

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102964294 A

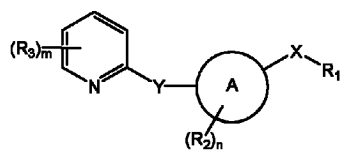
(43) 申请公布日 2013. 03. 13

(21) 申请号 201210105459. 9	C07D 401/14 (2006. 01)
(22) 申请日 2005. 09. 02	C07D 405/06 (2006. 01)
(30) 优先权数据	C07D 405/10 (2006. 01)
60/607, 367 2004. 09. 02 US	C07D 405/12 (2006. 01)
(62) 分案原申请数据	C07D 405/14 (2006. 01)
200580037734. 6 2005. 09. 02	C07D 409/04 (2006. 01)
(71) 申请人 遗传技术研究公司	C07D 409/06 (2006. 01)
地址 美国加利福尼亚	C07D 409/12 (2006. 01)
申请人 库里斯公司	C07D 409/14 (2006. 01)
(72) 发明人 珍妮特·甘兹纳尔 丹尼尔·萨瑟林	C07D 413/06 (2006. 01)
马克·斯坦利 鲍凉	C07D 413/10 (2006. 01)
乔吉特·卡斯塔涅多	C07D 413/12 (2006. 01)
丽贝卡·拉隆德 王淑梅	C07D 413/14 (2006. 01)
马克·雷诺兹 斯科特·萨维奇	C07D 417/04 (2006. 01)
金伯利·梅尔斯凯 迈克尔·迪纳	C07D 417/06 (2006. 01)
(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司	C07D 417/10 (2006. 01)
72002	C07D 417/12 (2006. 01)
代理人 张晓威	C07D 417/14 (2006. 01)
(51) Int. Cl.	A61K 31/44 (2006. 01)
C07D 213/40 (2006. 01)	A61K 31/4418 (2006. 01)
C07D 213/64 (2006. 01)	A61K 31/4436 (2006. 01)
C07D 213/70 (2006. 01)	A61K 31/4439 (2006. 01)
C07D 213/71 (2006. 01)	A61K 31/444 (2006. 01)
C07D 213/74 (2006. 01)	A61K 31/496 (2006. 01)
C07D 213/75 (2006. 01)	A61K 31/497 (2006. 01)
C07D 401/04 (2006. 01)	A61K 31/506 (2006. 01)
C07D 401/06 (2006. 01)	A61K 31/5377 (2006. 01)
C07D 401/12 (2006. 01)	A61P 35/00 (2006. 01)

权利要求书 6 页 说明书 188 页

(54) 发明名称 Hedgehog 信号转导的吡啶基抑制剂 R₁、R₂、R₃、R₄和 n 如本文所述。

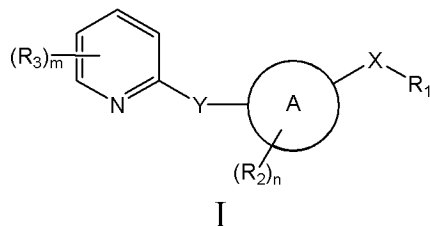
(57) 摘要 本发明提供用作治疗剂用于治疗恶性肿瘤的 hedgehog 信号转导的新的抑制剂, 其中所述化合物具有通式 I 的结构:



其中 A、X、Y、

(I)

1. 式 I 的化合物及其盐和溶剂合物：



其中

A 是碳环或杂环；

X 是亚烷基、 $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})$ 、 $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}_1)\text{C}(\text{O})$ 、 NR_4SO 、 NR_4SO_2 、 $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 、 $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}_4$ 、 NR_4PO 或 $\text{NR}_4\text{PO}(\text{OH})$ ；

Y 不存在或是 CHR_4 、O、S、 SO 、 SO_2 或 NR_4 ；

R_1 选自烷基、碳环或杂环，其各自任选被羟基、卤素、氨基、羧基、脒基、胍基、羰基、硝基、氰基、酰基、烷基、卤代烷基、磺酰基、亚磺酰基、烷氧基、烷硫基、氨基甲酰基、酰氨基、氨磺酰基、磺酰胺、碳环或杂环取代；其中所述氨基、脒基、烷基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、烷氧基、烷硫基、氨基甲酰基、酰氨基、氨磺酰基、磺酰胺、碳环和杂环取代基任选被卤素、卤代烷基、羟基、羧基、羰基或者任选被羟基、羧基、羰基、氨基、卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、烷硫基、磺酰基、亚磺酰基、酰基、碳环或杂环取代的氨基、烷基、烷氧基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、次磷酸酯、碳环或杂环取代；

