg,11%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.69(br s,1H),8.54(s,2H),8.43(br d,J=6.8Hz,1H),7.86(br s,1H),7.05-6.94(m,2H),4.74(br s,2H),2.88-2.76(m,2H),2.65(br s,2H),2.40-2.26(m,4H),1.91-1.79(m,5H),1.53(br d,J=7.1Hz,4H),1.14(br s,6H);LCMS[M+H]$^+$600.6。

[2691] 实施例353:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

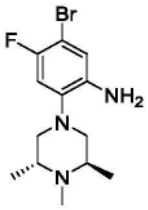
[2692] 

[2693] 步骤1:(2R,6R)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6三甲基哌嗪

[2694] 

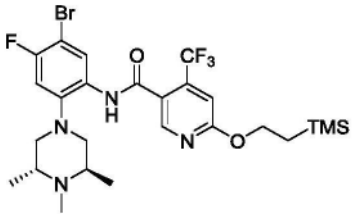
[2695] 在室温和氩气氛下,向(2R,6R)-1,2,6-三甲基哌嗪(4g,32.9mmol,1.3当量)的乙醇(20mL)搅拌溶液中加入TEA(5.23mL,37.5mmol,1.5当量)。30分钟后,在室温下加入1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(实施例196步骤4中所示的制剂)(6g,25.0mmol,1当量)。然后将反应混合物加热至85℃达16小时。TLC分析表明极性斑点的形成。减压浓缩反应混合物,得到粗产物。通过柱色谱(硅胶230-400目)纯化粗产物,使用1-1.5%甲醇的DCM溶液作为洗脱剂,得到(2R,6R)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6三甲基哌嗪(2.8g,32.2%产率),为黄色液体。LCMS:[M+H]+345.85。

[2696] 步骤2:5-溴-4-氟-2-((3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺

[2697] 

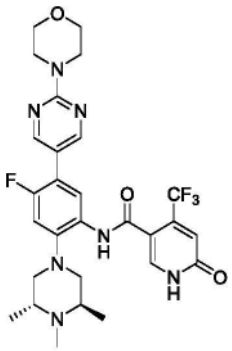
[2698] 在室温下,向(2R,6R)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪(0.82g,8.0mmol,1当量)的乙醇:水(90mL:5mL)搅拌溶液中加入NH_4Cl(1.29g,24.2mmol,3当量)和Fe粉末(1.35g,24.2mmol,3当量),并将所得反应混合物在80℃下加热16小时。通过TLC监测反应,这表明形成极性点。然后,将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土床过滤;用EtOAc(200mL)洗涤硅藻土床,并将滤液减压浓缩,以得到粗产物。使用DCM作为洗脱剂,通过柱色谱(中性氧化铝)纯化粗产物,以得到5-溴-4-氟-2-((3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(750mg,30%产率),为棕色液体。LCMS:[M+H]+316.1。

[2699] 步骤3:N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[2700] 

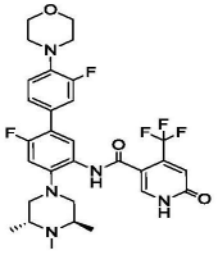
[2701] 将4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.22g,0.71mmol)和丙基膦酸酐溶液(0.7mL,2.4mmol)加入到5-溴-4-氟-2-((3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.15g,0.47mmol)的THF(4mL)悬浮液中。滴加4-甲基吗啉(0.10mL,0.95mmol)的THF(1mL)溶液,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。真空去除挥发物,将残余物在EtOAc和水之间分配。分离各层,水层用另外部分的EtOAc萃取。将合并的有机物用水、1N NaOH水溶液和饱和盐水溶液洗涤。用硫酸镁干燥后,过滤去除无机物,将滤液浓缩至干燥。通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化残余物,以得到N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.12g,41%)。

[2702] 步骤4:N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2703] 

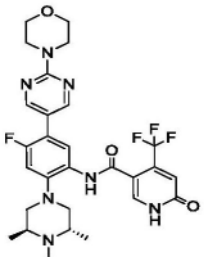
[2704] 向反应小瓶中加入2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(0.017g,0.057mmol),XPhos Pd G2(0.00075g,0.96μmol)和XPhos(0.00046g,0.96μmol)。用隔膜密封小瓶并抽空并用氮气回填。通过注射器加入N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.029g,0.048mmol)的1,4-二噁烷(0.8mL)溶液,然后加入碳酸钠水溶液(0.084mL,2M),将小瓶抽空并再回填另一次。将反应加热至80℃达18小时。将反应混合物在DCM和水之间分配,分离各层。用另外部分的DCM萃取水层,并将合并的有机物用硫酸镁干燥。通过过滤去除无机物后,将滤液浓缩至干燥并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化残余物,以得到甲硅烷基保护的中间体,将其溶于DCM(2mL)中。在室温下用TFA(0.2mL)处理。搅拌1小时后,真空去除挥发物,用捕获和释放方案用PoraPak Rxn CX离子交换柱分离标题化合物,以得到标题化合物N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.014g,51%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.30(s,1H),8.53(s,2H),8.03(s,1H),7.74(d,J=8.6Hz,1H),7.07(d,J=12.3Hz,1H),6.80(s,1H),3.79-3.72(m,4H),3.70-3.65(m,4H),2.90(br d,J=9.3Hz,2H),2.84-2.77(m,2H),2.64(br dd,J=6.2,10.8Hz,2H),2.20(s,3H),0.97(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]+:590.6。

[2705] 实施例354:N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

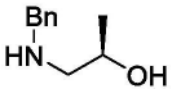
[2706] 

[2707] 在步骤3中使用3-氟-4-吗啉苯硼酸代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例353的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.29(s,1H),8.03(s,1H),7.75(br d,J=8.7Hz,1H),7.33-7.23(m,2H),7.19-7.11(m,1H),7.03(d,J=12.7Hz,1H),6.81(s,1H),3.80-3.73(m,4H),3.11-3.02(m,4H),2.95-2.88(m,2H),2.84-2.78(m,2H),2.64(br dd,J=6.1,10.8Hz,2H),2.21(s,3H),0.97(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]+:606.6。

[2708] 实施例355:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

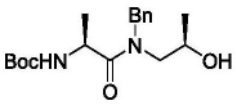
[2709] 

[2710] 步骤1:(R)-1-(苄基氨基)丙-2-醇

[2711] 

[2712] 在氩气氛下,向(R)-1-氨基丙-2-醇(50g,792.8mmol,1当量)的THF(1680mL)溶液中加入苯甲醛(84g,799.9mmol,1.2当量),$MgSO_4$(41g)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应过滤并浓缩,以得到粗制中间体,将其用乙醇稀释,在10℃下分批加入$NaBH_4$(8.4g,220.0mmol,0.33当量)并在室温下搅拌2小时。然后,在10℃下分批加入$NaBH_4$(8.4g,220.0mmol,0.33当量)并在室温下搅拌72小时。通过TLC监测反应,并且TLC分析表明形成非极性斑点。减压浓缩反应混合物,以得到粗产物。将粗产物用乙酸乙酯稀释,然后用2N HCl水溶液(3×100mL)。水层用饱和$NaHCO_3$溶液中和(pH 7),用DCM(4×100mL)萃取,然后用盐水溶液(100mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,减压浓缩,以得到粗品(R)-1-(苄基氨基)丙-2-醇(110g,100%产率),为无色液体。TLC:5%MeOH:DCM;R_f:0.4。

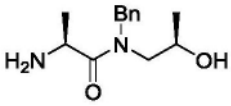
[2713] 步骤2:((S)-1-(苄基((R)-2-羟丙基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2714] 

[2715] 在10℃和氩气氛下,向(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(45g,272.7mmol,1当量)的DCM(800mL)搅拌溶液中加入CDI(44g,272.7mmol,1当量)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在10℃下缓慢加入(R)-1-(苄基氨基)丙-2-醇(45g,272.7mmol,1当量)的DCM(100mL)溶液,并在室温下搅拌16小时。通过TLC监测反应,并且TLC分析表明形成极性较小的斑点。减压浓

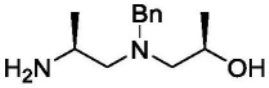
缩反应混合物，以得到粗化合物。将粗化合物通过柱色谱纯化，使用100-200硅胶作为固定相，乙酸乙酯的石油醚溶液作为流动相，以得到纯的叔丁基((S)-1-(苄基((R)-2-羟丙基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(75g，81.8％产率)，为无色液体。LCMS:[M+H]+337.0。

[2716] 步骤3:(S)-2-氨基-N-苄基-N-((R)-2-羟基丙基)丙酰胺

[2717] 

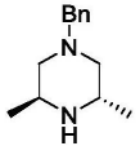
[2718] 在0℃和氩气氛下，向((S)-1-(苄基((R)-2-羟丙基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(55g，163.6mmol，1当量)的DCM(550mL)溶液中加入TFA(250mL，3272.0mmol，20当量)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。TLC分析表明极性斑点的形成。减压浓缩反应混合物，以得到粗化合物。将残余物用DCM(250mL)稀释，用饱和$NaHCO_3$溶液(200mL)洗涤，水层用DCM(200mL)萃取。将合并的有机层用水(2×150mL)洗涤，然后用盐水溶液(100mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥并减压浓缩，以得到粗品(S)-2-氨基-N-苄基-N-((R)-2-羟基丙基)丙酰胺(25g，粗产率)，为无色液体。LCMS:[M+H]+237.0。

[2719] 步骤4:(R)-1-(((S)-2-氨基丙基)(苄基)氨基)丙-2-醇

[2720] 

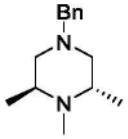
[2721] 将(S)-2-氨基-N-苄基-N-((R)-2-羟基丙基)丙酰胺(21g，89.0mmol，1当量)的THF(400mL)搅拌溶液冷却至0℃，并且在0℃和氩气氛下滴加BH_3.DMS(10M)(25.5mL，254.5mmol，2.86当量)。然后，将反应混合物在室温下搅拌16小时。冷却至0℃后，将反应混合物用HCl(20％，490mL)淬灭。将反应用KOH(5N，164mL)和KOH(310.8g，37.2当量)碱化，并将混合物加热回流24小时。然后在室温下加入MeOH(100mL)，然后回流72小时。通过TLC监测反应，并且TLC分析表明形成极性较小的斑点。将反应混合物冷却至室温，浓缩去除有机溶剂。用DCM(250mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩以得到粗产物，其通过使用中性氧化铝作为固定相和0-5％MeOH的DCM溶液作为流动相而通过柱纯化，以得到(R)-1-(((S)-2-氨基丙基)(苄基)氨基)丙-2-醇(14g，70.80％产率)，为浅绿色液体。LCMS:[M+1]223.11。

[2722] 步骤5:(3S,5S)-1-苄基-3,5-二甲基哌嗪

[2723] 

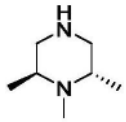
[2724] 在0℃下，向(R)-1-(((S)-2-氨基丙基)(苄基)氨基)丙-2-醇(4g，18.0mmol，1当量)的THF(160mL)搅拌溶液中加入TPP(9.45g，36.03mmol，2当量)。搅拌10分钟后，在0℃下加入DIAD(7.3mL，36.03mmol，2当量)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。TLC分析表明形成极性较小的斑点。浓缩反应混合物，以得到粗残余物，其通过使用中性氧化铝作为固定相，0-5％MeOH的DCM溶液作为流动相而通过柱纯化，以得到(3S,5S)-1-苄基-3,5-二甲基哌嗪(14g，41.7％产率)，为浅棕色液体。LCMS:[M+1]+205.06。

[2725] 步骤6:(2S,6S)-4-苄基-1,2,6-三甲基哌嗪

[2726] 

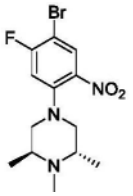
[2727] 将(3S,5S)-1-苄基-3,5-二甲基哌嗪(3.5g,17.15mmol,1当量)的DCM:AcOH(35mL:15mL,5mL)溶液冷却至0℃,并在0℃和氩气氛下滴加37%HCHO溶液(2.8mL,34.31mmol,2当量)。然后,使反应混合物在室温下反应3小时。将反应混合物冷却至0℃,并在0℃缓慢加入$NaCNBH_3$(2.1g,34.31mol,当量)并使其在室温下反应2小时。通过TLC监测反应,并且TLC分析表明形成极性较小的斑点。将反应物用饱和$NaHCO_3$碱化,并用DCM(2×250ml)萃取。将合并的有机层用水(150mL)和盐水溶液(100mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,然后减压浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过硅胶色谱(硅胶230-400目)纯化,使用2-5%MeOH的DCM溶液作为洗脱剂,得到(2S,6S)-4-苄基-1,2,6-三甲基哌嗪(3g,81.1%产率),为棕色液体。LCMS:[M+H]+219.11。

[2728] 步骤7:(2S,6S)-1,2,6-三甲基哌嗪

[2729] 

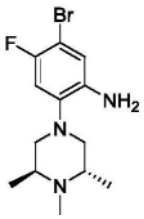
[2730] 向(2S,6S)-4-苄基-1,2,6-三甲基哌嗪(4.6g,21.1mmol,1当量)的甲醇(146mL)搅拌溶液中加入$Pd(OH)_2$(20%重量在碳上,820mg)和HCl(4M在二噁烷中,1mL)。然后将反应混合物用氮气吹扫15分钟,然后在标准振荡器下氢化18小时。TLC分析表明极性斑点的形成。将反应混合物通过硅藻土过滤,并用甲醇和DCM洗涤。减压浓缩滤液,以得到(2S,6S)-1,2,6-三甲基哌嗪(3g,45%粗产率),为浅黄色液体。LCMS:[M+H]+347.96。

[2731] 步骤8:(2S,6S)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪

[2732] 

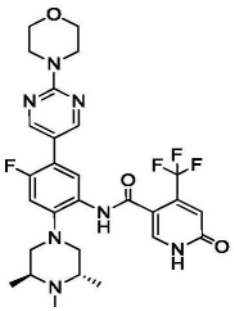
[2733] 在室温和氩气氛下,向(2S,6S)-4-苄基-1,2,6-三甲基哌嗪(3g,13.4mmol,1.3当量)的乙醇(90mL)溶液中加入TEA(2mL,15.449mmol,1.5当量),然后在30分钟后,在室温下加入1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(4.5mL,10.299mmol,1当量)。然后将反应物料加热至85℃达16小时。通过TLC监测反应,并且TLC分析表明形成极性斑点。减压浓缩反应混合物,以得到粗产物。粗产物通过柱色谱(硅胶230-400目)纯化,使用3%甲醇的DCM溶液作为洗脱剂,以得到(2S,6S)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪(3g,46.8%产率),为黄色液体。LCMS:[M+H]+347.96。

[2734] 步骤9:5-溴-4-氟-2-((3S,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺

[2735] 

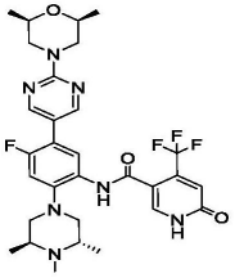
[2736] 在圆底烧瓶中装入(2S,6S)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪(3.5g,10.14mmol,1当量),NH_4Cl(3.25g,60.86mmol,6eq)和Fe粉末(3.4g,60.9mmol,6eq)并在室温下用乙醇:水(60mL:10mL)覆盖。然后将所得悬浮液加热至80℃达16小时。通过TLC监测反应,并且TLC分析表明形成极性点。然后,将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土床过滤;用EtOAc(200mL)洗涤硅藻土床,然后减压浓缩滤液,以得到粗产物。粗产物通过柱色谱(中性氧化铝)纯化,使用DCM作为洗脱剂,以得到5-溴-4-氟-2-((3S,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(棕色半固体,1.4g,41.1%产率)。LCMS:[M+H]+:318.0。

[2737] 步骤10:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2738] 

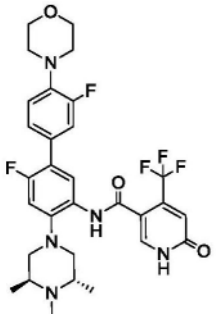
[2739] 在步骤3中使用5-溴-4-氟-2-((3S,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺代替5-溴-4-氟-2-((3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺,以类似于上述实施例353的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.30(s,1H),8.53(d,J=0.6Hz,2H),8.03(s,1H),7.74(d,J=8.6Hz,1H),7.07(d,J=12.3Hz,1H),6.80(s,1H),3.78-3.72(m,4H),3.71-3.65(m,4H),2.90(br d,J=9.0Hz,2H),2.81(dt,J=3.1,6.1Hz,2H),2.64(br dd,J=6.2,10.8Hz,2H),2.20(s,3H),0.97(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]+:590.6。

[2740] 实施例356:N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2741] 

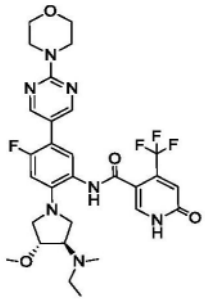
[2742] 在最后步骤中使用(2-(顺式-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例355的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.29(s,1H),8.51(s,2H),8.03(s,1H),7.73(d,J=8.6Hz,1H),7.07(d,J=12.3Hz,1H),6.80(s,1H),4.60-4.46(m,2H),3.63-3.51(m,2H),2.90(br d,J=8.1Hz,2H),2.84-2.78(m,2H),2.63(br dd,J=6.2,10.8Hz,2H),2.58(dd,J=10.8,13.0Hz,2H),2.20(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H),0.97(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]+:618.5。

[2743] 实施例357:N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2744] 

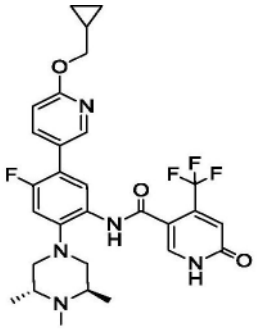
[2745] 在最后步骤中使用3-氟-4-吗啉苯硼酸代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例355的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.28(s,1H),8.04(s,1H),7.75(br d,J=8.4Hz,1H),7.36-7.23(m,2H),7.17-7.09(m,1H),7.04(d,J=12.7Hz,1H),6.81(s,1H),3.80-3.72(m,4H),3.10-3.03(m,4H),2.91(br d,J=8.8Hz,2H),2.86-2.78(m,2H),2.64(br dd,J=6.1,10.8Hz,2H),2.20(s,3H),0.97(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]+:606.6。

[2746] 实施例358:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-[乙基(甲基)氨基]-4-甲氧基吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2747] 

[2748] 在步骤1中用N-乙基甲胺代替N-(2-甲氧基乙基)甲胺,以类似于上述实施例307的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.78(s,1H),8.51(s,2H),7.98(s,1H),7.36(d,J=8.8Hz,1H),6.77(s,1H),6.74(d,J=13.8Hz,1H),3.91-3.84(m,1H),3.78-3.71(m,4H),3.70-3.63(m,4H),3.51-3.42(m,2H),3.25(s,3H),3.18(br dd,J=6.4,10.0Hz,1H),3.05-2.97(m,1H),2.48-2.40(m,1H),2.17(s,3H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);LCMS[M+H]+:620.6。

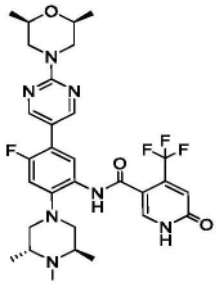
[2749] 实施例359:N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2750] 

[2751] 在步骤3中使用2-(环丙基甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例355的制备顺序

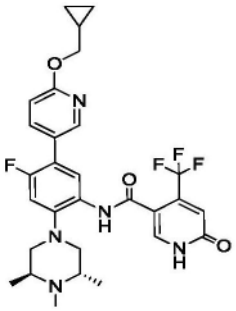
制备标题化合物。[1]H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=8.91(s,1H),8.25(s,1H),8.18(s,1H),7.94(d,J=8.7Hz,1H),7.86-7.77(m,1H),7.11(d,J=12.2Hz,1H),6.92(d,J=8.6Hz,1H),6.28(s,1H),4.13(d,J=7.2Hz,2H),2.91(br d,J=8.6Hz,2H),2.86-2.78(m,2H),2.61(br dd,J=6.2,10.9Hz,2H),2.21(s,3H),1.32-1.21(m,1H),0.97(d,J=6.4Hz,6H),0.59-0.52(m,2H),0.37-0.30(m,2H);LCMS[M+H]+:574.6。

[2752] 实施例360:N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2753] 

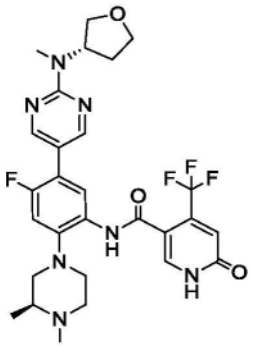
[2754] 在步骤3中使用(2-(顺式-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例355的制备顺序制备标题化合物。[1]H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.28(s,1H),8.51(s,2H),8.04(s,1H),7.74(d,J=8.6Hz,1H),7.07(d,J=12.3Hz,1H),6.78(s,1H),4.59-4.48(m,2H),3.57(ddd,J=2.3,6.3,10.3Hz,2H),2.94-2.88(m,2H),2.81(dt,J=3.0,6.1Hz,2H),2.63(br dd,J=6.2,10.8Hz,2H),2.58(dd,J=10.8,13.1Hz,2H),2.20(s,3H),1.16(d,J=6.2Hz,6H),0.97(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]+:618.6。

[2755] 实施例361:N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2756] 

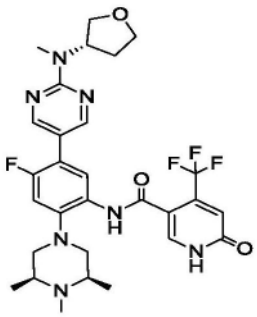
[2757] 在顺序的最后步骤中使用2-(环丙基甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶代替2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯,以类似于上述实施例355的制备顺序制备标题化合物。[1]H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.02(s,1H),8.25(s,1H),8.14(s,1H),7.90(d,J=8.6Hz,1H),7.82(dd,J=1.2,8.6Hz,1H),7.10(d,J=12.2Hz,1H),6.93(d,J=8.6Hz,1H),6.42(s,1H),4.14(d,J=7.2Hz,2H),2.94-2.89(m,2H),2.87-2.80(m,2H),2.62(br dd,J=6.2,10.9Hz,2H),2.21(s,3H),1.32-1.21(m,1H),0.97(d,J=6.4Hz,6H),0.59-0.53(m,2H),0.37-0.31(m,2H);LCMS[M+H]+:574.5。

[2758] 实施例362:N-[4-氟-5-[2-[甲基-[(3R)-氧杂环丁-3-基]氨基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2759] 

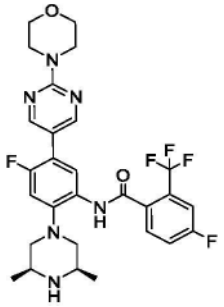
[2760] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(32mg,0.2mmol)和(S)-甲基-(四氢-呋喃-3-基)-胺盐酸盐(29mg,0.21mmol)的混合物的EtOH(2mL)溶液中加入三乙胺(0.070mL,0.5mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌5小时。去除溶剂,以得到粗品(S)-(2-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-基)硼酸,为浅黄色半固体。LCMS[M+H]$^+$224.2。使用粗品(S)-(2-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49.1mg,0.1mmol),以类似于实施例273的最后步骤的方法制备标题化合物(浅米色固体,8.3mg,14%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.72(br s,1H),8.57(s,2H),8.47(br d,J=8.1Hz,1H),7.88(s,1H),7.05(br d,J=11.0Hz,1H),7.02(s,1H),5.69-5.63(m,1H),4.13(dt,J=4.7,8.5Hz,1H),3.94-3.87(m,2H),3.79(q,J=8.1Hz,1H),3.16(s,3H),3.03-2.88(m,3H),2.83(br d,J=10.9Hz,1H),2.61(br t,J=10.3Hz,1H),2.43-2.29(m,5H),2.23(br s,1H),2.06-1.97(m,1H),1.12(br d,J=5.9Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$590.6。

[2761] 实施例363:N-[4-氟-5-[2-[甲基-[(3R)-氧杂环丁-3-基]氨基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

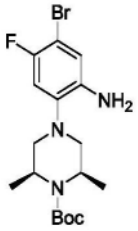
[2762] 

[2763] 使用粗品(S)-(2-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),以类似于实施例29的方法制备标题化合物(米色固体,5.3mg,9%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.70(br s,1H),8.55(s,2H),8.45(br d,J=7.6Hz,1H),7.83(s,1H),7.06-6.96(m,2H),5.68-5.60(m,1H),4.11(dt,J=4.6,8.4Hz,1H),3.92-3.85(m,2H),3.78(q,J=8.0Hz,1H),3.15(s,3H),2.86-2.75(m,2H),2.65(br t,J=9.2Hz,2H),2.39-2.16(m,6H),2.04-1.94(m,1H),1.14(d,J=4.8Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$604.6。

[2764] 实施例364:4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

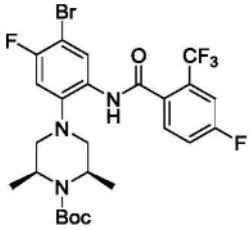
[2765] 

[2766] 步骤1:(2S,6R)-4-(2-氨基-4-溴-5-氟苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[2767] 

[2768] 向K_2CO_3(366mg,2.65mmol,0.525当量)的甲苯(20mL)悬浮液中加入顺式-2,6-二甲基哌嗪(577mg,5.05mmol),然后在1分钟内滴加1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(0.63mL,5mmol)。将所得混合物在45℃下搅拌过夜。用H_2O(20mL)稀释以溶解不溶性盐后,用EtOAc(40mL×2)萃取。浓缩合并的萃取物并真空干燥,以得到硝基中间体(3S,5R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-3,5-二甲基哌嗪,为橙色固体。LCMS[M+H]$^+$332.3。向该中间体的THF(30mL)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(1.309g,6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。加入DMAP(73mg,0.6mmol)并将所得混合物在室温下搅拌1小时。加入另外的二碳酸二叔丁酯(1.309g,6mmol)并将所得混合物在室温下搅拌过周末。去除溶剂,通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-30%)纯化残余物,以得到(2S,6R)-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯,为浅黄色晶体(0.946g)。向上述浅黄色晶体的MeOH(30mL)溶液中加入雷尼镍(214mg,2.5mmol)的MeOH(5mL)悬浮液,然后在2分钟内加入一水合肼(0.73mL,15mmol)。添加后,将所得混合物在室温下搅拌5分钟,然后在60℃下加热45分钟。过滤并用MeOH(10mL)冲洗后,浓缩滤液并通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-30%)纯化,以得到(2S,6R)-4-(2-氨基-4-溴-5-氟苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯,为米色固体(385mg,3步产率为19%)。LCMS[M+H]$^+$402.4。

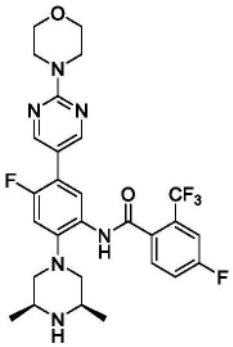
[2769] 步骤2:(2S,6R)-4-(4-溴-5-氟-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[2770] 

[2771] 在室温下,向4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯(0.29mL,1.914mmol)的DCM(10mL)溶液中加入Et_3N(0.534mL,3.83mmol)。添加后,将所得混合物在室温下搅拌5分钟,然后加入(2S,6R)-4-(2-氨基-4-溴-5-氟苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(385mg,0.957mmol)的DCM(5mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。用饱和$NaHCO_3$(15mL)淬灭后,在室温下

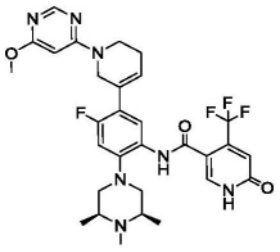
搅拌10分钟，用DCM(15mL×2)萃取。将合并的萃取物合并，并浓缩以得到淡黄色固体。将其与DCM/MeOH(2mL/8mL)研磨，过滤并干燥，以得到白色固体(463mg)。LCMS[M+H]$^+$592.4。

[2772] 步骤3:N-(2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2773] 

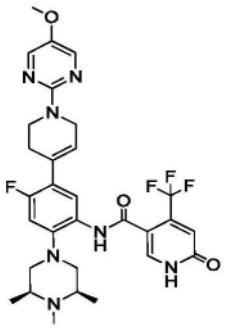
[2774] 使用2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(466mg，1.6mmol)和(2S,6R)-4-(4-溴-5-氟-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(453mg，0.765mmol)，根据类似于实施例29的最后步骤中使用的方法制备(2S,6R)-4-(5-氟-2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(444mg)。LCMS[M+H]$^+$677.6。将上述固体(444mg)再溶于DCM(10mL)中并用TFA(1.2mL)处理。将所得混合物在室温下搅拌4小时，并用1M $NaHCO_3$(15mL)碱化。在室温下搅拌2分钟后，将其分离并将水层用DCM(15mL)萃取。将合并的DCM萃取物浓缩并干燥，以得到浅棕色油状物，将其通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100％，然后MeOH/DCM 0-20％)纯化，以得到标题化合物，为白色固体(263.7mg，2步为45％)。^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d)δ＝8.60(s,1H,NH),8.58(s,2H),8.56(d,J＝8.2Hz,1H),7.66(dd,J＝5.3,8.3Hz,1H),7.49(dd,J＝2.3,8.8Hz,1H),7.37(t,J＝8.0Hz,1H),7.00(d,J＝11.2Hz,1H),3.91-3.85(m,4H),3.82-3.78(m,4H),2.94-2.82(m,4H),2.36(br t,J＝10.5Hz,2H),1.08(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$577.5。

[2775] 实施例365:N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2776] 

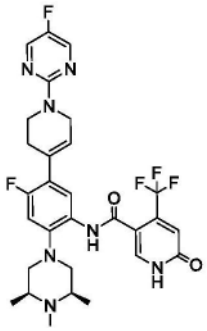
[2777] 使用N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(26mg，0.051mmol)和4-碘-6-甲氧基嘧啶(13.90mg，0.059mmol)，根据类似于实施例270的方法得到标题化合物(22mg，66％产率)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝8.14-8.06(m,1H),7.87-7.81(m,1H),7.72-7.63(m,1H),6.92-6.85(m,1H),6.83-6.77(m,1H),6.10-6.02(m,1H),5.96-5.92(m,1H),4.30-4.21(m,2H),3.82-3.78(m,3H),3.77-3.72(m,2H),2.97-2.90(m,2H),2.52-2.46(m,2H),2.46-2.39(m,2H),2.35-2.29(m,2H),2.27(s,3H),1.07-1.02(m,6H);LCMS[M+H]+616.6。

[2778] 实施例366:N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2779] 

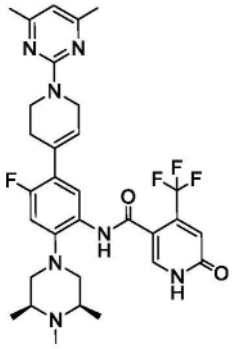
[2780] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(38mg,0.075mmol)和2-溴-5-甲氧基嘧啶(16.98mg,0.090mmol)的2-丙醇(2.5ml)溶液,根据类似于实施例270的方法。标准后处理和纯化得到标题化合物,为棕褐色粉末(24mg,50%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.22-8.16(m,2H),7.98-7.93(m,1H),7.84-7.76(m,1H),6.99-6.94(m,1H),6.94-6.91(m,1H),6.16-6.10(m,1H),4.32-4.28(m,2H),4.01-3.96(m,2H),3.86-3.83(m,3H),3.06-3.00(m,2H),2.63-2.57(m,4H),2.56-2.50(m,2H),2.39-2.38(m,3H),1.18-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+616.7。

[2781] 实施例367:N-[4-氟-5-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2782] 

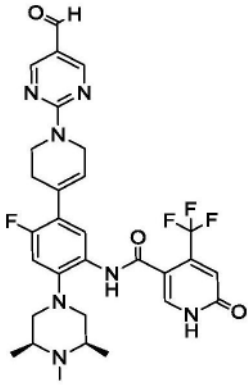
[2783] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(32mg,0.063mmol)和2-溴-5-氟嘧啶(13.39mg,0.076mmol)的2-丙醇(2.5ml)溶液,根据类似于实施例270的方法。后处理和纯化得到标题化合物,为褐色粉末(28mg,70%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.37-8.28(m,2H),7.98-7.92(m,1H),7.85-7.74(m,1H),6.98-6.94(m,1H),6.93-6.90(m,1H),6.17-6.07(m,1H),4.37-4.33(m,2H),4.03(t,J=5.6Hz,2H),3.05-2.99(m,2H),2.63-2.57(m,4H),2.56-2.49(m,2H),2.39-2.36(m,3H),1.19-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+604.6。

[2784] 实施例368:N-[5-[1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2785] 

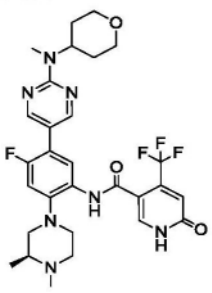
[2786] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和2-溴-4,6-二甲基嘧啶(13.27mg,0.071mmol),以类似于实施例270的方法得到标题化合物(28mg,73%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.99-7.92(m,1H),7.83-7.75(m,1H),6.98-6.94(m,1H),6.93-6.90(m,1H),6.46-6.39(m,1H),6.16-6.08(m,1H),4.41-4.37(m,2H),4.09-4.03(m,2H),3.07-3.00(m,2H),2.63-2.52(m,6H),2.39-2.37(m,3H),2.33-2.30(m,6H),1.17(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+614.7。

[2787] 实施例369:N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2788] 

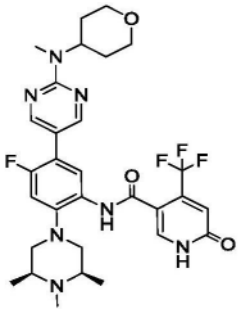
[2789] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50mg,0.099mmol)和2-溴-嘧啶-5-甲醛(22.11mg,0.118mmol),根据类似于实施例270的方法得到标题化合物,为米色粉末(24mg,38%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=9.82-9.72(m,1H),8.87-8.76(m,2H),7.99-7.92(m,1H),7.85-7.77(m,1H),6.99-6.94(m,1H),6.93-6.90(m,1H),6.19-6.10(m,1H),4.58-4.52(m,2H),4.28-4.19(m,2H),3.08-3.01(m,2H),2.68-2.63(m,2H),2.63-2.57(m,2H),2.56-2.48(m,2H),2.39-2.36(m,3H),1.18-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+614.7。

[2790] 实施例370:N-[4-氟-5-[2-[甲基(噁烷-4-基)氨基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2791] 

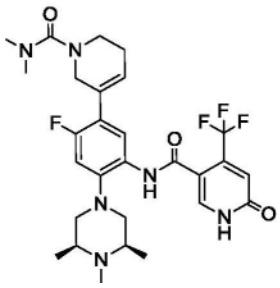
[2792] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(32mg,0.2mmol)和N-甲基-N-四氢-2H-吡喃-4-基胺(26μL,0.21mmol)的混合物的EtOH(2mL)溶液中加入三乙胺(0.070mL,0.5mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌5小时。去除溶剂,以得到粗品(2-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-基)硼酸,为浅黄色固体。LCMS[M+H]$^+$238.2。使用粗品(2-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49.1mg,0.1mmol),以类似于实施例29制备标题化合物(白色固体,5.4mg,9%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.73(br s,1H),8.57(s,2H),8.52-8.40(m,1H),7.87(br s,1H),7.11-6.91(m,2H),4.98(br t,J=11.9Hz,1H),4.11(br dd,J=4.0,11.4Hz,2H),3.61(br t,J=11.6Hz,2H),3.11(s,3H),3.05-2.82(m,4H),2.70-2.55(m,1H),2.38(br s,3H),2.30-2.16(m,1H),1.94(dq,J=4.4,12.2Hz,2H),1.70(br d,J=11.5Hz,2H),1.13(br s,3H);LCMS[M+H]$^+$604.5。

[2793] 实施例371:N-[4-氟-5-[2-[甲基(噁烷-4-基)氨基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2794] 

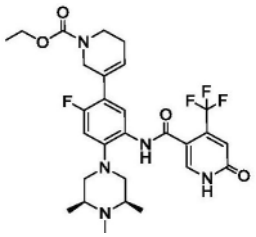
[2795] 使用粗(2-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺,以类似于实施例31的标题化合物(白色固体,4.6mg,7%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.72(br s,1H),8.57(br s,2H),8.46(br s,1H),7.86(br s,1H),7.03(br d,J=11.0Hz,2H),4.97(br t,J=11.7Hz,1H),4.11(br dd,J=3.6,11.2Hz,2H),3.61(br t,J=11.5Hz,2H),3.11(s,3H),2.91-2.78(m,2H),2.76-2.58(m,2H),2.35(br s,4H),1.94(dq,J=4.0,12.0Hz,3H),1.70(br d,J=11.5Hz,4H),1.17(br s,6H);LCMS[M+H]$^+$618.6。

[2796] 实施例372:N-[5-[1-(二甲基氨基甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2797] 

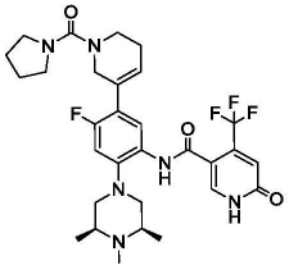
[2798] 在室温下,向N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.017ml,0.099mmol)的混合物的DCM溶液(3ml)溶液中加入二甲基氨基甲酰氯(5.67μl,0.062mmol)。搅拌过夜后,加入另外的二甲基氨基甲酰氯(0.5当量)并将混合物再搅拌1.5小时。用水淬灭反应,标准后处理和纯化得到标题化合物,为白色粉末(24mg,80%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.98-7.90(m,1H),7.81-7.71(m,1H),7.00-6.94(m,1H),6.94-6.90(m,1H),6.16-6.03(m,1H),4.11-4.03(m,2H),3.45-3.41(m,2H),3.07-3.01(m,2H),2.93-2.88(m,6H),2.63-2.57(m,2H),2.57-2.50(m,2H),2.44-2.39(m,2H),2.39-2.36(m,3H),1.18-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+579.6。

[2799] 实施例373:5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸乙酯

[2800] 

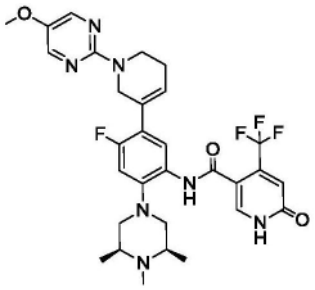
[2801] 由N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(400mg,0.661mmol)和1-Boc-5,6-二氢-2H-吡啶-3-硼酸频哪醇酯(306mg,0.991mmol),使用类似于实施例39的方法制备该实施例,然后将部分(50mg,0.071mmol)所得的5-(2-氟-5-(4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯中间体通过在室温下在TFA的DCM(5ml)溶液中搅拌45分钟而脱保护。标准后处理和纯化得到标题化合物(33mg,73%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.86-7.80(m,1H),7.69-7.60(m,1H),6.89-6.82(m,1H),6.82-6.77(m,1H),6.02-5.95(m,1H),4.15-4.06(m,2H),3.54-3.42(m,2H),2.95-2.89(m,2H),2.54-2.40(m,4H),2.28-2.25(m,3H),2.24-2.19(m,2H),1.40-1.37(m,9H),1.05(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+608.4。

[2802] 实施例374:N-[4-氟-5-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2803] 

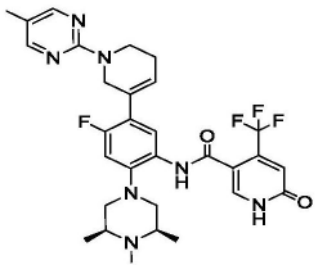
[2804] 在室温下,使用N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)N,N-二异丙基乙胺(0.017ml,0.099mmol)和1-吡咯烷碳酰氯(5.71μl,0.052mmol)的DCM(3mL)溶液,根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(24mg,77%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.98-7.89(m,1H),7.80-7.71(m,1H),6.99-6.94(m,1H),6.93-6.89(m,1H),6.16-6.05(m,1H),4.15-4.05(m,2H),3.51-3.41(m,6H),3.07-2.96(m,2H),2.64-2.50(m,4H),2.43-2.33(m,5H),1.93-1.83(m,4H),1.18-1.11(m,6H);LCMS[M+H]+605.7。

[2805] 实施例375:N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2806] 

[2807] 使用N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和2-溴-5-甲氧基嘧啶(13.03mg,0.069mmol),根据类似于实施例270的方法,在后处理和纯化后得到标题化合物(19mg,61%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.16(s,2H),7.96(s,1H),7.80(d,J=7.82Hz,1H),6.98(d,J=12.10Hz,1H),6.92(s,1H),6.13(br.s.,1H),4.46(br.s.,2H),3.93(t,J=5.62Hz,2H),3.83(s,3H),3.04(d,J=11.13Hz,2H),2.58-2.64(m,2H),2.55(d,J=5.62Hz,2H),2.37-2.44(m,5H),1.17(d,J=5.99Hz,6H);LCMS[M+H]+616.7。

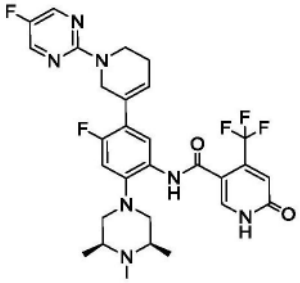
[2808] 实施例376:N-[4-氟-5-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2809] 

[2810] 使用N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和2-氯-5-甲基嘧啶(8.87mg,0.069mmol),根据类似于实施例270的方法,在后处理和纯化后得到标题化

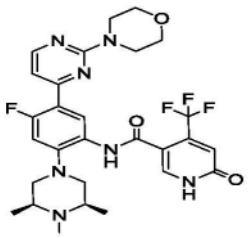
合物(22mg,70％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.22(s,2H),7.96(s,1H),7.80(d,J＝7.95Hz,1H),6.98(d,J＝12.23Hz,1H),6.92(s,1H),6.15(br.s.,1H),4.49(br.s.,2H),3.96(t,J＝5.75Hz,2H),3.04(d,J＝11.13Hz,2H),2.58-2.65(m,2H),2.49-2.56(m,2H),2.55(d,J＝4.77Hz,2H),2.41(d,J＝3.30Hz,2H),2.38(s,3H),2.16(s,3H),1.17(d,J＝6.11Hz,6H);LCMS[M+H]+600.7。

[2811] 实施例377:N-[4-氟-5-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2812] 

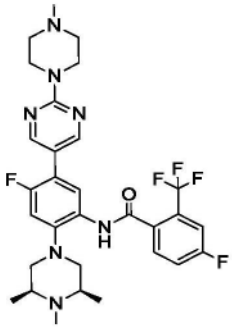
[2813] 使用N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和2-溴-5-氟嘧啶(10.46mg,0.059mmol),根据类似于实施例270的方法,在后处理和纯化后得到标题化合物(23mg,74％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.28-8.36(m,2H),7.96(s,1H),7.79(d,J＝7.95Hz,1H),6.98(d,J＝12.23Hz,1H),6.92(s,1H),6.15(br.s.,1H),4.51(br.s.,2H),3.98(t,J＝5.75Hz,2H),3.04(d,J＝11.13Hz,2H),2.58-2.66(m,2H),2.49-2.57(m,2H),2.41(d,J＝3.67Hz,2H),2.38(s,3H),1.17(d,J＝6.11Hz,6H);LCMS[M+H]+604.5。

[2814] 实施例378:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2815] 

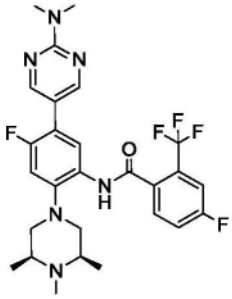
[2816] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol)和4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-2-基]-吗啉,以类似于上述实施例39的制备顺序制备标题化合物,在脱保护N-(4-氟-5-(6-吗啉代吡啶-3-基)-2-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺中间体后得到标题化合物(48.6mg,44％产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.58(d,J＝8.3Hz,1H),8.37(d,J＝5.2Hz,1H),7.92(s,1H),7.13(dd,J＝5.0,1.6Hz,1H),7.01(d,J＝13.2Hz,1H),6.92(s,1H),3.84(d,J＝5.0Hz,4H),3.77-3.75(m,4H),3.16(d,J＝10.4Hz,2H),2.64(dd,J＝23.5,12.5Hz,4H),2.40(s,3H),1.18(d,J＝5.9Hz,6H);LCMS HSS$[M+1]^+$＝590.55。

[2817] 实施例379:4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2818] 

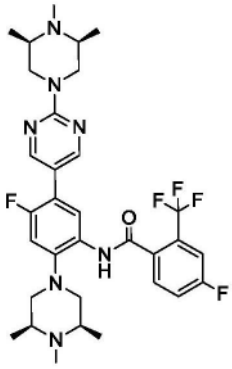
[2819] 在室温下,向4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯(0.61mL,4mmol)的DCM(15mL)溶液中加入Et_3N(1.12mL,8mmol)。添加后,将所得混合物在室温下搅拌5分钟,然后加入5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(632mg,2mmol)的DCM(10mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌2小时。用$NaHCO_3$进行碱性后处理后,通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%)纯化,以得到N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺,为浅米色固体(417mg,39%)。LCMS[M+H]$^+$506.4。使用2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(60.8mg,0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(50.6mg,0.1mmol),以类似于上述实施例的方法制备标题化合物(白色固体,41.2mg,68%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.60-8.53(m,4H),7.66(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.50(dd,J=2.3,8.7Hz,1H),7.38(t,J=8.0Hz,1H),7.00(d,J=11.2Hz,1H),3.96-3.87(m,4H),2.82(br d,J=11.0Hz,2H),2.62(t,J=10.9Hz,2H),2.50(t,J=5.1Hz,4H),2.36(s,3H),2.27(s,3H),2.26-2.19(m,2H),1.10(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$604.6。

[2820] 实施例380:N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2821] 

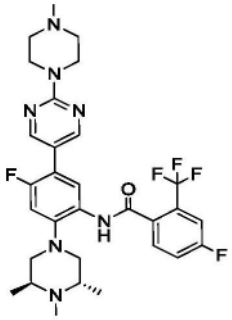
[2822] 使用N,N-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-胺(50mg,0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(50.6mg,0.1mmol),通过类似于实施例31的方法制备标题化合物(浅米色固体,44.9mg,81%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.62-8.51(m,4H),7.66(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.49(dd,J=2.3,8.8Hz,1H),7.38(dt,J=2.3,8.1Hz,1H),7.00(d,J=11.2Hz,1H),3.25(s,6H),2.82(br d,J=11.0Hz,2H),2.62(br t,J=10.8Hz,2H),2.28(s,3H),2.25-2.17(m,2H),1.11(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$549.5。

[2823] 实施例381:4-氟-N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2824] 

[2825] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(48mg,0.3mmol)和(2R,6S)-1,2,6-三甲基哌嗪(40mg,0.315mmol)的混合物的EtOH(2mL)溶液中加入三乙胺(0.07mL,0.5mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌1小时。去除溶剂,以得到粗品(2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸,为浅黄色油状物(半固体)。使用粗品(2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(50.6mg,0.1mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(浅棕色固体,35.3mg,55%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.60-8.52(m,4H),7.66(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.50(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.38(dt,J=2.3,8.1Hz,1H),7.00(d,J=11.2Hz,1H),4.65-4.59(m,2H),2.87-2.76(m,4H),2.62(t,J=11.0Hz,2H),2.32(s,3H),2.29-2.19(m,7H),1.21(d,J=6.1Hz,6H),1.10(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$632.7。

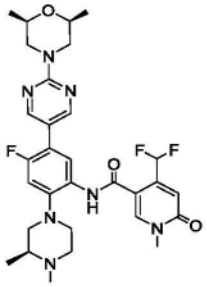
[2826] 实施例382:4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2827] 

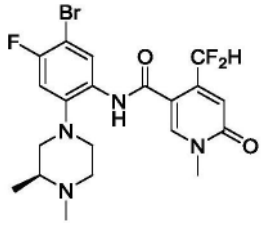
[2828] 在室温下,向4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯(0.30mL,2mmol)的DCM(9mL)溶液中加入Et_3N(0.56mL,4mmol)。添加后,将所得混合物在室温下搅拌5分钟,然后加入5-溴-4-氟-2-((3S,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(316mg,1mmol,以与上述实施例类似的方式制备)的DCM(1mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌1小时。用饱和$NaHCO_3$(5mL)淬灭后,在室温下搅拌5分钟,将DCM层上样到样品上并通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%然后MeOH/DCM 0-10%)纯化,以得到N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺,为浅米色固体(424mg,84%)。LCMS[M+H]$^+$506.4。,使用2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(61mg,0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(51mg,0.1mmol),使用类似于实施例31的方法制备标题化合物(白色固体,46.3mg,77%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.62(s,1H),8.56(s,2H),8.53(d,J=8.2Hz,1H),7.67(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.49(dd,J=2.3,8.7Hz,1H),7.36(t,J=8.1Hz,1H),7.00(d,J=11.2Hz,1H),3.96-3.87(m,

4H),2.94-2.78(m,4H),2.66(br dd,J＝5.9,10.6Hz,2H),2.50(t,J＝5.0Hz,4H),2.36(s,3H),2.29(s,3H),0.93(br d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$604.5。

[2829] 实施例383:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

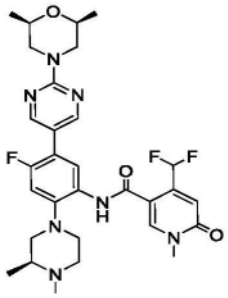
[2830] 

[2831] 步骤1:(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2832] 

[2833] 向4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(8g,39.40mmol,1当量,在实施例217步骤6中制备)的DMF(80mL)搅拌溶液中加入DIPEA(21.7mL,118.2mmol,3当量),HATU(44.9g,118.2mmol,3当量),然后在0℃和氩气氛下加入(S)-5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯胺(11.94g,39.4mmol,1当量),并将混合物搅拌16小时。TLC分析表明形成非极性斑点。将反应混合物用冰水(200mL)稀释,并用EtOAc(2×500mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,减压浓缩,以得到粗产物。粗产物通过柱色谱(中性氧化铝)纯化,使用0-5%MeOH的EtOAc溶液作为洗脱剂,以得到(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(5.5g,50%),为浅棕色固体。LCMS:[M+H]+487.25。

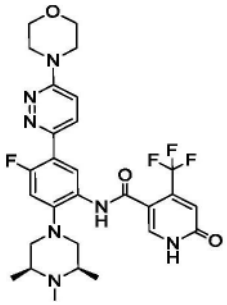
[2834] 步骤2:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[2835] 

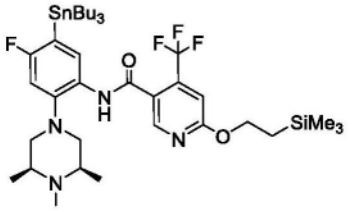
[2836] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.051mmol)和(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(18.24mg,0.077mmol),根据类似于实施例31中所述的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.48(s,1H),8.51(s,2H),8.36(s,1H),7.68(br d,J＝

8.6Hz,1H),7.50-7.17(m,1H),7.09(br d,J＝12.0Hz,1H),6.65(s,1H),4.54(br d,J＝11.7Hz,2H),3.57(ddd,J＝2.3,6.3,10.3Hz,2H),3.52(s,3H),3.10-2.96(m,2H),2.88-2.71(m,2H),2.58(dd,J＝10.8,13.0Hz,2H),2.22(br s,2H),1.20-1.11(m,1H),1.16(d,J＝6.1Hz,5H),0.98(br s,3H);LCMS[M+H]+:600.6。

[2837] 实施例384:N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基哒嗪-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

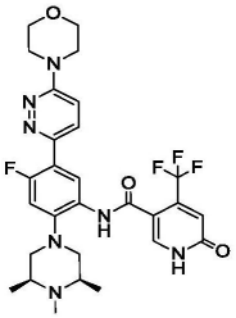
[2838] 

[2839] 步骤1:N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[2840] 

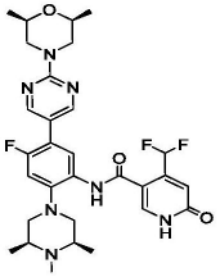
[2841] 将N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(10g,17.01mmol,1当量,来自实施例39)的甲苯(60mL)搅拌溶液用氩气脱气15分钟,然后加入六丁基二锡(17.3mL,34.1mmol,2当量),接着加入$Pd_2(dppf)_2Cl_2$.DCM(1.39g,1.706mmol,0.1当量),然后在氩气氛下加热回流24小时。TLC分析表明形成极性较小的斑点。将反应混合物通过硅藻土床过滤,用EtOAc洗涤;减压蒸发滤液。所得粗产物通过柱色谱(中性氧化铝)纯化,使用0-5%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,得到N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(5.2g,36.6%产率),为浅黄色固体。^1H NMR(500MHz,MeOD)δ8.49(s,1H),7.92-7.81(m,1H),7.13(s,1H),6.90(d,J＝7.5Hz,1H),4.58-4.54(m,2H),3.10(d,J＝8.0Hz,2H),2.64(d,J＝5.8Hz,4H),2.43(s,3H),1.65(d,J＝7.7Hz,3H),1.57(dd,J＝15.6,8.0Hz,6H),1.42-1.32(m,10H),1.20(s,11H),1.16-1.10(m,6H),0.90(t,J＝7.4Hz,9H),0.11(s,9H);LCMS C18[M+1]$^+$＝817.75。

[2842] 步骤2:N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基哒嗪-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

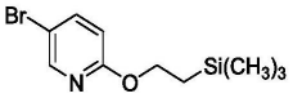
[2843] 

[2844] 在N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)(247μl)中溶解N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(100.9mg,0.124mmol)。在室温下,向该溶液中加入4-(6-溴哒嗪-3-基)吗啉(33.2mg,0.136mmol),氯化锂(15.73mg,0.371mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(4.78mg,6.80μmol),然后在120℃的温度下微波加热2小时。标准后处理和纯化得到标题化合物(2.1mg,3%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.29(d,J=7.2Hz,1H),8.02(s,1H),7.78(d,J=7.8Hz,1H),7.33(d,J=9.7Hz,1H),7.11(d,J=12.2Hz,1H),6.89(s,1H),3.83(s,4H),3.65(s,4H),2.90(s,2H),2.78(s,2H),2.58(s,2H),1.94(s,3H),1.29(s,6H);^{19}F NMR(471MHz,MeOD)δ-63.67(s),-119.73(s);LCMS HSS$[M+1]^{+}$=590.55。

[2845] 实施例385:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

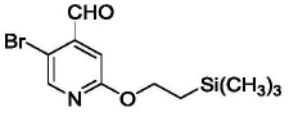
[2846] 

[2847] 步骤1:5-溴-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)吡啶

[2848] 

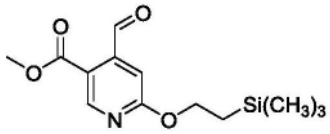
[2849] 在0℃和氩气下,向TMS乙醇(16.23ml,194.8mmol,1.5当量)的无水THF(500ml)搅拌溶液中加入NaH(4.68g,195.0mmol,1.5当量)。将混合物搅拌30分钟,并在相同温度下加入5-溴-2-氯吡啶(25g,130.2mmol,1当量)的无水THF(125ml)溶液。然后将混合物缓慢升温至回流24小时,并且TLC分析表明形成极性较小的斑点以及10%的原料。然后,将冷却至室温的反应混合物倒入冰水中,用EtOAc(2×500ml)萃取并用水(2×250ml)和盐水(2×250ml)洗涤。合并有机层,用Na_2SO_4干燥,减压浓缩,以得到粗产物。粗产物通过硅胶色谱(260-400目)纯化,使用100%石油醚作为洗脱剂,以得到5-溴-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)吡啶(22g,64%),为淡黄色液体。TLC:10%EtOAc的石油醚溶液;R_f:0.8。

[2850] 步骤2:5-溴-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)异烟醛

[2851] 

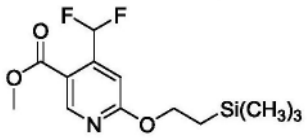
[2852] 在-78℃下，向DiPA(5.76ml，57.0mmol，1.5当量)的无水THF(30ml)溶液中加入正丁基锂(2.5M在正己烷中，15.2ml，38.09mmol，1.3当量)，然后在30分钟内升温至-30℃。在-78℃和氩气氛下，向新制备的LDA中加入5-溴-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)吡啶(8g，29.3mmol，1当量)的无水THF(200ml)溶液，并且在相同温度下保持1小时。然后用DMF(2.38g，32.23mmol，1.1当量)淬灭，滴加并在相同温度下搅拌10分钟。TLC分析表明形成极性斑点。然后，将反应混合物用饱和NH_4Cl(50ml)淬灭，用EtOAc(4×200ml)萃取，然后用水和盐水洗涤。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并减压浓缩，以得到粗品5-溴-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)异烟醛(7.8g，88.6%)，为浅黄色液体。粗产物无需进一步纯化即可使用。TLC：5%EtOAc的石油醚溶液；R_f：0.6。

[2853] 步骤3：4-甲酰基-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸甲酯

[2854] 

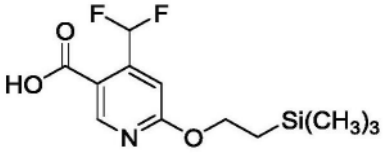
[2855] 在室温下，在用氩气脱气10分钟的钢贮罐中，向5-溴-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)异烟醛(7.8g，25.91mmol，1当量)的甲醇(80ml)搅拌溶液中加入TEA(36.35ml，259.1mmol，10当量)，然后加入Pd_2(dppf)Cl_2DCM(2.11g，2.59mmol，0.1当量)，然后在250Psi(CO气体)下将混合物加热至70℃达16h。TLC分析表明形成极性斑点。将反应混合物通过硅藻土床过滤，用甲醇洗涤；减压蒸发滤液。粗化合物通过快速色谱纯化，使用5%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂，以得到4-甲酰基-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸甲酯(3.1g，39.7%)，为浅黄色液体。TLC：5%EtOAc的石油醚溶液；R_f：0.5。

[2856] 步骤4：4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸甲酯

[2857] 

[2858] 在-78℃和氩气下，向4-甲酰基-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸甲酯(6.1g，21.7mmol，1当量)的DCM(60ml)搅拌溶液中加入DAST(5.24g，32.56mmol，1.5当量)，然后缓慢升温至室温并搅拌16小时。TLC分析表明形成极性较小的斑点。将反应混合物冷却至0℃，用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭，用DCM(2×200ml)萃取，用水(2×100ml)和盐水(2×100ml)洗涤。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩，以得到粗产物4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸甲酯(6g，92.87%)，为浅黄色液体。粗产物无需进一步纯化即可使用。TLC：5%EtOAc的石油醚溶液；R_f：0.6。

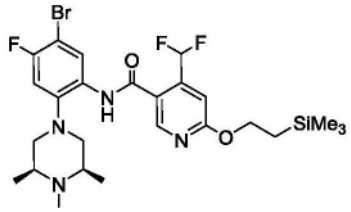
[2859] 步骤5：4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸

[2860] 

[2861] 在室温下，向4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸甲酯(6g，19.8mmol，1当量)的MeOH：THF：H_2O(30：30：10ml)搅拌溶液中加入LiOH(1.66g，39.6mmol，2当量)并搅拌16小时。TLC分析表明极性斑点的形成。减压蒸发溶剂，将反应混合物冷却至0

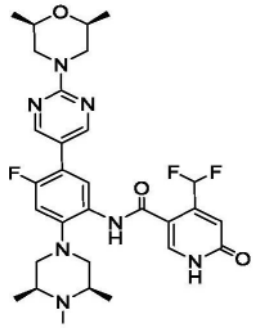
℃，用2N HCl酸化，用EtOAc(2×100ml)萃取，并用水(2×50ml)和盐水(2×50ml)洗涤。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并减压浓缩，以得到粗产物。将粗产物用戊烷洗涤，以得到纯的4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(4.5g，78.7％)，为灰白色固体。TLC：5％MeOH的DCM溶液；R_f：0.1。

[2862] 步骤6：N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[2863] 

[2864] 向4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(15g，47.61mmol，1当量)的DMF(300mL)搅拌溶液中加入DIPEA(25.7mL，142.8mmol，3当量)，HATU(54.27g，142.8mmol，3当量)，然后在0℃和氩气氛下加入5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(14.3g，47.61mmol，1当量)，然后搅拌16小时。TLC分析表明形成非极性斑点。将反应混合物用冰水(200mL)稀释，并用$EtOA_c$(2×500mL)萃取。将有机层用盐水洗涤，用$N_{a2}SO_4$干燥，减压浓缩，以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱(中性氧化铝)纯化，使用0-5％E_tOA_c的石油醚溶液作为洗脱剂，以得到N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)烟酰胺(10g，66％产率)，为灰白色固体。LCMS：[M+H]+587.34。

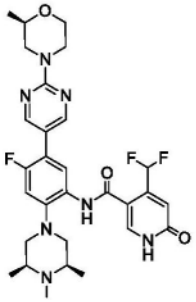
[2865] 步骤7：4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2866] 

[2867] 向微波小瓶中加入N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)烟酰胺和(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(15.13mg，0.064mmol)，磷酸三钾试剂级，>＝98％(27.1mg，0.128mmol)和双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(3.01mg，4.25μmol)。将小瓶密封并抽空并用氮气(x3)回填。加入1,4-二噁烷(0.9ml)和水(0.100ml)，将小瓶抽空并用氮气回填并在110℃下用微波加热2小时。进行水性后处理[水/DCM]，然后将其用硫酸镁干燥并通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+0.5％NH_4OH；在290nm处收集]纯化，以得到4-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺中间体，为澄清的淡黄色薄膜。将该物质溶于DCM(2mL)中，并在室温下用TFA(0.163ml，2.127mmol)处理。1小时后，LCMS表明对所需产

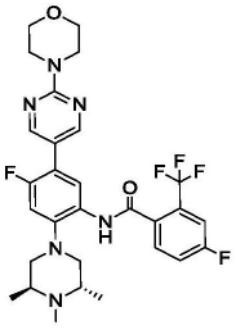
物的清洁脱保护。真空去除挥发物，用捕获物清洁残余物并在PoraPak Rxn CX离子交换柱上释放，然后冷冻干燥，以得到标题化合物，为白色粉末(0.029mmol，67.8％产率)。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝9.51(s，1H)，8.44(d，J＝0.7Hz，2H)，7.92(s，1H)，7.59(d，J＝8.7Hz，1H)，7.44-7.12(m，1H)，6.96(d，J＝12.3Hz，1H)，6.53(s，1H)，4.47(br d，J＝11.6Hz，2H)，3.50(ddd，J＝2.3，6.2，10.4Hz，2H)，2.96(br d，J＝10.9Hz，2H)，2.51(dd，J＝10.8，13.1Hz，2H)，2.39(br t，J＝11.0Hz，2H)，2.25(br s，2H)，2.12(s，3H)，1.09(d，J＝6.1Hz，6H)，0.93(d，J＝6.1Hz，6H)；LCMS[M+H]+：600.6。

[2868] 实施例386：4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R，5S)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2869] 

[2870] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S，5R)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)烟酰胺(25mg，0.043mmol)和(R)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(17.08mg，0.077mmol)，以类似于实施例385的方法，在后处理并纯化后得到标题化合物(7.2mg，29％产率)，为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝12.34(br d，J＝1.6Hz，1H)，9.52(s，1H)，8.45(s，2H)，7.92(s，1H)，7.60(br d，J＝5.5Hz，1H)，7.44-7.14(m，1H)，7.03-6.92(m，1H)，6.53(s，1H)，4.45(br d，J＝13.0Hz，1H)，4.38(br d，J＝13.2Hz，1H)，3.84(dd，J＝2.6，11.5Hz，1H)，3.50-3.40(m，2H)，3.01-2.89(m，3H)，2.61(dd，J＝10.4，13.1Hz，1H)，2.25(br s，1H)，2.12(br s，3H)，1.09(d，J＝6.2Hz，3H)，0.94(br s，6H)；LCMS[M+H]+：586.6。

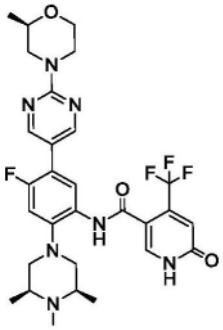
[2871] 实施例387：4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R，5R)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2872] 

[2873] 使用2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(58mg，0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S，5S)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(51mg，0.1mmol)，以类似于实施例31的方法制备标题化合物(白色固体，44.2mg，74％)。^{1}H NMR(500MHz，氯仿-d)δ＝8.63(s，1H)，8.58(s，2H)，8.55-8.52(m，1H)，7.67(dd，J＝5.3，8.3Hz，1H)，7.49(dd，J＝2.3，8.7Hz，1H)，7.36(t，J＝7.9Hz，1H)，7.01(d，J＝11.2Hz，1H)，3.90-3.85(m，4H)，3.82-

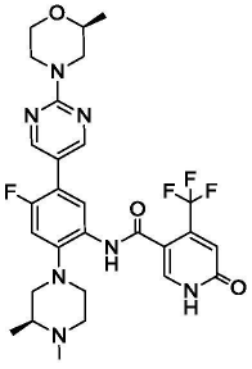
3.77(m,4H),2.95-2.80(m,4H),2.66(br dd,J＝5.9,10.4Hz,2H),2.30(s,3H),0.93(br d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$591.5。

[2874] 实施例388:N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2875] 

[2876] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(48mg,0.3mmol)和(R)-2-甲基吗啉盐酸盐(43mg,0.315mmol)的混合物的EtOH(3mL)溶液中加入三乙胺(0.105mL,0.75mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌1小时。去除溶剂,以得到粗品(R)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸,为浅黄色固体。LCMS[M+H]$^+$224.3。使用粗品(R)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),以类似于实施例31的方式制备标题化合物(浅米色固体,18.0mg,29%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝8.70(br s,1H),8.55(s,2H),8.44(br d,J＝8.1Hz,1H),7.87(s,1H),7.06-6.97(m,2H),4.64-4.54(m,2H),4.01(dd,J＝2.6,11.6Hz,1H),3.70-3.60(m,2H),3.15-3.04(m,1H),2.82(br d,J＝10.8Hz,2H),2.75(dd,J＝10.5,13.1Hz,1H),2.66(br t,J＝10.5Hz,2H),2.42-2.24(m,5H),1.27(d,J＝6.2Hz,3H),1.14(br d,J＝5.7Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$604.5。

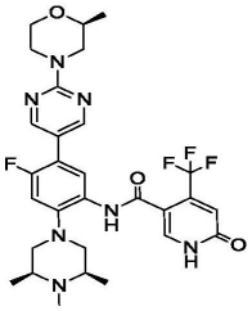
[2877] 实施例389:N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2878] 

[2879] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(48mg,0.3mmol)和(S)-2-甲基吗啉(33mg,0.33mmol)的混合物的EtOH(3mL)溶液中加入三乙胺(0.070mL,0.5mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌1小时。去除溶剂,以得到粗品(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸,为黄色固体。LCMS[M+H]$^+$224.1。使用粗品(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49.1mg,0.1mmol),以类似于实施例31的最后步骤的方式制备标题化合物(浅米色固体,30.2mg,51%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝8.70(s,1H),8.55(s,2H),8.45(br d,J＝8.1Hz,1H),

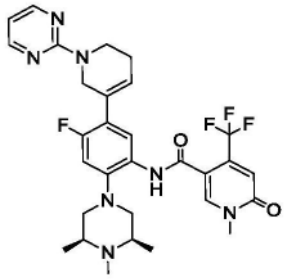
7.89(s,1H),7.04(d,J＝11.1Hz,1H),7.00(s,1H),4.64-4.53(m,2H),4.01(dd,J＝2.5,11.6Hz,1H),3.71-3.58(m,2H),3.15-3.06(m,1H),3.01-2.86(m,3H),2.82(br d,J＝10.9Hz,1H),2.75(dd,J＝10.6,13.0Hz,1H),2.60(br t,J＝10.5Hz,1H),2.43-2.30(m,4H),2.22(br s,1H),1.27(d,J＝6.2Hz,3H),1.10(br d,J＝6.1Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$590.6。

[2880] 实施例390:N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2881] 

[2882] 使用粗品(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和(S)-N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),通过类似于实施例31的方法制备标题化合物(浅米色固体,35.5mg,58%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝8.69(s,1H),8.55(s,2H),8.44(br d,J＝8.1Hz,1H),7.88(s,1H),7.05-6.98(m,2H),4.64-4.54(m,2H),4.01(dd,J＝2.7,11.5Hz,1H),3.70-3.59(m,2H),3.10(dt,J＝3.4,12.6Hz,1H),2.82(br d,J＝11.0Hz,2H),2.75(dd,J＝10.5,13.1Hz,1H),2.65(br t,J＝10.9Hz,2H),2.39-2.27(m,5H),1.27(d,J＝6.2Hz,3H),1.14(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$604.6。

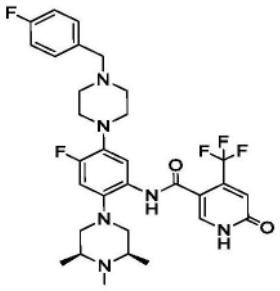
[2883] 实施例391:N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[2884] 

[2885] 在室温下,将碳酸铯(6.68mg,0.020mmol)加入到N-(4-氟-5-(1-(嘧啶-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(12mg,0.020mmol)和MeI(1.467μl,0.024mmol)的DMF(1ml)溶液中。在室温下连续搅拌反应混合物。18分钟后观察到完全转化为所需产物。将混合物用DCM(1ml)稀释,并与水(2ml)混合。水相用DCM(2×1ml)萃取,合并的有机相用水(1ml×5),盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并浓缩。将粗产物在Isco柱上纯化,用含有0-2%MeOH和0-0.2%NH_4OH的DCM洗脱,以得到标题化合物,为白色固体(5.3mg,40%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.26-8.23(m,2H),8.16-8.08(m,1H),7.73-7.67(m,1H),6.90-6.85(m,1H),6.84-6.82(m,1H),6.54-6.47(m,1H),6.11-6.02(m,1H),4.46-4.40(m,2H),3.92-3.87(m,2H),3.58-3.52(m,3H),2.99-2.85(m,2H),2.53-2.44(m,2H),2.44-2.37(m,2H),2.33-2.29(m,2H),

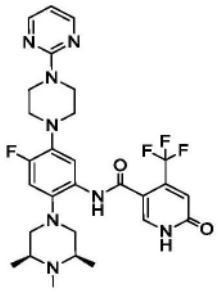
2.27-2.20(m,3H),1.07-1.03(m,6H);LCMS[M+H]+600.8。

[2886] 实施例392:N-[4-氟-5-[4-[(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2887] 

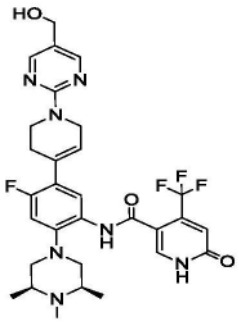
[2888] 将2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(15.4mg,0.025mmol),N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(100mg,0.165mmol),乙酸钯(II)(2.2mg,0.001mmol),1-(4-氟苄基)哌嗪(35.3mg,0.182mmol)和$CsCO_3$(215mg,0.661mmol)在1,4-二噁烷(3ml)中混合,并用氮气冲洗小瓶。将反应混合物在油浴中在110℃下加热16小时。将混合物在135℃下进一步加热5小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,将滤饼用DCM洗涤,将合并的滤液浓缩到硅藻土上,并通过硅胶色谱纯化,以得到N-(4-氟-5-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺,将其溶解在DCM(1.5mL)中。加入TFA(0.5ml),将混合物在室温下搅拌10分钟。浓缩并通过阳离子交换树脂柱(Isolute SCX-26ml),用3%NH_3的MeOH溶液洗脱,去除溶剂后得到标题化合物,为游离碱(11.5mg,93%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.92-7.87(m,1H),7.58-7.50(m,1H),7.36-7.30(m,2H),7.02-6.93(m,3H),6.81-6.77(m,1H),3.66-3.57(m,2H),3.08-3.02(m,4H),2.93-2.88(m,2H),2.85-2.73(m,2H),2.71-2.64(m,4H),2.63-2.57(m,2H),2.53-2.47(m,3H),1.15(br d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+619.8。

[2889] 实施例393:N-[4-氟-5-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2890] 

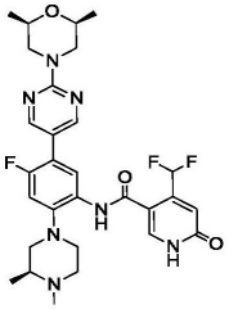
[2891] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(100mg,0.165mmol)和1-(2-嘧啶基)哌嗪(54.2mg,0.330mmol),使用类似于实施例392的方法,在甲硅烷氧基吡啶基中间体脱保护后得到标题化合物,为灰白色粉末(50mg,99%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.37-8.31(m,2H),7.99-7.93(m,1H),7.72-7.64(m,1H),7.09-7.01(m,1H),6.92-6.85(m,1H),6.64-6.56(m,1H),3.98-3.92(m,4H),3.14-3.08(m,4H),2.99-2.91(m,2H),2.79-2.69(m,2H),2.67-2.61(m,2H),2.52-2.44(m,3H),1.22-1.17(m,6H);LCMS[M+H]+589.6。

[2892] 实施例394:N-[4-氟-5-[1-[5-(羟基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2893] 

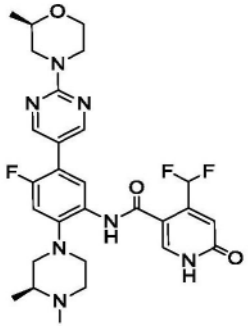
[2894] 在室温下,将硼氢化钠(7.71mg,0.204mmol)加入到N-(4-氟-5-(1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.041mmol)的甲醇(3ml)和水(0.5ml)溶液中。反应在5分钟内完成。将混合物浓缩,溶于EtOAc,用NH_4Cl溶液淬灭,分离有机相,水相用EtOAc(5×3ml)萃取,经Na_2SO_4干燥,浓缩到硅藻土上并在Isco(4G)上纯化,用含有0-4%MeOH和0-0.4%NH_4OH的DCM洗脱。分离出所需产物,为橙红色粉末(24mg,91%)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.29-8.22(m,2H),7.87-7.82(m,1H),7.72-7.64(m,1H),6.92-6.86(m,1H),6.84-6.80(m,1H),6.06-5.98(m,1H),4.39-4.35(m,2H),4.29-4.24(m,2H),3.97-3.93(m,2H),3.04-2.98(m,2H),2.82-2.69(m,2H),2.63-2.55(m,2H),2.52-2.44(m,5H),1.15-1.12(m,6H);LCMS[M+H]+616.7。

[2895] 实施例395:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

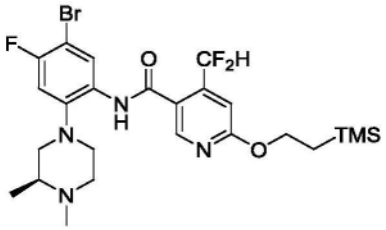
[2896] 

[2897] 使用粗品(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和(S)-N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),以类似于实施例383的方法制备标题化合物(浅米色固体,35.5mg,58%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.69(s,1H),8.55(s,2H),8.44(br d,J=8.1Hz,1H),7.88(s,1H),7.05-6.98(m,2H),4.64-4.54(m,2H),4.01(dd,J=2.7,11.5Hz,1H),3.70-3.59(m,2H),3.10(dt,J=3.4,12.6Hz,1H),2.82(br d,J=11.0Hz,2H),2.75(dd,J=10.5,13.1Hz,1H),2.65(br t,J=10.9Hz,2H),2.39-2.27(m,5H),1.27(d,J=6.2Hz,3H),1.14(d,J=6.1Hz,6H);LCMS$[M+H]^+$604.6。

[2898] 实施例396:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

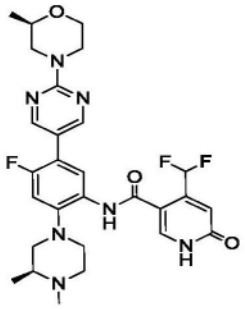
[2899] 

[2900] 步骤1：(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[2901] 

[2902] 向4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(10g,34.59mmol,1当量)的DMF(100mL)搅拌溶液中加入DIPEA(18.6mL,103.8,3当量),HATU(39.4g,103.8mmol,3当量),然后在0℃和氩气氛下加入(S)-5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯胺(10.4g,34.59mmol,1当量),然后搅拌16h。TLC分析表明形成非极性斑点。将反应混合物用冰水(200mL)稀释,并用EtOAc(2×500mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,减压浓缩,以得到粗产物。粗产物通过柱色谱(中性氧化铝)纯化,使用0-5%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(5g,30%产率),为灰白色固体。

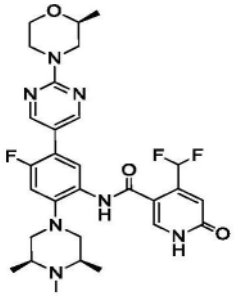
[2903] 步骤2:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2904] 

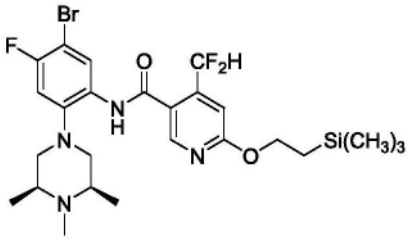
[2905] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(25mg,0.044mmol)和(R)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(17.50mg,0.078mmol),根据类似于实施例39中所用的方法得到标题化合物(11mg,44.1%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.37(br s,1H),9.55(s,1H),8.52(s,2H),8.00(s,1H),7.69(d,J=8.6Hz,1H),7.48-7.21(m,1H),7.06(d,J=12.5Hz,1H),6.59(s,1H),4.57-4.40(m,2H),3.91(dd,J=2.4,11.5Hz,1H),3.57-3.49(m,2H),3.06-2.96(m,3H),2.85-2.74(m,2H),2.67(dd,J=10.5,13.1Hz,1H),2.42(t,J=10.6Hz,1H),2.35-2.28(m,1H),2.20(s,4H),1.16(d,J=6.2Hz,3H),0.97(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M

+H]+:572.6。

[2906] 实施例397:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

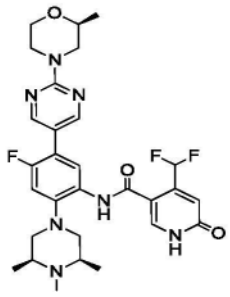
[2907] 

[2908] 步骤1:N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[2909] 

[2910] 向4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(15g,47.61mmol,1当量,来自实施例385步骤5)的DMF(300mL)搅拌溶液中加入DIPEA(25.7mL,142.83mmol,3当量),HATU(54.27g,142.83mmol,3eq),然后在0℃和氩气氛下加入5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-苯基)苯胺(14.3g,47.61mmol,1当量),然后搅拌16小时。TLC分析表明形成非极性斑点。将反应混合物用冰水(200mL)稀释,并用EtOAc(2×500mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用$N_{a2}SO_4$干燥,减压浓缩,以得到粗产物。将粗产物通过柱色谱(中性氧化铝)纯化,使用0-5%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)烟酰胺(10g,66%产率),为灰白色固体。

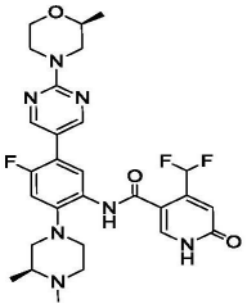
[2911] 步骤2:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2912] 

[2913] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)烟酰胺(25mg,0.043mmol),(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(18.98mg,0.085mmol),以类似于实施例39的方法制备标题化合物(9mg,36%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.40(br d,J=2.3Hz,1H),9.59(s,1H),8.52(d,J=0.7Hz,2H),7.99(br s,1H),7.67(br d,J=8.4Hz,1H),7.49-7.20(m,1H),7.04(br d,J=

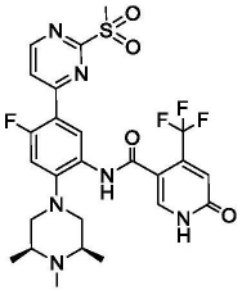
12.3Hz,1H),6.60(s,1H),4.55-4.41(m,2H),3.91(dd,J=2.3,11.3Hz,1H),3.54-3.48(m,2H),3.06-2.98(m,3H),2.68(dd,J=10.5,13.1Hz,1H),2.47-2.42(m,2H),2.32(br s,2H),2.22-2.16(m,3H),1.16(d,J=6.1Hz,3H),1.00(br d,J=5.0Hz,6H);^{19}F NMR(471MHz,DMSO-d6)δ=-118.73(br s,1F),-119.35(br s,1F).LCMS[M+H]$^{+}$604.6。

[2914] 实施例398:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2915] 

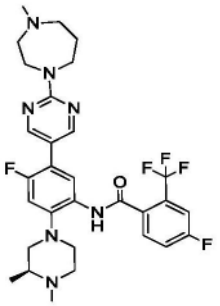
[2916] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(25mg,0.044mmol)和(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(19.44mg,0.087mmol),以类似于实施例39的方法制备标题化合物,以得到标题化合物(11.7mg,47.0%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.38(br s,1H),9.53(s,1H),8.52(d,J=0.7Hz,2H),8.01(s,1H),7.69(d,J=8.7Hz,1H),7.49-7.20(m,1H),7.06(d,J=12.5Hz,1H),6.57(s,1H),4.53-4.42(m,2H),3.91(dd,J=2.9,11.3Hz,1H),3.53-3.48(m,2H),3.03-2.97(m,2H),2.81-2.74(m,2H),2.67(dd,J=10.5,13.1Hz,1H),2.44-2.39(m,1H),2.34-2.28(m,1H),2.22-2.18(m,5H),1.16(d,J=6.2Hz,3H),0.97(d,J=6.1Hz,3H);LCMS[M+H]+:572.6。

[2917] 实施例399:N-[4-氟-5-(2-甲基磺酰基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

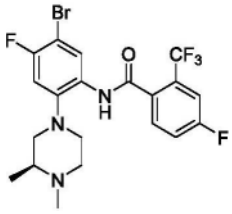
[2918] 

[2919] 使用N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(106mg,0.130mmol)和4-溴-2-(甲基磺酰基)嘧啶(30.8mg,0.130mmol),以类似于实施例384的方式制备标题化合物(4.5mg,6%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.99(d,J=5.4Hz,1H),8.63(d,J=8.3Hz,1H),8.15(d,J=5.2Hz,1H),7.98(s,1H),7.09(d,J=13.6Hz,1H),6.93(s,1H),3.44(s,3H),3.25(d,J=11.7Hz,2H),2.68(t,J=11.4Hz,2H),2.59(s,2H),2.40(s,3H),1.18(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+1]$^{+}$=583.5。

[2920] 实施例400:4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

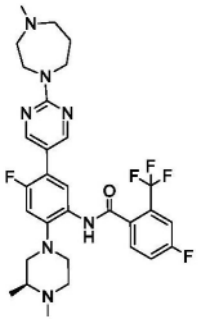
[2921] 

[2922] 步骤1:(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的制备

[2923] 

[2924] 在室温下,向4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯(0.61mL,4mmol)的DCM(15mL)溶液中加入Et_3N(1.12mL,8mmol)。添加后,将所得混合物在室温下搅拌5分钟,然后在1分钟内加入(S)-5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯胺(604mg,2mmol)的DCM(10mL)溶液。将得到的深橙色溶液在室温下搅拌2小时。用饱和$NaHCO_3$(15mL)淬灭后,在室温下搅拌2分钟,用DCM(20×2mL)萃取混合物。合并萃取物,浓缩,以得到浅米色固体。将其与DCM/MeOH上样到样品上,并通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%)纯化,以得到标题化合物,为浅黄色固体(822mg,82%)。LCMS$[M+H]^+$492.4。

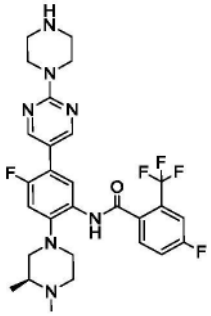
[2925] 步骤2:4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2926] 

[2927] 使用粗品(2-(4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)嘧啶-5-基))硼酸(0.3mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(49.2mg,0.1mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(白色固体,30.5mg,51%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.63-8.52(m,4H),7.66(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.49(dd,J=2.3,8.8Hz,1H),7.38(dt,J=2.3,8.1Hz,1H),7.01(d,J=11.2Hz,1H),4.04-3.94(m,2H),3.87(t,J=6.3Hz,2H),2.98-2.80(m,4H),2.76-2.69(m,2H),2.63-2.52(m,3H),2.40(s,3H),2.33-2.24(m,4H),2.12(br s,1H),2.04(quin,J=5.8Hz,2H),1.05(d,J=6.2Hz,3H);LCMS$[M+H]^+$604.6。

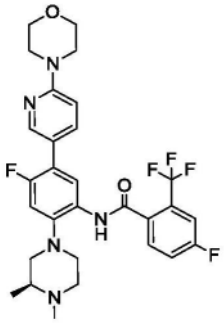
[2928] 实施例401:4-氟-N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌

嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2929] 

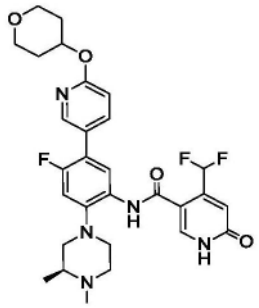
[2930] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(53mg,0.1mmol)和2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(61mg,0.2mmol),根据类似于实施例400的方法制备标题化合物(米色固体,15.9mg,26%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.61-8.54(m,4H),7.67(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.50(dd,J=2.4,8.7Hz,1H),7.38(dt,J=2.3,8.1Hz,1H),7.02(d,J=11.2Hz,1H),3.97-3.87(m,4H),2.97-2.81(m,4H),2.56(t,J=10.5Hz,1H),2.50(t,J=5.1Hz,4H),2.36(s,3H),2.32-2.25(m,4H),2.12(br s,1H),1.05(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$590.3。

[2931] 实施例402:4-氟-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[2932] 

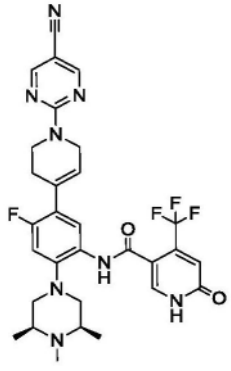
[2933] 使用4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-2-基]-吗啉(60mg,0.2mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(51mg,0.104mmol),以类似于实施例400的方法制备标题化合物(浅米色固体,38.7mg,63%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.60(s,1H),8.58(d,J=8.2Hz,1H),8.48(s,1H),7.76(br d,J=8.7Hz,1H),7.67(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.50(dd,J=2.3,8.8Hz,1H),7.38(dt,J=2.3,8.1Hz,1H),7.01(d,J=11.4Hz,1H),6.71(d,J=8.9Hz,1H),3.88-3.82(m,4H),3.61-3.55(m,4H),2.99-2.81(m,4H),2.57(br t,J=10.5Hz,1H),2.39-2.24(m,4H),2.20-2.07(m,1H),1.06(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$576.5。

[2934] 实施例403:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2935] 

[2936] 在5mL微波小瓶中，将(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(35mg，0.061mmol)，2-(四氢吡喃-4-基氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(27.9mg，0.092mmol)，双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(4.32mg，6.10μmol)和磷酸三钾试剂级(0.026g，0.122mmol)溶解于1,4-二噁烷(1.098mL)/水(0.122mL)(9:1混合物)，以得到白色悬浮液。将悬浮液搅拌5分钟，脱气，用N_2吹扫，并在110℃下微波加热60分钟。蒸发溶剂并加入15mL CH_2Cl_2。将悬浮液超声处理并从水(15mL)中萃取。将溶剂真空蒸发，以得到粗产物，将其通过硅胶快速柱色谱(0-100％，89％CH_2Cl_2，10％MeOH，1％NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化，以得到保护的化合物。将产物溶于2mL二氯甲烷中，加入三氟乙酸(70μl，0.915mmol)。将紫色溶液搅拌1小时，蒸发溶剂。使用阳离子交换柱纯化残余物，用MeOH:NH_4OH洗脱并冷冻干燥2天，以得到标题化合物。^1H NMR(500MHz，MeOD)δ8.28(s，1H)，8.02(s，1H)，7.85(t，J＝9.9Hz，2H)，7.30(t，J＝55.1Hz，1H)，7.08(d，J＝12.1Hz，1H)，6.86(d，J＝8.6Hz，1H)，6.80(s，1H)，5.25(tt，J＝8.2，3.9Hz，1H)，3.98(dt，J＝9.7，4.5Hz，2H)，3.63(ddd，J＝11.8，9.3，2.8Hz，2H)，3.10(dd，J＝26.7，11.0Hz，2H)，2.94(t，J＝10.1Hz，2H)，2.57(t，J＝10.7Hz，2H)，2.44(s，1H)，2.39(s，3H)，2.13-2.06(m，2H)，1.81-1.74(m，2H)，1.13(d，J＝5.9Hz，3H)；LCMS[M+1]$^+$＝572.56。

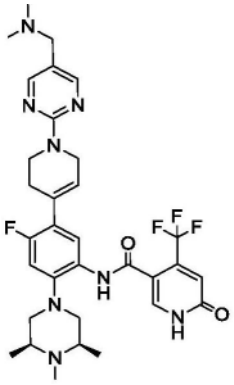
[2937] 实施例404：N-[5-[1-(5-氰基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2938] 

[2939] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg，0.059mmol)2-溴-5-氰基嘧啶(13.05mg，0.071mmol)，以类似于实施例270的方法得到标题化合物(21mg，55％产率)。^1H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝8.59-8.47(m，2H)，7.87-7.78(m，1H)，7.74-7.63(m，1H)，6.88-6.83(m，1H)，6.82-6.79(m，1H)，6.06-5.94(m，1H)，4.42-4.35(m，2H)，4.09-4.02(m，2H)，2.96-2.88(m，2H)，2.54-2.41(m，6H)，2.30-2.25(m，3H)，1.07-1.04(m，6H)；LCMS[M+H]+

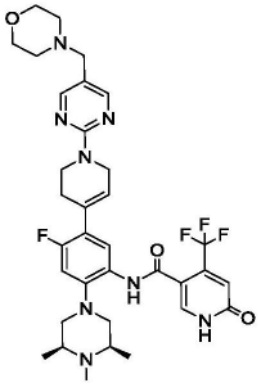
611.7。

[2940] 实施例405:N-[5-[1-[5-[(二甲基氨基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2941] 

[2942] 将N-(4-氟-5-(1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.041mmol),二甲胺2.0M的THF溶液(0.041ml,0.081mmol)和99.8%冰醋酸(9.79mg,0.163mmol)在无水DCE中混合。获得混浊溶液。5分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(25.9mg,0.122mmol),将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。用饱和$NaHCO_3$水溶液(碱性)淬灭反应。分离有机(org)相,用DCM(x2)萃取水(aq)相,用盐水洗涤合并的有机相,用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到粗产物。将其通过硅胶色谱(4G)纯化,用含有0-7%MeOH和0-0.7%NH_4OH的DCM洗脱,以收集标题化合物,为白色泡沫(24mg,87%)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.37-8.30(m,2H),7.98-7.93(m,1H),7.84-7.75(m,1H),7.00-6.94(m,1H),6.94-6.89(m,1H),6.17-6.09(m,1H),4.42-4.35(m,2H),4.11-4.04(m,2H),3.48-3.42(m,2H),3.07-2.99(m,2H),2.63-2.52(m,6H),2.39-2.36(m,3H),2.34-2.30(m,6H),1.18-1.14(m,6H);LCMS[M+H]+643.8。

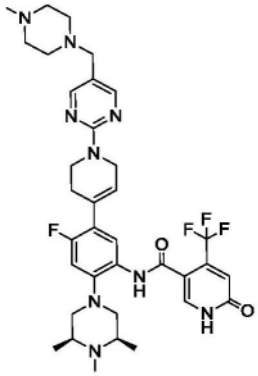
[2943] 实施例406:N-[4-氟-5-[1-[5-(吗啉-4-基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2944] 

[2945] 使用N-(4-氟-5-(1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.041mmol)和吗啉(5.32mg,0.061mmol),根据类似于实施例405的方法得到标题化合物

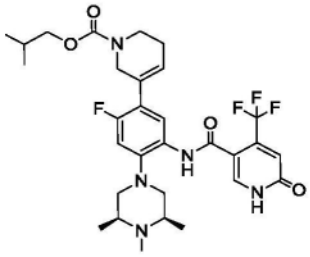
(28mg,95%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.37-8.31(m,2H),7.98-7.92(m,1H),7.84-7.76(m,1H),7.00-6.94(m,1H),6.93-6.89(m,1H),6.17-6.09(m,1H),4.42-4.35(m,2H),4.06(t,J=5.6Hz,2H),3.72-3.68(m,4H),3.44-3.40(m,2H),3.07-2.99(m,2H),2.64-2.53(m,6H),2.51-2.44(m,4H),2.41-2.37(m,3H),1.19-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+685.7。

[2946] 实施例407:N-[4-氟-5-[1-[5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2947] 

[2948] 使用N-(4-氟-5-(1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.041mmol),1-甲基哌嗪(6.12mg,0.061mmol),根据类似于实施例405的方法得到标题化合物(27.5mg,92%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.36-8.29(m,2H),7.99-7.94(m,1H),7.84-7.75(m,1H),7.00-6.94(m,1H),6.93-6.88(m,1H),6.17-6.08(m,1H),4.42-4.34(m,2H),4.10-4.03(m,2H),3.44(s,2H),3.03(br d,J=11.0Hz,2H),2.64-2.56(m,6H),2.55-2.47(m,4H),2.40-2.37(m,3H),2.34-2.30(m,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+698.8。

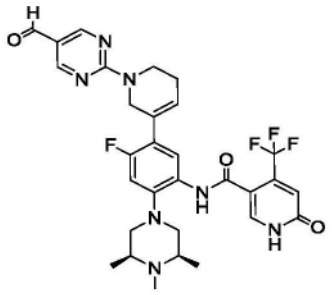
[2949] 实施例408:5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸2-甲基丙酯

[2950] 

[2951] 使用N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和氯甲酸异丁酯(7.08μl,0.054mmol),以类似于实施例253的方法得到标题化合物(25mg,79%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.98-7.93(m,1H),7.82-7.73(m,1H),7.01-6.95(m,1H),6.93-6.88(m,1H),6.14-6.08(m,1H),4.34-4.23(m,2H),3.95-3.89(m,2H),3.70-3.60(m,2H),3.08-3.00(m,2H),2.64-2.51(m,4H),2.40-2.34(m,5H),2.04-1.92(m,1H),1.19-1.15(m,6H),1.01-0.96(m,6H)。

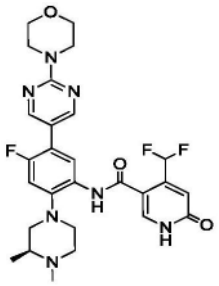
[2952] 实施例409:N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-

[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2953] 

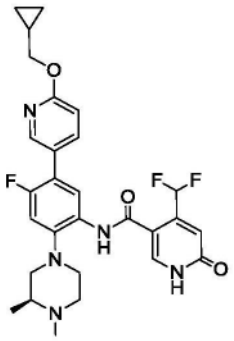
[2954] 使用N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(225mg,0.443mmol)和2-溴-嘧啶-5-甲醛(99mg,0.532mmol),使用类似于实施例270的方法得到标题化合物(196mg,68%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=9.81-9.70(m,1H),8.86-8.76(m,2H),8.01-7.92(m,1H),7.86-7.77(m,1H),7.04-6.98(m,1H),6.95-6.88(m,1H),6.25-6.15(m,1H),4.77-4.69(m,2H),4.21-4.13(m,2H),3.10-3.02(m,2H),2.66-2.53(m,4H),2.51-2.43(m,2H),2.41-2.36(m,3H),1.20-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+614.7。

[2955] 实施例410:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2956] 

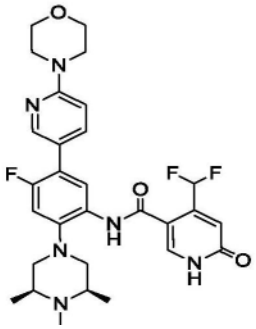
[2957] 使用2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(41.1mg,0.141mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(54mg,0.094mmol),根据类似于实施例39的顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(43.6mg,81%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.54(s,2H),8.02(s,1H),7.82(d,J=8.3Hz,1H),7.31(t,J=55.1Hz,1H),7.08(d,J=12.1Hz,1H),6.81(s,1H),3.85-3.81(m,4H),3.77-3.74(m,4H),3.11(d,J=11.2Hz,1H),3.06(d,J=11.5Hz,1H),2.93(t,J=10.0Hz,2H),2.59-2.52(m,2H),2.41(d,J=7.5Hz,1H),2.37(s,3H),1.12(d,J=6.3Hz,3H);^{19}F NMR(471MHz,MeOD)δ-120.63(s),-120.73--122.51(m);LCMS[M+1]$^{+}$=558.65。

[2958] 实施例411:N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2959] 

[2960] 使用2-(环丙基甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(36.5mg,0.133mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50.8mg,0.089mmol),使用类似于实施例39的方法制备标题化合物,以得到标题化合物(47.9mg,75%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.27(s,1H),8.02(s,1H),7.86(d,J=8.7Hz,1H),7.83(d,J=8.3Hz,1H),7.30(t,J=55.1Hz,1H),7.07(d,J=12.1Hz,1H),6.87(d,J=8.6Hz,1H),6.80(s,1H),4.15(d,J=7.1Hz,2H),3.10(dd,J=26.1,10.9Hz,2H),2.94(t,J=10.5Hz,2H),2.57(t,J=10.9Hz,2H),2.45(s,1H),2.39(s,3H),1.30(ddd,J=11.9,7.4,3.7Hz,1H),1.13(d,J=6.3Hz,3H),0.64-0.59(m,2H),0.36(q,J=4.7Hz,2H);^{19}F NMR(471MHz,MeOD)δ-120.63(s),-121.62(q,J=292.8Hz);LCMS[M+1]$^{+}$=542.54。

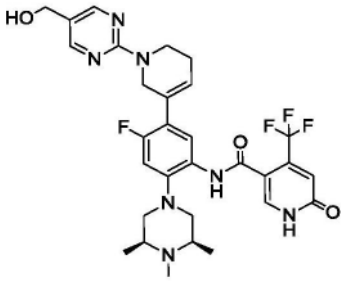
[2961] 实施例412:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2962] 

[2963] 在5mL微波小瓶中,将4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-2-基]-吗啉(36.9mg,0.127mmol),N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(49.9mg,0.085mmol),双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(6.01mg,8.49μmol)和磷酸三钾试剂级(0.036g,0.170mmol)溶于1,4-二噁烷(1.527mL)/水(0.170mL)(9:1混合物)中,以得到白色悬浮液。将悬浮液搅拌5分钟,脱气,用N_2吹扫,并在110℃下微波加热60分钟。蒸发溶剂并加入15mL CH_2Cl_2。将悬浮液超声处理并从水(15mL)中萃取。将溶剂真空蒸发,以得到粗产物,将其通过硅胶快速柱色谱(0-100%,89%CH_2Cl_2,10%MeOH,1%NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化,以得到保护的中间体。将产物溶于2mL二氯甲烷中,并加入三氟乙酸(97μl,1.273mmol)。将溶液搅拌1小时,蒸发溶剂。使用阳离子交换柱纯化残余物,用MeOH:NH_4OH洗脱并冷冻干燥2天,以得到标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.31(s,1H),8.01(s,1H),7.81(d,J=8.3Hz,1H),7.78(d,J=8.7Hz,1H),7.31(t,J=55.1Hz,1H),7.04(d,J=12.2Hz,1H),6.90(d,J=

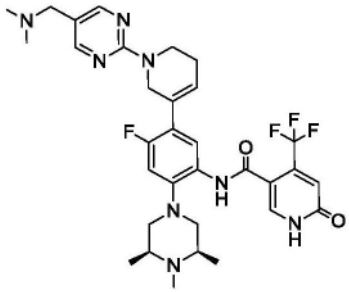
8.9Hz,1H),6.80(s,1H),3.82-3.80(m,4H),3.55-3.51(m,4H),3.06(d,J＝11.0Hz,2H),2.61(t,J＝11.0Hz,2H),2.55(d,J＝5.0Hz,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J＝6.0Hz,6H);LCMS $[M+1]^+$＝569.40。

[2964] 实施例413:N-[4-氟-5-[1-[5-(羟基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2965] 

[2966] 在环境温度下,向N-(4-氟-5-(1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.041mmol)的MeOH(3ml)和水(0.5ml)混合溶液中加入硼氢化钠(7.71mg,0.204mmol)。将反应物在室温下搅拌5分钟,用NH_4Cl溶液淬灭,去除MeOH,并用氯仿/IPA4:1溶液(4×2ml)萃取水相。将合并的有机相用Na_2SO_4干燥,浓缩到硅藻土上,并使用sgc(4g柱)纯化,用含有0-8%MeOH和0-0.8%NH_4OH的DCM洗脱。分离出所需产物,为橙红色粉末(20mg,76%产率)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.29-8.22(m,2H),7.87-7.80(m,1H),7.73-7.61(m,1H),6.90-6.84(m,1H),6.82-6.76(m,1H),6.08-5.99(m,1H),4.46-4.41(m,2H),4.38-4.33(m,2H),3.94-3.86(m,2H),2.97-2.89(m,2H),2.55-2.40(m,4H),2.33-2.25(m,5H),1.08-1.03(m,6H);LCMS[M+H]+616.7。

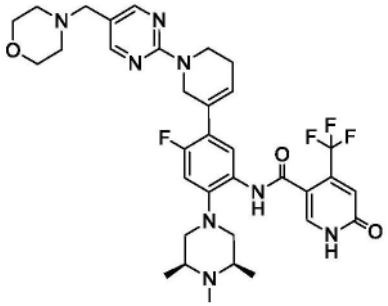
[2967] 实施例414:N-[5-[1-[5-[(二甲基氨基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2968] 

[2969] 使用N-(4-氟-5-(1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.041mmol)和二甲胺(2.0M在THF中,0.041ml,0.081mmol),根据类似于实施例405的方法得到标题化合物(24.5mg,89%产率)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.17-8.24(m,2H),7.85(s,1H),7.68(d,J＝7.95Hz,1H),6.86(d,J＝12.23Hz,1H),6.79(s,1H),6.04(br.s.,1H),4.44(br.s.,2H),3.90(t,J＝5.75Hz,2H),3.30(s,2H),2.92(d,J＝11.13Hz,2H),2.46-2.53(m,2H),2.38-2.44(m,2H),2.30(d,J＝3.55Hz,2H),2.25(s,3H),2.18(s,6H),1.05(d,J＝

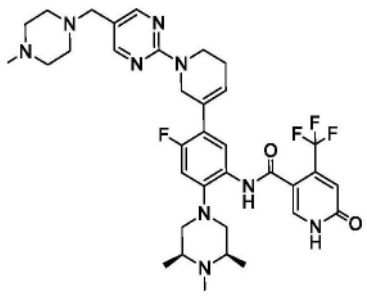
6.11Hz,6H);LCMS[M+H]+643.8。

[2970] 实施例415:N-[4-氟-5-[1-[5-(吗啉-4-基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2971] 

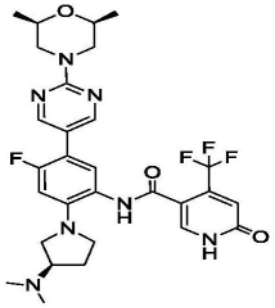
[2972] 使用N-(4-氟-5-(1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.041mmol)和吗啉(7.10mg,0.081mmol),根据类似于实施例405的方法得到标题化合物(20mg,68%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.30(s,2H),7.94(s,1H),7.78(d,J=7.95Hz,1H),6.96(d,J=12.23Hz,1H),6.90(s,1H),6.14(br.s.,1H),4.53(br.s.,2H),3.99(t,J=5.75Hz,2H),3.68(t,J=4.46Hz,4H),3.39(s,2H),3.02(d,J=11.13Hz,2H),2.56-2.63(m,2H),2.49-2.55(m,2H),2.46(br.s.,4H),2.39(d,J=3.42Hz,2H),2.36(s,3H),1.15(d,J=6.11Hz,6H);LCMS[M+H]+685.9。

[2973] 实施例416:N-[4-氟-5-[1-[5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

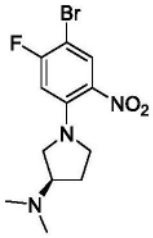
[2974] 

[2975] 使用N-(4-氟-5-(1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.041mmol)和1-甲基哌嗪(4.08mg,0.041mmol),以类似于实施例405中所用的方法得到标题化合物(24mg,80%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.22-8.16(m,2H),7.88-7.83(m,1H),7.72-7.64(m,1H),6.90-6.84(m,1H),6.82-6.77(m,1H),6.07-6.00(m,1H),4.47-4.41(m,2H),3.92-3.88(m,2H),3.33-3.29(m,2H),2.96-2.89(m,2H),2.64-2.45(m,5H),2.45-2.38(m,5H),2.37-2.27(m,4H),2.26-2.24(m,3H),2.21-2.19(m,3H),2.12-2.12(m,1H),1.05(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+698.8。

[2976] 实施例417:N-[4-氟-2-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

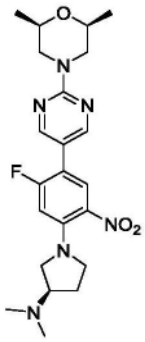
[2977] 

[2978] 步骤1:(R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[2979] 

[2980] 室温下,将1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(2.7mL,21mmol)的甲苯(5mL)溶液滴加到(3R)-(+)-3-(二甲基氨基)吡咯烷(2.4g,21mmol)和碳酸钾(1.4g,10mmol)的混合物的甲苯(50mL)快速搅拌溶液中。搅拌20分钟后,将反应混合物温热至45℃达30分钟。将反应冷却至室温后,将反应混合物在水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)之间分配。分离各层,水层用另外的乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤除去无机物后,将滤液浓缩到硅藻土上。通过快速色谱法[1-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,得到(R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(6.4g,91%)。LCMS[M+H]+:332.1。

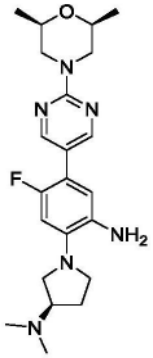
[2981] 步骤2:(R)-1-(4-(2-(顺式-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺

[2982] 

[2983] 向小瓶中加入(R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.050g,0.15mmol),(2-(顺式-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.050g,0.21mmol),XPhos Pd G2(2mg,3.0μmol)和XPhos(1.5mg,3.0μmol)的混合物。用隔膜密封小瓶,抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(3mL)和2M碳酸钠水溶液(0.4mL),将小瓶抽空并再回填另一次。将反应在铝块中加热至95℃达18小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-9.5%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,得到(R)-1-(4-(2-(顺式-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.066g,99%)。LCMS[M+H]+:445.6。

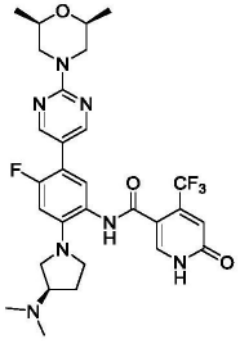
[2984] 步骤3:(R)-1-(2-氨基-4-(2-(顺式-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-5-氟苯基)-N,

N-二甲基吡咯烷-3-胺

[2985] 

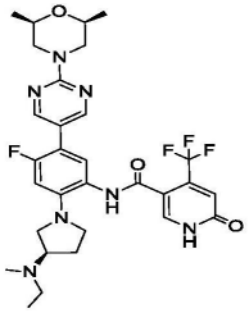
[2986] 将(R)-1-(4-(2-(顺式-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-5-氟-2-硝基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.066g,0.15mmol)和氯化锡(II)(0.11g,0.60mmol)的混合物的EtOH(5mL)溶液加热至75℃达1小时。将反应混合物浓缩到硅藻土上并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,得到(R)-1-(2-氨基-4-(2-(顺式-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-5-氟苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.050g,81%)。LCMS[M+H]+:415.5。

[2987] 步骤4:N-(2-((R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-(顺式-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[2988] 

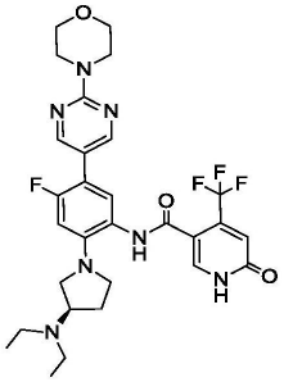
[2989] 在室温下,用HATU(0.035g,0.090mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.02mL,0.090mmol)的DMF(0.5mL)溶液使4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.028g,0.090mmol)活化。将活化酸溶液加入到(R)-1-(2-氨基-4-(2-(顺式-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-5-氟苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.025g,0.060mmol)的DMF(1mL)溶液中,将反应混合物加热至55℃达18小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-7.5%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化。将甲硅烷基保护的酰胺溶解在DCM(2mL)中并在室温下用TFA(1mL)处理。搅拌2小时后,在空气流下去除挥发物,用SCX2硅胶柱通过捕获和释放方案分离出标题化合物,以得到标题化合物(0.019g,52%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.53(br s,1H),9.81(s,1H),8.48(s,2H),7.95(br s,1H),7.29(br d,J=8.8Hz,1H),6.80(s,1H),6.66(br d,J=14.2Hz,1H),4.52(br d,J=12.6Hz,2H),3.60-3.53(m,4H),2.60-2.53(m,4H),2.15(s,6H),2.11-2.00(m,1H),1.69(quin,J=9.9Hz,1H),1.16(br d,J=6.1Hz,6H),1.09-0.97(m,1H);LCMS[M+H]+:604.6。

[2990] 实施例418:N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S)-3-[乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2991] 

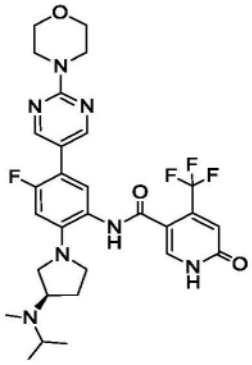
[2992] 在步骤1中使用(R)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺代替(3R)-(+)-3-(二甲基氨基)吡咯烷,以类似于上述实施例417的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.53(br s,1H),9.79(s,1H),8.48(s,2H),7.94(br s,1H),7.30(br d,J=8.8Hz,1H),6.80(s,1H),6.66(d,J=13.9Hz,1H),4.52(br d,J=12.7Hz,2H),3.60-3.53(m,2H),3.40-3.36(m,J=9.2Hz,3H),3.26-3.20(m,2H),2.89(br d,J=5.1Hz,1H),2.60-2.53(m,3H),2.45-2.38(m,2H),2.14(s,3H),2.11-2.04(m,1H),1.74-1.64(m,1H),1.16(d,J=6.1Hz,6H),0.95(br t,J=7.0Hz,3H);LCMS[M+H]+:618.5。

[2993] 实施例419:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2994] 

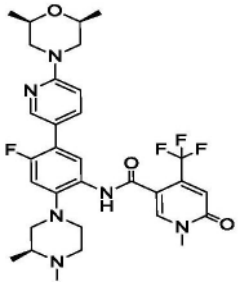
[2995] 使用二乙胺代替步骤1中的N-乙基甲胺和步骤2中的(2-吗啉代嘧啶-5-基)硼酸,以类似于上述实施例417的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.44(br s,1H),9.78(s,1H),8.50(s,2H),7.95(br s,1H),7.31(br d,J=8.6Hz,1H),6.79(s,1H),6.66(d,J=13.9Hz,1H),3.75-3.72(m,4H),3.69-3.66(m,4H),3.37-3.35(m,3H),3.25-3.18(m,2H),2.58-2.52(m,5H),2.10-2.03(m,1H),1.73-1.64(m,1H),0.99(br d,J=6.2Hz,3H),0.91(t,J=7.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:604.5。

[2996] 实施例420:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[甲基(丙-2-基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[2997] 

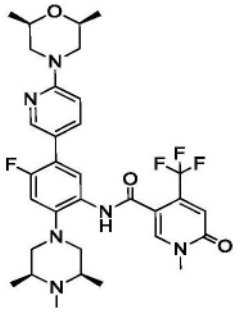
[2998] 使用N-异丙基-N-甲胺代替步骤1中的N-乙基甲胺和步骤2中的(2-吗啉代嘧啶-5-基)硼酸,以类似于上述实施例417的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.79(s,1H),8.50(s,2H),7.94(br s,1H),7.30(br d,J=8.8Hz,1H),6.79(s,1H),6.66(d,J=14.1Hz,1H),3.75-3.71(m,4H),3.70-3.66(m,4H),3.41-3.35(m,3H),3.25-3.20(m,1H),3.09-3.01(m,2H),2.95-2.88(m,1H),2.05(s,3H),1.71-1.62(m,1H),0.98(br d,J=6.5Hz,6H);LCMS[M+H]+:604.5。

[2999] 实施例421:N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3000] 

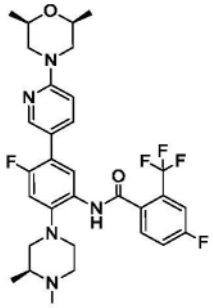
[3001] 使用(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(47mg,0.15mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪)-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.4mg,0.1mmol),以类似于实施例209的方法制备标题化合物(白色固体,26.0mg,42%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.32(s,1H),8.26(s,1H),7.93(d,J=8.3Hz,1H),7.79(br d,J=9.0Hz,1H),7.09(d,J=12.1Hz,1H),6.95(s,1H),6.92(d,J=8.6Hz,1H),4.16(br d,J=12.6Hz,2H),3.78-3.70(m,2H),3.67(s,3H),3.15-3.04(m,2H),2.96(br t,J=10.2Hz,2H),2.63-2.51(m,4H),2.49-2.43(m,1H),2.40(br s,3H),1.27(d,J=6.2Hz,6H),1.15(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$617.6。

[3002] 实施例422:N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3003] 

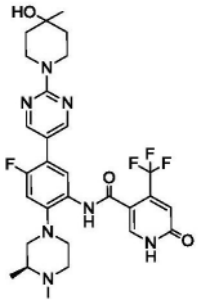
[3004] 使用(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(47mg,0.15mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(51.8mg,0.1mmol),通过类似于实施例209的方法制备标题化合物(白色固体,26.4mg,42%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.31(s,1H),8.26(s,1H),7.93(d,J=8.3Hz,1H),7.79(br d,J=8.8Hz,1H),7.09(d,J=12.0Hz,1H),6.95(s,1H),6.92(d,J=8.7Hz,1H),4.16(br d,J=12.1Hz,2H),3.78-3.70(m,2H),3.66(s,3H),3.09(br d,J=8.4Hz,2H),2.73-2.51(m,6H),2.44(br s,3H),1.27(d,J=6.2Hz,6H),1.21(br s,6H);LCMS[M+H]$^+$631.6。

[3005] 实施例423:4-氟-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3006] 

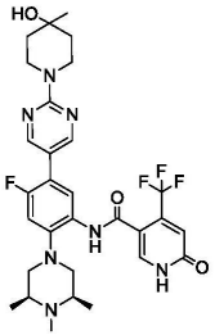
[3007] 使用(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(47mg,0.15mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(49.2mg,0.1mmol),以类似于实施例400的方法制备标题化合物(甲酸盐,灰白色固体,43.0mg,66%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.52-8.35(m,1H),8.33(s,1H),8.05(d,J=8.1Hz,1H),7.84-7.77(m,2H),7.67(br d,J=8.9Hz,1H),7.58(br t,J=7.9Hz,1H),7.18(br d,J=11.7Hz,1H),6.93(d,J=8.2Hz,1H),4.17(br d,J=12.7Hz,2H),3.78-3.70(m,2H),3.51-3.41(m,1H),3.41-3.35(m,1H),3.31-3.08(m,5H),2.94-2.77(m,4H),2.55(br t,J=11.6Hz,2H),1.40-1.32(m,3H),1.27(br d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$604.6。

[3008] 实施例424:N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3009] 

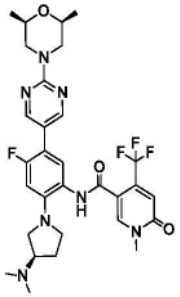
[3010] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(48mg,0.3mmol)和4-甲基哌啶-4-醇(36mg,0.315mmol)的混合物的EtOH(2mL)溶液中加入三乙胺(0.070mL,0.5mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌1小时,去除溶剂,以得到粗品(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)硼酸,为黄色固体。LCMS[M+H]$^+$238.4。使用粗品(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49mg,0.1mmol),根据类似于实施例40的方法制备标题化合物(浅米色固体,34.7mg,57%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.51(s,2H),7.99(s,1H),7.91(br d,J=8.2Hz,1H),7.10(d,J=12.1Hz,1H),6.93(s,1H),4.29(td,J=4.0,13.2Hz,2H),3.63-3.53(m,2H),3.14-3.03(m,2H),2.99-2.91(m,2H),2.61-2.52(m,2H),2.47-2.42(m,1H),2.39(s,3H),1.71-1.58(m,4H),1.28(s,3H),1.14(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$604.5。

[3011] 实施例425:N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3012] 

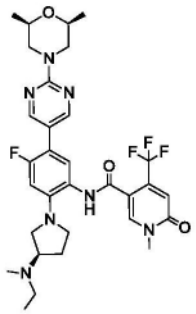
[3013] 使用粗品(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(51mg,0.1mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(浅米色固体,29.2mg,47%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.51(s,2H),7.98(s,1H),7.90(d,J=8.2Hz,1H),7.09(d,J=12.1Hz,1H),6.93(s,1H),4.29(td,J=4.2,13.3Hz,2H),3.58(ddd,J=3.5,10.3,13.3Hz,2H),3.07(br d,J=11.0Hz,2H),2.67-2.53(m,4H),2.40(s,3H),1.70-1.58(m,4H),1.28(s,3H),1.18(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$618.5。

[3014] 实施例426:N-[4-氟-2-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3015] 

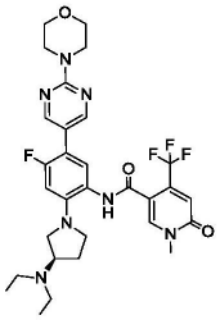
[3016] 使用(R)-1-(2-氨基-4-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-5-氟苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(25mg,0.060mmol)和[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(20.00mg,0.090mmol),以类似于上述实施例417步骤4的制备方法制备标题化合物,以得到标题化合物(37.3mg,34%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.79(s,1H),8.47(s,2H),8.33(s,1H),7.28(d,J=8.8Hz,1H),6.86(s,1H),6.69(d,J=13.8Hz,1H),4.52(br d,J=12.0Hz,2H),3.60-3.52(m,7H),3.25-3.19(m,2H),2.67-2.56(m,7H),2.14(s,6H),2.10-2.03(m,1H),1.75-1.65(m,1H),1.16(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]+:618.5。

[3017] 实施例427:N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S)-3-[乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3018] 

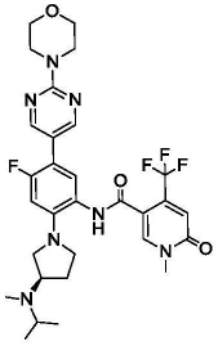
[3019] 在步骤4使用1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸代替4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸,以类似于上述实施例417的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.78(s,1H),8.47(s,2H),8.32(s,1H),7.28(d,J=8.7Hz,1H),6.86(s,1H),6.69(d,J=13.9Hz,1H),4.52(br d,J=11.7Hz,2H),3.59-3.52(m,5H),3.42-3.36(m,4H),3.27-3.20(m,1H),2.93-2.84(m,1H),2.60-2.53(m,3H),2.44-2.38(m,2H),2.13(s,3H),2.11-2.05(m,1H),1.73-1.65(m,1H),1.16(d,J=6.2Hz,6H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);LCMS[M+H]+:632.6。

[3020] 实施例428:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3021] 

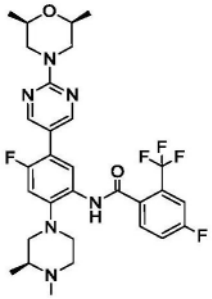
[3022] 使用溶于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1ml)中并用活化酸[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(15.20mg,0.069mmol)的溶液处理的(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N,N-二乙基吡咯烷-3-胺(19mg,0.046mmol),根据类似于实施例417的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(28.3mg,最终步骤产率为35%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.76(s,1H),8.49(s,2H),8.33(s,1H),7.29(d,J=8.7Hz,1H),6.86(s,1H),6.68(d,J=13.8Hz,1H),3.75-3.72(m,4H),3.70-3.65(m,4H),3.54(s,3H),3.40-3.35(m,4H),3.25-3.17(m,2H),2.57-2.52(m,5H),2.11-2.03(m,1H),1.73-1.64(m,1H),0.91(t,J=7.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:618.5。

[3023] 实施例429:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[甲基(丙-2-基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3024] 

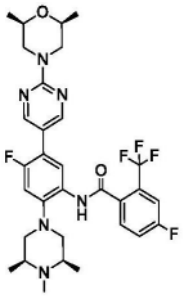
[3025] 使用溶于DMF的(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N-异丙基-N-甲基吡咯烷-3-胺(18mg,0.043mmol)和[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(9.60mg,0.043mmol),根据类似于实施例417的顺序制备标题化合物,以在最后一步得到标题化合物(26.8mg,49%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.78(s,1H),8.49(s,2H),8.32(s,1H),7.28(d,J=8.9Hz,1H),6.86(s,1H),6.68(d,J=13.9Hz,1H),3.75-3.72(m,4H),3.69-3.66(m,4H),3.54(s,3H),3.26-3.20(m,2H),3.12-3.01(m,1H),2.97-2.87(m,1H),2.12-2.03(m,4H),1.71-1.62(m,1H),0.92(br d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:618.6。

[3026] 实施例430:4-氟-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3027] 

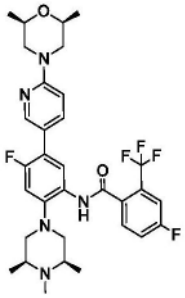
[3028] 使用(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(36mg,0.15mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(49mg,0.1mmol),根据类似于实施例400中所用的方法制备标题化合物(甲酸盐,白色固体,36.2mg,55%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.57(s,2H),8.37(br s,1H),8.04(d,J=8.2Hz,1H),7.82(dd,J=5.4,8.4Hz,1H),7.68(dd,J=2.2,9.0Hz,1H),7.58(dt,J=2.3,8.3Hz,1H),7.20(d,J=11.9Hz,1H),4.68-4.63(m,2H),3.71-3.64(m,2H),3.43-3.37(m,1H),3.31-3.22(m,2H),3.16-3.04(m,3H),2.91-2.80(m,1H),2.79-2.75(m,3H),2.68-2.60(m,2H),1.33(br d,J=6.4Hz,3H),1.26(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$605.5。

[3029] 实施例431:4-氟-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3030] 

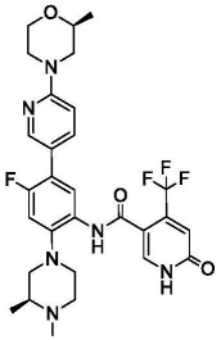
[3031] 使用(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(36mg,0.15mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(51mg,0.1mmol),以类似于实施例400的方法制备标题化合物(甲酸盐,白色固体,36.5mg,39%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.56(s,2H),8.42(br s,1H),8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.81(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.68(br d,J=8.9Hz,1H),7.58(br t,J=8.1Hz,1H),7.20(br d,J=11.9Hz,1H),4.65(br d,J=13.2Hz,2H),3.67(br dd,J=6.4,7.9Hz,2H),3.26(br d,J=13.0Hz,4H),2.94-2.82(m,2H),2.77(br d,J=9.4Hz,3H),2.68-2.60(m,2H),1.37(br d,J=4.5Hz,6H),1.25(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$619.5。

[3032] 实施例432:4-氟-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3033] 

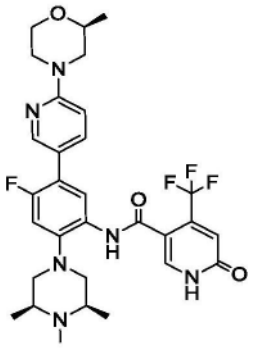
[3034] 使用(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(47mg,0.15mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(51mg,0.1mmol),以类似于实施例400的方法制备标题化合物(白色固体,35.8mg,56%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.33(s,1H),8.03(d,J=8.3Hz,1H),7.82-7.75(m,2H),7.66(dd,J=2.3,9.1Hz,1H),7.57(dt,J=2.3,8.3Hz,1H),7.08(d,J=12.0Hz,1H),6.93(d,J=9.0Hz,1H),4.17(br d,J=11.6Hz,2H),3.78-3.71(m,2H),3.06(br d,J=11.4Hz,2H),2.63(brt,J=11.1Hz,2H),2.58-2.43(m,4H),2.35(br s,3H),1.27(d,J=6.2Hz,6H),1.17(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$618.5。

[3035] 实施例433:N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3036] 

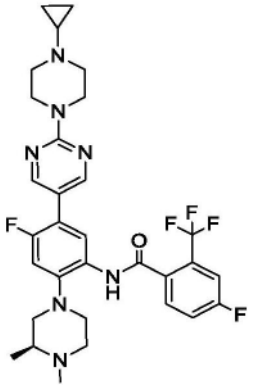
[3037] 向装有2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(479mg,2mmol),(S)-2-甲基吗啉(223mg,2.2mmol)和Hunig碱(0.70mL,4mmol)的5mL微波小瓶中加入NMP(1mL)。将所得溶液在140℃加热2小时,并通过快速色谱(梯度:分别为EtOAc/己烷0-100%和EtOAc/己烷0-50%)纯化两次,以得到(S)-2-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉,为浅米色结晶固体(102mg)。硼酸的LCMS[M+H]$^+$223.2。使用(S)-2-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(50mg)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49.1mg,0.1mmol),通过类似于实施例400的方法制备标题化合物(浅米色固体,21.1mg,34%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.32(s,1H),7.98(s,1H),7.93(br d,J=8.3Hz,1H),7.79(br d,J=8.9Hz,1H),7.09(d,J=12.1Hz,1H),6.95-6.90(m,2H),4.16(br d,J=12.7Hz,1H),4.10-3.99(m,2H),3.76-3.66(m,2H),3.16-3.03(m,2H),3.02-2.90(m,3H),2.67-2.53(m,3H),2.47(br s,1H),2.44-2.38(m,3H),1.26(d,J=6.2Hz,3H),1.15(br d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$589.5。

[3038] 实施例434:N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3039] 

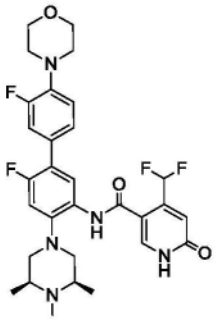
[3040] 使用(S)-2-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(50mg,80%纯度,0.16mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),通过类似于实施例400的方法制备标题化合物(浅米色固体,26.5mg,40%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.32(s,1H),7.97(s,1H),7.92(br d,J=8.4Hz,1H),7.79(br d,J=8.8Hz,1H),7.07(d,J=12.1Hz,1H),6.95-6.90(m,2H),4.16(br d,J=12.7Hz,1H),4.10-3.99(m,2H),3.75-3.66(m,2H),3.07(br d,J=10.5Hz,2H),2.96(dt,J=3.4,12.3Hz,1H),2.70-2.56(m,5H),2.41(s,3H),1.26(d,J=6.2Hz,3H),1.19(d,J=5.7Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$603.6。

[3041] 实施例435:N-[5-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3042] 

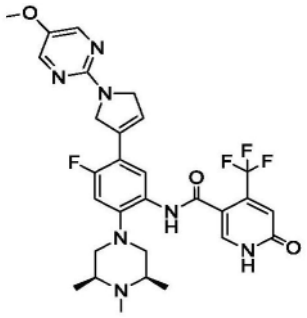
[3043] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(633mg,4mmol)和1-环丙基哌嗪(0.56mL,4.4mmol)的混合物的EtOH(8mL)溶液中加入三乙胺(0.84mL,6mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌1小时,浓缩并干燥,以得到粗品(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸,为米色固体(1.319g,75%纯度,假设完全转换)。LCMS[M+H]$^+$249.2。使用粗品(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.27mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(57mg,86%纯度,0.1mmol),根据类似于实施例40的方法制备标题化合物(米色固体,15.9mg,25%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.56(s,2H),8.03(d,J=8.2Hz,1H),7.80(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.66(dd,J=2.3,9.0Hz,1H),7.57(dt,J=2.3,8.3Hz,1H),7.13(d,J=12.0Hz,1H),3.91-3.84(m,4H),3.16-3.04(m,2H),2.99-2.88(m,2H),2.77-2.70(m,4H),2.58(t,J=10.8Hz,1H),2.49(dt,J=2.6,11.5Hz,1H),2.39-2.32(m,4H),1.76-1.72(m,1H),1.13(d,J=6.2Hz,3H),0.60-0.48(m,4H);LCMS[M+H]$^+$发现616.6。

[3044] 实施例436:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3045] 

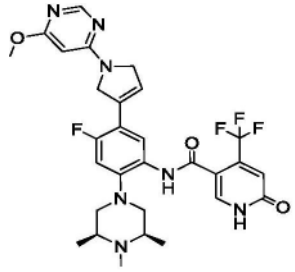
[3046] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(92.3mg,0.157mmol)和3-氟-4-吗啉苯硼酸(42.4mg,0.189mmol),使用类似于实施例397的顺序,在脱保护N-(3',6-氟-4'-吗啉-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺中间体(108mg,0.157mmol)后得到标题化合物(13.6mg,14.15%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.39(br.s.,1H),9.56(s,1H),7.99(s,1H),7.69(d,J=8.68Hz,1H),7.21-7.49(m,2H),7.09-7.16(m,1H),7.00(d,J=12.72Hz,1H),6.59(s,1H),3.71-3.81(m,4H),3.00-3.09(m,6H),2.48(br.s.,1H),2.33(d,J=6.60Hz,2H),2.19(s,3H),1.00(d,J=6.11Hz,6H);LCMS[M+H]+588.5。

[3047] 实施例437:N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3048] 

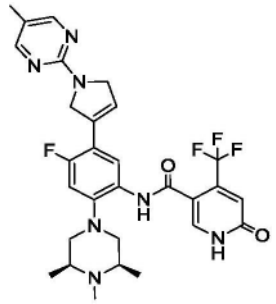
[3049] 使用N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(20mg,0.041mmol)和2-溴-5-甲氧基嘧啶(10.72mg,0.057mmol),使用类似于实施例270的方法得到标题化合物(13.5mg,53%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.04-8.11(m,2H),7.86(s,1H),7.77(d,J=8.07Hz,1H),6.91(d,J=12.96Hz,1H),6.80(s,1H),6.37(br.s.,1H),4.53-4.62(m,2H),4.38(br.s.,2H),3.73(s,3H),2.94(d,J=11.37Hz,2H),2.46-2.53(m,2H),2.37-2.44(m,2H),2.37-2.44(m,2H),2.25(s,3H),1.05(d,J=6.11Hz,6H);LCMS[M+H]+602.7。

[3050] 实施例438:N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3051] 

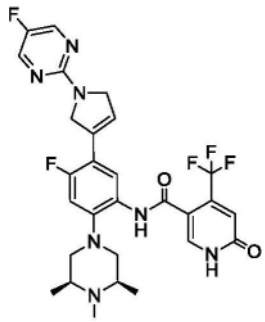
[3052] 使用N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(20mg,0.041mmol)和4-碘-6-甲氧基嘧啶(13.39mg,0.057mmol),使用类似于实施例270的方法得到标题化合物(19mg,74%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.19-8.28(m,1H),7.99(s,1H),7.89(d,J=7.95Hz,1H),7.04(d,J=12.96Hz,1H),6.93(s,1H),6.49(br.s.,1H),5.86(br.s.,1H),4.26-4.72(m,4H),3.93(s,3H),3.07(d,J=11.25Hz,2H),2.58-2.65(m,2H),2.55(d,J=6.11Hz,2H),2.38(s,3H),1.17(d,J=5.99Hz,6H);LCMS[M+H]+602.7。

[3053] 实施例439:N-[4-氟-5-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3054] 

[3055] 使用N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(20mg,0.041mmol)和2-氯-5-甲基嘧啶(7.29mg,0.057mmol),使用类似于实施例270的方法得到标题化合物(16.5mg,63%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ8.26(s,2H),8.04(s,1H),7.91(d,J=7.95Hz,1H),7.03(d,J=12.96Hz,1H),6.87(s,1H),6.48-6.53(m,1H),6.50(br.s.,1H),4.72(br.s.,2H),4.52(br.s.,2H),3.07(d,J=11.25Hz,2H),2.58-2.65(m,2H),2.53(d,J=6.36Hz,2H),2.37(s,3H),2.19(s,3H),1.16-1.18(m,6H),1.17(d,J=6.11Hz,6H);LCMS[M+H]+586.7。

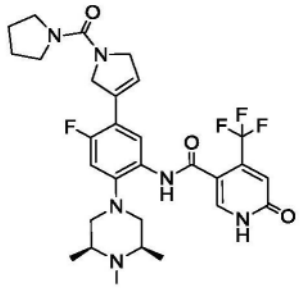
[3056] 实施例440:N-[4-氟-5-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3057] 

[3058] 使用N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-

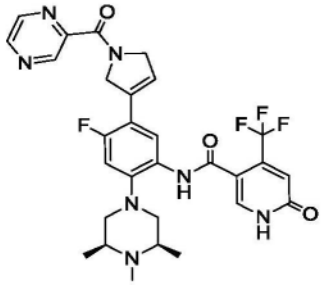
基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(20mg,0.041mmol)和2-溴-5-氟嘧啶(7.17mg),使用类似于实施例270的方法得到标题化合物(17.5mg,70%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.40-8.31(m,2H),8.04-7.97(m,1H),7.94-7.85(m,1H),7.08-7.00(m,1H),6.95-6.88(m,1H),6.53-6.46(m,1H),5.51(s,1H),4.75-4.68(m,2H),4.56-4.48(m,2H),3.12-3.03(m,2H),2.66-2.58(m,2H),2.56-2.49(m,2H),2.41-2.36(m,3H),1.19-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+590.7。

[3059] 实施例441:N-[4-氟-5-[1-(吡咯烷-1-羰基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3060] 

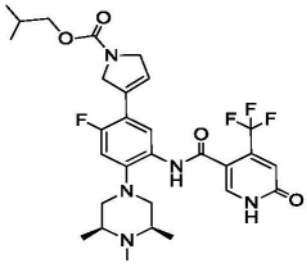
[3061] 使用N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(24mg,0.049mmol)和1-吡咯烷甲酰氯(5.37μl,0.049mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(22mg,73%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.03-7.93(m,1H),7.87-7.76(m,1H),7.06-6.98(m,1H),6.94-6.87(m,1H),6.41-6.30(m,1H),4.71-4.62(m,2H),4.51-4.43(m,2H),3.54-3.47(m,4H),3.10-3.02(m,2H),2.64-2.57(m,2H),2.56-2.49(m,2H),1.97-1.88(m,4H),1.20-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+591.7。

[3062] 实施例442:N-[4-氟-5-[1-(吡嗪-2-羰基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3063] 

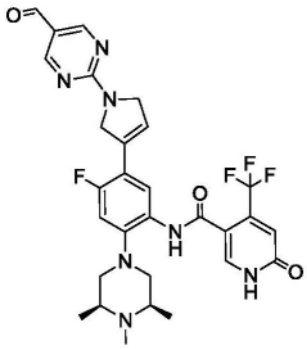
[3064] 使用N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.051mmol)和吡嗪-2-碳酰氯(10.83mg,0.076mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(11mg,34%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=9.17-9.09(m,1H),8.78-8.70(m,2H),8.02-7.94(m,1H),7.93-7.75(m,1H),7.09-6.99(m,1H),6.96-6.91(m,1H),6.50-6.36(m,1H),5.14-5.07(m,1H),4.72-4.65(m,1H),3.13-3.03(m,2H),2.65-2.52(m,4H),2.41-2.36(m,3H),1.17(t,J=6.5Hz,6H);LCMS[M+H]+600.6。

[3065] 实施例443:3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸2-甲基丙酯

[3066] 

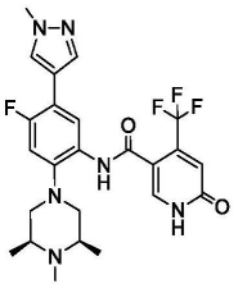
[3067] 使用N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.051mmol)和氯甲酸异丁酯(6.62μl,0.051mmol),使用类似于实施例253的方法得到标题化合物(25mg,79%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.01-7.93(m,1H),7.87-7.77(m,1H),7.05-6.98(m,1H),6.95-6.90(m,1H),6.42-6.32(m,1H),4.63-4.53(m,2H),4.43-4.31(m,2H),3.94(t,J=7.2Hz,2H),3.10-3.03(m,2H),2.65-2.58(m,2H),2.58-2.49(m,2H),2.08-1.92(m,1H),1.21-1.15(m,6H),1.05-0.97(m,6H);LCMS[M+H]+594.4。

[3068] 实施例444:N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

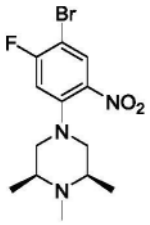
[3069] 

[3070] 使用N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(200mg,0.405mmol)和2-溴-嘧啶-5-甲醛(91mg,0.486mmol),根据类似于实施例270的方法得到标题化合物(212mg,83%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=12.85-12.28(m,1H),9.88-9.77(m,1H),9.57-9.46(m,1H),8.93-8.84(m,2H),8.03-7.91(m,1H),7.73(br d,J=8.3Hz,1H),7.06-6.96(m,1H),6.87-6.78(m,1H),6.51-6.43(m,1H),4.82-4.72(m,2H),4.64-4.56(m,2H),3.10-3.01(m,2H),2.48-2.42(m,2H),2.39-2.30(m,2H),2.23-2.17(m,3H),1.01(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+600.6。

[3071] 实施例445:N-[4-氟-5-(1-甲基吡唑-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

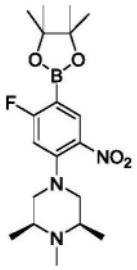
[3072] 

[3073] 步骤1:顺式-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6三甲基哌嗪

[3074] 

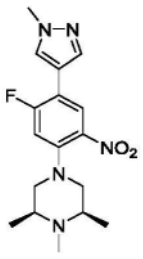
[3075] 在室温下,将1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(5.0g,21mmol)的甲苯(5mL)溶液滴加到顺式-1,2,6-三甲基哌嗪(2.7g,21mmol)和碳酸钾(1.4g,10mmol)的混合物的甲苯(50mL)快速搅拌溶液中。搅拌20分钟后,将反应混合物温热至45℃达30分钟。将反应冷却至室温后,将反应混合物在水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)之间分配。分离各层,水层用另外的乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥,过滤去除无机物后,将滤液浓缩到硅藻土上。通过快速色谱[1-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,得到顺式-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪(6.8g,93%产率)。LCMS[M+H]+:346.3。

[3076] 步骤2:顺式-4-(5-氟-2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1,2,6三甲基哌嗪

[3077] 

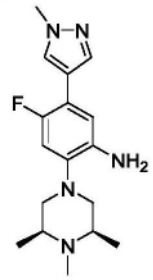
[3078] 向含有磁力搅拌棒的两个反应小瓶中加入顺式-4-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪(0.55g,1.6mmol),双(频哪醇)二硼(0.73g,2.9mmol),乙酸钾(0.44g,4.5mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.12g,0.16mmol)。用隔膜密封小瓶。在抽空并用氮气回填小瓶后,通过注射器加入1,4-二噁烷(10mL)和DMSO(0.2mL),并将反应小瓶抽空并再回填另一次。将反应小瓶加热至100℃达3小时。冷却至室温后,合并反应混合物并通过硅藻土垫,用DCM洗脱。将滤液浓缩至接近干燥并通过快速色谱[0.5-9.5%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到顺式-4-(5-氟-2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1,2,6三甲基哌嗪(0.95g,76%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=8.06(d,J=6.4Hz,1H),7.02(d,J=12.0Hz,1H),3.14(br d,J=12.6Hz,2H),2.72(br t,J=11.6Hz,2H),2.28-2.22(m,2H),2.19(s,3H),1.29(s,12H),1.01(d,J=6.1Hz,6H)。

[3079] 步骤3:顺式-4-(5-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)-1,2,6三甲基哌嗪

[3080] 

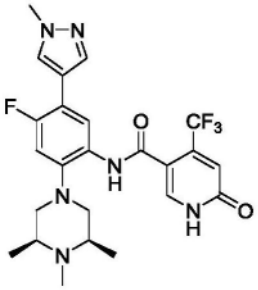
[3081] 向30mL小瓶中加入顺式-4-(5-氟-2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1,2,6三甲基哌嗪(0.045g,0.11mmol),4-溴-1-甲基-1H-吡唑(0.020g,0.13mmol),XPhos Pd G2(1.8mg,2.3μmol)和XPhos(1.1mg,2.3μmol)的混合物。用隔膜密封小瓶并抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(3mL)和2M碳酸钠水溶液(0.5mL),将小瓶抽空并再回填一次。将反应加热至95℃达20小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-9.5%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到顺式-4-(5-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)-1,2,6三甲基哌嗪(0.014g,35%)。LCMS[M+H]+:348.1。

[3082] 步骤4:4-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺

[3083] 

[3084] 将顺式-4-(5-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-硝基苯基)-1,2,6三甲基哌嗪(0.014g,0.04mmol)和氯化锡(II)(0.030g,0.14mmol)的EtOH(3mL)和MeOH(1mL)混合溶液加热至65℃达4小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱法[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到4-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.009g,70%)。LCMS[M+H]+:318.5。

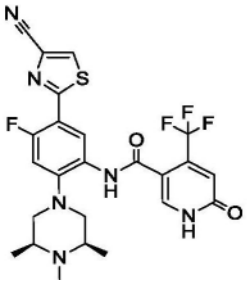
[3085] 步骤5:N-(4-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[3086] 

[3087] 在室温下,用HATU(0.022g,0.057mmol)和N,N-二异丙基乙胺(10μl,0.057mmol)的DMF(0.5mL)溶液使4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.017g,0.057mmol)活化。将活化酸溶液加入到4-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.009g,0.030mmol)的DMF(0.5mL)溶液中,并将反应加热至50℃达18小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱法[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化。将甲硅烷基保护的酰胺溶解在DCM(2mL)中并在室温下用TFA(0.5mL)处理。搅拌2小时后,在空气流下去除挥发物,使用SCX2硅胶柱用捕获和释放方案分离出标题化合物,以得到标题化合物N-(4-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.011g,77%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.56(br s,1H),9.45(s,1H),8.05(s,1H),7.94(s,1H),7.86(d,

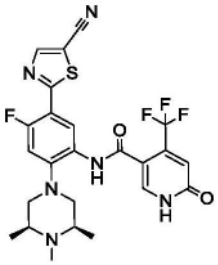
J＝8.3Hz,1H),7.74(s,1H),6.99(d,J＝12.6Hz,1H),6.80(s,1H),3.89(s,3H),2.98(br d,J＝10.9Hz,2H),2.44(br t,J＝10.9Hz,2H),2.36-2.28(m,2H),2.19(s,3H),1.00(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:507.6。

[3088] 实施例446:N-[5-(4-氰基-1,3-噻唑-2-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3089] 

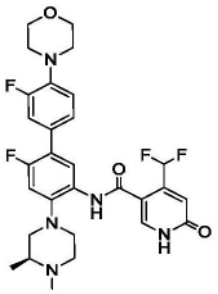
[3090] 在步骤3中使用2-溴-4-氰基噻唑代替4-溴-1-甲基-1H-吡唑,以类似于上述实施例445的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.68(s,1H),8.95(s,1H),8.39(d,J＝8.1Hz,1H),7.97(s,1H),7.13(d,J＝13.3Hz,1H),6.82(s,1H),3.18(br d,J＝11.6Hz,2H),2.38-2.33(m,2H),2.20(s,3H),1.01(br d,J＝6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:535.5。

[3091] 实施例447:N-[5-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3092] 

[3093] 在步骤3中使用2-溴-5-氰基噻唑代替4-溴-1-甲基-1H-吡唑,以类似于上述实施例445的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.71(s,1H),8.79(d,J＝2.1Hz,1H),8.48(d,J＝8.2Hz,1H),7.94(s,1H),7.16(d,J＝13.3Hz,1H),6.83(s,1H),3.22(br d,J＝11.4Hz,3H),2.37(br s,3H),2.20(s,3H),1.02(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:535.5。

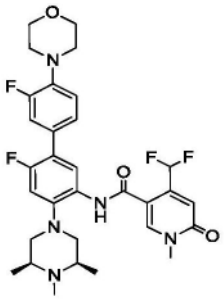
[3094] 实施例448:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3095] 

[3096] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(96mg,0.167mmol)和3-氟-4-吗啉苯硼酸(111mg,

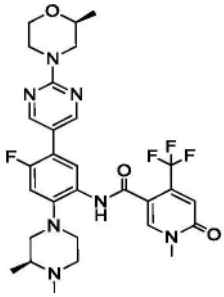
0.493mmol)，根据类似于实施例396的方法，在脱保护中间体(S)-4-(二氟甲基)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-3',6-二氟-4'-吗啉-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-(2-(三甲基甲硅烷)乙氧基)烟酰胺后得到标题化合物(69.0mg，0.118mmol，70.3％产率)，为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝12.35(br.s.,1H),9.54(s,1H),8.00(s,1H),7.71(d,J＝8.68Hz,1H),7.21-7.48(m,3H),7.09-7.16(m,1H),7.04(d,J＝12.72Hz,1H),6.59(s,1H),3.73-3.79(m,4H),2.99-3.09(m,6H),2.72-2.89(m,2H),2.40-2.47(m,1H),2.29-2.39(m,1H),2.23(br.s.,3H),0.98(d,J＝5.62Hz,3H);LCMS[M+H]+574.5。

[3097] 实施例449:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3098] 

[3099] 在室温下，向N-(3',6-二氟-4'-吗啉-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(70mg，0.095mmol)和碳酸铯(46.6mg，0.143mmol)的混合物的N,N-二甲基甲酰胺(4ml)溶液中加入碘甲烷(10μl，0.161mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15分钟，然后进行LCMS。以15分钟的间隔加入连续部分的10和5μL MeI，并对反应进行后处理，并将产物纯化，以得到标题化合物(0.022mmol，22.71％产率)，为灰白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ9.47(s,1H),8.32-8.35(m,1H),7.69(d,J＝8.56Hz,1H),7.20-7.48(m,3H),7.13(t,J＝7.30Hz,1H),7.02(d,J＝12.47Hz,1H),6.64(s,1H),3.72-3.80(m,4H),3.47-3.55(m,3H),3.35(d,J＝2.69Hz,1H),2.97-3.10(m,6H),2.45(br.s.,1H),2.36(br.s.,2H),2.19(br.s.,3H),1.01(d,J＝5.62Hz,6H).LCMS[M+H]+602.5。

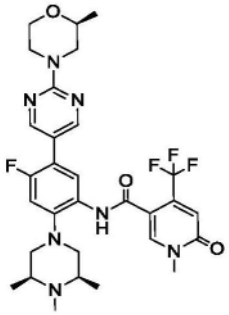
[3100] 实施例450:N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3101] 

[3102] 使用粗品(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg，0.1mmol)，以类似于实施例31的方式制备标题化合物(浅米色固体，31.6mg，52％)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.56(s,2H),8.27(s,1H),7.92(d,J＝8.3Hz,1H),7.12(d,J＝12.1Hz,1H),6.95(s,1H),4.65-4.54(m,2H),4.01-3.96(m,1H),3.69-3.59(m,5H),

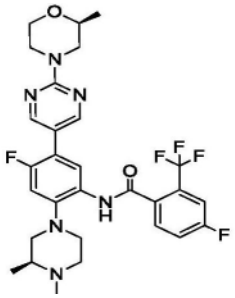
3.15-3.04(m,3H),3.01-2.89(m,2H),2.77-2.70(m,1H),2.64-2.50(m,2H),2.43(br s,1H),2.38(s,3H),1.25(d,J＝6.2Hz,3H),1.14(d,J＝6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$604.5。

[3103] 实施例451:N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3104] 

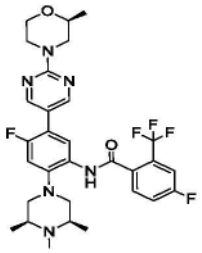
[3105] 使用粗品(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(52mg,0.1mmol),以类似于实施例31的方式制备标题化合物(灰白色固体,12.9mg,21%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.55(s,2H),8.26(s,1H),7.91(d,J＝8.3Hz,1H),7.11(d,J＝12.0Hz,1H),6.94(s,1H),4.64-4.52(m,2H),3.98(dd,J＝2.6,11.4Hz,1H),3.68-3.58(m,5H),3.12-3.03(m,3H),2.76-2.54(m,5H),2.41(br s,3H),1.26-1.23(m,3H),1.19(br d,J＝4.3Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$618.5。

[3106] 实施例452:4-氟-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3107] 

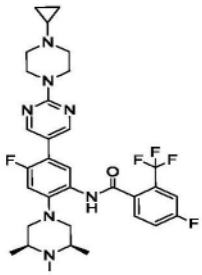
[3108] 使用粗品(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(49mg,0.1mmol),使用类似于实施例400的方法制备标题化合物(甲酸盐,米色固体,28.1mg,43%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.55(s,2H),8.40(br s,1H),8.03(d,J＝8.3Hz,1H),7.80(dd,J＝5.3,8.3Hz,1H),7.65(dd,J＝1.7,8.9Hz,1H),7.56(t,J＝8.2Hz,1H),7.17(d,J＝11.9Hz,1H),4.63-4.52(m,2H),3.97(br dd,J＝2.3,11.5Hz,1H),3.66-3.57(m,2H),3.35(br d,J＝11.0Hz,1H),3.27-3.18(m,2H),3.15-2.98(m,4H),2.84(br d,J＝10.8Hz,1H),2.76-2.68(m,4H),1.30(br d,J＝6.1Hz,3H),1.23(d,J＝6.1Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$591.5。

[3109] 实施例453:4-氟-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3110] 

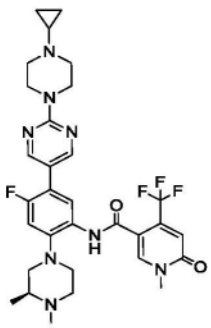
[3111] 使用粗品(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(51mg,0.1mmol),根据类似于实施例400的方法制备标题化合物(甲酸盐,米色固体,35.8mg,54%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.55(s,2H),8.46(br s,1H),8.03(d,J=8.2Hz,1H),7.78(dd,J=5.4,8.3Hz,1H),7.65(br d,J=8.9Hz,1H),7.56(br t,J=8.1Hz,1H),7.16(d,J=11.9Hz,1H),4.65-4.52(m,2H),3.99-3.94(m,1H),3.67-3.56(m,2H),3.18(br s,2H),3.12-2.96(m,3H),2.87-2.76(m,2H),2.75-2.68(m,1H),2.66(s,3H),1.30(br d,J=5.7Hz,6H),1.23(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$605.5。

[3112] 实施例454:N-[5-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3113] 

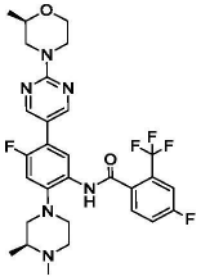
[3114] 使用粗品(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.27mmol))和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(57mg,89%纯度,0.1mmol),根据类似于实施例400的方法制备标题化合物(米色固体,4.2mg,7%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.56(s,2H),8.03(d,J=8.3Hz,1H),7.78(dd,J=5.3,8.5Hz,1H),7.66(dd,J=2.2,9.2Hz,1H),7.58(t,J=8.3Hz,1H),7.11(d,J=12.0Hz,1H),3.91-3.84(m,4H),3.07(br d,J=11.4Hz,2H),2.74(t,J=5.1Hz,4H),2.63(t,J=11.2Hz,2H),2.52-2.43(m,2H),2.34(s,3H),1.76-1.72(m,1H),1.17(d,J=6.2Hz,6H),0.58-0.49(m,4H);LCMS[M+H]$^+$630.6。

[3115] 实施例455:N-[5-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3116] 

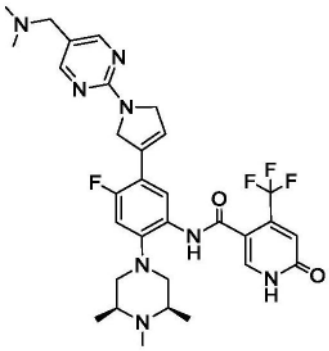
[3117] 使用粗品(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.27mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49mg,0.1mmol),根据类似于实施例400的方法制备标题化合物(浅米色固体,28.3mg,44%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.54(s,2H),8.27(s,1H),7.92(d,J=8.2Hz,1H),7.12(d,J=12.0Hz,1H),6.95(s,1H),3.86(br s,4H),3.66(s,3H),3.15-3.03(m,2H),3.00-2.89(m,2H),2.78-2.69(m,4H),2.62-2.51(m,2H),2.43(br s,1H),2.38(s,3H),1.74(br d,J=3.9Hz,1H),1.14(d,J=6.2Hz,3H),0.58-0.53(m,2H),0.53-0.49(m,2H);LCMS[M+H]$^+$629.6。

[3118] 实施例456:4-氟-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3119] 

[3120] 使用粗品(R)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(49mg,0.1mmol),根据类似于实施例400的方法制备标题化合物(甲酸盐,米色固体,25.0mg,38%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.57(s,2H),8.03(d,J=8.3Hz,1H),7.79(dd,J=5.4,8.4Hz,1H),7.66(dd,J=2.3,9.0Hz,1H),7.57(dt,J=2.3,8.3Hz,1H),7.13(d,J=12.0Hz,1H),4.65-4.54(m,2H),3.99(dd,J=2.5,11.6Hz,1H),3.68-3.59(m,2H),3.15-3.01(m,3H),2.99-2.88(m,2H),2.74(dd,J=10.5,13.2Hz,1H),2.57(t,J=10.8Hz,1H),2.52-2.44(m,1H),2.37-2.31(m,4H),1.25(d,J=6.2Hz,3H),1.13(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$591.5。

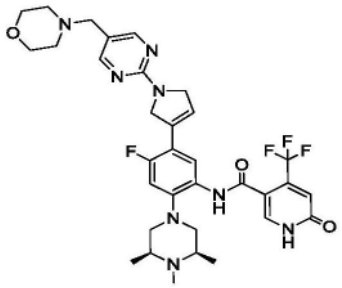
[3121] 实施例457:N-[5-[1-[5-[(二甲基氨基)甲基]嘧啶-2-基]-2,5-二氢吡咯-3-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3122] 

[3123] 使用N-(4-氟-5-(1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.050mmol)和二甲胺2.0M的THF溶液(0.050ml,0.100mmol),根据类似于实施例148的方法得到标题化合物(23mg,70%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.40-8.34(m,2H),8.04-

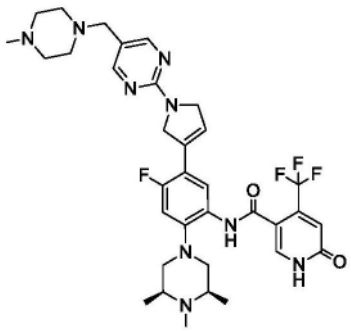
7.97(m,1H),7.95-7.85(m,1H),7.08-7.00(m,1H),6.95-6.89(m,1H),6.55-6.46(m,1H),4.76-4.72(m,2H),4.57-4.53(m,2H),3.46-3.42(m,2H),3.11-3.05(m,2H),2.65-2.58(m,2H),2.56-2.48(m,2H),2.40-2.36(m,3H),2.33-2.28(m,6H),1.17(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+629.8。

[3124] 实施例458:N-[4-氟-5-[1-[5-(吗啉-4-基甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3125] 

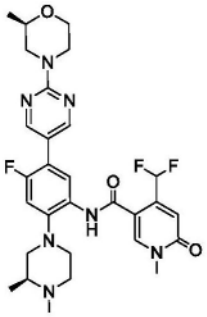
[3126] 使用N-(4-氟-5-(1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.050mmol)和吗啉(8.72mg,0.100mmol),使用类似于实施例148的方法得到标题化合物(10mg,28%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.41-8.32(m,2H),8.03-7.98(m,1H),7.94-7.86(m,1H),7.08-7.00(m,1H),6.95-6.89(m,1H),6.55-6.47(m,1H),4.76-4.71(m,2H),4.57-4.51(m,2H),3.75-3.68(m,4H),3.46-3.42(m,2H),3.12-3.04(m,2H),2.66-2.59(m,2H),2.57-2.52(m,2H),2.51-2.44(m,4H),2.41-2.37(m,3H),1.19-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+671.8。

[3127] 实施例459:N-[4-氟-5-[1-[5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]嘧啶-2-基]-2,5-二氢吡咯-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3128] 

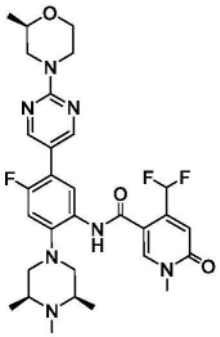
[3129] 使用N-(4-氟-5-(1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.050mmol)和1-甲基哌嗪(10.02mg,0.100mmol),根据类似于实施例148的方法得到标题化合物(25mg,69%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.38-8.32(m,2H),8.02-7.97(m,1H),7.95-7.87(m,1H),7.07-7.01(m,1H),6.95-6.88(m,1H),6.54-6.47(m,1H),4.78-4.71(m,2H),4.58-4.51(m,2H),3.49-3.44(m,2H),3.12-3.03(m,2H),2.80-2.40(m,12H),2.38-2.35(m,3H),2.34-2.29(m,3H),1.19-1.15(m,6H);LCMS[M+H]+584.6。

[3130] 实施例460:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

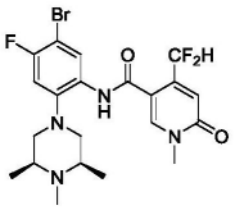
[3131] 

[3132] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(20mg,0.041mmol)和(R)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(45.8mg,0.205mmol),根据类似于上述实施例383的方法制备标题化合物(8.1mg,33.7%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.47(s,1H),8.52(s,2H),8.36(s,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.47-7.18(m,1H),7.08(d,J=12.2Hz,1H),6.65(s,1H),4.52(br d,J=13.1Hz,1H),4.44(br d,J=13.2Hz,1H),3.91(br dd,J=2.4,11.4Hz,1H),3.52(s,4H),3.08-2.95(m,3H),2.86-2.79(m,1H),2.76(br d,J=11.0Hz,1H),2.67(dd,J=10.5,13.0Hz,1H),2.42(br t,J=10.5Hz,1H),2.38-2.29(m,1H),2.20(s,3H),1.16(d,J=6.2Hz,3H),0.97(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:586.6。

[3133] 实施例461:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3134] 

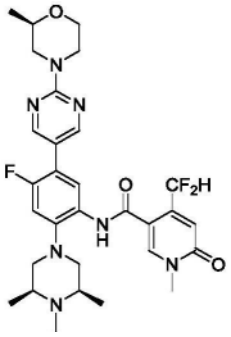
[3135] 步骤1:N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[3136] 

[3137] 向4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(4g,19.7mmol,1当量,来自实施例34步骤4)的DMF(40mL)搅拌溶液中加入DIPEA(9.9mL,59.0mmol,3当量),HATU(22.4g,59.1mmol,3当量),然后在0℃和室温下滴加5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(6.2g,19.7mmol,1当量)16小时。TLC分析表明形成极性斑点。将反应混合物用冰水(100mL)稀释,并用EtOAc(2×100mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用$N_{a2}SO_4$干燥,减

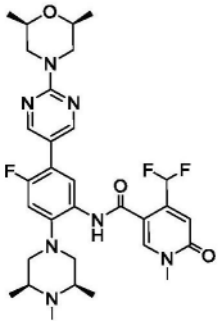
压浓缩,以得到粗产物。通过柱色谱(中性氧化铝)纯化粗产物,使用0-5%MeOH的DCM溶液作为洗脱剂,以得到(2.5g,30%),为浅棕色固体。LCMS:[M+H]+501.07。

[3138] 步骤2:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3139] 

[3140] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(20mg,0.040mmol),(R)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(35.6mg,0.160mmol),根据类似于上述实施例31的方法制备标题化合物(11.0mg,46%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.51(br s,1H),8.52(s,2H),8.35(s,1H),7.67(d,J=8.6Hz,1H),7.51-7.21(m,1H),7.06(d,J=12.3Hz,1H),6.65(s,1H),4.52(br d,J=13.0Hz,1H),4.45(br d,J=13.0Hz,1H),3.92(dd,J=2.4,11.7Hz,1H),3.53(s,3H),3.04(br d,J=11.4Hz,2H),3.01-2.96(m,1H),2.72-2.64(m,1H),2.48-2.43(m,2H),2.37-2.31(m,2H),2.19(s,3H),1.17(d,J=6.1Hz,3H),1.01(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:600.6。

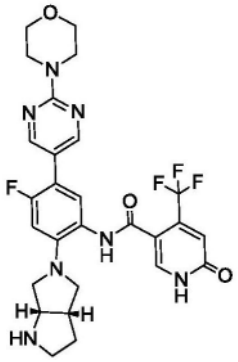
[3141] 实施例462:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3142] 

[3143] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(20mg,0.040mmol),(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基)吗啉(19.10mg,0.060mmol),根据类似于实施例31的方法制备标题化合物(4.8mg,20%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.40(s,1H),8.28(s,1H),8.18(br s,1H),7.64-7.56(m,2H),7.44-7.12(m,1H),6.96(br d,J=12.3Hz,1H),6.88(br d,J=8.8Hz,1H),6.57(s,1H),4.12(br d,J=12.3Hz,2H),3.61-3.51(m,2H),3.45(s,3H),2.95(br d,J=10.9Hz,2H),2.28(br d,J=7.6Hz,2H),2.11(s,3H),1.10(br d,J=6.1Hz,6H),0.93(br d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:613.6。

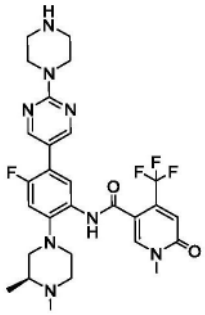
[3144] 实施例463:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3aR,6aR)-2,3,3a,4,6,

6a-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡咯-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3145] 

[3146] 从(3aS,6aS)-5-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-羧酸叔丁酯(1.31g,2.70mmol)和4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.96g,3.12mmol),然后使用类似于上述实施例39的最终步骤的方法,在甲硅烷氧基吡啶中间体的TFA脱保护后,得到标题化合物(22.5mg,1.219%产率),为灰白色粉末。(3aS,6aS)-5-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-1(2H)-羧酸叔丁酯通过类似于实施例34中所述的途径从以1-Boc-3as-6as-八氢吡咯-3-4-b-吡咯和1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯开始的途径获得。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.70(br.s.,1H),8.51(s,2H),8.06(s,1H),7.50(d,J=8.68Hz,1H),6.82(d,J=13.20Hz,1H),6.74(s,1H),3.74(d,J=5.01Hz,7H),3.68(d,J=4.89Hz,7H),3.17-3.29(m,9H),3.09(d,J=9.05Hz,2H),2.97(dd,J=4.46,9.72Hz,2H),2.88(dd,J=6.60,10.39Hz,2H),2.68-2.81(m,3H),1.82(dd,J=7.64,12.17Hz,1H),1.48-1.58(m,1H);LCMS[M+H]+574.5。

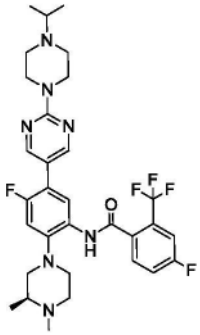
[3147] 实施例464:N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3148] 

[3149] 使用2-(4-Boc-哌嗪)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(234mg,0.6mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(202mg,0.4mmol),根据类似于实施例31的方法制备中间体(S)-4-(5-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-5-(1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)苯基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(棕色固体)。LCMS[M+H]$^+$689.6。然后使用TFA(1.2mL)的DCM(20mL)溶液脱保护并去除溶剂,将残余物通过porapak(20cc,用DCM/2M NH_3/MeOH冲洗),通过制备型HPLC和Biotage Isolute SCX-2柱纯化,以得到标题化合物,为浅黄色固体(117.4mg,2步为49%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.55(s,2H),8.27(s,1H),7.92(d,J=8.2Hz,1H),7.12(d,J=12.1Hz,1H),6.95(s,1H),3.91-3.83(m,4H),3.67(s,3H),3.14-3.03(m,2H),2.99-2.89(m,6H),2.60-2.49(m,2H),2.44-2.34(m,4H),1.13(d,J=6.2Hz,

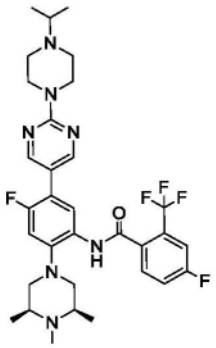
3H);LCMS[M+H]$^+$589.6。

[3150] 实施例465:4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3151] 

[3152] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(633mg,4mmol)和1-异丙基哌嗪(0.57mL,4.4mmol)的混合物的EtOH(8mL)溶液中加入三乙胺(0.84mL,6mmol)。将所得混合物(混浊的悬浮液,从未观察到澄清)在75℃下搅拌1小时。去除溶剂,将残余物在高真空下干燥,以得到粗品(2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸,为米色固体(1.272g,79%纯度,假定完全转化)。LCMS[M+H]$^+$发现251.4。使用粗品(2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.27mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(57mg,86%纯度,0.1mmol),以类似于实施例400的方法制备标题化合物(浅米色固体,34.1mg,54%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.56(s,2H),8.03(d,J=8.2Hz,1H),7.80(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.66(dd,J=2.1,9.0Hz,1H),7.57(t,J=8.3Hz,1H),7.13(d,J=12.0Hz,1H),3.91(br s,4H),3.14-3.03(m,2H),3.00-2.88(m,2H),2.83-2.73(m,1H),2.67(br t,J=4.7Hz,4H),2.58(br t,J=10.8Hz,1H),2.52-2.41(m,1H),2.39-2.31(m,4H),1.18-1.11(m,9H);LCMS[M+H]$^+$618.6。

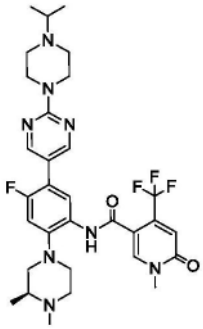
[3153] 实施例466:4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3154] 

[3155] 使用粗品(2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.27mmol)和(N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(57mg,89%纯度,0.1mmol),以类似于实施例31的方法制备标题化合物(浅米色固体,34.3mg,54%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.56(s,2H),8.03(d,J=8.3Hz,1H),7.78(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.66(dd,J=2.2,9.0Hz,1H),7.57(dt,J=2.2,8.2Hz,1H),7.11(d,J=12.0Hz,1H),3.91(br s,4H),3.06(br d,J=11.4Hz,2H),2.84-2.74(m,1H),2.72-2.60(m,6H),2.47(br s,2H),2.38-2.31(m,3H),1.17(br d,J=6.4Hz,6H),1.15(br d,J=6.5Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$

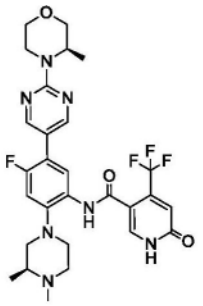
632.7。

[3156] 实施例467:N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3157] 

[3158] 使用粗品(2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.27mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,89%纯度,0.1mmol),根据类似于实施例31的方法制备标题化合物(米色固体,25.4mg,40%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.55(s,2H),8.27(s,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.12(d,J=12.1Hz,1H),6.95(s,1H),3.91(br s,4H),3.67(s,3H),3.15-3.03(m,2H),2.99-2.87(m,2H),2.85-2.75(m,1H),2.68(br s,4H),2.61-2.50(m,2H),2.45-2.34(m,4H),1.18-1.11(m,9H);LCMS[M+H]$^+$631.6。

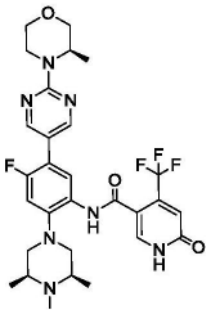
[3159] 实施例468:N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3160] 

[3161] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(633mg,4mmol)和(R)-3-甲基吗啉(0.55mL,4.8mmol)的混合物的EtOH(8mL)溶液中加入三乙胺(0.84mL,6mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌1小时达5小时。去除溶剂,以得到深橙色油状物,将其在高真空下干燥,得到粗品(R)-(2-(3-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸,为黄色泡沫状物(953mg,84%纯度,假定基于LCMS的90%转化率)。LCMS[M+H]$^+$224.3。使用粗品(R)-(2-(3-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol×2)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(49.1mg,0.1mmol),以类似于实施例31中所用的方法制备标题化合物(米色固体,6.3mg,10%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.55(s,2H),8.01(s,1H),7.93(br d,J=8.2Hz,1H),7.13(br d,J=11.7Hz,1H),6.90(s,1H),4.75(br d,J=5.3Hz,1H),4.38(br d,J=12.6Hz,1H),4.02-3.96(m,1H),3.80(br d,J=11.5Hz,1H),3.76-3.69(m,1H),3.63-3.53(m,1H),3.21-2.63(m,8H),2.54(br s,3H),1.31(d,J=6.7Hz,3H),1.21(br s,3H);LCMS[M+H]$^+$590.6。

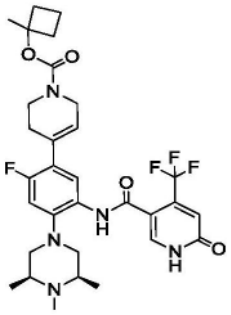
[3162] 实施例469:N-[4-氟-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,

4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3163] 

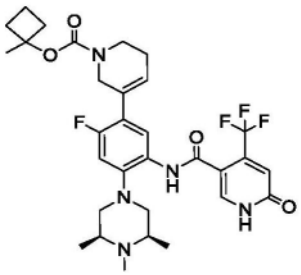
[3164] 使用粗品(R)-(2-(3-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol×2)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),根据类似于实施例31中所述的方法制备标题化合物(浅米色固体,6.4mg,10%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.56(s,2H),8.00(s,1H),7.92(br d,J=8.1Hz,1H),7.12(br d,J=11.9Hz,1H),6.91(s,1H),4.79-4.72(m,1H),4.41-4.36(m,1H),4.00(br dd,J=3.5,11.3Hz,1H),3.81(d,J=11.5Hz,1H),3.73(dd,J=2.9,11.6Hz,1H),3.57(dt,J=2.9,11.9Hz,1H),3.12(br d,J=11.0Hz,2H),2.95-2.68(m,4H),2.52(br s,3H),1.32(d,J=6.7Hz,3H),1.24(d,J=4.8Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$604.5。

[3165] 实施例470:4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(1-甲基环丁酯)

[3166] 

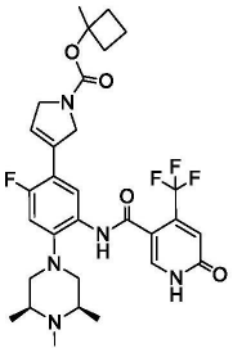
[3167] 使用在N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(35mg,0.069mmol)的二氯甲烷(DCM)(3ml)溶液中加入三乙胺(0.019ml,0.138mmol)和(4-硝基苯基)碳酸1-甲基环丁酯(22mg,0.070mmol,如J.Med.Chem.2016,59(18),pp 8345-8368中所述制备)的溶液,根据类似于实施例253中所述的方法得到标题化合物(18mg,38%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.87-7.80(m,1H),7.70-7.61(m,1H),6.87-6.82(m,1H),6.81-6.77(m,1H),5.92-5.83(m,1H),4.04-3.92(m,2H),3.61-3.47(m,2H),2.94-2.89(m,2H),2.51-2.39(m,6H),2.31-2.23(m,5H),2.08-2.00(m,2H),1.78-1.69(m,1H),1.65-1.56(m,1H),1.50-1.45(m,3H),1.07-1.03(m,6H);LCMS[M+H]+620.7。

[3168] 实施例471:5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(1-甲基环丁酯)

[3169] 

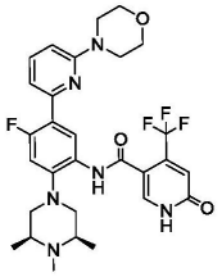
[3170] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(35mg,0.069mmol)和(4-硝基苯基)碳酸1-甲基环丁酯(21.66mg,0.069mmol),根据类似于实施例470的方法得到标题化合物(19mg,41%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.87-7.80(m,1H),7.70-7.59(m,1H),6.88-6.82(m,1H),6.81-6.77(m,1H),6.03-5.96(m,1H),4.17-4.06(m,2H),3.56-3.42(m,2H),2.96-2.89(m,2H),2.53-2.39(m,4H),2.29-2.20(m,7H),2.07-1.98(m,2H),1.76-1.67(m,1H),1.65-1.55(m,1H),1.50-1.42(m,3H),1.05(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+620.8。

[3171] 实施例472:3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸(1-甲基环丁酯)

[3172] 

[3173] 使用N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.061mmol)和(4-硝基苯基)碳酸1-甲基环丁酯(19.09mg,0.061mmol),根据类似于实施例470的方法得到标题化合物(27mg,70%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.89-7.81(m,1H),7.74-7.62(m,1H),6.94-6.85(m,1H),6.83-6.77(m,1H),6.29-6.18(m,1H),4.47-4.34(m,2H),4.27-4.13(m,2H),2.99-2.89(m,2H),2.53-2.38(m,4H),2.34-2.22(m,5H),2.10-2.00(m,2H),1.79-1.68(m,1H),1.66-1.56(m,1H),1.49(d,J=3.8Hz,3H),1.08-1.00(m,6H);LCMS[M+H]+606.7。

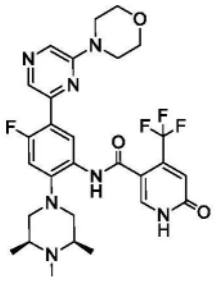
[3174] 实施例473:N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3175] 

[3176] 使用N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-

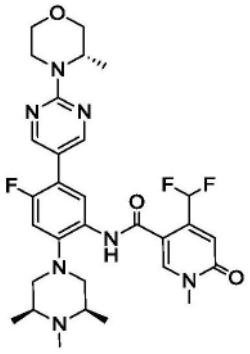
4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(103mg,0.126mmol)和4-(6-溴吡啶-2-基)吗啉(33.8mg,0.139mmol),根据类似于实施例384的方法得到标题化合物(74.3mg,28%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.51(d,J=8.3Hz,1H),7.91(s,1H),7.61(t,J=8.0Hz,1H),7.21(dd,J=7.4,1.2Hz,1H),6.99(d,J=12.9Hz,1H),6.92(s,1H),6.75(d,J=8.5Hz,1H),3.83-3.80(m,4H),3.58-3.56(m,4H),3.11(d,J=10.4Hz,2H),2.67-2.59(m,4H),2.40(s,3H),1.18(d,J=5.7Hz,6H);LCMS[M+1]$^+$=587.46。

[3177] 实施例474:N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡嗪-2-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3178] 

[3179] 使用N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(103mg,0.126mmol)和4-(6-溴吡嗪-2-基)吗啉(33.9mg,0.139mmol),以类似于上述实施例384的制备顺序制备标题化合物(74.4mg,38.3mg)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.51(d,J=8.0Hz,1H),8.33(d,J=2.1Hz,1H),8.13(s,1H),7.93(s,1H),7.04(d,J=13.0Hz,1H),6.91(s,1H),3.84-3.81(m,4H),3.69-3.66(m,4H),3.14(d,J=11.4Hz,2H),2.63(t,J=11.1Hz,2H),2.56(d,J=6.4Hz,2H),2.37(s,3H),1.17(d,J=6.1Hz,6H);^{19}F NMR(471MHz,MeOD)δ-63.75(s),-116.22(s);LCMS[M+1]$^+$=588.44。

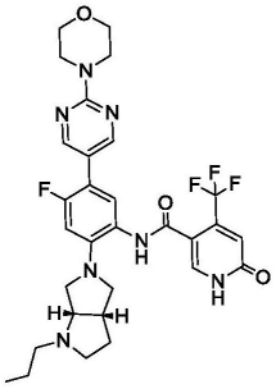
[3180] 实施例475:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3181] 

[3182] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(20mg,0.040mmol)和(S)-(2-(3-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(35.6mg,0.160mmol),根据类似于实施例31中所述的方法制备标题化合物(10.6mg,44.6%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.50(br s,1H),8.52(s,2H),8.34(s,1H),7.67(d,J=8.6Hz,1H),7.50-7.18(m,1H),7.05(d,J=12.2Hz,1H),6.64(s,1H),4.65(br dd,J=2.3,6.7Hz,1H),4.33-4.24(m,1H),3.93(br dd,J=3.1,11.2Hz,1H),3.73(d,J=11.4Hz,1H),3.60(dd,J=2.9,11.4Hz,1H),3.52(s,3H),3.44(dt,J=2.8,11.8Hz,1H),

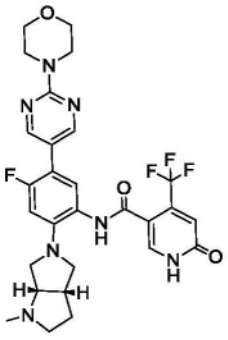
3.19(dt,J＝3.7,13.0Hz,1H),3.03(br d,J＝11.0Hz,2H),2.48-2.43(m,2H),2.39-2.30(m,2H),2.18(s,3H),1.21(d,J＝6.7Hz,3H),1.00(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:600.5。

[3183] 实施例476:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3aR,6aR)-1-丙基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3184] 

[3185] 在室温下,向N-(4-氟-2-(六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺•TFA(70mg,0.064mmol,从实施例463获得)的1,2-二氯乙烷(DCE)(3ml)溶液中加入丙醛(19.4mg,0.334mmol)和乙酸(36mg,0.599mmol)。将反应混合物搅拌15分钟,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(54.0mg,0.255mmol)。90分钟后,将反应混合物倒入20mL饱和$NaHCO_3$溶液中。使用DCM(3x30mL)萃取产物。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并去除溶剂后,将粗物质干燥上样并通过快速色谱[0-30%MeOH/DCM]纯化,以得到N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(1-丙基六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(10.7mg,0.016mmol,25.6%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝12.58(br.s.,1H),9.63(br.s.,1H),8.51(s,2H),8.02(br.s.,1H),7.53(d,J＝7.83Hz,1H),6.76-6.88(m,2H),3.72-3.78(m,5H),3.65-3.70(m,5H),3.19(br.s.,1H),3.11(br.s.,1H),2.92-3.07(m,3H),2.74(d,J＝9.78Hz,1H),2.43(br.s.,1H),2.36(br.s.,1H),2.19(br.s.,2H),1.98(br.s.,1H),1.61(br.s.,1H),1.35(br.s.,1H),1.23(br.s.,1H),0.81-0.96(m,1H),0.77(t,J＝7.09Hz,3H);LCMS[M+H]+616.6。

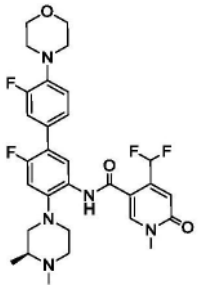
[3186] 实施例477:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3aR,6aR)-1-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3187] 

[3188] 用N-(4-氟-2-(六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯

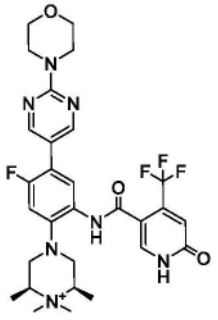
基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺•TFA(87mg,0.079mmol)和37重量%的甲醛水溶液(36mg,0.444mmol),使用类似于实施例476的方法得到标题化合物(21.2mg,0.034mmol,42.8%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.56(br.s.,1H),9.69(s,1H),8.51(s,2H),8.01(s,1H),7.50(d,J=8.68Hz,1H),6.76-6.83(m,2H),3.71-3.76(m,5H),3.65-3.69(m,5H),3.34-3.40(m,2H),3.19-3.29(m,3H),3.10(dd,J=4.59,9.48Hz,1H),3.04(dd,J=4.83,10.33Hz,1H),2.94(t,J=7.58Hz,1H),2.71-2.82(m,2H),2.61-2.68(m,1H),2.32(s,1H),2.15-2.24(m,4H),1.93-2.01(m,1H),1.53-1.63(m,1H);LCMS[M+H]+588.5。

[3189] 实施例478:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3190] 

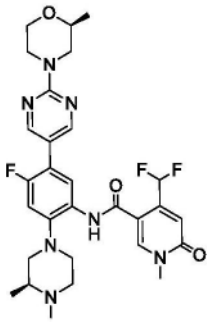
[3191] 在室温下,向(S)-4-(二氟甲基)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-3',6-二氟-4'-吗啉-[1,1-联苯基]-3-基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(39mg,0.068mmol)和碳酸铯(24.37mg,0.075mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3ml)悬浮液中加入MeI(4.66μl,0.075mmol)。将反应混合物在室温下搅拌90分钟。然后将反应混合物倒入水中,用DCM(3×20mL)萃取产物。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并去除溶剂后,将粗物质溶解在MeOH中,并以捕获和洗脱方法通过PoraPak Rxn CX(20cc-2g)柱。将柱用MeOH(20mL)洗涤,并将产物的MeOH溶液加入到柱上。将柱用MeOH(2×20mL)冲洗,并将产物用10mL(NH_3以7N在MeOH中)在10mL MeOH中的溶液释放,以得到(S)-4-(二氟甲基)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-3',6-二氟-4'-吗啉-[1,1'-联苯基]-3-基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的游离碱(32.4mg,0.052mmol,76%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.46(s,1H),8.35(s,1H),7.70(d,J=8.80Hz,1H),7.21-7.34(m,3H),7.09-7.17(m,1H),7.05(d,J=12.72Hz,1H),6.64(s,1H),3.73-3.79(m,4H),3.52(s,3H),3.00-3.10(m,6H),2.72-2.89(m,2H),2.43(t,J=10.27Hz,1H),2.35(d,J=6.36Hz,1H),2.21(br.s.,4H),0.98(d,J=6.36Hz,3H);LCMS[M+H]+588.4。

[3192] 实施例479:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,4,5-四甲基哌嗪-4-鎓-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3193] 

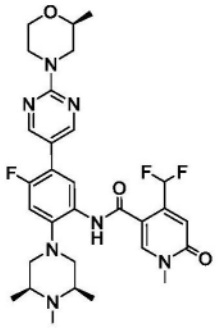
[3194] 在室温下,向N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(60mg,0.102mmol)的乙腈(3ml)悬浮液中加入碘甲烷(8.24μl,0.132mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15分钟,然后加入DCM(3.00mL)以溶解所有产物。30分钟后,在室温下加入MeI(60μl,0.961mmol)并搅拌过夜。真空去除溶剂,将产物在Et_2O中研磨。过滤后为浅黄色粉末,得到(2R,6S)-4-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)苯基)-1,1,2,6-四甲基哌嗪-1-鎓碘化物,I-[BC](61.2mg,0.079mmol,77%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.60(br.s.,1H),9.54(s,1H),8.54(s,2H),7.99(d,J=8.56Hz,2H),7.33(d,J=11.98Hz,1H),6.84(s,1H),3.82-3.90(m,2H),3.74-3.78(m,5H),3.66-3.70(m,5H),3.14-3.27(m,5H),3.11(s,3H),2.88(s,3H),1.34(d,J=6.60Hz,7H);LCMS[M]+604.5。

[3195] 实施例480:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3196] 

[3197] 使用粗品(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),以类似于实施例40的方法制备标题化合物(浅米色固体,31.6mg,52%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.56(s,2H),8.27(s,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.12(d,J=12.1Hz,1H),6.95(s,1H),4.65-4.54(m,2H),4.01-3.96(m,1H),3.69-3.59(m,5H),3.15-3.04(m,3H),3.01-2.89(m,2H),2.77-2.70(m,1H),2.64-2.50(m,2H),2.43(br s,1H),2.38(s,3H),1.25(d,J=6.2Hz,3H),1.14(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$604.5。

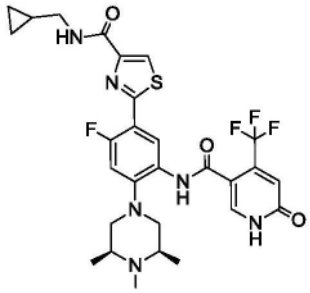
[3198] 实施例481:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3199] 

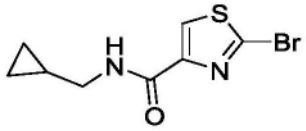
[3200] 使用粗品(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(52mg,0.1mmol),使用类似于实施例29的方法制备标题化合物(灰白色固体,12.9mg,21%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.55(s,2H),8.26(s,1H),7.91(d,J=8.3Hz,

1H),7.11(d,J＝12.0Hz,1H),6.94(s,1H),4.64-4.52(m,2H),3.98(dd,J＝2.6,11.4Hz,1H),3.68-3.58(m,5H),3.12-3.03(m,3H),2.76-2.54(m,5H),2.41(br s,3H),1.26-1.23(m,3H),1.19(br d,J＝4.3Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$618.5。

[3201] 实施例482:N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺

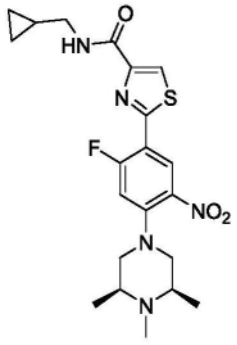
[3202] 

[3203] 步骤1:2-溴-N-(环丙基甲基)噻唑-4-甲酰胺

[3204] 

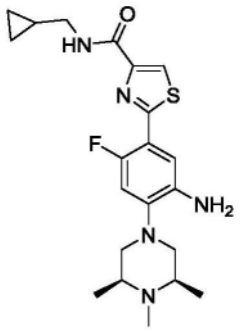
[3205] 在室温下,用HATU(0.27g,0.72mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.13mL,0.72mmol)的DMF(1mL)溶液使2-溴-4-噻唑甲酸(0.10g,0.48mmol)活化。在室温下,将活化酸溶液加入氨基甲基环丙烷(0.06mL,0.72mmol)的DMF(1mL)搅拌溶液中。在室温下搅拌18小时后,减压去除DMF。将残余物在DCM(5mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(5mL)之间分配。将倾析的有机层浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[EtOAc/己烷]纯化,以得到2-溴-N-(环丙基甲基)噻唑-4-甲酰胺(0.10g,82%)。LCMS[M+H]+:261.2。

[3206] 步骤2:N-(环丙基甲基)-2-(2-氟-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-4-甲酰胺

[3207] 

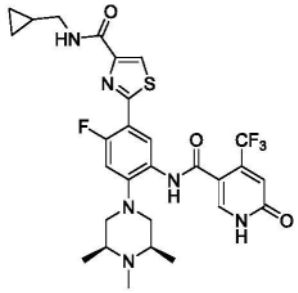
[3208] 向反应小瓶中加入顺式-4-(5-氟-2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1,2,6-三甲基哌嗪(0.050g,0.13mmol),2-溴-N-(环丙基甲基)噻唑-4-甲酰胺(0.040g,0.14mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.015g,0.013mmol)的混合物。用隔膜密封小瓶,然后抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(3mL)和2M碳酸钠水溶液(1.0mL),将小瓶抽空并再回填另一次。将反应在铝块中在95℃下加热5小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-9.5%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到N-(环丙基甲基)-2-(2-氟-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(0.026g,45%)。LCMS[M+H]+:448.4。

[3209] 步骤3:2-(5-氨基-2-氟-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-(环丙基甲基)噻唑-4-甲酰胺

[3210] 

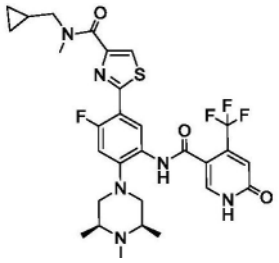
[3211] 将N-(环丙基甲基)-2-(2-氟-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(0.026g,0.058mmol)和氯化锡(II)(0.033g,0.17mmol)的EtOH(3mL)和MeOH(1mL)混合溶液加热至75℃达3小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到2-(5-氨基-2-氟-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-(环丙基甲基)噻唑-4-甲酰胺(0.017g,70%)。LCMS[M+H]+:418.4。