R_2 是卤素、羟基、烷基、酰基或烷氧基，其中烷基、酰基和烷氧基各自任选被羟基、卤素、氨基、硝基、烷基、酰基、烷基磺酰基或烷氧基取代；

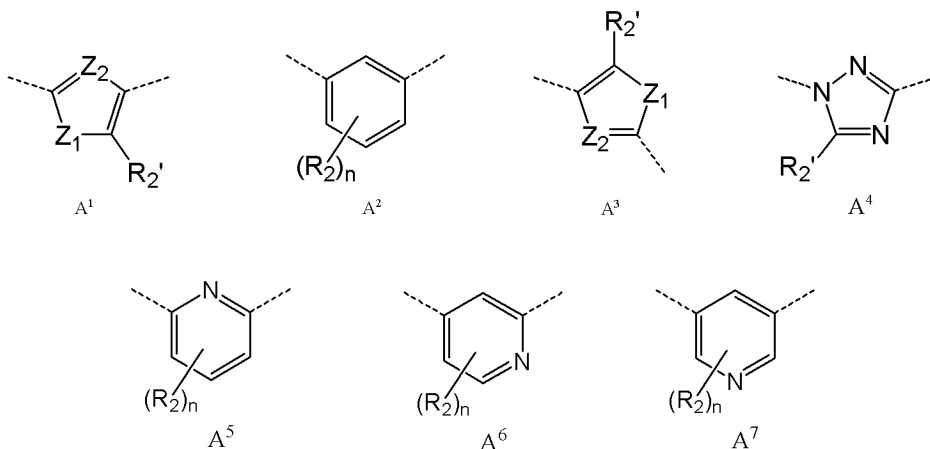
R_3 是卤素、羟基、羧基、烷基、酰基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基硫、亚磺酰基、磺酰基、碳环或杂环，其中烷基、酰基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基硫、亚磺酰基、磺酰基、碳环和杂环各自任选被羟基、卤素、氨基、硝基、烷基、酰基、磺酰基或烷氧基取代；

R_4 是 H 或烷基；

m 是 0-3；

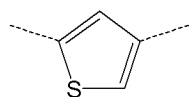
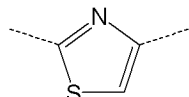
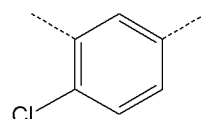
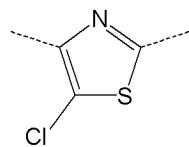
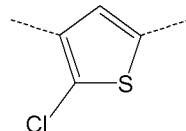
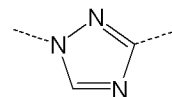
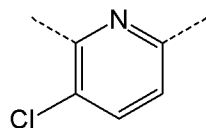
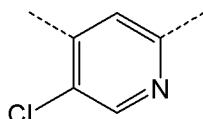
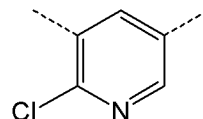
n 是 0-3。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 A 是选自 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 A^5 、 A^6 和 A^7 的环：