[3212] 步骤4:N-(环丙基甲基)-2-(2-氟-5-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-4-甲酰胺

[3213] 

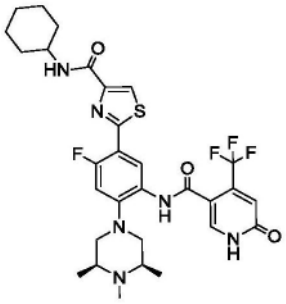
[3214] 在室温下,用HATU(0.031g,0.081mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.014mL,0.081mmol)的DMF(0.5mL)溶液使4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.025g,0.081mmol)活化。将活化酸溶液加入2-(5-氨基-2-氟-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-(环丙基甲基)噻唑-4-甲酰胺(0.017g,0.041mmol)的DMF(0.5mL)溶液中,将反应混合物加热至50℃达18小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化。将甲硅烷氧基保护的吡啶中间体溶解在DCM(2mL)中并在室温下用TFA(0.7mL)处理。搅拌18小时后,在空气流下去除挥发物,使用SCX2硅胶柱用捕获和释放方案分离出产物。通过反相色谱[5-95%MeCN/10mM NH_4HCO_3]进一步纯化产物,以得到标题化合物N-(环丙基甲基)-2-(2-氟-5-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-4-甲酰胺(0.008g,32%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.56(br s,1H),9.71(s,1H),8.44(br t,J=5.9Hz,1H),8.37-8.28(m,2H),8.00(s,1H),7.10(d,J=13.1Hz,1H),6.83(s,1H),3.22-3.12(m,6H),2.34(br d,J=6.0Hz,2H),2.19(s,3H),1.10-1.04(m,1H),1.01(br d,J=5.9Hz,6H),0.46-0.41(m,2H),0.29-0.23(m,2H);LCMS[M+H]+:607.3。

[3215] 实施例483:N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[3216] 

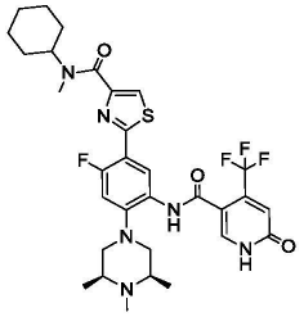
[3217] 在步骤1中使用1-环丙基-N-甲基甲胺代替氨基甲基环丙烷，以类似于上述实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.67-9.59(m,1H),8.42-8.33(m,1H),8.14(s,1H),7.97-7.85(m,1H),7.11(br d,J＝12.7Hz,1H),6.81(s,1H),3.19-3.11(m,4H),3.07(s,3H),2.39-2.32(m,2H),2.19(s,3H),1.17-1.10(m,1H),1.00(br d,J＝6.7Hz,6H),0.53-0.41(m,2H),0.29(br s,1H),0.19-0.10(m,1H);LCMS[M+H]+:621.5。

[3218] 实施例484:N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[3219] 

[3220] 在步骤1中使用环己胺代替氨基甲基环丙烷，以类似于上述实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝12.60(br s,1H),9.71(s,1H),8.36-8.28(m,2H),8.00-7.94(m,2H),7.09(d,J＝13.3Hz,1H),6.83(s,1H),3.85-3.71(m,2H),3.16(br d,J＝11.1Hz,2H),2.33(br s,2H),2.19(s,3H),1.86-1.79(m,2H),1.71(br d,J＝12.5Hz,2H),1.59(br d,J＝13.2Hz,1H),1.44-1.26(m,5H),1.20-1.10(m,3H),1.01(d,J＝6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:635.5。

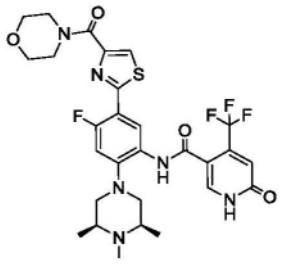
[3221] 实施例485:N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[3222] 

[3223] 在步骤1中使用N-甲基环己胺代替氨基甲基环丙烷，以类似于上述实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.64(br s,1H),8.43-8.31(m,1H),8.17-8.08(m,1H),7.99-7.92(m,1H),7.87(br s,1H),7.17-6.99(m,1H),6.82(s,1H),4.40-4.28(m,1H),4.00-3.86(m,1H),3.15(br d,J＝10.8Hz,3H),2.89(s,3H),2.36(br d,

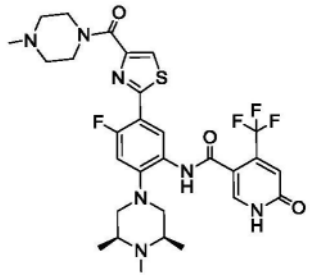
J＝1.6Hz,3H),2.20(s,3H),1.78(br d,J＝8.8Hz,3H),1.73-1.62(m,4H),1.62-1.51(m,3H),1.02(br d,J＝5.7Hz,6H);LCMS[M+H]+:649.5。

[3224] 实施例486:N-[4-氟-5-[4-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3225] 

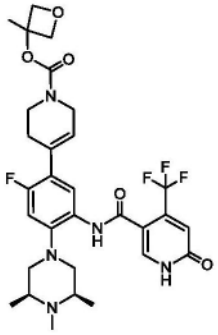
[3226] 在步骤1中使用吗啉代替氨基甲基环丙烷,以类似于上述实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.64(s,1H),8.40(d,J＝8.2Hz,1H),8.21(s,1H),7.90(s,1H),7.10(d,J＝13.2Hz,1H),6.81(s,1H),3.74-3.64(m,8H),3.14(br d,J＝11.0Hz,3H),2.36(br t,J＝6.8Hz,3H),2.20(s,3H),1.02(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]+:623.4。

[3227] 实施例487:N-[4-氟-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3228] 

[3229] 在步骤1中使用1-甲基哌嗪代替氨基甲基环丙烷,以类似于上述实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.65(s,1H),8.41(d,J＝8.1Hz,1H),8.17(s,1H),7.88(s,1H),7.10(d,J＝13.1Hz,1H),6.81(s,1H),3.66(br s,4H),3.14(br d,J＝11.0Hz,2H),2.37(br s,5H),2.20(br s,6H),1.02(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:636.5。

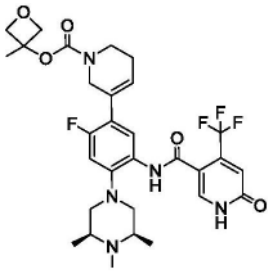
[3230] 实施例488:4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3-甲基氧杂环丁-3-酯)

[3231] 

[3232] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-

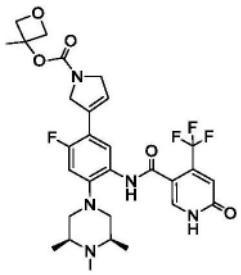
基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(35mg,0.069mmol)和(4-硝基苯基)碳酸3-甲基氧杂环丁-3-酯(20.08mg,0.079mmol),根据类似于实施例472的方法得到标题化合物(29mg,64%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.85-7.81(m,1H),7.70-7.61(m,1H),6.88-6.82(m,1H),6.81-6.76(m,1H),5.94-5.85(m,1H),4.72-4.67(m,2H),4.42-4.37(m,2H),4.10-3.93(m,2H),3.65-3.49(m,2H),2.95-2.89(m,2H),2.49-2.39(m,6H),2.28-2.24(m,3H),1.66-1.62(m,3H),1.05(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+622.5。

[3233] 实施例489:5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3-甲基氧杂环丁-3-酯)

[3234] 

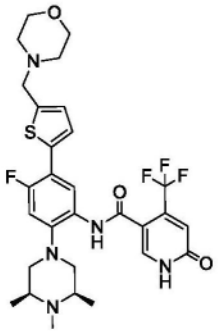
[3235] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)(4-硝基苯基)碳酸3-甲基氧杂环丁-3-酯(17.96mg,0.071mmol),根据类似于实施例472的方法得到标题化合物(23mg,60%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.88-7.80(m,1H),7.70-7.59(m,1H),6.89-6.82(m,1H),6.82-6.76(m,1H),6.05-5.96(m,1H),4.72-4.66(m,2H),4.41-4.36(m,2H),4.20-4.10(m,2H),3.57-3.46(m,2H),2.95-2.89(m,2H),2.53-2.39(m,4H),2.28-2.23(m,5H),1.65-1.61(m,3H),1.05(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+622.7。

[3236] 实施例490:3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸(3-甲基氧杂环丁-3-酯)

[3237] 

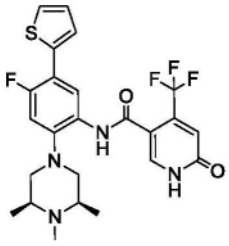
[3238] 使用N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(34mg,0.069mmol)和(4-硝基苯基)碳酸3-甲基氧杂环丁-3-酯(20.93mg,0.083mmol),根据类似于实施例472的方法得到标题化合物(29mg,66%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.89-7.82(m,1H),7.75-7.65(m,1H),6.93-6.87(m,1H),6.83-6.78(m,1H),6.28-6.21(m,1H),4.75-4.69(m,2H),4.51-4.36(m,4H),4.32-4.19(m,2H),2.98-2.90(m,2H),2.53-2.45(m,2H),2.45-2.36(m,2H),2.29-2.24(m,3H),1.68-1.61(m,3H),1.07-1.02(m,6H);LCMS[M+H]+608.6。

[3239] 实施例491:N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3240] 

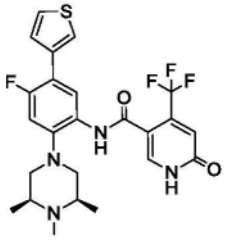
[3241] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(62.27mg,0.103mmol)和5-((吗啉)甲基)-2-噻吩硼酸频哪醇酯(47.7mg,0.154mmol),以类似于实施例39的方法制备标题化合物(62.5mg,54%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.14(d,J=8.1Hz,1H),7.95(s,1H),7.30(d,J=3.3Hz,1H),7.04(d,J=12.5Hz,1H),6.98(d,J=3.5Hz,1H),6.91(s,1H),3.75(s,2H),3.72-3.70(m,4H),3.05(d,J=11.2Hz,2H),2.61(t,J=11.1Hz,2H),2.53(s,6H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+1]$^+$=608.45。

[3242] 实施例492:N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-噻吩-2-基苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3243] 

[3244] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(60.4mg,0.100mmol)和噻吩-2-硼酸(19.2mg,0.150mmol),使用类似于实施例39的方法制备标题化合物(50.7mg,32%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.16(d,J=8.1Hz,1H),7.96(s,1H),7.45(d,J=4.8Hz,2H),7.12(t,J=4.3Hz,1H),7.05(d,J=12.5Hz,1H),6.91(s,1H),3.05(d,J=11.3Hz,2H),2.61(t,J=11.1Hz,2H),2.54(d,J=6.3Hz,2H),2.37(s,3H),1.16(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+1]$^+$=509.14。

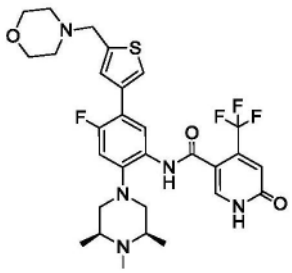
[3245] 实施例493:N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-噻吩-3-基苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3246] 

[3247] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(62mg,0.102mmol)和3-噻吩基硼酸(19.65mg,0.154mmol),以类似于实施例39的方法制备标题化合物(52.1mg,29%产率)。^{1}H NMR

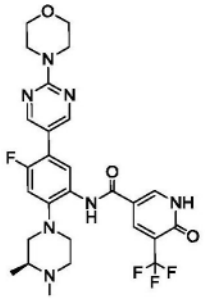
(500MHz,MeOD)δ8.08(d,J＝8.2Hz,1H),7.96(s,1H),7.68-7.65(m,1H),7.49(dd,J＝5.0,3.0Hz,1H),7.43(d,J＝5.1Hz,1H),7.04(d,J＝12.4Hz,1H),6.91(s,1H),3.06(d,J＝10.2Hz,2H),2.65-2.57(m,4H),2.40(s,3H),1.17(d,J＝5.7Hz,6H);LCMS[M+1]$^+$＝509.29。

[3248] 实施例494:N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3249] 

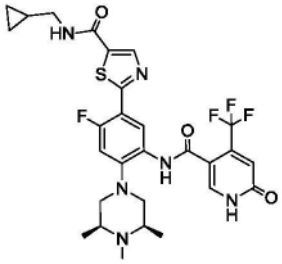
[3250] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(61.40mg,0.101mmol)和2-(吗啉-4-基甲基)噻吩-4-硼酸频哪醇酯(47.0mg,0.152mmol),以类似于实施例39中所述的方法制备标题化合物(61.6mg,23%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.06(d,J＝8.0Hz,1H),7.96(s,1H),7.59(s,1H),7.32(s,1H),7.03(d,J＝12.5Hz,1H),6.91(s,1H),3.77(s,2H),3.72-3.70(m,4H),3.05(d,J＝11.1Hz,2H),2.64-2.59(m,2H),2.54(s,6H),2.38(s,3H),1.16(d,J＝5.9Hz,6H);LCMS HSS[M+1]$^+$＝608.45。

[3251] 实施例495:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3252] 

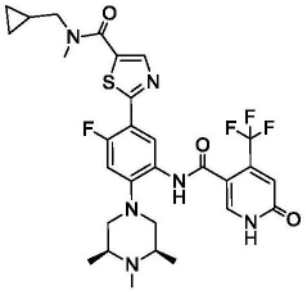
[3253] 在室温和氮气氛下,在5mL微波小瓶中,向6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(114mg,0.553mmol)的无水吡啶(671μl,8.29mmol)悬浮液中缓慢加入氯磷酸二乙酯(90μl,0.622mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。悬浮液变成溶液,然后再次变成悬浮液。向该混合物中加入(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(53.4mg,0.138mmol),将反应在70℃加热3小时。完成后,真空去除吡啶,将残余物在二氯甲烷(3mL)和饱和碳酸氢钠溶液(3mL)之间分配。将悬浮液搅拌10分钟。分离有机层,并用无水Na_2SO_4干燥。将溶剂真空蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶快速柱色谱(0-100%,89%CH_2Cl_2,10%MeOH,1%NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化,以得到标题化合物。

[3254] 实施例496:N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[3255] 

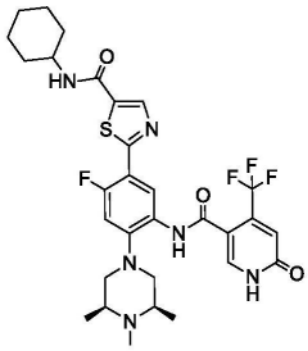
[3256] 在步骤1中使用2-溴-5-噻唑甲酸代替2-溴-4-噻唑甲酸，以类似于上述实施例482的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.50(br s,1H),8.84(t,J＝5.6Hz,1H),8.55-8.47(m,2H),7.99(s,1H),7.12(d,J＝13.2Hz,1H),6.67(br s,1H),3.17-3.10(m,5H),2.39-2.30(m,3H),2.19(s,3H),1.01(d,J＝6.1Hz,6H),0.49-0.43(m,2H),0.24(q,J＝4.6Hz,2H);LCMS[M+H]+:607.5。

[3257] 实施例497:N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[3258] 

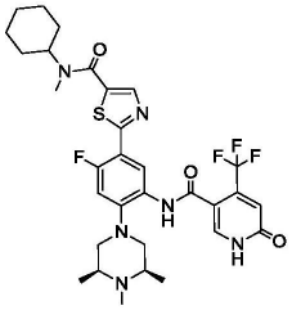
[3259] 在步骤1中使用1-环丙基-N-甲基甲胺代替氨基甲基环丙烷，以类似于上述实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.53-9.43(m,1H),8.53(d,J＝8.2Hz,1H),8.39-8.18(m,1H),7.98(s,1H),7.12(d,J＝13.2Hz,1H),6.65(br s,1H),6.56(s,1H),3.15(br d,J＝11.4Hz,5H),2.41-2.33(m,3H),2.21(s,3H),1.11-1.06(m,1H),1.03(d,J＝6.1Hz,6H),0.55-0.49(m,2H),0.32-0.22(m,2H);LCMS[M+H]+:621.4。

[3260] 实施例498:N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[3261] 

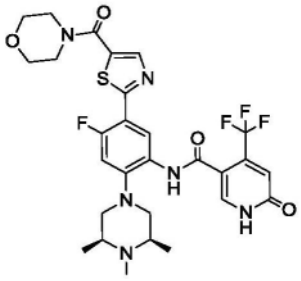
[3262] 在步骤1中使用环己胺代替氨基甲基环丙烷，以类似于上述实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝12.54(br s,1H),9.61(s,1H),8.52-8.41(m,3H),7.95(s,1H),7.11(d,J＝13.2Hz,1H),6.79(s,1H),3.14(br d,J＝11.6Hz,2H),2.39-2.31(m,2H),2.19(s,3H),1.85(br s,2H),1.80-1.71(m,2H),1.61(br d,J＝11.1Hz,1H),1.30(br t,J＝9.5Hz,4H),1.01(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:635.5。

[3263] 实施例499:N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺

[3264] 

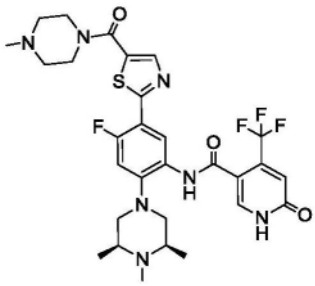
[3265] 在步骤1中使用N-甲基环己烷代替氨基甲基环丙烷,以类似于上述实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.49(br s,1H),9.56(s,1H),8.41(d,J=7.9Hz,1H),8.15(br s,1H),7.85(s,1H),7.04(d,J=13.1Hz,1H),6.74(s,1H),3.09(br d,J=11.6Hz,2H),3.03-2.90(m,2H),2.29(br t,J=7.9Hz,3H),2.13(s,3H),1.76-1.68(m,2H),1.62(br s,2H),1.52(br s,3H),1.29-1.18(m,2H),1.10-1.03(m,1H),0.95(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:649.4。

[3266] 实施例500:N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3267] 

[3268] 在步骤1中使用吗啉代替氨基甲基环丙烷,以类似于上述实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.54(br s,1H),9.63(s,1H),8.46(d,J=8.1Hz,1H),8.23(d,J=2.2Hz,1H),7.92(s,1H),7.11(d,J=13.1Hz,1H),6.80(s,1H),3.70-3.63(m,9H),3.16(br d,J=11.6Hz,2H),2.38-2.31(m,2H),2.20(s,3H),1.01(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:623.4。

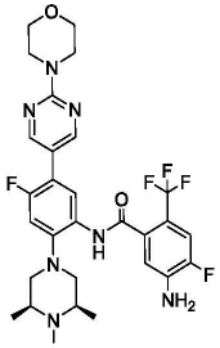
[3269] 实施例501:N-[4-氟-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3270] 

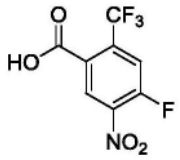
[3271] 在步骤1中使用1-甲基哌嗪代替氨基甲基环丙烷,以类似于上述实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.59(br s,1H),9.52(br s,1H),8.51(d,J=8.1Hz,1H),8.21(d,J=2.2Hz,1H),7.97(s,1H),7.12(d,J=13.0Hz,1H),6.69(br

d,J＝1.0Hz,1H),3.67(br s,4H),3.15(br d,J＝11.2Hz,2H),2.40-2.33(m,7H),2.22(s,3H),2.21(s,3H),1.02(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:636.5。

[3272] 实施例502:5-氨基-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

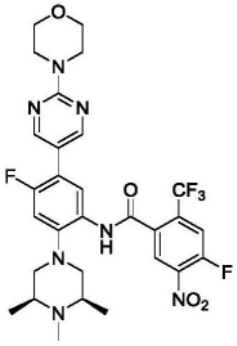
[3273] 

[3274] 步骤1:4-氟-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸

[3275] 

[3276] 在0℃下,向4-氟-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸(0.50g,2.4mmol)的硫酸(4mL)溶液中加入发烟硝酸(0.11mL,2.6mmol)。将反应温热至室温并搅拌18小时。向反应混合物中加入另外当量的发烟硝酸(0.11mL,2.6mmol),将反应混合物温热至45℃达4小时。冷却至室温后,将混合物在0℃下滴加到水(25mL)中。将混合物转移至分液漏斗中并用EtOAc萃取。将合并的有机物用硫酸镁干燥,过滤去除无机物后,将滤液浓缩到硅藻土上。通过快速色谱法[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,得到4-氟-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸(0.12g,19%)。LCMS[M-H]-:252.0。

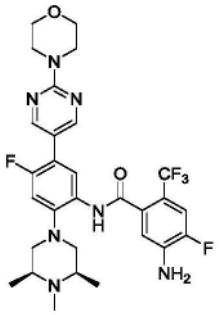
[3277] 步骤2:4-氟-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3278] 

[3279] 将亚硫酰氯(0.18mL,2.5mmol)加入到含有4-氟-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸(0.020g,0.075mmol)的小瓶中。将所得悬浮液在80℃下加热30分钟。将反应混合物浓缩至干燥,然后在减压下快速干燥,以得到粗酰氯,立即使用。在室温下,将4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.020g,0.050mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.030mL,0.15mmol)的DCM(1mL)溶液用上面制备的酰氯的DCM(1mL)溶液处理。将反应在室温下搅拌18小时。将反应混合物直接浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/

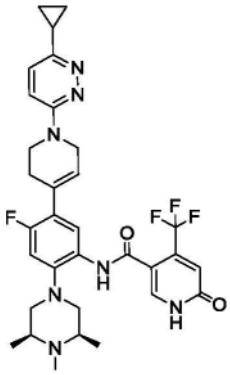
DCM+0.5%NH_4OH]纯化，以得到4-氟-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.014g,45%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝8.76(s,1H),8.58(s,2H),8.53(d,J＝8.1Hz,1H),8.36(d,J＝6.8Hz,1H),7.78(d,J＝10.1Hz,1H),7.04(d,J＝11.1Hz,1H),3.90-3.87(m,4H),3.82-3.79(m,4H),2.84(br d,J＝11.1Hz,2H),2.66(br t,J＝10.8Hz,2H),1.26(s,3H),1.14(d,J＝6.2Hz,6H)。

[3280] 步骤3:5-氨基-4-氟-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3281] 

[3282] 将4-氟-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.014g,0.022mmol)和氯化锡(0.012g,0.066mmol)的混合物的EtOH(2mL)溶液加热至75℃达1小时。冷却至室温后，将反应混合物浓缩到硅藻土上，通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化，得到标题化合物5-氨基-4-氟-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.009g,69%)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.55(d,J＝0.9Hz,2H),8.06(d,J＝8.3Hz,1H),7.37(d,J＝11.7Hz,1H),7.10(d,J＝12.0Hz,1H),7.01(d,J＝8.3Hz,1H),3.87-3.81(m,4H),3.79-3.74(m,4H),3.00(br d,J＝11.4Hz,2H),2.60(t,J＝11.2Hz,2H),2.43(dt,J＝3.2,6.6Hz,2H),2.32(s,3H),1.14(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]+:606.4。

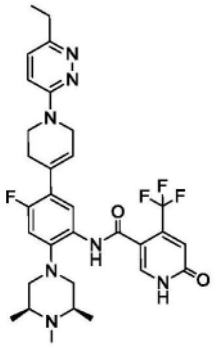
[3283] 实施例503:N-[5-[1-(6-环丙基哒嗪-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3284] 

[3285] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和3-溴-6-环丙基-哒嗪氢溴酸盐(23.17mg,0.083mmol)，以类似于实施例270的方法得到标题化合物(5mg,11%产率)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.86-7.81(m,1H),7.74-7.65(m,1H),7.15-7.05(m,2H),6.88-6.82(m,1H),6.81-6.78(m,1H),6.08-6.01(m,1H),4.13-4.02(m,2H),3.85-3.68(m,2H),2.94-2.89(m,2H),2.57-2.42(m,6H),2.29-2.26(m,3H),2.05-1.97(m,

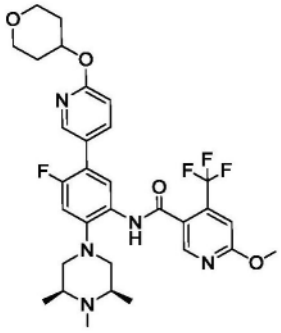
1H),1.07-1.04(m,6H),0.96-0.88(m,2H),0.85-0.80(m,2H);LCMS[M+H]+626.7。

[3286] 实施例504:N-[5-[1-(6-乙基哒嗪-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

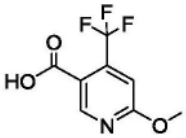
[3287] 

[3288] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和3-溴-6-乙基-哒嗪氢溴酸盐(22.17mg,0.083mmol),以类似于实施例372的方法得到标题化合物(4mg,9%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.84-7.81(m,1H),7.74-7.67(m,1H),7.30-7.24(m,1H),7.19-7.13(m,1H),6.89-6.83(m,1H),6.82-6.80(m,1H),6.09-6.02(m,1H),4.13-4.10(m,2H),3.84-3.74(m,2H),2.95-2.91(m,2H),2.75-2.70(m,2H),2.57-2.46(m,6H),2.28-2.27(m,3H),1.20-1.17(m,3H),1.07-1.05(m,6H);LCMS[M+H]+614.6。

[3289] 实施例505:N-[4-氟-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

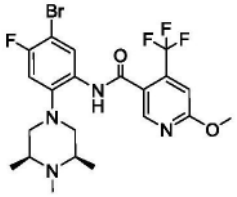
[3290] 

[3291] 步骤1:6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酸

[3292] 

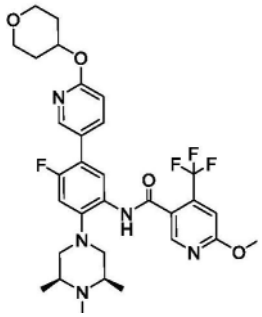
[3293] 在氮气下,在RB烧瓶中将6-氯-4-(三氟甲基)烟酸(4g,17.73mmol)和甲醇钠(95%,粉末)(15.13g,266mmol)的混合物的MeOH(40mL)溶液加热回流。5小时后反应完成。将混合物冷却至室温并用饱和柠檬酸溶液淬灭。浓缩混合物以去除大部分甲醇,然后用EtOAc(1×200ml和1×100ml)萃取。将合并的有机相用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到所需产物,为白色固体(4.18g,95%纯度,定量产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=8.79(s,1H),7.28(s,1H),3.99(s,3H)。

[3294] 步骤2:N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酰胺

[3295] 

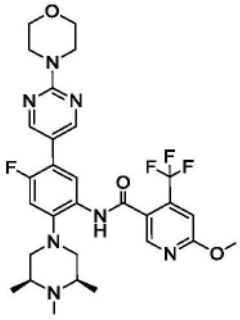
[3296] 在室温和N_2下，将丙基膦酸酐溶液(1.412ml，2.372mmol)滴加到6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酸(265mg，1.138mmol)和吡啶(0.306ml，3.79mmol)的混合物的无水THF(6ml)溶液中。获得深葡萄酒红色溶液。在室温下搅拌1.25小时后，加入5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(300mg，0.949mmol)的1.5ml THF溶液中，将反应混合物在50℃加热16小时。观察到苯胺的完全消失以及起始酸(使用20％过量的酸)和所需产物。将混合物冷却至室温，在Rotovap上去除THF，将残余物溶于DCM(25ml)和水(25ml)中。分离有机相，用DCM(2×15ml)萃取水相。合并的有机相用NaOH(1N，2×20ml)溶液洗涤以去除过量的原料(酸)，然后用水(20ml)和盐水(20ml)洗涤，用Na_2SO_4干燥并浓缩，以得到所需产物，为浅棕色固体(250mg)。LCMS显示原油的纯度为96％。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝8.42(s,1H)，8.07(d,J＝7.5Hz,1H)，7.11(s,1H)，7.01(d,J＝10.0Hz,1H)，3.95(s,3H)，2.94(d,J＝10.5Hz,2H)，2.54-2.44(m,4H)，2.28(s,3H)，1.07(d,J＝5.9Hz,6H)。

[3297] 步骤3：N-(4-氟-5-(6-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酰胺

[3298] 

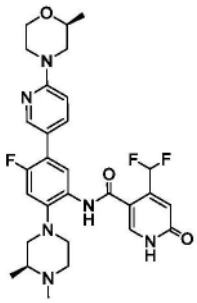
[3299] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酰胺(40mg，0.077mmol)和2-(四氢吡喃-4-基氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(35.3mg，0.116mmol)，根据类似于实施例39的方法得到标题化合物(29mg，58％产率)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝8.48-8.40(m,1H)，8.23-8.15(m,1H)，7.91-7.83(m,1H)，7.81-7.74(m,1H)，7.15-7.08(m,1H)，7.03-6.95(m,1H)，6.82-6.74(m,1H)，5.23-5.10(m,1H)，4.00-3.94(m,3H)，3.92-3.84(m,2H)，3.58-3.50(m,2H)，3.03-2.95(m,2H)，2.59-2.49(m,2H)，2.48-2.38(m,2H)，2.30-2.24(m,3H)，2.04-1.96(m,2H)，1.73-1.65(m,2H)，1.07(d,J＝6.2Hz,6H)；LCMS[M+H]+618.7。

[3300] 实施例506：N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3301] 

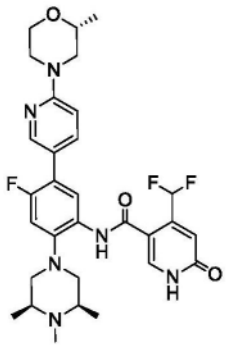
[3302] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-甲氧基-4-(三氟甲基)烟酰胺(40mg,0.077mmol),2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(33.6mg,0.116mmol),根据类似于实施例505步骤3的方法得到标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.48-8.41(m,3H),7.91-7.83(m,1H),7.14-7.08(m,1H),7.00-6.93(m,1H),4.00-3.92(m,3H),3.76-3.71(m,4H),3.69-3.63(m,4H),2.98-2.91(m,2H),2.54-2.47(m,2H),2.44-2.34(m,2H),2.27-2.22(m,3H),1.05(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+604.4。

[3303] 实施例507:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3304] 

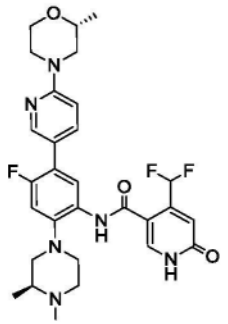
[3305] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(100.7mg,0.176mmol)和(S)-2-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(112mg,0.368mmol),根据类似于实施例39所用的方法,在甲硅烷氧基中间体的TFA脱保护后得到标题化合物(64.8mg,0.111mmol,63.3%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.02(br.s,1H),9.51(s,1H),8.27(s,1H),8.00(s,1H),7.66-7.72(m,2H),7.34(t,J=54.00Hz,1H),7.04(d,J=12.47Hz,1H),6.94(d,J=8.80Hz,1H),6.57(s,1H),4.18(d,J=12.47Hz,1H),4.08(d,J=12.84Hz,1H),3.92(dd,J=2.51,11.43Hz,1H),3.51-3.62(m,2H),3.00(dd,J=11.07,19.13Hz,2H),2.73-2.89(m,3H),2.54(s,1H),2.42(t,J=10.51Hz,1H),2.27-2.37(m,1H),2.17-2.24(m,4H),1.17(d,J=6.24Hz,3H),0.97(d,J=6.24Hz,3H);LCMS[M]+571.4。

[3306] 实施例508:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3307] 

[3308] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(100.4mg,0.171mmol)和(R)-2-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(107.3mg,0.353mmol),根据类似于实施例39的方法,在甲硅烷氧基中间体的脱保护后得到标题化合物(55.7mg,54.7%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.07(br.s,1H),9.54(s,1H),8.26(s,1H),8.00(s,1H),7.65-7.70(m,2H),7.35(t,J=54.90Hz,1H),7.01(d,J=12.59Hz,1H),6.94(d,J=8.93Hz,1H),6.58(s,1H),4.18(d,J=12.72Hz,1H),4.08(d,J=12.84Hz,1H),3.92(dd,J=2.38,11.43Hz,1H),3.51-3.60(m,2H),3.01(d,J=10.88Hz,2H),2.84(dt,J=3.42,12.35Hz,1H),2.54(s,1H),2.45(t,J=11.00Hz,2H),2.28-2.37(m,2H),2.19(s,3H),1.17(d,J=6.24Hz,3H),1.00(d,J=6.11Hz,6H);LCMS[M]+585.5。

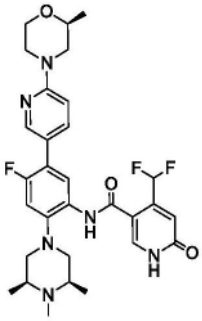
[3309] 实施例509:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3310] 

[3311] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(101.4mg,0.177mmol,来自实施例396)和(R)-2-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(109.6mg,0.360mmol),根据类似于实施例39中所述的方法,在甲硅烷氧基中间体的脱保护后得到标题化合物(63.3mg,60.3%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.09(br.s,1H),9.52(s,1H),8.27(s,1H),8.00(s,1H),7.68(d,J=8.68Hz,2H),7.34(t,J=56.50Hz,1H),7.04(d,J=12.47Hz,1H),6.94(d,J=8.93Hz,1H),6.58(s,1H),4.18(d,J=12.47Hz,1H),4.08(d,J=12.84Hz,1H),3.92(dd,J=2.51,11.55Hz,1H),3.51-3.61(m,2H),3.01(dd,J=11.00,19.56Hz,2H),2.72-2.88(m,3H),2.52-2.54(m,1H),2.41(t,J=10.51Hz,1H),2.28-2.37(m,1H),2.21(s,4H),2.19-2.25(m,4H),1.17(d,J=6.11Hz,3H),0.97(d,J=6.24Hz,3H);LCMS[M]+571.5。

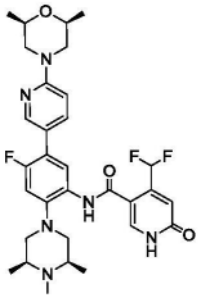
[3312] 实施例510:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-

2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3313] 

[3314] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(104.6mg,0.178mmol)和(S)-2-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(109.7mg,0.361mmol),根据类似于实施例39的方法,在甲硅烷氧基中间体用TFA脱保护后得到标题化合物(57.6mg,54.2%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=11.91(br.s,1H),9.54(s,1H),8.26(s,1H),7.99(s,1H),7.64-7.71(m,2H),7.35(t,J=54.30Hz,1H),7.01(d,J=12.47Hz,1H),6.94(d,J=8.93Hz,1H),6.58(s,1H),4.18(d,J=12.59Hz,1H),4.08(d,J=12.84Hz,1H),3.92(dd,J=2.45,11.49Hz,1H),3.51-3.62(m,2H),3.01(d,J=10.76Hz,2H),2.84(dt,J=3.55,12.35Hz,1H),2.51-2.54(m,1H),2.45(t,J=11.00Hz,2H),2.27-2.38(m,2H),2.19(s,3H),1.17(d,J=6.24Hz,3H),1.00(d,J=6.24Hz,6H);LCMS[M]+585.5。

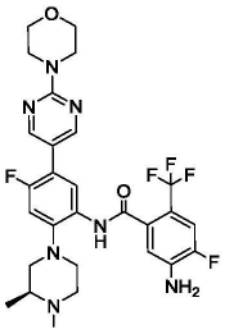
[3315] 实施例511:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3316] 

[3317] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(100.1mg,0.170mmol)和(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(109.7mg,0.345mmol),根据类似于实施例39的方法,在甲硅烷氧基中间体的脱保护后得到标题化合物(53mg,51.0%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.14(br.s,1H),9.52(s,1H),8.25(s,1H),8.01(s,1H),7.68(d,J=8.56Hz,2H),7.35(t,J=56.70Hz,1H),7.01(d,J=12.47Hz,1H),6.94(d,J=8.93Hz,1H),6.56(s,1H),4.19(d,J=11.49Hz,2H),3.61(ddd,J=2.38,6.30,10.39Hz,2H),3.01(d,J=11.00Hz,2H),2.40-2.48(m,4H),2.32(d,J=6.36Hz,2H),2.19(s,3H),1.16(d,J=6.24Hz,6H),1.00(d,J=6.24Hz,6H);LCMS[M]+599.4。

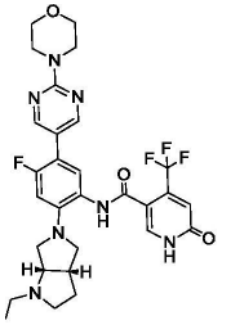
[3318] 实施例512:5-氨基-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二

甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3319] 

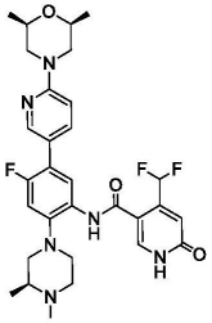
[3320] 在步骤2中使用(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺代替4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺,以类似于上述实施例502的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.55(d,J=1.0Hz,2H),8.06(d,J=8.3Hz,1H),7.37(d,J=11.9Hz,1H),7.12(d,J=12.0Hz,1H),7.01(d,J=8.4Hz,1H),3.87-3.82(m,4H),3.79-3.74(m,4H),3.07(br dd,J=2.2,11.7Hz,1H),3.00(br d,J=11.5Hz,1H),2.96-2.85(m,2H),2.56(t,J=10.8Hz,1H),2.45(dt,J=2.9,11.5Hz,1H),2.33(s,3H),1.10(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:592.4。

[3321] 实施例513:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3aR,6aR)-1-乙基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯-5-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3322] 

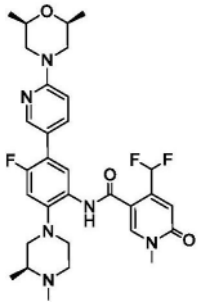
[3323] 使用N-(4-氟-2-(六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺·TFA(70mg,0.064mmol)和丙醛(19.4mg,0.334mmol),根据类似于实施例476的方法得到标题化合物(10.7mg,0.016mmol,25.6%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.58(br.s.,1H),9.63(br.s.,1H),8.51(s,2H),8.02(br.s.,1H),7.53(d,J=7.83Hz,1H),6.76-6.88(m,2H),3.72-3.78(m,5H),3.65-3.70(m,5H),3.19(br.s.,1H),3.11(br.s.,1H),2.92-3.07(m,3H),2.74(d,J=9.78Hz,1H),2.43(br.s.,1H),2.36(br.s.,1H),2.19(br.s.,2H),1.98(br.s.,1H),1.61(br.s.,1H),1.35(br.s.,1H),1.23(br.s.,1H),0.81-0.96(m,1H),0.77(t,J=7.09Hz,3H);LCMS[M+H]+616.6。

[3324] 实施例514:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3325] 

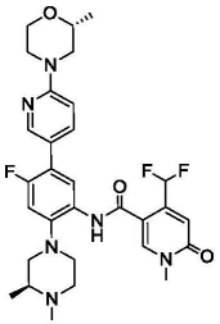
[3326] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(97mg,0.169mmol)和(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(112mg,0.352mmol),根据类似于实施例39的方法,在甲硅烷氧基中间体用TFA脱保护后得到标题化合物(43.2mg,0.069mmol,40.6%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.35(bs,1H),9.53(s,1H),8.26(s,1H),8.00(s,1H),7.67(d,J=8.68Hz,2H),7.34(t,J=56.50Hz,1H),7.04(d,J=12.47Hz,1H),6.94(d,J=8.93Hz,1H),6.59(s,1H),4.19(d,J=11.49Hz,2H),3.61(ddd,J=2.20,6.30,10.33Hz,2H),3.00(dd,J=11.07,19.75Hz,2H),2.71-2.85(m,2H),2.38-2.47(m,3H),2.28-2.37(m,1H),2.22-2.19(m,1H),2.21(s,3H),1.16(d,J=6.11Hz,6H),0.97(d,J=6.24Hz,3H);LCMS[M]+585.5。

[3327] 实施例515:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3328] 

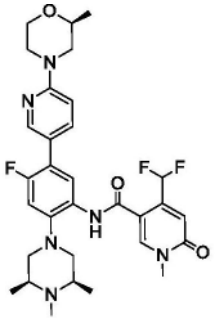
[3329] 在室温下,向4-(二氟甲基)-N-(5-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)吡啶-3-基)-2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(22.6mg,0.039mmol)和碳酸铯(13.85mg,0.043mmol)的DMF(3ml)悬浮液中加入MeI(2.65μl,0.043mmol)并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物倒入水中,用DCM萃取产物。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并去除溶剂后,将粗物质溶解在MeOH中,并以捕获和洗脱方法通过PoraPak Rxn CX(20cc-2g)柱。将柱用MeOH洗涤,然后将产物的MeOH溶液加入到柱上。将柱用MeOH(2×20mL)冲洗,然后用10mL(NH_3以7N在MeOH中)在40mL MeOH中的溶液冲洗,以释放标题化合物的游离碱(22.6mg,0.035mmol,90%产率),作为灰白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.45(s,1H),8.36(s,1H),8.25(s,1H),7.67(d,J=8.68Hz,2H),7.33(t,J=55.40Hz,1H),7.05(d,J=12.47Hz,1H),6.94(d,J=8.93Hz,1H),6.64(s,1H),4.19(d,J=11.49Hz,2H),3.61(ddd,J=2.26,6.33,10.24Hz,2H),3.52(s,3H),2.97-3.08(m,2H),2.73-2.86(m,2H),2.38-2.47(m,3H),2.30-2.38(m,1H),2.18-2.27(m,1H+3H),1.17(d,J=6.24Hz,6H),0.97(d,J=6.24Hz,3H);LCMS[M]+599.4。

[3330] 实施例516:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3331] 

[3332] 使用4-(二氟甲基)-N-(2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(6-((R)-2-甲基吗啉)吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(39.7mg,0.070mmol),根据类似于实施例515的方法得到标题化合物(39.2mg,0.064mmol,92%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.45(s,1H),8.36(s,1H),8.26(s,1H),7.67(d,J=8.56Hz,2H),7.33(t,J=55.10Hz,1H),7.06(d,J=12.47Hz,1H),6.94(d,J=8.80Hz,1H),6.64(s,1H),4.18(d,J=12.47Hz,1H),4.08(d,J=13.20Hz,1H),3.92(dd,J=2.63,11.31Hz,1H),3.55(d,J=2.57Hz,2H),3.52(s,3H),2.97-3.08(m,2H),2.84(br.s.,3H),2.42(br.s.,1H),2.36(br.s.,1H),2.21(br.s.,4H),1.17(d,J=6.24Hz,3H),0.98(d,J=5.99Hz,3H);LCMS[M]+585.5。

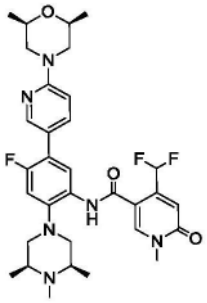
[3333] 实施例517:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3334] 

[3335] 在室温下,向4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(6-((S)-2-甲基吗啉)吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(35.2mg,0.060mmol)和碳酸铯(21.58mg,0.066mmol)的DMF(6mL)悬浮液中加入碘甲烷(4.12μl,0.066mmol)并搅拌1小时。然后将反应混合物倒入水中,用DCM萃取产物。将有机相用$MgSO_4$干燥,过滤并去除溶剂后,将粗物质用Et_2O研磨。在真空下去除Et_2O后,得到所需的4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(6-((S)-2-甲基吗啉)吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(35.5mg,0.056mmol,94%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.47(s,1H),8.35(s,1H),8.26(s,1H),7.64-7.70(m,2H),7.33(t,J=56.50Hz,1H),7.03(d,J=12.59Hz,1H),6.94(d,J=8.93Hz,1H),6.64(s,1H),4.18(d,J=12.72Hz,1H),4.08(d,J=12.84Hz,1H),3.92(dd,J=2.32,11.37Hz,1H),3.56(dd,J=2.51,11.07Hz,2H),3.49-3.54(m,3H),3.02(d,J=11.00Hz,2H),2.84(dt,J=3.42,12.29Hz,1H),2.51-2.54(m,1H),2.46(s,2H),2.28-2.38(m,2H),2.18(s,4H),1.17

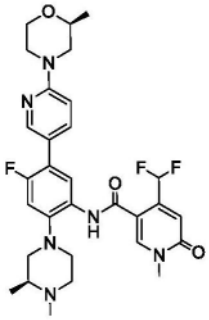
(d,J＝6.11Hz,3H),1.00(d,J＝6.11Hz,7H);LCMS[M]+599.4。

[3336] 实施例518:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3337] 

[3338] 使用(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)吗啉(47mg,0.15mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(51.8mg,0.1mmol),以制备标题化合物(白色固体,26.4mg,42%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.31(s,1H),8.26(s,1H),7.93(d,J＝8.3Hz,1H),7.79(br d,J＝8.8Hz,1H),7.09(d,J＝12.0Hz,1H),6.95(s,1H),6.92(d,J＝8.7Hz,1H),4.16(br d,J＝12.1Hz,2H),3.78-3.70(m,2H),3.66(s,3H),3.09(br d,J＝8.4Hz,2H),2.73-2.51(m,6H),2.44(br s,3H),1.27(d,J＝6.2Hz,6H),1.21(br s,6H);LCMS[M+H]$^+$631.6。

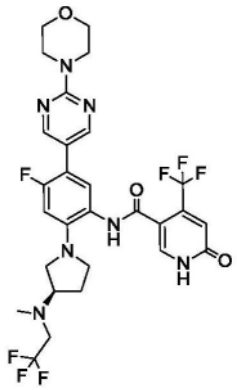
[3339] 实施例519:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3340] 

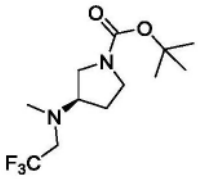
[3341] 在室温下,向4-(二氟甲基)-N-(2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(6-((S)-2-甲基吗啉)吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(43.4mg,0.076mmol)和碳酸铯(27.3mg,0.084mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(6ml)悬浮液中加入MeI(5.21μl,0.084mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物倒入水中,用DCM萃取产物。将有机相用$MgSO_4$干燥,过滤并去除溶剂后,将粗物质用Et_2O研磨。在真空下去除Et_2O后,得到所需的4-(二氟甲基)-N-(2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(6-((S)-2-甲基吗啉)吡啶-3-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(45.7mg,0.074mmol,98%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.45(s,1H),8.36(s,1H),8.26(s,1H),7.66-7.71(m,1H),7.67(d,J＝8.68Hz,2H),7.33(t,J＝56.10Hz,1H),7.06(d,J＝12.35Hz,1H),6.94(d,J＝8.93Hz,1H),6.64(s,1H),4.18(d,J＝12.84Hz,1H),4.08(d,J＝12.59Hz,1H),3.92(dd,J＝2.51,11.55Hz,1H),3.56(dd,J＝2.32,11.00Hz,2H),3.49-3.53(m,3H),2.96-3.09(m,2H),2.74-2.88(m,3H),2.41(d,J＝10.88Hz,1H),

2.34(br.s.,1H),2.20(s,4H),1.17(d,J＝6.24Hz,3H),0.97(d,J＝6.24Hz,3H);LCMS[M]+585.4。

[3342] 实施例520:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

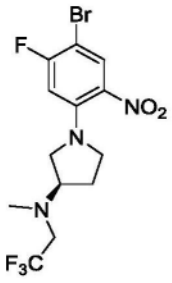
[3343] 

[3344] 步骤1:(R)-3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[3345] 

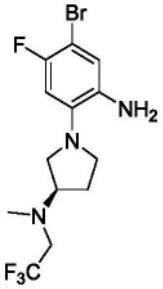
[3346] 在室温下,用HATU(1.4g,3.7mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.65mL,3.7mmol)的DMF(3mL)溶液活化三氟乙酸(0.30mL,3.7mmol)。搅拌10分钟后,在室温下将活性酸溶液加入到含有(R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.50g,2.5mmol)的DMF(3mL)溶液的小瓶中。将反应在室温下搅拌2小时。真空去除溶剂,将残余物在DCM和饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配。分离各层,有机物用硫酸镁干燥。通过过滤去除无机物后,将滤液浓缩至干燥并通过快速色谱[25-75%EtOAc/己烷]纯化残余物。将得到的三氟乙酰胺溶解在THF(12mL)中并冷却至0℃。加入硼烷二甲硫醚络合物(3.3mL,2M THF)溶液,移除冰浴。将反应混合物加热至60℃达4小时。冷却至室温后,小心地用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭反应,然后用DCM和水稀释。分离各层,水层用另外部分DCM萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥。通过过滤去除无机物后,将滤液浓缩到硅藻土上。快速色谱[0-30%EtOAc/己烷]得到(R)-3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.54g,77%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝3.46(q,J＝8.7Hz,1H),3.39-3.31(m,2H),3.27-3.09(m,4H),3.03-2.87(m,1H),2.36(s,3H),1.98(br s,1H),1.77-1.62(m,1H),1.39(s,9H)。

[3347] 步骤2:(R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-胺

[3348] 

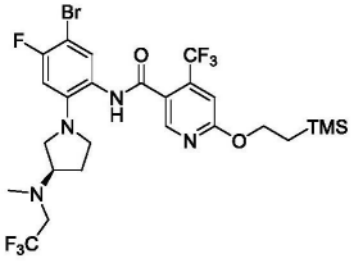
[3349] 在室温下用TFA(3.0mL)处理(R)-3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.54g,1.93mmol)的DCM(5mL)溶液。在室温下搅拌过夜后,在空气流下去除挥发物。将脱保护的胺的TFA盐悬浮在甲苯(3mL)中,小心地分批加入碳酸钾(0.40g,2.9mmol)。逐滴加入1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(0.46g,1.93mmol)的甲苯(3mL)溶液,并将反应温热至50℃。3小时后,将反应混合物冷却至室温并在水和EtOAc之间分配。分离各层,水层用另外部分的EtOAc萃取。合并的萃取物用硫酸镁干燥,过滤去除无机物后,将滤液浓缩到硅藻土上。通过快速色谱[10-50%EtOAc/己烷]纯化,得到(R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-胺(0.40g,52%)。LCMS[M+H]+:400.2。

[3350] 步骤3:(R)-1-(2-氨基-4-溴-5-氟苯基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-胺

[3351] 

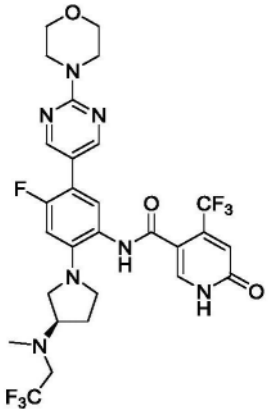
[3352] 将氯化锡(0.57g,3.00mmol)加入到(R)-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-胺(0.40g,1.000mmol)的EtOH(8mL)溶液中,并将反应加热至80℃达1小时。冷却至室温后,将反应混合物直接浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱法[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到(R)-1-(2-氨基-4-溴-5-氟苯基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-胺(0.34g,91%)。LCMS[M+H]+:370.1。

[3353] 步骤4:(R)-N-(5-溴-4-氟-2-(3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)吡咯烷-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[3354] 

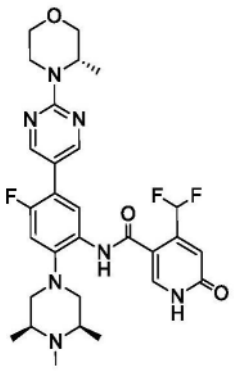
[3355] 在室温下,用HATU(0.23g,0.61mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.11mL,0.61mmol)的DMF(3mL)溶液使4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.19g,0.61mmol)活化。搅拌5分钟后,将活化酸溶液滴加到(R)-1-(2-氨基-4-溴-5-氟苯基)-N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-胺(0.15g,0.41mmol)的DMF(3mL)搅拌溶液中,并将反应温热至40℃达18小时。将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱法[0.5-5%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,得到(R)-N-(5-溴-4-氟-2-(3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)吡咯烷-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.22g,82%)。LCMS[M+H]+:659.2。

[3356] 步骤5:(R)-N-(4-氟-2-(3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[3357] 

[3358] 向小瓶中加入2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(0.044g,0.15mmol),(R)-N-(5-溴-4-氟-2-(3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)吡咯烷-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.050g,0.076mmol),XPhos Pd G2(0.0012g,1.5μmol)和XPhos(0.0007g,1.5μmol)。将小瓶密封并抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(1.3mL)和碳酸钠水溶液(0.15mL,0.27mmol),将小瓶抽空并再回填另一次。将反应加热至90℃达18小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱法[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到甲硅烷基保护的酰胺。将中间产物溶于DCM(2mL)中并用TFA(0.30mL)处理。搅拌1小时后,真空去除挥发物,使用PoraPak RXN CX离子交换柱用捕获和释放方案分离产物,以得到标题化合物(R)-N-(4-氟-2-(3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.020g,41%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.57(br s,1H),9.79(s,1H),8.50(s,2H),7.96(br s,1H),7.35(d,J=8.8Hz,1H),6.79(s,1H),6.68(d,J=13.8Hz,1H),3.73(br d,J=4.9Hz,4H),3.68(br d,J=4.8Hz,4H),3.29-3.08(m,4H),2.38(s,3H),2.11(br dd,J=5.5,10.8Hz,1H),1.79-1.67(m,1H);LCMS[M+H]+:644.3。

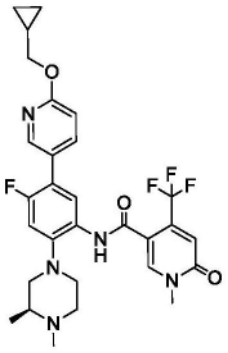
[3359] 实施例521:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3360] 

[3361] 由(S)-(2-(3-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol)制备标题化合物(浅米色固体,14.4mg,23%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ=8.71(br s,1H),8.57(s,2H),8.47(br d,J=8.1Hz,1H),7.86(br s,1H),7.06-6.98(m,2H),4.81-4.75(m,1H),4.42(br d,J=13.4Hz,1H),4.03(dd,J=3.4,11.2Hz,1H),3.82(d,J=11.4Hz,1H),3.75(dd,J=2.7,11.4Hz,1H),3.60(dt,J=2.9,11.8Hz,1H),3.34(dt,J=

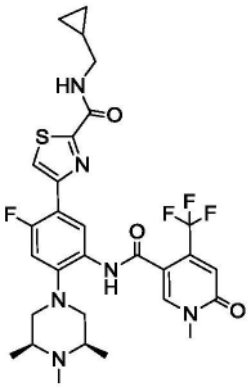
3.8,13.0Hz,1H),2.83(br d,J＝10.4Hz,2H),2.75-2.61(m,2H),2.41-2.27(m,5H),1.36(d,J＝6.7Hz,3H),1.16(br d,J＝5.6Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$604.5。

[3362] 实施例522:N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3363] 

[3364] 向30mL小瓶中加入(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和2-(环丙基甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(37.1mg,0.135mmol)的混合物。然后通过注射器加入1,4-二噁烷(5ml)和磷酸三钾(25.2mg,0.119mmol)的水(0.5ml)溶液,并将小瓶用氩气冲洗10分钟。然后加入双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(6.31mg,8.91μmol)并将反应在微波下在110℃下搅拌1.5小时。真空去除溶剂,将粗物质浓缩到硅藻土上,通过快速色谱[0-30％MeOH/DCM]纯化,得到所需的(S)-N-(5-(6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(28.4mg,0.049mmol,82％产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.46(s,1H),8.31(s,1H),8.25(s,1H),7.81(d,J＝9.78Hz,1H),7.76(d,J＝8.44Hz,1H),7.09(d,J＝12.35Hz,1H),6.94(d,J＝8.68Hz,1H),6.87(s,1H),4.14(d,J＝7.21Hz,2H),3.52(s,3H),2.98-3.09(m,2H),2.83(br.s.,1H),2.72-2.79(m,1H),2.42(t,J＝10.45Hz,1H),2.31-2.38(m,1H),2.18-2.29(m,4H),1.23(s,2H),0.98(d,J＝6.24Hz,3H),0.56(dd,J＝1.59,8.07Hz,2H),0.34(d,J＝4.89Hz,2H);LCMS[M+H]+574.4。

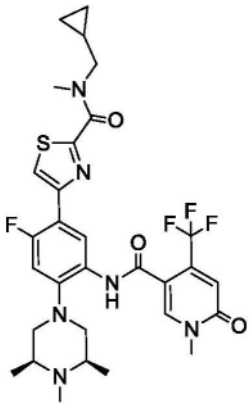
[3365] 实施例523:N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺

[3366] 

[3367] 使用1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸和4-(5-氨基-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-(环丙基甲基)噻唑-2-甲酰胺,根据类似于实施例34的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.55(s,1H),8.86(t,J＝

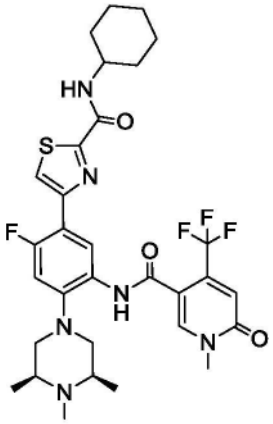
6.1Hz,1H),8.40(s,1H),8.23(d,J＝8.3Hz,1H),8.15(d,J＝2.1Hz,1H),7.07(d,J＝13.1Hz,1H),6.89(s,1H),3.55(s,3H),3.17(t,J＝6.5Hz,2H),3.08(br d,J＝11.0Hz,2H),2.38-2.30(m,2H),2.18(s,3H),1.12-1.05(m,1H),1.00(d,J＝6.1Hz,6H),0.48-0.40(m,2H),0.31-0.22(m,2H);LCMS[M+H]+:621.1。

[3368] 实施例524:N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺

[3369] 

[3370] 使用1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸和4-(5-氨基-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-(环丙基甲基)-N-甲基噻唑-2-甲酰胺,使用类似于实施例482的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.46-9.37(m,1H),8.32-8.20(m,2H),8.07(s,1H),7.05-6.97(m,1H),6.81(s,1H),3.89(br d,J＝6.8Hz,1H),3.52(s,1H),3.46(s,3H),3.33(br d,J＝7.0Hz,1H),3.05(s,2H),3.00(br d,J＝11.0Hz,2H),2.33-2.27(m,2H),2.12(s,3H),1.19-1.12(m,1H),0.95(br d,J＝5.9Hz,6H),0.48-0.34(m,2H),0.28-0.16(m,2H);LCMS[M+H]+:635.1。

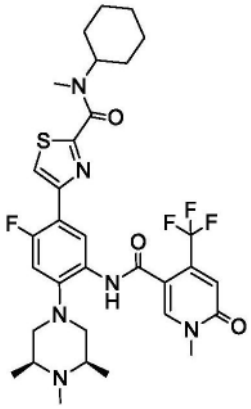
[3371] 实施例525:N-环己基-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺

[3372] 

[3373] 使用1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸和4-(5-氨基-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-环己基噻唑-2-甲酰胺,以类似于实施例482的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.55(s,1H),8.48(d,J＝8.3Hz,1H),8.39(s,1H),8.20(d,J＝8.4Hz,1H),8.14(d,J＝2.1Hz,1H),7.06(d,J＝13.1Hz,1H),6.89(s,1H),3.55(s,3H),3.08(brd,J＝11.2Hz,2H),2.39-2.30(m,2H),2.18(s,3H),1.87-1.78(m,2H),1.73(br d,J＝13.2Hz,2H),1.64-1.56(m,1H),1.45(dq,J＝3.1,12.0Hz,2H),

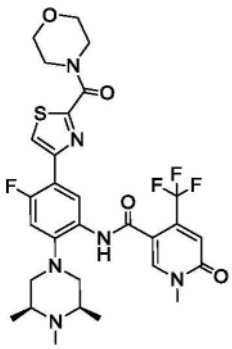
1.36-1.23(m,2H),1.00(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:649.2。

[3374] 实施例526:N-环己基-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺

[3375] 

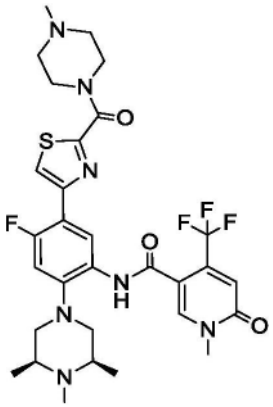
[3376] 使用1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸和4-(5-氨基-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-环己基-N-甲基噻唑-2-甲酰胺,根据类似于实施例482的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.49(br s,1H),8.39-8.29(m,2H),8.13(s,1H),7.15-7.04(m,1H),6.88(s,1H),3.53(s,3H),3.09(br d,J＝10.6Hz,2H),2.37(br t,J＝6.9Hz,2H),2.19(s,3H),1.78(br d,J＝10.9Hz,2H),1.70-1.55(m,4H),1.38(br d,J＝9.8Hz,3H),1.02(br d,J＝6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:663.4。

[3377] 实施例527:N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3378] 

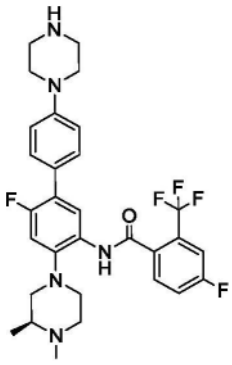
[3379] 使用1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸代替4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸和(4-(5-氨基-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-2-基)(吗啉)甲酮,根据类似于上述实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.50(s,1H),8.39(d,J＝8.3Hz,1H),8.25(s,1H),8.16(d,J＝2.0Hz,1H),7.08(d,J＝13.0Hz,1H),6.89(s,1H),4.36(br s,2H),3.70(br s,6H),3.53(s,3H),3.09(br d,J＝11.0Hz,2H),2.43-2.34(m,3H),2.20(s,3H),1.03(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:637.3。

[3380] 实施例528:N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3381] 

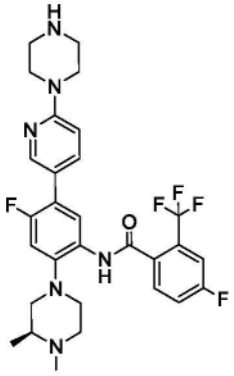
[3382] 使用1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸和(4-(5-氨基-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮,根据类似于上述实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.49(s,1H),8.41(d,J=8.3Hz,1H),8.23(s,1H),8.14(d,J=2.0Hz,1H),7.07(d,J=13.0Hz,1H),6.89(s,1H),4.29(br s,2H),3.68(br s,2H),3.52(s,3H),3.08(br d,J=11.1Hz,2H),2.42(br s,5H),2.20(s,3H),2.20(s,3H),1.03(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:650.3。

[3383] 实施例529:4-氟-N-[4-氟-5-(4-哌嗪-1-基苯基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3384] 

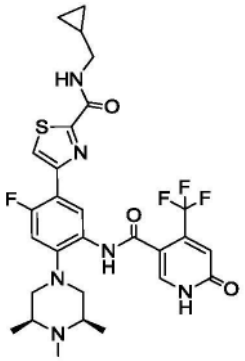
[3385] 向(S)-4-(4'-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2'-氟-5'-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-[1,1'-联苯基]-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(68.4mg,0.102mmol,通过与实施例400类似的方法制备)的DCM(3ml)溶液中加入三氟乙酸(3ml,39.2mmol)。将反应混合物在24℃下搅拌30分钟。后处理和纯化得到标题化合物(58.1mg,0.096mmol,95%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.60(s,1H),7.75-7.83(m,3H),7.69-7.74(m,1H),7.44(d,J=8.80Hz,1H),7.36(d,J=7.95Hz,2H),7.00-7.07(m,3H),6.88-6.97(m,1H),3.09-3.14(m,4H),3.09-3.14(m,4H),2.98-3.08(m,4H),2.84-2.89(m,6H),2.74-2.81(m,1H),2.43(t,J=10.51Hz,1H),2.27-2.34(m,1H),2.19(s,4H),0.98(d,J=6.24Hz,3H);LCMS[M+H]+574.4。

[3386] 实施例530:4-氟-N-[4-氟-5-(6-哌嗪-1-基吡啶-3-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3387] 

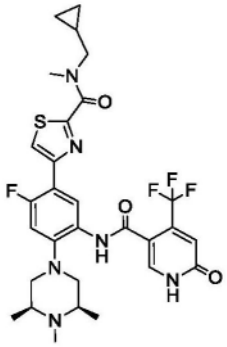
[3388] 向(S)-4-(5-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟-5-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(69.9mg,0.104mmol,通过与实施例400类似的方法制备)的DCM(3ml)溶液中加入TFA(3ml,39.2mmol)。将反应混合物在24℃下搅拌30分钟。标准后处理和纯化得到标题化合物(47.7mg,0.081mmol,79％产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.63(s,1H),8.25(s,1H),7.75-7.83(m,3H),7.72(dt,J＝1.96,8.30Hz,1H),7.65(d,J＝8.80Hz,1H),7.07(d,J＝12.35Hz,1H),6.90(d,J＝8.93Hz,1H),3.43-3.48(m,4H),3.02(dd,J＝10.94,18.28Hz,2H),2.72-2.86(m,7H),2.43(t,J＝10.51Hz,1H),2.27-2.34(m,1H),2.19(s,4H),0.98(d,J＝6.24Hz,3H);LCMS[M+H]+575.4。

[3389] 实施例531:N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺

[3390] 

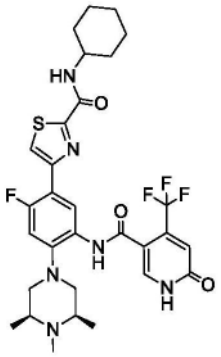
[3391] 由4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸和4-(5-氨基-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-(环丙基甲基)噻唑-2-甲酰胺,以类似于实施例482的方式制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.54(s,1H),8.86(t,J＝6.0Hz,1H),8.20(d,J＝8.6Hz,1H),8.14(d,J＝2.1Hz,1H),8.01(s,1H),7.06(d,J＝13.1Hz,1H),6.75(s,1H),3.17(t,J＝6.5Hz,3H),3.08(br d,J＝11.1Hz,2H),2.37-2.27(m,3H),2.19(s,3H),1.24(s,1H),1.01(d,J＝6.1Hz,6H),0.47-0.42(m,2H),0.29-0.24(m,2H);LCMS[M+H]+:607.0。

[3392] 实施例532:N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺

[3393] 

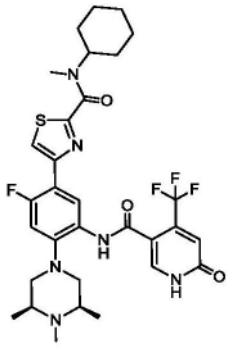
[3394] 使用4-(5-氨基-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-(环丙基甲基)-N-甲基噻唑-2-甲酰胺和4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸,根据类似于实施例482的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.43-9.32(m,1H),8.32-8.23(m,1H),8.06(d,J=1.8Hz,1H),7.86(br s,1H),7.04-6.93(m,1H),6.62(br s,1H),3.90(d,J=7.0Hz,1H),3.53(s,1H),3.34(br d,J=6.8Hz,1H),3.05(s,2H),3.00(br d,J=10.1Hz,2H),2.31-2.25(m,2H),2.13(s,3H),1.17(s,1H),0.95(d,J=6.1Hz,6H),0.46-0.35(m,2H),0.27-0.17(m,2H);LCMS[M+H]+:621.6。

[3395] 实施例533:N-环己基-4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺

[3396] 

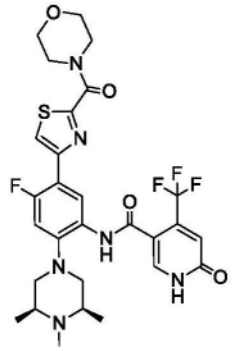
[3397] 由4-(5-氨基-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-环己基噻唑-2-甲酰胺和4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸,根据类似于实施例482的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.41(br s,1H),8.41(d,J=8.6Hz,1H),8.12(d,J=8.4Hz,1H),8.05(d,J=2.1Hz,1H),7.96(s,1H),6.97(d,J=13.1Hz,1H),6.61(br s,1H),3.70(dtd,J=3.7,7.7,15.1Hz,1H),3.00(br d,J=10.9Hz,3H),2.29-2.21(m,2H),2.12(s,3H),1.79-1.72(m,2H),1.66(br d,J=13.0Hz,2H),1.58-1.50(m,1H),1.44-1.33(m,2H),1.29-1.15(m,4H),1.10-1.03(m,1H),0.93(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:635.2。

[3398] 实施例534:N-环己基-4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺

[3399] 

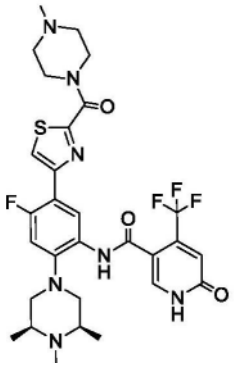
[3400] 由4-(5-氨基-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-N-环己基-N-甲基噻唑-2-甲酰胺和4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸,根据类似于实施例482的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.52(s,1H),8.34-8.25(m,1H),8.13(s,1H),7.95-7.86(m,1H),7.12-7.02(m,1H),6.76(s,1H),5.23-5.09(m,1H),4.40-4.29(m,1H),3.39(s,1H),3.08(br d,J=10.9Hz,2H),2.94(s,2H),2.36(br dd,J=3.4,6.7Hz,2H),2.20(s,3H),1.79(br d,J=10.9Hz,2H),1.73-1.54(m,5H),1.46-1.29(m,3H),1.24(s,1H),1.02(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:649.4。

[3401] 实施例535:N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3402] 

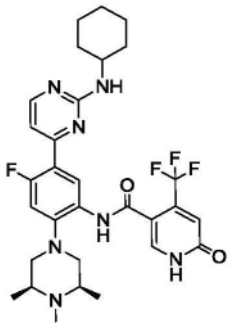
[3403] 由(4-(5-氨基-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-2-基)(吗啉)甲酮和4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸,根据类似于实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.65-12.42(m,1H),9.55(s,1H),8.36(d,J=8.4Hz,1H),8.15(d,J=2.1Hz,1H),7.86(s,1H),7.06(d,J=13.1Hz,1H),6.79(s,1H),4.39(br s,2H),3.71(br s,6H),3.09(br d,J=10.9Hz,2H),2.41-2.33(m,2H),2.21(s,3H),1.03(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:623.5。

[3404] 实施例536:N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3405] 

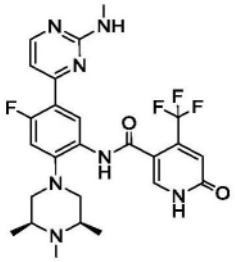
[3406] 由(4-(5-氨基-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-2-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮和4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸,以类似于实施例482的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.50(br s,1H),8.40(br d,J=8.3Hz,1H),8.14(d,J=1.6Hz,1H),7.87(s,1H),7.07(d,J=13.0Hz,1H),6.73(br s,1H),4.32(br s,2H),3.69(br s,2H),3.08(br d,J=11.0Hz,2H),2.43(br s,4H),2.38(br d,J=6.6Hz,2H),2.22(br s,6H),1.04(d,J=6.0Hz,7H);LCMS[M+H]+:636.5。

[3407] 实施例537:N-[5-[2-(环己基氨基)嘧啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3408] 

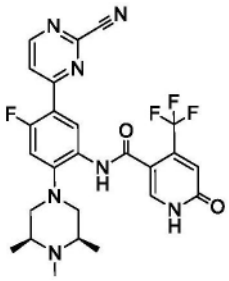
[3409] 在N,N-二甲基甲酰胺(520μl)中溶解N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(106mg,0.130mmol,实施例384中所述的制剂)。在室温下向该溶液中加入(4-溴嘧啶-2-基)环己胺(33.3mg,0.130mmol),LiCl(16.53mg,0.390mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(5.02mg,7.15μmol)。然后将其在120℃的温度下微波加热3小时。将反应混合物用水淬灭,然后用DCM萃取。浓缩分离的有机层,用柱色谱纯化。通过Biotage柱(100-0%,CH_2Cl_2:10%MeOH的CH_2Cl_2+NH_4Ac溶液;在10分钟内并使用KP-SIL 10g柱等度5分钟[新isolera 2.3]。收集20%CH_2Cl_2)进行纯化,以得到冻干1天的纯产物。存在几种杂质,因此决定在脱保护后通过制备型HPLC纯化。将产物溶于2mL DCM中,并加入三氟乙酸(995μl,12.99mmol)。将紫色溶液搅拌1小时,蒸发溶剂。通过制备型HPLC纯化产物,以得到标题化合物(4.3mg,6%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.56(s,1H),8.24(d,J=5.3Hz,1H),7.91(s,1H),7.06-6.99(m,2H),6.92(s,1H),3.86(s,1H),3.15(s,1H),2.68-2.54(m,4H),2.40(s,3H),2.04(d,J=9.9Hz,2H),1.78(d,J=13.6Hz,2H),1.66(d,J=13.0Hz,1H),1.46(dd,J=25.1,12.5Hz,2H),1.34-1.24(m,3H),1.18(d,J=5.6Hz,6H);LCMS[M+1]$^+$=602.7。

[3410] 实施例538:N-[4-氟-5-[2-(甲基氨基)嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3411] 

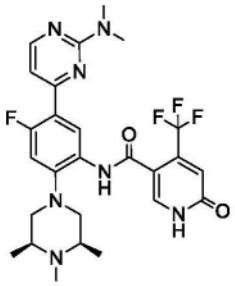
[3412] 使用4-溴-N-甲基嘧啶-2-胺和N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺,以类似于上述实施例537的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.53(s,1H),8.27(d,J=5.2Hz,1H),7.94(s,1H),7.06(dd,J=5.1,1.7Hz,1H),7.03(d,J=13.1Hz,1H),6.92(s,1H),3.19(s,2H),2.98(s,3H),2.69(s,2H),2.45(s,2H),1.20(s,6H);LCMS[M+1]$^{+}$=534.6。

[3413] 实施例539:N-[5-(2-氰基嘧啶-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3414] 

[3415] 使用4-溴嘧啶-2-甲腈和N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺,以类似于上述实施例537的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ9.72(s,1H),9.00(d,J=5.5Hz,1H),8.28(d,J=8.2Hz,1H),8.13(d,J=5.0Hz,1H),7.08(d,J=13.9Hz,1H),6.82(s,1H),3.23(d,J=10.9Hz,2H),2.55(d,J=11.1Hz,2H),2.34(s,2H),2.19(s,4H),1.01(d,J=5.9Hz,6H);^{19}F NMR(471MHz,DMSO)δ-61.26(s),-114.60(s);LCMS HSS[M+1]$^{+}$=530.5。

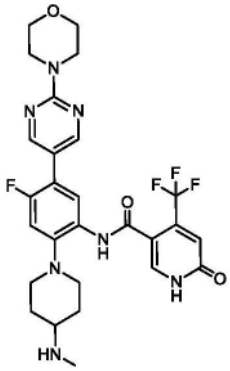
[3416] 实施例540:N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3417] 

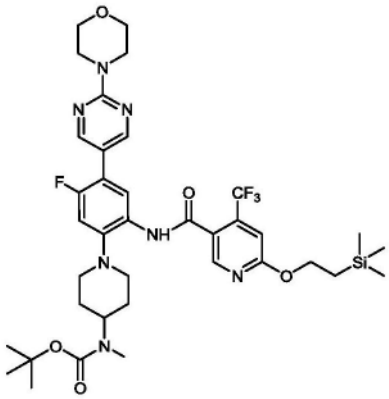
[3418] 使用4-溴-N,N-二甲基嘧啶-2-胺和N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺,以类似于上述实施例537的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.60(d,J=8.1Hz,1H),8.32(d,J=5.3Hz,1H),7.93(s,1H),7.05(dd,J=5.2,2.0Hz,1H),7.00(d,J=

13.2Hz,1H),6.91(s,1H),3.23(s,6H),3.16(d,J＝11.2Hz,2H),2.63(t,J＝11.2Hz,2H),2.56(d,J＝6.2Hz,2H),2.37(s,3H),1.17(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+1]$^{+}$＝590.6。

[3419] 实施例541:N-[4-氟-2-[4-(甲基氨基)哌啶-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

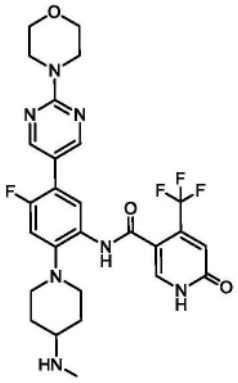
[3420] 

[3421] 步骤1:(1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰氨基)苯基)哌啶-4-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[3422] 

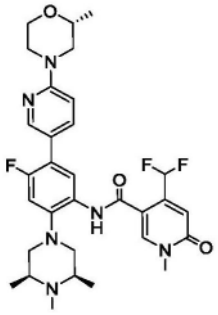
[3423] 在0℃下,向(1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)哌啶-4-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.623g,1.280mmol,由与上文实施例类似的3步骤制备,从甲基(哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯和1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯开始),4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.512g,1.664mmol)的乙酸乙酯(EtOAc)(15ml)溶液中加入4-甲基吗啉(0.422ml,3.84mmol)。将反应混合物搅拌15分钟,然后滴加丙基膦酸酐溶液(2.287ml,3.84mmol)。将反应混合物在0℃下进一步搅拌1小时并在室温下再搅拌5小时。标准后处理和用硅胶色谱纯化,得到标题化合物(1.08g,84%产率)。LCMS[M+H]+＝776.5。

[3424] 步骤2:N-[4-氟-2-[4-(甲基氨基)哌啶-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3425] 

[3426] 向(1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-(4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰氨基)苯基)哌啶-4-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.0756g,1.081mmol)的DCM(3mL)溶液中加入TFA(3ml,39.2mmol)。将反应混合物在24℃下搅拌30分钟。在真空下去除TFA和溶剂,并通过快速色谱[0-30％MeOH/DCM]纯化产物,以得到N-(4-氟-2-(4-(甲氨基)哌啶-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的TFA盐。将产物溶解在MeOH中,并以捕获和洗脱方法通过PoraPak Rxn CX(20cc-2g)柱。将柱用MeOH洗涤,然后将产物的MeOH溶液加入到柱上。将柱用MeOH(2×20mL)冲洗,然后用10mL(NH_3以7N在MeOH中)在40mL MeOH中的溶液冲洗,以释放标题化合物的游离碱(228.9mg,0.338mmol,31.3％产率),作为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.43(s,1H),8.52(d,J＝0.86Hz,2H),7.95(s,1H),7.81(d,J＝8.56Hz,1H),7.09(d,J＝12.35Hz,1H),6.73(s,1H),3.74-3.78(m,4H),3.65-3.70(m,4H),3.11(d,J＝11.74Hz,2H),2.66(t,J＝11.19Hz,2H),2.42-2.48(m,1H),2.31(s,3H),1.88(d,J＝14.55Hz,2H),1.44(d,J＝10.15Hz,2H);LCMS[M+H]+576.5。

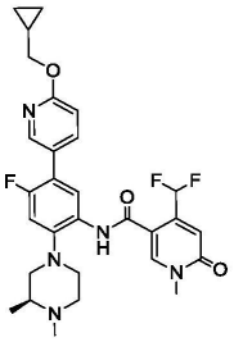
[3427] 实施例542:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3428] 

[3429] 在室温下,向4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(6-((R)-2-甲基吗啉)吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(41.8mg,0.071mmol)和碳酸铯(25.6mg,0.079mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(4ml)悬浮液中加入碘甲烷(4.90μl,0.079mmol)并将反应混合物搅拌2小时。然后将反应混合物倒入水中,用DCM萃取产物。将有机相用$MgSO_4$干燥。过滤并蒸发溶剂后,将产物溶解在MeOH中,并以捕获和洗脱方法通过PoraPak Rxn CX(20cc-2g)柱。将柱用MeOH洗涤,然后将产物的MeOH溶液加入到柱上。将柱用MeOH(2×20mL)冲洗,然后用10mL(NH_3以7N在MeOH中)在40mL MeOH中的溶液冲洗,以释放4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(6-((R)-2-甲基吗啉)吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺的游离碱(36.2mg,

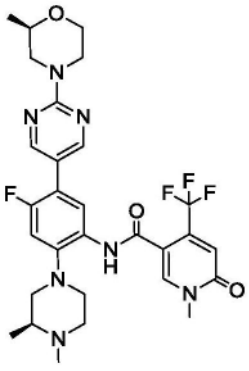
80％产率)，为灰白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.46(s,1H),8.35(s,1H),8.26(s,1H),7.64-7.70(m,2H),7.33(t,J＝54.50Hz,1H),7.03(d,J＝12.47Hz,1H),6.94(d,J＝8.93Hz,1H),6.64(s,1H),4.18(d,J＝12.47Hz,1H),4.08(d,J＝12.84Hz,1H),3.92(dd,J＝2.45,11.49Hz,1H),3.56(dd,J＝2.51,11.07Hz,2H),3.52(s,3H),3.02(d,J＝10.88Hz,2H),2.84(dt,J＝3.42,12.35Hz,1H),2.35(d,J＝6.24Hz,2H),2.19(s,3H),1.17(d,J＝6.24Hz,4H),1.00(d,J＝6.11Hz,6H)；LCMS[M]+599.6。

[3430] 实施例543:N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3431] 

[3432] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和2-(环丙基甲氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶(37.1mg,0.135mmol)，根据类似于实施例217的方法得到标题化合物(28.4mg,0.049mmol,82％产率)，为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.46(s,1H),8.31(s,1H),8.25(s,1H),7.81(d,J＝9.78Hz,1H),7.76(d,J＝8.44Hz,1H),7.09(d,J＝12.35Hz,1H),6.94(d,J＝8.68Hz,1H),6.87(s,1H),4.14(d,J＝7.21Hz,2H),3.52(s,3H),2.98-3.09(m,2H),2.83(br.s.,1H),2.72-2.79(m,1H),2.42(t,J＝10.45Hz,1H),2.31-2.38(m,1H),2.18-2.29(m,4H),1.23(s,2H),0.98(d,J＝6.24Hz,3H),0.56(dd,J＝1.59,8.07Hz,2H),0.34(d,J＝4.89Hz,2H)；LCMS[M+H]+574.4。

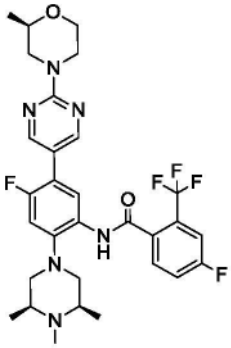
[3433] 实施例544:N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3434] 

[3435] 使用粗品(R)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.15mmol×2)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(38mg,0.075mmol)，通过类似于实施例100的方法制备标题化合物(灰白色固体，16.4mg,35％)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.56(s,2H),8.27(s,1H),7.91(d,J＝8.2Hz,

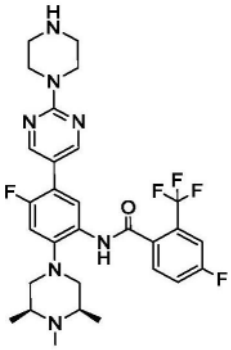
1H),7.12(d,J＝12.1Hz,1H),6.95(s,1H),4.65-4.54(m,2H),3.99(dd,J＝2.5,11.6Hz,1H),3.67(s,3H),3.65-3.59(m,2H),3.17-3.03(m,3H),3.02-2.87(m,2H),2.73(dd,J＝10.5,13.3Hz,1H),2.59(br t,J＝10.6Hz,2H),2.47(br s,1H),2.41(br s,3H),1.25(d,J＝6.2Hz,3H),1.15(br d,J＝6.1Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$604.4。

[3436] 实施例545:4-氟-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3437] 

[3438] 使用粗(R)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(57mg,89%纯度,0.1mmol),通过类似于实施例31的方法制备标题化合物(甲酸盐,灰白色固体,44.0mg,67%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.57(s,2H),8.44(br s,1H),8.06(d,J＝8.2Hz,1H),7.81(dd,J＝5.3,8.4Hz,1H),7.67(dd,J＝2.2,9.0Hz,1H),7.58(dt,J＝2.3,8.3Hz,1H),7.20(d,J＝11.7Hz,1H),4.66-4.55(m,2H),3.99(dd,J＝3.1,11.5Hz,1H),3.68-3.59(m,2H),3.30-3.19(m,4H),3.18-3.05(m,1H),2.97-2.86(m,2H),2.82-2.77(m,3H),2.74(dd,J＝10.5,13.1Hz,1H),1.37(dd,J＝1.5,6.1Hz,6H),1.25(d,J＝6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$605.4。

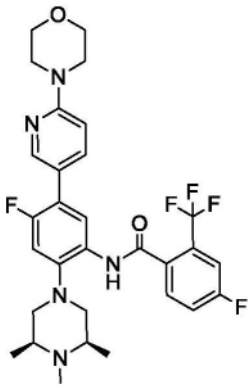
[3439] 实施例546:4-氟-N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3440] 

[3441] 使用2-(4-Boc-哌嗪)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(78mg,0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(57mg,89%纯度,0.1mmol),通过类似于实施例400的方法制备中间体4-(5-(2-氟-5-(4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氨基)-4-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(深棕色固体)。LCMS[M+H]$^+$690.4。将固体重新溶解在DCM(5mL)中并用TFA(0.31mL)处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜。去除溶剂后,通过制备型HPLC和Biotage Isolute SCX-2柱纯化残余物,以得到标题化合物,为米色固体(49.0mg,2步为81%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-

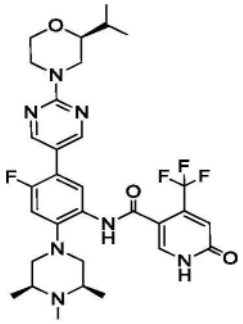
d4)δ＝8.56(s,2H),8.02(d,J＝8.2Hz,1H),7.78(dd,J＝5.3,8.4Hz,1H),7.66(dd,J＝2.3,9.0Hz,1H),7.57(dt,J＝2.2,8.2Hz,1H),7.11(d,J＝12.0Hz,1H),3.88(br s,4H),3.06(br d,J＝11.2Hz,2H),2.93(br s,4H),2.62(br t,J＝11.2Hz,2H),2.51-2.41(m,2H),2.34(s,3H),1.16(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$590.4。

[3442] 实施例547:4-氟-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3443] 

[3444] 使用4-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-2-基]-吗啉(58mg,0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(57mg,89％纯度,0.1mmol),以类似于实施例400的方法制备标题化合物(甲酸盐,浅米色固体,57.1mg,88％)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.42(br s,1H),8.35(s,1H),8.07(d,J＝8.2Hz,1H),7.85-7.77(m,2H),7.67(br d,J＝8.8Hz,1H),7.58(br t,J＝7.9Hz,1H),7.20(d,J＝11.9Hz,1H),6.94(br d,J＝8.9Hz,1H),3.87-3.78(m,4H),3.56(br s,4H),3.42(br s,2H),3.30(br d,J＝12.8Hz,2H),3.00(br d,J＝10.5Hz,2H),2.89(s,3H),1.42(br d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$590.4。

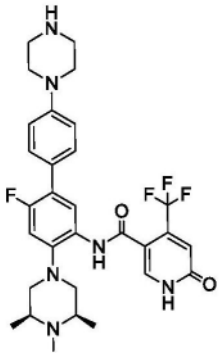
[3445] 实施例548:N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-丙-2-基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3446] 

[3447] 使用粗品(S)-(2-(2-异丙基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50.5mg,0.1mmol),以类似于实施例29的方法制备标题化合物(米色固体,30.8mg,49％)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ＝8.69(br s,1H),8.56(s,2H),8.45(br d,J＝7.9Hz,1H),7.86(s,1H),7.06-6.97(m,2H),4.67(br d,J＝13.0Hz,1H),4.56(br d,J＝13.2Hz,1H),4.03(dd,J＝2.5,11.4Hz,1H),3.62(dt,J＝2.6,11.6Hz,1H),3.22-3.04(m,2H),2.89-2.76(m,3H),2.73-2.58(m,2H),2.41-2.25(m,5H),1.81(qd,J＝6.8,13.5Hz,1H),1.14(br

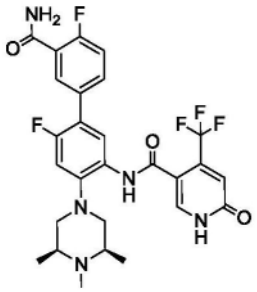
d,J＝5.7Hz,6H),1.04(d,J＝6.8Hz,3H),1.02(d,J＝6.8Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$632.6。

[3448] 实施例549:N-[4-氟-5-(4-哌嗪-1-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3449] 

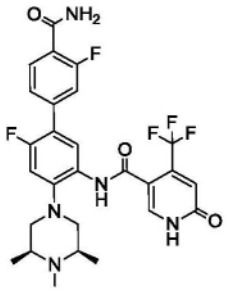
[3450] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(207mg,0.342mmol)和4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]四氢-1(2H)-吡嗪羧酸叔丁酯(211mg,0.543mmol),根据类似于实施例39的方法,以得到中间体4-(2'-氟-5'-(4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺基)-4'-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯,使用TFA和DCM根据上文的方法将其去保护,以得到标题化合物(18.2mg,66.3%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.44(s,1H),7.92(s,1H),7.75(d,J＝8.56Hz,1H),7.35(d,J＝7.83Hz,2H),6.96-7.03(m,3H),6.78(s,1H),3.08-3.14(m,4H),3.00(d,J＝10.88Hz,2H),2.83-2.89(m,4H),2.45(t,J＝10.94Hz,2H),2.30-2.38(m,2H),2.19(s,3H),1.01(d,J＝6.11Hz,6H);LCMS[M+H]+587.4。

[3451] 实施例550:N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3452] 

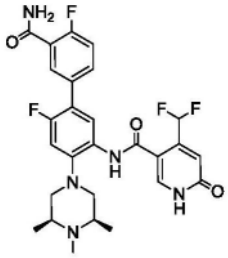
[3453] 使用3-氨基甲酰基-4-氟苯硼酸,使用类似于实施例100中所用的方法制备标题化合物,以得到标题化合物(TFA盐),为白色固体(43mg,0.060mmol,98%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.85(s,1H),7.85-7.82(m,1H),7.80(d,J＝8.2Hz,1H),7.60-7.50(m,1H),7.18(dd,J＝8.7,10.6Hz,1H),7.02(d,J＝11.7Hz,1H),6.79-6.74(m,1H),3.39-3.30(m,2H),3.24(br d,J＝13.1Hz,2H),2.84(s,3H),2.81-2.73(m,2H),1.29(d,J＝6.5Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$564。

[3454] 实施例551:N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3455] 

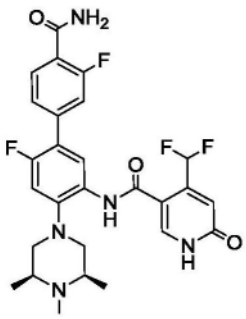
[3456] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(62mg,0.102mmol)和96%的4-氨基甲酰基-3-氟苯硼酸(28.1mg,0.154mmol),根据类似于实施例100的方法,在中间体脱保护后得到标题化合物,为白色固体(53mg,最后一步产率为99%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.92(s,1H),7.90(d,J=8.1Hz,1H),7.81(t,J=7.9Hz,1H),7.39(d,J=8.1Hz,1H),7.34(d,J=12.2Hz,1H),7.09(d,J=11.9Hz,1H),6.85-6.82(m,1H),3.45-3.37(m,2H),3.31(br d,J=13.1Hz,2H),2.89(s,3H),2.88-2.79(m,2H),1.35(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]$^{+}$564。

[3457] 实施例552:N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3458] 

[3459] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(60mg,0.102mmol,实施例397中所示的制剂)和97%的3-氨基甲酰基-4-氟苯硼酸(28.0mg,0.153mmol),以类似于实施例100的方法,在甲硅烷氧基中间体的脱保护后得到标题化合物(TFA盐),为白色固体(61mg,0.075mmol,95%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.96(s,1H),7.89(br d,J=6.0Hz,1H),7.70(d,J=8.2Hz,1H),7.66-7.61(m,1H),7.32-7.08(m,2H),7.05(d,J=11.7Hz,1H),6.72-6.67(m,1H),3.42-3.34(m,2H),3.31(br d,J=13.3Hz,2H),2.88(s,3H),2.86-2.78(m,2H),1.34(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]$^{+}$546。

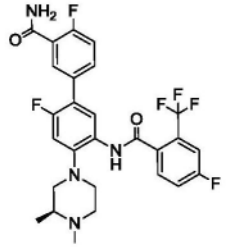
[3460] 实施例553:N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3461] 

[3462] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-

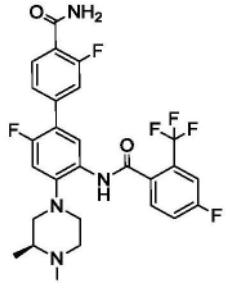
6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(60mg,0.102mmol)和96%的4-氨基甲酰基-3-氟苯硼酸(28.0mg,0.153mmol),以类似于实施例100的方法制备标题化合物。用TFA脱保护,得到产物(TFA盐),为灰白色固体(66.8mg,0.082mmol,95%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.99(s,1H),7.82(t,J=8.0Hz,1H),7.76(d,J=8.1Hz,1H),7.40(d,J=8.2Hz,1H),7.37-7.11(m,2H),7.08(d,J=12.0Hz,1H),6.72(s,1H),3.45-3.37(m,2H),3.34(br d,J=13.3Hz,2H),2.91(s,3H),2.89-2.83(m,2H),1.36(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$546。

[3463] 实施例554:2-氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[3464] 

[3465] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(62mg,0.126mmol)和97%的3-氨基甲酰基-4-氟苯硼酸(34.6mg,0.189mmol),以类似于实施例400的方法得到标题化合物,将其分离为非常浅黄色的泡沫状粉末(45.7mg,0.079mmol,62.6%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.07(d,J=8.2Hz,1H),8.02(br d,J=6.1Hz,1H),7.79(dd,J=5.4,8.4Hz,1H),7.77-7.71(m,1H),7.66(dd,J=2.3,9.0Hz,1H),7.60-7.53(m,1H),7.34(dd,J=8.7,10.6Hz,1H),7.13(d,J=12.0Hz,1H),3.14(br dd,J=1.9,11.4Hz,1H),3.10-3.04(m,1H),3.00-2.95(m,1H),2.92(br d,J=13.8Hz,1H),2.59(t,J=10.9Hz,1H),2.49(dt,J=2.6,11.2Hz,1H),2.35(s,3H),1.13(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$551。