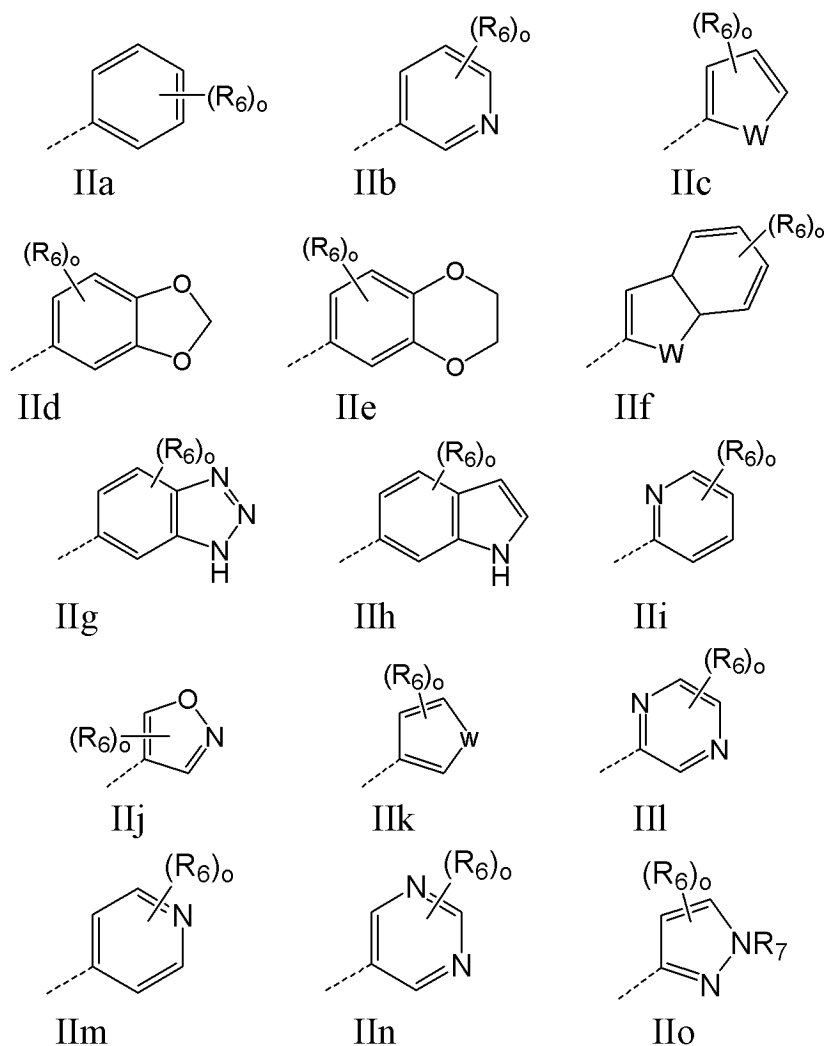


其中 Z_1 是 O、S 或 NR_5 ，其中 R_5 是 H 或烷基； Z_2 是 CH、 CR_2 或 N； R_2 是卤素、羟基、烷基或烷氧基； R_2' 是 H、卤素、羟基、烷基或烷氧基；且 n 是 0-3。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 A 是环 A¹, 其中 Z₁ 是 S, 且 Z₂ 是 CH 或 N。
4. 权利要求 2 的化合物, 其中 A 是环 A²。
5. 权利要求 2 的化合物, 其中 R₂ 或 R₂' 是 Cl。
6. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 是 A^{1a}、A^{1b}、A^{2a}、A^{3a}、A^{3b}、A^{4a}、A^{5a}、A^{6a}、A^{7a} :

A^{1a}A^{1b}A^{2a}A^{3a}A^{3b}A^{4a}A^{5a}A^{6a}A^{7a}。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 NR₄C(O)。
8. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 NR₄SO₂。
9. 权利要求 7 的化合物, 其中 R₄ 是 H 或 Me。
10. 权利要求 9 的化合物, 其中 R₄ 是 H。
11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₃ 是 Me 或 F。
12. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₃ 是 Me, 且 m 是 1 或 2。
13. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₃ 是 F, 且 m 是 1 或 2。
14. 权利要求 1 的化合物, 其中 m 是 0。
15. 权利要求 1 的化合物, 其中 R₁ 选自式 IIa-IIo :