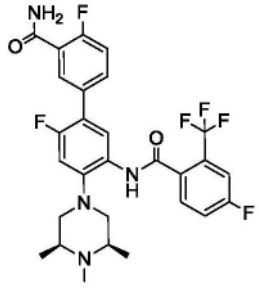
[3466] 实施例555:2-氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[3467] 

[3468] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(62mg,0.126mmol)和96%的4-氨基甲酰基-3-氟苯硼酸(34.6mg,0.189mmol),以类似于实施例400的方法得到标题化合物,为灰白色泡沫状粉末(41mg,0.071mmol,56.2%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.09(d,J=8.2Hz,1H),7.93(t,J=8.0Hz,1H),7.82-7.76(m,1H),7.66(dd,J=2.2,9.0Hz,1H),7.57(dt,J=2.3,8.3Hz,1H),7.52(br d,J=8.2Hz,1H),7.47(br d,J=12.3Hz,1H),7.14(d,J=12.2Hz,1H),3.16(br dd,J=1.7,11.4Hz,1H),3.11(br d,J=11.6Hz,1H),3.01-2.96(m,1H),2.95-2.90(m,1H),2.59(t,J=10.9Hz,1H),2.49(dt,J=2.7,11.2Hz,1H),2.37(brd,J=2.9Hz,1H),2.35(s,3H),1.14(d,

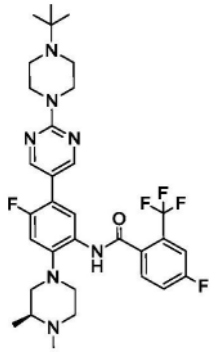
J＝6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$551。

[3469] 实施例556:2-氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[3470] 

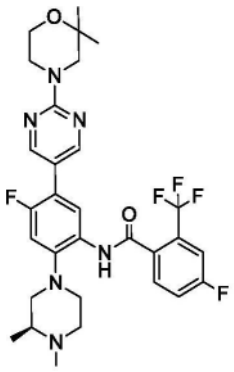
[3471] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(31mg,0.061mmol)和97％的3-氨基甲酰基-4-氟苯硼酸(16.80mg,0.092mmol),以类似于实施例100的方法得到标题化合物,分离出白色蓬松粉末(25.9mg,0.044mmol,产率71.2％)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.94(d,J＝8.2Hz,1H),7.91-7.88(m,1H),7.69-7.60(m,2H),7.54(dd,J＝2.3,9.0Hz,1H),7.45(dt,J＝2.4,8.3Hz,1H),7.23(dd,J＝8.6,10.7Hz,1H),7.02-6.94(m,1H),2.97(br d,J＝11.4Hz,2H),2.52(t,J＝11.2Hz,2H),2.39-2.30(m,2H),2.22(s,3H),1.05(d,J＝6.4Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$565。

[3472] 实施例557:N-[5-[2-(4-叔丁基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3473] 

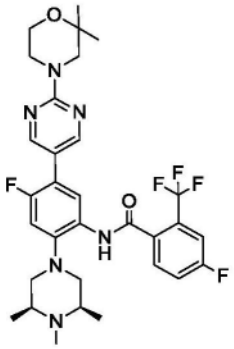
[3474] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(633mg,4mmol)和1-叔丁基哌嗪(0.64mL,4.4mmol)的混合物的EtOH(8mL)溶液中加入三乙胺(0.84mL,6mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌1小时。去除溶剂,将残余物在高真空下干燥,以得到粗品(2-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸,为浅米色固体(1.361g,77％纯度,假设完全转换)。LCMS[M+H]$^+$265.32。使用粗品(2-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(57mg,86％纯度,0.1mmol),使用类似于实施例400的方法制备标题化合物(二甲酸盐,浅棕色固体,56.7mg,78％)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.64(s,2H),8.43(br s,2H),8.07(d,J＝8.2Hz,1H),7.82(dd,J＝5.3,8.4Hz,1H),7.67(dd,J＝2.0,9.0Hz,1H),7.58(dt,J＝2.1,8.2Hz,1H),7.22(d,J＝11.7Hz,1H),4.21(br s,4H),3.48-3.36(m,5H),3.26(br t,J＝9.0Hz,2H),3.21-3.03(m,3H),2.96-2.84(m,1H),2.81-2.73(m,3H),1.47(s,9H),1.34(br d,J＝6.5Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$632.4。

[3475] 实施例558:N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3476] 

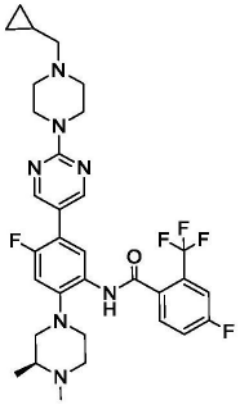
[3477] 使用粗品(2-(2,2-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(57mg,纯度86%,0.1mmol),根据类似于实施例400的方法制备标题化合物(甲酸盐,灰白色固体,35.1mg,54%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.53(s,2H),8.42(br s,1H),8.03(br d,J=8.2Hz,1H),7.80(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.67-7.62(m,1H),7.56(br t,J=8.2Hz,1H),7.18(d,J=11.9Hz,1H),3.82(br dd,J=4.2,15.8Hz,4H),3.71(s,2H),3.48-3.38(m,1H),3.28-3.22(m,2H),3.21-3.05(m,3H),2.90(br s,1H),2.80(br s,3H),1.38-1.30(m,3H),1.24(s,6H);LCMS[M+H]$^+$605.3。

[3478] 实施例559:N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3479] 

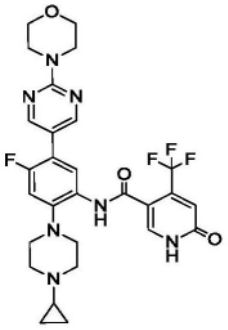
[3480] 使用粗品(2-(2,2-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和(N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(57mg,89%纯度,0.1mmol),以类似于实施例400的方法制备标题化合物(甲酸盐,米色固体,26.4mg,40%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.54(s,2H),8.36(br s,1H),8.04(d,J=8.2Hz,1H),7.80(dd,J=5.3,8.5Hz,1H),7.66(dd,J=2.1,9.0Hz,1H),7.57(dt,J=2.2,8.3Hz,1H),7.19(d,J=11.9Hz,1H),3.88-3.77(m,4H),3.72(s,2H),3.30-3.24(m,4H),2.97-2.85(m,2H),2.81(br s,3H),1.37(br d,J=6.2Hz,6H),1.25(s,6H);LCMS[M+H]$^+$619.4。

[3481] 实施例560:N-[5-[2-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3482] 

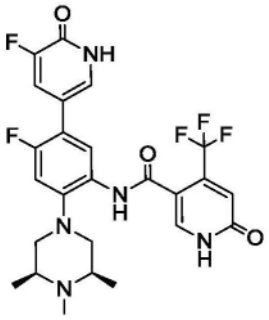
[3483] 向2-氯嘧啶-5-硼酸(633mg,4mmol)和1-(环丙基甲基)哌嗪(0.62mL,4.4mmol)的混合物的EtOH(8mL)溶液中加入三乙胺(0.84mL,6mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌1小时。去除溶剂,将残余物在高真空下干燥,以得到粗品(2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸,为黄色固体(1.458g,72%纯度,假设完全转换)。LCMS[M+H]$^+$263.4。使用粗品(2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(57mg,86%纯度,0.1mmol),以类似于实施例40的方法制备标题化合物(二甲酸盐,米色固体,45.9mg,63%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.62(s,2H),8.46(br s,2H),8.05(d,J=8.1Hz,1H),7.81(dd,J=5.4,8.2Hz,1H),7.65(d,J=8.6Hz,1H),7.57(t,J=8.2Hz,1H),7.21(d,J=11.7Hz,1H),4.19(br s,4H),3.56-3.44(m,1H),3.41-3.34(m,4H),3.30-3.25(m,3H),3.23-3.14(m,2H),3.04(br d,J=6.6Hz,3H),2.97(br d,J=10.5Hz,1H),2.83(br s,3H),1.43-1.32(m,3H),1.16(br s,1H),0.81-0.73(m,2H),0.47-0.40(m,2H);LCMS[M+H]$^+$630.4。

[3484] 实施例561:N-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3485] 

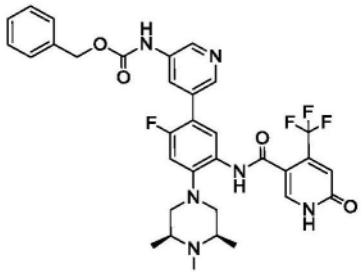
[3486] 使用4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(65.3mg,0.212mmol)和2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(65.1mg,0.163mmol)并将N-(2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺中间体脱保护,通过类似于实施例541的顺序,标题化合物TFA盐(24.0mg,最后一步产率为95%)分离为浅棕色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.65(s,1H),8.54(s,2H),7.99(br s,1H),7.88(d,J=8.31Hz,1H),7.21(d,J=11.98Hz,1H),6.84(s,1H),3.78-3.74(m,4H),3.70-3.66(m,4H),3.57(br s,2H),3.34(br s,4H),2.99(br s,2H),2.89(br s,1H),0.99(brs,2H),0.85(br d,J=5.01Hz,2H);LCMS[M+H]+588.4。

[3487] 实施例562:N-[4-氟-5-(5-氟-6-氧代-1H-吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3488] 

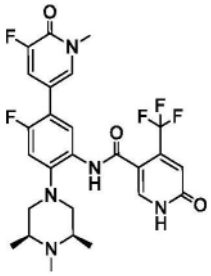
[3489] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol)和(5-氟-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)硼酸,以类似于实施例39的方法得到标题化合物(19mg,74%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.03-7.94(m,1H),7.91-7.84(m,1H),7.75-7.65(m,1H),7.55-7.49(m,1H),7.15-7.06(m,1H),6.99-6.91(m,1H),3.15-3.04(m,2H),2.73-2.60(m,4H),2.50-2.40(m,3H),1.25-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+538.5。

[3490] 实施例563:N-[5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]吡啶-3-基]氨基甲酸苄酯

[3491] 

[3492] 以N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(70mg,0.116mmol)和5-(苄氧基羰基氨基)吡啶-3-硼酸频哪醇酯(61.4mg,0.173mmol)开始,根据类似于实施例39的顺序得到标题化合物(14mg,61%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.83-8.57(m,1H),8.53-8.32(m,1H),8.29-8.11(m,1H),8.08-7.87(m,2H),7.51-7.31(m,5H),7.20-7.04(m,1H),7.02-6.85(m,1H),5.35-5.17(m,2H),3.19-3.00(m,2H),2.84-2.51(m,4H),2.50-2.26(m,3H),1.31-1.04(m,6H);LCMS[M+H]+653.4。

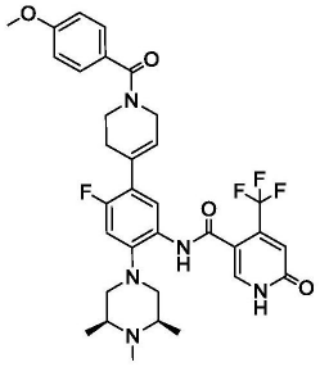
[3493] 实施例564:N-[4-氟-5-(5-氟-1-甲基-6-氧代吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3494] 

[3495] 在室温下,将在实施例562的制备中作为中间体获得的N-(4-氟-5-(5-氟-1-甲基-

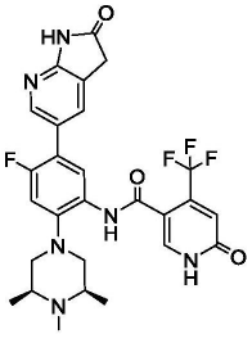
6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺用碳酸铯(18.90mg,0.058mmol)和碘甲烷(5.42μl,0.087mmol)的DMF(1.5ml)溶液处理。纯化N-(4-氟-5-(5-氟-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺,使用标准条件脱保护,得到标题化合物(9mg,44%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.97(s,1H),7.87(d,J=8.3Hz,1H),7.77(s,1H),7.62(br d,J=10.6Hz,1H),7.10(d,J=12.1Hz,1H),6.92(s,1H),3.74-3.66(m,3H),3.19-3.12(m,2H),2.92(br s,2H),2.77-2.70(m,2H),2.59(br s,3H),1.29-1.23(m,6H);LCMS[M+H]+552.5。

[3496] 实施例565:N-[4-氟-5-[1-(4-甲氧基苯甲酰)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3497] 

[3498] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和99%的4-甲氧基苯甲酰氯(8.55μl,0.062mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物,为白色粉末(23mg,58%)。^{1}HNMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.91-7.78(m,1H),7.76-7.59(m,1H),7.42-7.27(m,2H),6.96-6.89(m,2H),6.89-6.84(m,1H),6.83-6.79(m,1H),6.12-5.64(m,1H),4.32-3.99(m,2H),3.98-3.67(m,4H),3.66-3.52(m,1H),3.00-2.87(m,2H),2.65-2.42(m,6H),2.37-2.27(m,3H),1.08(br d,J=4.9Hz,6H);LCMS[M+H]+642.5。

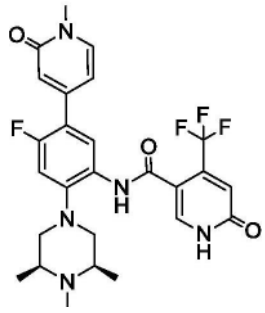
[3499] 实施例566:N-[4-氟-5-(2-氧代-1,3-二氢吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3500] 

[3501] 使用5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1h-吡咯并[2,3-b]吡啶-2(3h)-酮(0.034g,0.129mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.05216g,0.086mmol),以类似于实施例39的顺序得到标题化合物(16mg,32%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ11.92(s,1H),10.33(s,1H),8.97(s,1H),8.72(s,1H),8.57(d,J=8.5Hz,1H),8.48(s,1H),8.38

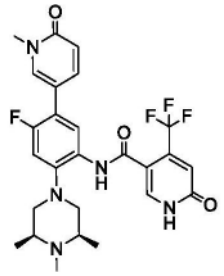
(t,J＝8.1Hz,1H),7.85(d,J＝12.4Hz,1H),7.61(s,1H),7.58(d,J＝7.4Hz,1H),4.44(s,2H),3.84(d,J＝10.8Hz,2H),3.77(s,2H),3.17(s,3H),3.00(s,3H),1.95(d,J＝13.2Hz,8H),1.82(d,J＝6.1Hz,6H);^{19}F NMR(471MHz,DMSO)δ-61.35(s),-119.83(s);LCMS HSS[M+1]+＝559.32.报道主要旋转异构体。

[3502] 实施例567:N-[4-氟-5-(1-甲基-2-氧代吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3503] 

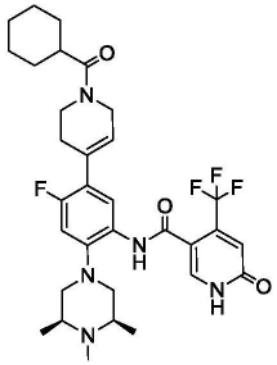
[3504] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(40mg,0.066mmol)和1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基硼酸频哪醇酯(23.29mg,0.099mmol),以类似于实施例39的方法得到标题化合物(28mg,最后一步产率为90%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.97(s,1H),7.97(d,J＝6.0Hz,2H),7.73(d,J＝7.1Hz,1H),7.09(d,J＝12.5Hz,1H),6.93(s,1H),6.77(s,1H),6.64(br d,J＝7.0Hz,1H),3.62(s,3H),3.14(br d,J＝11.1Hz,2H),2.70-2.63(m,2H),2.62-2.54(m,2H),2.40(s,3H),1.21-1.17(m,6H);LCMS[M+H]+534.2。

[3505] 实施例568:N-[4-氟-5-(1-甲基-6-氧代吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3506] 

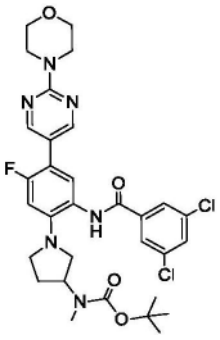
[3507] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(40mg,0.066mmol)和1-甲基-1H-吡啶-2-酮-5-硼酸频哪醇酯(23.3mg,0.099mmol),通过类似于实施例100的方法制备标题化合物(30mg,最终步骤为97%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.97(s,1H),7.94(s,1H),7.89(d,J＝8.4Hz,1H),7.79(br d,J＝9.4Hz,1H),7.09(d,J＝12.1Hz,1H),6.93(s,1H),6.65(d,J＝9.3Hz,1H),3.67(s,3H),3.07(br d,J＝11.0Hz,2H),2.67-2.54(m,4H),2.40(s,3H),1.21-1.16(m,6H)LCMS[M+H]+534.5。

[3508] 实施例569:N-[5-[1-(环己烷羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3509] 

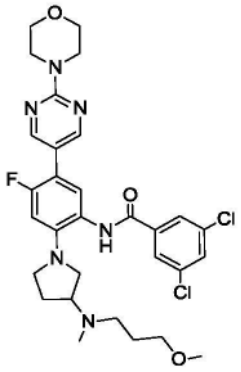
[3510] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和环己烷碳酰氯(7.03μl,0.052mmol),以类似于实施例253的方法得到标题化合物(23mg,72%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.98-7.92(m,1H),7.82-7.74(m,1H),6.99-6.94(m,1H),6.93-6.89(m,1H),6.09-5.99(m,1H),4.33-4.18(m,2H),3.84-3.78(m,2H),3.07-3.00(m,2H),2.80-2.66(m,1H),2.63-2.50(m,6H),2.39-2.37(m,3H),1.85-1.74(m,5H),1.54-1.36(m,5H),1.18-1.15(m,6H),-0.71--0.73(m,1H);LCMS[M+H]+618.5。

[3511] 实施例570:N-[1-[2-[(3,5-二氯苯甲酰)氨基]-5-氟-4-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]吡咯烷-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯

[3512] 

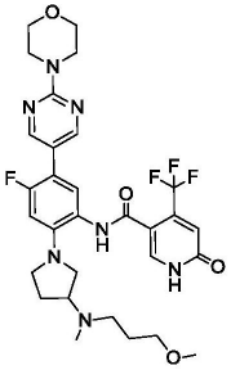
[3513] 向(1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(211mg,0.446mmol,使用与实施例541类似的顺序制备)和三乙胺(0.187ml,1.339mmol)的DCM(40ml)溶液中加入3,5-二氯苯甲酰氯(94mg,0.446mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后将粗物质干燥上样并通过色谱[0-10%DCM/MeOH]纯化,以得到所需的(1-(2-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)吡咯烷-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(288mg,0.424mmol,95%产率),为黄色固体。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=10.16(s,1H),8.52(s,2H),7.95-8.02(m,2H),7.88(s,1H),7.34(d,J=8.80Hz,1H),6.72(d,J=13.94Hz,1H),5.75(s,1H),4.55(br.s.,1H),3.71-3.75(m,5H),3.65-3.68(m,4H),3.35-3.41(m,2H),3.25-3.30(m,2H),2.69(s,3H),1.92-2.07(m,2H),1.35(s,9H);LCMS[M+H]+645.2。

[3514] 实施例571:3,5-二氯-N-[4-氟-2-[3-[3-甲氧基丙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]苯甲酰胺

[3515] 

[3516] 向3,5-二氯-N-(4-氟-2-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)苯甲酰胺(35mg,0.064mmol,通过上文描述的方法制备)和3-甲氧基丙醛(11mg,0.125mmol)的1,2-二氯乙烷(3ml)溶液中加入乙酸(23mg,0.383mmol),并将反应混合物在室温下搅拌15分钟。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(50mg,0.236mmol),将反应混合物在室温下搅拌1小时30分钟。然后加入饱和$NaHCO_3$溶液(3mL),用DCM(3×20mL)萃取产物。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并去除溶剂后,将粗物质干燥并通过快速色谱[0-10%MeOH/DCM]纯化,以得到3,5-二氯-N-(4-氟-2-(3-((3-甲氧基丙基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)苯甲酰胺(20.1mg,0.031mmol,48.2%产率),为黄色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=10.16(s,1H),8.51(s,2H),7.99(d,J=1.71Hz,2H),7.89(s,1H),7.30(d,J=8.80Hz,1H),6.65(d,J=14.06Hz,1H),3.71-3.75(m,4H),3.65-3.69(m,4H),3.41(t,J=8.19Hz,1H),3.34-3.37(m,1H),3.27-3.30(m,1H),3.16-3.25(m,3H),3.15(s,3H),2.84-2.91(m,1H),2.19-2.37(m,2H),2.10(s,3H),2.03-2.08(m,1H),1.60-1.70(m,1H),1.55(quin,J=6.82Hz,2H);LCMS[M+H]+617.3。

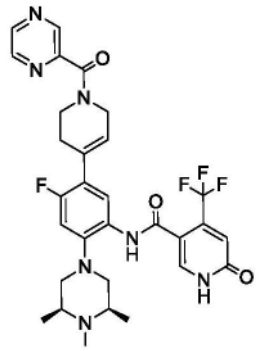
[3517] 实施例572:N-[4-氟-2-[3-[3-甲氧基丙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3518] 

[3519] 向N-(4-氟-2-(3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(42mg,0.075mmol)和3-甲氧基丙醛(20mg,0.227mmol)的1,2-二氯乙烷(DCE)(3ml)溶液中加入乙酸(33mg,0.550mmol),将反应混合物在室温下搅拌15分钟。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(57.1mg,0.269mmol),将反应混合物在室温下再搅拌20分钟。然后加入饱和$NaHCO_3$溶液(3mL),用DCM(3×20mL)萃取产物。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并去除溶剂后,将粗物质干燥并通过快速色谱[0-30%MeOH/DCM]纯化,以得到N-(4-氟-2-(3-((3-甲氧基丙基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺TFA盐(17.6mg,0.022mmol,

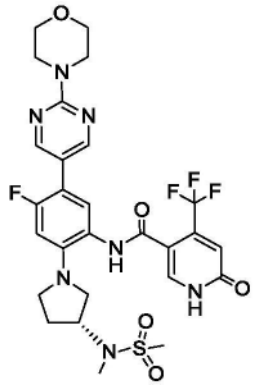
29.9%产率),为灰白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=11.99(br.s.,2H),9.80(s,J=7.01,7.01Hz,1H),8.50(s,2H),7.97(s,1H),7.31(d,J=8.68Hz,1H),6.79(s,J=18.52,18.52Hz,1H),6.65(d,J=14.06Hz,1H),3.71-3.76(m,4H),3.65-3.70(m,4H),3.38(br.s.,2H),3.20-3.29(m,4H),3.17(s,3H),2.85-2.95(m,1H),2.29-2.43(m,2H),2.14(s,3H),2.07(d,J=3.91Hz,1H),1.65-1.74(m,1H),1.61(t,J=6.72Hz,2H);LCMS[M+H]+634.4。

[3520] 实施例573:N-[4-氟-5-[1-(吡嗪-2-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3521] 

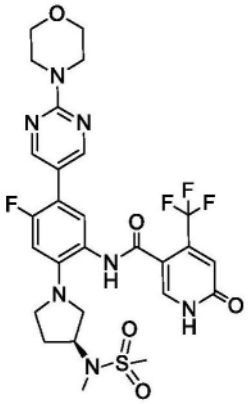
[3522] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和吡嗪-2-碳酰氯(7.37mg,0.052mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(11mg,35%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.96-8.89(m,1H),8.76-8.72(m,1H),8.71-8.68(m,1H),7.99-7.91(m,1H),7.85-7.76(m,1H),7.01-6.95(m,1H),6.94-6.91(m,1H),6.16-5.92(m,1H),4.45-4.41(m,1H),4.33-4.30(m,1H),4.10-4.10(m,1H),4.06-4.02(m,1H),3.77(t,J=5.6Hz,1H),3.07-3.01(m,2H),2.71-2.65(m,2H),2.63-2.53(m,4H),2.40-2.37(m,3H),1.19-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+614.4。

[3523] 实施例574:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[甲基(甲基磺酰基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3524] 

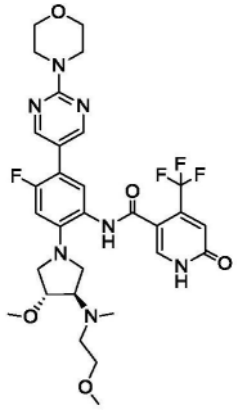
[3525] 在步骤3中使用(R)-N-甲基-N-(吡咯烷-3-基)甲磺酰胺代替(R)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺,以类似于上述实施例417的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.80(s,1H),8.51(s,2H),7.98(br s,1H),7.38(br d,J=8.6Hz,1H),6.79(s,1H),6.74(br d,J=13.6Hz,1H),4.45-4.34(m,1H),3.73(br d,J=4.2Hz,4H),3.68(br d,J=3.9Hz,4H),3.39(br d,J=5.0Hz,4H),2.92(s,3H),2.75(s,3H),2.12(br d,J=6.8Hz,1H),2.07-1.97(m,1H);LCMS[M+H]+:640.4。

[3526] 实施例575:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[甲基(甲基磺酰基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

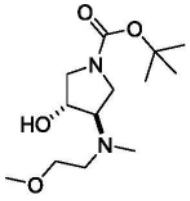
[3527] 

[3528] 在步骤3中使用(S)-N-甲基-N-(吡咯烷-3-基)甲磺酰胺代替(R)-N-乙基-N-甲基吡咯烷-3-胺,以类似于上述实施例417的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.73(s,1H),8.44(s,2H),7.92(br s,1H),7.31(d,J=8.7Hz,1H),6.75-6.61(m,2H),4.33(br t,J=7.9Hz,1H),3.67(br d,J=4.9Hz,4H),3.62-3.59(m,4H),3.36-3.29(m,4H),2.85(s,3H),2.68(s,3H),2.12-2.02(m,1H),1.99-1.90(m,1H);LCMS[M+H]+:640.5。

[3529] 实施例576:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-甲氧基-4-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3530] 

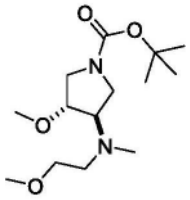
[3531] 步骤1:反式-3-羟基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[3532] 

[3533] 将密封微波小瓶中的6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(0.84mL,5.4mmol)和N-(2-甲氧基乙基)甲胺(0.59mL,10.8mmol)的溶液在60℃下搅拌48小时。快速柱色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]得到反式-3-羟基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.48g,100%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=5.08(br d,J=2.9Hz,1H),4.09(brs,1H),3.48-3.36(m,4H),3.23(s,3H),3.12(dt,J=5.7,11.6Hz,1H),3.05-2.94(m,1H),2.85(brdd,J=6.1,14.5Hz,1H),2.71-2.63(m,1H),2.57-2.53(m,1H),

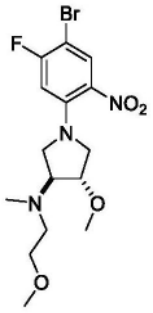
2.22(s,3H),1.39(s,9H)。

[3534] 步骤2:反式-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[3535] 

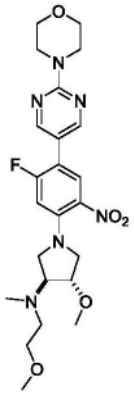
[3536] 在0℃下,向反式-3-羟基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.26g,0.95mmol)的THF(10mL)溶液中加入氢化钠(60%,0.055g,1.42mmol)并将反应混合物在0℃下搅拌10分钟。加入碘甲烷(0.08mL,1.23mmol),将所得混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用饱和食盐水洗涤,用硫酸镁干燥。通过过滤去除无机物后,将滤液浓缩至干燥,得到反式-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.089g,32%),无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[3537] 步骤3:反式-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-4-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡咯烷-3-胺

[3538] 

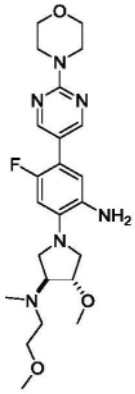
[3539] 向反式-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.14g,0.48mmol)的DCM(5mL)溶液中加入TFA(0.19mL,2.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。减压浓缩反应混合物,将残余物溶于甲苯(1mL)中。在室温下,将脱保护的胺溶液滴加到1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯(0.120g,0.48mmol),碳酸钾(0.033g,0.24mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.085mL,0.48mmol)的混合物的甲苯(2mL)快速搅拌溶液中。在室温下搅拌20分钟后,将反应混合物加热至45℃达18小时。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。分离各层,水层用另外一部分乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥。通过过滤去除无机物后,将滤液浓缩至干燥并通过快速色谱[1-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化残余物,得到反式-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-4-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.034g,17%)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.01(d,J=7.3Hz,1H),6.94(d,J=11.9Hz,1H),4.05(q,J=4.8Hz,1H),3.54(dd,J=5.9,10.8Hz,1H),3.52-3.47(m,2H),3.44-3.39(m,1H),3.37(s,3H),3.33(s,3H),3.29-3.23(m,2H),3.11(dd,J=4.5,10.9Hz,1H),2.82-2.74(m,1H),2.73-2.65(m,1H),2.35(s,3H)。

[3540] 步骤4:反式-1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-4-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡咯烷-3-胺

[3541] 

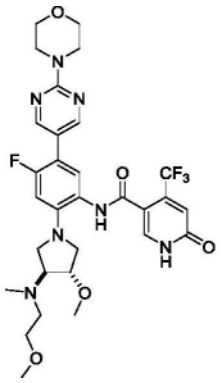
[3542] 向微波小瓶中加入2-(4-吗啉)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(0.037g,0.13mmol),磷酸钾(0.053g,0.25mmol)和双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(0.006g,8.4μmol)。用隔膜密封小瓶,然后抽空并用氮气回填。通过注射器加入反式-1-(4-溴-5-氟-2-硝基苯基)-4-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.034g,0.084mmol)的1,4-二噁烷(4.4mL)溶液,然后加入水(0.5mL)。将反应物在110℃的温度下照射40分钟。将反应混合物在水和DCM之间分配。分离各层,水层用另外一部分DCM萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥。通过过滤去除无机物后,将滤液浓缩至干燥并通过快速色谱[0.5-7.5%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化残余物,得到反式-1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-4-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.043g,100%)。LCMS[M+H]+:491.5。

[3543] 步骤5:反式-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡咯烷-3-胺

[3544] 

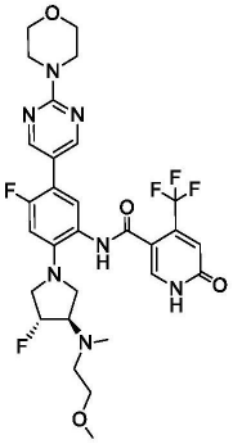
[3545] 将反式-1-(5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-硝基苯基)-4-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.040g,0.082mmol)和氯化锡(II)(0.046g,0.25mmol)的混合物的EtOH(5mL)溶液加热至70℃达18小时。将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到反式-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.023g,61%)。LCMS[M+H]+:461.5。

[3546] 步骤6:N-(4-氟-2-(反式-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[3547] 

[3548] 在室温下，将4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.022g，0.072mmol)和丙基膦酸酐溶液(0.15mL，0.48mmol)加入到反式-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(0.022g，0.048mmol)的THF(0.8mL)悬浮液中。滴加4-甲基吗啉(0.013mL，0.12mmol)的THF(0.2mL)溶液，并将反应物在室温下搅拌4小时。将反应混合物在水和DCM之间分配。分离各层，水层用另外一部分DCM萃取。将合并的有机层用水、1N NaOH水溶液、饱和盐水溶液洗涤，然后用硫酸镁干燥。通过过滤去除无机物后，将滤液浓缩至干燥并通过快速色谱[0.5-10％MeOH/DCM+0.5％NH_4OH]纯化残余物。将甲硅烷基保护的酰胺溶解在DCM(2mL)中并在室温下用TFA(0.2mL)处理。搅拌1小时后，真空去除挥发物，使用捕获和释放方案用PoraPak Rxn CX离子交换柱分离出标题化合物，以得到标题化合物N-(4-氟-2-((3S,4S)-3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)吡咯烷-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(6.0mg，21％产率)。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝9.80(s，1H)，8.51(s，2H)，7.97(br s，1H)，7.36(br d，J＝8.8Hz，1H)，6.81(s，1H)，6.75(d，J＝13.8Hz，1H)，3.87(q，J＝4.7Hz，1H)，3.77-3.71(m，4H)，3.70-3.64(m，4H)，3.50(dd，J＝6.2，10.5Hz，1H)，3.44(br dd，J＝7.4，10.0Hz，1H)，3.38(br t，J＝6.0Hz，2H)，3.26(s，3H)，3.21(s，3H)，3.10-3.04(m，1H)，2.68-2.61(m，1H)，2.58-2.53(m，1H)，2.23(s，3H)；LCMS[M+H]+：650.6。

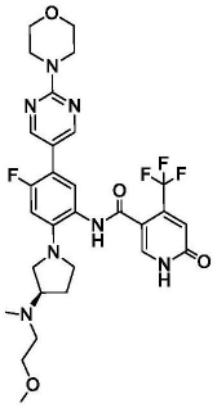
[3549] 实施例577：N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R，4R)-3-氟-4-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3550] 

[3551] 在步骤1中使用N-(2-甲氧基乙基)甲胺代替二甲胺，以类似于上述实施例307的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝9.83(s，1H)，8.53(s，2H)，8.00(br

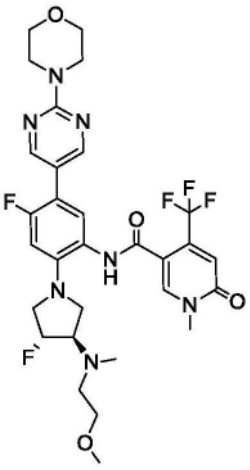
s,1H),7.41(br d,J＝8.9Hz,1H),6.85-6.77(m,2H),5.34-5.14(m,1H),3.76-3.73(m,5H),3.70-3.67(m,5H),3.63-3.58(m,2H),3.53(br d,J＝4.2Hz,1H),3.43-3.39(m,3H),3.28-3.25(m,2H),3.22(s,3H),3.16(br dd,J＝6.9,9.7Hz,2H),2.26(s,3H);LCMS[M+H]+:638.5。

[3552] 实施例578:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3553] 

[3554] 在室温下,将(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(50mg,0.116mmol,通过类似于实施例541中所述的途径制备)溶于N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1ml)中,并用活化酸[4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(53.5mg,0.174mmol)、HATU(66.2mg,0.174mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.030ml,0.174mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(0.5ml)溶液处理。在室温下搅拌30分钟后,标准后处理和纯化得到标题化合物(0.065mmol,55.6%产率),为黄色固体。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.77(s,1H),8.51(s,2H),8.00-7.94(m,1H),7.31(d,J＝8.6Hz,1H),6.76(br s,1H),6.67(d,J＝13.9Hz,1H),3.75-3.72(m,4H),3.70-3.66(m,4H),3.40-3.37(m,4H),3.27-3.22(m,2H),3.21(s,3H),3.03-2.94(m,1H),2.20(s,3H),2.11-2.06(m,2H),1.70(quin,J＝10.0Hz,1H);LCMS[M+H]+:620.6。

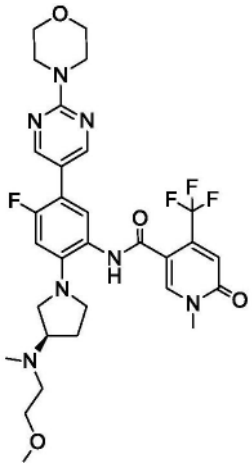
[3555] 实施例579:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,4R)-3-氟-4-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3556] 

[3557] 使用类似于上文所述的方法,由顺式(3R,4S)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-4-氟-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(50mg,0.111mmol)和[1-甲

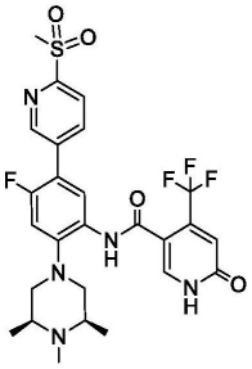
基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(37.0mg,0.167mmol)得到标题化合物(47mg,57%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.84(s,1H),8.52(s,2H),8.36(s,1H),7.39(d,J=8.8Hz,1H),6.91-6.81(m,2H),5.32-5.12(m,1H),3.77-3.74(m,4H),3.70-3.67(m,4H),3.64-3.57(m,2H),3.56-3.52(m,4H),3.43-3.39(m,2H),3.28-3.24(m,1H),3.22(s,3H),3.15(dd,J=6.7,10.0Hz,1H),2.64(br t,J=5.9Hz,1H),2.59(br t,J=5.9Hz,1H),2.26(s,3H);LCMS[M+H]+:652.5。

[3558] 实施例580:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3559] 

[3560] 根据类似于上文所述的方法,由(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(50mg,0.116mmol)和[1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(38.5mg,0.174mmol)制备标题化合物(46mg,53%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.79(s,1H),8.50(s,2H),8.33(s,1H),7.30(d,J=8.7Hz,1H),6.87(s,1H),6.70(d,J=13.8Hz,1H),3.76-3.73(m,4H),3.70-3.67(m,4H),3.55(s,3H),3.40-3.37(m,5H),3.24(br d,J=7.2Hz,1H),3.20(s,3H),3.02-2.95(m,1H),2.20(s,3H),2.12-2.05(m,1H),1.70(quin,J=9.8Hz,1H);LCMS[M+H]+:634.6。

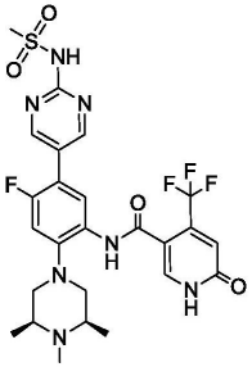
[3561] 实施例581:N-[4-氟-5-(6-甲基磺酰基吡啶-3-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3562] 

[3563] 使用2-(甲基磺酰基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶,通过类似于实施例39中所述的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.64(s,1H),8.92(s,1H),8.26(dd,J=1.2,8.3Hz,1H),8.15(d,J=8.2Hz,1H),7.93(s,1H),7.87(d,J=8.4Hz,1H),7.12(d,J=12.6Hz,1H),6.81(s,1H),3.11(br d,J=11.0Hz,2H),

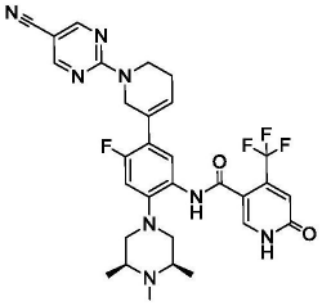
2.37(br s,2H),2.21(br s,3H),1.02(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:582.1。

[3564] 实施例582:N-[4-氟-5-[2-(甲磺酰胺)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3565] 

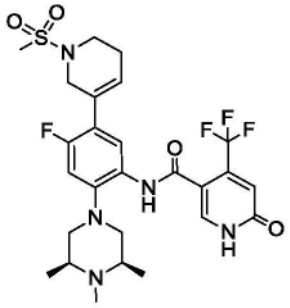
[3566] 以类似于实施例39的制备方法,由2-(甲基磺酰基氨基)嘧啶-5-硼酸频哪醇酯制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝12.69-12.34(m,1H),9.54(s,1H),8.69(s,2H),7.85(br s,1H),7.75(br d,J＝8.2Hz,1H),7.04(br d,J＝12.2Hz,1H),6.75(s,1H),3.33(s,3H),3.03(br d,J＝7.6Hz,2H),2.25-2.17(m,2H),1.17(br s,2H),0.98(br s,6H);LCMS[M+H]+:598.4。

[3567] 实施例583:N-[5-[1-(5-氰基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3568] 

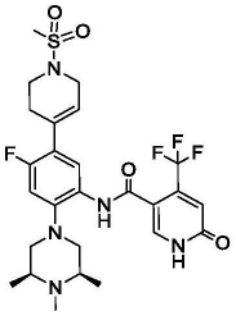
[3569] 使用N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和2-溴-5-氰基嘧啶(13.05mg,0.071mmol),使用类似于实施例270的方法得到标题化合物(27mg,71％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.59-8.44(m,2H),7.88-7.81(m,1H),7.72-7.63(m,1H),6.92-6.84(m,1H),6.83-6.79(m,1H),6.14-5.97(m,1H),4.59-4.53(m,2H),4.03-3.98(m,2H),2.96-2.89(m,2H),2.52-2.41(m,4H),2.34-2.29(m,2H),2.28-2.25(m,3H),1.07-1.04(m,6H);LCMS[M+H]+611.5。

[3570] 实施例584:N-[4-氟-5-(1-甲基磺酰基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3571] 

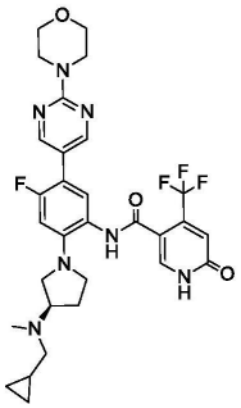
[3572] 在室温下,向N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.017ml,0.099mmol)的DCM溶液(3ml)中加入甲磺酰氯(4.00μl,0.052mmol)。将混合物在室温下搅拌5分钟并用MeOH淬灭,浓缩到硅藻土上。将其在Isco柱(4g)上纯化,用含有0-6%MeOH和0-0.6%NH_4OH的DCM洗脱。合并所需的级分并浓缩,以得到标题化合物,为白色粉末(15mg,49%)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.86-7.81(m,1H),7.68-7.62(m,1H),6.90-6.84(m,1H),6.83-6.78(m,1H),6.05-5.97(m,1H),3.98-3.95(m,2H),3.35(t,J=5.9Hz,2H),2.97-2.89(m,2H),2.84-2.80(m,3H),2.51-2.46(m,2H),2.45-2.39(m,2H),2.38-2.32(m,2H),2.29-2.25(m,3H),1.05(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+686.7。

[3573] 实施例585:N-[4-氟-5-(1-甲基磺酰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3574] 

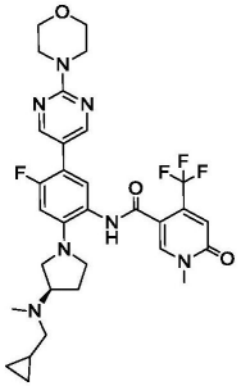
[3575] 以类似于实施例584中所用的方法,由N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(34mg,0.067mmol)得到标题化合物(17.5mg,42%产率)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.99-7.93(m,1H),7.83-7.75(m,1H),7.00-6.95(m,1H),6.94-6.90(m,1H),6.09-6.01(m,1H),4.00-3.94(m,2H),3.53-3.48(m,2H),3.06-3.01(m,2H),2.95-2.92(m,3H),2.67-2.62(m,2H),2.62-2.57(m,2H),2.56-2.50(m,2H),2.41-2.36(m,3H),1.19-1.16(m,6H);LCMS[M+H]+686.7。

[3576] 实施例586:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[环丙基甲基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3577] 

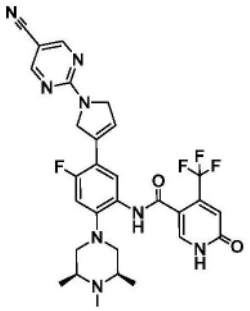
[3578] 根据类似于上述实施例的方法并使用TFA将中间体脱保护，由(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N-(环丙基甲基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(20mg，0.047mmol)和[4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(21.62mg，0.070mmol)制备标题化合物(17mg，59％产率)。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝12.48(br s，1H)，9.79(s，1H)，8.50(s，2H)，7.96(brs，1H)，7.31(br d，J＝8.7Hz，1H)，6.80(s，1H)，6.66(d，J＝13.8Hz，1H)，3.75-3.71(m，4H)，3.68-3.65(m，4H)，3.38-3.35(m，3H)，3.27-3.22(m，2H)，2.98-2.90(m，1H)，2.25(s，3H)，2.23-2.19(m，2H)，2.10-2.04(m，1H)，1.75-1.64(m，1H)，0.99(br d，J＝5.7Hz，2H)，0.85-0.78(m，1H)，0.43(br d，J＝7.9Hz，2H)，0.02(br d，J＝4.5Hz，2H)；LCMS[M+H]+：616.5。

[3579] 实施例587：N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3-[环丙基甲基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3580] 

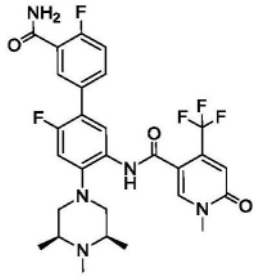
[3581] 由(R)-1-(2-氨基-5-氟-4-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-N-(环丙基甲基)-N-甲基吡咯烷-3-胺(20mg，0.047mmol)和1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1，6-二氢吡啶-3-羧酸(15.55mg，0.070mmol)，然后通过类似于上述的方法脱保护以制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d6)δ＝9.78(s，1H)，8.49(s，2H)，8.34(s，1H)，7.29(d，J＝8.7Hz，1H)，6.86(s，1H)，6.69(d，J＝13.8Hz，1H)，3.75-3.72(m，4H)，3.69-3.65(m，4H)，3.54(s，3H)，3.41-3.34(m，5H)，3.29-3.21(m，2H)，2.98-2.89(m，1H)，2.24(s，3H)，2.21(br d，J＝6.4Hz，2H)，2.11-2.04(m，1H)，1.74-1.65(m，1H)，0.84-0.76(m，1H)，0.43(br d，J＝7.8Hz，2H)，0.02(br d，J＝4.5Hz，2H)；LCMS[M+H]+：630.6。

[3582] 实施例588：N-[5-[1-(5-氰基嘧啶-2-基)-2，5-二氢吡咯-3-基]-4-氟-2-[(3R，5S)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3583] 

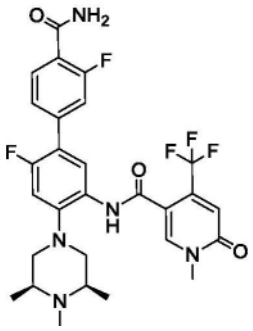
[3584] 使用N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(20mg,0.041mmol)和2-溴-5-氰基嘧啶(8.95mg,0.049),以类似于实施例270的方法得到标题化合物(10mg,39%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=9.53-9.42(m,1H),8.90-8.79(m,2H),8.03-7.92(m,1H),7.81-7.70(m,1H),7.07-6.97(m,1H),6.82-6.72(m,1H),6.49-6.40(m,1H),4.75-4.67(m,2H),4.58-4.51(m,2H),3.08-3.01(m,2H),2.47-2.41(m,2H),2.36-2.28(m,2H),2.19(s,3H),1.03-0.98(m,6H);LCMS[M+H]+597.6。

[3585] 实施例589:N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3586] 

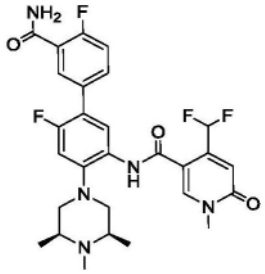
[3587] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50mg,0.096mmol,来自实施例226步骤1)和97%的3-氨基甲酰基-4-氟苯硼酸(26.4mg,0.144mmol),以类似于实施例400的方法。分离出标题化合物,为白色蓬松粉末(27mg,0.044mmol,46.1%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.14(s,1H),7.88(br d,J=5.9Hz,1H),7.83(d,J=8.3Hz,1H),7.65-7.54(m,1H),7.21(dd,J=8.7,10.6Hz,1H),6.97(d,J=12.0Hz,1H),6.85-6.80(m,1H),3.54(s,3H),2.95(br d,J=11.4Hz,2H),2.56-2.45(m,2H),2.44-2.35(m,2H),2.24(s,3H),1.05(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$578。

[3588] 实施例590:N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3589] 

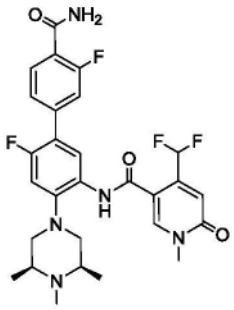
[3590] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50mg,0.096mmol)和96%的4-氨基甲酰基-3-氟苯硼酸(26.4mg,0.144mmol),以类似于实施例400的方法。分离出标题化合物,为白色蓬松粉末(26mg,0.043mmol,44.4%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.14(s,1H),7.87(d,J=8.3Hz,1H),7.80(t,J=8.0Hz,1H),7.39(d,J=8.2Hz,1H),7.34(d,J=12.5Hz,1H),6.99(d,J=12.2Hz,1H),6.86-6.81(m,1H),3.54(s,3H),2.98(br d,J=11.4Hz,2H),2.52(t,J=11.2Hz,2H),2.46-2.34(m,2H),2.24(s,3H),1.05(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$578。

[3591] 实施例591:N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3592] 

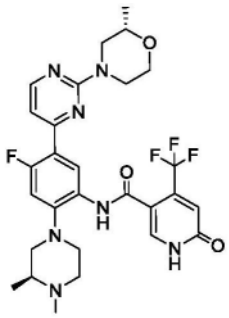
[3593] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50mg,0.100mmol,实施例461中所述的制剂)和97%的3-氨基甲酰基-4-氟苯硼酸(27.4mg,0.150mmol),以类似于实施例400的方法。分离出标题化合物,为灰白色蓬松粉末(15.9mg,0.027mmol,27.1%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.20(s,1H),7.91-7.85(m,1H),7.71(d,J=8.3Hz,1H),7.65-7.59(m,1H),7.32-7.05(m,2H),6.98(d,J=12.1Hz,1H),6.74-6.68(m,1H),3.54(s,3H),3.05(br d,J=10.6Hz,2H),2.68-2.52(m,4H),2.37(s,3H),1.11(d,J=5.7Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$560。

[3594] 实施例592:N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

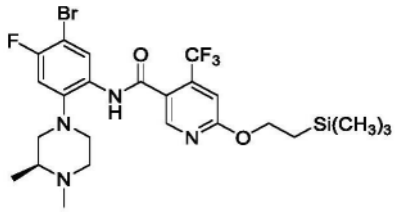
[3595] 

[3596] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(50mg,0.100mmol)和96%的4-氨基甲酰基-3-氟苯硼酸(27.4mg,0.150mmol),以类似于实施例400的方法制备标题化合物(11.9mg,20.3%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.27(s,1H),8.22(s,1H),7.81(t,J=7.9Hz,1H),7.74(d,J=8.2Hz,1H),7.31-7.08(m,1H),7.03(d,J=12.2Hz,1H),6.75-6.68(m,1H),3.55(s,3H),3.17(br d,J=12.3Hz,2H),2.73-2.65(m,2H),2.57(s,3H),1.20(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$560。

[3597] 实施例593:N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

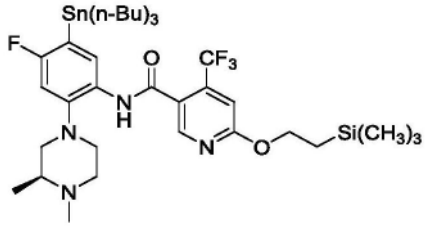
[3598] 

[3599] 步骤1:(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[3600] 

[3601] 在0℃和氩气氛下,向4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(5g,16.28mmol,1当量,实施例39中所述的制剂)的DMF(50mL)搅拌溶液中加入DIPEA(6mL,32.57mmol,2当量),HATU(44.9g,12.37mmol,2当量),然后加入(S)-5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯胺(4.6g,16.28mmol,1当量),然后搅拌16h。TLC分析表明形成非极性斑点。将反应混合物用冰水(200mL)稀释,并用EtOAc(2×500mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,减压浓缩,以得到粗产物。通过柱色谱(中性氧化铝)纯化粗产物,使用0-5%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(4g,41.6%),为浅黄色固体。TLC:5%MeOH的DCM溶液;R_f:0.5。

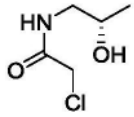
[3602] 步骤2:(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[3603] 

[3604] 将(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(4g,6.77mmol,1当量)的甲苯(40mL)溶液用氩气脱气15分钟,然后加入六丁基二锡(6.89mL,13.5mmol,2当量),然后加入$Pd_2(dppf)_2Cl_2$(0.55g,然后将反应混合物在氩气氛下加热回流16小时,然后加入0.67mmol,0.1当量)。TLC分析表明形成极性较小的斑点。将反应混合物通过硅藻土床过滤,用EtOAc洗涤;减压蒸发滤液。将粗化合物通过柱色谱(中性氧化铝)纯化,使用0-30%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-

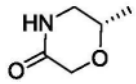
(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(2.8g,51%),为淡黄色液体。LCMS:[M+H]+803.16。

[3605] 步骤3:(S)-2-氯-N-(2-羟丙基)乙酰胺

[3606] 

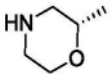
[3607] 将(S)-1-氨基丙-2-醇(25g,332.8mmol,1当量)的THF(500mL)溶液冷却至-10℃并将K_2CO_3(137.98g,998.5mmol,3当量)的溶液加入H_2O(250mL,10V)中,然后加入氯乙酰氯(28.25mL,366.2mmol,1.1当量)。将反应混合物在相同温度下搅拌1小时。通过TLC监测反应,并且TLC分析表明形成非极性斑点。将反应混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释,分离各层。水层用乙酸乙酯(2×200mL)萃取,合并的有机层用Na_2SO_4干燥,减压浓缩,以得到(S)-2-氯-N-(2-羟丙基)乙酰胺(29g,产率57.66%),为无色油状物。LCMS:[M+H]+152.31。

[3608] 步骤4:(S)-6-甲基吗啉-3-酮

[3609] 

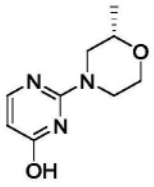
[3610] 将(S)-2-氯-N-(2-羟丙基)乙酰胺(29g,192.05mmol,1当量)的DCM(580mL)溶液冷却至0℃并加入t-BuOK(86.18g,768.2mmol,4当量)的IPA(580mL,20V)溶液。将反应混合物在相同温度下搅拌1小时。通过TLC监测反应,并且TLC分析表明形成非极性斑点。用2N HCl中和反应混合物(pH7),并减压浓缩。向残余物中加入5%甲醇的DCM溶液(250mL),并将混合物搅拌30分钟。将其通过硅藻土过滤,用5%甲醇:DCM洗涤,将滤液减压浓缩,以得到粗产物,将其通过中性氧化铝柱过滤,用5%甲醇的DCM溶液作为洗脱剂,以得到(S)-6-甲基吗啉-3-酮(14g,63.4%产率),为白色固体。LCMS:[M+H]+116.34。

[3611] 步骤5:(S)-2-甲基吗啉

[3612] 

[3613] 在氩气氛下,将(S)-6-甲基吗啉-3-酮(14g,121.7mmol,1当量)的THF(280mL,20V)溶液冷却至0℃并缓慢分批加入LAH(13.8g,365.2mmol,3当量)。然后,将反应混合物在室温下放置16小时。通过TLC监测反应,并且TLC分析表明形成极性斑点。将反应混合物用H_2O(14mL),2N NaOH(28mL)淬灭,然后用H_2O(7mL)淬灭,将得到的沉淀在室温下搅拌1小时。将混合物通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤,将滤液减压浓缩,以得到(S)-2-甲基吗啉(10g,81.3%产率),为白色固体。LCMS(ELSD):[M+H]+102.24。

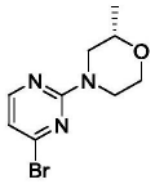
[3614] 步骤6:(S)-2-(2-甲基吗啉)嘧啶-4-醇

[3615] 

[3616] 在室温下,向(S)-2-甲基吗啉(5g,49.29mmol,2当量)的悬浮液中加入2-(甲硫基)嘧啶-4-醇(3.5g,24.64mmol,1当量),将得到的悬浮液在150℃下加热2小时。通过TLC监测反应,并且TLC分析表明形成斑点。减压浓缩反应混合物,以得到粗化合物。使用5%甲醇:乙酸乙酯作为洗脱剂,通过柱色谱(硅胶100-200目)纯化粗化合物,以得到(S)-2-(2-甲基吗

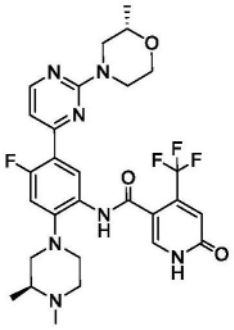
啉)嘧啶-4-醇(2.5g,52%产率),为淡黄色液体。LCMS:[M+H]+196.03。

[3617] 步骤7:(S)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2-甲基吗啉

[3618] 

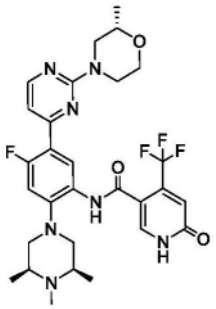
[3619] 在室温下,向(S)-2-(2-甲基吗啉)嘧啶-4-醇(5g,25.64mmol,1当量)的ACN(50mL)悬浮液中加入$POBr_3$(9.5g,33.3mmol,1.3当量)并加热至80℃达3小时。通过TLC监测反应,并且TLC分析表明形成非极性斑点。然后,将反应混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,并用H_2O(2×100mL)洗涤。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并减压浓缩,以得到粗产物。使用2%甲醇:乙酸乙酯作为洗脱剂,通过柱色谱(硅胶100-200目)纯化粗产物,得到(S)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2-甲基吗啉(3g,45.59%产率),为浅黄色固体。LCMS:[M+H]+258.14。

[3620] 步骤8:N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3621] 

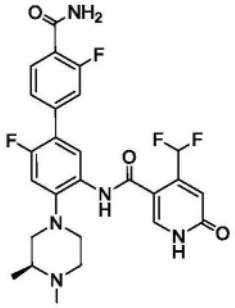
[3622] 使用(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(108mg,0.135mmol),根据类似于实施例384的方法。向该溶液中加入(S)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2-甲基吗啉(38.3mg,0.148mmol),以得到标题化合物(16.6mg,21%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.61(d,J=8.1Hz,1H),8.37(d,J=5.2Hz,1H),7.92(s,1H),7.12(dd,J=4.9,1.5Hz,1H),7.02(d,J=13.2Hz,1H),6.92(s,1H),4.65(d,J=13.1Hz,1H),4.58(d,J=12.5Hz,1H),3.96(dd,J=11.4,2.3Hz,1H),3.64(td,J=11.9,2.5Hz,2H),3.22(d,J=10.9Hz,1H),3.14(s,1H),3.05(td,J=13.4,3.5Hz,1H),2.96(t,J=10.1Hz,2H),2.70(dd,J=13.1,10.5Hz,1H),2.60(t,J=10.8Hz,2H),2.47(s,1H),2.40(s,3H),1.23(d,J=6.2Hz,3H),1.15(d,J=6.2Hz,3H);^{19}F NMR(471MHz,MeOD)δ-63.79,-115.96;LCMS[M+1]$^+$=590.35。

[3623] 实施例594:N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3624] 

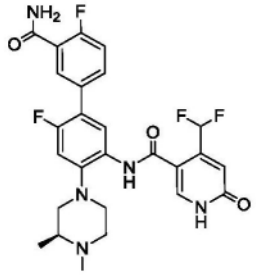
[3625] 使用N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(102mg,0.125mmol,实施例384步骤1中所述的制剂)和(S)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2-甲基吗啉(35.5mg,0.138mmol),根据类似于实施例384的方法得到标题化合物(29.4mg,37%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.60(d,J=8.1Hz,1H),8.36(d,J=5.2Hz,1H),7.90(s,1H),7.12(d,J=3.5Hz,1H),7.00(d,J=13.2Hz,1H),6.92(s,1H),4.65(d,J=12.9Hz,1H),4.58(d,J=13.0Hz,1H),3.96(dd,J=11.3,2.2Hz,1H),3.67-3.58(m,2H),3.16(d,J=10.9Hz,2H),3.04(td,J=13.2,3.2Hz,1H),2.70(dd,J=13.2,10.6Hz,1H),2.67-2.62(m,2H),2.59(s,2H),2.40(s,3H),1.23(d,J=6.2Hz,3H),1.18(d,J=5.8Hz,6H);LCMS[M+1]$^+$=604.34。

[3626] 实施例595:N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3627] 

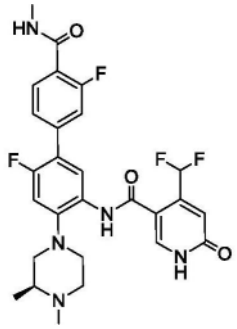
[3628] 使用96%的4-氨基甲酰基-3-氟苯硼酸(23.92mg,0.131mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.087mmol),以类似于实施例100的方法得到标题化合物(TFA盐),为白色粉末(42mg,最后步骤为100%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.97(s,1H),7.81(t,J=8.0Hz,1H),7.74(d,J=8.2Hz,1H),7.32-7.09(m,1H),7.07(br d,J=12.1Hz,1H),6.73-6.66(m,1H),3.53(br d,J=12.2Hz,1H),3.37-3.28(m,3H),3.05-2.98(m,1H),2.88(s,3H),2.83-2.73(m,1H),1.31(br d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$532。

[3629] 实施例596:N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3630] 

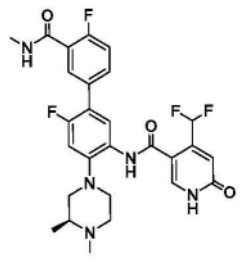
[3631] 使用97％的3-氨基甲酰基-4-氟苯硼酸(15.95mg,0.087mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.087mmol),以类似于实施例100的方法得到标题化合物(TFA盐),为白色粉末(50mg,0100％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.97(s,1H),7.92-7.87(m,1H),7.70(d,J＝8.2Hz,1H),7.66-7.60(m,1H),7.31-7.08(m,2H),7.06(d,J＝11.9Hz,1H),6.70(s,1H),3.53(br d,J＝12.2Hz,1H),3.31(br d,J＝11.9Hz,3H),3.05-2.98(m,1H),2.88(s,3H),2.82-2.72(m,1H),1.31(br d,J＝6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$532。

[3632] 实施例597:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3633] 

[3634] 使用3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯硼酸(25.8mg,0.131mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.087mmol),以类似于实施例100的方法得到标题化合物(TFA盐),为白色粉末(59mg,0.072mmol,97％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.09(s,1H),7.87-7.82(m,2H),7.50(d,J＝8.1Hz,1H),7.46-7.20(m,2H),7.18(d,J＝12.0Hz,1H),6.84-6.80(m,1H),3.65(br d,J＝12.2Hz,1H),3.43(br d,J＝12.0Hz,3H),3.20-3.10(m,1H),2.99(s,3H),2.97(s,3H),2.95-2.88(m,1H),1.43(d,J＝6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$546。

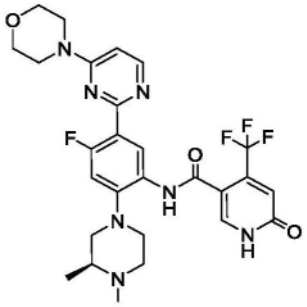
[3635] 实施例598:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[4-氟-3-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3636] 

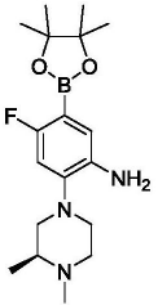
[3637] 使用N-甲基-5-硼-2-氟苯甲酰胺(25.8mg,0.131mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

(50mg,0.087mmol),以类似于实施例100的方法得到标题化合物(TFA盐),为白色粉末(42mg,最后步骤为100%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.97(s,1H),7.82(br d,J=6.6Hz,1H),7.70(d,J=8.2Hz,1H),7.61(br dd,J=3.4,7.6Hz,1H),7.32-7.08(m,2H),7.06(br d,J=11.7Hz,1H),6.72-6.67(m,1H),3.53(br d,J=12.3Hz,1H),3.30(br d,J=12.0Hz,3H),3.09-2.96(m,1H),2.87(s,3H),2.85(s,3H),2.82-2.73(m,1H),1.31(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$546。

[3638] 实施例599:N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基嘧啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

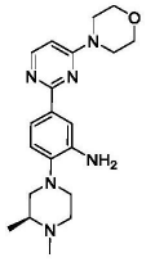
[3639] 

[3640] 步骤1:(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺

[3641] 

[3642] 将乙酸钾(0.601g,6.12mmol),双(频哪醇合)二硼(0.745g,2.040mmol)的二噁烷(12ml)悬浮液用N_2脱气10分钟,然后用$PdCl_2$(dppf)(0.050g,0.061mmol)处理。将反应物用N_2喷射另外10分钟。将混合物加热至80℃过夜,然后冷却至室温。将反应用H_2O淬灭并用EtOAc稀释。将各层分离。用EtOAc(3X)萃取水相。将合并的有机相用H_2O(3X)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以得到黑色残余物。将粗物质溶于最少量的CH_2Cl_2中并进行色谱分离。通过硅胶色谱法纯化粗物质,得到(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(0.656g,80%产率),为棕色残余物。

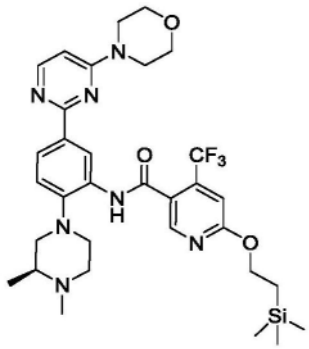
[3643] 步骤2:(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-(4-吗啉代吡啶-2-基)苯胺

[3644] 

[3645] 向装有(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺(0.143,0.410mmol),4-(2-溴嘧啶-4-基)吗啉(0.150g,

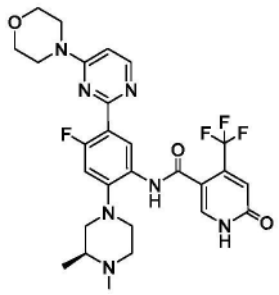
0.615mmol)，K_3PO_4(0.174g，0.819mmol)的微波小瓶中加入二噁烷(2ml)和水(2ml)并将小瓶用氮气冲洗。加入双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(0.0087g，0.030mmol)，将小瓶密封，并将混合物在微波反应器中加热至110℃达30分钟。将粗混合物浓缩到硅藻土上，并使用反相硅胶柱色谱(水:AcCN梯度0-100％)纯化。将产物真空干燥，以得到标题化合物，为棕色固体(0.097g，61％)；LCMS[M+H]$^+$387。

[3646] 步骤3：(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-(4-吗啉代吡啶-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[3647] 

[3648] 将4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(72mg，0.233mmol)，HATU(89mg，0.233mmol)和DIEA(0.081ml，0.466mmol)在DMF(3.0mL)中混合。30分钟后，加入(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-(4-吗啉代吡啶-2-基)苯胺(45mg，0.116mmol)并将反应加热至60℃过夜。将反应物浓缩到硅藻土上，然后通过反相硅胶色谱纯化，使用0至100％的水/AcCN梯度，得到所需产物以及杂质(70mg，89％)，为浅棕色油状物；LCMS[M+H]$^+$676。

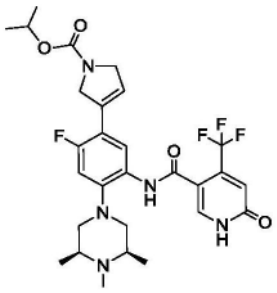
[3649] 步骤4：N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基嘧啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3650] 

[3651] 向(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-5-(4-吗啉代吡啶-2-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基硅烷基)乙氧基)烟酰胺(70mg，0.104mmol，1当量)的小瓶中加入TFA/CH_2Cl_2(2ml 1:1混合物)。将反应混合物在22℃搅拌1小时(通过LCMS判断完成)。真空去除溶剂，将残余物用乙醚研磨，得到51mg标题化合物(RF＝0.98min)，为米色固体，同时得到杂质(RF 1.12分钟)。然后通过制备型HPLC(0.1％甲酸水溶液/AcCN作为洗脱剂)进一步纯化该物质，以得到18mg(27％产率)标题产物，为米色固体。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝8.39(br d，J＝7.9Hz，2H)，8.27(d，J＝6.2Hz，1H)，8.06-7.94(m，1H)，7.08(d，J＝12.2Hz，1H)，6.95(s，1H)，6.73(d，J＝6.4Hz，1H)，3.83-3.72(m，8H)，3.31-3.19(m，3H)，3.07(s，1H)，2.90(br d，J＝9.7Hz，2H)，2.77(br d，J＝11.6Hz，1H)，2.65(s，3H)，1.28(d，J＝6.4Hz，3H)；LCMS[M+H]$^+$576。

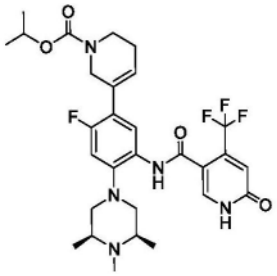
[3652] 实施例600：3-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-

[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸丙-2-酯

[3653] 

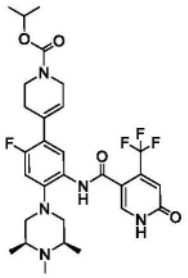
[3654] 使用N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.061mmol)和氯甲酸异丙酯(0.061ml,0.061mmol),根据类似于实施例372的方法得到标题化合物(24mg,65%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.90-7.80(m,1H),7.76-7.63(m,1H),6.94-6.86(m,1H),6.85-6.73(m,1H),6.29-6.16(m,1H),4.87-4.81(m,1H),4.47-4.37(m,2H),4.26-4.20(m,2H),2.99-2.90(m,2H),2.53-2.45(m,2H),2.45-2.38(m,2H),2.28-2.22(m,3H),1.23-1.18(m,6H),1.04(br d,J=5.9Hz,6H);LCMS[M+H]+580.2。

[3655] 实施例601:5-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯

[3656] 

[3657] 使用N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和氯甲酸异丙酯(0.059ml,0.059mmol),根据类似于实施例372的方法得到标题化合物(27mg,73%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.87-7.80(m,1H),7.69-7.60(m,1H),6.89-6.83(m,1H),6.82-6.77(m,1H),6.03-5.96(m,1H),4.86-4.80(m,1H),4.18-4.10(m,2H),3.56-3.47(m,2H),2.91(br d,J=11.1Hz,2H),2.52-2.45(m,2H),2.44-2.37(m,2H),2.27-2.21(m,5H),1.17(br d,J=6.1Hz,6H),1.05(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+594.6。

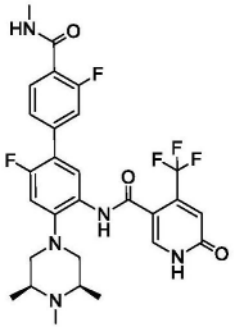
[3658] 实施例602:4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯

[3659] 

[3660] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-

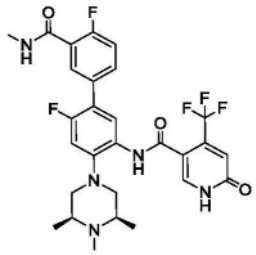
基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.059mmol)和氯甲酸异丙酯(0.059ml,0.059mmol),以类似于实施例372的方法得到标题化合物(28mg,76%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.88-7.80(m,1H),7.70-7.61(m,1H),6.87-6.81(m,1H),6.80-6.76(m,1H),5.95-5.82(m,1H),4.85-4.80(m,1H),4.03-3.97(m,2H),3.58-3.53(m,2H),2.93-2.87(m,2H),2.50-2.44(m,2H),2.42-2.36(m,4H),2.27-2.23(m,3H),1.20-1.17(m,6H),1.04(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+594.2。

[3661] 实施例603:N-[4-氟-5-[3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3662] 

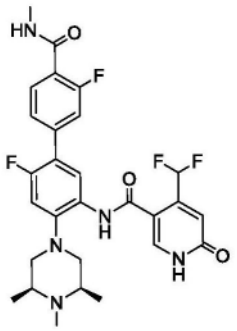
[3663] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(54mg,0.089mmol)和3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯硼酸(26.3mg,0.134mmol),以类似于实施例100的方法得到标题化合物(TFA盐),为白色蓬松粉末(58.8mg,0.069mmol,89%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.91(s,1H),7.88(d,J=8.2Hz,1H),7.73(t,J=7.9Hz,1H),7.37(d,J=8.2Hz,1H),7.32(d,J=12.1Hz,1H),7.07(d,J=11.9Hz,1H),6.84-6.79(m,1H),3.46-3.35(m,2H),3.29(br d,J=13.1Hz,2H),2.88(s,2H),2.87-2.80(m,5H),1.34(d,J=6.5Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$578。

[3664] 实施例604:N-[4-氟-5-[4-氟-3-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3665] 

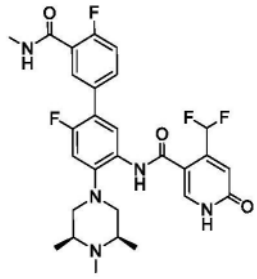
[3666] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.083mmol)和N-甲基-5-硼-2-氟苯甲酰胺(24.40mg,0.124mmol),根据类似于实施例100的方法得到标题化合物(TFA盐),为灰白色蓬松粉末(53.7mg,0.074mmol,99%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.93(s,1H),7.87(d,J=8.2Hz,1H),7.84(dd,J=1.1,6.7Hz,1H),7.65-7.57(m,1H),7.24(dd,J=8.7,10.5Hz,1H),7.09(d,J=11.7Hz,1H),6.87-6.83(m,1H),3.48-3.38(m,2H),3.31(br d,J=13.1Hz,2H),2.91(s,3H),2.89-2.82(m,5H),1.36(d,J=6.5Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$578。

[3667] 实施例605:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3668] 

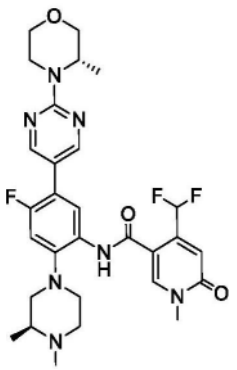
[3669] 使用3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯硼酸(25.1mg,0.128mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.085mmol),以类似于实施例100得到标题化合物(TFA盐),为灰白色蓬松粉末(50.7mg,0.061mmol,87%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.95(s,1H),7.76-7.65(m,2H),7.37(d,J=8.1Hz,1H),7.33-7.08(m,2H),7.05(d,J=12.0Hz,1H),6.69(s,1H),3.42-3.34(m,2H),3.31(br d,J=13.3Hz,2H),2.87(s,3H),2.85-2.79(m,5H),1.33(d,J=6.5Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$560。

[3670] 实施例606:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[4-氟-3-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3671] 

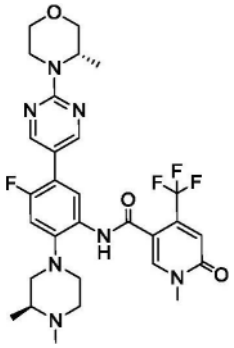
[3672] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(50mg,0.085mmol)和N-甲基-5-硼-2-氟苯甲酰胺(25.1mg,0.128mmol),以类似于实施例100得到标题化合物(TFA盐),为白色粉末(42.1mg,87%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.96(s,1H),7.81(dd,J=1.2,6.7Hz,1H),7.70(d,J=8.2Hz,1H),7.63-7.56(m,1H),7.32-7.09(m,2H),7.05(d,J=11.7Hz,1H),6.72-6.67(m,1H),3.43-3.34(m,2H),3.31(br d,J=13.2Hz,2H),2.88(s,3H),2.86-2.78(m,5H),1.33(d,J=6.5Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$560。

[3673] 实施例607:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3674] 

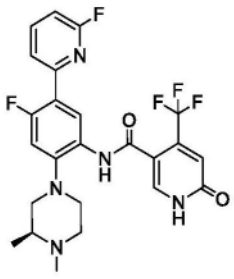
[3675] 使用(S)-4-(5-氟-2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2-二甲基哌嗪和4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸,以类似于实施例31的方法得到标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.48(s,1H),8.53(d,J=0.9Hz,2H),8.36(s,1H),7.69(d,J=8.6Hz,1H),7.49-7.17(m,1H),7.09(d,J=12.3Hz,1H),6.65(s,1H),4.65(br dd,J=2.8,6.8Hz,1H),4.29(dd,J=2.4,13.5Hz,1H),3.93(dd,J=3.5,11.3Hz,1H),3.73(d,J=11.4Hz,1H),3.60(dd,J=3.1,11.4Hz,1H),3.52(s,3H),3.44(dt,J=3.0,11.8Hz,1H),3.19(dt,J=3.8,13.0Hz,1H),3.09-2.98(m,2H),2.87-2.74(m,2H),2.43(br t,J=10.5Hz,1H),2.36(br t,J=9.9Hz,1H),2.21(s,3H),1.21(d,J=6.7Hz,3H),0.98(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:586.2。

[3676] 实施例608:N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3677] 

[3678] 使用1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸和(S)-4-(5-氟-2-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1,2-二甲基哌嗪,使用类似于实施例31的方法得到标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.46(s,1H),8.52(d,J=0.7Hz,2H),8.30(s,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.10(d,J=12.2Hz,1H),6.87(s,1H),4.65(br dd,J=2.8,6.7Hz,1H),4.29(dd,J=2.3,13.6Hz,1H),3.93(dd,J=3.5,11.3Hz,1H),3.73(d,J=11.2Hz,1H),3.60(dd,J=3.1,11.4Hz,1H),3.44(dt,J=3.1,11.9Hz,1H),3.19(dt,J=3.9,13.0Hz,1H),3.02(br t,J=13.3Hz,2H),2.90-2.74(m,2H),2.46-2.34(m,2H),2.25-2.19(m,3H),1.21(d,J=6.7Hz,3H),0.98(br d,J=6.0Hz,3H);LCMS[M+H]+:604.3。

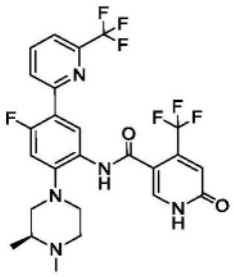
[3679] 实施例609:N-[4-氟-5-(6-氟吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3680] 

[3681] 使用(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(107mg,0.133mmol)和2-溴-6-三氟甲基吡啶(33.2mg,0.147mmol),以类似于实施例384的方法得到标题化合物(15.3mg,21%产率)。

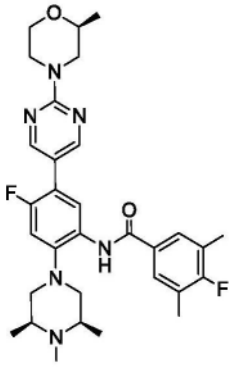
^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.38(d,J＝8.1Hz,1H),8.09-8.04(m,2H),7.99(s,1H),7.73(d,J＝7.0Hz,1H),7.09(d,J＝12.8Hz,1H),6.91(s,1H),3.23-3.15(m,2H),3.00(t,J＝10.6Hz,2H),2.64(s,2H),2.54(s,1H),2.44(s,3H),1.16(d,J＝4.7Hz,3H);LCMS[M+1]$^+$＝558.07。

[3682] 实施例610:N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3683] 

[3684] 使用(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(109mg,0.136mmol)和2-溴-6-氟吡啶(26.3mg,0.150mmol),以类似于实施例384的方法得到标题化合物(9mg,13％产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.35(d,J＝8.2Hz,1H),8.02-7.95(m,2H),7.74(d,J＝7.8Hz,1H),7.06(d,J＝12.9Hz,1H),7.00(dd,J＝8.2,2.5Hz,1H),6.91(s,1H),3.15(dd,J＝26.8,11.1Hz,2H),2.95(t,J＝10.9Hz,2H),2.62-2.51(m,2H),2.43(s,1H),2.38(s,3H),1.13(d,J＝6.1Hz,3H);LCMS[M+1]$^+$＝508.26。

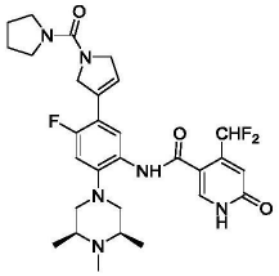
[3685] 实施例611:4-氟-N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺

[3686] 

[3687] 将4-氟-3,5-二甲基苯甲酸(757mg,4.5mmol),HATU(1.711g,4.5mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.784ml,4.5mmol)的混合物的DMF(6mL)溶液在60℃下加热5分钟,以得到澄清的无色溶液,然后一次性加入5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.949g,3mmol)。将所得混合物在60℃下加热4.5小时并在80℃下加热2小时。去除DMF,以得到棕色固体,将其在DCM(50mL)和饱和$NaHCO_3$(30mL)和H_2O(15mL)之间分配,然后分离。用DCM(30mL)萃取水层,浓缩合并的萃取物,以得到棕色固体。通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100％,然后MeOH/DCM 0-5％)纯化,以得到N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-3,5-二甲基苯甲酰胺,为淡粉红色结晶固体(608mg,37.6％产率,基于86.5％纯度)。LCMS[M+H]$^+$466.1。使用粗品(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.2mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-3,5-二甲基苯甲酰胺(54mg,86.5％纯度,0.1mmol),以类似于实施例29的方法制备标题化合物(甲酸

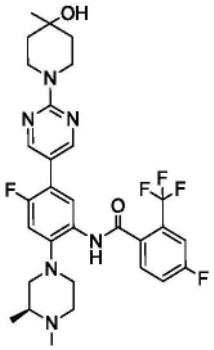
盐,白色固体,22.0mg,36%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.57(s,2H),8.46(br s,1H),8.02(d,J=8.3Hz,1H),7.70(d,J=6.7Hz,2H),7.13(d,J=12.0Hz,1H),4.65-4.55(m,2H),3.99(dd,J=2.4,11.5Hz,1H),3.68-3.60(m,2H),3.20(br d,J=11.5Hz,2H),3.08(ddd,J=3.5,12.0,13.3Hz,1H),2.88-2.71(m,5H),2.57(s,3H),2.37(d,J=1.8Hz,6H),1.25(d,J=6.2Hz,9H);LCMS[M+H]$^+$565.4。

[3688] 实施例612:4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1-(吡咯烷-1-羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[3689] 

[3690] 使用1-吡咯烷碳酰氯(5.81μl,0.053mmol)和4-(二氟甲基)-N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.053mmol),以类似于实施例253的方法得到标题化合物(27.5mg,87%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4δ=8.05-8.00(m,1H),7.76-7.68(m,1H),7.44-7.19(m,1H),7.03-6.95(m,1H),6.84-6.78(m,1H),6.38-6.31(m,1H),4.69-4.60(m,2H),4.50-4.41(m,2H),3.54-3.44(m,4H),3.12-3.02(m,2H),2.63-2.55(m,2H),2.54-2.46(m,2H),2.39-2.33(m,3H),1.99-1.88(m,4H),1.20-1.10(m,6H);LCMS[M+H]+573.6。

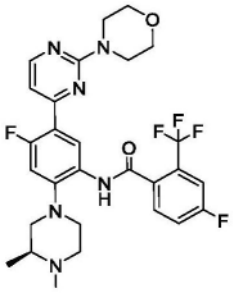
[3691] 实施例613:4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3692] 

[3693] 使用粗品(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(57mg,86%纯度,0.1mmol),以类似于实施例400的方法制备标题化合物(甲酸盐,浅米色固体,26.0mg,40%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.53(s,2H),8.39(br s,1H),8.04(d,J=8.2Hz,1H),7.82(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.67(br d,J=8.9Hz,1H),7.58(br t,J=7.6Hz,1H),7.19(d,J=11.7Hz,1H),4.31(br d,J=13.2Hz,2H),3.64-3.54(m,2H),3.45-3.36(m,1H),3.25(br d,J=9.7Hz,2H),3.12(br s,3H),2.93-2.82(m,1H),2.81-2.73(m,3H),1.70-1.59(m,4H),1.37-1.31(m,3H),1.31-1.27(m,3H);LCMS[M+H]$^+$605.3。

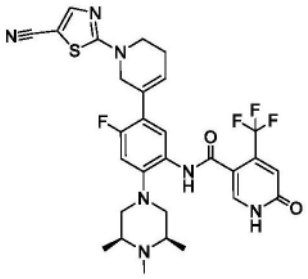
[3694] 实施例614:4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌

嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3695] 

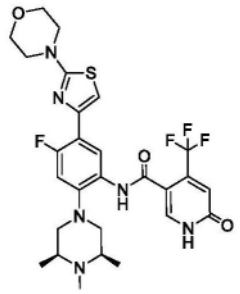
[3696] 在室温下,向4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯(0.045mL,0.3mmol)的DCM(3mL)溶液中加入Et_3N(0.084mL,0.6mmol)。添加后,将所得混合物在室温下搅拌5分钟,然后加入(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-4-基)苯胺(38.6mg,0.1mmol)的DCM(2mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜LC-MS,然后加入另外的4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯(0.045mL,0.3mmol)的DCM(2mL)溶液和Et_3N(0.084mL,0.6mmol)。添加后,将所得混合物在室温下搅拌1.5小时,并通过LCMS判断反应完成。标准后处理和通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-10%,后来1%NH_3的MeOH/DCM溶液20%)和制备型HPLC纯化,得到标题化合物(甲酸盐,浅棕色固体,7.5mg,12%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.73(d,J=8.2Hz,1H),8.44(br s,1H),8.41(d,J=5.3Hz,1H),7.77(dd,J=5.4,8.3Hz,1H),7.68(dd,J=2.3,9.0Hz,1H),7.58(dt,J=2.0,8.2Hz,1H),7.17(dd,J=1.7,5.1Hz,1H),7.08(d,J=13.1Hz,1H),3.90-3.86(m,4H),3.81-3.77(m,4H),3.30-3.23(m,2H),3.20-3.13(m,1H),3.05(br t,J=11.0Hz,1H),2.82-2.69(m,3H),2.55(s,3H),1.24(br d,J=5.5Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$577.3。

[3697] 实施例615:N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

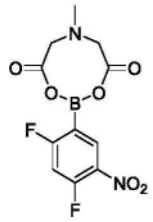
[3698] 

[3699] 使用N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和2-溴-5-氰基噻唑(9.31mg,0.049mmol),根据类似于实施例270的方法得到标题化合物(24mg,75%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.87-7.80(m,1H),7.73-7.70(m,1H),7.70-7.66(m,1H),6.93-6.85(m,1H),6.82-6.77(m,1H),6.12-6.05(m,1H),4.30-4.23(m,2H),3.74-3.66(m,2H),2.97-2.89(m,2H),2.52-2.46(m,2H),2.45-2.38(m,4H),2.29-2.25(m,3H),1.08-1.03(m,6H);LCMS[M+H]+616.6。

[3700] 实施例616:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

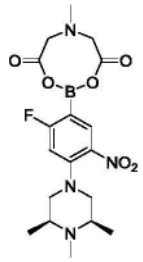
[3701] 

[3702] 步骤1:2-(2,4-二氟-5-硝基苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂硼烷-4,8-二酮

[3703] 

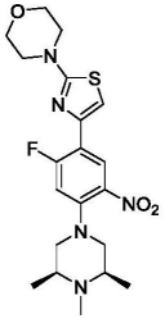
[3704] 将2,4-二氟-5-硝基苯硼酸(4.5g,22mmol)和甲基亚氨基二乙酸(3.6g,24mmol)的混合物的DMF(36mL)溶液在氮气下加热至85℃达18小时。真空去除DMF,将蜡状黄色固体减压干燥过夜,以得到2-(2,4-二氟-5-硝基苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂硼烷-4,8-二酮(7g,定量产率),不需要纯化。LCMS[M-H]-:313.2。

[3705] 步骤2:2-(2-氟-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂硼烷-4,8-二酮

[3706] 

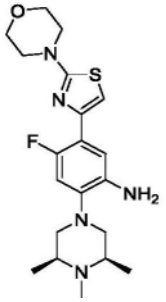
[3707] 将顺式-1,2,6-三甲基哌嗪(0.42g,3.4mmol)的无水甲苯(4mL)溶液加入2-(2,4-二氟-5-硝基苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂硼烷-4,8-二酮(1.0g,3.2mmol)和碳酸钾(0.22g,1.6mmol)的混合物的无水甲苯(3mL)和无水DMSO(1.0mL)溶液中。将反应混合物加热至50℃达1.5小时。冷却至室温后,从无机物中倾析出有机液相,并通过短硅藻土垫过滤,用DCM和MeOH的溶液定性冲洗反应小瓶和硅藻土。将滤液浓缩至干燥并在减压下干燥过夜,得到所需产物2-(2-氟-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂硼烷-4,8-二酮(1.5g,定量产率),为粘稠的琥珀色油状物,其不经进一步纯化而使用。LCMS[M+H]+:423.3。

[3708] 步骤3:4-(4-(2-氟-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-2-基)吗啉

[3709] 

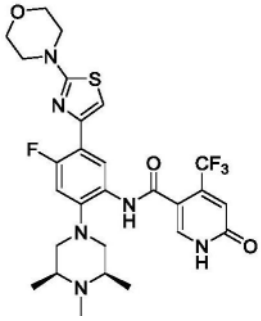
[3710] 向反应小瓶中加入2-(2-氟-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂硼烷-4,8-二酮(0.060g,0.14mmol),4-(4-溴噻唑-2-基)吗啉(0.042g,0.17mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.016g,0.014mmol)的混合物。用隔膜密封小瓶并抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(4mL)和2M碳酸钠水溶液(0.9mL),将小瓶抽空并再回填另一次。将反应加热至90℃达3小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-9.5%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到4-(4-(2-氟-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-2-基)吗啉(0.051g,82%)。LCMS[M+H]+:436.3。

[3711] 步骤4:4-氟-5-(2-吗啉噻唑-4-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺

[3712] 

[3713] 将4-(4-(2-氟-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-2-基)吗啉(0.051g,将0.12mmol)和氯化锡(II)(0.070g,0.35mmol)的混合物的MeOH(1.5mL)和EtOH(1.5mL)溶液加热至50℃达1小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-9.5%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到4-氟-5-(2-吗啉噻唑-4-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.080g,定量产率)。LCMS[M+H]+:406.3。

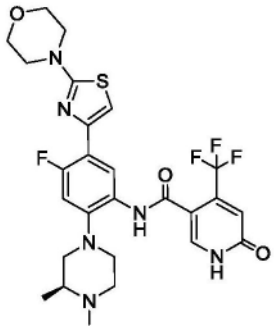
[3714] 步骤5:N-(4-氟-5-(2-吗啉噻唑-4-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[3715] 

[3716] 在室温下,用HATU(0.040g,0.10mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.017mL,0.10mmol)的DMF(1mL)溶液使4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.031g,

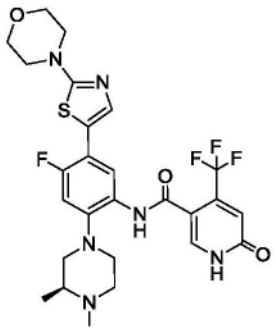
0.10mmol)活化。将活化酸溶液加入到4-氟-5-(2-吗啉噻唑-4-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.024g,0.060mmol)的DMF(1mL)溶液,将反应混合物加热至50℃达18小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-9.5%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化。将甲硅烷基保护的酰胺溶解在DCM(1mL)中并在室温下用TFA(0.5mL)处理。搅拌4小时后,在空气流下去除挥发物,使用SCX2硅胶柱用捕获和释放方案分离出标题化合物,以得到标题化合物N-(4-氟-5-(2-吗啉噻唑-4-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.016g,46%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.71-12.39(m,1H),9.49(s,1H),8.18(br d,J=6.0Hz,1H),7.94(br s,1H),7.12(d,J=2.0Hz,1H),7.03-6.93(m,1H),6.81(s,1H),6.84-6.78(m,1H),3.75-3.71(m,4H),3.64-3.54(m,1H),3.43-3.40(m,4H),3.15-3.02(m,3H),2.33-2.18(m,3H),1.04(br s,6H);LCMS[M+H]+:595.2。

[3717] 实施例617:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3718] 

[3719] 在步骤2中使用(S)-1,2-二甲基哌嗪二盐酸盐代替顺式-1,2,6-三甲基哌嗪,以类似于上述实施例616的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.47(s,1H),8.17(br d,J=8.2Hz,1H),7.95(s,1H),7.13(d,J=2.1Hz,1H),7.00(d,J=13.2Hz,1H),6.81(s,1H),3.77-3.71(m,4H),3.44-3.41(m,4H),3.02(br dd,J=11.2,19.3Hz,2H),2.84-2.73(m,3H),2.41(br t,J=10.5Hz,1H),2.35-2.29(m,1H),2.21(s,3H),0.97(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:581.2。

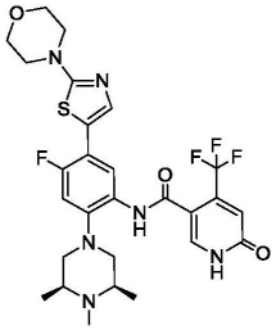
[3720] 实施例618:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3721] 

[3722] 在步骤2中使用(S)-1,2-二甲基哌嗪二盐酸盐代替顺式-1,2,6-三甲基哌嗪,并在步骤3中使用4-(5-溴噻唑-2-基)吗啉,以类似于上述制备实施例616的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.48(s,1H),7.95(s,1H),7.81(d,J=8.3Hz,1H),7.51(s,1H),7.05(d,J=13.0Hz,1H),6.82(s,1H),3.75-3.70(m,4H),3.46-3.42(m,4H),3.03-2.95

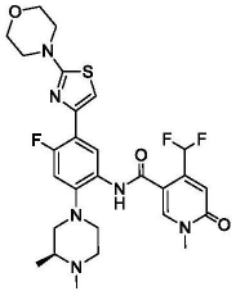
(m,2H),2.82-2.72(m,3H),2.43-2.29(m,3H),2.21(s,3H),0.97(d,J＝6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:581.3。

[3723] 实施例619:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3724] 

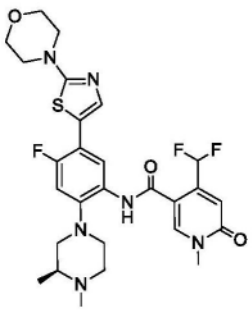
[3725] 在步骤3中使用4-(5-溴噻唑-2-基)吗啉代替4-(4-溴噻唑-2-基)吗啉,以类似于上述实施例616的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.50(s,1H),7.94(s,1H),7.81(d,J＝8.3Hz,1H),7.50(s,1H),7.03(d,J＝12.8Hz,1H),6.82(s,1H),3.74-3.71(m,4H),3.46-3.40(m,4H),3.00(br d,J＝11.2Hz,2H),2.44(br t,J＝11.1Hz,2H),2.39-2.30(m,2H),2.19(s,3H),1.00(d,J＝6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:595.3。

[3726] 实施例620:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3727] 

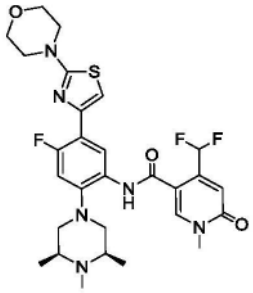
[3728] 在步骤5中使用4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸代替4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸,以类似于上述实施例617的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.44(s,1H),8.43(s,1H),8.09(d,J＝8.4Hz,1H),7.46-7.21(m,1H),7.13(d,J＝2.0Hz,1H),6.99(d,J＝13.3Hz,1H),6.63(s,1H),3.75-3.71(m,4H),3.52(s,3H),3.44-3.39(m,4H),3.07-2.98(m,2H),2.84-2.71(m,3H),2.43-2.35(m,2H),2.34-2.27(m,1H),2.18(s,3H),0.95(d,J＝6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:577.3。

[3729] 实施例621:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3730] 

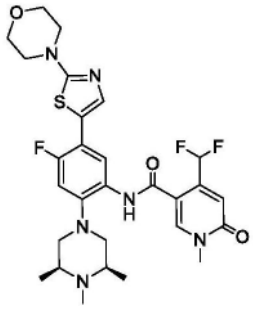
[3731] 在步骤5中使用4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸代替4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸,以类似于上述实施例618的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.44(s,1H),8.38(s,1H),7.73(d,J=8.3Hz,1H),7.51(s,1H),7.46-7.21(m,1H),7.06(d,J=12.8Hz,1H),6.64(s,1H),3.74-3.70(m,4H),3.52(s,3H),3.45-3.41(m,4H),3.06-2.93(m,3H),2.85-2.71(m,3H),2.42-2.28(m,3H),2.19(s,3H),0.96(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:577.1。

[3732] 实施例622:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3733] 

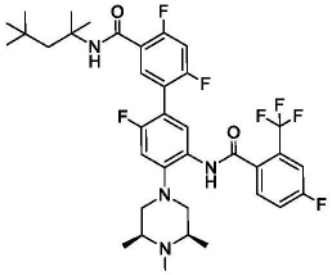
[3734] 在步骤5中使用4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸代替4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸,以类似于上述实施例616的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.46(s,1H),8.43(s,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.48-7.21(m,1H),7.12(d,J=2.3Hz,1H),6.97(d,J=13.3Hz,1H),6.63(s,1H),3.76-3.70(m,4H),3.51(s,3H),3.45-3.38(m,4H),3.04(br d,J=11.1Hz,2H),2.44(br t,J=11.0Hz,2H),2.30(dt,J=3.1,6.6Hz,2H),2.16(s,3H),0.98(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:591.4。

[3735] 实施例623:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3736] 

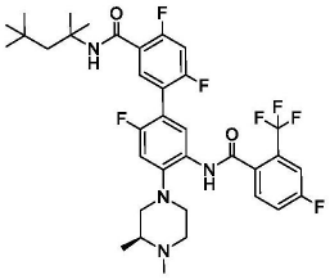
[3737] 在步骤5中使用4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸代替4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸,以类似于上述实施例619的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.46(s,1H),8.36(s,1H),7.71(d,J=8.3Hz,1H),7.50(s,1H),7.46-7.20(m,1H),7.02(d,J=12.8Hz,1H),6.64(s,1H),3.73-3.70(m,4H),3.51(s,3H),3.45-3.41(m,4H),3.00(br d,J=10.9Hz,2H),2.47-2.41(m,2H),2.34-2.29(m,2H),2.17(s,3H),0.98(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:591.3。

[3738] 实施例624:2,4-二氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)苯甲酰胺

[3739] 

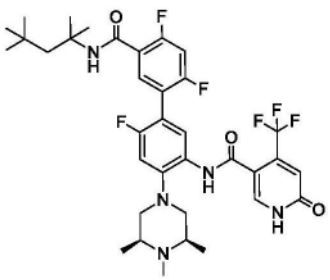
[3740] 使用2,4-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(50.0mg,0.126mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(40mg,0.079mmol),以类似于实施例100的方法得到标题化合物,为灰白色蓬松粉末(39mg,0.053mmol,67.5%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.84(d,J=7.7Hz,1H),7.75-7.51(m,4H),7.45(dt,J=2.3,8.3Hz,1H),7.07(t,J=10.0Hz,1H),6.99(d,J=11.2Hz,1H),3.00(br d,J=11.4Hz,2H),2.54(br t,J=11.1Hz,2H),2.42(br s,2H),2.26(br s,3H),1.82(s,2H),1.38(s,6H),1.07(d,J=6.1Hz,6H),0.94(s,9H);LCMS[M+H]$^+$695。

[3741] 实施例625:2,4-二氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)苯甲酰胺

[3742] 

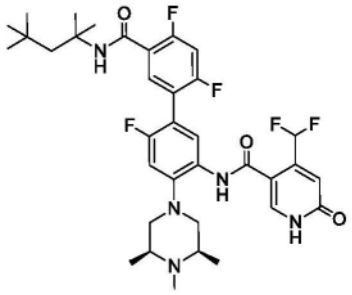
[3743] 使用2,4-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(51.4mg,0.130mmol),磷酸三钾试剂级,>=98%(51.7mg,0.244mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(40mg,0.081mmol),以类似于实施例100的方法得到标题化合物,为灰白色蓬松粉末(33mg,0.046mmol,56.7%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.84(d,J=7.8Hz,1H),7.76-7.58(m,2H),7.57-7.51(m,2H),7.45(dt,J=2.4,8.3Hz,1H),7.07(t,J=10.0Hz,1H),7.03-6.99(m,1H),3.09-3.04(m,1H),3.01(br d,J=11.7Hz,1H),2.90-2.83(m,2H),2.51(br t,J=10.9Hz,1H),2.45(br s,1H),2.37-2.31(m,1H),2.29(br s,3H),1.83(s,2H),1.39(s,6H),1.04(d,J=6.2Hz,3H),0.95(s,9H);LCMS[M+H]$^+$681。

[3744] 实施例626:N-[5-[2,4-二氟-5-(2,4,4-三甲基戊-2-基氨基甲酰基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3745] 

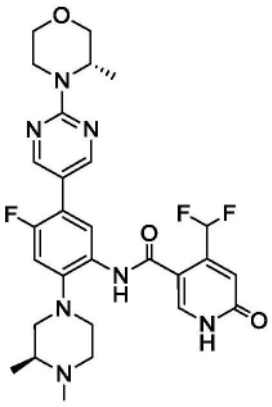
[3746] 使用2,4-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4)-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(41.8mg,0.106mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(40mg,0.066mmol),以类似于实施例100的顺序得到标题化合物(TFA盐),为白色蓬松粉末(12.7mg,0.013mmol,94%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.92(s,1H),7.79(d,J=7.6Hz,1H),7.73(br s,1H),7.58(t,J=8.0Hz,1H),7.14-7.05(m,2H),6.87-6.82(m,1H),3.47-3.38(m,2H),3.33(br d,J=13.1Hz,2H),2.91(s,3H),2.89-2.80(m,2H),1.85(s,2H),1.40(s,6H),1.37(d,J=6.5Hz,6H),0.96(s,9H);LCMS[M+H]$^+$694。

[3747] 实施例627:4-(二氟甲基)-N-[5-[2,4-二氟-5-(2,4,4-三甲基戊-2-基氨基甲酰基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3748] 

[3749] 使用2,4-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4)-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(43.1mg,0.109mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(40mg,0.068mmol),以类似于实施例100的方法。收集标题化合物(TFA盐),为白色蓬松粉末(13mg,0.015mmol,100%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.95(s,1H),7.69(br d,J=2.2Hz,1H),7.61(d,J=7.6Hz,1H),7.56(t,J=7.9Hz,1H),7.32-7.10(m,1H),7.09-7.04(m,2H),6.72-6.66(m,1H),3.42-3.36(m,2H),3.35-3.31(m,2H),2.89(s,3H),2.85-2.79(m,2H),1.83(s,2H),1.38(s,6H),1.34(d,J=6.4Hz,6H),0.94(s,9H);LCMS[M+H]$^+$676。

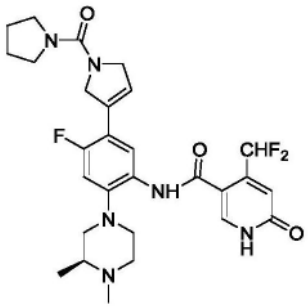
[3750] 实施例628:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3751] 

[3752] 使用(S)-3-甲基-4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)-2-基)嘧啶-2-基)吗啉和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺,根据类似于实施例39的方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.54(d,J=1.0Hz,2H),8.03(s,1H),7.82(d,J=8.3Hz,1H),

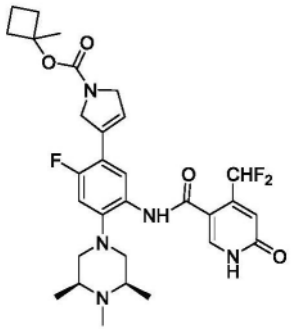
7.46-7.18(m,1H),7.08(d,J＝12.1Hz,1H),6.81(s,1H),4.74(br dd,J＝2.8,6.7Hz,1H),4.37(dd,J＝2.6,13.8Hz,1H),3.98(dd,J＝3.6,11.3Hz,1H),3.84-3.76(m,1H),3.75-3.68(m,1H),3.56(dt,J＝3.1,11.9Hz,1H),3.15-3.03(m,2H),2.98-2.87(m,2H),2.61-2.49(m,2H),2.44-2.38(m,1H),2.37(s,3H),1.30(d,J＝6.8Hz,3H),1.12(d,J＝6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:572.4。

[3753] 实施例629:(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1-(吡咯烷-1-羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[3754] 

[3755] 使用(S)-4-(二氟甲基)-N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.054mmol)和1-吡咯烷碳酰氯(5.99μl,0.054mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(25mg,78％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4δ＝8.07-8.01(m,1H),7.78-7.70(m,1H),7.44-7.19(m,1H),7.05-6.97(m,1H),6.84-6.78(m,1H),6.38-6.31(m,1H),4.70-4.58(m,2H),4.51-4.39(m,2H),3.55-3.43(m,4H),3.15-3.02(m,2H),2.97-2.87(m,2H),2.58-2.48(m,2H),2.42-2.34(m,4H),1.97-1.87(m,4H),1.11(d,J＝6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+559.5。

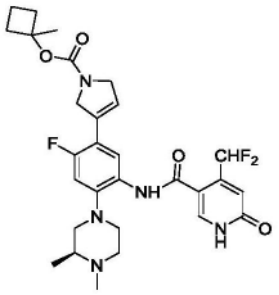
[3756] 实施例630:3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸1-甲基环丁酯

[3757] 

[3758] 使用4-(二氟甲基)-N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.053mmol)和(4-硝基苯基)碳酸1-甲基环丁酯(18.16mg,0.058mmol),使用类似于实施例253的方法得到标题化合物(22mg,68％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4δ＝8.06-7.99(m,1H),7.75-7.66(m,1H),7.45-7.19(m,1H),7.03-6.94(m,1H),6.84-6.77(m,1H),6.39-6.30(m,1H),4.57-4.46(m,2H),4.38-4.26(m,2H),3.12-3.03(m,2H),2.63-2.56(m,2H),2.55-2.47(m,2H),2.45-2.35(m,5H),2.21-2.12(m,2H),1.91-1.81(m,1H),1.78-1.67(m,1H),1.61(d,J＝3.4Hz,3H),1.18-1.13(m,6H);LCMS[M+H]+588.6。

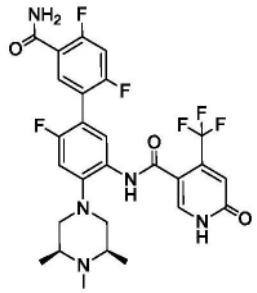
[3759] 实施例631:(S)-3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)-4-(3,

4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸1-甲基环丁酯

[3760] 

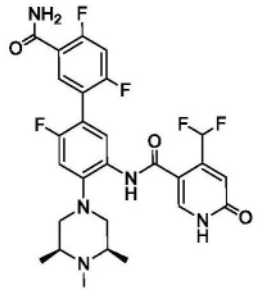
[3761] 使用(S)-4-(二氟甲基)-N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.054mmol)和(4-硝基苯基)碳酸1-甲基环丁酯(18.71mg,0.060mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(18mg,55%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4δ=8.07-8.00(m,1H),7.78-7.68(m,1H),7.45-7.20(m,1H),7.05-6.97(m,1H),6.85-6.79(m,1H),6.39-6.30(m,1H),4.59-4.47(m,2H),4.38-4.27(m,2H),3.16-3.03(m,2H),2.97-2.87(m,2H),2.59-2.49(m,2H),2.45-2.35(m,6H),2.23-2.12(m,2H),1.91-1.81(m,1H),1.78-1.68(m,1H),1.65-1.58(m,3H),1.15-1.09(m,3H);LCMS[M+H]+574.5。

[3762] 实施例632:N-[5-(5-氨基甲酰基-2,4-二氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3763] 

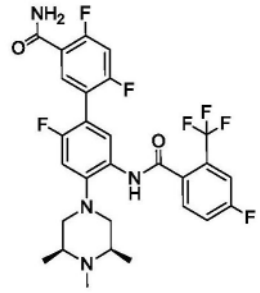
[3764] 使用2,4-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(41.8mg,0.106mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(40mg,0.066mmol),以类似于实施例100的方法得到标题化合物(TFA盐),为灰白色蓬松粉末(32mg,96%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.90(s,1H),7.82(t,J=8.2Hz,1H),7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.14(t,J=10.2Hz,1H),7.09(d,J=10.9Hz,1H),6.84-6.79(m,1H),3.41(ddd,J=2.9,6.8,10.2Hz,2H),3.31(br d,J=13.2Hz,2H),2.89(s,3H),2.88-2.81(m,2H),1.35(d,J=6.5Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$582。

[3765] 实施例633:N-[5-(5-氨基甲酰基-2,4-二氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3766] 

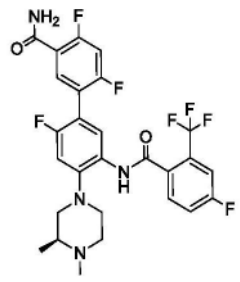
[3767] 使用2,4-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(43.1mg,0.109mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(40mg,0.068mmol),以类似于实施例100的方法得到标题化合物(TFA盐),为灰白色蓬松粉末(35mg,0.042mmol,93%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=7.03(s,1H),6.89(t,J=8.2Hz,1H),6.70(d,J=7.6Hz,1H),6.39-6.16(m,2H),6.14(d,J=11.0Hz,1H),5.79-5.76(m,1H),2.50-2.43(m,2H),2.41(br d,J=14.1Hz,2H),1.96(s,3H),1.91(br t,J=12.0Hz,2H),0.41(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$564。

[3768] 实施例634:2,4-二氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[3769] 

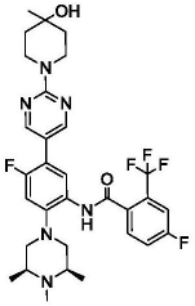
[3770] 使用2,4-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(50.0mg,0.126mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(40mg,0.079mmol),以类似于实施例100的方法。收集标题化合物(TFA盐),为灰白色蓬松粉末(40mg,0.047mmol,93%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.90(d,J=7.7Hz,1H),7.83(t,J=8.1Hz,1H),7.69(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.58-7.53(m,1H),7.46(dt,J=2.1,8.3Hz,1H),7.15(t,J=10.2Hz,1H),7.11(d,J=11.0Hz,1H),3.44-3.35(m,2H),3.33(br d,J=13.4Hz,2H),2.90-2.81(m,5H),1.35(d,J=6.5Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$583。

[3771] 实施例635:2,4-二氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[3772] 

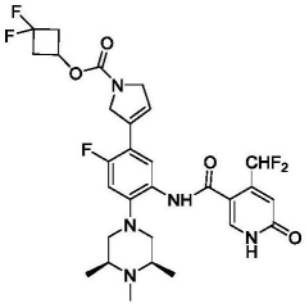
[3773] 使用2,4-二氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(51.4mg,0.130mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(40mg,0.081mmol),以类似于实施例100的偶联方法得到标题化合物(TFA盐),为灰白色蓬松粉末(28mg,87%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.89(d,J=7.6Hz,1H),7.83(t,J=8.1Hz,1H),7.70(br dd,J=5.3,8.3Hz,1H),7.58-7.53(m,1H),7.46(dt,J=2.0,8.2Hz,1H),7.15(t,J=10.3Hz,1H),7.11(d,J=11.0Hz,1H),3.55(br d,J=12.2Hz,1H),3.36-3.28(m,3H),3.09-2.99(m,1H),2.87(s,3H),2.86-2.79(m,2H),1.33(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$569。

[3774] 实施例636:4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3775] 

[3776] 使用粗品(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(57mg,89%纯度,0.1mmol),以类似于实施例39的方法制备标题化合物(甲酸盐,浅米色固体,24.5mg,37%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.53(s,2H),8.40(br s,1H),8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.81(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.67(dd,J=1.9,9.1Hz,1H),7.59(t,J=8.2Hz,1H),7.18(d,J=11.7Hz,1H),4.31(td,J=4.0,13.3Hz,2H),3.63-3.55(m,2H),3.25(br d,J=12.5Hz,2H),3.21-3.11(m,2H),2.91-2.81(m,2H),2.75(br s,3H),1.70-1.59(m,4H),1.35(br d,J=6.1Hz,6H),1.29(s,3H);LCMS[M+H]$^+$619.5。

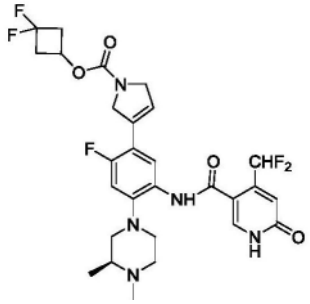
[3777] 实施例637:3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸3,3-二氟环丁酯

[3778] 

[3779] 使用4-(二氟甲基)-N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.053mmol,使用类似于实施例100的方法,转而由实施例397步骤1中的中间体制备)和(4-硝基苯基)碳酸3,3-二氟环丁酯(15.80mg,0.058mmol),以类似于实施例253的方法得到标题化合物(25mg,74%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4δ=8.06-7.98(m,1H),7.76-7.66(m,1H),7.44-7.19(m,1H),7.04-6.94(m,1H),6.83-6.76(m,1H),6.40-6.28(m,1H),4.99-4.91(m,1H),4.62-4.50(m,

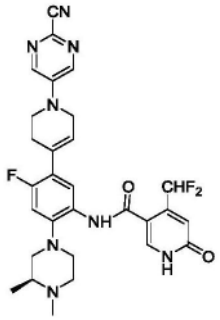
2H),4.43-4.30(m,2H),3.12-2.98(m,4H),2.83-2.67(m,2H),2.64-2.56(m,2H),2.55-2.47(m,2H),2.41-2.34(m,3H),1.15(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+610.4。

[3780] 实施例638:(S)-3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸3,3-二氟环丁酯

[3781] 

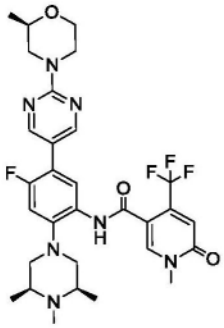
[3782] 使用(S)-4-(二氟甲基)-N-(5-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.054mmol,由实施例396的中间体1以类似于实施例100中所述的一系列方法制备)和(4-硝基苯基)碳酸3,3-二氟环丁酯(16.28mg,0.060mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(25mg,74%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4δ＝8.07-8.00(m,1H),7.78-7.67(m,1H),7.45-7.19(m,1H),7.06-6.97(m,1H),6.86-6.79(m,1H),6.41-6.31(m,1H),5.00-4.92(m,1H),4.63-4.52(m,2H),4.44-4.32(m,2H),3.16-3.01(m,4H),2.96-2.88(m,2H),2.83-2.68(m,2H),2.58-2.48(m,2H),2.44-2.33(m,4H),1.12(d,J＝6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+596.4。

[3783] 实施例639:(S)-N-(5-(1-(2-氰基嘧啶-5-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[3784] 

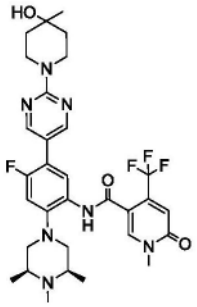
[3785] 使用5-溴-2-氰基嘧啶(14.51mg,0.079mmol)和(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪)-1-基)-4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.063mmol,使用与实施例638中所述相似的方法制备),以类似于实施例270的方法得到标题化合物,为灰白色固体(8mg)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4δ＝9.61-9.41(m,1H),8.71-8.46(m,2H),8.38-8.13(m,1H),8.09-7.91(m,1H),7.65-7.52(m,1H),7.50-7.16(m,1H),7.06-6.86(m,1H),6.67-6.51(m,1H),6.13-5.98(m,1H),4.16-4.07(m,2H),3.74(t,J＝5.6Hz,2H),3.04-2.93(m,2H),2.84-2.71(m,2H),2.62-2.55(m,2H),2.42-2.36(m,1H),2.36-2.28(m,1H),2.24-2.17(m,4H),1.00-0.93(m,3H);LCMS[M+H]+579.5。

[3786] 实施例640:N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3787] 

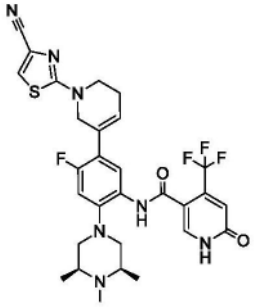
[3788] 使用粗品(R)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(52mg,0.1mmol),根据类似于实施例31的方法制备标题化合物(甲酸盐,浅米色固体,31.4mg,47%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.56(s,2H),8.53-8.33(m,1H),8.30(s,1H),7.93(d,J=8.2Hz,1H),7.17(d,J=11.9Hz,1H),6.96(s,1H),4.65-4.55(m,2H),3.99(dd,J=2.6,11.5Hz,1H),3.71-3.58(m,5H),3.26-3.05(m,5H),2.90-2.80(m,2H),2.77-2.70(m,4H),1.34(br d,J=5.3Hz,6H),1.25(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^{+}$618.3。

[3789] 实施例641:N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3790] 

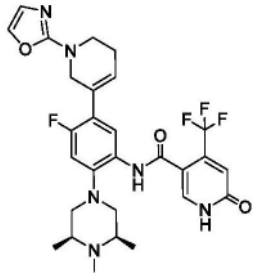
[3791] 使用粗品(2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(52mg,0.1mmol),根据类似于实施例31的方法制备标题化合物(甲酸盐,浅米色固体,27.6mg,40%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.52(s,2H),8.41(br s,1H),8.31(s,1H),7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.18(d,J=11.7Hz,1H),6.96(s,1H),4.34-4.27(m,2H),3.67(s,3H),3.63-3.53(m,2H),3.31-3.21(m,4H),2.89(br d,J=11.2Hz,2H),2.80(br d,J=6.1Hz,3H),2.68(s,1H),1.70-1.58(m,4H),1.37(br d,J=6.0Hz,6H),1.29(s,3H);LCMS[M+H]$^{+}$632.5。

[3792] 实施例642:N-[5-[1-(4-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3793] 

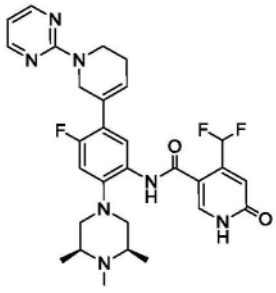
[3794] 使用N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和2-溴-4-氰基噻唑(9.31mg,0.049mmol),以类似于实施例270的方法得到标题化合物(19mg,60%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.87-7.81(m,1H),7.74-7.64(m,1H),7.55-7.47(m,1H),6.91-6.85(m,1H),6.83-6.77(m,1H),6.12-6.04(m,1H),4.22-4.16(m,2H),3.68-3.61(m,2H),2.97-2.89(m,2H),2.53-2.47(m,2H),2.47-2.42(m,2H),2.41-2.36(m,2H),2.29-2.24(m,3H),1.08-1.02(m,6H);LCMS[M+H]+616.5。

[3795] 实施例643:N-[4-氟-5-[1-(1,3-噁唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3796] 

[3797] 使用N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol),2-碘代噁唑(9.60mg,0.049mmol),以类似于实施例270的方法得到标题化合物(6mg,20%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.88-7.82(m,1H),7.71-7.64(m,1H),7.35-7.28(m,1H),6.89-6.83(m,1H),6.80-6.77(m,1H),6.77-6.70(m,1H),6.07-6.01(m,1H),4.23-4.15(m,2H),3.62-3.55(m,2H),2.96-2.88(m,2H),2.52-2.46(m,2H),2.45-2.39(m,2H),2.37-2.30(m,2H),2.28-2.25(m,3H),1.06-1.03(m,6H);LCMS[M+H]+575.5。

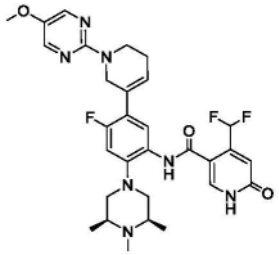
[3798] 实施例644:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3799] 

[3800] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.061mmol)和95%的2-

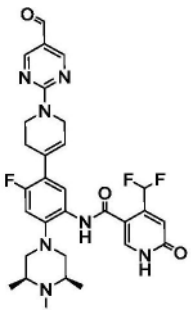
溴嘧啶(12.18mg,0.077mmol),以类似于实施例270的方法得到标题化合物(29mg,79%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.28-8.18(m,2H),7.94-7.86(m,1H),7.63-7.55(m,1H),7.35-7.08(m,1H),6.89-6.81(m,1H),6.74-6.68(m,1H),6.52-6.46(m,1H),6.09-6.00(m,1H),4.45-4.39(m,2H),3.91-3.85(m,2H),2.97-2.91(m,2H),2.52-2.44(m,2H),2.43-2.37(m,2H),2.33-2.28(m,2H),2.26-2.23(m,3H),1.06-1.02(m,6H);LCMS[M+H]+568.6。

[3801] 实施例645:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3802] 

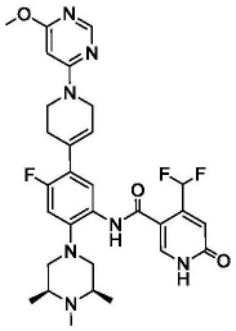
[3803] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.061mmol)和2-溴-5-甲氧基嘧啶(16.22mg,0.086mmol),以类似于实施例270的方法得到标题化合物(24mg,62%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.11-7.99(m,2H),7.94-7.84(m,1H),7.62-7.53(m,1H),7.34-7.07(m,1H),6.88-6.80(m,1H),6.72-6.66(m,1H),6.06-5.96(m,1H),4.39-4.29(m,2H),3.83-3.79(m,2H),3.77-3.67(m,3H),2.97-2.91(m,2H),2.51-2.44(m,2H),2.43-2.36(m,2H),2.31-2.26(m,2H),2.26-2.23(m,3H),1.06-1.03(m,6H);LCMS[M+H]+598.5。

[3804] 实施例646:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3805] 

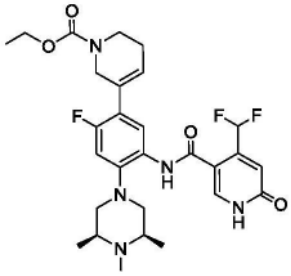
[3806] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(40mg,0.082mmol)和2-溴-嘧啶-5-甲醛(19.86mg,0.106mmol),根据类似于实施例270的方法得到标题化合物(32.5mg,63%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=9.70-9.54(m,1H),8.75-8.61(m,2H),7.93-7.82(m,1H),7.63-7.55(m,1H),7.33-7.06(m,1H),6.88-6.77(m,1H),6.73-6.64(m,1H),6.04-5.92(m,1H),4.49-4.37(m,2H),4.14-4.03(m,2H),2.96-2.88(m,2H),2.54-2.49(m,2H),2.49-2.43(m,2H),2.43-2.36(m,2H),2.27-2.22(m,3H),1.03(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+596.5。

[3807] 实施例647:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3808] 

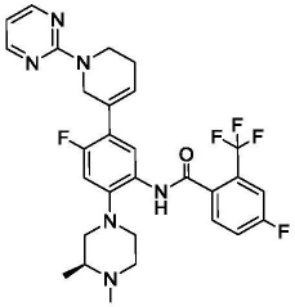
[3809] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.061mmol)和4-碘-6-甲氧基嘧啶(18.80mg,0.080mmol),以类似于实施例270的方法得到标题化合物(28mg,73%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.15-8.06(m,1H),7.92-7.85(m,1H),7.64-7.55(m,1H),7.32-7.07(m,1H),6.82(d,J=12.5Hz,1H),6.72-6.66(m,1H),6.04-5.96(m,1H),5.94-5.87(m,1H),4.11-4.00(m,2H),3.84-3.74(m,5H),2.95-2.89(m,2H),2.53-2.43(m,4H),2.43-2.36(m,2H),2.25(s,3H),1.04(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+598.5。

[3810] 实施例648:5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸乙酯

[3811] 

[3812] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.061mmol)和氯甲酸乙酯(5.83μl,0.061mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(29mg,80%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.93-7.83(m,1H),7.60-7.50(m,1H),7.34-7.06(m,1H),6.88-6.78(m,1H),6.73-6.63(m,1H),6.03-5.92(m,1H),4.21-4.10(m,2H),4.09-4.01(m,2H),3.57-3.45(m,2H),2.96-2.88(m,2H),2.50-2.43(m,2H),2.43-2.36(m,2H),2.27-2.20(m,5H),1.21-1.16(m,3H),1.07-1.01(m,6H);LCMS[M+H]+562.5。

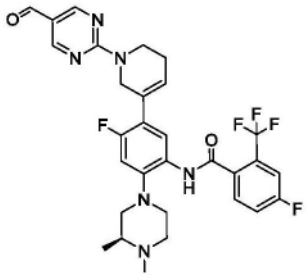
[3813] 实施例649:4-氟-N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3814] 

[3815] 使用(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯

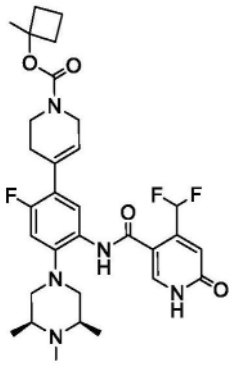
基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(30mg,0.061mmol)和95%的2-溴嘧啶(12.06mg,0.076mmol),根据类似于实施例270的方法得到标题化合物(26mg,71%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.41-8.30(m,2H),7.97-7.89(m,1H),7.82-7.74(m,1H),7.69-7.62(m,1H),7.60-7.51(m,1H),7.07-6.96(m,1H),6.61(t,J=4.8Hz,1H),6.21-6.10(m,1H),4.63-4.49(m,2H),4.07-3.96(m,2H),3.13-3.01(m,2H),2.97-2.86(m,2H),2.60-2.51(m,1H),2.50-2.44(m,1H),2.44-2.40(m,2H),2.37-2.29(m,4H),1.12(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+573.5。

[3816] 实施例650:4-氟-N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3817] 

[3818] 使用(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(35mg,0.071mmol)和2-溴-嘧啶-5-甲醛(17.21mg,0.092mmol),根据类似于实施例270的方法得到标题化合物(33mg,74%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=9.80-9.73(m,1H),8.87-8.76(m,2H),7.98-7.89(m,1H),7.81-7.74(m,1H),7.69-7.62(m,1H),7.60-7.53(m,1H),7.08-6.98(m,1H),6.23-6.16(m,1H),4.78-4.72(m,2H),4.23-4.15(m,2H),3.13-3.00(m,2H),2.98-2.88(m,2H),2.60-2.51(m,1H),2.50-2.42(m,3H),2.37-2.31(m,4H),1.14-1.10(m,3H);LCMS[M+H]+601.5。

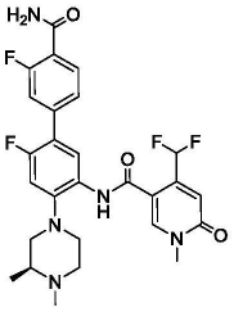
[3819] 实施例651:4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(1-甲基环丁酯)

[3820] 

[3821] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.051mmol)和(4-硝基苯基)碳酸1-甲基环丁酯(22mg,0.070mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(16.5mg,37%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.92-7.85(m,1H),7.59-7.52(m,1H),7.32-7.06(m,1H),6.87-6.77(m,1H),6.72-6.67(m,1H),5.93-5.80(m,1H),4.06-3.89(m,2H),3.61-3.46(m,2H),3.21(td,J=1.6,3.2Hz,8H),2.96-2.87(m,2H),2.50-2.43(m,2H),2.42-2.36(m,4H),2.30-2.22(m,5H),2.08-1.99(m,2H),1.79-1.68(m,1H),1.65-1.55(m,

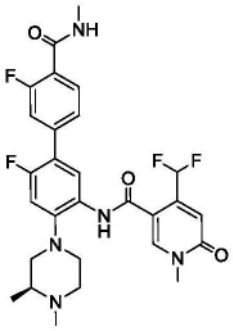
1H),1.51-1.41(m,3H),1.06-1.02(m,6H);LCMS[M+H]+602.6。

[3822] 实施例652:N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3823] 

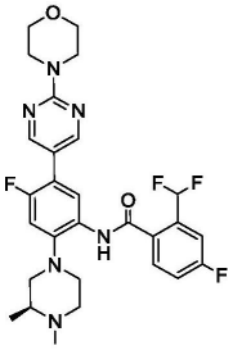
[3824] 使用96%的4-氨基甲酰基-3-氟苯硼酸(22.52mg,0.123mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪)-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(40mg,0.082mmol,来自实施例461步骤1),根据类似于实施例100的方法得到标题化合物,为白色蓬松粉末(8.4mg,17.8%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.23(s,1H),7.81(t,J=8.0Hz,1H),7.74(d,J=8.2Hz,1H),7.39(d,J=8.1Hz,1H),7.34(d,J=12.3Hz,1H),7.30-7.07(m,1H),7.03(d,J=12.2Hz,1H),6.74-6.67(m,1H),3.55(s,3H),3.17-3.09(m,3H),2.98-2.90(m,1H),2.83-2.74(m,2H),2.68-2.60(m,1H),2.53(s,3H),1.15(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$546。

[3825] 实施例653:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3826] 

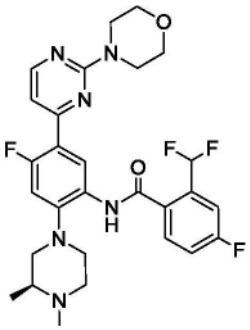
[3827] 使用3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯硼酸(24.25mg,0.123mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(40mg,0.082mmol),根据类似于实施例100的方法。分离标题化合物,为米色蓬松粉末(34.8mg,72.0%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.19(s,1H),7.75(d,J=8.3Hz,1H),7.72(t,J=7.9Hz,1H),7.38(d,J=8.1Hz,1H),7.32(d,J=12.2Hz,1H),7.30-7.06(m,1H),6.98(d,J=12.3Hz,1H),6.73-6.69(m,1H),3.55(s,3H),3.05(br dd,J=2.0,11.5Hz,1H),3.00(dd,J=2.3,11.7Hz,1H),2.88-2.79(m,5H),2.56(s,1H),2.49-2.38(m,2H),2.33-2.27(m,1H),2.26(s,3H),1.02(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$560。

[3828] 实施例654:2-(二氟甲基)-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[3829] 

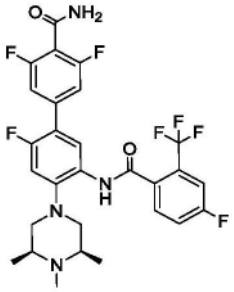
[3830] 使用(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯胺(77mg,0.2mmol)和2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酸(如Angew.Chem.Int.Ed.2014,53,5955-5958中所述制备),以类似于上述实施例331的制备顺序的方式制备标题化合物(甲酸盐,浅棕色固体,48.2mg,39%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.55(s,2H),8.36(s,1H),7.95(br d,J=8.1Hz,1H),7.88(br dd,J=5.4,8.0Hz,1H),7.54(dd,J=2.4,9.2Hz,1H),7.48-7.23(m,2H),7.17(d,J=12.0Hz,1H),3.87-3.81(m,4H),3.79-3.72(m,4H),3.39(br d,J=10.8Hz,1H),3.30-3.23(m,2H),3.17-3.03(m,3H),2.86(br dd,J=10.1,12.6Hz,1H),2.76(s,3H),1.31(d,J=6.5Hz,3H);LCMS[M+H]$^{+}$559.4。

[3831] 实施例655:2-(二氟甲基)-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[3832] 

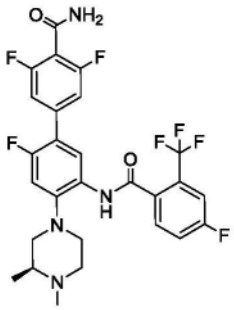
[3833] 使用(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-4-基)苯胺(84mg,91.6%纯度,0.2mmol)和2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酸,以类似于上述实施例331的制备顺序的方式制备标题化合物(甲酸盐,浅棕色固体,34.3mg,28%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.57(br d,J=7.9Hz,1H),8.38(d,J=5.3Hz,1H),8.33(br s,1H),7.92-7.81(m,1H),7.54(dd,J=2.3,9.3Hz,1H),7.48-7.22(m,2H),7.16-7.07(m,2H),3.89-3.80(m,4H),3.80-3.71(m,4H),3.40-3.32(m,3H),3.18-3.01(m,3H),2.86(br dd,J=10.2,12.5Hz,1H),2.75(s,3H),1.30(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^{+}$559.3。

[3834] 实施例656:2,6-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[3835] 

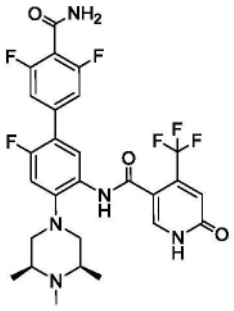
[3836] 使用4-(氨基羰基)-3,5-二氟苯硼酸(23.81mg,0.119mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(40mg,0.079mmol),以类似于实施例100的偶联方法得到标题化合物,为米色蓬松粉末(25mg,0.041mmol,51.6%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.94(d,J=8.2Hz,1H),7.66(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.55(dd,J=2.3,9.0Hz,1H),7.46(dt,J=2.3,8.3Hz,1H),7.18(d,J=8.6Hz,2H),7.03-6.96(m,1H),2.99(br d,J=11.4Hz,2H),2.52(t,J=11.2Hz,2H),2.40-2.30(m,2H),2.22(s,3H),1.05(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$583。

[3837] 实施例657:2,6-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[3838] 

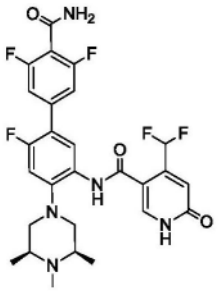
[3839] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(40mg,0.081mmol)和4-(氨基羰基)-3,5-二氟苯硼酸(24.49mg,0.122mmol),根据类似于实施例100的方法得到标题化合物,为浅黄色蓬松粉末(31mg,0.052mmol,63.8%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.94(d,J=8.2Hz,1H),7.68(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.55(dd,J=2.4,9.0Hz,1H),7.46(dt,J=2.4,8.3Hz,1H),7.18(d,J=8.6Hz,2H),7.02(d,J=12.3Hz,1H),3.05(br dd,J=2.2,11.5Hz,1H),3.01-2.96(m,1H),2.87-2.83(m,1H),2.83-2.77(m,1H),2.47(t,J=10.9Hz,1H),2.37(dt,J=2.8,11.2Hz,1H),2.23(s,3H),1.01(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$569。

[3840] 实施例658:N-[5-(4-氨基甲酰基-3,5-二氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3841] 

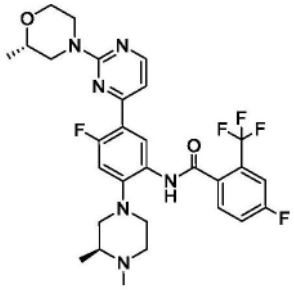
[3842] 使用4-(氨基羰基)-3,5-二氟苯硼酸(19.91mg,0.099mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(40mg,0.066mmol),以类似于实施例100的方法得到标题化合物(TFA盐),为灰白色蓬松粉末(34mg,0.040mmol,85%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.92(s,1H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.17(d,J=8.6Hz,2H),7.08(d,J=12.0Hz,1H),6.85-6.81(m,1H),3.46-3.36(m,2H),3.30(br d,J=13.2Hz,2H),2.89(s,3H),2.88-2.81(m,2H),1.34(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$582。

[3843] 实施例659:N-[5-(4-氨基甲酰基-3,5-二氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3844] 

[3845] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(40mg,0.068mmol)和4-(氨基羰基)-3,5-二氟苯硼酸(20.52mg,0.102mmol),以类似于实施例100的方法得到标题化合物(TFA盐),为灰白色蓬松粉末(40mg,0.048mmol,91%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.97(s,1H),7.71(d,J=8.2Hz,1H),7.34-7.09(m,3H),7.06(d,J=12.1Hz,1H),6.72-6.67(m,1H),3.43-3.35(m,2H),3.32(br d,J=13.4Hz,2H),2.88(s,3H),2.86-2.79(m,2H),1.33(d,J=6.5Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$564。

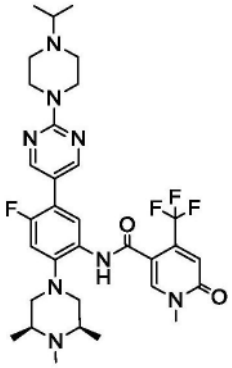
[3846] 实施例660:4-氟-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3847] 

[3848] 向装有(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(572mg,86%纯度,1mmol),双(频哪醇合)二硼(508mg,2mmol),Pd(dppf)Cl_2(37mg,0.05mmol)和KOAc(294mg,3mmol)的20mL微波小瓶中加入二噁烷(10mL)并将所得混合物在微波中在110℃下加热6小时。将粗品(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺用二噁烷稀释至总体积为20mL,并将其等分为5份(每份4mL,0.2mmol),用于与各种底物反应。向上述粗品(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺的二噁烷溶液(0.2mmol,假设完全

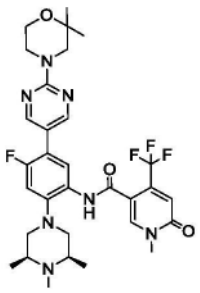
转化)和(S)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2-甲基吗啉(62mg,0.24mmol)的混合物中加入双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(14mg,0.02mmol)和1M K_3PO_4(0.6mL,0.6mmol)。在微波炉中在110℃加热2小时。用盐水(5mL)稀释后,用EtOAc(15mL×2)萃取。合并的萃取物浓缩并经快速色谱(梯度:EtOAc/hex 0-100,然后MeOH/DCM 0-10%)、制备型HPLC和Biotage SCX-2柱纯化,以得到白色固体。将其再溶于MeOH(10mL)中,用2滴HCO_2H处理,蒸发并干燥,以得到标题化合物,为浅米色固体(甲酸盐,71.6mg,两步为56%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.74(d,J=8.3Hz,1H),8.47-8.41(m,1H),8.40(d,J=5.3Hz,1H),7.77(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.68(dd,J=2.2,9.0Hz,1H),7.58(dt,J=2.3,8.3Hz,1H),7.16(dd,J=1.7,5.1Hz,1H),7.09(d,J=13.1Hz,1H),4.68(br d,J=13.1Hz,1H),4.61(br d,J=13.4Hz,1H),3.98(dd,J=2.4,11.5Hz,1H),3.69-3.60(m,2H),3.39-3.26(m,3H),3.14-3.03(m,2H),2.99-2.89(m,2H),2.87-2.77(m,1H),2.73(dd,J=10.5,13.1Hz,1H),2.69-2.65(m,3H),1.30(d,J=6.4Hz,3H),1.25(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$591.3。

[3849] 实施例661:N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3850] 

[3851] 使用粗品(2-(4-异丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(52mg,0.1mmol),根据类似于实施例31的制备标题化合物(二甲酸盐,浅米色固体,42.4mg,57%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.61(s,2H),8.50(br s,1H),8.46(br s,1H),8.28(br s,1H),7.94(d,J=8.2Hz,1H),7.16(br d,J=11.9Hz,1H),6.96(s,1H),4.12(br s,4H),3.67(s,3H),3.17(br s,6H),3.06-2.89(m,2H),2.79(br d,J=11.5Hz,2H),2.65-2.57(m,3H),1.34(d,J=6.6Hz,6H),1.31-1.26(m,6H);LCMS[M+H]$^+$645.4。

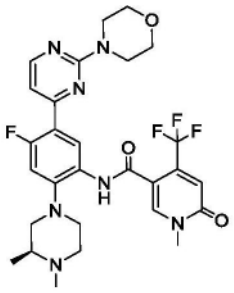
[3852] 实施例662:N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3853] 

[3854] 使用粗品(2-(2,2-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.3mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-

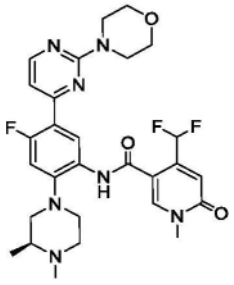
((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(52mg,0.1mmol),根据类似于实施例31的方法制备标题化合物(甲酸盐,浅米色固体,32.9mg,48%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.58-8.53(m,2H),8.45(br s,1H),8.29(s,1H),7.92(d,J=8.3Hz,1H),7.16(d,J=11.9Hz,1H),6.96(s,1H),3.89-3.80(m,4H),3.74(s,2H),3.67(s,3H),3.20(br d,J=12.0Hz,2H),3.00(br s,2H),2.85-2.74(m,2H),2.65(s,3H),1.30(d,J=6.4Hz,6H),1.27(s,6H);LCMS[M+H]$^+$632.4。

[3855] 实施例663:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3856] 

[3857] 将1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(44mg,0.2mmol),HATU(76g,0.2mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.052ml,0.3mmol)的混合物的DMF(2mL)溶液在60℃加热5分钟,以得到澄清的无色溶液,然后一次性加入(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-4-基)苯胺(39mg,0.1mmol)。将所得混合物在60℃加热过夜。去除溶剂,残余物通过制备型HPLC和Biotage SCX-2柱纯化,以得到标题化合物,为浅棕色固体(34.8mg,58%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.60(d,J=8.2Hz,1H),8.39(d,J=5.3Hz,1H),8.25(s,1H),7.15(dd,J=1.8,5.1Hz,1H),7.05(d,J=13.2Hz,1H),6.96(s,1H),3.89-3.84(m,4H),3.80-3.76(m,4H),3.66(s,3H),3.24-3.13(m,2H),3.01-2.91(m,2H),2.64-2.51(m,2H),2.43(br s,1H),2.38(s,3H),1.14(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$590.4。

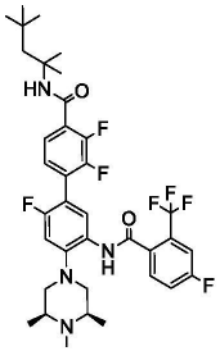
[3858] 实施例664:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3859] 

[3860] 将4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(41mg,0.2mmol),HATU(76g,0.2mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.052ml,0.3mmol)的混合物的DMF(2mL)溶液在60℃加热5分钟,以得到澄清的无色溶液,然后一次性加入(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-4-基)苯胺(39mg,0.1mmol)。将所得混合物在60℃加热过夜。去除溶剂,残余物通过制备型HPLC和Biotage SCX-2柱纯化,以得到标题化合物,为棕色固体(25.2mg,43%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.43(d,J=8.2Hz,1H),8.40-8.37(m,1H),8.31(s,1H),7.28(t,J=55.0Hz,1H),7.13(dd,J=1.7,5.0Hz,1H),7.03(d,J=13.2Hz,

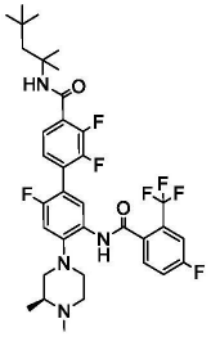
1H),6.82(s,1H),3.88-3.83(m,4H),3.79-3.73(m,4H),3.64(s,3H),3.26-3.13(m,2H),3.01-2.90(m,2H),2.62-2.50(m,2H),2.46-2.35(m,4H),1.13(d,J＝6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$572.4。

[3861] 实施例665:2,3-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)苯甲酰胺

[3862] 

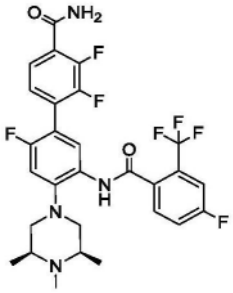
[3863] 使用2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(68.4mg,0.173mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(51.5mg,0.102mmol),以类似于实施例100的偶联方法得到标题化合物,为灰白色蓬松粉末(59mg,79％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.86(d,J＝7.7Hz,1H),7.65(dd,J＝5.3,8.4Hz,1H),7.54(dd,J＝2.3,9.0Hz,1H),7.45(dt,J＝2.3,8.3Hz,1H),7.31(br t,J＝7.0Hz,1H),7.22-7.17(m,1H),7.02(d,J＝11.2Hz,1H),3.05(br d,J＝9.7Hz,2H),2.59(br s,4H),2.34(br s,3H),1.84(s,2H),1.39(s,6H),1.11(br s,6H),0.96(s,9H);LCMS[M+H]$^+$695。

[3864] 实施例666:2,3-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)苯甲酰胺

[3865] 

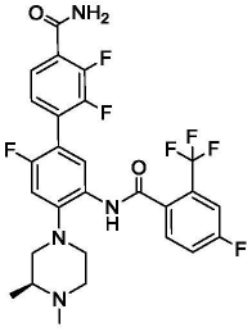
[3866] 使用2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(70.3mg,0.178mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(51.5mg,0.105mmol),以类似于实施例100的偶联方法得到标题化合物,为米色蓬松粉末(52mg,69.4％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.86(d,J＝7.6Hz,1H),7.66(dd,J＝5.3,8.5Hz,1H),7.54(dd,J＝2.4,9.0Hz,1H),7.45(dt,J＝2.3,8.3Hz,1H),7.31(br t,J＝7.0Hz,1H),7.23-7.18(m,1H),7.04(d,J＝11.2Hz,1H),3.09(br d,J＝12.1Hz,1H),3.04(br d,J＝11.6Hz,1H),2.94-2.84(m,2H),2.57-2.47(m,2H),2.46-2.37(m,1H),2.32(br s,3H),1.85(s,2H),1.40(s,6H),1.06(br d,J＝6.1Hz,3H),0.97(s,9H);LCMS[M+H]$^+$681。

[3867] 实施例667:2,3-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[3868] 

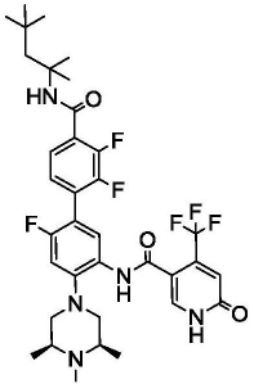
[3869] 使用2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(68.4mg,0.173mmol)和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(51.5mg,0.102mmol),以类似于实施例100的偶联方法,然后脱保护得到标题化合物(TFA盐),将其分离为米色蓬松粉末(60mg,0.068mmol,91%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.05(d,J=7.6Hz,1H),7.81(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.70-7.65(m,2H),7.58(dt,J=2.3,8.3Hz,1H),7.36(br t,J=7.0Hz,1H),7.25(d,J=10.9Hz,1H),3.56-3.49(m,2H),3.46(br d,J=13.0Hz,2H),3.03-2.96(m,5H),1.48(d,J=6.5Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$583。

[3870] 实施例668:2,3-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[3871] 

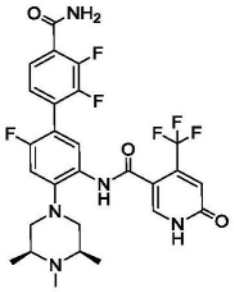
[3872] 使用2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(70.3mg,0.178mmol)和(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(51.5mg,0.105mmol),以类似于实施例100的偶联方法,然后酸性脱保护得到标题化合物(TFA盐),为米色蓬松粉末(55mg,93%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.04(d,J=7.6Hz,1H),7.82(br dd,J=5.4,8.2Hz,1H),7.71-7.64(m,2H),7.58(dt,J=2.1,8.3Hz,1H),7.37(br t,J=6.9Hz,1H),7.25(d,J=10.9Hz,1H),3.67(br d,J=12.3Hz,1H),3.44(br s,3H),3.21-3.12(m,1H),3.00(s,3H),2.99-2.92(m,2H),1.45(br d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$569。

[3873] 实施例669:N-[5-[2,3-二氟-4-(2,4,4-三甲基戊-2-基氨基甲酰基)苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3874] 

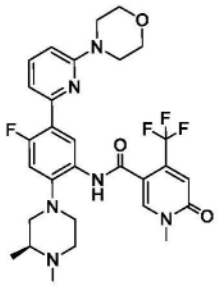
[3875] 使用2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(69.7mg,0.176mmol)和2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(69.7mg,0.176mmol),以类似于实施例100的偶联方法得到标题化合物(TFA盐),为白色蓬松粉末(17mg,0.020mmol,93%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.92(s,1H),7.86(s,1H),7.81(d,J=7.5Hz,1H),7.34(t,J=6.7Hz,1H),7.23-7.18(m,1H),7.12(d,J=11.0Hz,1H),6.87-6.83(m,1H),3.48-3.39(m,2H),3.34(br d,J=13.2Hz,2H),2.92(s,3H),2.90-2.84(m,2H),1.87(s,2H),1.42(s,6H),1.37(d,J=6.5Hz,6H),0.98(s,9H);LCMS[M+H]$^+$694。

[3876] 实施例670:N-[5-(4-氨基甲酰基-2,3-二氟苯基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3877] 

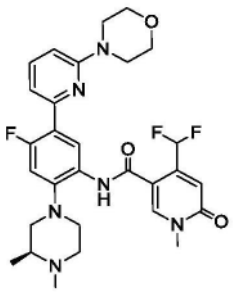
[3878] 使用2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(69.7mg,0.176mmol)和2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(2,4,4-三甲基戊烷-2-基)苯甲酰胺(69.7mg,0.176mmol),以类似于实施例100的偶联方法得到标题化合物(TFA盐),将其分离为米色蓬松粉末(50mg,0.059mmol,90%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.89(s,1H),7.80(d,J=7.5Hz,1H),7.55-7.50(m,1H),7.22(t,J=6.8Hz,1H),7.10(d,J=11.0Hz,1H),6.85-6.80(m,1H),3.46-3.36(m,2H),3.31(br d,J=13.2Hz,2H),2.89(s,3H),2.88-2.82(m,2H),1.34(d,J=6.5Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$582。

[3879] 实施例671:N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3880] 

[3881] 向装有(S)-5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯胺(907mg,3mmol),双(频哪醇)二硼(1.524g,6mmol),Pd(dppf)Cl_2(110mg,0.15mmol)和KOAc(883mg,9mmol)的20mL微波小瓶中加入二噁烷(12mL),将所得混合物在110℃微波加热7小时。将粗产物(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺的二噁烷溶液分成2等份体积,直接用于随后的Suzuki偶联。向(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯胺的二噁烷溶液(1.5mmol,假设完全转化)和4-(6-溴吡啶-2-基)吗啉(438mg,1.8mmol)的混合物中加入双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯钯(II)(53mg,0.075mmol)和1M K_3PO_4(3mL,3mmol)。将所得混合物在微波中在110℃加热2小时。用盐水(5mL)稀释后,用EtOAc(15mL×2)萃取。浓缩合并的萃取物,并通过快速色谱(梯度:EtOAc/己烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-10%)纯化,以得到(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(6-吗啉代吡啶-2-基)苯胺,为棕色泡沫(403mg,两步为61%产率,基于87.44%纯度)。LCMS[M+H]$^+$386.4。将1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(44mg,0.2mmol),HATU(76mg,0.2mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.052ml,0.3mmol)的混合物的DMF(1mL)溶液在60℃加热5分钟,以得到澄清的无色溶液,然后一次性加入(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(6-吗啉代吡啶-2-基)苯胺(44mg,87.44%纯度,0.1mmol)的DMF(1mL)溶液。将所得混合物在60℃加热过夜。去除溶剂,残余物通过制备型HPLC和Biotage SCX-2柱纯化,以得到标题化合物,为米色固体(27.1mg,45%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.53(d,J=8.3Hz,1H),8.23(s,1H),7.63(t,J=7.9Hz,1H),7.23(dd,J=1.7,7.5Hz,1H),7.03(d,J=13.0Hz,1H),6.95(s,1H),6.77(d,J=8.4Hz,1H),3.86-3.80(m,4H),3.66(s,3H),3.62-3.55(m,4H),3.18-3.06(m,2H),2.99-2.90(m,2H),2.61-2.50(m,2H),2.44-2.34(m,4H),1.14(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$589.4。

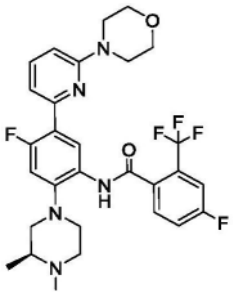
[3882] 实施例672:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3883] 

[3884] 将4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(41mg,0.2mmol),HATU(76mg,0.2mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.052ml,0.3mmol)的混合物的DMF(1mL)溶液在60℃

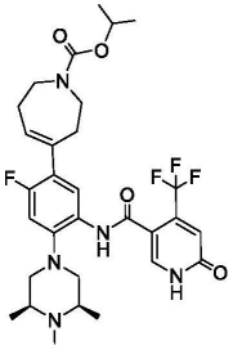
加热5分钟，以得到澄清的无色溶液，然后一次性加入(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(6-吗啉代吡啶-2-基)苯胺(44mg，87.44％纯度，0.1mmol)的DMF(1mL)溶液。将所得混合物在60℃加热过夜。去除溶剂，残余物通过制备型HPLC和Biotage SCX-2柱纯化，以得到标题化合物，为棕色固体(20.5mg，35％)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝8.38-8.33(m，J＝8.3Hz，1H)，8.31(s，1H)，7.63(t，J＝8.0Hz，1H)，7.41-7.17(m，2H)，7.01(d，J＝12.8Hz，1H)，6.82(s，1H)，6.79-6.75(m，J＝8.4Hz，1H)，3.83-3.78(m，4H)，3.64(s，3H)，3.60-3.54(m，4H)，3.20-3.08(m，2H)，2.99-2.87(m，2H)，2.60-2.48(m，2H)，2.45-2.34(m，4H)，1.13(d，J＝6.2Hz，3H)；LCMS[M+H]$^+$571.3。

[3885] 实施例673：4-氟-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3886] 

[3887] 在室温下，向4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰氯(0.045mL，0.3mmol)的DCM(3mL)溶液中加入Et_3N(0.084mL，0.6mmol)。添加后，将所得混合物在室温下搅拌5分钟，然后加入(S)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(6-吗啉代吡啶-2-基)苯胺(44mg，87.44％纯度，0.1mmol)的DCM(2mL)溶液。将所得混合物在室温下搅拌18小时。去除溶剂，残余物通过制备型HPLC纯化，以得到标题化合物，为棕色固体(甲酸盐，19.8mg，31％)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝8.70-8.65(m，J＝8.3Hz，1H)，8.34(br s，1H)，7.79(dd，J＝5.3，8.3Hz，1H)，7.71-7.55(m，3H)，7.26(br d，J＝6.4Hz，1H)，7.10(d，J＝12.6Hz，1H)，6.82-6.77(m，J＝8.4Hz，1H)，3.89-3.80(m，4H)，3.64-3.57(m，4H)，3.42(br d，J＝10.9Hz，1H)，3.37-3.34(m，1H)，3.31-3.29(m，1H)，3.17-3.04(m，3H)，2.91-2.83(m，1H)，2.79(s，3H)，1.35(d，J＝6.4Hz，3H)；LCMS[M+H]$^+$576.2。

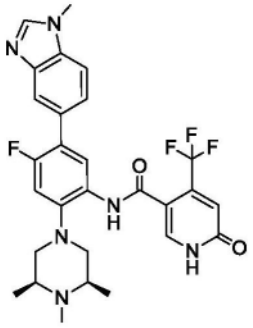
[3888] 实施例674：4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸丙-2-酯

[3889] 

[3890] 向N-(4-氟-5-(2,3,6,7-四氢-1H-氮杂卓-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(32mg，0.061mmol，以与实施例372类似的方式使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3,6,7-

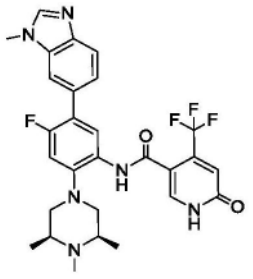
四氢-1H-氮杂卓-1-羧酸叔丁酯和N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺制备)和N,N-二异丙基乙胺(0.021ml,0.123mmol)的DCM(3ml)溶液中加入氯甲酸异丙酯(0.031ml,0.031mmol在0.5ml DCM中。5分钟后,LCMS显示反应完成。反应混合物用水和DCM稀释。分离有机层,水层用DCM萃取数次。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,上样到硅藻土上并干燥,然后用反相Isco(C18 13.3g柱,洗脱剂:10%,10-100%,然后100%AcCN/水)纯化。将标题化合物从水/乙腈中冻干,收集为白色蓬松粉末(25mg,0.039mmol,63.7%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.92(br d,J=7.1Hz,1H),7.71-7.63(m,1H),6.96-6.91(m,2H),6.02-5.94(m,1H),4.09(br dd,J=4.8,14.4Hz,2H),3.70(t,J=5.9Hz,2H),3.68-3.58(m,1H),3.03(br d,J=7.9Hz,2H),2.65-2.55(m,6H),2.41(s,3H),1.97-1.86(m,2H),1.32-1.25(m,7H),1.18(br d,J=5.3Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$608。

[3891] 实施例675:N-[4-氟-5-(1-甲基苯并咪唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3892] 

[3893] 在步骤3中使用5-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑代替4-(4-溴噻唑-2-基)吗啉,以类似于上述实施例616的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.52(br s,1H),9.51(s,1H),8.24(s,1H),7.94(s,1H),7.84(br d,J=8.6Hz,1H),7.75(s,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.41(br d,J=8.4Hz,1H),7.04(d,J=12.5Hz,1H),6.81(s,1H),3.88(s,3H),3.05(br d,J=10.9Hz,2H),2.40-2.34(m,2H),2.21(s,3H),1.03(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:557.2。

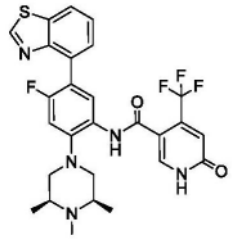
[3894] 实施例676:N-[4-氟-5-(3-甲基苯并咪唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3895] 

[3896] 在步骤3中使用6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑代替4-(4-溴噻唑-2-基)吗啉,以类似于上述实施例616的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.55(br s,1H),9.51(s,1H),8.23(s,1H),7.95(br s,1H),7.83(br d,J=8.3Hz,1H),7.73(br d,J=8.3Hz,1H),7.66(s,1H),7.34(br d,J=8.4Hz,1H),7.06(br d,J=12.2Hz,1H),6.79(s,1H),3.88(s,3H),3.05(br d,J=10.6Hz,3H),2.37(br d,J=7.5Hz,3H),2.21(s,3H),1.03

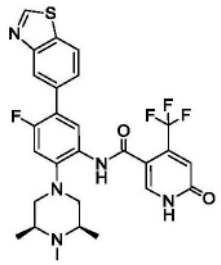
(br d,J＝6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:557.1。

[3897] 实施例677:N-[5-(1,3-苯并噻唑-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3898] 

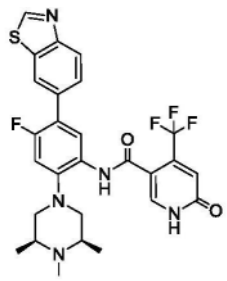
[3899] 在步骤3中使用4-溴-1,3-苯并噻唑代替4-(4-溴噻唑-2-基)吗啉,以类似于上述实施例616的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝12.52(br s,1H),9.53(br d,J＝3.2Hz,1H),9.39-9.34(m,1H),8.23(dd,J＝3.2,7.5Hz,1H),7.91(br s,1H),7.87-7.79(m,1H),7.62-7.56(m,1H),7.54-7.48(m,1H),7.06(br dd,J＝3.8,11.4Hz,1H),6.80(br d,J＝3.2Hz,1H),3.08(br d,J＝9.5Hz,3H),2.39(br s,3H),2.23(br s,3H),1.04(br d,J＝5.9Hz,6H);LCMS[M+H]+:560.2。

[3900] 实施例678:N-[5-(1,3-苯并噻唑-5-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3901] 

[3902] 在步骤3中使用5-溴苯并噻唑代替4-(4-溴噻唑-2-基)吗啉,以类似于上述实施例616的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝12.45(br s,1H),9.56(s,1H),9.47(s,1H),8.28(d,J＝8.4Hz,1H),8.19(s,1H),7.95(s,1H),7.89(br d,J＝8.6Hz,1H),7.63(br d,J＝8.2Hz,1H),7.08(d,J＝12.6Hz,1H),6.81(s,1H),3.08(br d,J＝11.0Hz,3H),2.38(br d,J＝7.0Hz,3H),2.21(s,3H),1.03(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:560.2。

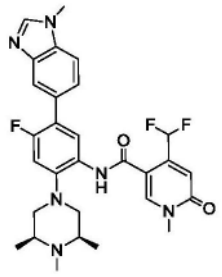
[3903] 实施例679:N-[5-(1,3-苯并噻唑-6-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3904] 

[3905] 在步骤3中使用5-溴苯并噻唑代替4-(4-溴噻唑-2-基)吗啉,以类似于上述实施例616的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝12.43(br s,1H),9.55(s,1H),9.44(s,1H),8.32(s,1H),8.18(d,J＝8.6Hz,1H),7.94(s,1H),7.87(br d,J＝8.4Hz,

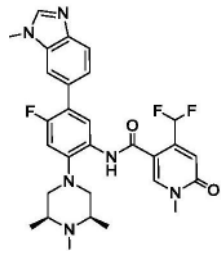
1H),7.67(br d,J＝8.6Hz,1H),7.08(d,J＝12.5Hz,1H),6.81(s,1H),3.07(br d,J＝11.2Hz,3H),2.42-2.32(m,3H),2.21(s,3H),1.03(br d,J＝6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:560.3。

[3906] 实施例680:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(1-甲基苯并咪唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3907] 

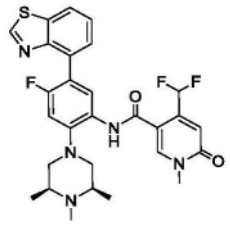
[3908] 由4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(0.017g,0.054mmol)和4-氟-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.010g,0.027mmol)制备标题化合物,后一种试剂通过类似于实施例616的途径使用2-(2-氟-5-硝基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂硼烷-4,8-二酮和5-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑制备。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.49(s,1H),8.37(s,1H),8.24(s,1H),7.79-7.73(m,2H),7.67(d,J＝8.4Hz,1H),7.48-7.23(m,2H),7.05(d,J＝12.5Hz,1H),6.65(s,1H),3.88(s,3H),3.53(s,3H),3.06(br d,J＝11.0Hz,3H),2.42-2.32(m,3H),2.20(s,3H),1.02(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:553.3。

[3909] 实施例681:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-甲基苯并咪唑-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3910] 

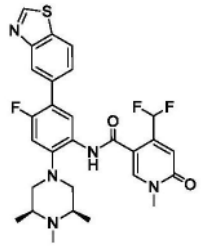
[3911] 在最后步骤中使用4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(0.012g,0.060mmol)和4-氟-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.011g,0.030mmol),根据类似于上述实施例616的制备方法制备标题化合物(13mg,79％产率)。从2-(2-氟-5-硝基-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂硼烷-4,8-二酮(0.075g,0.178mmol),6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(0.056g,0.266mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.021g,0.018mmol)开始,根据类似于实施例616的途径制备后一种试剂。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.50(s,1H),8.38(s,1H),8.23(s,1H),7.74(t,J＝8.7Hz,2H),7.66(s,1H),7.47-7.23(m,2H),7.06(d,J＝12.5Hz,1H),6.65(s,1H),3.88(s,3H),3.53(s,3H),3.06(br d,J＝10.9Hz,2H),2.36(td,J＝3.4,6.7Hz,3H),2.20(s,3H),1.02(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:553.1。

[3912] 实施例682:N-[5-(1,3-苯并噻唑-4-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3913] 

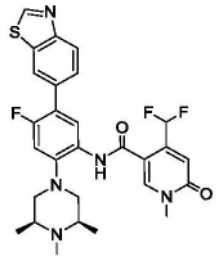
[3914] 在步骤5中使用4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸代替4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸,以类似于上述实施例677的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.49(s,1H),9.37(s,1H),8.36(s,1H),8.22(d,J=8.1Hz,1H),7.76(d,J=7.9Hz,1H),7.57(d,J=7.9Hz,1H),7.51(br d,J=7.3Hz,1H),7.43-7.18(m,1H),7.07(d,J=11.6Hz,1H),6.63(s,1H),3.51(s,3H),3.08(br d,J=11.1Hz,2H),2.38(br d,J=6.4Hz,3H),2.20(s,3H),1.02(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:556.3。

[3915] 实施例683:N-[5-(1,3-苯并噻唑-5-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3916] 

[3917] 在步骤5中使用4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸代替4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸,以类似于上述实施例678的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.45(s,1H),9.39(s,1H),8.30(s,1H),8.20(d,J=8.3Hz,1H),8.11(s,1H),7.75(d,J=8.4Hz,1H),7.56(br d,J=8.7Hz,1H),7.40-7.15(m,1H),7.02(d,J=12.6Hz,1H),6.58(s,1H),3.45(s,3H),3.02(br d,J=11.4Hz,2H),2.30(br d,J=6.5Hz,3H),2.13(s,3H),0.95(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:556.3。

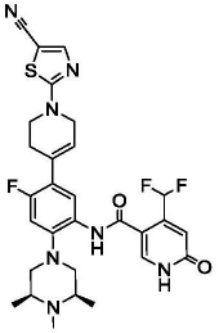
[3918] 实施例684:N-[5-(1,3-苯并噻唑-6-基)-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[3919] 

[3920] 在步骤5中使用4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸代替4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸,以类似于上述实施例679的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.48(s,1H),9.42(s,1H),8.36(s,1H),8.31(s,1H),8.17(d,J=8.6Hz,1H),7.80(br d,J=8.4Hz,1H),7.66(br d,J=8.3Hz,1H),7.46-7.21(m,1H),7.09(br d,J=12.5Hz,1H),6.65(s,1H),3.52(s,3H),3.08(br d,J=10.8Hz,2H),2.37(br d,J=6.1Hz,2H),2.20(s,3H),1.02(br d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:

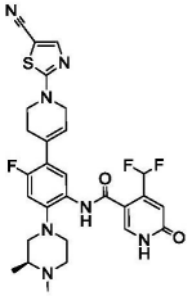
556.1。

[3921] 实施例685:N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3922] 

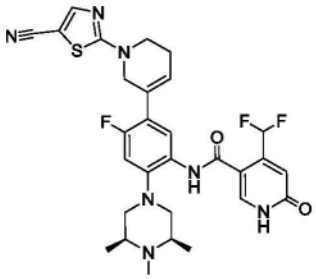
[3923] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.051mmol)和2-溴-5-氰基噻唑(9.65mg,0.051mmol),使用类似于实施例270的方法得到标题化合物(22mg,69%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.89(s,1H),7.71-7.76(m,1H),7.57-7.63(m,1H),7.08-7.33(m,1H),6.84(d,J=12.47Hz,1H),6.70(s,1H),5.98(br.s.,1H),4.10(d,J=2.69Hz,2H),3.76(t,J=5.75Hz,2H),2.90-2.95(m,2H),2.93(d,J=11.25Hz,2H),2.58(br.s.,2H),2.44-2.50(m,2H),2.35-2.42(m,2H),2.25(s,3H),1.04(d,J=6.11Hz,6H);LCMS[M+H]+598.5。

[3924] 实施例686:N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3925] 

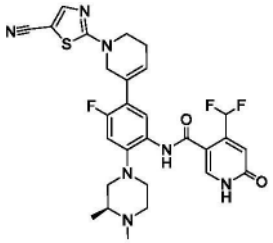
[3926] 使用(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.051mmol)和2-溴-5-氰基噻唑(9.94mg,0.053mmol),根据类似于实施例270的方法得到标题化合物(23.5mg,73%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.92-7.88(m,1H),7.77-7.71(m,1H),7.65-7.59(m,1H),7.32-7.07(m,1H),6.90-6.84(m,1H),6.73-6.69(m,1H),6.02-5.95(m,1H),4.13-4.07(m,2H),3.80-3.74(m,2H),3.02-2.89(m,2H),2.83-2.76(m,2H),2.62-2.56(m,2H),2.46-2.37(m,2H),2.31-2.24(m,4H),1.03-0.98(m,3H);LCMS[M+H]+584.5。

[3927] 实施例687:N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3928] 

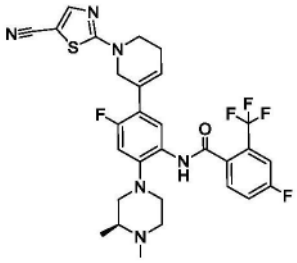
[3929] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.051mmol)和2-溴-5-氰基噻唑(9.65mg,0.051mmol),根据类似于实施例270的方法得到标题化合物(22mg,69%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.89(s,1H),7.69-7.73(m,1H),7.69-7.73(m,1H),7.60(d,J=8.07Hz,1H),7.08-7.33(m,1H),6.84-6.88(m,1H),6.70(s,1H),6.06-6.11(m,1H),6.06-6.11(m,1H),4.25(d,J=1.59Hz,2H),3.67-3.72(m,2H),3.67-3.72(m,2H),2.94(d,J=11.25Hz,2H),2.45-2.51(m,2H),2.37-2.42(m,4H),2.25(s,3H),1.02-1.05(m,6H),1.04(d,J=6.11Hz,6H);LCMS[M+H]+598.6。

[3930] 实施例688:N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3931] 

[3932] 使用(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.053mmol),2-溴-5-氰基噻唑(9.94mg,0.053mmol),根据类似于实施例270的方法得到标题化合物(15mg,46%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.94-7.87(m,1H),7.75-7.68(m,1H),7.65-7.57(m,1H),7.32-7.07(m,1H),6.92-6.86(m,1H),6.73-6.67(m,1H),6.14-6.06(m,1H),4.30-4.24(m,2H),3.73-3.68(m,2H),3.02-2.96(m,1H),2.95-2.90(m,1H),2.85-2.78(m,2H),2.45-2.38(m,4H),2.31-2.24(m,4H),1.03-0.99(m,3H);LCMS[M+H]+584.4。

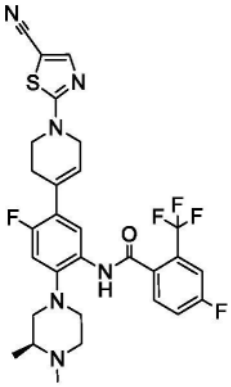
[3933] 实施例689:N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3934] 

[3935] 使用(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(25mg,0.051mmol)和2-溴-5-氰基噻唑(9.56mg,

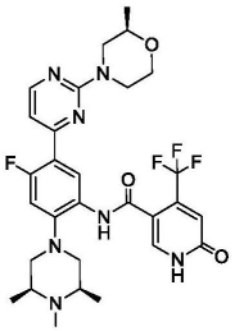
0.051mmol)，根据类似于实施例270的方法得到标题化合物(26.5mg，83％产率)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝7.84-7.78(m，1H)，7.74-7.69(m，1H)，7.68-7.62(m，1H)，7.56-7.51(m，1H)，7.48-7.42(m，1H)，6.95-6.88(m，1H)，6.13-6.07(m，1H)，4.27(br s，2H)，3.78-3.68(m，2H)，3.02-2.94(m，1H)，2.94-2.89(m，1H)，2.85-2.75(m，2H)，2.47-2.39(m，3H)，2.39-2.32(m，1H)，2.25-2.19(m，4H)，1.03-0.98(m，3H)；LCMS[M+H]+603.5。

[3936] 实施例690：N-[5-[1-(5-氰基-1，3-噻唑-2-基)-3，6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R)-3，4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[3937] 

[3938] 使用(S)-N-(2-(3，4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1，2，3，6-四氢吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(25mg，0.051mmol，使用与上文所述类似的方法制备)和2-溴-5-氰基噻唑(9.56mg，0.051mmol)，使用类似于实施例270的方法得到标题化合物(22mg，69％产率)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝7.84-7.79(m，1H)，7.77-7.71(m，1H)，7.68-7.62(m，1H)，7.56-7.52(m，1H)，7.48-7.41(m，1H)，6.93-6.85(m，1H)，6.03-5.97(m，1H)，4.16-4.07(m，2H)，3.84-3.74(m，2H)，2.99-2.94(m，1H)，2.94-2.88(m，1H)，2.84-2.77(m，2H)，2.64-2.56(m，2H)，2.47-2.39(m，1H)，2.38-2.30(m，1H)，2.26-2.19(m，4H)，1.03-0.98(m，3H)；LCMS[M+H]+603.5。

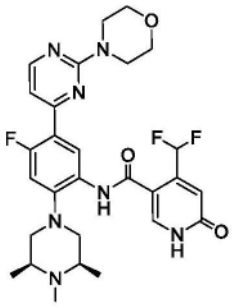
[3939] 实施例691：N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R，5S)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3940] 

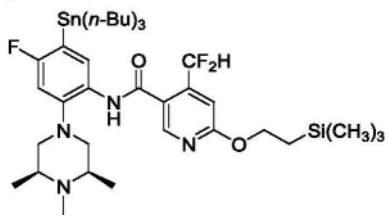
[3941] 使用N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S，5R)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(102mg，0.125mmol)和(R)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2-甲基吗啉(35.5mg，0.138mmol)，以类似于实施例384中所述的方法制备标题化合物(21.7mg，26％产率)。^{1}H NMR(500MHz，MeOD)δ8.60(d，J＝8.1Hz，1H)，8.36(d，J＝5.2Hz，1H)，7.90(s，1H)，7.12(dd，J＝5.2，1.7Hz，1H)，7.00(d，J＝13.2Hz，1H)，6.92(s，1H)，4.65(d，J＝13.1Hz，1H)，4.59(d，J＝13.2Hz，1H)，3.97(dd，J＝11.5，2.5Hz，1H)，3.66-

3.60(m,2H),3.16(d,J＝11.2Hz,2H),3.08-3.02(m,1H),2.70(dd,J＝13.2,10.4Hz,1H),2.66-2.61(m,J＝11.2Hz,2H),2.59-2.53(m,2H),2.38(s,3H),1.24(d,J＝6.2Hz,3H),1.17(d,J＝6.1Hz,6H);LCMS HSS[M+1]$^{+}$＝604.34。

[3942] 实施例692:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

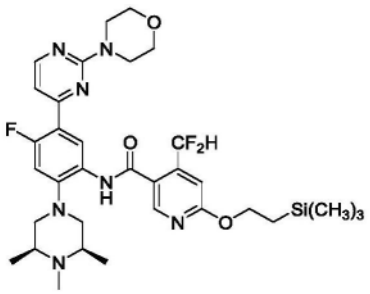
[3943] 

[3944] 步骤1:4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[3945] 

[3946] 使用用氩气脱气15分钟的N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(10g,17.1mmol,1当量)的甲苯(60mL)搅拌溶液,然后加入六丁基二锡(17.3mL,34.12mmol,2当量),然后加入$Pd_2(dppf)_2Cl_2$.DCM(1.39g,1.71mmol,0.1当量),然后在氩气氛下加热至回流24小时,以类似于上述实施例384步骤1的制备顺序制备标题化合物。TLC分析表明形成极性较小的斑点。将反应混合物通过硅藻土床过滤,用EtOAc洗涤;减压蒸发滤液。将粗化合物通过柱色谱(中性氧化铝)纯化,使用0-5%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(5.2g,36.6%产率),为浅黄色固体。TLC:50%EtoAC的石油醚溶液;R_f:0.5。

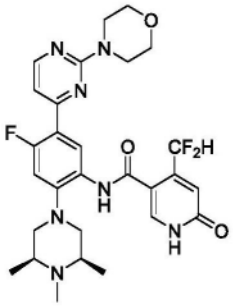
[3947] 步骤2:4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[3948] 

[3949] 在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(537μl)中溶解4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(107mg,0.134mmol)。在室温下,向该溶液中加入4-(4-溴嘧啶-2-基)吗啉(36.0mg,

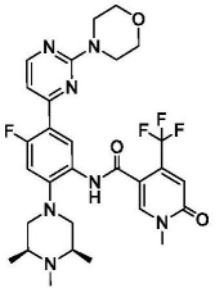
0.148mmol)，氯化锂(17.06mg，0.402mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(5.18mg，7.38μmol)，然后在120℃的温度下微波加热3小时。向反应混合物中加入水，然后用二氯甲烷萃取。分离有机层，浓缩并通过硅胶柱色谱(0-100％，89％CH_2Cl_2，10％MeOH，1％NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化，以得到标题化合物。LCMS[M+1]$^+$＝672.43。

[3950] 步骤3：4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

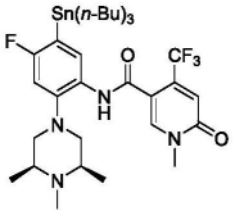
[3951] 

[3952] 将产物溶于2mL DCM中，并加入TFA(1027μl，13.41mmol)。将紫色溶液搅拌1小时，蒸发溶剂。通过阳离子交换柱纯化残余物，用MeOH：NH_4OH洗脱并冷冻干燥2天，以得到产物，为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz，MeOD)δ8.43(d，J＝8.2Hz，1H)，8.37(d，J＝5.2Hz，1H)，8.01(s，1H)，7.31(t，J＝55.1Hz，1H)，7.12(dd，J＝5.2，1.9Hz，1H)，6.99(d，J＝13.2Hz，1H)，6.81(s，1H)，3.85-3.82(m，4H)，3.77-3.74(m，4H)，3.16(d，J＝11.5Hz，2H)，2.62(t，J＝11.2Hz，2H)，2.52(s，2H)，2.36(s，3H)，1.15(d，J＝6.2Hz，6H)；^{19}F NMR(471MHz，MeOD)δ-115.98(s)，-121.71(s)；LCMS[M+1]$^+$＝572.44。

[3953] 实施例693：N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3954] 

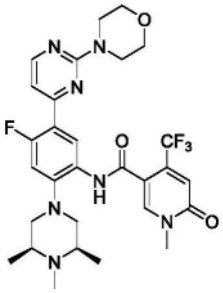
[3955] 步骤1：4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[3956] 

[3957] 向用氩气脱气15分钟的N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(2g，3.86mmol，1当量，实施例226中所述的方法)的甲苯(70mL)搅拌溶液中，然后加入六丁基二锡(4.47g，7.72mmol，2当量)，然后加入$Pd_2(dppf)_2Cl_2$(315mg，0.386mmol，0.1当量)，然后在氩气氛下加热至回流24

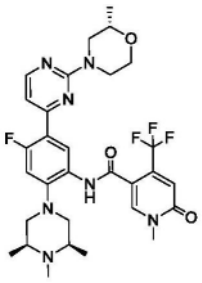
小时。TLC分析表明形成极性较小的斑点。将反应混合物通过硅藻土床过滤，用EtOAc洗涤；减压蒸发滤液。粗化合物通过柱色谱(碱性氧化铝)纯化，使用0-5％MeOH的DCM溶液作为洗脱剂，以得到4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(1.4g，50％)，为浅黄色固体。LCMS[M+1]$^+$＝731.4。

[3958] 步骤2:N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[3959] 

[3960] 在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(592μl)中溶解N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(108mg，0.148mmol)。在室温下，向该溶液中加入4-(4-溴嘧啶-2-基)吗啉(39.8mg，0.163mmol)，氯化锂(18.83mg，0.444mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(5.72mg，8.14μmol)，然后在120℃的温度下微波加热3小时。向反应混合物中加入水，然后用二氯甲烷萃取。分离有机层，浓缩并通过硅胶柱色谱(0-100％，89％CH_2Cl_2，10％MeOH，1％NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化，将级分浓缩并冷冻干燥2天，以得到产物，为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.58(d,J＝8.2Hz,1H),8.37(d,J＝5.2Hz,1H),8.22(s,1H),7.13(dd,J＝5.2,2.0Hz,1H),7.01(d,J＝13.2Hz,1H),6.94(s,1H),3.86-3.83(m,4H),3.77-3.75(m,4H),3.64(s,3H),3.13(d,J＝11.6Hz,2H),2.62(t,J＝11.3Hz,2H),2.53-2.48(m,2H),2.34(s,3H),1.15(d,J＝6.3Hz,6H);LCMS HSS[M+1]$^+$＝604.34。

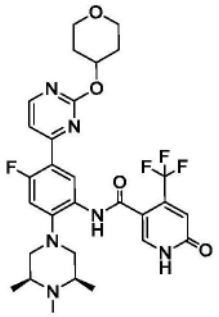
[3961] 实施例694:N-[4-氟-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[3962] 

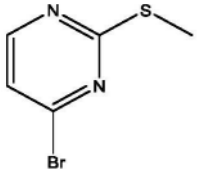
[3963] 使用(S)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2-甲基吗啉代替4-(4-溴嘧啶-2-基)吗啉，以类似于上述实施例693的制备顺序制备标题化合物)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.61(d,J＝8.2Hz,1H),8.37(d,J＝5.2Hz,1H),8.20(s,1H),7.12(dd,J＝5.2,1.9Hz,1H),7.01(d,J＝13.2Hz,1H),6.94(s,1H),4.65(d,J＝13.2Hz,1H),4.59(d,J＝13.4Hz,1H),3.96(dd,J＝11.5,2.5Hz,1H),3.64(s,3H),3.62-3.59(m,1H),3.14(d,J＝11.5Hz,2H),3.07-3.01(m,1H),2.70(dd,J＝13.2,10.4Hz,1H),2.63(t,J＝11.2Hz,2H),2.52(ddd,J＝10.1,7.6,4.5Hz,

2H),2.35(s,3H),1.23(d,J=6.2Hz,3H),1.16(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+1]$^+$=618.34。

[3964] 实施例695:N-[4-氟-5-[2-(噁烷-4-基氧基)嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

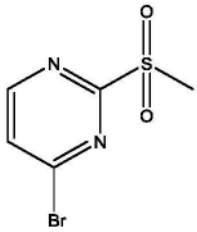
[3965] 

[3966] 步骤1:4-溴-2-(甲硫基)嘧啶

[3967] 

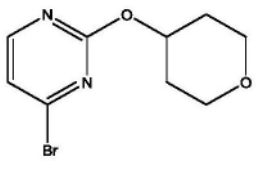
[3968] 在室温下,向2-(甲硫基)嘧啶-4(3H)-酮(5g,35.21mmol,1当量)的ACN(100mL)搅拌溶液中加入$POBr_3$(12.1g,42.3mmol,1.2当量)。然后将反应混合物加热至80℃达5小时。通过TLC监测,将反应混合物冷却至室温并在冰冷的水中淬灭,然后用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并浓缩成粗化合物。将粗化合物通过柱色谱(硅胶,100-200目)纯化,使用0-10%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到4-溴-2-(甲硫基)嘧啶(6g,83%),为灰白色固体。LCMS:[M+H]+204.9。

[3969] 步骤2:4-溴-2-(甲基磺酰基)嘧啶

[3970] 

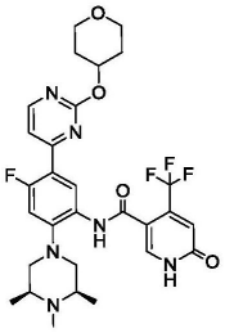
[3971] 在0℃下,向搅拌的30%H_2O_2(6g,29.4mmol,1当量)中分批加入钼酸铵四水合物(1.09g,0.88mmol,0.03当量),然后搅拌20分钟,然后在0℃下缓慢加入4-溴-2-(甲硫基)嘧啶(6g,29.41mmol,1当量)的溶液,然后室温放置3小时。通过TLC监测,将反应混合物浓缩至粗残余物,将其用冷水稀释,然后用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用5%H_2SO_4溶液和水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥并浓缩成粗化合物。将粗化合物通过柱色谱(硅胶,100-200目)纯化,使用0-40%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到4-溴-2-(甲基磺酰基)嘧啶(6g,86%),为灰白色固体。LCMS:[M+H]+238.84。

[3972] 步骤3:4-溴-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)嘧啶

[3973] 

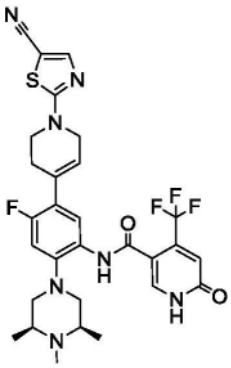
[3974] 在0℃下,向四氢-2H-吡喃-4-醇(1.66mL,16.31mmol,1.1当量)的THF搅拌溶液中加入K-tOBu(17.79mL,17.79mmol,1.2当量,1M在THF中),并继续20分钟,然后将反应混合物冷却至-78℃并缓慢加入4-溴-2-(甲基磺酰基)嘧啶溶液(3.5g,14.83mmol,1当量,在50mL THF中)并在-78℃下继续3小时。通过TLC监测后,将反应混合物用乙醚(200mL)稀释并用水洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到粗化合物。将粗化合物通过柱色谱(硅胶,100-200目)纯化,使用0-20%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到4-溴-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)嘧啶(3.2g,83%),为白色固体。LC-MS:[M+H]+259.09。

[3975] 步骤4:N-[4-氟-5-[2-(噁烷-4-基氧基)嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3976] 

[3977] 使用N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(108mg,0.132mmol)和4-溴-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)嘧啶(37.7mg,0.146mmol),以类似于上述实施例384的偶联制备方法制备标题化合物(10.2mg,12.3%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.72(d,J=8.3Hz,1H),8.57(d,J=5.4Hz,1H),7.92(s,J=4.6Hz,1H),7.56(dd,J=4.1Hz,1H),7.06(d,J=13.3Hz,1H),6.93(s,1H),5.35(ddd,J=13.0,8.7,4.2Hz,1H),4.00(dt,J=12.0,4.4Hz,2H),3.67(ddd,J=12.0,9.3,2.9Hz,2H),3.17(dt,J=3.4,1.6Hz,2H),2.65(t,J=11.4Hz,2H),2.58-2.54(m,2H),2.37(s,3H),2.21-2.16(m,2H),1.88-1.81(m,2H),1.17(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+1]$^+$=605.39。

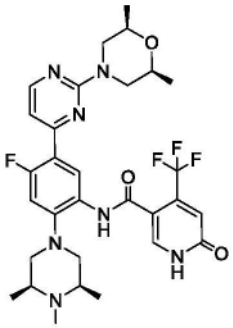
[3978] 实施例696:N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[3979] 

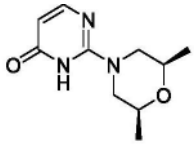
[3980] 使用N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)和2-溴-5-氰基噻唑(9.31mg,0.049mmol),以类似于实施例270的方法得到标题化合物(10.5mg,33%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.86-7.82(m,1H),7.77-7.72(m,1H),7.72-7.64(m,1H),

6.89-6.83(m,1H),6.82-6.78(m,1H),6.03-5.96(m,1H),4.13-4.08(m,2H),3.82-3.71(m,2H),2.97-2.87(m,2H),2.64-2.54(m,2H),2.52-2.39(m,4H),2.30-2.24(m,3H),1.08-1.03(m,6H);LCMS[M+H]+616.4。

[3981] 实施例697:N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

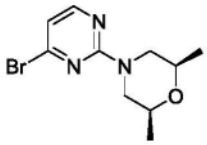
[3982] 

[3983] 步骤1:2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-4(3H)-酮

[3984] 

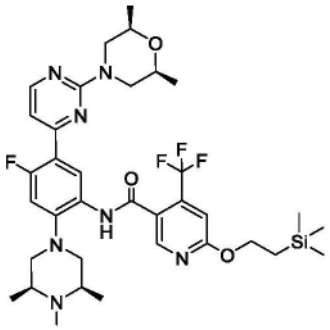
[3985] 向2-甲硫基-4-嘧啶酮(0.6g,4.22mmol)中加入顺式-2,6-二甲基吗啉(0.650mL,5.28mmol)。将混合物在微波中加热至145℃达2小时,然后冷却至室温。固体用乙醇结晶。用EtOH洗涤白色针状物,并通过4000RPM的离心收集。将产物冷冻干燥2天,以得到2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-4(3H)-酮(308mg,35%产率),为白色粉末。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ7.63(d,J=3.5Hz,1H),5.77(d,J=6.7Hz,1H),4.18(d,J=13.0Hz,2H),3.64(dqd,J=12.5,6.2,2.4Hz,2H),2.62(dd,J=13.2,10.7Hz,2H),1.21(d,J=6.2Hz,6H);LCMS C18 $[M+1]^+$=210.0。

[3986] 步骤2:(2S,6R)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉

[3987] 

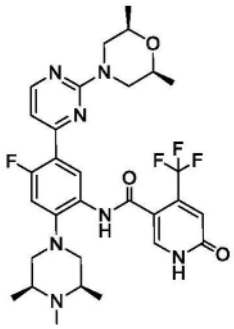
[3988] 将2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-4(3H)-酮(108mg,0.516mmol)和磷(V)溴氧化物(192mg,0.671mmol)的混合物的乙腈(5161μl)溶液在82℃下加热1小时。将反应冷却至室温,浓缩,并倒在冰上。将所得混合物用饱和$NaHCO_3$溶液中和,然后用二氯甲烷萃取。浓缩有机相,并通过硅胶快速柱色谱(0-100%,89%CH_2Cl_2,10%MeOH,1%NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化,以得到(2S,6R)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉(106mg,74%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.07(d,J=5.1Hz,1H),6.75(d,J=5.1Hz,1H),4.52(dd,J=13.2,1.2Hz,2H),3.60(dqd,J=12.5,6.2,2.4Hz,2H),2.56(dd,J=13.3,10.7Hz,2H),1.21(d,J=6.2Hz,6H);LCMS HSS $[M+1]^+$=271.77。

[3989] 步骤3:N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[3990] 

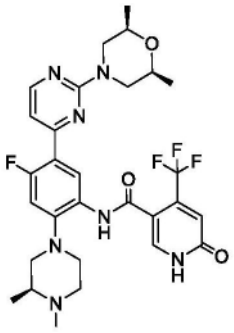
[3991] 在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(539μl)中溶解N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(110mg,0.135mmol)。在室温下,向该溶液中加入(2S,6R)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉(40.4mg,0.148mmol),氯化锂(17.15mg,0.405mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(5.21mg,7.42μmol),然后在120℃的温度下微波加热3小时。向反应混合物中加入水,然后用二氯甲烷萃取。分离有机层,浓缩并通过硅胶柱色谱(0-100%,89%CH_2Cl_2,10%MeOH,1%NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化,以得到N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺。LCMS$[M+1]^+$=718.26。

[3992] 步骤4:N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

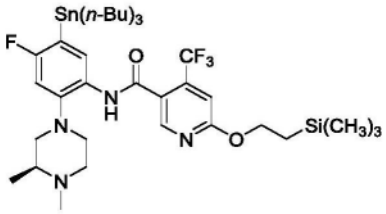
[3993] 

[3994] 将产物溶于2mL DCM中,并加入TFA(1033μl,13.49mmol)。将紫色溶液搅拌1小时,蒸发溶剂。残余物使用制备型HPLC纯化,然后使用阳离子交换柱,用MeOH:NH_4OH洗脱,冷冻干燥2天,以得到N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(19mg,23%产率),为白色粉末。^1H NMR(500MHz,MeOD)δ8.53(d,J=8.2Hz,1H),8.26(d,J=5.2Hz,1H),7.78(s,1H),7.01(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),6.90(d,J=13.2Hz,1H),6.82(s,1H),4.57(d,J=12.8Hz,2H),3.56(ddd,J=10.4,6.3,2.4Hz,2H),3.06(d,J=11.2Hz,2H),2.56-2.45(m,6H),2.28(s,3H),1.14(d,J=6.2Hz,6H),1.08(d,J=6.1Hz,6H);19F NMR(471MHz,MeOD)δ-63.66(s),-115.74(s);LCMS$[M+1]^+$=618.34。

[3995] 实施例698:N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

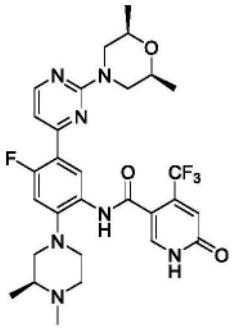
[3996] 

[3997] 步骤1:(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺

[3998] 

[3999] 将(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(4g,6.77mmol,1当量)的甲苯(40mL)搅拌溶液用氩气脱气15分钟,然后加入六丁基二锡(6.89mL,13.5mmol,2当量),然后加入$Pd_2(dppf)_2Cl_2$(0.55g,0.73mmol,0.1当量),然后在氩气氛下加热至回流16小时。TLC分析表明形成极性较小的斑点。将反应混合物通过硅藻土床过滤,用EtOAc洗涤;减压蒸发滤液。将粗化合物通过柱色谱(中性氧化铝)纯化,使用0-30%EtOAc的石油醚溶液作为洗脱剂,以得到(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(2.8g,51%),为淡黄色液体。LCMS:[M+H]+803.16。

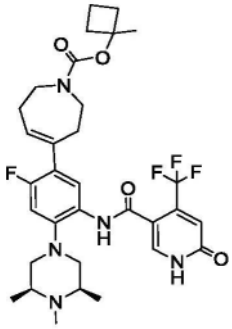
[4000] 步骤2:N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-4-基)-2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[4001] 

[4002] 使用(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(115mg,0.143mmol)和(2S,6R)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉(42.9mg,0.158mmol),以类似于上述实施例697的制备顺序制备标题化合物(10.1mg,12%产率)。^1H NMR(500MHz,MeOD)δ8.63(d,J=8.2Hz,1H),8.36(d,J=5.2Hz,1H),7.90(s,1H),7.11(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.02(d,J=13.2Hz,1H),6.92(s,1H),4.67(d,J=13.0Hz,2H),3.66(ddd,J=10.3,6.2,2.3Hz,2H),3.21(d,J=11.0Hz,1H),3.15(d,J=12.4Hz,1H),2.96(t,J=10.2Hz,2H),2.63-2.57(m,4H),2.45(s,1H),2.39(s,3H),1.24(d,J=6.2Hz,6H),1.15(d,J=6.3Hz,3H);^{19}F NMR(471MHz,MeOD)δ-63.74(s),-

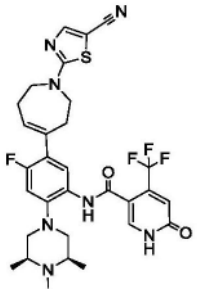
115.95(s);LCMS HSS[M+1]$^+$=604.27。

[4003] 实施例699:4-[2-氟-5-[[6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸(1-甲基环丁酯)

[4004] 

[4005] 向N-(4-氟-5-(2,3,6,7-四氢-1H-氮杂-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30.6mg,0.059mmol)和(4-硝基苯基)碳酸1-甲基环丁酯(15.48mg,0.062mmol)的DCM(3ml)溶液中加入吡啶(0.019ml,0.235mmol)。将反应混合物在90℃下加热1小时。将其冷却并浓缩到硅藻土上。将粗产物在Isco(4g二氧化硅柱,用含有0-5%MeOH和0-0.5%NH_4OH的DCM洗脱)上纯化。将所需产物从水/乙腈中冻干,以得到标题化合物,为白色蓬松粉末(18mg,0.027mmol,46.0%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.91(br d,J=3.9Hz,1H),7.70-7.59(m,1H),6.95-6.87(m,2H),6.00-5.88(m,1H),4.04(br s,2H),3.69-3.61(m,2H),3.61-3.52(m,1H),3.00(br d,J=10.9Hz,2H),2.61(br d,J=5.7Hz,2H),2.56(br d,J=11.2Hz,2H),2.52-2.41(m,2H),2.36(s,3H),2.34-2.25(m,2H),2.17-2.04(m,2H),1.92(br d,J=5.7Hz,1H),1.81(br dd,J=2.2,5.1Hz,1H),1.75-1.62(m,1H),1.59-1.53(m,3H),1.15(d,J=5.9Hz,6H);LCMS 634。

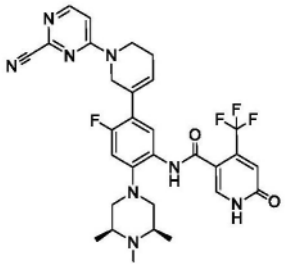
[4006] 实施例700:N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-2,3,6,7-四氢氮杂卓-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4007] 

[4008] 使用N-(4-氟-5-(2,3,6,7-四氢-1H-氮杂-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.058mmol)和2-溴-5-氰基噻唑(10.87mg,0.058mmol),以类似于实施例270的方法得到标题化合物,为白色蓬松粉末(23mg,0.035mmol,60.3%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.81(s,1H),7.68(s,1H),7.55(br d,J=8.1Hz,1H),6.85-6.79(m,2H),6.02-5.95(m,1H),4.24(br d,J=5.1Hz,2H),3.81(br t,J=5.4Hz,3H),2.89(br d,J=11.0Hz,3H),2.59-2.53(m,3H),2.45(br d,J=11.4Hz,3H),2.41(br d,J=4.5Hz,2H),2.25(s,4H),2.02-1.95(m,2H),1.04(d,

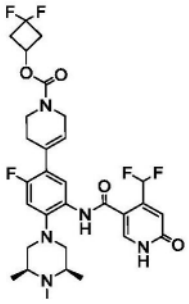
J＝6.0Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$630。

[4009] 实施例701:N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4010] 

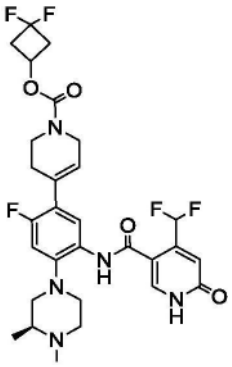
[4011] 将碳酸铯(32.1mg,0.099mmol),4-溴嘧啶-2-甲腈(9.97mg,0.054mmol)和N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)的混合物的NMP溶液在85℃的油浴中加热0.5-5小时。将反应混合物浓缩至干燥,在DCM和水之间分配,分离有机相,用DCM(2x)萃取水相,用盐水洗涤合并的有机相,用Na_2SO_4干燥并浓缩,以得到棕色残余物,将其浓缩到硅藻土上,并在Isco(4g)柱上纯化,用含有0-5％MeOH和0-0.5％NH_4OH的DCM洗脱。分离出所需产物,为灰白色固体(10mg,32％)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝8.12-8.07(m,1H),7.87-7.82(m,1H),7.71-7.64(m,1H),6.93-6.85(m,2H),6.82-6.78(m,1H),6.14-6.04(m,1H),4.50-4.18(m,2H),3.97-3.69(m,2H),3.00-2.91(m,2H),2.52-2.46(m,2H),2.46-2.40(m,2H),2.38-2.33(m,2H),2.28-2.25(m,3H),1.07-1.04(m,6H),0.04-0.02(m,1H);LCMS[M+H]+611.5。

[4012] 实施例702:4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)

[4013] 

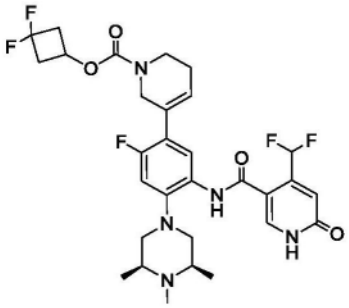
[4014] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.051mmol)和(4-硝基苯基)碳酸3,3-二氟环丁酯(15.35mg,0.056mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(21mg,63％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.85-7.91(m,1H),7.56(d,J＝8.19Hz,1H),7.07-7.32(m,1H),6.81(d,J＝12.47Hz,1H),6.69(s,1H),5.88(br.s.,1H),4.78-4.84(m,1H),3.95-4.08(m,2H),3.51-3.62(m,2H),2.88-2.97(m,4H),2.55-2.67(m,2H),2.55-2.67(m,2H),2.36-2.48(m,6H),2.24(s,3H),1.03(d,J＝5.99Hz,6H);LCMS[M+H]+624.5。

[4015] 实施例703:4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)

[4016] 

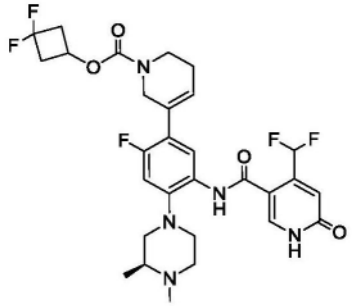
[4017] 使用(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.053mmol)和(4-硝基苯基)碳酸3,3-二氟环丁酯(15.80mg,0.058mmol),以类似于实施例253的方法得到标题化合物(26mg,77%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.86-7.92(m,1H),7.57(d,J=8.19Hz,1H),7.07-7.31(m,1H),6.84(d,J=12.47Hz,1H),6.70(s,1H),5.88(br.s.,1H),4.79-4.86(m,1H),3.95-4.10(m,2H),3.51-3.63(m,2H),2.88-2.99(m,4H),2.75-2.83(m,2H),2.54-2.68(m,2H),2.37-2.45(m,4H),2.22-2.29(m,4H),1.00(d,J=6.36Hz,3H);LCMS[M+H]+610.5。

[4018] 实施例704:5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)

[4019] 

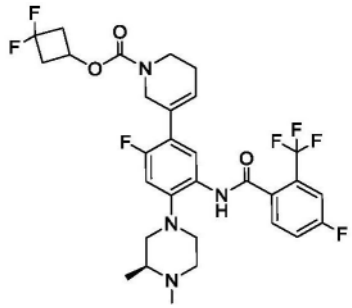
[4020] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.051mmol)和(4-硝基苯基)碳酸3,3-二氟环丁酯(15.35mg,0.056mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(26mg,77%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.88(s,1H),7.55(d,J=8.07Hz,1H),7.07-7.32(m,1H),6.84(d,J=12.35Hz,1H),6.70(s,1H),5.99(br.s.,1H),4.78-4.84(m,1H),4.15(d,J=17.12Hz,2H),3.52(d,J=19.81Hz,2H),2.93(d,J=11.13Hz,4H),2.60(d,J=6.36Hz,2H),2.43-2.50(m,2H),2.35-2.43(m,2H),2.25(s,5H),1.04(d,J=5.99Hz,6H);LCMS[M+H]+624。

[4021] 实施例705:5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)

[4022] 

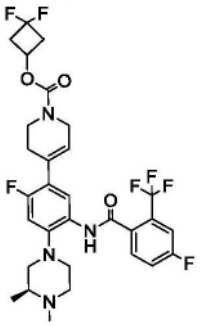
[4023] 使用(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.053mmol)和(4-硝基苯基)碳酸3,3-二氟环丁酯(15.80mg,0.058mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(23mg,68%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ11.86-11.88(m,1H),7.86-7.92(m,1H),7.57(d,J=8.07Hz,1H),7.07-7.32(m,1H),7.07-7.32(m,1H),7.07-7.32(m,1H),6.86(d,J=12.23Hz,1H),6.70(s,1H),5.99(br.s.,1H),4.78-4.85(m,1H),4.15(d,J=17.36Hz,2H),3.53(d,J=19.68Hz,2H),2.88-3.00(m,4H),2.76-2.83(m,2H),2.60(d,J=5.50Hz,2H),2.37-2.44(m,2H),2.23-2.31(m,6H),1.00(d,J=6.24Hz,3H);LCMS[M+H]+610.5。

[4024] 实施例706:5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)

[4025] 

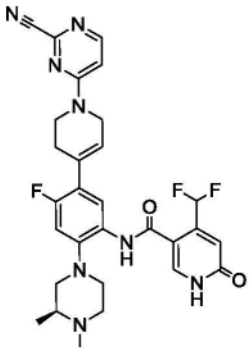
[4026] 使用(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(25mg,0.051mmol)和(4-硝基苯基)碳酸3,3-二氟环丁酯(15.19mg,0.056mmol),以类似于实施例253的方法得到标题化合物(22.5mg,67%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.79-7.73(m,1H),7.67-7.62(m,1H),7.56-7.52(m,1H),7.47-7.42(m,1H),6.93-6.86(m,1H),6.05-5.99(m,1H),4.85-4.78(m,1H),4.23-4.13(m,2H),3.58-3.48(m,2H),2.99-2.88(m,4H),2.84-2.77(m,2H),2.66-2.54(m,2H),2.47-2.39(m,1H),2.38-2.32(m,1H),2.29-2.20(m,6H),1.02-0.99(m,3H);LCMS[M+H]+629.4。

[4027] 实施例707:4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)

[4028] 

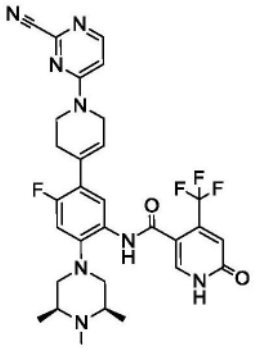
[4029] 使用(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(25mg,0.051mmol)和(4-硝基苯基)碳酸3,3-二氟环丁酯(15.19mg,0.056mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(17mg,51%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.77(d,J=8.07Hz,1H),7.64(dd,J=5.32,8.50Hz,1H),7.54(dd,J=2.38,9.11Hz,1H),7.45(dt,J=2.38,8.28Hz,1H),6.87(d,J=12.35Hz,1H),5.90(br.s.,1H),4.79-4.85(m,1H),3.98-4.09(m,2H),3.54-3.63(m,2H),2.88-2.98(m,4H),2.76-2.82(m,2H),2.56-2.67(m,2H),2.39-2.47(m,3H),2.31-2.37(m,1H),2.19-2.25(m,4H),0.99(d,J=6.36Hz,3H);LCMS[M+H]+629.5。

[4030] 实施例708:N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4031] 

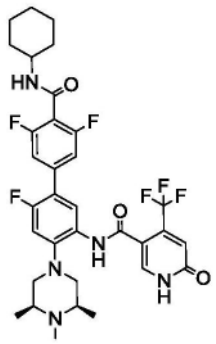
[4032] 使用碳酸铯(34.3mg,0.105mmol),4-溴嘧啶-2-甲腈(10.64mg,0.058mmol)和(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.053mmol)的NMP溶液,根据类似于实施例270的方法得到标题化合物(5.5mg,17%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.35-8.19(m,1H),8.15-8.08(m,1H),7.98-7.90(m,1H),7.62-7.53(m,1H),7.31-7.06(m,1H),6.95-6.81(m,2H),6.72-6.68(m,1H),6.06-5.99(m,1H),4.31-4.03(m,2H),4.01-3.72(m,2H),3.28-3.23(m,1H),3.15-3.07(m,2H),3.01-2.89(m,3H),2.72-2.61(m,4H),2.54(br s,2H),1.21-1.19(m,3H);LCMS[M+H]+579.5。

[4033] 实施例709:N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

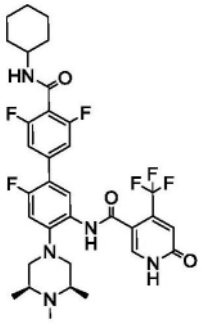
[4034] 

[4035] 使用碳酸铯(32.1mg,0.099mmol),4-溴嘧啶-2-甲腈(9.97mg,0.054mmol)和N-(4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.049mmol)的NMP溶液,根据类似于实施例270的方法得到标题化合物(6mg,19%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.14-8.09(m,1H),7.89-7.83(m,1H),7.75-7.69(m,1H),6.95-6.90(m,1H),6.89-6.79(m,2H),6.08-5.99(m,1H),4.31-4.05(m,2H),4.00-3.73(m,2H),3.08-3.03(m,2H),3.01-2.88(m,2H),2.70-2.63(m,2H),2.58-2.53(m,5H),1.20-1.18(m,6H);LCMS[M+H]+611.4。

[4036] 实施例710:N-[5-[4-(环己基氨基甲酰基)-3,5-二氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4037] 

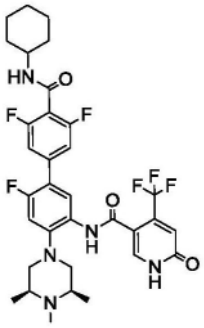
[4038] 步骤1:2',3,5-三氟-5'-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-4'-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸

[4039] 

[4040] 将N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(300mg,0.495mmol),3,5-二氟-4-羧基苯硼酸(200mg,0.991mmol)和磷酸三钾试剂级,>=98%(158mg,0.743mmol)在1,4-二噁烷(10ml)中混合。加入水,用氮气冲洗小瓶。将反应混合物在微波反应器中在100℃加热1小时。将反应混合物冷却至室温,在DCM和水之间分配,并用柠檬酸(1N,0.8ml,PH 5~6)中和。用DCM/i-PrOH/$CHCl_3$将水相萃取几次。该化合物形成悬浮液。加入一些盐水和一些水以破碎悬浮

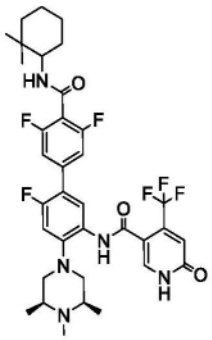
液。将乳状有机层原样蒸发，不进行干燥。将粗产物悬浮在DCM(5ml)中，并加入TFA(2ml)。将该悬浮液在室温下搅拌30分钟，此时LCMS显示完成。蒸除溶剂，将残余物溶于MeOH中，使其通过用MeOH预洗涤的阳离子交换树脂柱(2g porapak，20cc容量)，用MeOH洗脱，然后用3％NH_4OH的MeOH溶液洗脱。将含有所有产物的级分浓缩。将残余物溶于一些乙腈中，加入一些水。然后将其冻干，以得到产物，为浅黄色蓬松粉末。LCMS[M+H]+583.2。

[4041] 步骤2:N-[5-[4-(环己基氨基甲酰基)-3,5-二氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4042] 

[4043] 将HATU(29.4mg，0.077mmol)，环己胺(7.66mg，0.077mmol)和2',3,5-三氟-5'-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-4'-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸(30mg，0.052mmol)装入30ml的小瓶中。加入N,N-二甲基甲酰胺(1.5ml)，然后将混合物在室温下搅拌5分钟，此时加入N,N-二异丙基乙胺(0.036ml，0.206mmol)。将混合物在环境温度下搅拌30分钟并停止反应。通过反相Isco(C18 13.3g柱；洗脱液:10％，10-70％，然后70％AcCN/水)纯化，冷冻干燥后得到标题化合物，为白色蓬松粉末(6.7mg，9.59μmol，18.6％产率)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝7.88(s,1H)，7.83(d,J＝8.2Hz,1H)，7.16(d,J＝8.4Hz,2H)，6.97(d,J＝12.3Hz,1H)，6.82-6.77(m,1H)，3.82-3.72(m,1H)，2.99(br d,J＝11.2Hz,2H)，2.89(s,1H)，2.54-2.49(m,2H)，2.47-2.39(m,2H)，2.26(s,3H)，1.92-1.84(m,2H)，1.75-1.66(m,2H)，1.62-1.54(m,1H)，1.38-1.28(m,2H)，1.27-1.10(m,4H)，1.06(d,J＝6.1Hz,6H)；LCMS[M+H]$^+$664。

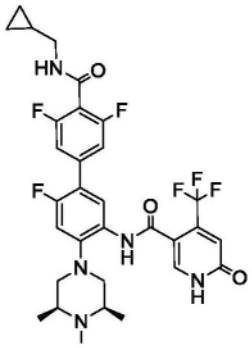
[4044] 实施例711:N-[5-[4-[(2,2-二甲基环己基)氨基甲酰基]-3,5-二氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4045] 

[4046] 使用2,2-二甲基环己胺(10.16mg，0.080mmol)和2',3,5-三氟-5'-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-4'-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸(31mg，0.053mmol)，以类似于实施例710的方法制备实施例711，以得到标题化合物，为白色蓬松粉末(3mg，4.08μmol，7.7％产率)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝7.98

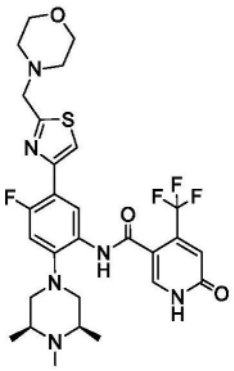
(s,1H),7.85(d,J＝8.2Hz,1H),7.17(br d,J＝8.3Hz,2H),6.97(d,J＝12.3Hz,1H),6.71-6.66(m,1H),3.79(dd,J＝4.1,11.4Hz,1H),2.99(br d,J＝11.5Hz,3H),2.87(br d,J＝11.4Hz,1H),2.54-2.48(m,2H),2.45-2.37(m,2H),2.25(s,3H),1.73-1.66(m,1H),1.61-1.55(m,1H),1.51-1.40(m,4H),1.39-1.23(m,4H),1.05(d,J＝6.2Hz,6H),0.93(s,3H),0.84(s,3H);LCMS[M+H]$^+$692。

[4047] 实施例712:N-[5-[4-(环丙基甲基氨基甲酰基)-3,5-二氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4048] 

[4049] 使用氨基甲基环丙烷(5.49mg,0.077mmol)和2',3,5-三氟-5'-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)-4'-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸(30mg,0.052mmol),以类似于实施例710的方法制备实施例712,以得到标题化合物,为白色蓬松粉末(5.7mg,8.52μmol,16.54%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.91(s,1H),7.84(br d,J＝8.2Hz,1H),7.18(br d,J＝8.6Hz,2H),6.98(d,J＝12.3Hz,1H),6.79-6.72(m,1H),2.99(br d,J＝11.2Hz,2H),2.55-2.48(m,2H),2.47-2.37(m,2H),2.26(s,3H),1.06(d,J＝6.2Hz,6H),0.99(ddd,J＝5.1,7.2,12.0Hz,1H),0.47-0.43(m,2H),0.20(q,J＝4.9Hz,2H);LCMS[M+H]$^+$636。

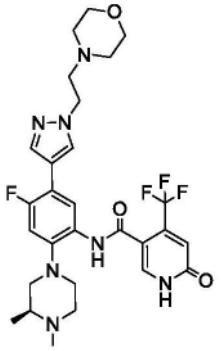
[4050] 实施例713:N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4051] 

[4052] 由4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸(16.48mg,0.054mmol),HATU(20.39mg,0.054mmol)和4-氟-5-(2-(吗啉代甲基)噻唑-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(15mg,0.036mmol),使用类似于实施例482所用的制备顺序制备标题化合物,以得到标题化合物(6.2mg,29%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝12.81-12.20(m,1H),9.49(s,1H),8.30(d,J＝8.3Hz,1H),7.95(s,1H),7.82(d,J＝2.3Hz,1H),7.02(d,J＝13.1Hz,1H),6.79(s,1H),3.88(s,2H),3.65-3.58(m,4H),3.03(br d,J＝11.0Hz,2H),

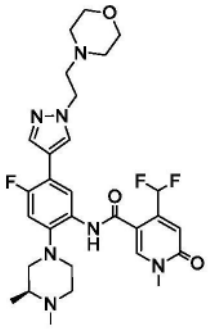
2.54(br s,4H),2.48-2.43(m,2H),2.37-2.31(m,2H),2.19(s,3H),1.00(d,J＝6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:609.2。

[4053] 实施例714:N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4054] 

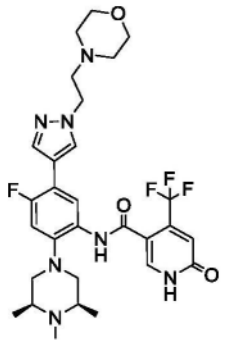
[4055] 由(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.050g,0.085mmol)和1-(2-吗啉乙基)-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯(0.031g,0.101mmol),以类似于实施例39中所述的方法制备标题化合物(13mg,26%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝12.53(br s,1H),9.44(s,1H),8.11(s,1H),7.95(s,1H),7.87(d,J＝8.3Hz,1H),7.76(s,1H),7.02(d,J＝12.7Hz,1H),6.81(s,1H),4.28(t,J＝6.5Hz,2H),3.55(t,J＝4.5Hz,4H),3.02-2.94(m,2H),2.81-2.71(m,4H),2.42(br s,4H),2.40-2.29(m,3H),2.21(s,3H),0.97(d,J＝6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:592.4。

[4056] 实施例715:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[4057] 

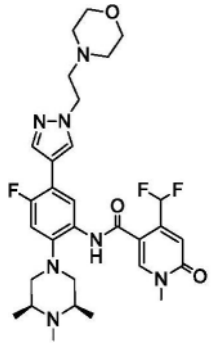
[4058] 使用(S)-N-(5-溴-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.050g,0.103mmol)和1-(2-吗啉乙基)-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯(0.038g,0.123mmol),根据类似于实施例217中所述的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.42(s,1H),8.40(s,1H),8.12(d,J＝1.2Hz,1H),7.87(s,1H),7.80(d,J＝8.3Hz,1H),7.76(s,1H),7.48-7.23(m,1H),7.03(d,J＝12.6Hz,1H),6.66(s,1H),4.28(t,J＝6.5Hz,2H),4.20(t,J＝6.6Hz,1H),3.56-3.53(m,8H),3.03-2.94(m,2H),2.83-2.69(m,5H),2.44-2.39(m,7H),2.32(dt,J＝2.7,10.9Hz,1H),2.20(s,4H),0.97(d,J＝6.2Hz,3H);LCMS[M+H]+:588.2。

[4059] 实施例716:N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4060] 

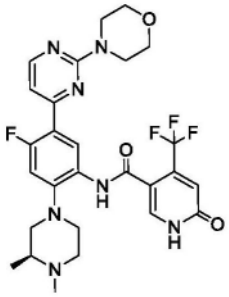
[4061] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(0.050g,0.083mmol)和1-(2-吗啉乙基)-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯(0.030g,0.099mmol),以类似于实施例39中所述的方式制备标题化合物(19mg,38%产率)。1H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.55(br s,1H),9.46(s,1H),8.11(d,J=1.0Hz,1H),7.94(s,1H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.75(s,1H),6.99(d,J=12.6Hz,1H),6.81(s,1H),4.28(t,J=6.5Hz,2H),3.55(t,J=4.5Hz,4H),2.98(br d,J=10.9Hz,2H),2.73(t,J=6.5Hz,2H),2.44-2.39(m,5H),2.35-2.29(m,2H),2.19(s,3H),1.00(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:606.4。

[4062] 实施例717:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[4063] 

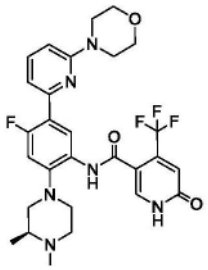
[4064] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.050g,0.100mmol)和1-(2-吗啉乙基)-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯(0.037g,0.120mmol),以类似于实施例461的方法制备标题化合物(33mg,55%产率)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.44(s,1H),8.39(s,1H),8.12(d,J=1.1Hz,1H),7.87(s,2H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.76(s,1H),7.49-7.24(m,1H),7.00(d,J=12.7Hz,1H),6.66(s,1H),4.28(t,J=6.6Hz,2H),3.57-3.52(m,8H),3.00(br d,J=10.9Hz,2H),2.75-2.68(m,5H),2.41(br d,J=3.4Hz,6H),2.18(s,3H),1.00(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:602.5。

[4065] 实施例718:N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4066] 

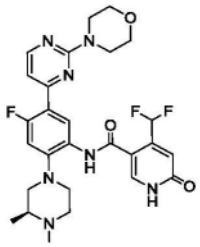
[4067] 向装有(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(120mg,0.15mmol),4-(4-溴嘧啶-2-基)吗啉(44mg,0.18mmol),LiCl(19mg,0.45mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(10.5mg,0.15mmol,10mol%)的5mL微波小瓶中加入DMF(1.5mL)。将所得混合物在微波中在120℃下照射3小时。将其用MeOH(20mL)稀释,通过SCX-2柱(2g,15cc)并干燥,以得到粗品(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-4-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺,为浅棕色固体。LCMS[M+H]$^+$676.4。将上述中间体重新溶解在2mL DCM中并用TFA(0.92mL,12mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌2小时。去除挥发物,残余物通过制备型HPLC和Biotage SCX-2柱纯化,以得到标题化合物,为浅米色固体(12.8mg,15%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.60(br d,J=8.1Hz,1H),8.39(d,J=5.1Hz,1H),7.95(s,1H),7.15(dd,J=1.8,5.1Hz,1H),7.04(d,J=13.2Hz,1H),6.94(s,1H),3.91-3.83(m,4H),3.81-3.75(m,4H),3.26-3.13(m,2H),3.03-2.91(m,2H),2.65-2.54(m,2H),2.50-2.43(m,1H),2.40(s,3H),1.16(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$576.3。

[4068] 实施例719:N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4069] 

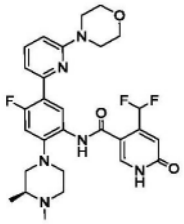
[4070] 使用4-(6-溴吡啶-2-基)吗啉和(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺,以类似于上述实施例718步骤2的制备顺序制备标题化合物(浅米色固体,18.5mg,21%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.53(br d,J=8.1Hz,1H),7.94(s,1H),7.63(t,J=7.9Hz,1H),7.23(dd,J=1.5,7.5Hz,1H),7.02(d,J=13.0Hz,1H),6.94(s,1H),6.77(d,J=8.3Hz,1H),3.87-3.80(m,4H),3.64-3.54(m,4H),3.20-3.10(m,2H),3.00-2.93(m,2H),2.62-2.53(m,2H),2.48-2.43(m,1H),2.40(s,3H),1.16(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$575.3。

[4071] 实施例720:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4072] 

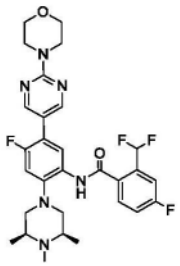
[4073] 使用(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(157mg,0.2mmol)代替(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺,以类似于上述实施例718步骤2的制备顺序制备标题化合物(浅米色固体,18.2mg,16%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.46(d,J=8.3Hz,1H),8.39(d,J=5.3Hz,1H),8.03(s,1H),7.32(t,J=55.0Hz,1H),7.13(dd,J=1.8,5.1Hz,1H),7.03(d,J=13.2Hz,1H),6.82(s,1H),3.89-3.83(m,4H),3.80-3.75(m,4H),3.24-3.14(m,2H),3.02-2.89(m,2H),2.63-2.50(m,2H),2.46-2.35(m,4H),1.13(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$ 558.3。

[4074] 实施例721:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4075] 

[4076] 使用(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(157mg,0.2mmol)和4-(6-溴吡啶-2-基)吗啉(58mg,0.24mmol)代替(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(三丁基锡烷基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺和4-(4-溴嘧啶-2-基)吗啉,以类似于上述实施例718步骤2的制备顺序制备标题化合物(灰白色固体,8.0mg,7%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.39(d,J=8.3Hz,1H),8.02(s,1H),7.63(t,J=8.0Hz,1H),7.44-7.20(m,2H),7.01(d,J=13.0Hz,1H),6.83(s,1H),6.77(d,J=8.6Hz,1H),3.86-3.78(m,4H),3.63-3.55(m,4H),3.21-3.10(m,2H),3.03-2.92(m,2H),2.59(br t,J=10.8Hz,2H),2.47(br s,1H),2.41(s,3H),1.15(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$557.3。

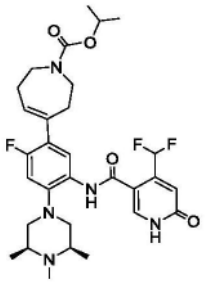
[4077] 实施例722:2-(二氟甲基)-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺

[4078] 

[4079] 将2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酸(76mg,0.4mmol),HATU(152mg,0.4mmol)和N,N-二异

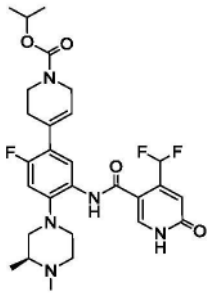
丙基乙胺(0.11ml,0.6mmol)的混合物的DMF(2mL)溶液在60℃加热5分钟,以得到澄清的无色溶液,然后一次性加入4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(80mg,0.2mmol)。将所得混合物在60℃下加热1小时。去除溶剂,残余物通过制备型HPLC和Biotage SCX-2柱纯化,以得到浅米色固体。将其悬浮在MeOH(10mL)中,用HCO_2H(0.05mL)处理,过滤并浓缩滤液,干燥以得到标题化合物,为浅棕色固体(甲酸盐,35.4mg,28%)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.58(s,2H),8.41(s,1H),7.97(br d,J=8.1Hz,1H),7.88(br dd,J=5.6,7.8Hz,1H),7.56(dd,J=2.3,9.3Hz,1H),7.51-7.25(m,2H),7.17(d,J=11.9Hz,1H),3.90-3.82(m,4H),3.82-3.75(m,4H),3.25(br d,J=12.2Hz,2H),3.11-2.95(m,2H),2.87-2.77(m,2H),2.68(s,3H),1.31(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$573.3。

[4080] 实施例723:4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸丙-2-酯

[4081] 

[4082] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(2,3,6,7-四氢-1H-氮杂卓-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.060mmol)和氯甲酸异丙酯(0.060ml,0.060mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物,为白色蓬松粉末(24mg,0.039mmol,64.9%产率)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.90-7.84(m,1H),7.49-7.42(m,1H),7.34-7.05(m,1H),6.80(d,J=11.9Hz,1H),6.70(s,1H),5.93-5.72(m,1H),3.96(br dd,J=5.0,13.8Hz,1H),3.58(t,J=6.0Hz,1H),3.56-3.46(m,1H),2.90(br d,J=11.1Hz,2H),2.58-2.49(m,2H),2.48-2.42(m,2H),2.39(br d,J=6.5Hz,3H),2.24(s,3H),1.84-1.76(m,1H),1.16(br t,J=5.2Hz,6H),1.03(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$590。

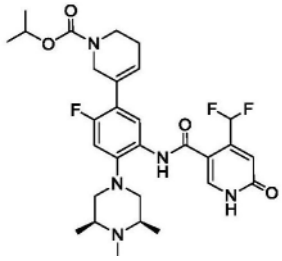
[4083] 实施例724:4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯

[4084] 

[4085] 使用(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.053mmol)和氯甲酸异丙酯(0.045ml,0.045mmol),根据类似于实施例253的方法得到标题化合物(20.5mg,66%产率)。^1H NMR(500MHz,甲醇-d4δ7.86-7.93(m,1H),7.89(s,1H),7.54-7.60(m,1H),7.07-7.31(m,

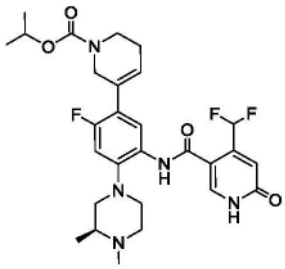
1H),6.80-6.87(m,1H),6.70(s,1H),5.88(br.s.,1H),4.80-4.86(m,1H),4.00(br.s.,2H),3.55(br.s.,2H),2.93-3.00(m,1H),2.88-2.93(m,1H),2.75-2.83(m,2H),2.36-2.44(m,4H),2.22-2.31(m,4H),1.18(d,J=6.24Hz,6H),1.00(d,J=6.36Hz,3H);LCMS[M+H]+562.5。

[4086] 实施例725:5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯

[4087] 

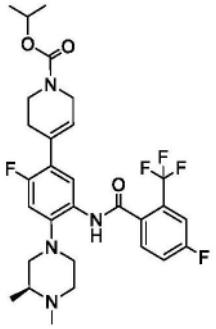
[4088] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.051mmol)和氯甲酸异丙酯(0.049ml,0.049mmol),以类似于实施例253的方法得到标题化合物(23mg,74%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.89(s,1H),7.55(d,J=7.95Hz,1H),7.07-7.32(m,1H),6.83(d,J=12.23Hz,1H),6.69(s,1H),5.98(br.s.,1H),4.79-4.85(m,1H),4.13(br.s.,2H),3.50(br.s.,2H),2.93(d,J=11.25Hz,2H),2.43-2.50(m,2H),2.36-2.42(m,2H),2.24(s,3H),2.19-2.23(m,2H),1.15-1.18(m,6H),1.15-1.18(m,6H),1.17(d,J=6.24Hz,6H),1.03(d,J=6.11Hz,6H);LCMS[M+H]+576.5。

[4089] 实施例726:5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯

[4090] 

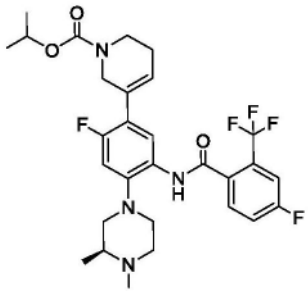
[4091] 使用(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.053mmol)和氯甲酸异丙酯(0.050mL,0.050mmol),使用类似于实施例253的方法得到标题化合物(25.5mg,82%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.90(s,1H),7.57(d,J=7.95Hz,1H),7.07-7.32(m,1H),6.85(d,J=12.35Hz,1H),6.70(s,1H),5.98(br.s.,1H),4.78-4.85(m,1H),4.13(br.s.,2H),3.50(br.s.,2H),2.95-3.01(m,1H),2.92(d,J=11.49Hz,1H),2.75-2.83(m,2H),2.37-2.45(m,2H),2.20-2.31(m,6H),1.13-1.19(m,6H),1.00(d,J=6.24Hz,3H);LCMS[M+H]+562.5。

[4092] 实施例727:4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯

[4093] 

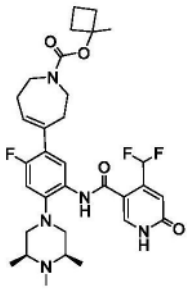
[4094] 使用(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(25mg,0.051mmol)和氯甲酸异丙酯(0.048ml,0.048mmol),以类似于实施例253的方法得到标题化合物(21mg,68％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.73-7.80(m,1H),7.64(dd,J＝5.32,8.38Hz,1H),7.53(dd,J＝2.32,9.05Hz,1H),7.44(dt,J＝2.32,8.25Hz,1H),6.80-6.93(m,1H),5.82-5.96(m,1H),4.79-4.87(m,1H),4.01(br.s.,2H),3.56(br.s.,2H),2.92-2.99(m,1H),2.89(d,J＝11.49Hz,1H),2.76-2.83(m,2H),2.38-2.51(m,3H),2.29-2.37(m,1H),2.19-2.26(m,4H),1.16-1.20(m,6H),1.18(d,J＝6.24Hz,6H),0.99(d,J＝6.36Hz,3H);LCMS[M+H]+581.6。

[4095] 实施例728:5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰]氨基]-4-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯

[4096] 

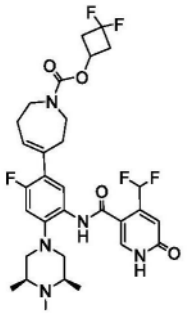
[4097] 使用(S)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺(25mg,0.051mmol)和氯甲酸异丙酯(0.048mL,0.048mmol),以类似于实施例253的方法得到标题化合物(22mg,71％产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ7.85-7.92(m,1H),7.76(dd,J＝5.38,8.44Hz,1H),7.65(dd,J＝2.32,9.05Hz,1H),7.57(dt,J＝2.32,8.31Hz,1H),7.00(d,J＝12.23Hz,1H),6.12(br.s.,1H),4.90-4.97(m,1H),4.27(d,J＝1.59Hz,2H),3.64(br.s.,2H),3.06-3.13(m,1H),3.03(d,J＝11.49Hz,1H),2.87-2.96(m,2H),2.55(t,J＝10.82Hz,1H),2.43-2.51(m,1H),2.30-2.40(m,6H),1.28-1.32(m,6H),1.12(d,J＝6.36Hz,3H);LCMS[M+H]+581.5。

[4098] 实施例729:4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸(1-甲基环丁酯)

[4099] 

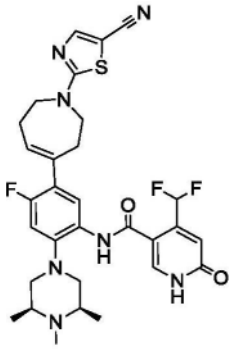
[4100] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(2,3,6,7-四氢-1H-氮杂卓-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.060mmol)和(4-硝基苯基)碳酸1-甲基环丁酯(15.72mg,0.063mmol),使用类似于实施例253的方法得到标题化合物,白色蓬松粉末(29mg,0.045mmol,75%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.88(s,1H),7.51-7.43(m,1H),7.32-7.07(m,1H),6.80(br dd,J=3.3,11.9Hz,1H),6.70(s,1H),5.92-5.78(m,1H),3.93(br s,1H),3.59-3.50(m,2H),3.50-3.40(m,1H),2.90(br d,J=11.1Hz,2H),2.58-2.49(m,2H),2.48-2.43(m,2H),2.42-2.33(m,3H),2.28-2.18(m,5H),2.06-1.98(m,2H),1.81(br d,J=5.1Hz,1H),1.76-1.66(m,1H),1.63-1.52(m,1H),1.49-1.43(m,3H),1.03(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$616。

[4101] 实施例730:4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)

[4102] 

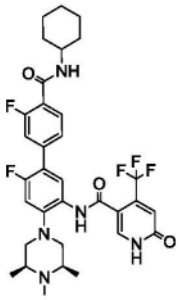
[4103] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(2,3,6,7-四氢-1H-氮杂卓-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.060mmol)和(4-硝基苯基)碳酸3,3-二氟环丁酯(17.90mg,0.066mmol),以类似于实施例253的方法得到标题化合物,收集为白色蓬松粉末(26mg,65.0%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.88(br s,1H),7.51-7.41(m,1H),7.31-7.07(m,1H),6.80(br d,J=11.9Hz,1H),6.70(s,1H),5.93-5.79(m,1H),3.98(d,J=5.3Hz,1H),3.60(td,J=5.9,15.2Hz,2H),3.56-3.46(m,1H),2.97-2.83(m,4H),2.62-2.50(m,4H),2.48-2.42(m,2H),2.39(br d,J=6.2Hz,2H),2.24(s,3H),1.86-1.78(m,1H),1.03(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$638。

[4104] 实施例731:N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-2,3,6,7-四氢氮杂卓-4-基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

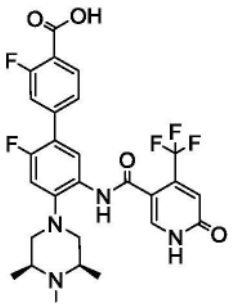
[4105] 

[4106] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(2,3,6,7-四氢-1H-氮杂卓-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(30mg,0.060mmol)和2-溴-5-氰基噻唑(11.26mg,0.060mmol),以类似于实施例270的方法得到标题化合物,为白色蓬松粉末(32mg,0.050mmol,83%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.88(s,1H),7.73-7.65(m,1H),7.50-7.43(m,1H),7.31-7.05(m,1H),6.83-6.75(m,1H),6.69(s,1H),6.02-5.80(m,1H),4.24(br d,J=5.1Hz,1H),3.85-3.71(m,3H),2.90(br d,J=11.1Hz,2H),2.58-2.51(m,2H),2.48-2.41(m,2H),2.41-2.32(m,2H),2.25-2.22(m,3H),2.01-1.94(m,1H),1.05-0.99(m,6H);LCMS[M+H]$^+$612。

[4107] 实施例732:N-[5-[4-(环己基氨基甲酰基)-3-氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

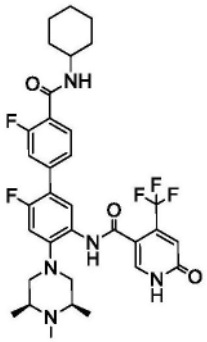
[4108] 

[4109] 步骤1:2',3-二氟-5'-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-4'-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸

[4110] 

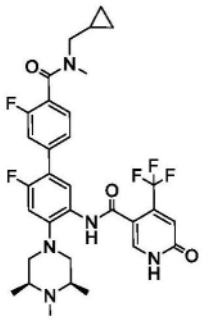
[4111] 使用N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(300mg,0.495mmol),4-羧基-3-氟苯硼酸(137mg,0.743mmol),根据类似于实施例100的方法,在脱保护甲硅烷氧基吡啶基中间体后得到标题化合物(193mg,88%产率),为浅黄色粉末。LCMS:[M+H]+565.2。

[4112] 步骤2:N-[5-[4-(环己基氨基甲酰基)-3-氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4113] 

[4114] 向30mL小瓶中加入HATU(30.3mg,0.080mmol)和环己胺(7.91mg,0.080mmol)。加入2',3-二氟-5'-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-4'-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸(30mg,0.053mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2ml)储备溶液。将混合物在室温下搅拌5分钟,然后通过注射器加入N,N-二异丙基乙胺(0.037ml,0.213mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟,LCMS显示完成。将粗产物吸附在硅藻土上并干燥并通过反相快速柱色谱(C18 13.3g柱,洗脱剂:10%,10-70%,然后70% AcCN/水)纯化。将产物级分在真空下浓缩并冻干,以得到标题化合物,为白色粉末(4mg,5.89μmol,11.1%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.88-7.81(m,2H),7.63(t,J=7.8Hz,1H),7.37(d,J=8.1Hz,1H),7.31(d,J=12.0Hz,1H),6.98(d,J=12.2Hz,1H),6.83-6.78(m,1H),3.85-3.75(m,1H),3.00(br d,J=11.2Hz,2H),2.56-2.50(m,2H),2.47(br d,J=5.0Hz,2H),2.28(s,3H),1.92-1.85(m,2H),1.75-1.68(m,2H),1.62-1.53(m,1H),1.39-1.12(m,6H),1.07(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$646。

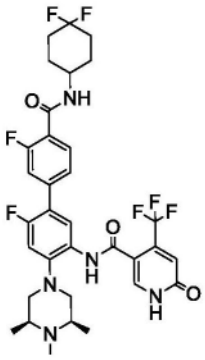
[4115] 实施例733:N-[5-[4-[环丙基甲基(甲基)氨基甲酰基]-3-氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4116] 

[4117] 在步骤2中使用1-环丙基-N-甲基甲胺(6.79mg,0.080mmol)和2',3-二氟-5'-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-4'-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸(30mg,0.053mmol),以类似于实施例732的方法得到标题化合物,为白色蓬松粉末(4mg,6.02μmol,11.3%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.86-7.81(m,2H),7.39-7.35(m,1H),7.33(br d,J=8.1Hz,1H),7.30(dd,J=1.5,7.6Hz,1H),6.96(d,J=12.2Hz,1H),6.79-6.76(m,1H),3.36(d,J=7.1Hz,1H),3.08(s,2H),3.06-3.02(m,1H),2.96(br d,J=11.2Hz,2H),2.94-2.89(m,2H),2.53-2.46(m,2H),2.45-2.36(m,2H),2.24(s,3H),1.04(d,J=6.1Hz,6H),0.90-0.80(m,1H),0.50-0.46(m,1H),0.44-0.39(m,1H),0.27-0.22(m,1H),0.02--0.04(m,1H);LCMS[M+H]$^+$632。

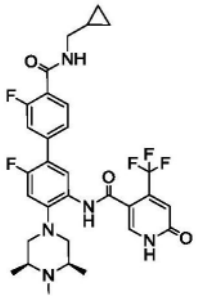
[4118] 实施例734:N-[5-[4-[(4,4-二氟环己基)氨基甲酰基]-3-氟苯基]-4-氟-2-[(3R,

5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4119] 

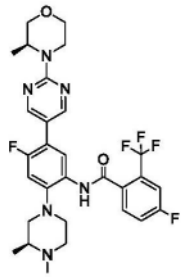
[4120] 在步骤2中使用4,4-二氟环己胺盐酸盐(13.68mg,0.080mmol)和2',3-二氟-5'-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-4'-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸(30mg,0.053mmol),根据类似于实施例732的方法得到标题化合物,为灰白色蓬松粉末(25.8mg,63.4%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.36-8.25(m,1H),7.89-7.85(m,2H),7.63(t,J=7.8Hz,1H),7.37(d,J=8.1Hz,1H),7.32(d,J=11.7Hz,1H),7.02(d,J=12.1Hz,1H),6.84-6.80(m,1H),3.96(br t,J=10.4Hz,1H),3.14-3.05(m,2H),2.88-2.75(m,2H),2.69-2.61(m,2H),2.49(s,3H),2.07-1.90(m,5H),1.90-1.77(m,2H),1.68-1.58(m,2H),1.16(d,J=6.4Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$682。

[4121] 实施例735:N-[5-[4-(环丙基甲基氨基甲酰基)-3-氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4122] 

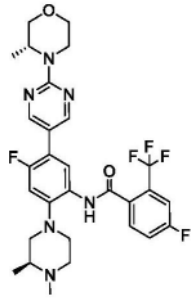
[4123] 使用氨基甲基环丙烷(5.67mg,0.080mmol)和2',3-二氟-5'-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-4'-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸(30mg,0.053mmol),以类似于实施例732的方法得到标题化合物,为白色蓬松粉末(1mg,2.4%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.88-7.83(m,2H),7.69(t,J=7.9Hz,1H),7.38(d,J=8.1Hz,1H),7.33(br d,J=12.1Hz,1H),6.98(d,J=12.2Hz,1H),6.83-6.78(m,1H),3.00(br d,J=11.1Hz,2H),2.57-2.51(m,2H),2.48(br d,J=6.0Hz,2H),2.28(s,3H),1.07(d,J=6.1Hz,6H),1.04-0.97(m,1H),0.47-0.42(m,2H),0.23-0.17(m,2H);LCMS[M+H]$^+$618。

[4124] 实施例736:4-氟-N-[4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[4125] 

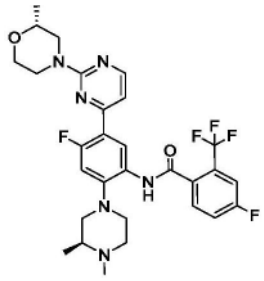
[4126] 向装有5-溴-2-氯嘧啶(967mg,5mmol)和(S)-3-甲基吗啉(0.62mL,5.5mmol)的20mL微波小瓶中加入EtOH(5mL),然后加入Et_3N(1.40mL,10mmol)。将所得混合物在微波中在120℃加热1小时。去除溶剂,干燥残余物,以得到粗品(S)-4-(5-溴嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉,为浅棕色油状物(1.152g,87%)。LCMS[M+H]$^+$258.2。使用(S)-4-(5-溴嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉代替(S)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2-甲基吗啉,根据上述实施例660的制备的第二步制备标题化合物(甲酸盐,淡黄色固体,50.4mg,94%计算,NMR纯度,37%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.56(s,2H),8.39(br s,1H),8.03(d,J=8.2Hz,1H),7.80(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.65(dd,J=2.4,9.0Hz,1H),7.56(dt,J=2.5,8.2Hz,1H),7.17(d,J=11.9Hz,1H),4.78-4.72(m,1H),4.38(dd,J=2.6,13.6Hz,1H),3.98(dd,J=3.7,11.4Hz,1H),3.79(d,J=11.4Hz,1H),3.71(dd,J=3.1,11.4Hz,1H),3.56(dt,J=3.1,11.9Hz,1H),3.38-3.32(m,2H),3.28-3.20(m,2H),3.13-3.04(m,1H),3.01(br d,J=9.2Hz,2H),2.82(dd,J=10.4,12.5Hz,1H),2.71(s,3H),1.34-1.28(m,6H);LCMS[M+H]$^+$591.3。

[4127] 实施例737:4-氟-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[4128] 

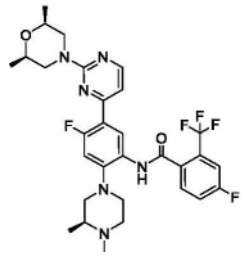
[4129] 向装有5-溴-2-氯嘧啶(967mg,5mmol)和(R)-3-甲基吗啉(0.62mL,5.5mmol)的20mL微波小瓶中加入EtOH(5mL),然后加入Et_3N(1.40mL,10mmol)。将所得混合物在微波中在120℃加热1小时。去除溶剂,干燥残余物,以得到粗品(R)-4-(5-溴嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉,为浅棕色油状物(1.003g,74%)。LCMS[M+H]$^+$258.2。使用粗品(R)-4-(5-溴嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉代替(S)-4-(5-溴嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉,根据上述实施例736的制备的第二步制备标题化合物(甲酸盐,浅黄色固体,36.5mg,89%计算,NMR纯度,26%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.57(s,2H),8.46(br s,1H),8.05(d,J=8.3Hz,1H),7.82(dd,J=5.3,8.5Hz,1H),7.67(dd,J=2.4,9.0Hz,1H),7.58(dt,J=2.5,8.2Hz,1H),7.18(d,J=11.9Hz,1H),4.80-4.72(m,1H),4.40(dd,J=2.6,13.6Hz,1H),4.00(dd,J=3.6,11.3Hz,1H),3.81(d,J=11.5Hz,1H),3.73(dd,J=3.1,11.5Hz,1H),3.58(dt,J=3.0,11.9Hz,1H),3.36-3.34(m,1H),3.28-3.17(m,3H),3.07(br t,J=10.9Hz,1H),2.94-2.84(m,2H),2.81-2.74(m,1H),2.64(s,3H),1.34-1.31(m,3H),1.27(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$591.3。

[4130] 实施例738:4-氟-N-[4-氟-2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[4131] 

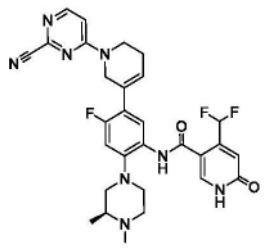
[4132] 使用(R)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2-甲基吗啉代替(S)-4-(5-溴嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉,根据上述实施例736的制备的第二步制备标题化合物(甲酸盐,浅米色固体,68.8mg,53%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.74(d,J=8.2Hz,1H),8.41(s,1H),8.39(s,1H),7.77(dd,J=5.3,8.4Hz,1H),7.68(dd,J=2.2,9.0Hz,1H),7.58(dt,J=2.2,8.3Hz,1H),7.16(d,J=5.8Hz,1H),7.12-7.08(m,1H),4.68(br d,J=13.1Hz,1H),4.61(br d,J=13.3Hz,1H),3.98(dd,J=2.3,11.5Hz,1H),3.71-3.59(m,2H),3.40-3.34(m,2H),3.17-2.97(m,4H),2.92-2.81(m,1H),2.77-2.67(m,4H),1.33(d,J=6.4Hz,3H),1.25(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$591.3。

[4133] 实施例739:4-氟-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[4134] 

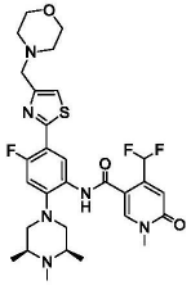
[4135] 使用(2S,6R)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉代替(S)-4-(5-溴嘧啶-2-基)-3-甲基吗啉,根据上述实施例736的制备的第二步制备标题化合物(甲酸盐,浅米色固体,74.3mg,57%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.73(d,J=8.3Hz,1H),8.45(br s,1H),8.38(d,J=5.1Hz,1H),7.75(dd,J=5.3,8.3Hz,1H),7.67(dd,J=2.1,9.0Hz,1H),7.58(dt,J=2.1,8.2Hz,1H),7.15(d,J=5.9Hz,1H),7.08(d,J=13.1Hz,1H),4.74-4.64(m,2H),3.74-3.62(m,2H),3.39-3.23(m,3H),3.13-3.02(m,1H),2.96-2.85(m,2H),2.85-2.75(m,1H),2.69-2.58(m,5H),1.29(d,J=6.2Hz,3H),1.26(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$605.3。

[4136] 实施例740:N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

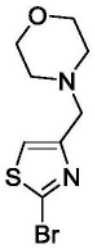
[4137] 

[4138] 使用4-溴嘧啶-2-甲腈(10.64mg,0.058mmol)和(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(25mg,0.053mmol),根据类似于实施例270的方法得到标题化合物(17mg,53%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.13-8.05(m,1H),7.93-7.87(m,1H),7.64-7.57(m,1H),7.33-7.08(m,1H),6.92-6.83(m,2H),6.74-6.67(m,1H),6.13-6.05(m,1H),4.52-4.16(m,2H),3.98-3.66(m,2H),3.03-2.96(m,1H),2.96-2.90(m,1H),2.84-2.77(m,2H),2.46-2.39(m,2H),2.38-2.33(m,2H),2.32-2.25(m,4H),1.03-0.99(m,3H);LCMS[M+H]+579.5。

[4139] 实施例741:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[4-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

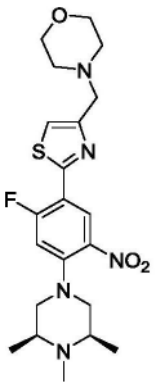
[4140] 

[4141] 步骤1:4-((2-溴噻唑-4-基)甲基)吗啉

[4142] 

[4143] 将2-溴-噻唑-4-甲醛(0.15g,0.781mmol),吗啉(0.14mL,1.6mmol)和乙酸(0.18mL,3.1mmol)在无水DCE(8mL)中混合。5分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.50g,2.3mmol),将反应混合物在室温下搅拌18小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应,并用DCM萃取。将合并的有机萃取液用饱和盐水溶液洗涤并用硫酸镁干燥。通过过滤去除无机物后,将滤液真空浓缩,以得到4-((2-溴噻唑-4-基)甲基)吗啉(0.18g,47%)。LCMS[M+H]+:263.1。

[4144] 步骤2:4-((2-(2-氟-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-4-基)甲基)吗啉

[4145] 

[4146] 向反应小瓶中加入2-(2-氟-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-

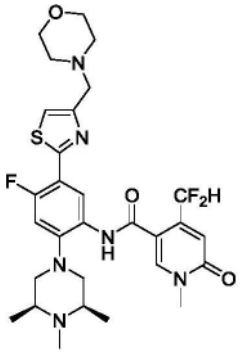
甲基-1,3,6,2-二氧杂硼烷-4,8-二酮(0.075g,0.18mmol),6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(0.056g,0.27mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.021g,0.018mmol)的混合物。用隔膜密封小瓶并抽空并用氮气回填。通过注射器加入1,4-二噁烷(5mL)和2M碳酸钠水溶液(0.5mL),将小瓶抽空并再回填另一次。将反应加热至90℃达18小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速色谱[0-10%MeOH/DCM+0.1%NH_4OH]纯化,以得到4-((2-(2-氟-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-4-基)甲基)吗啉(0.090g,84%)。LCMS[M+H]+:450.2。

[4147] 步骤3:4-氟-5-(4-(吗啉代甲基)噻唑-2-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺

[4148]

[4149] 将4-((2-(2-氟-5-硝基-4-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)噻唑-4-基)甲基)吗啉(0.090g,0.20mmol)和氯化锡(0.11g,0.60mmol)的混合物的EtOH(4mL)溶液加热至80℃达3小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩到硅藻土上,并通过快速[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化,以得到4-氟-5-(4-(吗啉代甲基)噻唑-2-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.039g,46%)。LCMS[M+H]+:420.4.

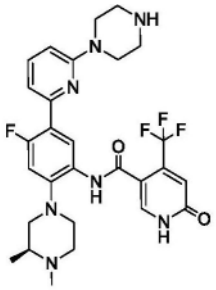
[4150] 步骤4:4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(4-(吗啉代甲基)噻唑-2-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[4151] 

[4152] 用HATU(0.026g,0.068mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.012mL,0.068mmol)的DMF(1mL)溶液使4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(0.014g,0.068mmol)活化。搅拌5分钟后,将活化酸溶液滴加到4-氟-5-(4-(吗啉代甲基)噻唑-2-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.019g,0.045mmol)的DMF(1mL)搅拌溶液中,并将反应混合物温热至40℃达18小时。将反应混合物上样到硅藻土上,并通过快速色谱[0.5-10%MeOH/DCM+0.5%NH_4OH]纯化。将含有产物的级分合并,并浓缩到硅藻土上,并通过反相色谱[5-95%MeCN/10mM NH_4HCO_3]再次纯化,以得到标题化合物4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(4-(吗啉代甲

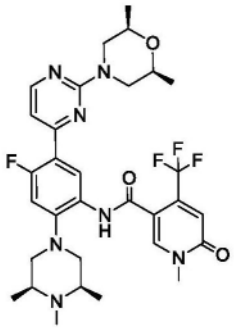
基)噻唑-2-基)-2-(顺式-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(0.0089g,32%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.60(s,1H),8.43(s,1H),8.26(d,J=8.2Hz,1H),7.58(s,1H),7.49-7.20(m,1H),7.08(d,J=13.2Hz,1H),6.64(s,1H),3.64(s,2H),3.58(t,J=4.5Hz,4H),3.52(s,3H),3.13(br d,J=11.4Hz,2H),2.47(s,1H),2.44(br s,3H),2.38-2.28(m,2H),2.18(s,3H),1.00(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:605.3。

[4153] 实施例742:N-[4-氟-5-(6-哌嗪-1-基吡啶-2-基)-2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4154] 

[4155] 使用4-Boc-1-(6-溴-2-吡啶基)哌嗪代替(2S,6R)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉,以类似于上述实施例698的制备顺序制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.55(d,J=8.6Hz,1H),7.99(s,1H),7.62(t,J=8.0Hz,1H),7.22(dd,J=7.5,2.1Hz,1H),7.00(d,J=12.9Hz,1H),6.84(s,1H),6.79(d,J=8.3Hz,1H),3.68(dd,J=6.2,4.3Hz,4H),3.16-3.12(m,1H),3.10(dt,J=11.7,2.7Hz,1H),3.07-3.04(m,4H),2.94(td,J=10.6,2.8Hz,2H),2.58-2.52(m,2H),2.42-2.38(m,1H),2.36(s,3H),1.13(d,J=6.4Hz,3H);LCMS[M+1]$^+$=574.32。

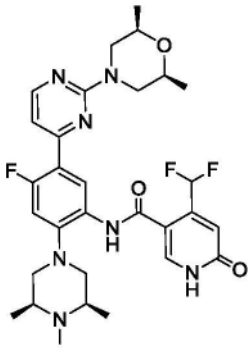
[4156] 实施例743:N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺

[4157] 

[4158] 由N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(113mg,0.155mmol)和(2R,6S)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉(46.4mg,0.170mmol),以类似于上述实施例693的制备顺序制备标题化合物(25mg,26%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.64(d,J=8.2Hz,1H),8.36(d,J=5.2Hz,1H),8.18(s,1H),7.11(dd,J=5.2,1.9Hz,1H),7.02(d,J=13.2Hz,1H),6.94(s,1H),4.68(d,J=12.9Hz,2H),3.70-3.65(m,2H),3.64(s,3H),3.14(d,J=11.5Hz,2H),2.65-2.58(m,J=13.4,11.0Hz,4H),2.53(s,2H),2.36(s,3H),1.24(d,J=6.2Hz,6H),1.17(d,J=6.2Hz,6H);LCMS HSS[M+1]$^+$=632.41。

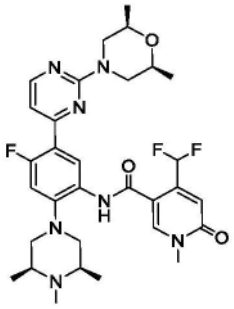
[4159] 实施例744:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧

啶-4-基]-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-1H-吡啶-3-甲酰胺

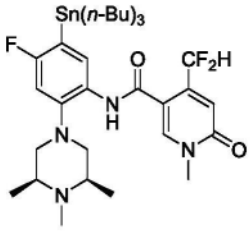
[4160] 

[4161] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酰胺(111mg,0.139mmol)和(2R,6S)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉(41.7mg,0.153mmol),以类似于上述实施例692的制备顺序制备标题化合物(26.2mg,29%产率)。^{1}H NMR(500MHz,MeOD)δ8.50(d,J=8.2Hz,1H),8.35(d,J=5.2Hz,1H),7.98(s,1H),7.32(t,J=55.1Hz,1H),7.10(dd,J=5.2,1.9Hz,1H),6.99(d,J=13.2Hz,1H),6.81(s,1H),4.67(d,J=12.4Hz,2H),3.66(ddd,J=10.5,6.3,2.4Hz,2H),3.16(d,J=11.3Hz,2H),2.61(dt,J=13.1,9.3Hz,4H),2.55-2.50(m,2H),2.36(s,3H),1.23(d,J=6.2Hz,6H),1.16(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+1]$^+$=600.35。

[4162] 实施例745:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[4163] 

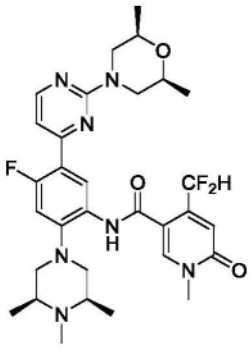
[4164] 步骤1:4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[4165] 

[4166] 向N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(6g,12.0mmol,1当量,如实施例416中所述制备)的甲苯:DMF(60:5mL)搅拌溶液中用氩气脱气15分钟,然后加入六丁基二锡(12.22mL,24.0mmol,2当量),然后加入$Pd_2(dppf)_2Cl_2$(0.97g,1.2mmol,0.1当量),然后在氩气氛下加热回流24小时。TLC分析表明形成极性较小的斑点。将反应混合物通过硅藻土床过滤,用EtOAc洗涤;减压蒸发滤液。粗化合物通过柱色谱(中性氧化铝)纯化,使用0-50%EtOAc的石

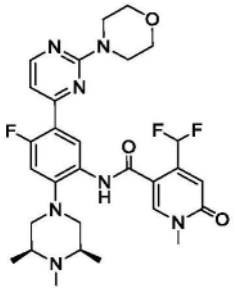
油醚溶液作为洗脱剂,以得到4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(4.3g,50%),为灰白色固体。LCMS:[M+H]+713.46。

[4167] 步骤2:4-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[4168] 

[4169] 在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(635μl)中溶解4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(113mg,0.159mmol)。在室温下,向该溶液中加入(2R,6S)-4-(4-溴嘧啶-2-基)-2,6-二甲基吗啉(47.5mg,0.175mmol),氯化锂(20.20mg,0.476mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(6.13mg,8.74μmol),然后在120℃的温度下微波加热3小时。向反应混合物中加入水,然后用DCM萃取。分离有机层,浓缩并通过硅胶柱色谱(0-100%,89%CH_2Cl_2,10%MeOH,1%NH_4Ac/CH_2Cl_2)纯化,将级分浓缩并冷冻干燥2天,以得到产物,为白色粉末。^1H NMR(500MHz,MeOD)δ8.47(d,J=8.1Hz,1H),8.35(d,J=5.4Hz,1H),8.26(s,1H),7.29(t,J=55.2Hz,1H),7.09(dd,J=5.1,2.2Hz,1H),7.00(d,J=13.2Hz,1H),6.82(s,1H),4.66(dd,J=13.4,2.2Hz,2H),3.66(ddd,J=6.8,5.3,2.4Hz,2H),3.64(s,3H),3.16(d,J=11.7Hz,2H),2.64-2.57(m,4H),2.50(ddd,J=10.8,6.7,3.4Hz,2H),2.35(s,3H),1.23(d,J=6.1Hz,6H),1.15(d,J=6.1Hz,6H);LCMS$[M+1]^+$=614.35。

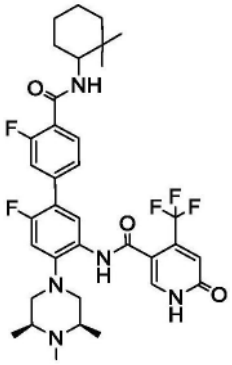
[4170] 实施例746:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[4171] 

[4172] 使用4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(三丁基锡烷基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(111mg,0.156mmol)和4-(4-溴嘧啶-2-基)吗啉(38.1mg,0.156mmol),以类似于上述实施例745的制备顺序制备标题化合物(19.7mg,22%产率)。^1H NMR(500MHz,MeOD)δ8.41(d,J=8.2Hz,1H),8.37(d,J=5.2Hz,1H),8.29(s,1H),7.28(t,J=55.2Hz,1H),7.12(dd,J=5.2,2.0Hz,1H),6.99(d,J=13.3Hz,1H),6.81(s,1H),3.84-3.82(m,4H),3.76-3.74(m,4H),3.63(s,3H),3.16(d,J=

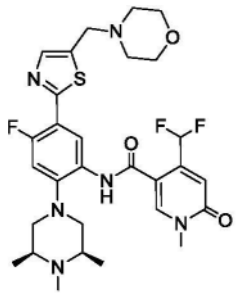
11.8Hz,2H),2.61(t,J＝11.2Hz,2H),2.50(s,2H),2.34(s,3H),1.14(d,J＝6.2Hz,6H);LCMS[M+1]$^+$＝586.36。

[4173] 实施例747:N-[5-[4-[(2,2-二甲基环己基)氨基甲酰基]-3-氟苯基]-4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4174] 

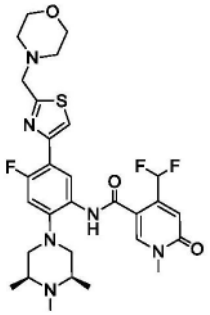
[4175] 使用2,2-二甲基环己胺(10.14mg,0.080mmol)和2',3-二氟-5'-(6-氧代-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰氨基)-4'-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸(30mg,0.053mmol),以类似于实施例732的方法得到标题化合物,为灰白色蓬松粉末(15.4mg,38.2%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ＝7.89-7.81(m,3H),7.64(t,J＝7.9Hz,1H),7.38(d,J＝8.1Hz,1H),7.33(d,J＝11.9Hz,1H),7.01(d,J＝12.1Hz,1H),6.83(s,1H),3.85-3.77(m,1H),3.06(br d,J＝11.9Hz,2H),2.67(br s,2H),2.63-2.57(m,2H),2.41(s,3H),1.72-1.64(m,1H),1.62-1.56(m,1H),1.52-1.41(m,3H),1.40-1.23(m,3H),1.13(d,J＝6.1Hz,6H),0.91(s,3H),0.87(s,3H);LCMS[M+H]$^+$674。

[4176] 实施例748:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[4177] 

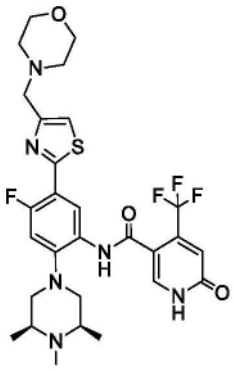
[4178] 在步骤1中使用2-溴-5-甲酰基噻唑代替2-溴-噻唑-4-甲醛,以类似于上述实施例741的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ＝9.57(s,1H),8.38(s,1H),8.32(br d,J＝8.1Hz,1H),7.78(s,1H),7.53-7.19(m,1H),7.09(br d,J＝12.7Hz,1H),6.64(s,1H),3.78(s,2H),3.58(br t,J＝4.3Hz,4H),3.52(s,3H),3.14(br d,J＝9.9Hz,2H),2.42(br s,4H),2.38-2.27(m,2H),2.18(br s,3H),1.01(br s,6H);LCMS[M+H]+:605.1。

[4179] 实施例749:4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺

[4180] 

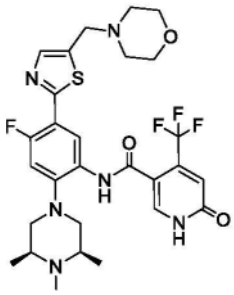
[4181] 在步骤1中使用4-溴-2-甲酰基噻唑代替2-溴-噻唑-4-甲醛,以类似于上述实施例741的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.49(s,1H),8.42(s,1H),8.21(d,J=8.3Hz,1H),7.83(d,J=2.3Hz,1H),7.51-7.19(m,1H),7.02(d,J=13.2Hz,1H),6.64(s,1H),3.87(s,2H),3.65-3.58(m,4H),3.52(s,3H),3.06(br d,J=11.1Hz,2H),2.53(br s,4H),2.46-2.46(m,1H),2.47-2.42(m,1H),2.35-2.28(m,2H),2.18(s,3H),0.99(d,J=6.0Hz,6H);LCMS[M+H]+:605.3。

[4182] 实施例750:N-[4-氟-5-[4-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4183] 

[4184] 在步骤4中用4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸代替4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸,以类似于上述实施例741的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=9.60(s,1H),8.35(d,J=8.1Hz,1H),7.97(s,1H),7.58(s,1H),7.07(d,J=13.1Hz,1H),6.81(s,1H),3.65(s,2H),3.58(t,J=4.5Hz,4H),3.11(br d,J=11.4Hz,2H),2.48(br s,1H),2.45(br d,J=4.9Hz,4H),2.39-2.31(m,2H),2.19(s,3H),1.00(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:609.3。

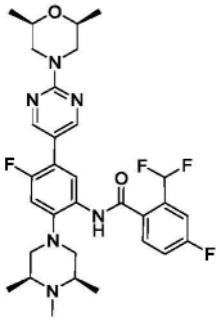
[4185] 实施例751:N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧代-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

[4186] 

[4187] 在步骤4中用4-(三氟甲基)-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟酸代替4-(二氟甲

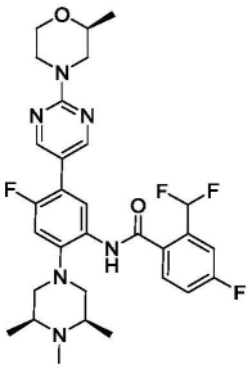
基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸,以类似于上述实施例748的制备方法制备标题化合物。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ=12.77-12.17(m,1H),9.55(s,1H),8.42(d,J=8.2Hz,1H),7.93(s,1H),7.79(s,1H),7.07(d,J=13.1Hz,1H),6.78(s,1H),3.78(s,2H),3.58(br t,J=4.3Hz,4H),3.11(br d,J=11.1Hz,2H),2.49-2.46(m,2H),2.42(br s,4H),2.39-2.31(m,2H),2.19(s,3H),1.01(d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]+:609.2。

[4188] 实施例752:2-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟苯甲酰胺

[4189] 

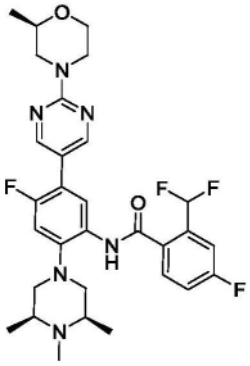
[4190] 2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酸(171mg,0.9mmol),HATU(342mg,0.9mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.21ml,1.2mmol)的混合物的DMF(2mL)溶液在70℃下加热1分钟,以得到澄清溶液,然后一次性加入5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯胺(190mg,0.6mmol)。将所得混合物在70℃下加热2小时。将其用EtOAc(20mL)稀释并用H_2O(30mL x 2)洗涤,浓缩并通过快速色谱(EtOAc/己烷0-100%,然后MeOH/DCM 0-5%)纯化,以得到粗品N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酰胺,为深棕色(416mg,70%,假设完全转换)。LCMS[M+H]$^+$488.0。将其再溶解于二噁烷(12mL)中并等分为3份(每份4mL,0.2mmol)。使用(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(71mg,0.3mmol)和粗品N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酰胺的二噁烷溶液(0.2mmol),根据类似于实施例31的方法制备标题化合物(甲酸盐,白色固体,26.7mg,21%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.54(br s,2H),8.35(br s,1H),7.95(br d,J=8.1Hz,1H),7.90-7.83(m,1H),7.54(br d,J=9.2Hz,1H),7.48-7.24(m,2H),7.19(d,J=11.9Hz,1H),4.63(br d,J=13.0Hz,2H),3.68-3.61(m,2H),3.42-3.33(m,2H),3.30-3.24(m,2H),2.94(br d,J=10.8Hz,2H),2.84(br s,3H),2.65-2.57(m,2H),1.38(br d,J=6.2Hz,6H),1.23(br d,J=6.1Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$601.4。

[4191] 实施例753:2-(二氟甲基)-4-氟-N-(4-氟-5-(2-((S)-2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)苯甲酰胺

[4192] 

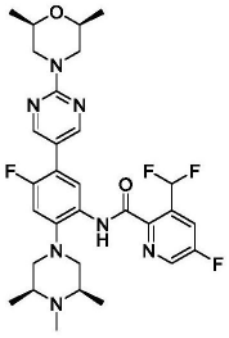
[4193] 使用粗品(S)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.6mmol)和粗品N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酰胺(实施例752中所述的制剂)的二噁烷(0.2mmol)溶液,以类似于实施例31的方法制备标题化合物(甲酸盐,白色固体,36.5mg,29%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.57(s,2H),8.37(br s,1H),7.97(br d,J=8.2Hz,1H),7.91-7.82(m,1H),7.56(dd,J=2.1,9.2Hz,1H),7.50-7.26(m,2H),7.20(d,J=11.9Hz,1H),4.65-4.52(m,2H),3.99(dd,J=2.6,11.5Hz,1H),3.67-3.57(m,2H),3.32-3.24(m,4H),3.13-3.02(m,1H),2.93(br t,J=12.3Hz,2H),2.83(s,3H),2.74(dd,J=10.5,13.2Hz,1H),1.38(d,J=6.4Hz,6H),1.25(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$ 587.3。

[4194] 实施例754:2-(二氟甲基)-4-氟-N-(4-氟-5-(2-((R)-2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)苯甲酰胺

[4195] 

[4196] 使用粗品(R)-(2-(2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)硼酸(0.6mmol+0.3mmol)和粗品N-(5-溴-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2-(二氟甲基)-4-氟苯甲酰胺的二噁烷(0.2mmol)溶液,根据类似于实施例31的方法制备标题化合物(甲酸盐,白色固体,12.3mg,89%计算,NMR纯度,9%)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.57(s,2H),8.42(br s,1H),7.97(br d,J=8.1Hz,1H),7.88(br dd,J=5.5,7.9Hz,1H),7.56(dd,J=2.4,9.3Hz,1H),7.51-7.26(m,2H),7.18(d,J=12.0Hz,1H),4.66-4.55(m,2H),3.99(dd,J=2.4,11.6Hz,1H),3.69-3.58(m,2H),3.27(br d,J=12.3Hz,2H),3.15-3.03(m,3H),2.84(br t,J=11.8Hz,2H),2.77-2.68(m,4H),1.33(d,J=6.4Hz,6H),1.25(d,J=6.2Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$587.4。

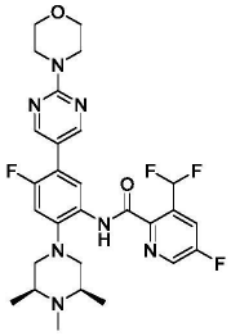
[4197] 实施例755:3-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-氟吡啶酰胺

[4198] 

[4199] 收集标题化合物,为黄色蓬松粉末(41.5mg,0.066mmol,69.7%产率)。^{1}HNMR

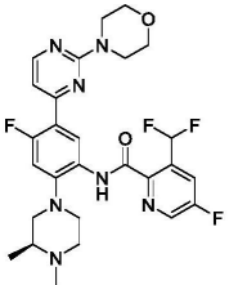
(500MHz,甲醇-d4)δ=8.78(br s,1H),8.58(s,2H),8.55(br d,J=8.2Hz,1H),8.17(br d,J=8.3Hz,1H),8.14-7.90(m,1H),7.14(br d,J=11.7Hz,1H),4.66(br d,J=13.0Hz,2H),3.74-3.63(m,2H),3.06(br d,J=8.9Hz,2H),2.76-2.63(m,6H),2.46(s,3H),1.26(br d,J=6.1Hz,6H),1.19(br d,J=5.0Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$602。

[4200] 实施例756:3-(二氟甲基)-5-氟-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶酰胺

[4201] 

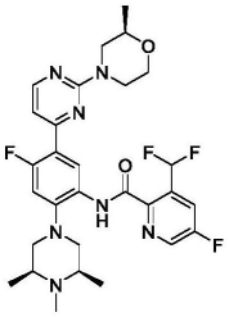
[4202] 收集标题化合物,为棕褐色蓬松粉末(36mg,0.058mmol,70.6%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=8.66(d,J=2.6Hz,1H),8.47(d,J=1.1Hz,2H),8.42(d,J=8.3Hz,1H),8.04(dd,J=2.4,8.9Hz,1H),8.01-7.78(m,1H),7.05-6.98(m,1H),3.77-3.72(m,4H),3.69-3.62(m,4H),2.96-2.91(m,2H),2.62-2.52(m,4H),2.34(s,3H),1.07(d,J=5.7Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$574。

[4203] 实施例757:(S)-3-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-4-基)苯基)-5-氟吡啶酰胺

[4204] 

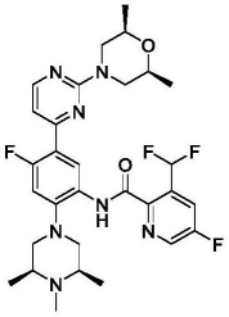
[4205] 收集标题化合物,为米色蓬松粉末(25mg,0.042mmol,40.6%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=9.04(d,J=8.2Hz,1H),8.67(d,J=2.6Hz,1H),8.29(d,J=5.3Hz,1H),8.05(dd,J=2.5,8.9Hz,1H),8.02-7.79(m,1H),7.03-6.98(m,2H),3.81-3.78(m,4H),3.71-3.68(m,4H),3.05-2.99(m,2H),2.92-2.86(m,2H),2.60-2.42(m,4H),2.33(s,3H),1.04(d,J=6.1Hz,3H);LCMS[M+H]$^+$560。

[4206] 实施例758:3-(二氟甲基)-5-氟-N-(4-氟-5-(2-((R)-2-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶酰胺

[4207] 

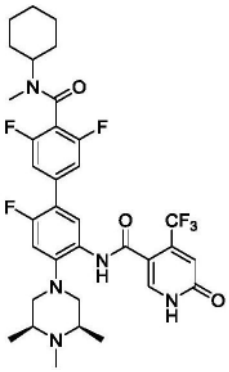
[4208] 收集标题化合物，为棕褐色蓬松粉末(56mg，0.091mmol，63.1％产率)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝9.14(d，J＝8.3Hz，1H)，8.63(d，J＝2.6Hz，1H)，8.26(d，J＝5.1Hz，1H)，8.03(dd，J＝2.4，8.8Hz，1H)，8.00-7.76(m，1H)，7.01(dd，J＝1.9，5.2Hz，1H)，6.93(d，J＝12.8Hz，1H)，4.64(br d，J＝13.0Hz，1H)，4.50(br d，J＝13.3Hz，1H)，3.88(dd，J＝2.6，11.5Hz，1H)，3.59-3.51(m，2H)，3.02-2.96(m，3H)，2.63(dd，J＝10.5，13.2Hz，1H)，2.59-2.51(m，4H)，2.33(s，3H)，1.17(d，J＝6.2Hz，3H)，1.06(d，J＝5.6Hz，6H)；LCMS[M+H]$^+$588。

[4209] 实施例759：3-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S，6R)-2，6-二甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-氟-2-((3S，5R)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-氟吡啶酰胺

[4210] 

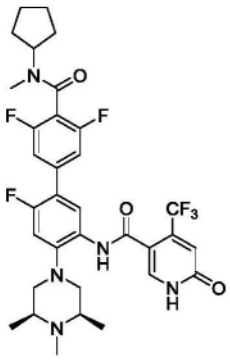
[4211] 收集标题化合物，为深米色蓬松粉末(39mg，0.062mmol，42.9％产率)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝9.24(br d，J＝8.1Hz，1H)，8.65(br s，1H)，8.26(br d，J＝4.9Hz，1H)，8.04(br d，J＝7.9Hz，1H)，8.01-7.77(m，1H)，7.02(br d，J＝3.8Hz，1H)，6.95(br d，J＝12.8Hz，1H)，4.64(br d，J＝12.8Hz，2H)，3.59(br s，2H)，3.02(br d，J＝9.4Hz，2H)，2.62-2.52(m，7H)，2.34(s，3H)，1.17(br d，J＝6.0Hz，6H)，1.07(br d，J＝5.0Hz，6H)；LCMS[M+H]$^+$602。

[4212] 实施例760：N-(4'-(环己基(甲基)氨基甲酰基)-3'，5'，6-三氟-4-((3S，5R)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基)-[1，1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1，6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[4213] 

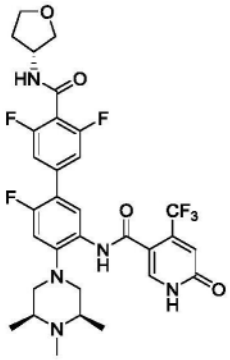
[4214] 收集标题化合物，为灰白色蓬松粉末(13.9mg，0.019mmol，29.1％产率)。1H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝7.88-7.82(m，2H)，7.22(dd，J＝8.6，11.4Hz，2H)，6.99(dd，J＝4.3，12.4Hz，1H)，6.83-6.79(m，1H)，4.39(tt，J＝3.7，12.0Hz，1H)，3.00(br d，J＝11.1Hz，2H)，2.94(s，2H)，2.78(s，1H)，2.56-2.50(m，2H)，2.48-2.39(m，2H)，2.27(s，3H)，1.80(br d，J＝13.3Hz，1H)，1.75-1.67(m，2H)，1.64-1.56(m，3H)，1.51(dt，J＝3.1，12.3Hz，2H)，1.42-1.32(m，1H)，1.06(d，J＝6.1Hz，6H)；LCMS[M+H]$^+$678。

[4215] 实施例761：N-(4'-(环戊基(甲基)氨基甲酰基)-3'，5'，6-三氟-4-((3S，5R)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基)-[1，1'-联苯基]-3-基)-6-氧代-4-(三氟甲基)-1，6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[4216] 

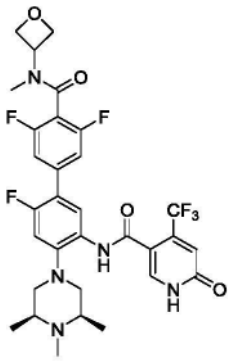
[4217] 收集标题化合物，为灰白色蓬松粉末(19.7mg，0.028mmol，54.8％产率)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝7.86(s，1H)，7.85-7.83(m，1H)，7.22(br d，J＝8.3Hz，2H)，7.00(d，J＝12.3Hz，1H)，6.84-6.81(m，1H)，3.96(quin，J＝7.8Hz，1H)，3.05-2.97(m，2H)，2.94(s，2H)，2.79(s，1H)，2.61-2.49(m，4H)，2.33(s，3H)，1.91-1.83(m，1H)，1.78-1.69(m，2H)，1.68-1.56(m，4H)，1.43(br s，1H)，1.09(br d，J＝5.5Hz，6H)；LCMS[M+H]$^+$664。

[4218] 实施例762：6-氧代-N-(3'，5'，6-三氟-4'-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基甲酰基)-4-((3S，5R)-3，4，5-三甲基哌嗪-1-基)-[1，1'-联苯基]-3-基)-4-(三氟甲基)-1，6-二氢吡啶-3-甲酰胺

[4219] 

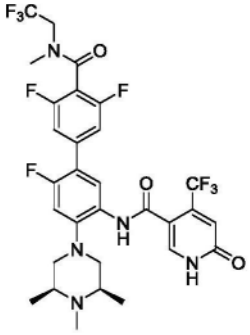
[4220] 收集标题化合物，为白色蓬松粉末(15.7mg，0.023mmol，44.4％产率)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d4)δ＝7.86(s，1H)，7.83(d，J＝8.2Hz，1H)，7.17(d，J＝8.4Hz，2H)，6.98(d，J＝12.3Hz，1H)，6.83-6.80(m，1H)，4.54-4.45(m，1H)，3.89-3.81(m，2H)，3.74(dt，J＝5.5，8.4Hz，1H)，3.64(dd，J＝3.4，9.3Hz，1H)，3.00(br d，J＝11.1Hz，2H)，2.57-2.42(m，4H)，2.29(s，3H)，2.21(qd，J＝7.7，13.0Hz，1H)，1.90-1.82(m，1H)，1.07(d，J＝6.1Hz，6H)；LCMS[M+H]$^+$652。

[4221] 实施例763:3-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-氟吡啶酰胺

[4222] 

[4223] 收集标题化合物,为白色蓬松粉末(14mg,0.020mmol,32.1%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.88-7.83(m,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.00(d,J=12.2Hz,1H),6.83-6.81(m,1H),5.37(quin,J=7.2Hz,1H),4.96-4.86(m,1H),3.32(s,2H),3.03(s,2H),3.01(s,1H),2.59-2.43(m,5H),2.30(s,3H),1.08(d,J=5.9Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$652。

[4224] 实施例764:3-(二氟甲基)-5-氟-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶酰胺

[4225] 

[4226] 收集标题化合物,为白色蓬松粉末(16.9mg,0.024mmol,46.0%产率)。^{1}H NMR(500MHz,甲醇-d4)δ=7.87(t,J=4.0Hz,2H),7.28-7.22(m,2H),7.03(d,J=12.2Hz,1H),6.83(s,1H),4.27(q,J=9.1Hz,2H),4.03-3.97(m,1H),3.09(br d,J=12.0Hz,2H),3.03(s,3H),2.76(br d,J=2.3Hz,2H),2.67-2.58(m,2H),2.46(br s,3H),1.15(d,J=6.2Hz,6H);LCMS[M+H]$^+$678。

[4227] C.生物学测定

[4228] 本申请的化合物显示出对WDR5与其结合配偶体之间的结合的抑制,如以下测定中所证明的:

[4229] (i)表面等离子体共振(SPR)测定

[4230] 方案

[4231] 将本申请的示例性化合物溶解于10mM的100%DMSO中,新鲜测定,然后在-20℃下储存以用于重复研究和其它实验。具有N-末端His标签和C-末端AviTag(Avidity Inc.)的全长WDR5在大肠杆菌中表达,其中BirA与生物素标记的蛋白质在体内共表达。使用Ni-NTA进行蛋白质的纯化。纯化的WDR5蛋白的分子量为41976Da。

[4232] 使用Biacore™ T200仪器(GE Health Sciences Inc.)进行SPR研究。根据制造商的方案(GE Health Sciences Inc.),将生物素化的WDR5蛋白(约3000RU)稳定地捕获到链

霉抗生物素蛋白偶联的SA芯片中。使用的运行缓冲液是HBS-EP(20mM Hepes pH 7.4,150mM NaCl,3mM EDTA,0.05%P-20)加5%DMSO,流速为40μl/min。对于SPR分析,使用HP D300数字分配器将5种不同浓度的本申请的每种示例性化合物喷雾到96或384孔板中。浓度范围为约195nM至约12nM,为两倍系列。必要时,对于较弱或更有效的化合物,浓度范围分别调高或调低。对于KD测定,进行单循环动力学分析,开启时间为60秒,关闭时间为300或600秒。使用Biacore T200评估软件(GE Health Sciences Inc)进行曲线拟合和K_D计算。

[4233] 结果

[4234] 表1显示了本申请的示例性化合物对WDR5蛋白的结合亲和力值(K_D)。本申请的示例性化合物具有纳摩尔浓度范围内的结合亲和力。

[4235] (ii)MLL1-WRAD2酶测定

[4236] 通过将3H-SAM掺入从HeLa细胞纯化的寡核小体中来评估化合物效力。具体地,重组人MLL1(aa 3745-3969,GenBank登录号NM_005933),WDR5(aa 22-334,GenBank登录号NM_017588),RbBP5(aa 1-538,GenBank登录号NM_005057),Ash2L(aa 2-534,GenBank登录号NM_001105214)和DPY-30(aa 1-99,GenBank登录号NM_0325742)均具有N-末端His标签,将它们在大肠杆菌中表达并以1:1:1:1:2的摩尔比混合。将10nM组装的MLL1-WRAD2复合物与100nM WRAD2混合以增强复合物形成,然后与0.05mg/ml核小体底物和本申请的示例性化合物(作为10个重复剂量反应滴定)一起在由50mM Tris(pH 8.5),5mM $MgCl_2$,50mM NaCl,1mM DTT,0.01%Brij-35和1%DMSO组成的缓冲液中温育15分钟。用1μM 3H-SAM引发反应,并在30℃温育1小时。将反应混合物转移至P81滤纸并在检测前用PBS洗涤。

[4237] 结果

[4238] 表2显示了代表性的本发明化合物在体外甲基转移酶测定中的抑制活性(MLL1-WRAD2测定)。

[4239] (iii)检测细胞内H3K4二甲基化

[4240] 将T24细胞以400个细胞/孔接种到96孔板中的150μl培养基(含有10%FBS,100μg/ml Normocin和50μg/ml庆大霉素的McCoy 5A,Invitrogen)中。使用HP D300数字分配器在10个浓度范围内(10μM的高剂量)用DMSO或测试化合物给细胞定量,并且培养物在37℃下在潮湿的5%CO_2培养箱中生长。五天后,从培养箱中取出平板,吸出培养基,用PBS洗涤细胞。根据制造商的说明书(Perkin Elmer),使用AlphaLisa试剂盒进行细胞裂解,组蛋白提取和H3K4二甲基化(H3K4me2)的检测。使用Envision读板仪测量信号。

[4241] 结果

[4242] 如表3中所示,本申请的示例性化合物显著抑制T24细胞中H3K4的去甲基化。

[4243] (iv)细胞增殖测定

[4244] 将MV4-11细胞以1000个细胞/孔接种到96孔板中的150μl培养基(含有10%FBS,100μg/ml Normocin和50μg/ml庆大霉素的Alpha-MEM,Invitrogen)中。使用HP D300数字分配器在10个浓度范围内(10μM的高剂量)用DMSO或测试化合物给细胞定量,并且培养物在37℃下在潮湿的5%CO_2培养箱中生长。五天后,从培养箱中取出平板并平衡至室温。向每个孔中加入等体积的ATPlite测定试剂,并根据制造商的说明书(Perkin Elmer)处理样品。使用配备有US-Luminescence检测器的Envision读板器测量发光信号。

[4245] 结果

[4246] 表4说明了本发明的示例性化合物的抗增殖活性，

[4247] (v)停留时间

[4248] 药物与其靶大分子相互作用的生化和细胞测定传统上基于热力学平衡条件下药物-靶结合亲和力的测量。平衡结合指标例如半数最大抑制浓度(IC_{50})、半数最大反应的效应浓度(EC_{50})、平衡解离常数(K_D)和抑制常数(K_i)都属于体外试验封闭系统条件，其中药物分子和靶标在整个实验过程中以不变的浓度存在[Nat.Rev.Drug Discov.2006,5,730-739;Biochemistry 2008,47,5481-5492;Expert Opin.Drug Discov.2010,5,305-310]。在生物体中，由于各种生理过程，可用于与局部蛋白质靶标相互作用的药物浓度是恒定的通量。这些过程包括胃肠道吸收、肝脏和肾脏代谢以及组织分布。因此，药物-靶标相互作用的平衡测量在体内药理学的开放非平衡条件的背景下并不完全有效。已经提出，体内药理学活性和持续时间的关键决定因素不是药物对其预期靶标的结合亲和力，而是二元药物-靶标复合物的寿命或停留时间。药理学活性通常取决于药物与其预期靶标的结合，并且药物活性通常仅在药物保持结合时持续存在。一旦药物从其靶标解离，该靶蛋白就可以自由地恢复其病理生理功能，这可能是疾病的分子祖先。

[4249] 药物在其靶标上的寿命由两个速率常数确定：结合速率常数(k_{on})和解离速率常数(k_{off})。原则上，二元药物-靶标复合物的寿命因此通过药物结合的快速速率和/或药物-靶标复合物解离的缓慢速率而延长。药物-靶标复合物的体内寿命最关键地取决于k_{off}[Nat.Rev.Drug Discov.2006,5,730-739;Biochemistry 2008,47,5481-5492;Expert Opin.Drug Discov.2010,5,305-310]。药物-靶标停留时间定义为k_{off}的倒数($\tau=1/k_{off}$)，使得停留时间成为通过常规体外测定方法容易测量的参数。此外，停留时间有助于影响体内药效学的多个关键参数[Anal.Biochem.2014,468,42-49]。

[4250] 药物-靶标结合相互作用的效力(通过K_D测量)和停留时间是不同的参数，但它们是相互依赖的。从各种结合方式的K_D的数学定义可以清楚地看出这种相互依赖性(见下文)。最简单的结合相互作用是1:1结合反应，其中一个配体分子(L，在这种情况下是药物分子)与一个蛋白质靶标分子(R，药理学干预的靶标)相互作用，以单一构象状态支持。配体和靶标的结合发生在由k_{on}定义的单个动力学步骤中；类似地，二元复合物解离发生在由k_{off}定义的单个动力学步骤中。对于这种绑定模式，K_D由下面所示的等式定义。

[4251] $K_D=k_{off}/k_{on}$

[4252] 因此，从该模型中，预期K_D与k_{off}直接相关并且与停留时间(1/koff)和k_{on}反向相关。然而，在许多高效配体与蛋白质靶标结合的情况下，人们发现k_{on}的价值对于与蛋白质靶标结合的一系列化学相关配体(例如药效团系列)或与蛋白质靶标的变体结合的特定配体是不变的。

[4253] 基于实验数据的基础配制药物-靶标停留时间模型，表明缓慢结合和特别缓慢的药物-靶标复合物解离可能是体内持久药理学活性的关键分子前因[Proc.Natl Acad.Sci.USA 1994,91,11202-11206;J.Am.Chem.Soc.USA 1996,118,2359-2365;Proc.Natl Acad.Sci.USA 2006,103,7625-7630]。分析缓慢结合和解离酶抑制动力学的数学基础是在莫里森和沃尔什的开创性工作中发展的。[Adv.Enzymol.Relat.Areas Mol.Biol.1988,61,201-299]。表面等离子体共振(SPR)方法的出现使得能够测量蛋白质-配体结合和解离动力学，并因此重新引起人们的兴趣[Future Med.Chem.2009,1,1399-

1414]。

[4254] 基于许多实验研究,药物-靶标停留时间模型预测,通过在其预期靶标上形成具有长停留时间的药物分子,可以实现持久的药效学。如果药物在其靶标上的停留时间超过药物在体循环中的药代动力学半衰期,甚至可以实现持续药效学活动的看似矛盾的情况,即使大量药物已从体内清除[Nat.Rev.Drug Discov.2006,5,730-739;Biochemistry 2008,47,5481-5492;Drug Discov.Today 2013,18:697-707(2013)]。实际上,现在存在许多表现出这种意想不到的药代动力学药效学时间关系的长停留时间药物的示例[Curr.Opin.Drug Discov.2009,12 488-496;Curr.Opin.Chem.Biol.2010,14,467-474]。在从循环中清除大量药物后维持持久药效学的能力可以在方便的患者给药方案和避免脱靶介导的毒性方面提供重要的优势[Nat Rev Drug Discov.2016,15(2):87-95]。

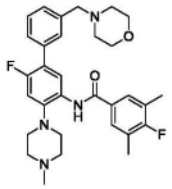
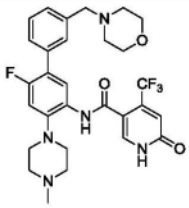
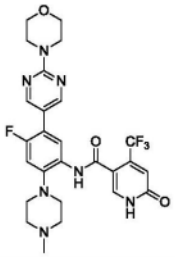
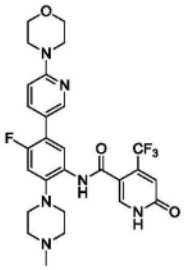
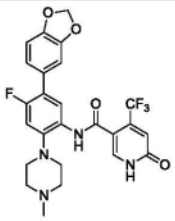
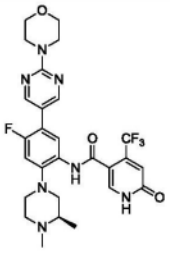
[4255] 在过去的10年中,药物-靶标停留时间模型已经进一步改进并应用于药物发现和开发工作。我们发现了一类抑制WDR5蛋白-蛋白结合的新型化合物。此外,结构-活性关系研究表明,特定的化学特征有助于延长停留时间。具有较长停留时间的WDR5抑制剂已显示出对MLL1催化活性的抑制增加,导致在血液和实体肿瘤中观察到显著改善的生长抑制(表5和6)。

[4256] 尽管已经参考示例描述了本申请,但是应该理解,权利要求的范围不应该受到示例中阐述的实施例的限制,而是应该给出与整个描述一致的最宽泛的解释。

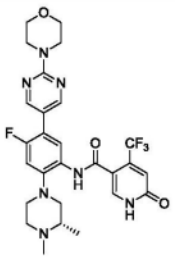
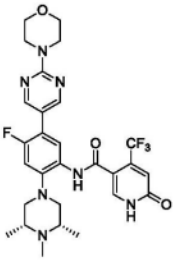
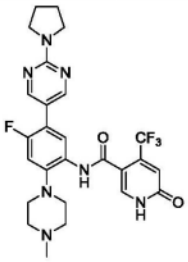
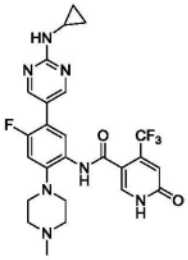
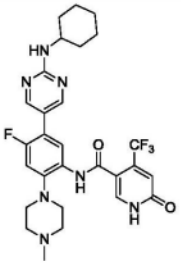
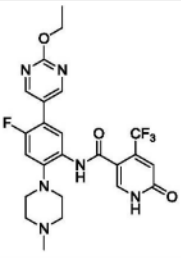
[4257] 所有出版物、专利和专利申请通过引用整体并入本文,其程度如同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体和单独地指出通过引用整体并入。当发现本申请中的术语在通过引用并入本文的文件中被不同地定义时,本文提供的定义用作该术语的定义。

[4258] 表1:来源于表面等离子体共振(SPR)测定的结合亲和力(K_D)

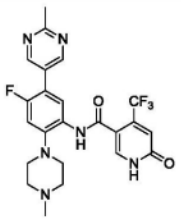
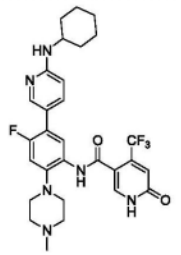
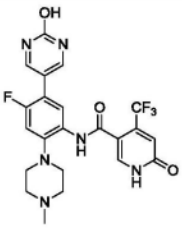
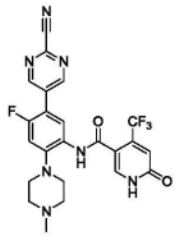
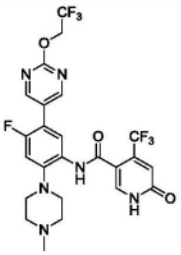
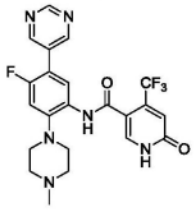
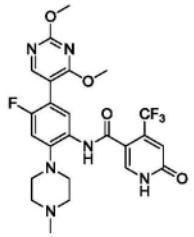
[4259]

实施例编号	结构	IUPAC 命名	WDR5 结合亲和力 (K_D, μM)
1		4-氟-N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺	0.084
2		N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.011
3		N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.002
4		N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.004
5		N-[5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.033
6		N-[2-[(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.003

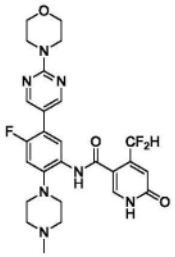
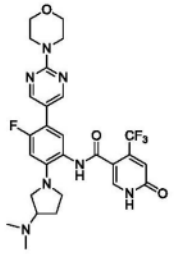
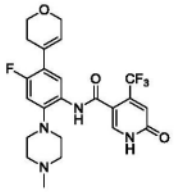
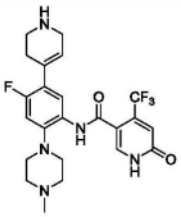
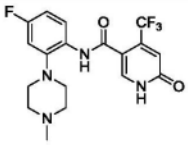
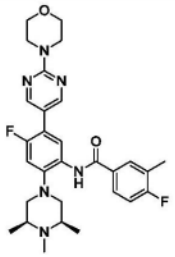
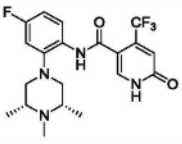
[4260]

7		N-[2-[(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00006
8		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0003
9		N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.005
10		N-[5-[2-(环丙基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.013
11		N-[5-[2-(环己基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.005
12		N-[5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.005

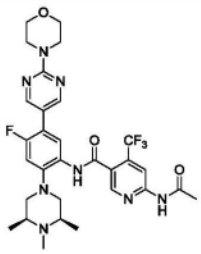
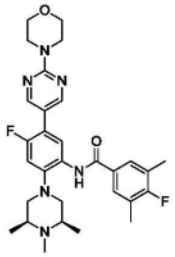
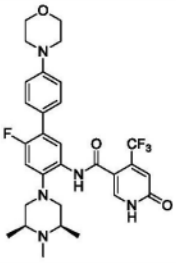
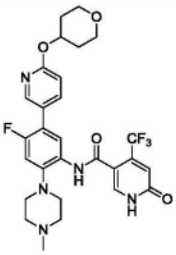
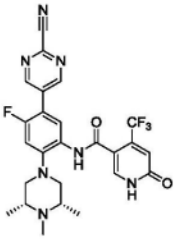
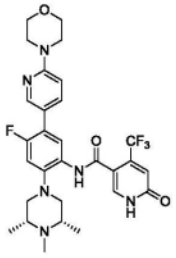
[4261]

13		N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.004
14		N-[5-[6-(环己基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.005
15		N-[4-氟-5-(2-羟基嘧啶-5-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.026
16		N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.002
17		N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.006
18		N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-嘧啶-5-基苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.009
19		N-[5-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.004

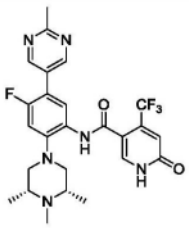
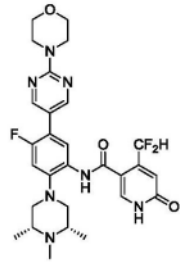
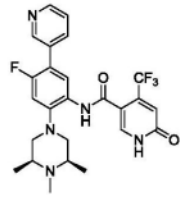
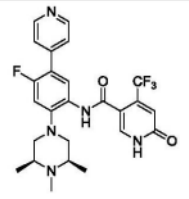
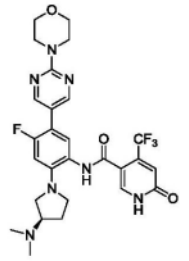
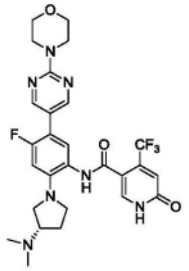
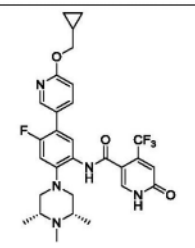
[4262]

20		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.002
21		N-[2-[3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0009
22		N-[5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0076
23		N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0171
24		N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0756
25		4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-甲基苯甲酰胺	0.0085
26		N-[4-氟-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0425

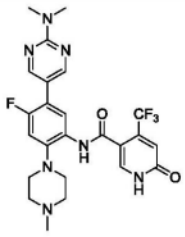
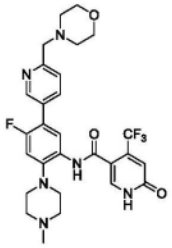
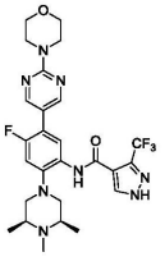
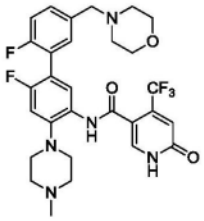
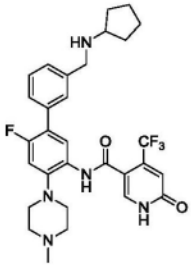
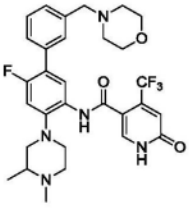
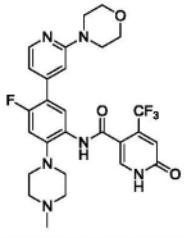
[4263]

27		6-乙酰氨基-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.2940
28		4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺	0.0015
29		N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0009
30		N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0032
31		N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0014
32		N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0004

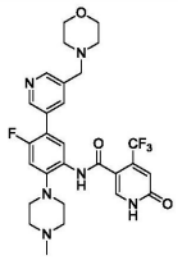
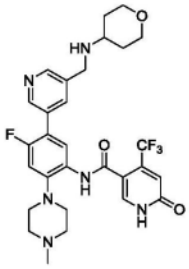
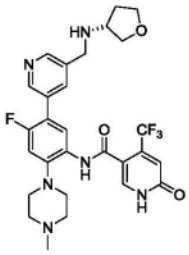
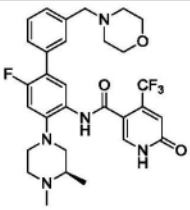
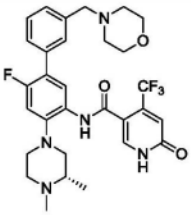
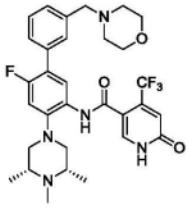
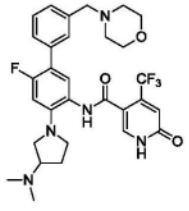
[4264]

33		N-[4-氟-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0005
34		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0001
35		N-[4-氟-5-吡啶-3-基-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0026
36		N-[4-氟-5-吡啶-4-基-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0022
37		N-[2-[(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0002
38		N-[2-[(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0038
39		N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0003

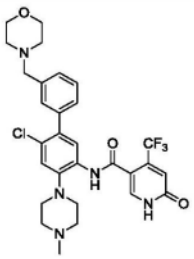
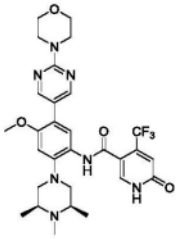
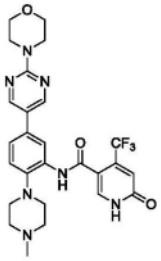
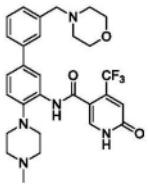
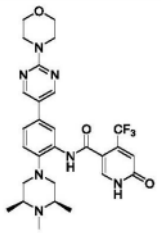
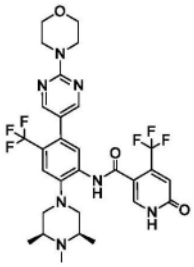
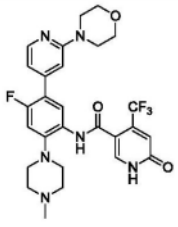
[4265]

40		N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0078
41		N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[6-(吗啉-4-基甲基)吡啶-3-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0086
42		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	0.009
43		N-(2',6-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-5'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.020
44		N-(3'-((环戊基氨基)甲基)-6-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.005
45		N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.009
46		N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代吡啶-4-基)苯基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.005

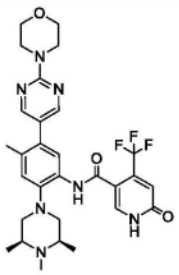
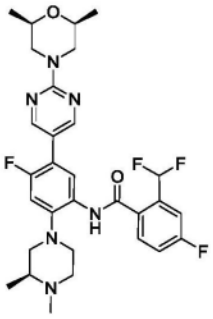
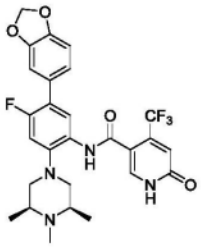
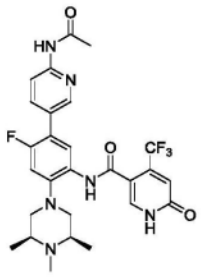
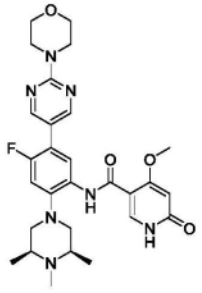
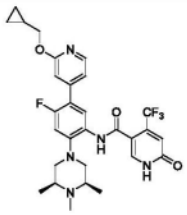
[4266]

47		N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(5-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.019
48		N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(5-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)苯基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.015
49		(R)-N-(4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(5-(((四氢呋喃-3-基)氨基)甲基)吡啶-3-基)苯基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.014
50		(R)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.012
51		(S)-N-(4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.007
52		N-(6-氟-3'-(吗啉代甲基)-4-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.006
53		N-(4-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-6-氟-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.0057

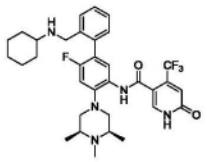
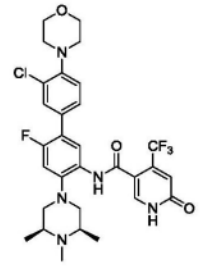
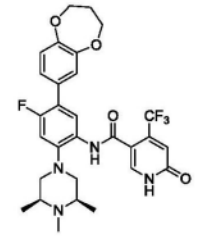
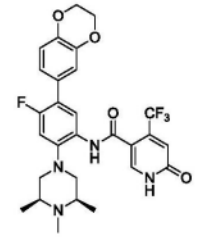
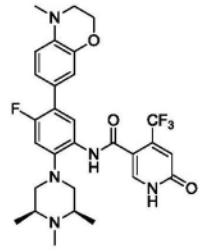
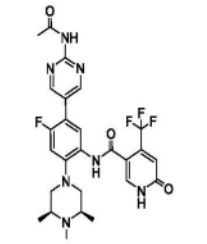
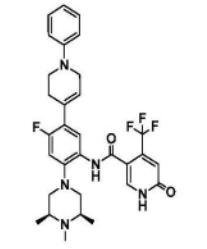
[4267]

54		N-(6-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.0510
55 (比较例)		N-[4-甲氧基-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	>0.200
56		N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)苯基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.0175
57		N-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.036
58		N-(5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.0035
59 (比较例)		N-[5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-4-(三氟甲基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	>0.200
60		N-[4-氟-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00479

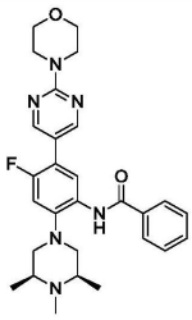
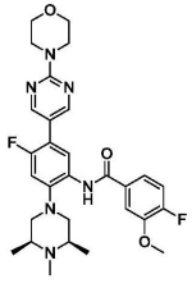
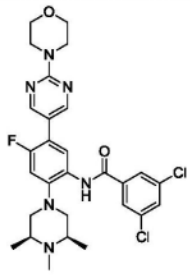
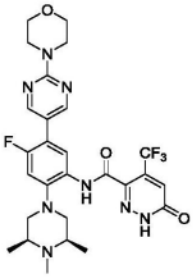
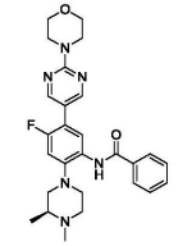
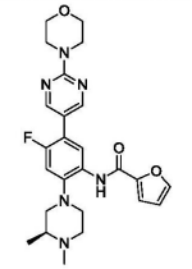
[4268]

61 (比较例)		N-[4-甲基-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.026
62		2-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-氟苯甲酰胺	XXX
63		N-[5-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000694
64		N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000199
65		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-甲氧基-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0572
66		N-[5-[2-(环丙基甲氧基)吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00116

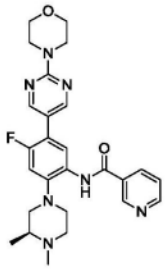
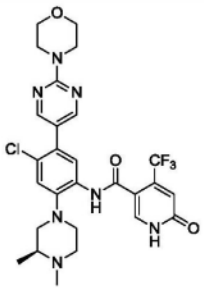
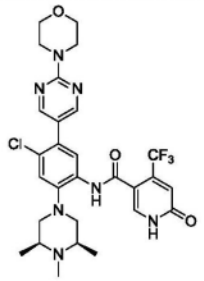
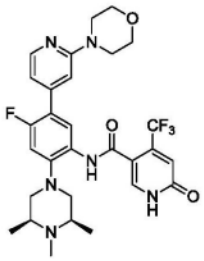
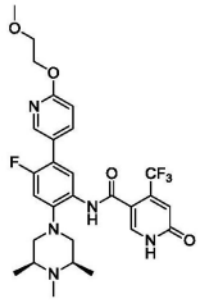
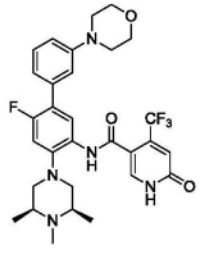
[4269]

67		N-[5-[2-[(环己基氨基)甲基]苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00482
68		N-[5-(3-氯-4-吗啉-4-基苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00134
69		N-[5-(3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-7-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000225
70		N-[5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000429
71		N-[4-氟-5-(4-甲基-2,3-二氢-1,4-苯并噁嗪-7-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000623
72		N-[5-(2-乙酰氨基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000823
73		N-[4-氟-5-(1-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00363

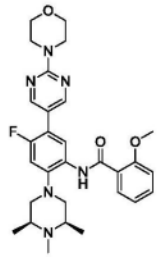
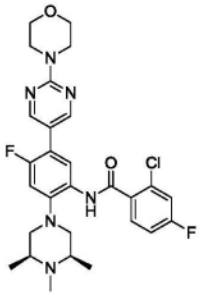
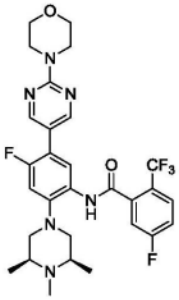
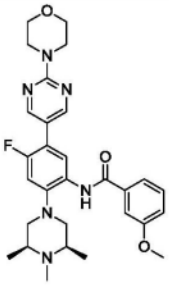
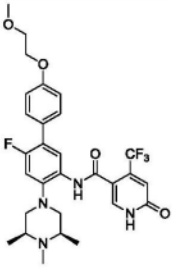
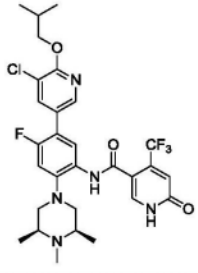
[4270]

74		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.253
75		4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-甲氧基苯甲酰胺	0.0409
76		3,5-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00207
77		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-哒嗪-3-甲酰胺	0.00443
78		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0179
79		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]呋喃-2-甲酰胺	>0.200

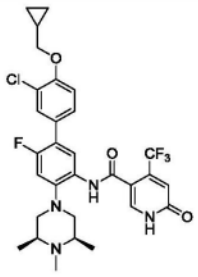
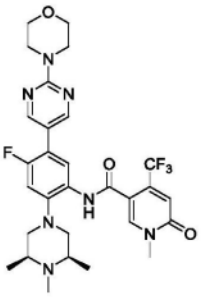
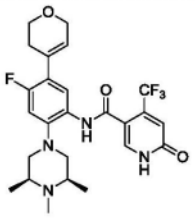
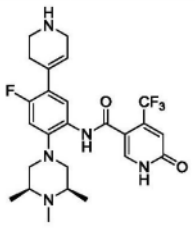
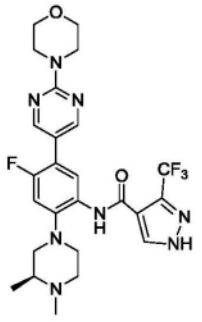
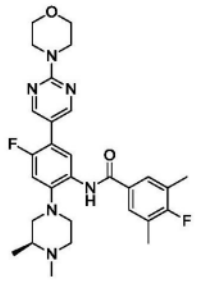
[4271]

80		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]吡啶-3-甲酰胺	>0.200
81 (比较例)		N-[4-氯-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0111
82 (比较例)		N-[4-氯-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0106
83		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000391
84		N-[4-氟-5-[6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000338
85		N-[4-氟-5-(3-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000703

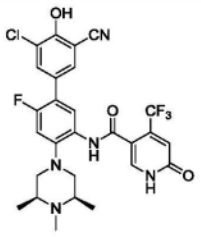
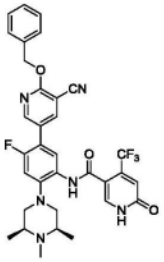
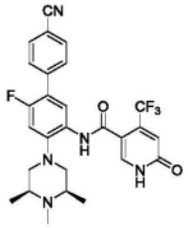
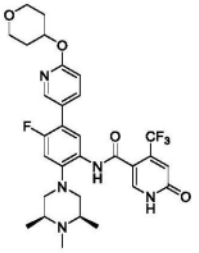
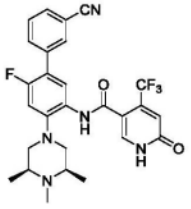
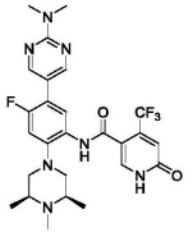
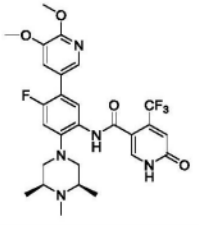
[4272]

86		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-甲氧基苯甲酰胺	0.204
87		2-氯-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00821
88		5-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0241
89		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-甲氧基苯甲酰胺	0.0338
90		N-[4-氟-5-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000441
91		N-[5-[5-氯-6-(2-甲基丙氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00447

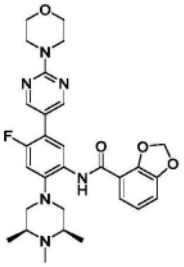
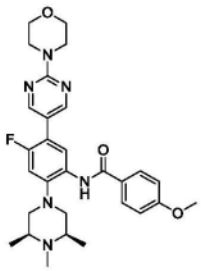
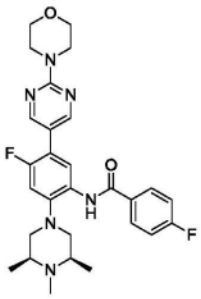
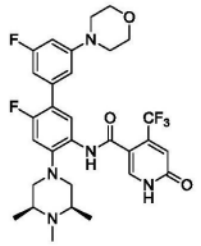
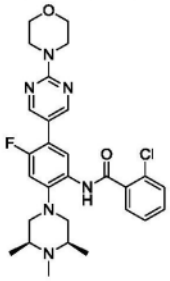
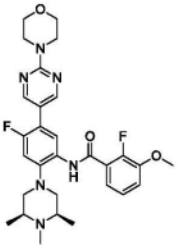
[4273]

92		N-[5-[3-氯-4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0109
93		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00217
94		N-[5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00406
95		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00718
96		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	0.00771
97		4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺	0.00221

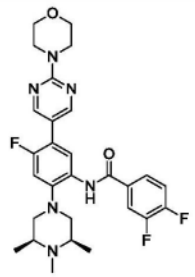
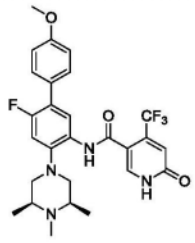
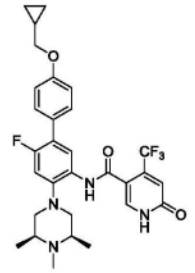
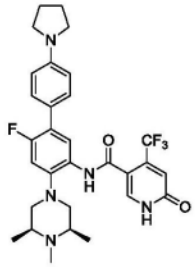
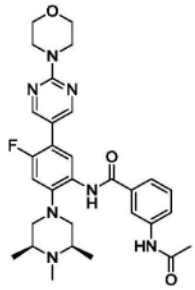
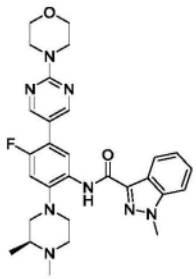
[4274]

98		N-[5-(3-氯-5-氰基-4-羟基苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0195
99		N-[5-(5-氰基-6-苯基甲氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0111
100		N-[5-(4-氰基苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000508
101		N-[4-氟-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00032
102		N-[5-(3-氰基苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00208
103		N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000168
104		N-[5-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00241

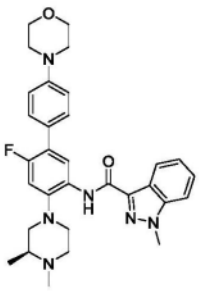
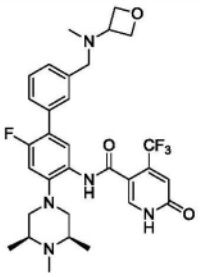
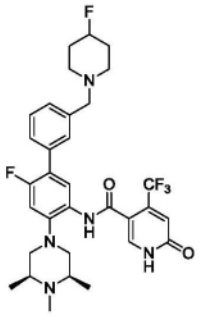
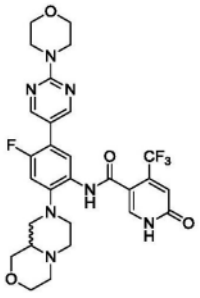
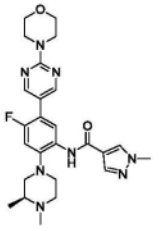
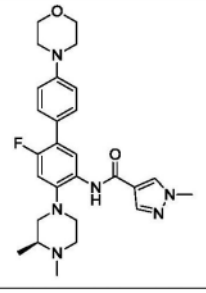
[4275]

105		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-甲酰胺	0.466
106		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-甲氧基苯甲酰胺	5.4
107		4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.137
108		N-[4-氟-5-(3-氟-5-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00391
109		2-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.175
110		2-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-甲氧基苯甲酰胺	1.73

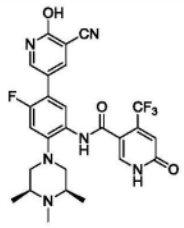
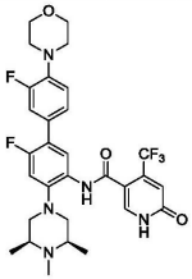
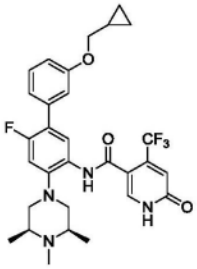
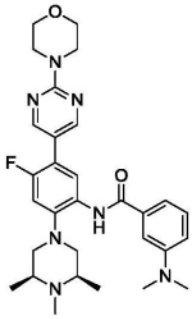
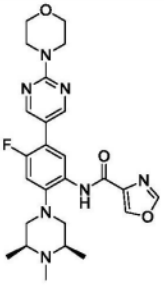
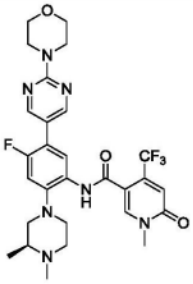
[4276]

111		3,4-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0706
112		N-[4-氟-5-(4-甲氧基苯基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00244
113		N-[5-[4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000858
114		N-[4-氟-5-(4-吡咯烷-1-基苯基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00406
115		3-乙酰氨基-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	>0.200
116		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吲唑-3-甲酰胺	0.0768

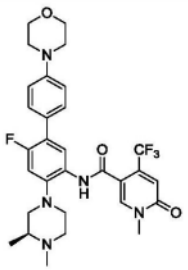
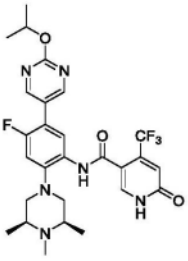
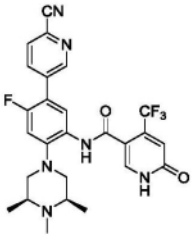
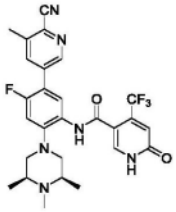
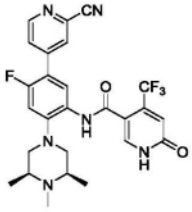
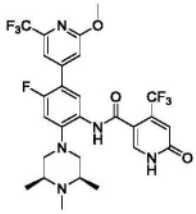
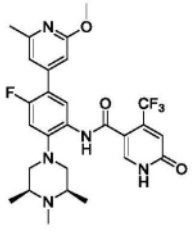
[4277]

117		N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吲唑-3-甲酰胺	0.0428
118		N-[4-氟-5-[3-[[甲基(氧杂环丁-3-基)氨基]甲基]苯基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00453
119		N-[4-氟-5-[3-[(4-氟哌啶-1-基)甲基]苯基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00512
120		N-[2-(3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	>0.200
121		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吡唑-4-甲酰胺	0.0334
122		N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吡唑-4-甲酰胺	0.0702

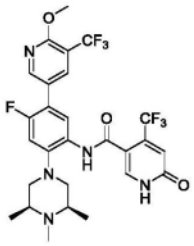
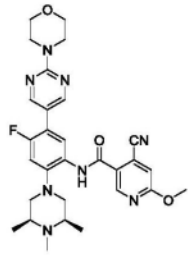
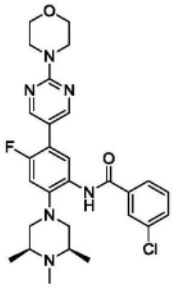
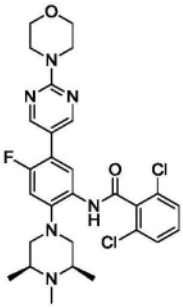
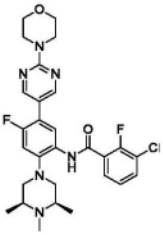
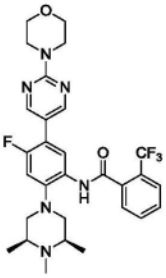
[4278]

123		N-[5-(5-氰基-6-羟基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00988
124		N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000439
125		N-[5-[3-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0109
126		3-(二甲基氨基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	3.5
127		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺	>0.200
128		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00636

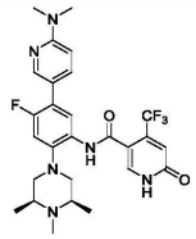
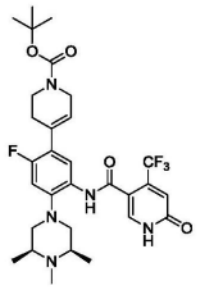
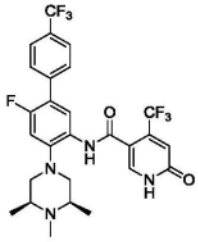
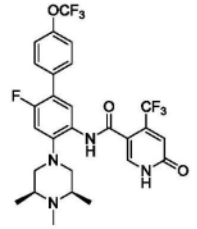
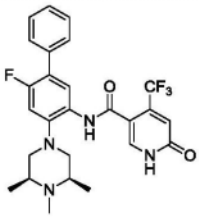
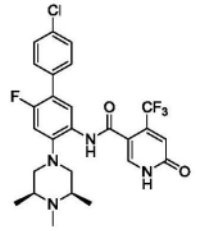
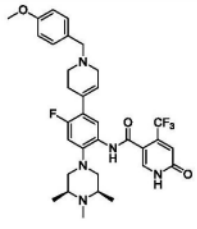
[4279]

129		N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.0129
130		N-[4-氟-5-(2-丙-2-基氧基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000656
131		N-[5-(6-氰基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00243
132		N-[5-(6-氰基-5-甲基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0014
133		N-[5-(2-氰基吡啶-4-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00133
134		N-[4-氟-5-[2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00101
135		N-[4-氟-5-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00281

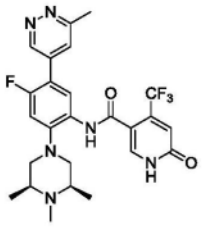
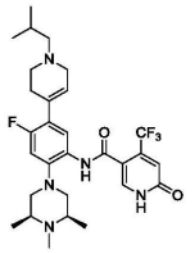
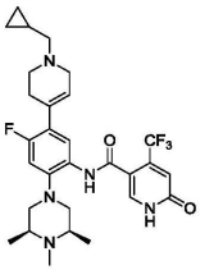
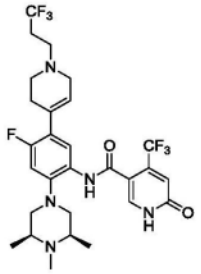
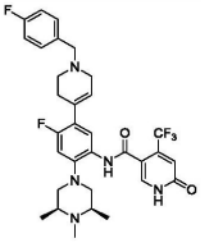
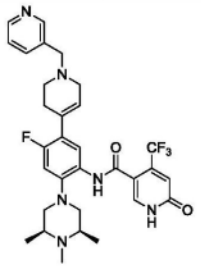
[4280]

136		N-[4-氟-5-[6-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000463
137		4-氰基-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-甲氧基吡啶-3-甲酰胺	0.0197
138		3-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0113
139		2,6-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00586
140		3-氯-2-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0188
141		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0162

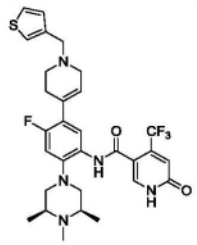
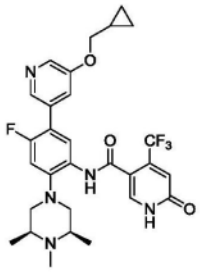
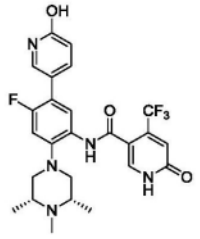
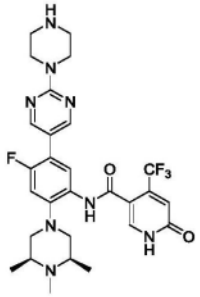
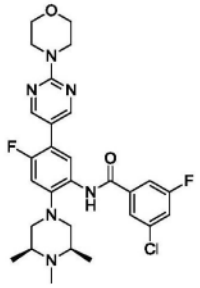
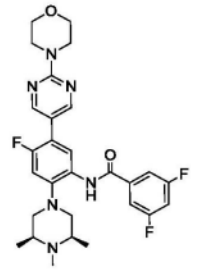
[4281]

142		N-[5-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000985
143		4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯	0.00124
144		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00606
145		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00683
146		N-[4-氟-5-苯基-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00602
147		N-[5-(4-氯苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00444
148		N-[4-氟-5-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00054

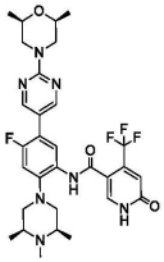
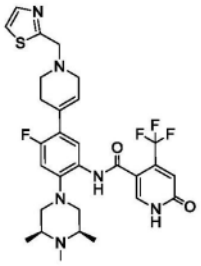
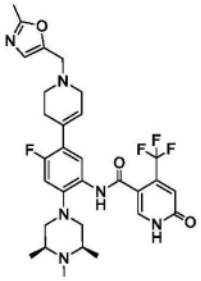
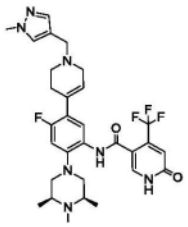
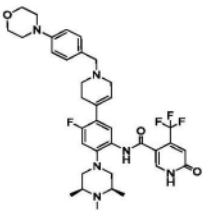
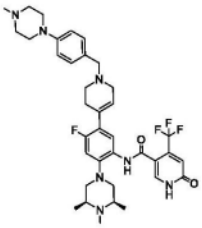
[4282]

149		N-[4-氟-5-(6-甲基哒嗪-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00465
150		N-[4-氟-5-[1-(2-甲基丙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.009
151		N-[5-[1-(环丙基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00746
152		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[1-(3,3,3-三氟丙基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00633
153		N-[4-氟-5-[1-[(4-氟苯基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00108
154		N-[4-氟-5-[1-(吡啶-3-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00546

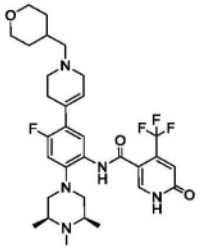
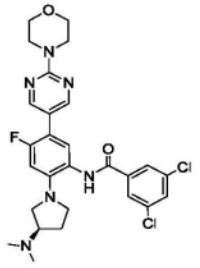
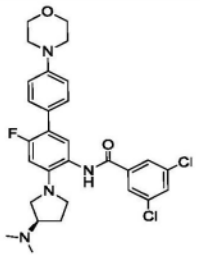
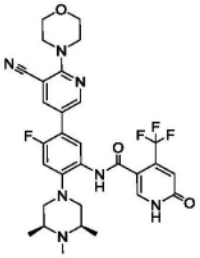
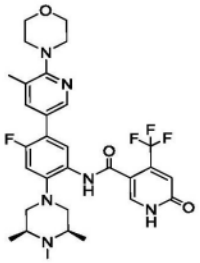
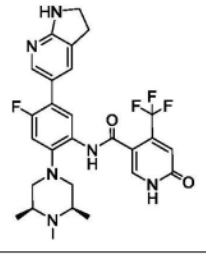
[4283]

155		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[1-(噻吩-3-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00476
156		N-[5-[5-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00861
157		N-[4-氟-5-(6-羟基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00216
158		N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000345
159		3-氯-5-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.029
160		3,5-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0268

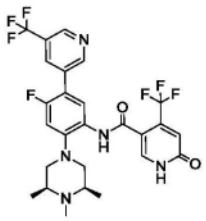
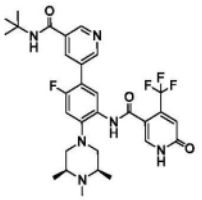
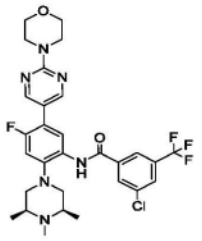
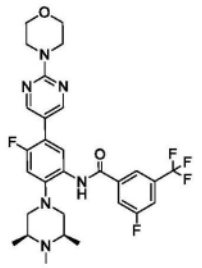
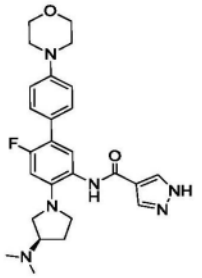
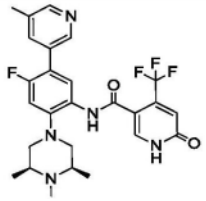
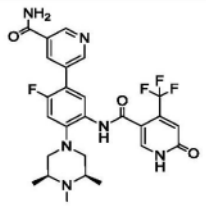
[4284]

161		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.001
162		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[1-(1,3-噻唑-2-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00283
163		N-[4-氟-5-[1-[(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00405
164		N-[4-氟-5-[1-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00143
165		N-[4-氟-5-[1-[(4-吗啉-4-基苯基)甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00628
166		N-[4-氟-5-[1-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]甲基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00023

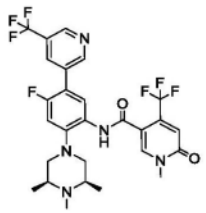
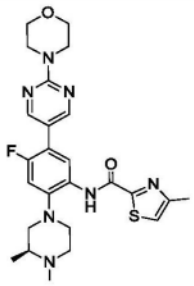
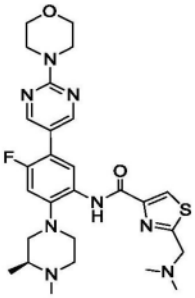
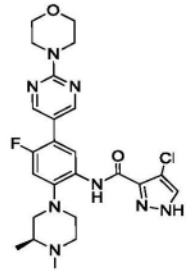
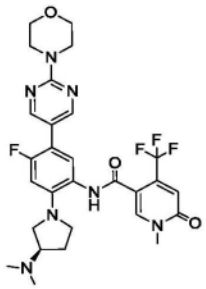
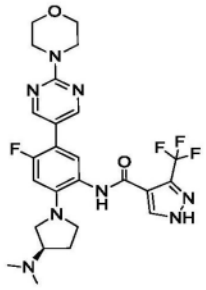
[4285]

167		N-[4-氟-5-[1-(噁烷-4-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00576
168		3,5-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.03
169		3,5-二氯-N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.122
170		N-[5-(5-氰基-6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00117
171		N-[4-氟-5-(5-甲基-6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0025
172		N-[5-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0103

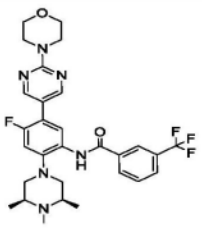
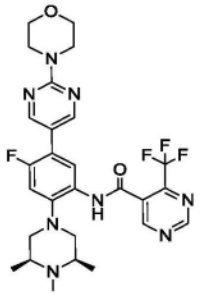
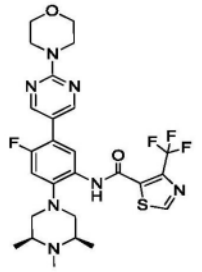
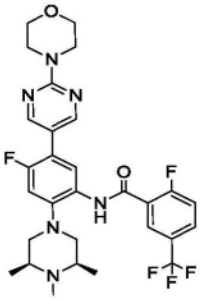
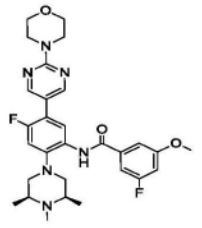
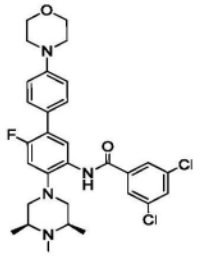
[4286]

173		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00278
174		N-[5-[5-(叔丁基氨基甲酰基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00153
175		3-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0206
176		3-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0509
177		N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-1H-吡唑-4-甲酰胺	>0.200
178		N-[4-氟-5-(5-甲基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0065
179		N-[5-(5-氨基甲酰基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0115

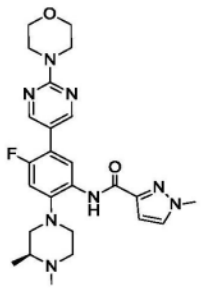
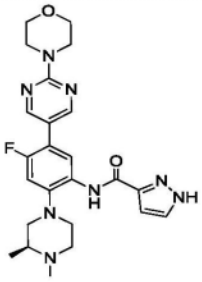
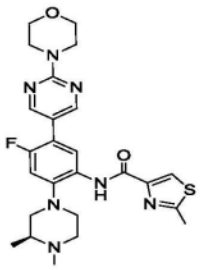
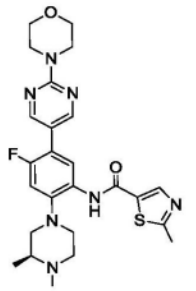
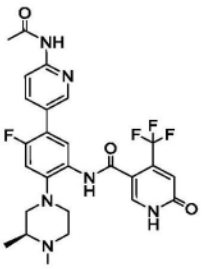
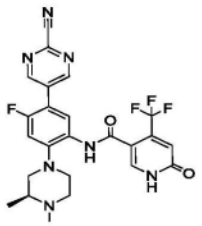
[4287]

180		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[5-(三氟甲基)吡啶-3-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.0354
181		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺	>0.200
182		2-[(二甲基氨基)甲基]-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺	>0.200
183		4-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	0.113
184		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.0098
185		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺	0.0298

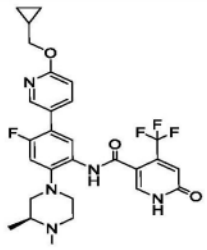
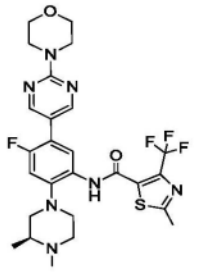
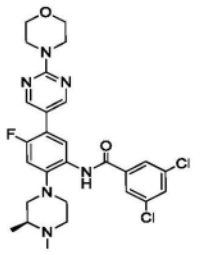
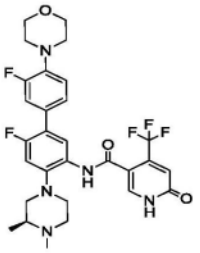
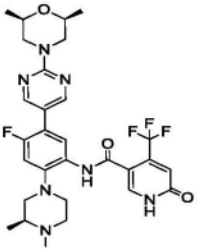
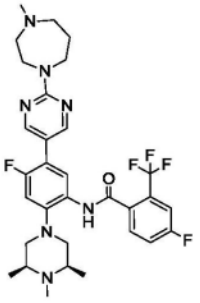
[4288]

186		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0402
187		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酰胺	0.209
188		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	0.0932
189		2-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.442
190		3-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-甲氧基苯甲酰胺	0.0147
191		3,5-二氯-N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0215

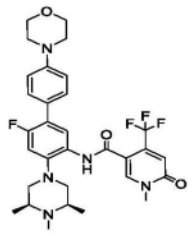
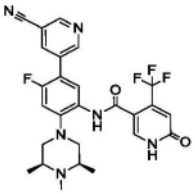
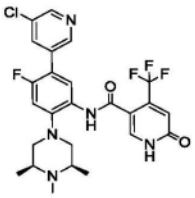
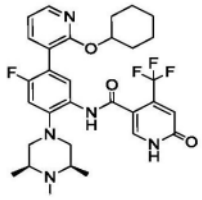
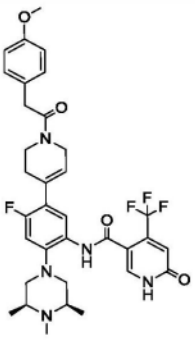
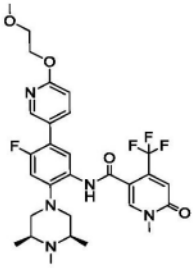
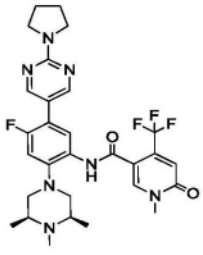
[4289]

192		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基吡唑-3-甲酰胺	1.26
193		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺	0.592
194		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺	0.113
195		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	0.106
196		N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00024
197		N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000681

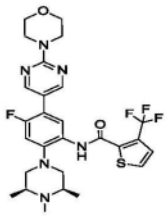
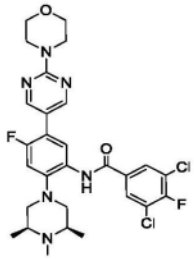
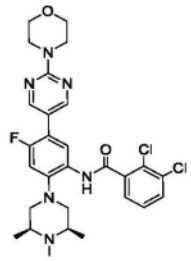
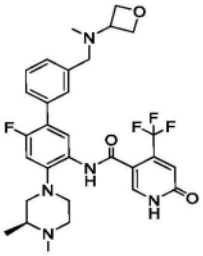
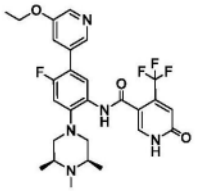
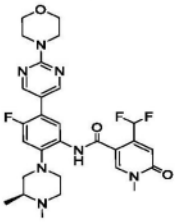
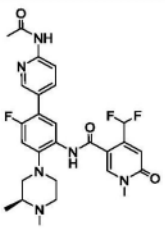
[4290]

198		N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000666
199		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺	0.0234
200		3,5-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0097
201		N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000466
202		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000434
203		4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00166

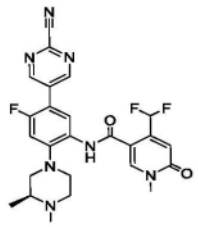
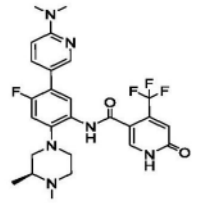
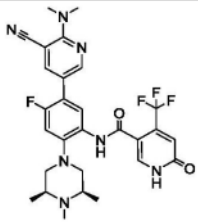
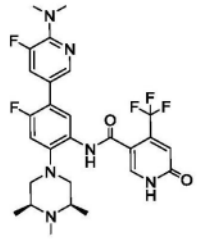
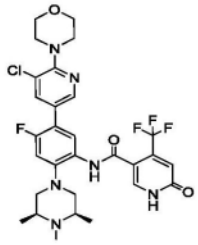
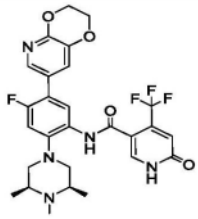
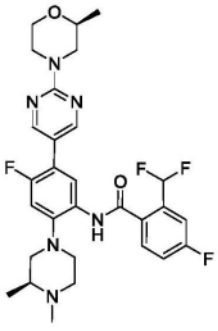
[4291]

204		N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.0138
205		N-[5-(5-氰基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00815
206		N-[5-(5-氯吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00385
207		N-[5-(2-环己基氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00669
208		N-[4-氟-5-[1-[2-(4-甲氧基苯基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00057
209		N-[4-氟-5-[6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00953
210		N-[4-氟-5-(2-吡咯烷-1-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00386

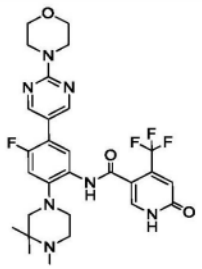
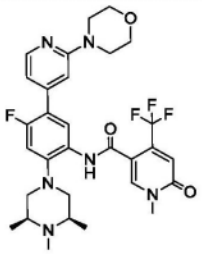
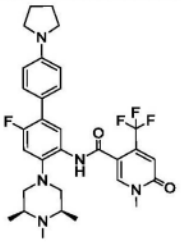
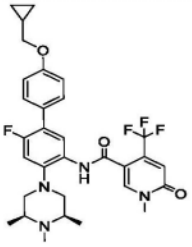
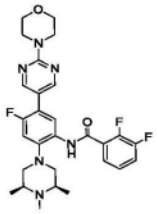
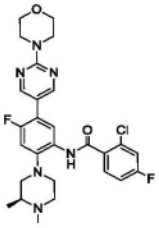
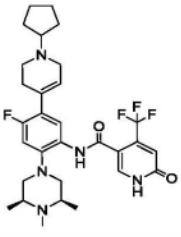
[4292]

211		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-(三氟甲基)噻吩-2-甲酰胺	0.12
212		3,5-二氯-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00271
213		2,3-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00691
214		N-[4-氟-5-[3-[[甲基(氧杂环丁-3-基)氨基]甲基]苯基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00215
215		N-[5-(5-乙氧基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00576
216		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00271
217		N-[5-(6-乙酰氨基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00432

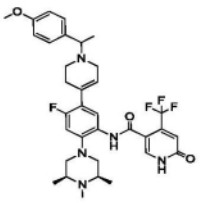
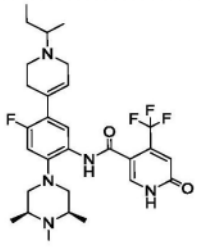
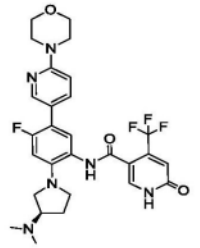
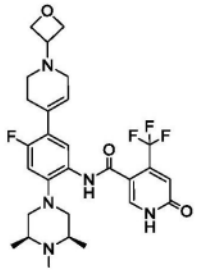
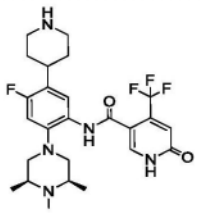
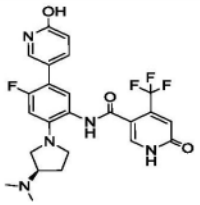
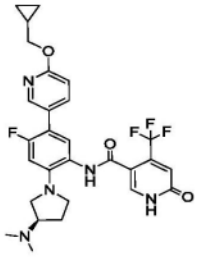
[4293]

218		N-[5-(2-氰基嘧啶-5-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00318
219		N-[5-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0014
220		N-[5-[5-氰基-6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00225
221		N-[5-[6-(二甲基氨基)-5-氟吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000769
222		N-[5-(5-氯-6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00134
223		N-[5-(2,3-二氢-[1,4]二恶英并[2,3-b]吡啶-7-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00163
224		2-(二氟甲基)-N-(2-((S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-((S)-2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)苯基)-4-氟苯甲酰胺	

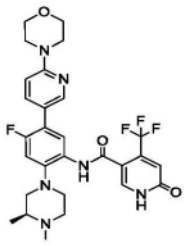
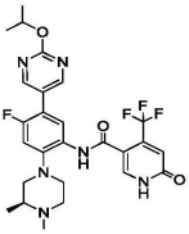
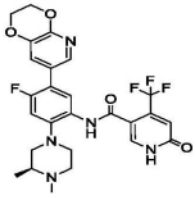
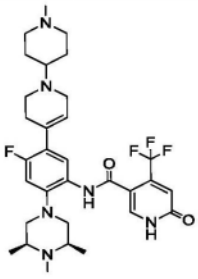
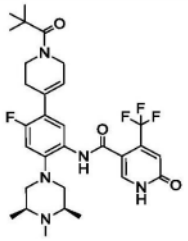
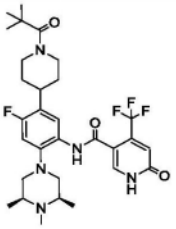
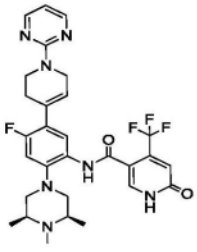
[4294]

225		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-(3,3,4-三甲基哌嗪-1-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	3
226		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基吡啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00799
227		N-[4-氟-5-(4-吡咯烷-1-基苯基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00914
228		N-[5-[4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00726
229		2,3-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.083
230		2-氯-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00895
231		N-[5-(1-环戊基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00251

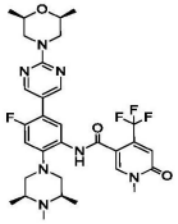
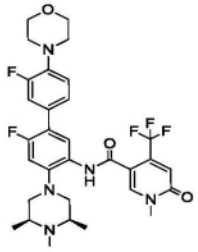
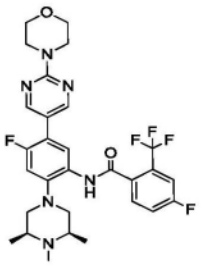
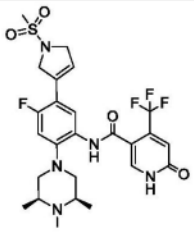
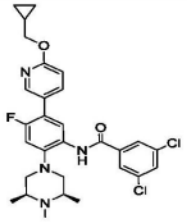
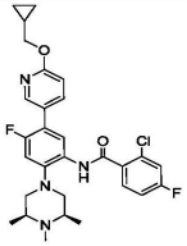
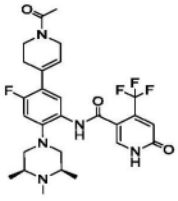
[4295]

232		N-[4-氟-5-[1-[1-(4-甲氧基苯基)乙基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00272
233		N-[5-(1-丁-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00389
234		N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00186
235		N-[4-氟-5-[1-(氧杂环丁-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000943
236		N-[4-氟-5-哌啶-4-基-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0311
237		N-[4-氟-5-(6-羟基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00933
238		N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00511

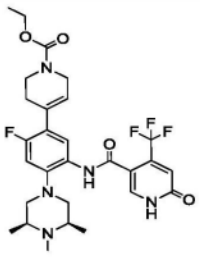
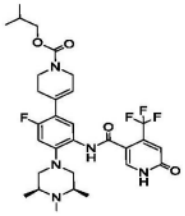
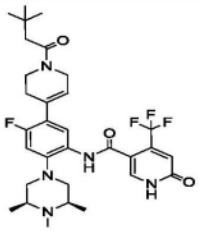
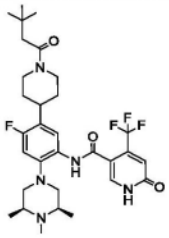
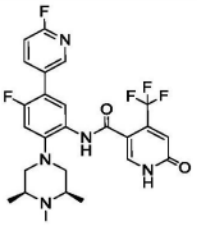
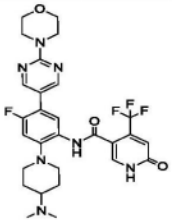
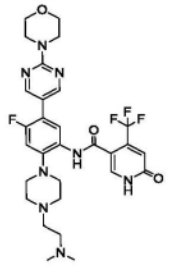
[4296]

239		N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00107
240		N-[4-氟-5-(2-丙-2-基氧基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00223
241		N-[5-(2,3-二氢-[1,4]二恶英并[2,3-b]吡啶-7-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00282
242		N-[4-氟-5-[1-(1-甲基哌啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00349
243		N-[5-[1-(2,2-二甲基丙酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00216
244		N-[5-[1-(2,2-二甲基丙酰基)哌啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0197
245		N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00139

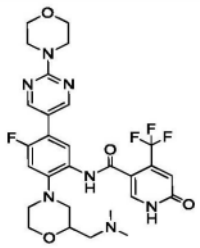
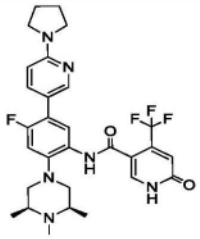
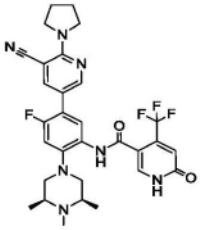
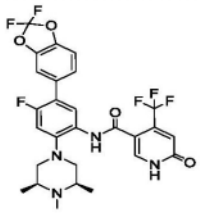
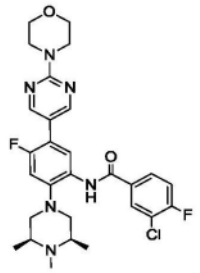
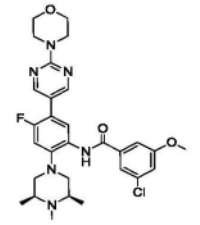
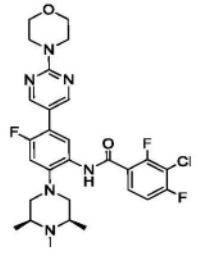
[4297]

246		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00251
247		N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00516
248		4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00133
249		N-[4-氟-5-(1-甲基磺酰基-2,5-二氢吡咯烷-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000665
250		3,5-二氯-N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0769
251		2-氯-N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟苯甲酰胺	0.0156
252		N-[5-(1-乙酰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00279

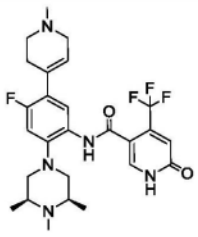
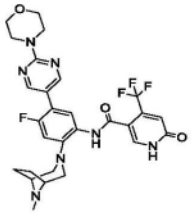
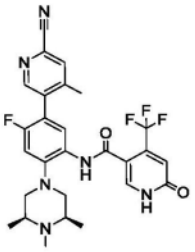
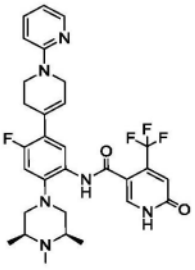
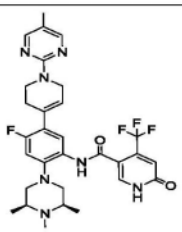
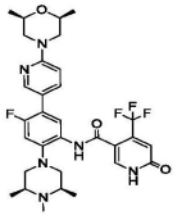
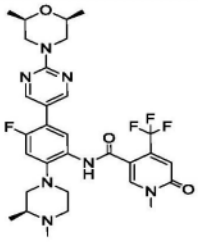
[4298]

253		4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸乙酯	0.0033
254		4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸 2-甲基丙酯	0.00334
255		N-[5-[1-(3,3-二甲基丁酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00198
256		N-[5-[1-(3,3-二甲基丁酰基)哌啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0118
257		N-[4-氟-5-(6-氟吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0017
258		N-[2-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0661
259		N-[2-[4-[2-(二甲基氨基)乙基]哌嗪-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-

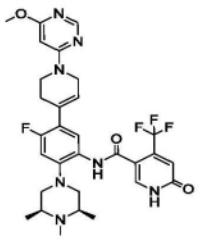
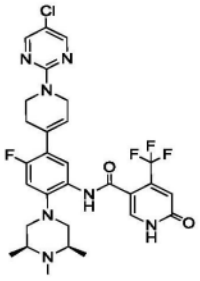
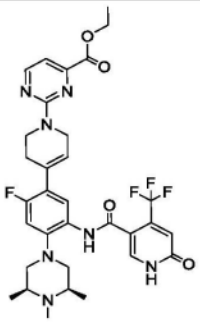
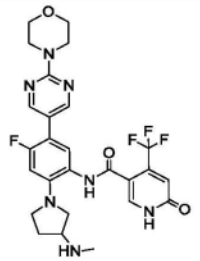
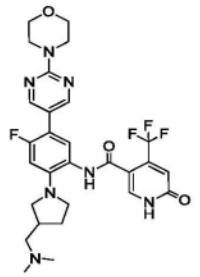
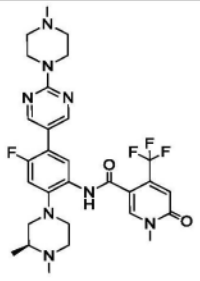
[4299]

260		N-[2-[2-[(二甲基氨基)甲基]吗啉-4-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
261		N-[4-氟-5-(6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00164
262		N-[5-(5-氰基-6-吡咯烷-1-基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
263		N-[5-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
264		3-氯-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00294
265		3-氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-甲氧基苯甲酰胺	0.0283
266		3-氯-2,4-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0137

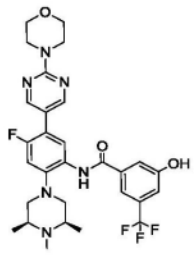
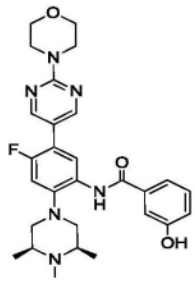
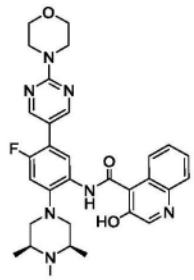
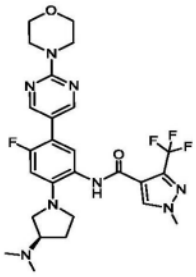
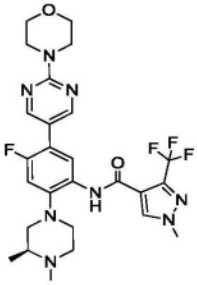
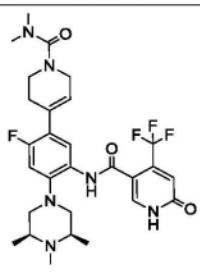
[4300]

267		N-[4-氟-5-(1-甲基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0107
268		N-[4-氟-2-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
269		N-[5-(6-氰基-4-甲基吡啶-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00874
270		N-[4-氟-5-(1-吡啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000938
271		N-[4-氟-5-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000499
272		N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000532
273		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00211

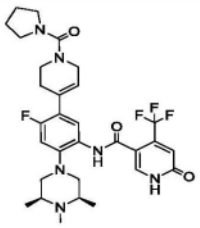
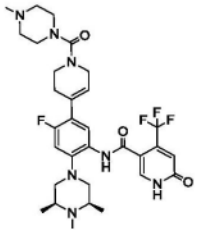
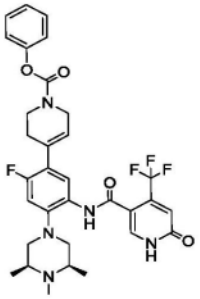
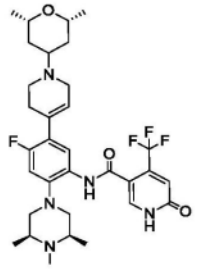
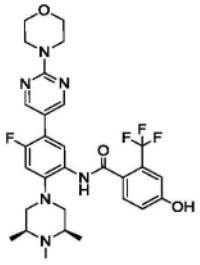
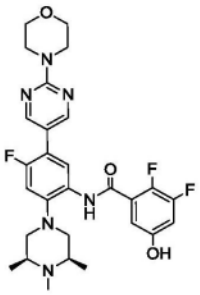
[4301]

274		N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00129
275		N-[5-[1-(5-氯嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00154
276		2-[4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]嘧啶-4-羧酸乙酯	0.00167
277		N-[4-氟-2-[3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0149
278		N-[2-[3-[(二甲基氨基)甲基]吡咯烷-1-基]-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
279		N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00208

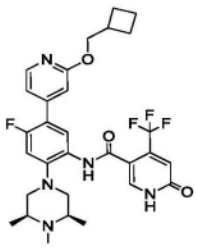
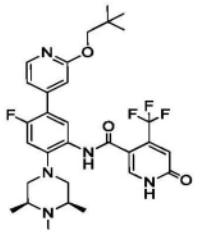
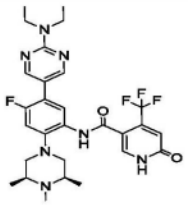
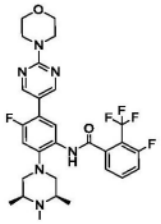
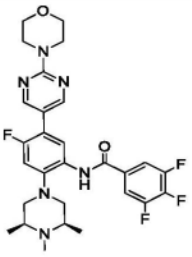
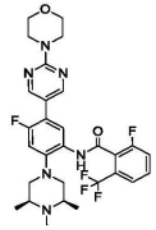
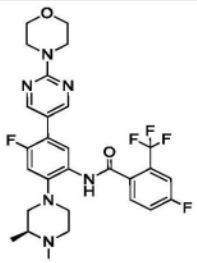
[4302]

280		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-羟基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00312
281		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-羟基苯甲酰胺	0.0291
282		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3-羟基喹啉-4-甲酰胺	0.00198
283		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺	0.0148
284		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺	0.00813
285		N-[5-[1-(二甲基氨基甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00101

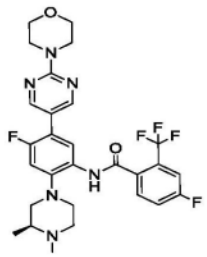
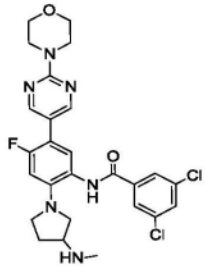
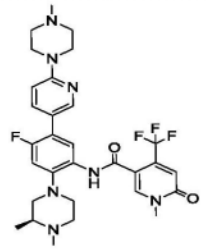
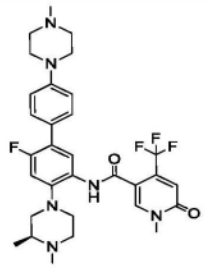
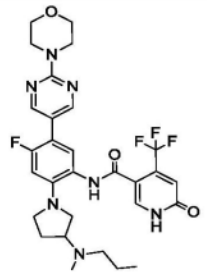
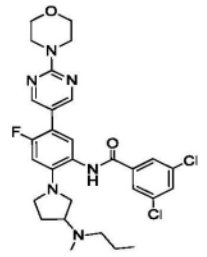
[4303]

286		N-[4-氟-5-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00118
287		N-[4-氟-5-[1-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00139
288		4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸苯酯	0.00111
289		N-[4-氟-5-[1-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基噁烷-4-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00374
290		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-羟基-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0089
291		2,3-二氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-羟基苯甲酰胺	0.00421

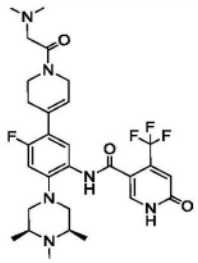
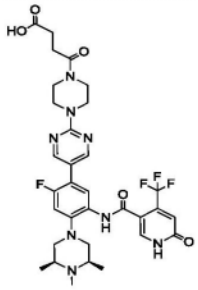
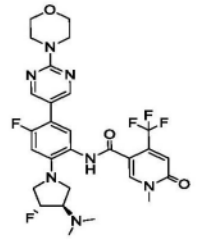
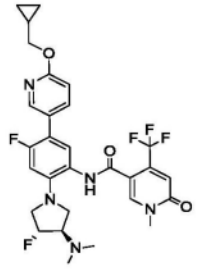
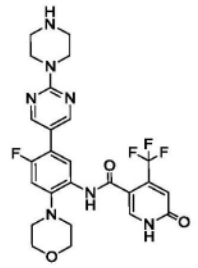
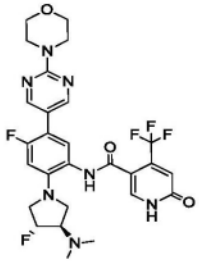
[4304]

292		N-[5-[2-(环丁基甲氧基)吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00432
293		N-[5-[2-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.003
294		N-[5-[2-(二乙基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00224
295		3-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0111
296		3,4,5-三氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0212
297		2-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0229
298		4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00422

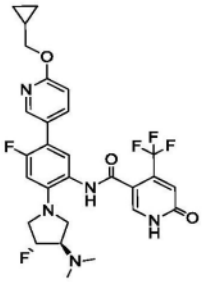
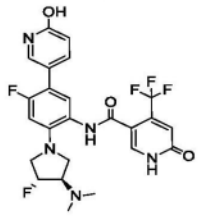
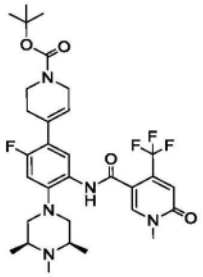
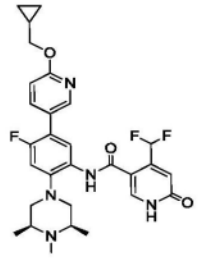
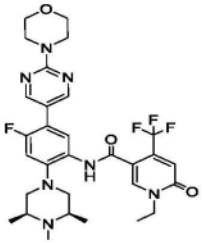
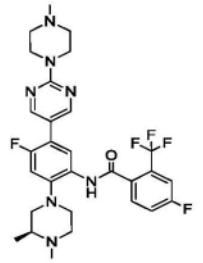
[4305]

299		4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.000569
300		3,5-二氯-N-[4-氟-2-[3-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]苯甲酰胺	-
301		N-[4-氟-5-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00526
302		N-[4-氟-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00537
303		N-[4-氟-2-[3-[甲基(丙基)氨基]吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00168
304		3,5-二氯-N-[4-氟-2-[3-[甲基(丙基)氨基]吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]苯甲酰胺	-

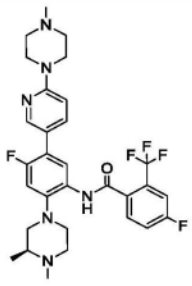
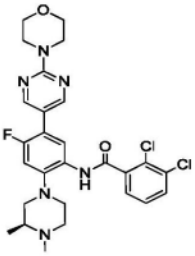
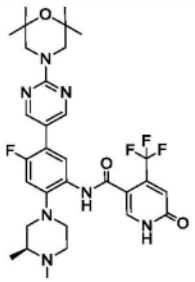
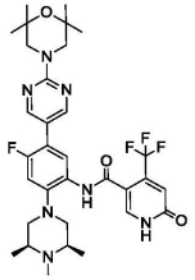
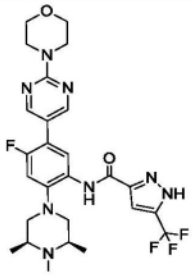
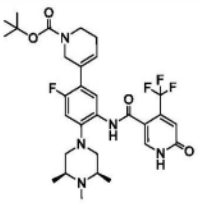
[4306]

305		N-[5-[1-[2-(二甲基氨基)乙酰基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00261
306		4-[4-[5-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]嘧啶-2-基]哌嗪-1-基]-4-氧代丁酸	0.000789
307		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	-
308		N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	-
309		N-[4-氟-2-吗啉-4-基-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
310		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-

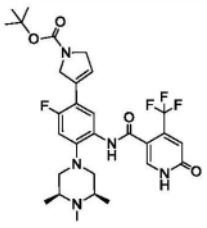
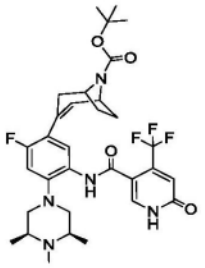
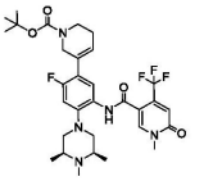
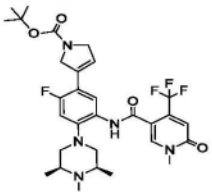
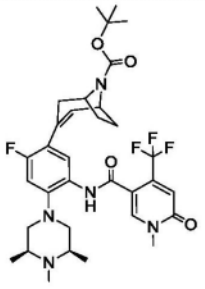
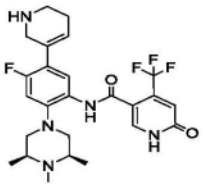
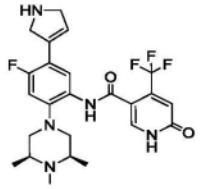
[4307]

311		N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
312		N-[4-氟-5-(6-羟基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
313		4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯	0.0031
314		N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00167
315		1-乙基-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00849
316		4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.000989

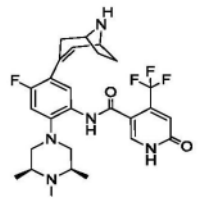
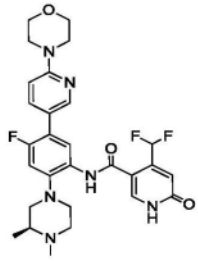
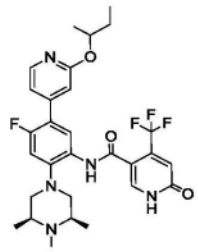
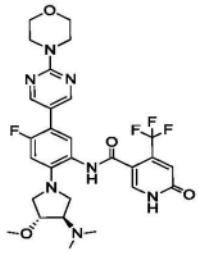
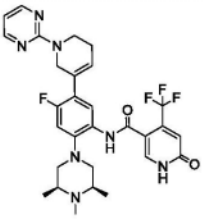
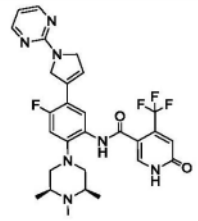
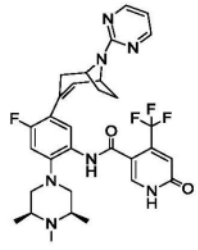
[4308]

317		4-氟-N-[4-氟-5-[6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00554
318		2,3-二氯-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00668
319		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-(2,2,6,6-四甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00161
320		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[2-(2,2,6,6-四甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000722
321		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺	0.0631
322		5-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯	0.00136

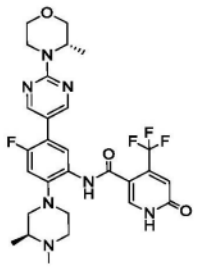
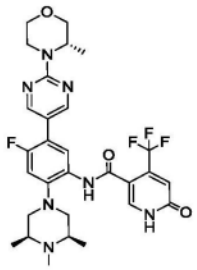
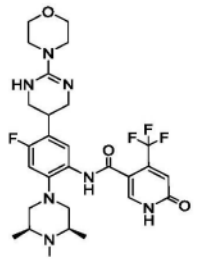
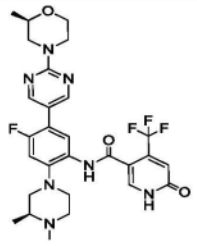
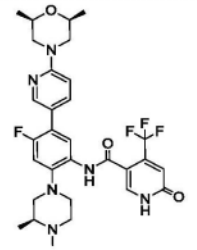
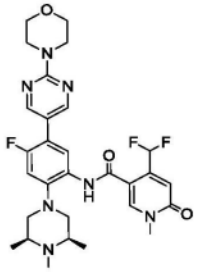
[4309]

323		3-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯	0.00248
324		3-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-羧酸叔丁酯	0.0152
325		5-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔丁酯	0.0073
326		3-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯	0.00305
327		3-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-8-羧酸叔丁酯	0.123
328		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-(1,2,3,6-四氢吡啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00189
329		N-[5-(2,5-二氢-1H-吡咯烷-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00405

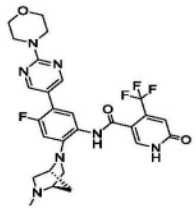
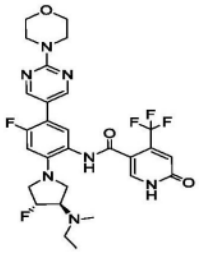
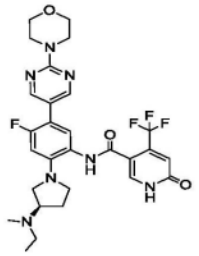
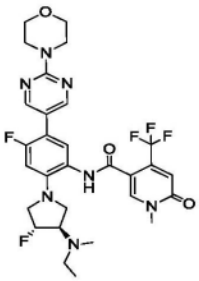
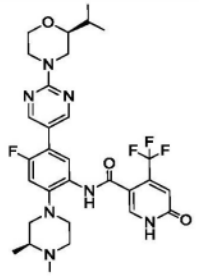
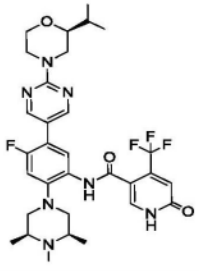
[4310]

330		N-[5-(8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00574
331		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00201
332		N-[5-(2-丁-2-基氧基吡啶-4-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
333		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,4R)-3-(二甲基氨基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
334		N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	9.5e-05
335		N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-2,5-二氢吡咯烷-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00256
336		N-[4-氟-5-(8-嘧啶-2-基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0125

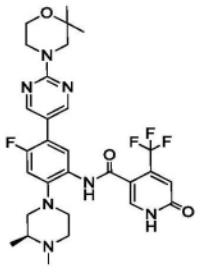
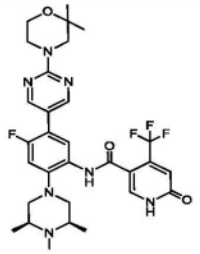
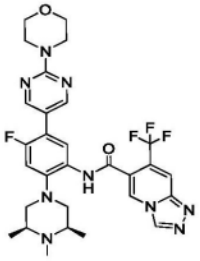
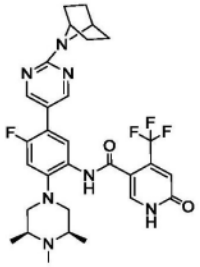
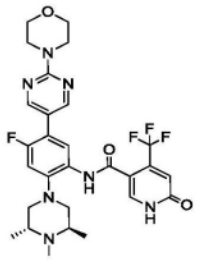
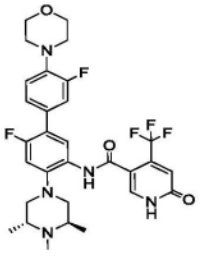
[4311]

337		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00116
338		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00208
339		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,4,5,6-四氢嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.275
340		N-[4-氟-2-[外消旋-(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000551
341		N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00197
342		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00687

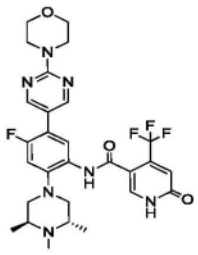
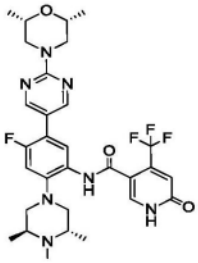
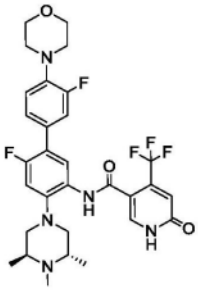
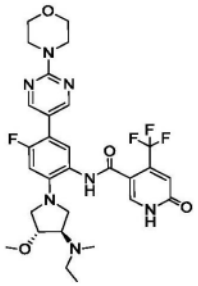
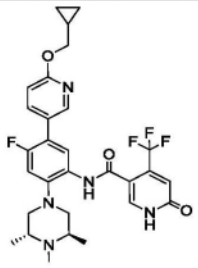
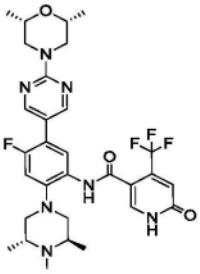
[4312]

343		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(1R,4R)-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
344		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,4R)-3-[乙基(甲基)氨基]-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0124
345		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-[乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0012
346		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,4R)-3-[乙基(甲基)氨基]-4-氟吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	-
347		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-丙-2-基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000606
348		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-丙-2-基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00228

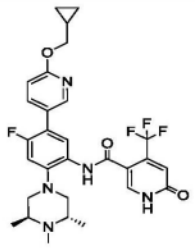
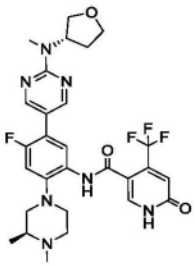
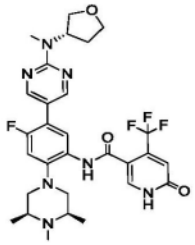
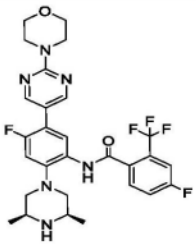
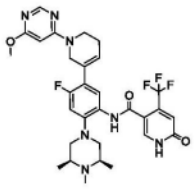
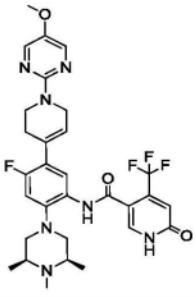
[4313]

349		N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00235
350		N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00142
351		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-7-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺	-
352		N-[5-[2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00273
353		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
354		N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-

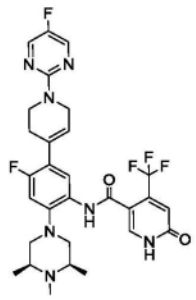
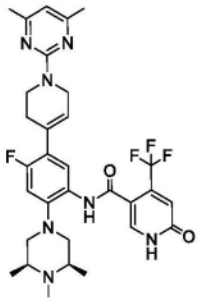
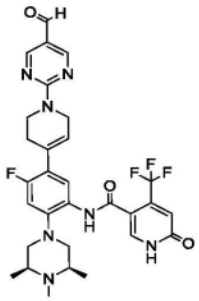
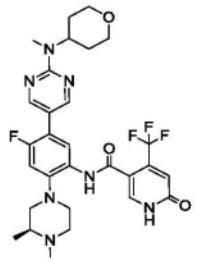
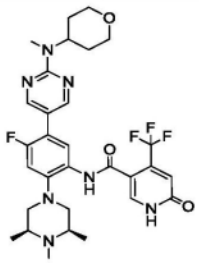
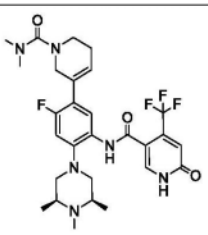
[4314]

355		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0379
356		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0199
357		N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.133
358		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,4R)-3-[乙基(甲基)氨基]-4-甲氧基吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
359		N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
360		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-

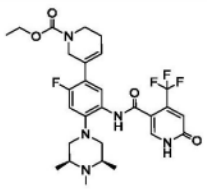
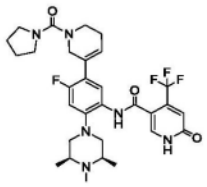
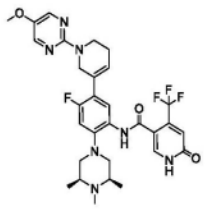
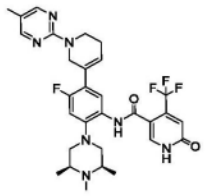
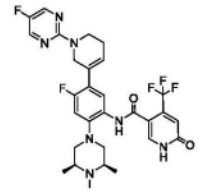
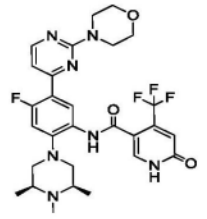
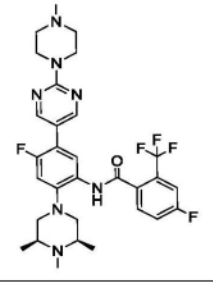
[4315]

361		N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0483
362		N-[4-氟-5-[2-[甲基-[外消旋-(3R)-氧杂环丁-3-基]氨基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000244
363		N-[4-氟-5-[2-[甲基-[外消旋-(3R)-氧杂环丁-3-基]氨基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000634
364		4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00587
365		N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000246
366		N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00176

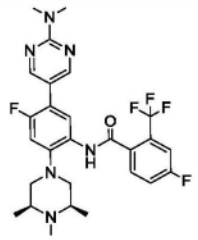
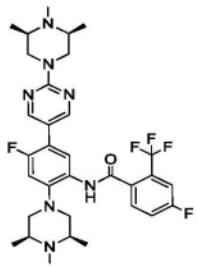
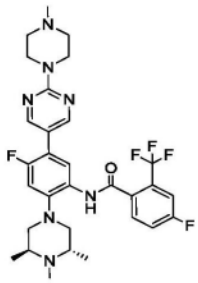
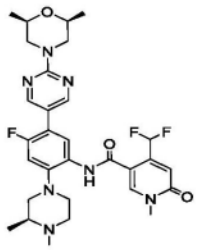
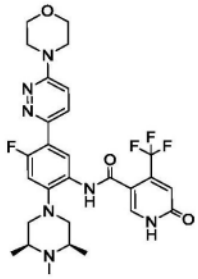
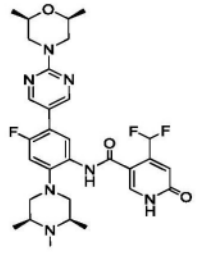
[4316]

367		N-[4-氟-5-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00104
368		N-[5-[1-(4,6-二甲基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0023
369		N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000685
370		N-[4-氟-5-[2-[甲基(噁烷-4-基)氨基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000866
371		N-[4-氟-5-[2-[甲基(噁烷-4-基)氨基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00059
372		N-[5-[1-(二甲基氨基甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00175

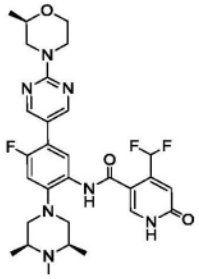
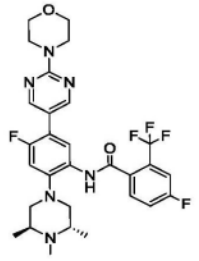
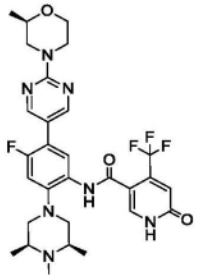
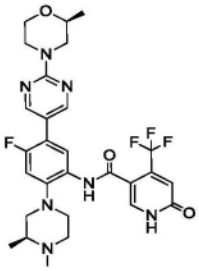
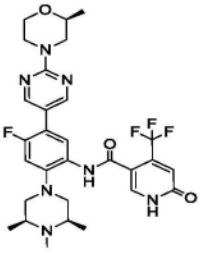
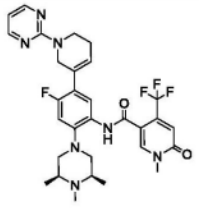
[4317]

373		5-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸乙酯	0.000808
374		N-[4-氟-5-[1-(吡咯烷-1-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00115
375		N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000688
376		N-[4-氟-5-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000673
377		N-[4-氟-5-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0013
378		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000877
379		4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.000933

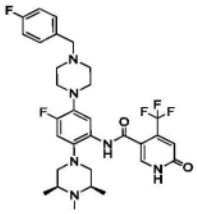
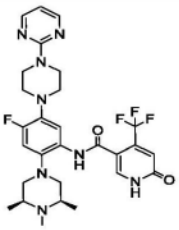
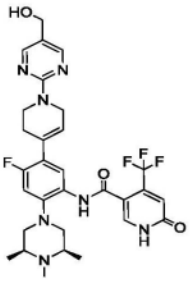
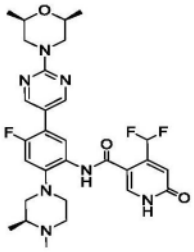
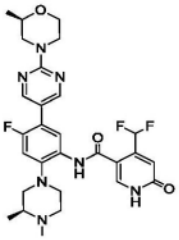
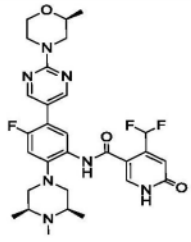
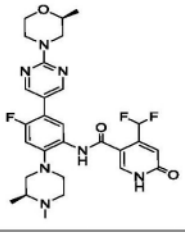
[4318]

380		N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0017
381		4-氟-N-[4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00031
382		4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.117
383		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00119
384		N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基哒嗪-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00153
385		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00072

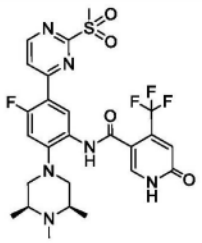
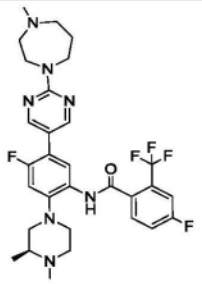
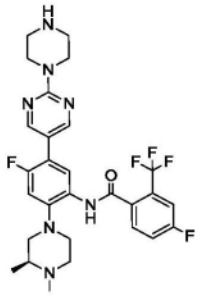
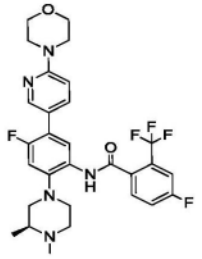
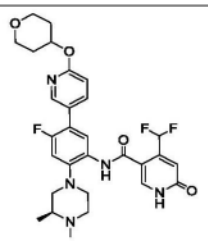
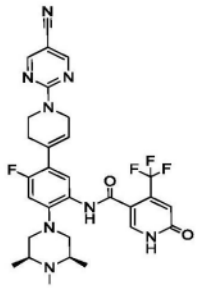
[4319]

386		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00149
387		4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0835
388		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000788
389		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000522
390		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000634
391		N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00427

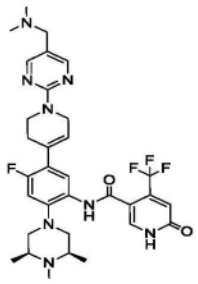
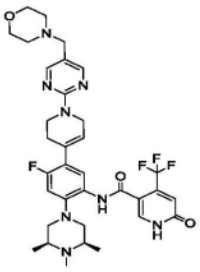
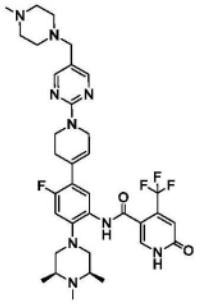
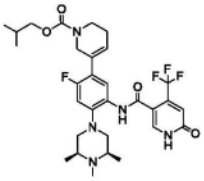
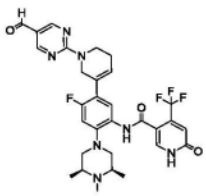
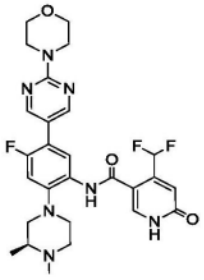
[4320]

392		N-[4-氟-5-[4-[(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00808
393		N-[4-氟-5-(4-嘧啶-2-基哌嗪-1-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0133
394		N-[4-氟-5-[1-[5-(羟基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000775
395		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000152
396		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[外消旋-(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000564
397		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00068
398		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000899

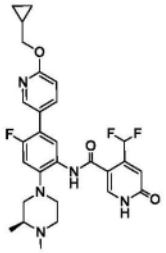
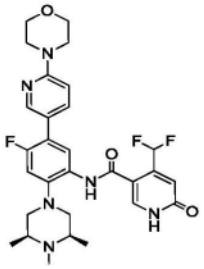
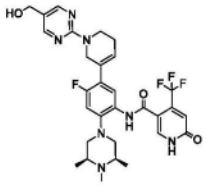
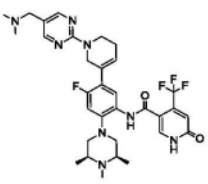
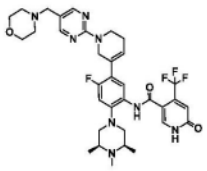
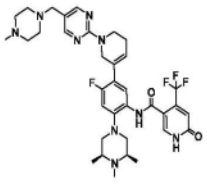
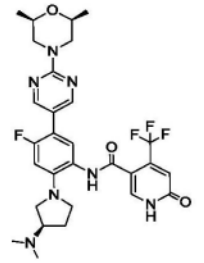
[4321]

399		N-[4-氟-5-(2-甲基磺酰基嘧啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00458
400		4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-甲基-1,4-二氮杂卓-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00147
401		4-氟-N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00111
402		4-氟-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0037
403		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00116
404		N-[5-[1-(5-氰基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.001

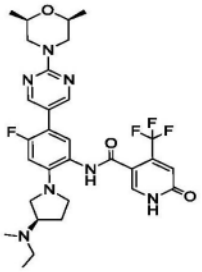
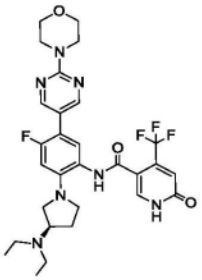
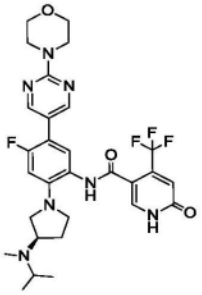
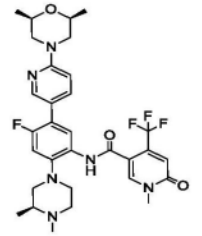
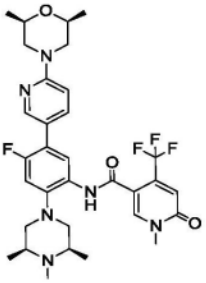
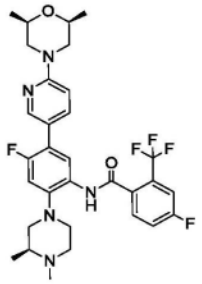
[4322]

405		N-[5-[1-[5-[(二甲基氨基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	9.5e-05
406		N-[4-氟-5-[1-[5-(吗啉-4-基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000457
407		N-[4-氟-5-[1-[5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000231
408		5-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸 2-甲基丙酯	0.00275
409		N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000229
410		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00084

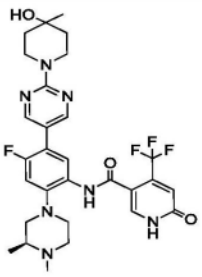
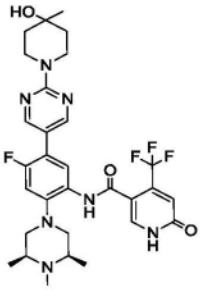
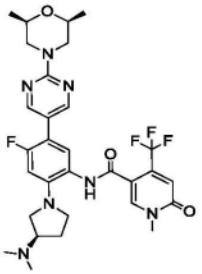
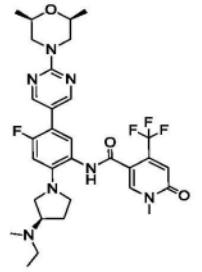
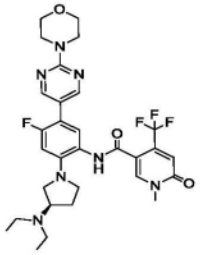
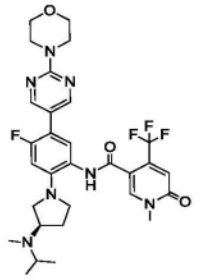
[4323]

411		N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00229
412		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000962
413		N-[4-氟-5-[1-[5-(羟基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000302
414		N-[5-[1-[5-[(二甲基氨基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000658
415		N-[4-氟-5-[1-[5-(吗啉-4-基甲基)嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0011
416		N-[4-氟-5-[1-[5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]嘧啶-2-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000108
417		N-[4-氟-2-[外消旋-(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00141

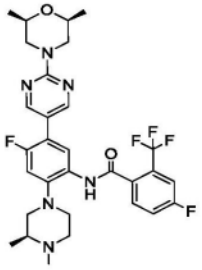
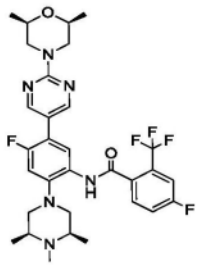
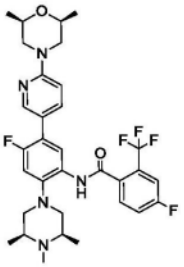
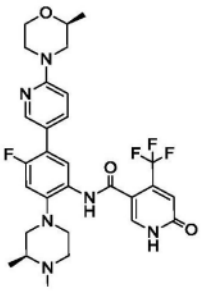
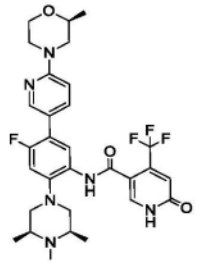
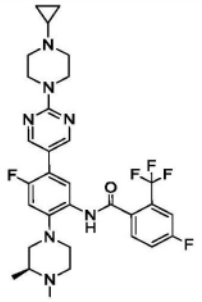
[4324]

418		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S)-3-[乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00105
419		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00537
420		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-[甲基(丙-2-基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.172
421		N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00196
422		N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00243
423		4-氟-N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00193

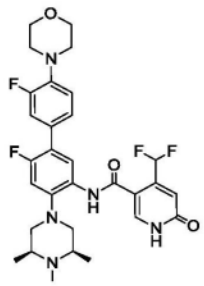
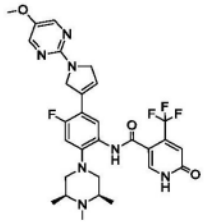
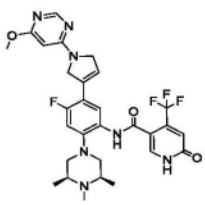
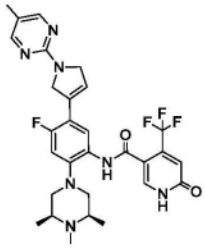
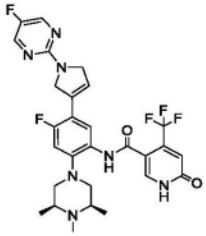
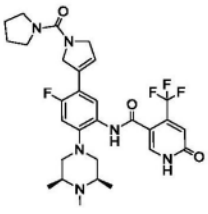
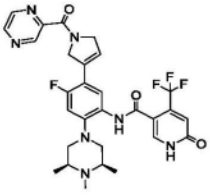
[4325]

424		N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000609
425		N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00106
426		N-[4-氟-2-[外消旋-(3S)-3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.0109
427		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S)-3-[乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00559
428		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-(二乙基氨基)吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.145
429		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-[甲基(丙-2-基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	-

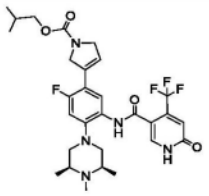
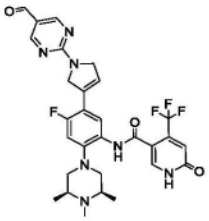
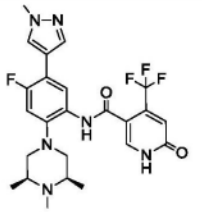
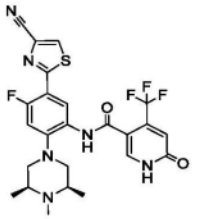
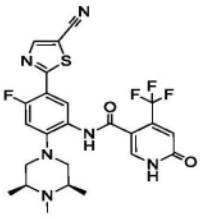
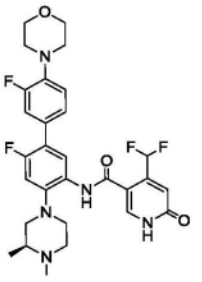
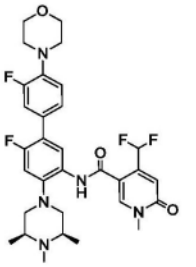
[4326]

430		4-氟-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.000296
431		4-氟-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.000649
432		4-氟-N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00231
433		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00284
434		N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000617
435		N-[5-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00147

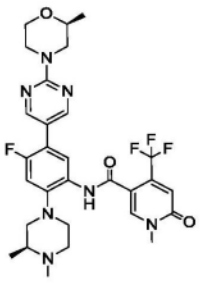
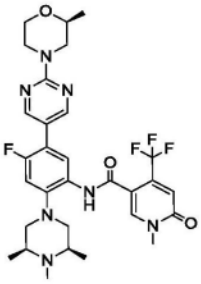
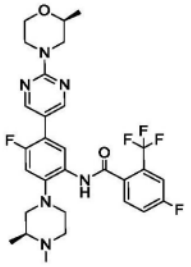
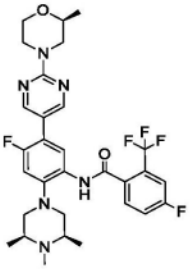
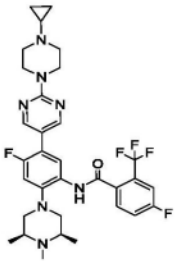
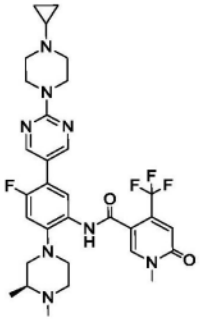
[4327]

436		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00139
437		N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯烷-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000721
438		N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2,5-二氢吡咯烷-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00199
439		N-[4-氟-5-[1-(5-甲基嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯烷-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00245
440		N-[4-氟-5-[1-(5-氟嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯烷-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00288
441		N-[4-氟-5-[1-(吡咯烷-1-羰基)-2,5-二氢吡咯烷-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00191
442		N-[4-氟-5-[1-(吡嗪-2-羰基)-2,5-二氢吡咯烷-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00367

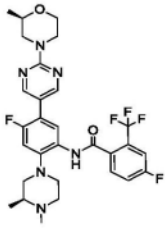
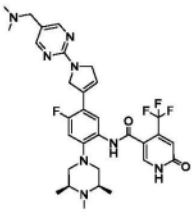
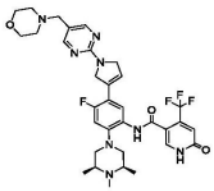
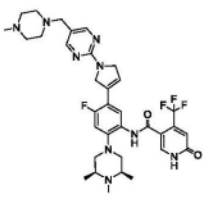
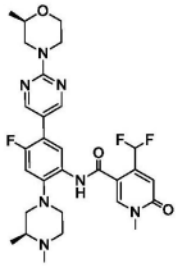
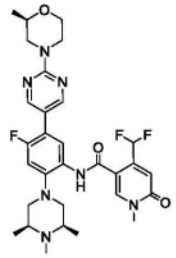
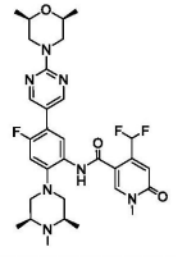
[4328]

443		3-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸 2-甲基丙酯	0.00237
444		N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯烷-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00296
445		N-[4-氟-5-(1-甲基吡唑-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00195
446		N-[5-(4-氰基-1,3-噻唑-2-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00294
447		N-[5-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00288
448		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00101
449		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00903

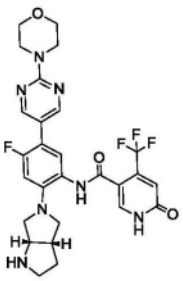
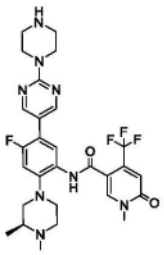
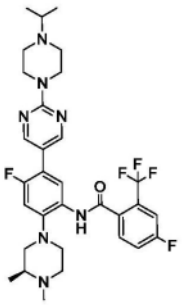
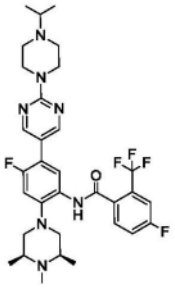
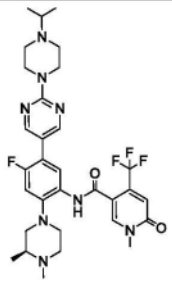
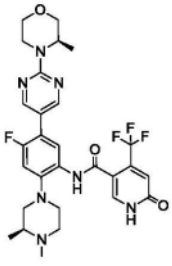
[4329]

450		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00102
451		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00172
452		4-氟-N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.000493
453		4-氟-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.000822
454		N-[5-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00405
455		N-[5-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00198

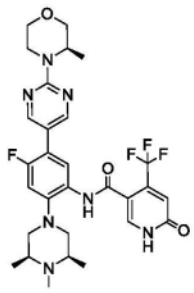
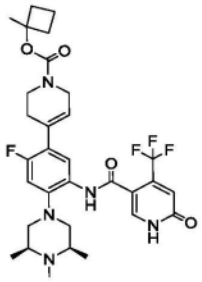
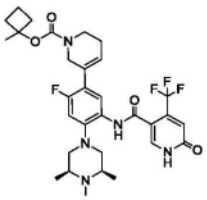
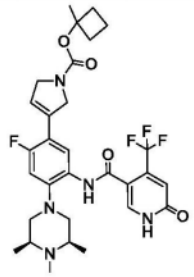
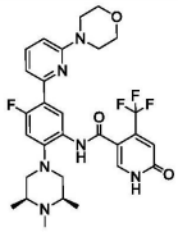
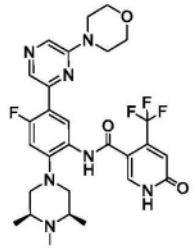
[4330]

456		4-氟-N-[4-氟-2-[外消旋-(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00108
457		N-[5-[1-[5-[(二甲基氨基)甲基]嘧啶-2-基]-2,5-二氢吡咯烷-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00257
458		N-[4-氟-5-[1-[5-(吗啉-4-基甲基)嘧啶-2-基]-2,5-二氢吡咯烷-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000474
459		N-[4-氟-5-[1-[5-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]嘧啶-2-基]-2,5-二氢吡咯烷-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000392
460		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[外消旋-(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00343
461		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00493
462		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.0037

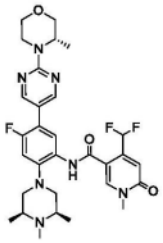
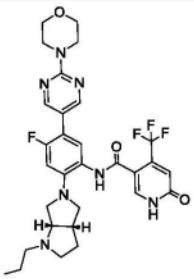
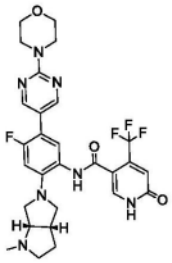
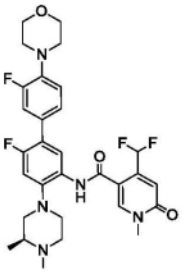
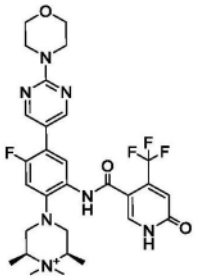
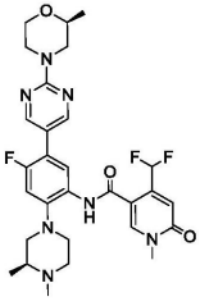
[4331]

463		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3aR,6aR)-2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡咯烷-5-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.168
464		N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00221
465		4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00177
466		4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00228
467		N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00254
468		N-[4-氟-2-[外消旋-(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00228

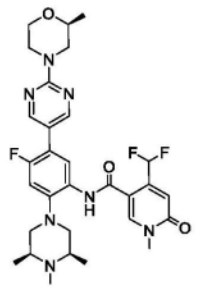
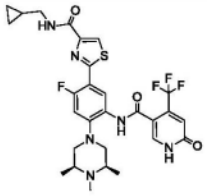
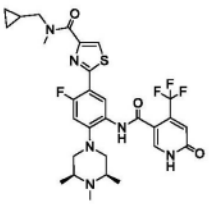
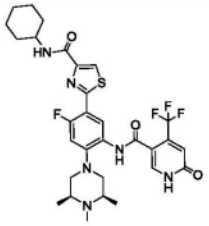
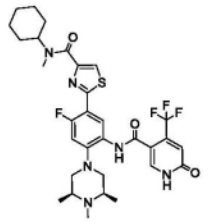
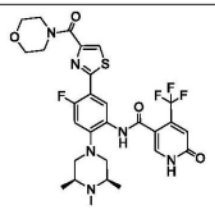
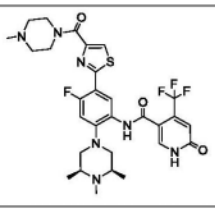
[4332]

469		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00564
470		4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(1-甲基环丁酯)	0.00427
471		5-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(1-甲基环丁酯)	0.000494
472		3-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸(1-甲基环丁酯)	0.000407
473		N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000533
474		N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡嗪-2-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0012

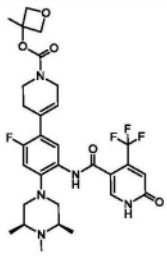
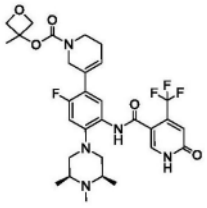
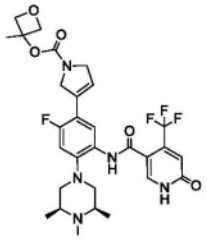
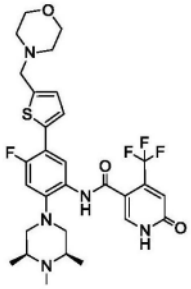
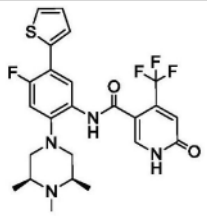
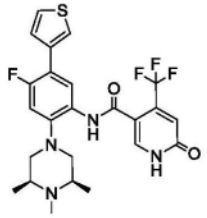
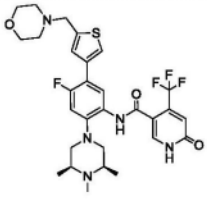
[4333]

475		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00352
476		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3aR,6aR)-1-丙基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯烷-5-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00971
477		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3aR,6aR)-1-甲基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯烷-5-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0242
478		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-氟-4-吗啉-4-基苯基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00532
479		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,4,5-四甲基哌嗪-4-鎓-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00354
480		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00215

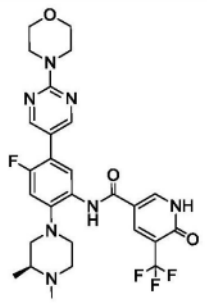
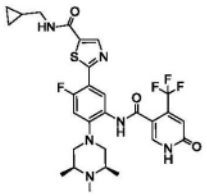
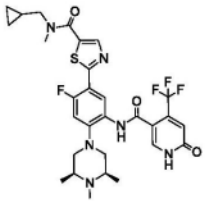
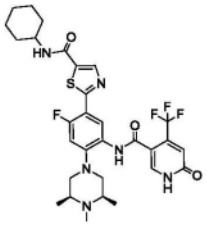
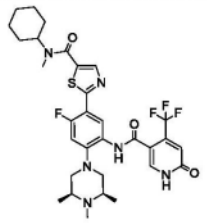
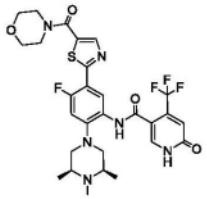
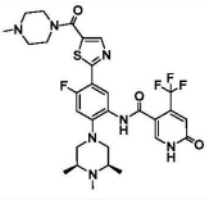
[4334]

481		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00489
482		N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺	0.00175
483		N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺	0.00397
484		N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-4-甲酰胺	0.00307
485		N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺	0.00221
486		N-[4-氟-5-[4-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00244
487		N-[4-氟-5-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00281

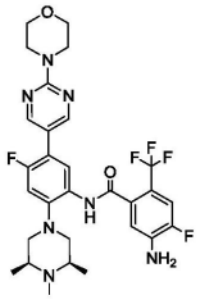
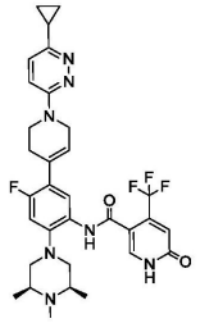
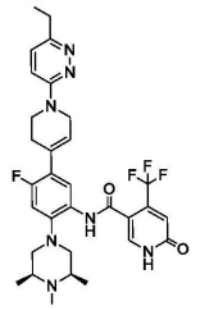
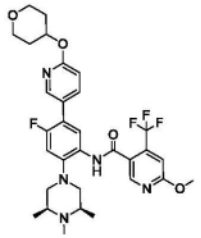
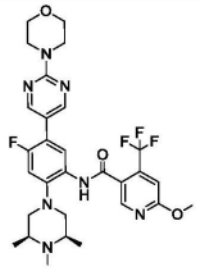
[4335]

488		4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3-甲基氧杂环丁-3-酯)	0.00487
489		5-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3-甲基氧杂环丁-3-酯)	0.00274
490		3-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸(3-甲基氧杂环丁-3-酯)	0.00324
491		N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-2-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00359
492		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-噻吩-2-基苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00335
493		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]-5-噻吩-3-基苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00286
494		N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)噻吩-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00301

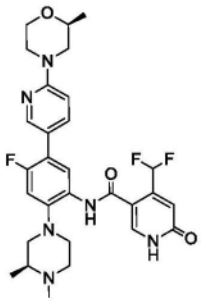
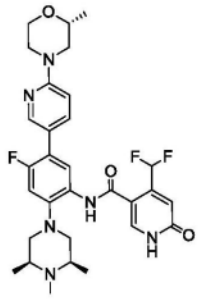
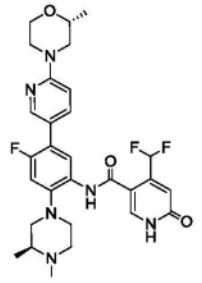
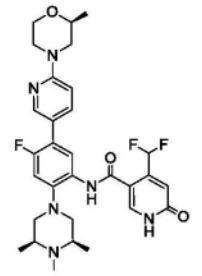
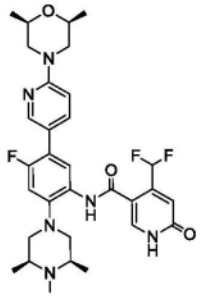
[4336]

495		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0249
496		N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	0.00303
497		N-(环丙基甲基)-2-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	0.00259
498		N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺	0.00147
499		N-环己基-2-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-5-甲酰胺	0.0034
500		N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00185
501		N-[4-氟-5-[5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00344

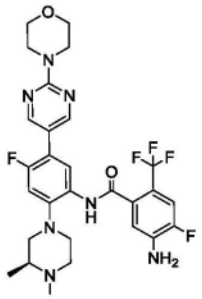
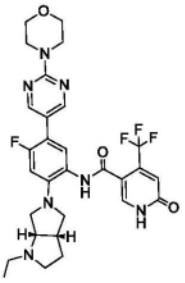
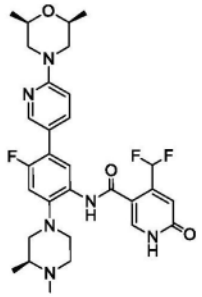
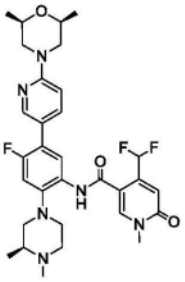
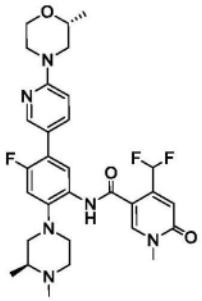
[4337]

502		5-氨基-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00115
503		N-[5-[1-(6-环丙基哒嗪-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00244
504		N-[5-[1-(6-乙基哒嗪-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00244
505		N-[4-氟-5-[6-(噁烷-4-基氧基)吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	-
506		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-甲氧基-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.354

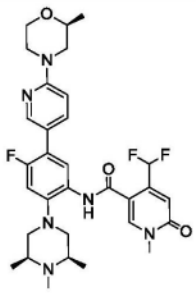
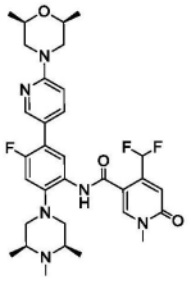
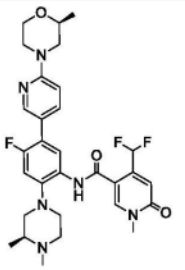
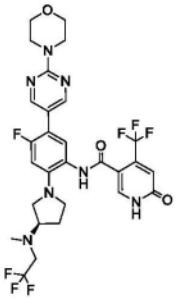
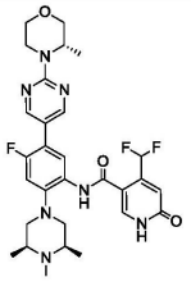
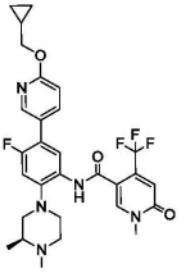
[4338]

507		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00176
508		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00266
509		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[外消旋-(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000947
510		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000623
511		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000779

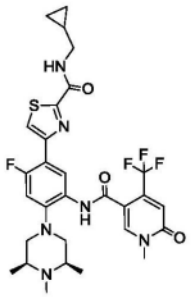
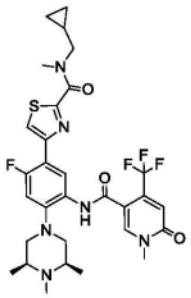
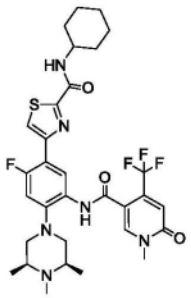
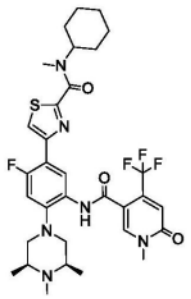
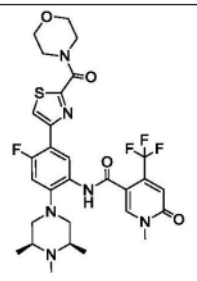
[4339]

512		5-氨基-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.000711
513		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3aR,6aR)-1-乙基-2,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯烷-5-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0099
514		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000959
515		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00409
516		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[外消旋-(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.004

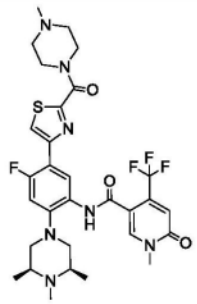
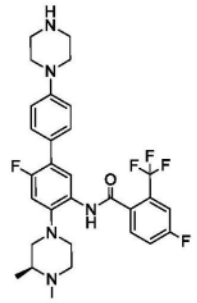
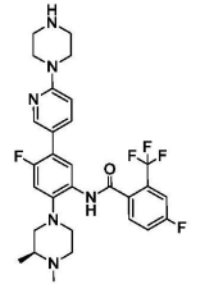
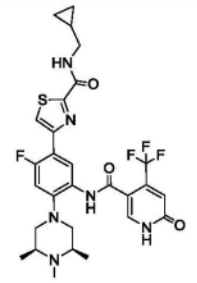
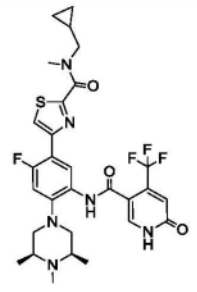
[4340]

517		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00597
518		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00341
519		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00339
520		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
521		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000579
522		N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00562

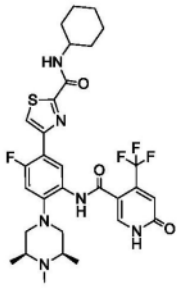
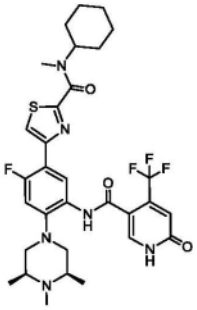
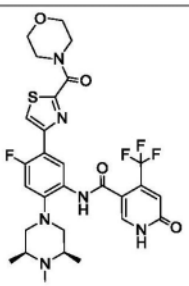
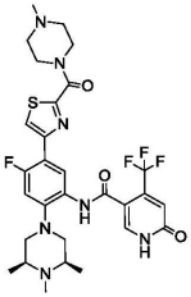
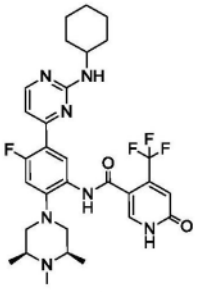
[4341]

523		N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺	0.00459
524		N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺	0.00503
525		N-环己基-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺	0.00542
526		N-环己基-4-[2-氟-5-[[1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺	0.00489
527		N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00566

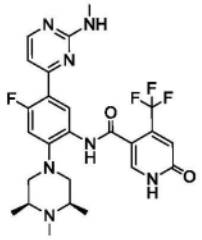
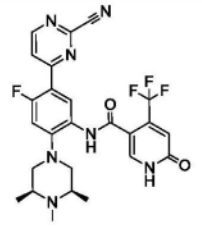
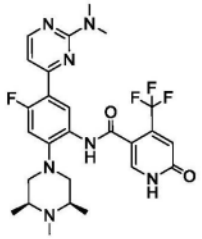
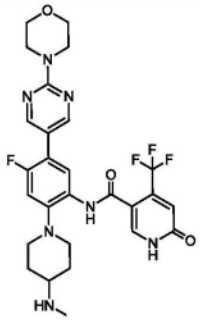
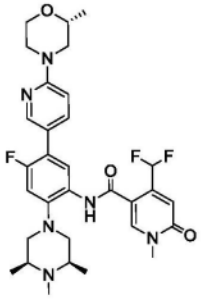
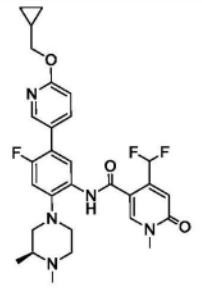
[4342]

528		N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00405
529		4-氟-N-[4-氟-5-(4-哌嗪-1-基苯基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00292
530		4-氟-N-[4-氟-5-(6-哌嗪-1-基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00216
531		N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺	0.00106
532		N-(环丙基甲基)-4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺	0.000694

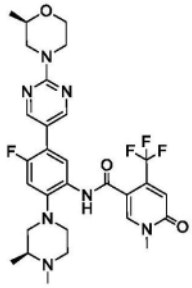
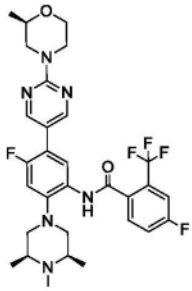
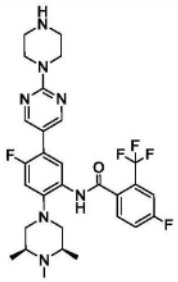
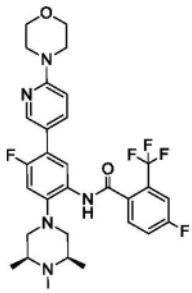
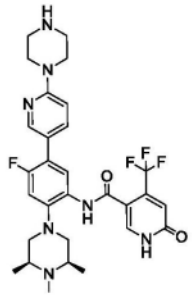
[4343]

533		N-环己基-4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺	0.00198
534		N-环己基-4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-甲基-1,3-噻唑-2-甲酰胺	0.00131
535		N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0028
536		N-[4-氟-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00103
537		N-[5-[2-(环己基氨基)嘧啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000944

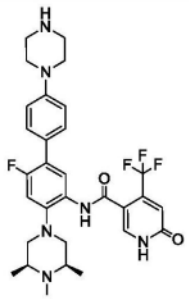
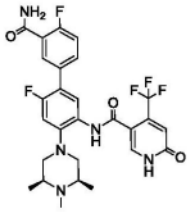
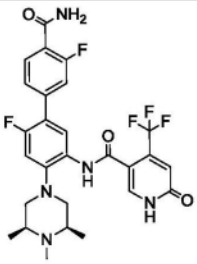
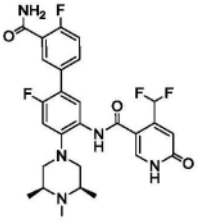
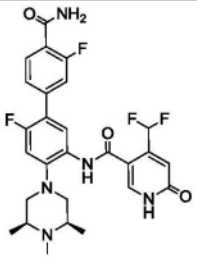
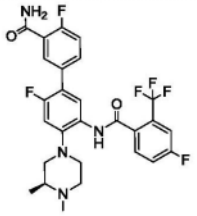
[4344]

538		N-[4-氟-5-[2-(甲基氨基)嘧啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00302
539		N-[5-(2-氰基嘧啶-4-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00256
540		N-[5-[2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0011
541		N-[4-氟-2-[4-(甲基氨基)哌啶-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00744
542		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[6-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]吡啶-3-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00553
543		N-[5-[6-(环丙基甲氧基)吡啶-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00821

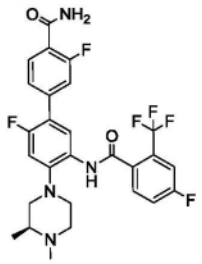
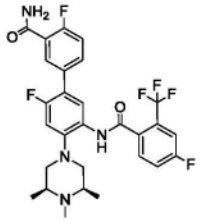
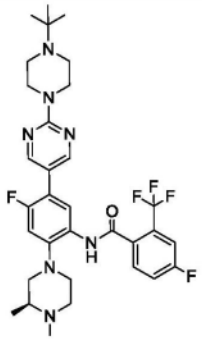
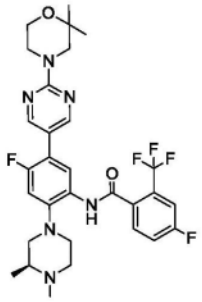
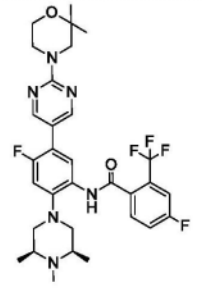
[4345]

544		N-[4-氟-2-[外消旋-(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.0018
545		4-氟-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0034
546		4-氟-N-[4-氟-5-(2-哌嗪-1-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0021
547		4-氟-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.0015
548		N-[4-氟-5-(6-哌嗪-1-基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0005

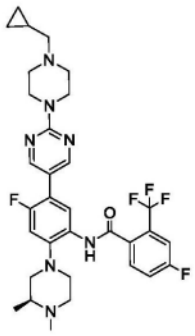
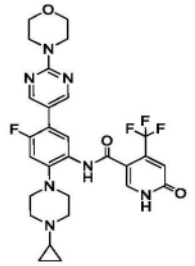
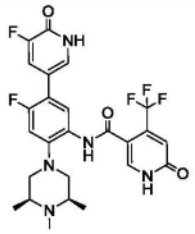
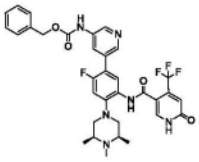
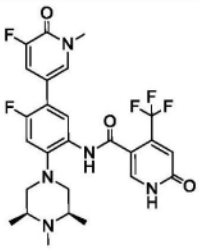
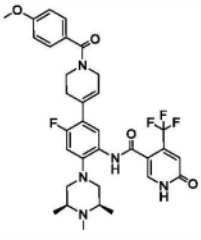
[4346]

549		N-[4-氟-5-(4-哌嗪-1-基苯基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0008
550		N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0025
551		N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0006
552		N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0031
553		N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.001
554		2-氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0053

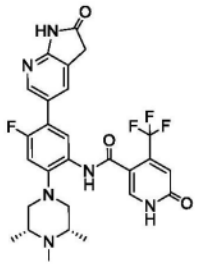
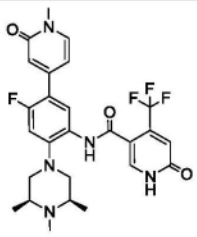
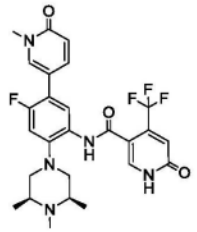
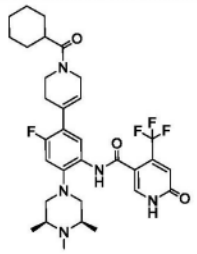
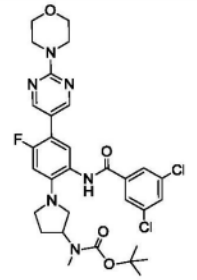
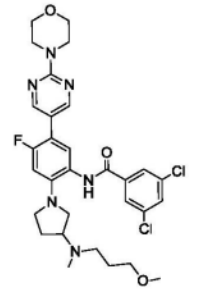
[4347]

555		2-氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00294
556		2-氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0104
557		N-[5-[2-(4-叔丁基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00109
558		N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00378
559		N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00292

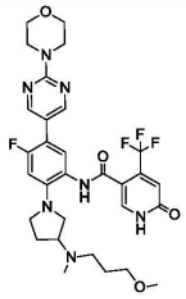
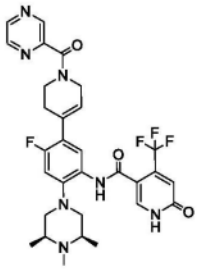
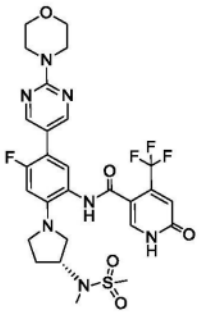
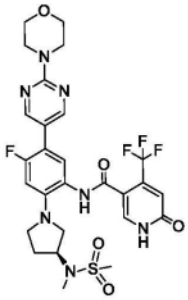
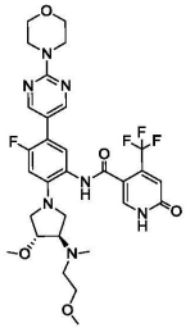
[4348]

560		N-[5-[2-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00112
561		N-[2-(4-环丙基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0235
562		N-[4-氟-5-(5-氟-6-氧-1H-吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000904
563		N-[5-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]吡啶-3-基]氨基甲酸苄酯	0.00332
564		N-[4-氟-5-(5-氟-1-甲基-6-氧代吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00152
565		N-[4-氟-5-[1-(4-甲氧基苯甲酰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000943

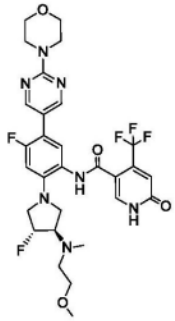
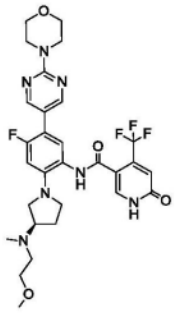
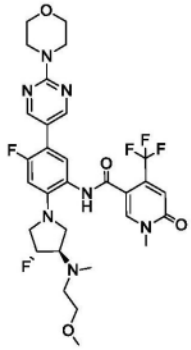
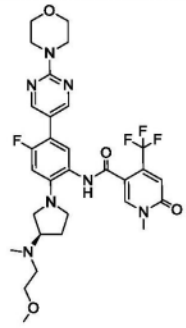
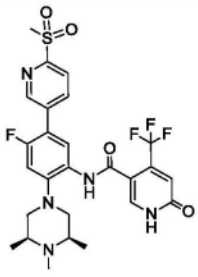
[4349]

566		N-[4-氟-5-(2-氧-1,3-二氢吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000896
567		N-[4-氟-5-(1-甲基-2-氧代吡啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00118
568		N-[4-氟-5-(1-甲基-6-氧代吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00458
569		N-[5-[1-(环己烷羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00199
570		N-[1-[2-[(3,5-二氯苯甲酰基)氨基]-5-氟-4-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]吡咯烷-3-基]-N-甲基氨基甲酸叔丁酯	-
571		3,5-二氯-N-[4-氟-2-[3-[3-甲氧基丙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]苯甲酰胺	-

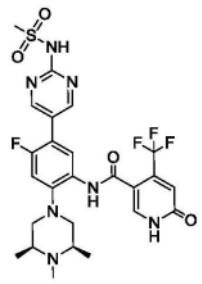
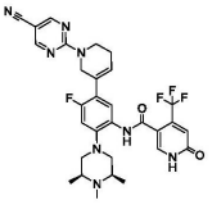
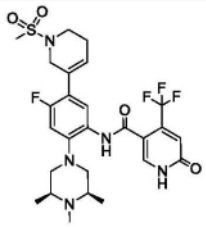
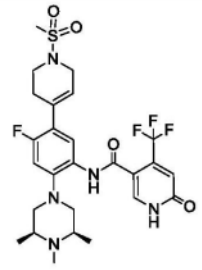
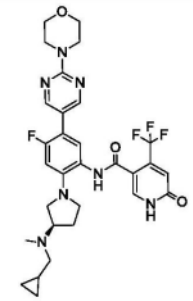
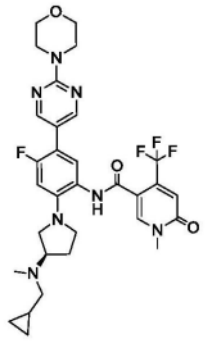
[4350]

572		N-[4-氟-2-[3-[3-甲氧基丙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.113
573		N-[4-氟-5-[1-(吡嗪-2-羰基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00219
574		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-[甲基(甲基磺酰基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
575		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-[甲基(甲基磺酰基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
576		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,4R)-3-甲氧基-4-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-

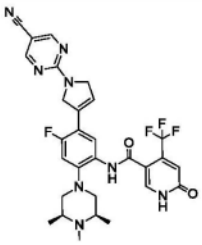
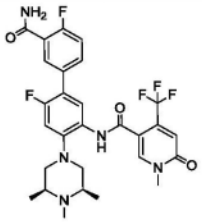
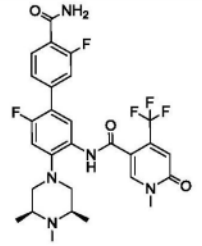
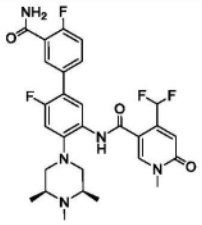
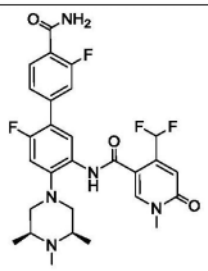
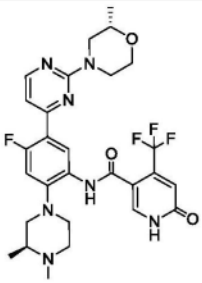
[4351]

577		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,4R)-3-氟-4-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	-
578		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0169
579		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,4R)-3-氟-4-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	-
580		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-[2-甲氧基乙基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	-
581		N-[4-氟-5-(6-甲基磺酰基吡啶-3-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000768

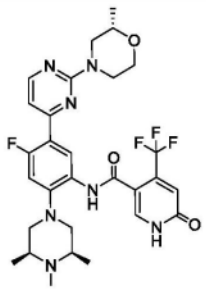
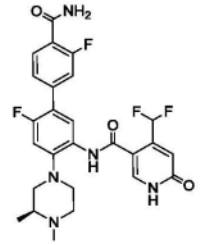
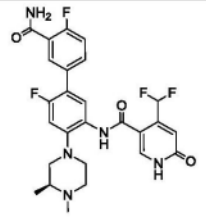
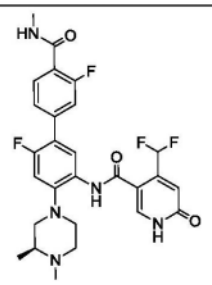
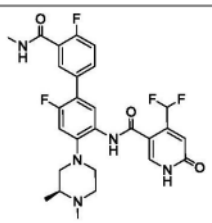
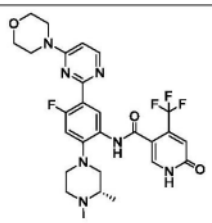
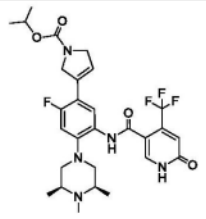
[4352]

582		N-[4-氟-5-[2-(甲磺酰胺)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00578
583		N-[5-[1-(5-氰基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000877
584		N-[4-氟-5-(1-甲基磺酰基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00121
585		N-[4-氟-5-(1-甲基磺酰基-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000829
586		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-[环丙基甲基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0155
587		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3-[环丙基甲基(甲基)氨基]吡咯烷-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.253

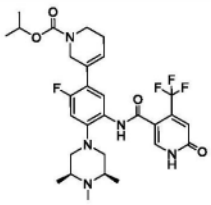
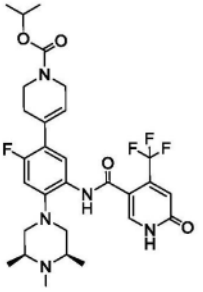
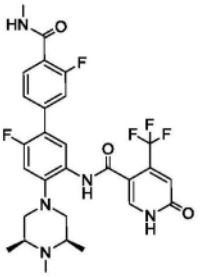
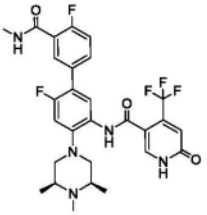
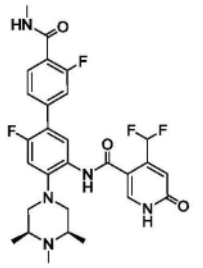
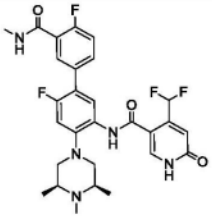
[4353]

588		N-[5-[1-(5-氰基嘧啶-2-基)-2,5-二氢吡咯烷-3-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00172
589		N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00746
590		N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00332
591		N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.0155
592		N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.0068
593		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000737

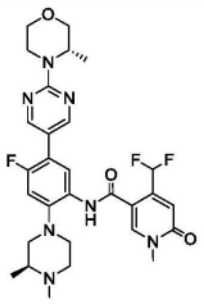
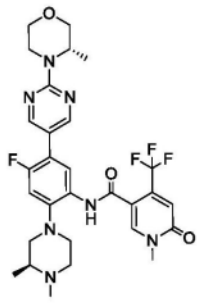
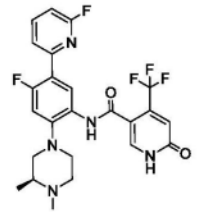
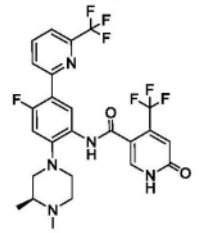
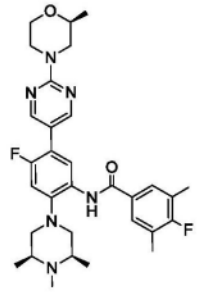
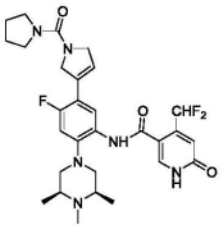
[4354]

594		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000712
595		N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00118
596		N-[5-(3-氨基甲酰基-4-氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00403
597		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000711
598		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[4-氟-3-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00151
599		N-[4-氟-5-(4-吗啉-4-基嘧啶-2-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00418
600		3-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,5-二氢吡咯-1-羧酸丙-2-酯	0.000779

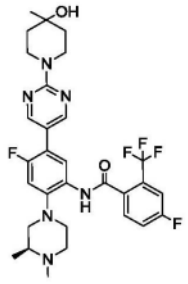
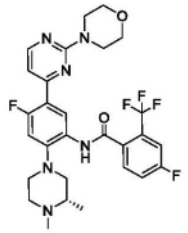
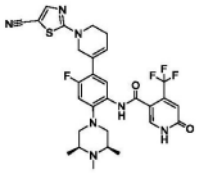
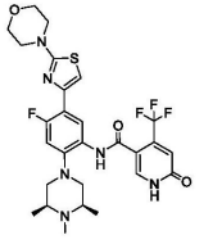
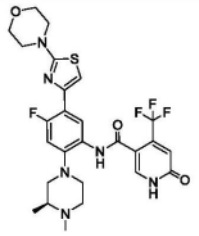
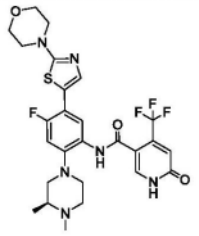
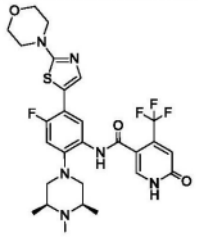
[4355]

601		5-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯	0.000271
602		4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯	0.000475
603		N-[4-氟-5-[3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00109
604		N-[4-氟-5-[4-氟-3-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00171
605		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0006
606		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[4-氟-3-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00186

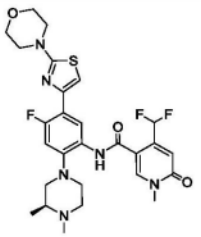
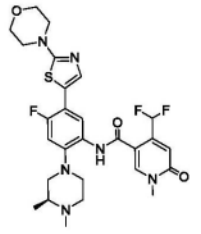
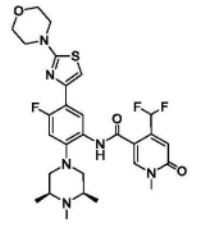
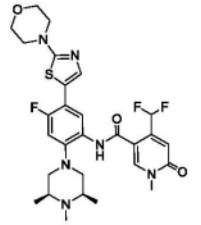
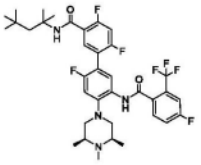
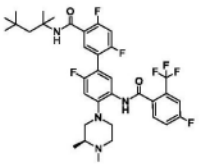
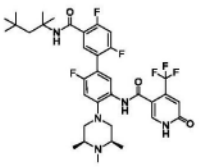
[4356]

607		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00153
608		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.000977
609		N-[4-氟-5-(6-氟吡啶-2-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000774
610		N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000552
611		4-氟-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,5-二甲基苯甲酰胺	0.00155
612		4-(二氟甲基)-N-(4-氟-5-(1-(吡咯烷-1-羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.00194

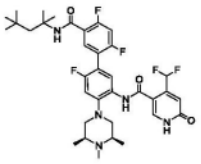
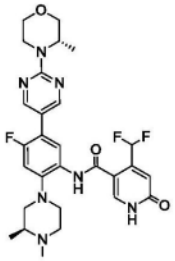
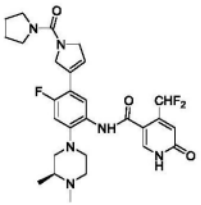
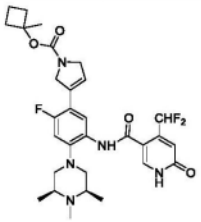
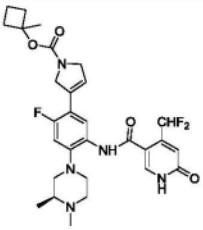
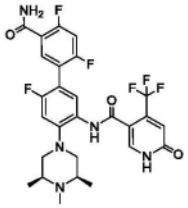
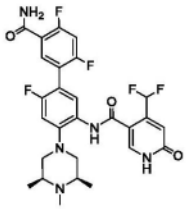
[4357]

613		4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.000922
614		4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.000733
615		N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000375
616		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000748
617		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	000558
618		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00113 0.
619		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.000948

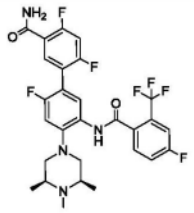
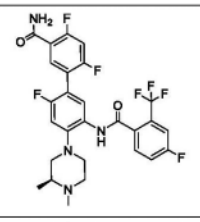
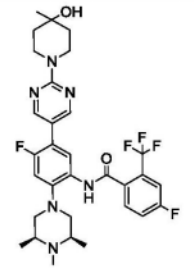
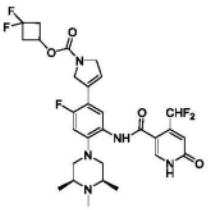
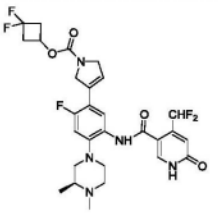
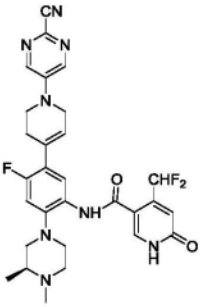
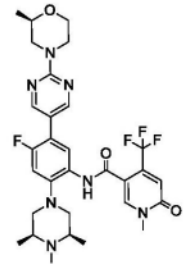
[4358]

620		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00419
621		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00484
622		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00515
623		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基-1,3-噻唑-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00557
624		2,4-二氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)苯甲酰胺	–
625		2,4-二氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)苯甲酰胺	0.172
626		N-[5-[2,4-二氟-5-(2,4,4-三甲基戊-2-基氨基甲酰基)苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00524

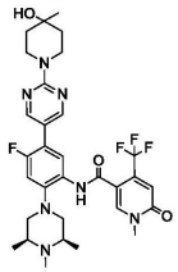
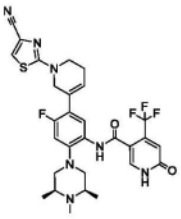
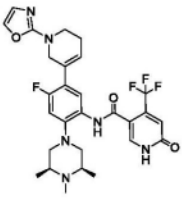
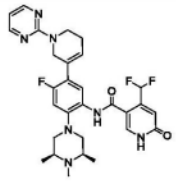
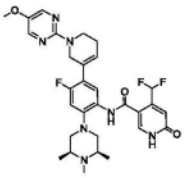
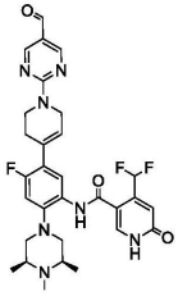
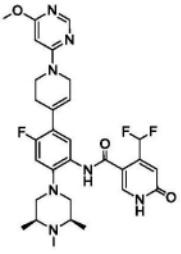
[4359]

627		4-(二氟甲基)-N-[5-[2,4-二氟-5-(2,4,4-三甲基戊-2-基氨基甲酰基)苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0233
628		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00125
629		(S)-4-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(1-(吡咯烷-1-羰基)-2,5-二氢-1H-吡咯烷-3-基)苯基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.00222
630		3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸 1-甲基环丁酯	0.00198
631		(S)-3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸 1-甲基环丁酯	0.00265
632		N-[5-(5-氨基甲酰基-2,4-二氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0114
633		N-[5-(5-氨基甲酰基-2,4-二氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0119

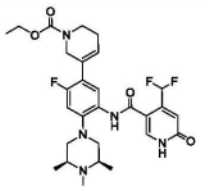
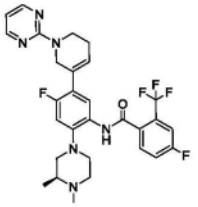
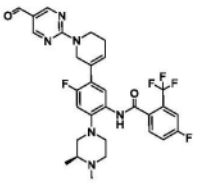
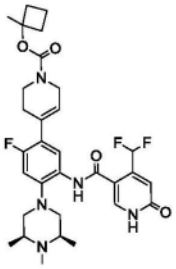
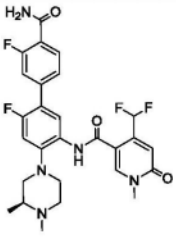
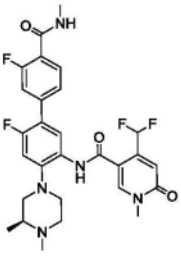
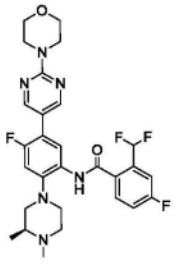
[4360]

634		2,4-二氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0695
635		2,4-二氟-5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0669
636		4-氟-N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00142
637		3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺-2-氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸 3,3-二氟环丁酯	0.00226
638		(S)-3-(5-(4-(二氟甲基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺-4-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-2-氟苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸 3,3-二氟环丁酯	0.00227
639		(S)-N-(5-(1-(2-氰基嘧啶-5-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟苯基)-4-(二氟甲基)-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.00497
640		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00174

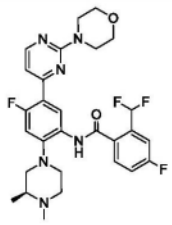
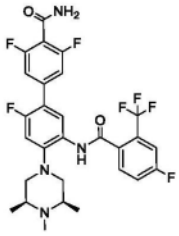
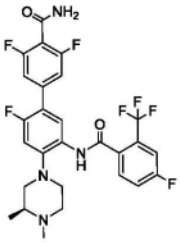
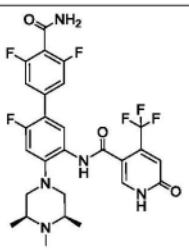
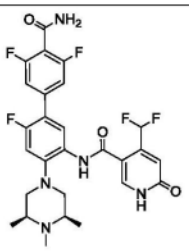
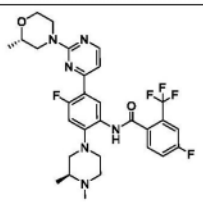
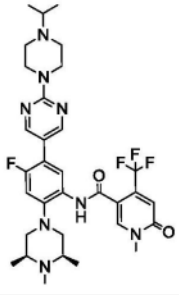
[4361]

641		N-[4-氟-5-[2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00192
642		N-[5-[1-(4-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0013
643		N-[4-氟-5-[1-(1,3-噁唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00126
644		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00132
645		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(5-甲氧基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00141
646		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00141
647		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00159

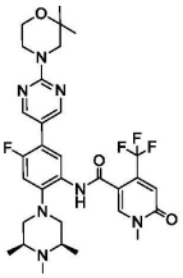
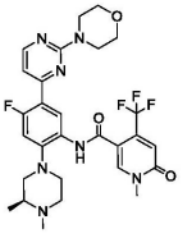
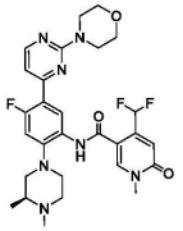
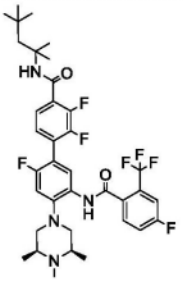
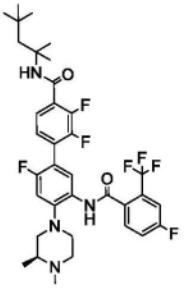
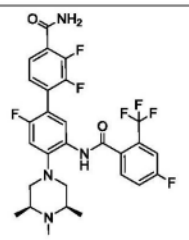
[4362]

648		5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸乙酯	0.00197
649		4-氟-N-[4-氟-5-(1-嘧啶-2-基-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00187
650		4-氟-N-[4-氟-5-[1-(5-甲酰基嘧啶-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00518
651		4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(1-甲基环丁酯)	0.000897
652		N-[5-(4-氨基甲酰基-3-氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00529
653		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[3-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00343
654		2-(二氟甲基)-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	–

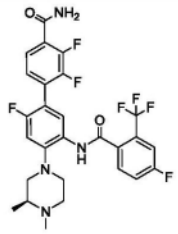
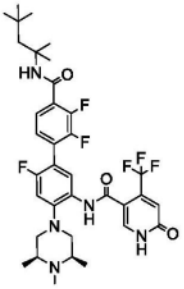
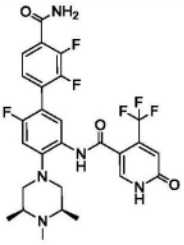
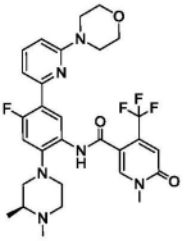
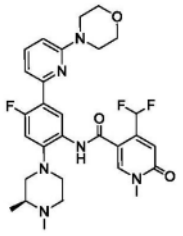
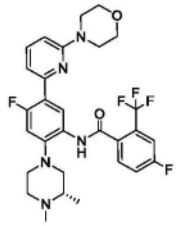
[4363]

655		2-(二氟甲基)-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00106 –
656		2,6-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00544
657		2,6-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00469
658		N-[5-(4-氨基甲酰基-3,5-二氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00188
659		N-[5-(4-氨基甲酰基-3,5-二氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00193
660		4-氟-N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00029
661		N-[4-氟-5-[2-(4-丙-2-基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00323

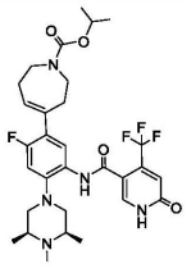
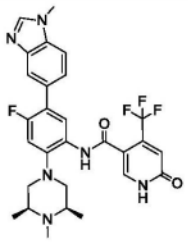
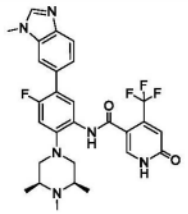
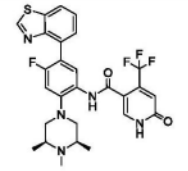
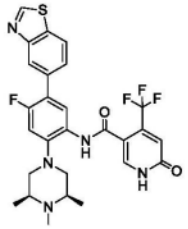
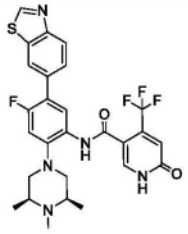
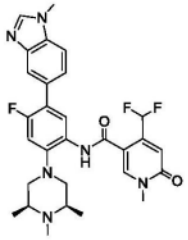
[4364]

662		N-[5-[2-(2,2-二甲基吗啉-4-基)嘧啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00229
663		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.0025
664		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00268
665		2,3-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)苯甲酰胺	0.151
666		2,3-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-N-(2,4,4-三甲基戊-2-基)苯甲酰胺	0.117
667		2,3-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00965

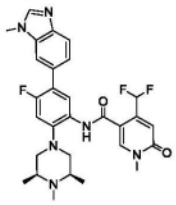
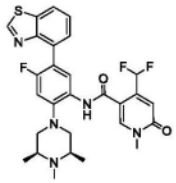
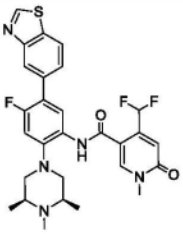
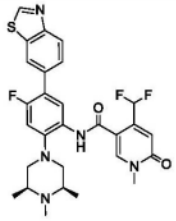
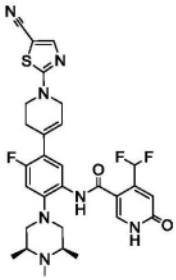
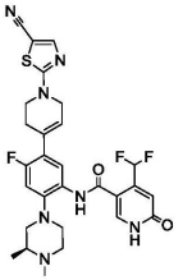
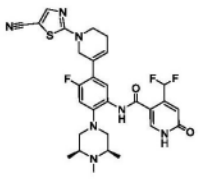
[4365]

668		2,3-二氟-4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.0183
669		N-[5-[2,3-二氟-4-(2,4,4-三甲基戊-2-基氨基甲酰基)苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00971
670		N-[5-(4-氨基甲酰基-2,3-二氟苯基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00385
671		N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00442
672		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00502
673		4-氟-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00318

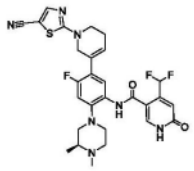
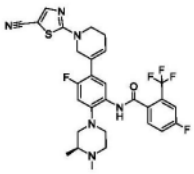
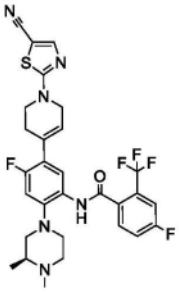
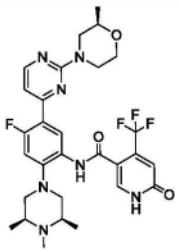
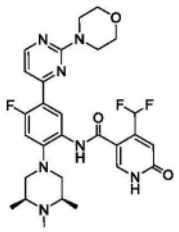
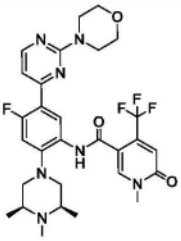
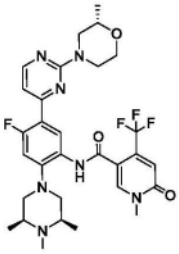
[4366]

674		4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸丙-2-酯	0.00494
675		N-[4-氟-5-(1-甲基苯并咪唑-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00197
676		N-[4-氟-5-(3-甲基苯并咪唑-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00439
677		N-[5-(1,3-苯并噻唑-4-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00529
678		N-[5-(1,3-苯并噻唑-5-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00326
679		N-[5-(1,3-苯并噻唑-6-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00297
680		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(1-甲基苯并咪唑-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.0582

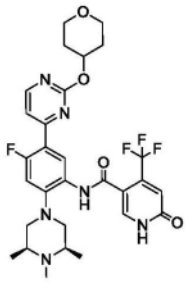
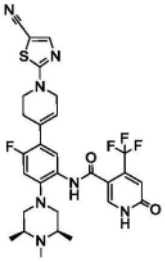
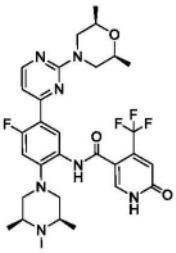
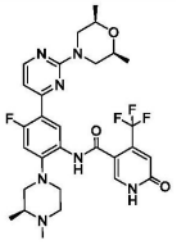
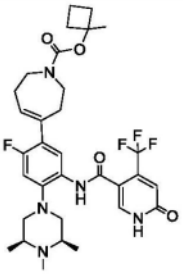
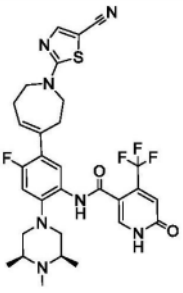
[4367]

681		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(3-甲基苯并咪唑-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.0393
682		N-[5-(1,3-苯并噻唑-4-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.0204
683		N-[5-(1,3-苯并噻唑-5-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.0123
684		N-[5-(1,3-苯并噻唑-6-基)-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00782
685		N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00223
686		N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00199
687		N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00184

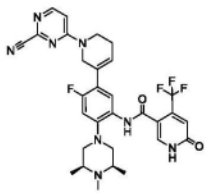
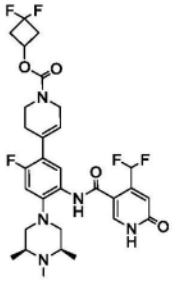
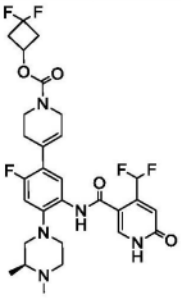
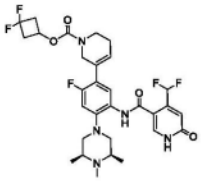
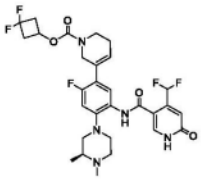
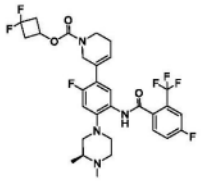
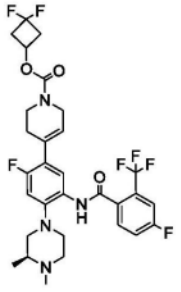
[4368]

688		N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00249
689		N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00628
690		N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00417
691		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00131
692		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.0024
693		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00479
694		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00492

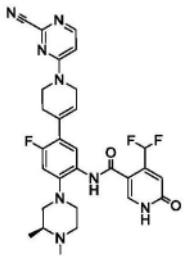
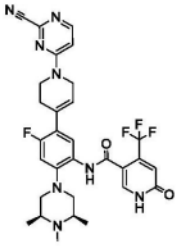
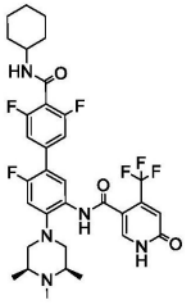
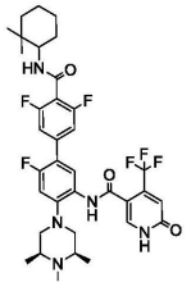
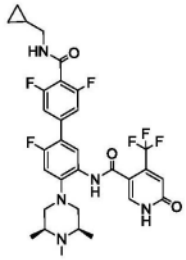
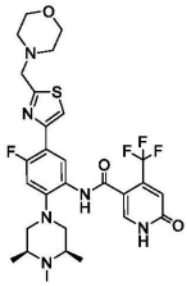
[4369]

695		N-[4-氟-5-[2-(噁烷-4-基氧基)嘧啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00253
696		N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00131
697		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	–
698		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00159
699		4-[2-氟-5-[[6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸(1-甲基环丁酯)	0.0037
700		N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-2,3,6,7-四氢氮杂卓-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00731

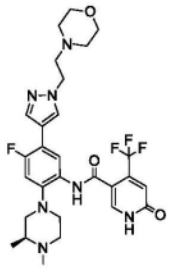
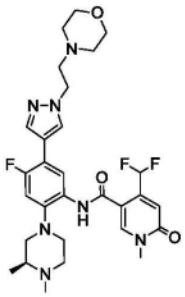
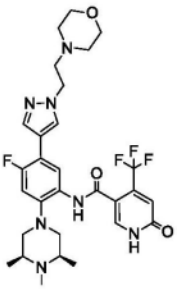
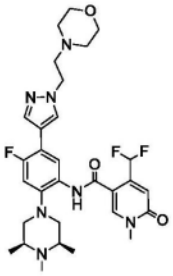
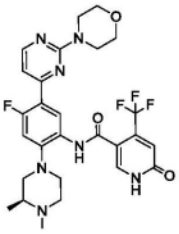
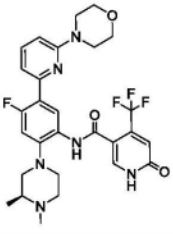
[4370]

701		N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00173
702		4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)	0.00347
703		4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)	0.00103
704		5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)	0.00272
705		5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)	0.00202
706		5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)	0.00381
707		4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)	0.00216

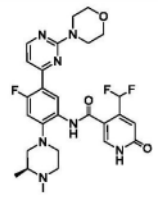
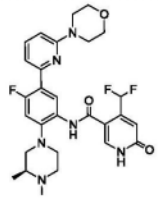
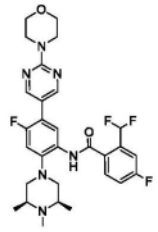
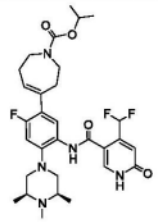
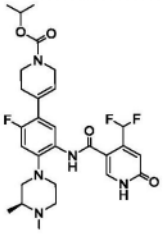
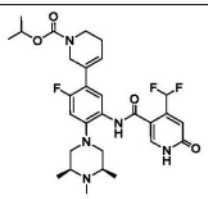
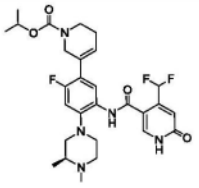
[4371]

708		N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00058 –
709		N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00072 –
710		N-[5-[4-(环己基氨基甲酰基)-3,5-二氟苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00203 –
711		N-[5-[4-[(2,2-二甲基环己基)氨基甲酰基]-3,5-二氟苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00317 –
712		N-[5-[4-(环丙基甲基氨基甲酰基)-3,5-二氟苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00223
713		N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00259

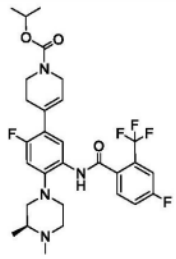
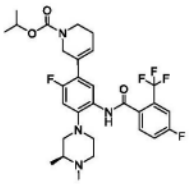
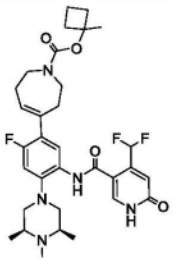
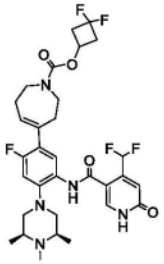
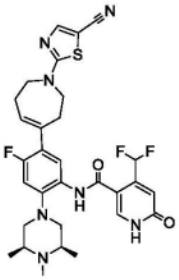
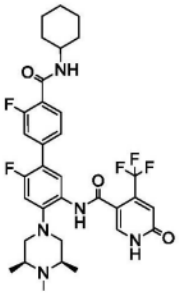
[4372]

714		N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00276
715		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.01092
716		N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00242
717		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[1-(2-吗啉-4-基乙基)吡唑-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.02157
718		N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00109
719		N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00118

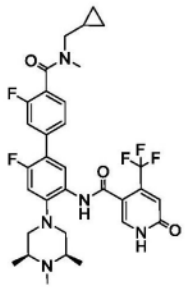
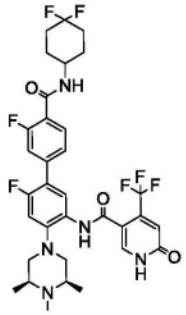
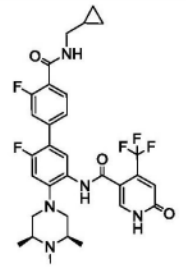
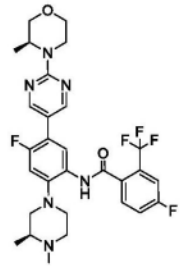
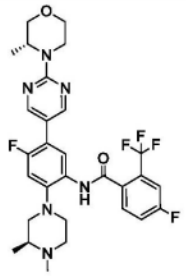
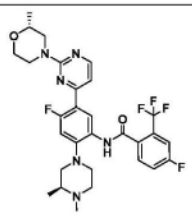
[4373]

720		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00131
721		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(6-吗啉-4-基吡啶-2-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00162
722		2-(二氟甲基)-4-氟-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-5-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]苯甲酰胺	0.00136
723		4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸丙-2-酯	0.00312
724		4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯	0.00282
725		5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯	0.00159
726		5-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯	0.0021

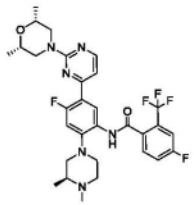
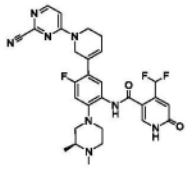
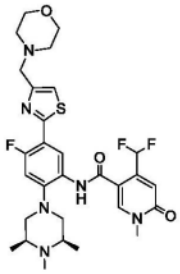
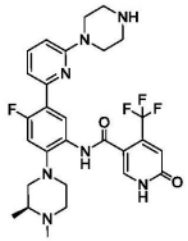
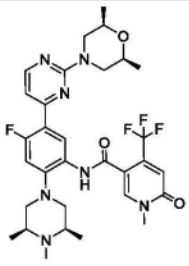
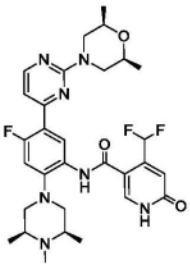
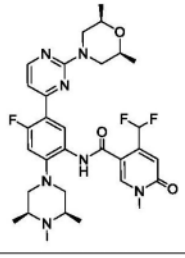
[4374]

727		4-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯	0.00246
728		5-[2-氟-5-[[4-氟-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基]-4-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸丙-2-酯	0.00355
729		4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸(1-甲基环丁酯)	0.00311
730		4-[5-[[4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-羰基]氨基]-2-氟-4-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-2,3,6,7-四氢氮杂卓-1-羧酸(3,3-二氟环丁酯)	0.00799
731		N-[5-[1-(5-氰基-1,3-噻唑-2-基)-2,3,6,7-四氢氮杂卓-4-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00761
732		N-[5-[4-(环己基氨基甲酰基)-3-氟苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00276

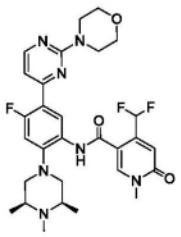
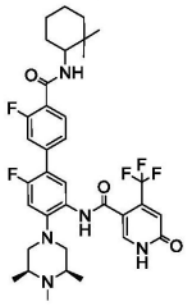
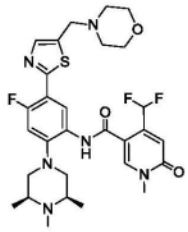
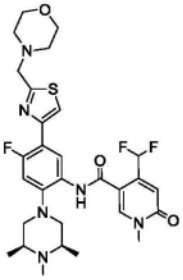
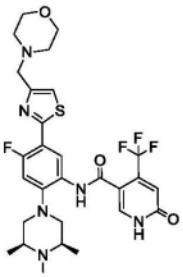
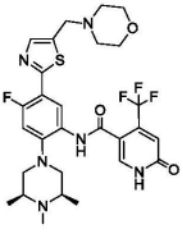
[4375]

733		N-[5-[4-[环丙基甲基(甲基)氨基甲酰基]-3-氟苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00129
734		N-[5-[4-[(4,4-二氟环己基)氨基甲酰基]-3-氟苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00413
735		N-[5-[4-(环丙基甲基氨基甲酰基)-3-氟苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00423
736		4-氟-N-[4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00029
737		4-氟-N-[4-氟-2-[外消旋-(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(3R)-3-甲基吗啉-4-基]嘧啶-5-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.00461
738		4-氟-N-[4-氟-2-[外消旋-(3S)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]-5-[2-[外消旋-(2R)-2-甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.004

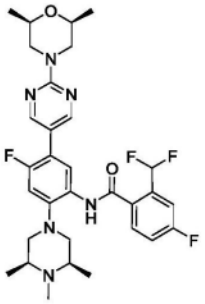
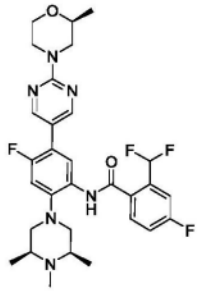
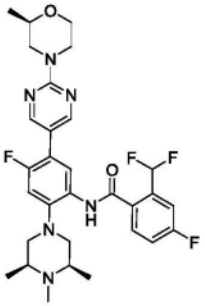
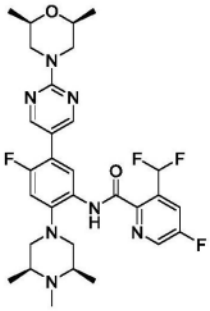
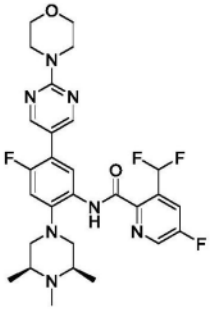
[4376]

739		4-氟-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-2-(三氟甲基)苯甲酰胺	0.003
740		N-[5-[1-(2-氰基嘧啶-4-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-5-基]-4-氟-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-4-(二氟甲基)-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00447
741		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[4-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.00675
742		N-[4-氟-5-(6-哌嗪-1-基吡啶-2-基)-2-[外消旋-(3R)-3,4-二甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00287
743		N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲酰胺	0.00522
744		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[外消旋-(3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00276
745		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-[外消旋-(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]嘧啶-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.0056

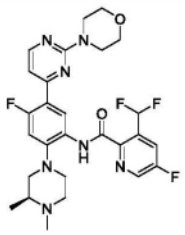
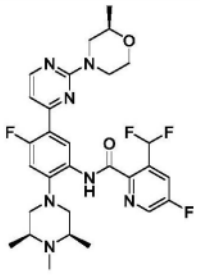
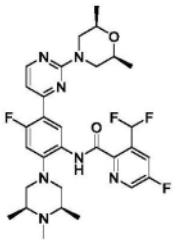
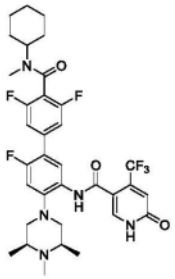
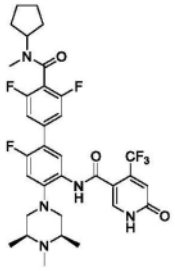
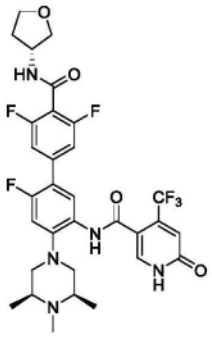
[4377]

746		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-(2-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	13565
747		N-[5-[4-[(2,2-二甲基环己基)氨基甲酰基]-3-氟苯基]-4-氟-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00485
748		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.05181
749		4-(二氟甲基)-N-[4-氟-5-[2-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-4-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-1-甲基-6-氧代吡啶-3-甲酰胺	0.01061
750		N-[4-氟-5-[4-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00171
751		N-[4-氟-5-[5-(吗啉-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-2-[外消旋-(3R,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基]苯基]-6-氧-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺	0.00827

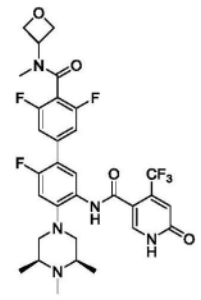
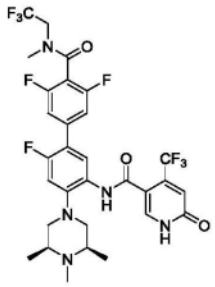
[4378]

752		2-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-4-氟苯甲酰胺	———
753		2-(二氟甲基)-4-氟-N-(4-氟-5-(2-((S)-2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)苯甲酰胺	———
754		2-(二氟甲基)-4-氟-N-(4-氟-5-(2-((R)-2-甲基吗啉)嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)苯甲酰胺	-
755		3-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-5-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-氟吡啶酰胺	-
756		3-(二氟甲基)-5-氟-N-(4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-5-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶酰胺	-

[4379]

757		(S)-3-(二氟甲基)-N-(2-(3,4-二甲基哌嗪-1-基)-4-氟-5-(2-吗啉代嘧啶-4-基)苯基)-5-氟吡啶酰胺	-
758		3-(二氟甲基)-5-氟-N-(4-氟-5-(2-((R)-2-甲基吗啉)嘧啶-4-基)-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)吡啶酰胺	-
759		3-(二氟甲基)-N-(5-(2-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉)嘧啶-4-基)-4-氟-2-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-氟吡啶酰胺	-
760		N-(4'-(环己基(甲基)氨基甲酰基)-3',5',6-三氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.002
761		N-(4'-(环戊基(甲基)氨基甲酰基)-3',5',6-三氟-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-6-氧-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.002
762		6-氧-N-(3',5',6-三氟-4'-(((R)-四氢呋喃-3-基)氨基甲酰基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.0009

[4380]

763		6-氧-N-(3',5',6-三氟-4'-(甲基(氧杂环丁-3-基)氨基甲酰基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	0.0007
764		6-氧-N-(3',5',6-三氟-4'-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)-4-((3S,5R)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-4-(三氟甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺	-

[4381] 表2:本申请的示例性化合物在体外甲基转移酶测定中的抑制活性(MLL1-WRAD2测定)。

[4382]

实施例编号	WDR5 结合亲和力 (K_D, μM)	体外MLL1活性 (IC_{50}, μM)	停留时间(t, 分钟)
1	0.084	15	1.36
2	0.011	2.71	4.62
3	0.002	0.272	26.50
4	0.004	0.82	12.94
5	0.033	1.31	6.76
6	0.003	0.885	14.2
7	0.00006	0.054	299.22
8	0.0003	0.043	132.28
9	0.005	0.984	11.22
10	0.013	8.36	8.23
11	0.005	0.993	17.29
12	0.005	2.07	14.66
13	0.004	9.53	7.51
14	0.005	1.49	13.26
15	0.026	19	1.59
16	0.002	0.467	22.61
17	0.006	2.07	16.20
18	0.009	9.83	4.05
19	0.004	3.67	9.29
20	0.002	0.213	14.93

[4383]

21	0.0009	0.272	54.29
22	0.0076	6.65	6.49
23	0.017	>30	1.61
24	0.076	>30	1.68
25	0.009	3.34	12.98
26	0.043	>30	1.82
27	0.294	NT	ND
28	0.002	2.74	72.78
29	0.0009	0.182	66.40
30	0.003	1.0	13.65
31	0.001	0.075	31.69
32	0.0004	0.111	56.31
33	0.0005	1.01	39.78
34	0.0001	0.036	114.16
35	0.003	0.620	20.20
36	0.002	0.316	39.78
37	0.0002	0.106	55.93
38	0.004	9.85	2.04
39	0.0003	0.174	69.44
40	0.008	0.774	5.52
41	0.009	4.91	5.39
42	0.009	NT	3.45
43	0.020	15.7	1.35
44	0.005	1.64	7.4
45	0.009	0.78	3.09
46	0.005	2.29	6.96
47	0.019	19.6	4.82
48	0.015	11.2	2.88
49	0.014	17.7	3.38
50	0.012	9.41	1.37
51	0.007	0.478	25.84
52	0.006	1.28	17.25
53	0.006	1.49	7.65
54	0.051	26.7	0.53
55	0.052	NT	0.63
56	0.019	0.864	2.32
57	0.030	9.50	1.26

[4384]

58	0.004	1.57	11.52

[4385] 表3:本申请的示例性化合物的细胞内H3K4二甲基化。

[4386]

化合物ID	T24细胞中的体外全细胞效力, H3K4Me2 (IC_{50}, μM)
3	0.882
6	1.07
7	0.166
8	0.144
39	0.626

[4387] 表4:本申请的示例性化合物在MV-411细胞中的全细胞效力。

[4388]

实施例编号	MV-411细胞中的体外全细胞效力, (IC_{50}, μM)
1	NT
2	2.25
3	0.749
4	0.574
5	0.881
6	0.828
7	0.051
8	0.044
9	0.507
10	>10
11	1.27
12	0.929
13	>10
14	1.524
15	>10
16	0.844
17	NT
18	NT
19	NT
20	0.604
21	0.271
22	5.266
23	>10
24	>10
25	>10
26	>10
27	NT
28	2.76
29	0.045
30	0.21
31	0.571
32	0.067

[4389]

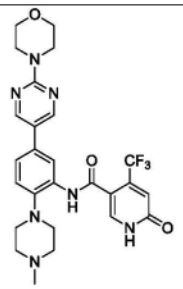
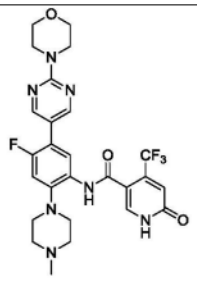
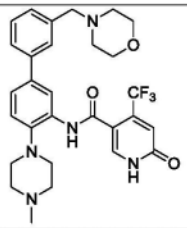
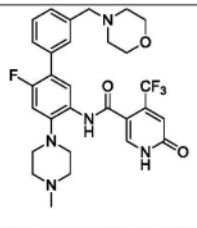
33	0.072
34	0.038
35	0.669
36	0.85
37	0.054
38	4.07
39	0.213
40	>10
41	0.213
42	0.428
43	NT
44	NT
45	0.491
46	2.90
47	NT
48	>10
49	>10
50	2.895
51	0.389
52	>10
53	>10
54	NT
55	0.389
56	0.435
57	NT
58	1.47
63	0.206
64	0.366
90	0.120
91	0.257
92	0.071
93	0.048
161	0.028
197	0.044
201	0.113
202	0.020
216	0.388
221	0.120
245	0.125
247	0.854
248	0.137
274	0.075
279	0.118
334	0.031
341	0.052
348	0.042
378	0.020
383	0.149
395	0.031

[4390]

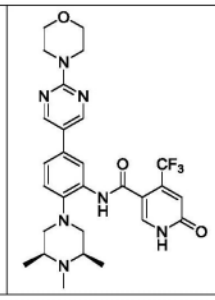
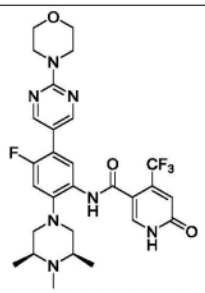
398	0.044
401	0.030
410	0.063
413	0.057
414	0.008
415	0.017
418	0.070
430	0.049
451	0.092
452	0.062
456	0.089
464	0.049
465	0.100
470	0.056
471	0.078
472	0.104
473	0.032
483	0.024
508	0.073
521	0.068
532	0.022
540	0.027
593	0.014
594	0.019
600	0.052
617	0.036

[4391] 表5:A上的氟取代对停留时间(t)和MLL1抑制的影响:

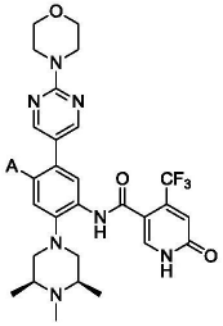
[4392]

化合物编号	结构	测定结果	化合物编号	化合物	测定结果
56		K_D (SPR) = 0.0175 μM τ = 1.8 分钟 IC_{50} (HMT) = 0.86 μM	3		K_D (SPR) = 0.0015 μM τ = 26 分钟 IC_{50} (MLL1) = 0.38 μM
57		K_D (SPR) = 0.036 μM τ = 0.78 分钟 IC_{50} (HMT) = 9.5 μM	2		K_D (SPR) = 0.011 μM τ = 4.6 分钟 IC_{50} (MLL1) = 2.71 μM

[4393]

58		K_D (SPR) = 0.0035 μM τ = 11.5 分钟 IC_{50} (HMT) = 1.57 μM	8		K_D (SPR) = 0.000323 μM τ = 132 分钟 IC_{50} (MLL1) = 0.043 μM

[4394] 表6:A上的不同取代基对停留时间(t)和MLL1抑制的影响:

[4395] 

[4396]

实施例编号	A	SPR Kd (nM)	T (分钟)
8	F	<0.5	>100
58	H	3.5	11.5
82	Cl	10	6.7
591	CH_3	26	17.4
592	CF_3	>10000	ND
593	OCH_3	>200	ND

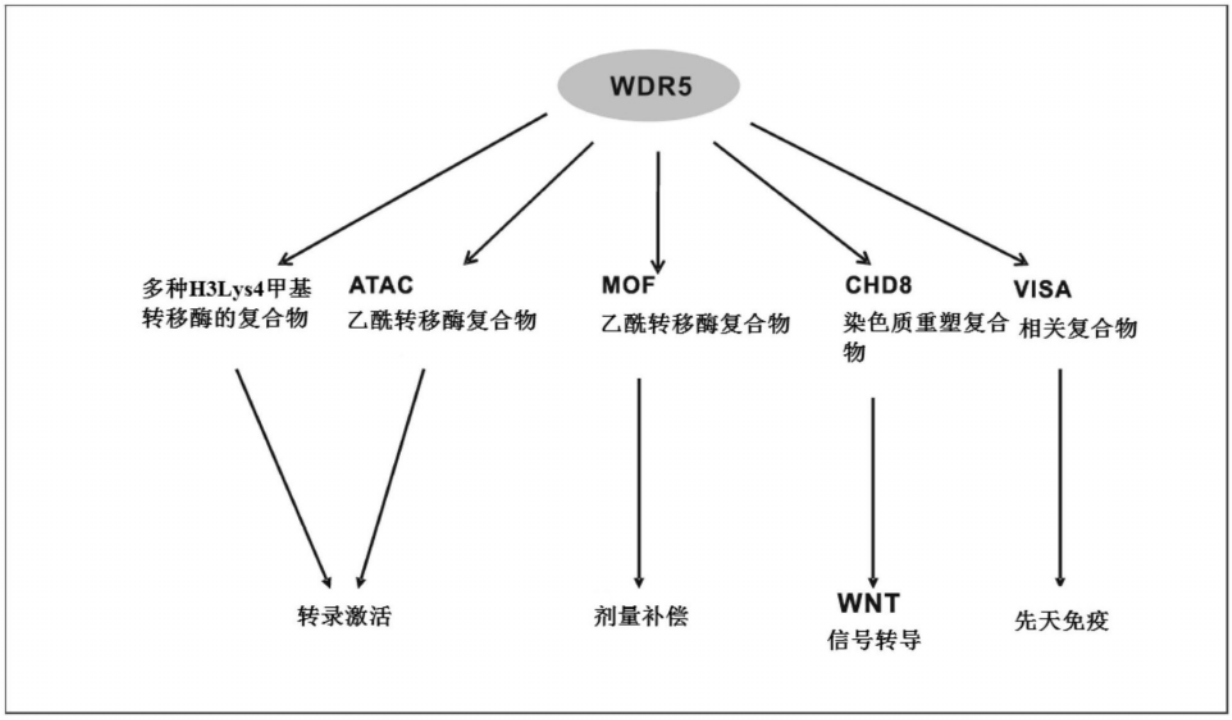

WDR5
多种H3Lys4甲基转移酶的复合物
ATAC
乙酰转移酶复合物
MOF
乙酰转移酶复合物
CHD8
染色质重塑复合物
VISA
相关复合物
转录激活
剂量补偿
WNT
信号转导
先天免疫

图1