其中

W 是 O、S 或 NR_7 ，其中 R_7 是 H、烷基、酰基、碳环或杂环，其中所述烷基、碳环和杂环各自任选被 1-3 个氨基、卤素、羟基和卤代烷基取代；

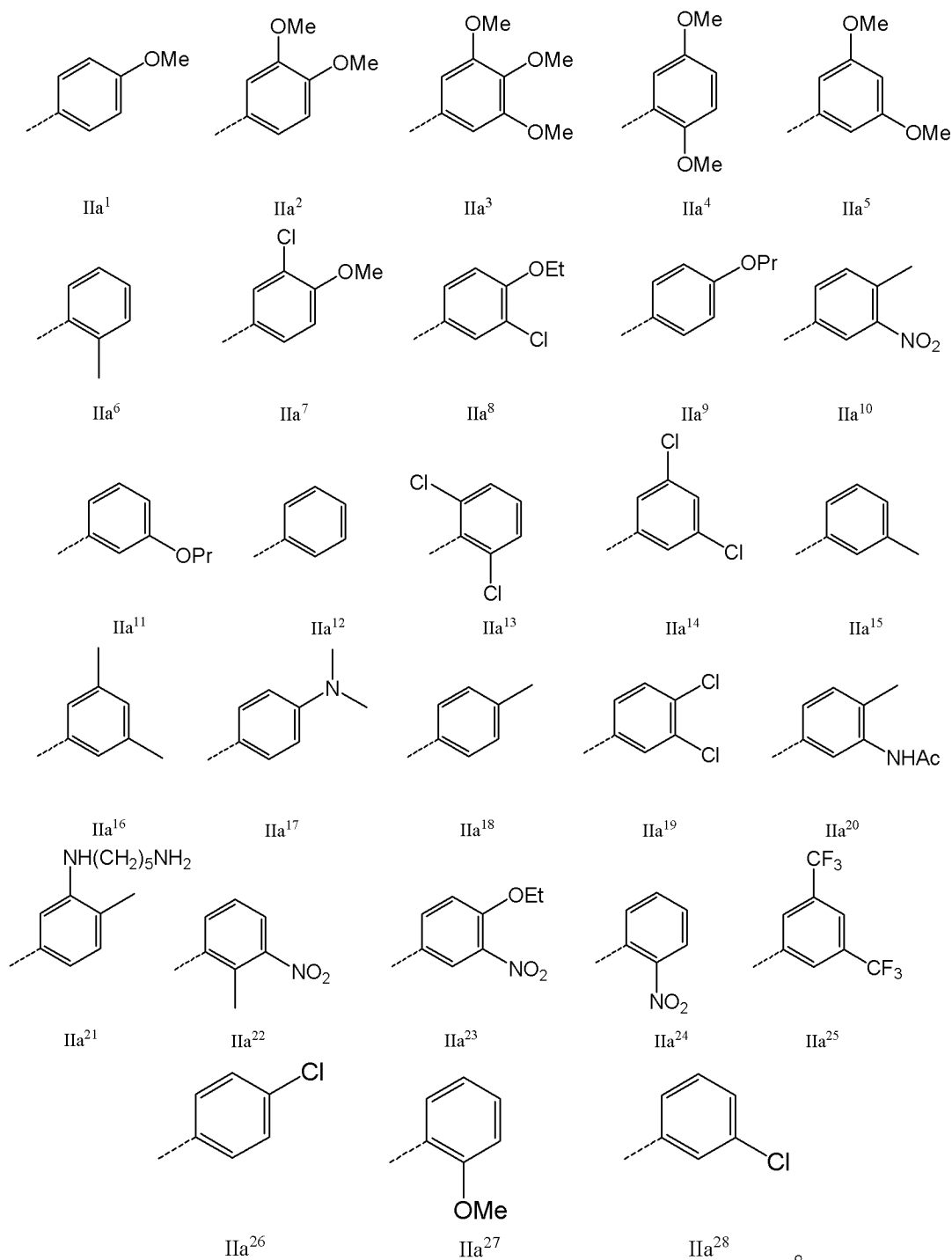
R_6 在每种情况下独立地是羟基、卤素、氨基、羰基、硝基、氰基、酰基、烷基、磺酰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷氧基、烷基氨基甲酰基、烷酰基氨基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰胺、碳环或杂环；其中所述氨基、烷基、羰基、酰基、磺酰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷氧基、烷基氨基甲酰基、烷酰基氨基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰胺、碳环和杂环取代基任选被氨基、卤素、羟基、羰基或者任选被羟基、氨基、卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基或酰基取代的碳环或杂环取代；且

\circ 是 0-3。

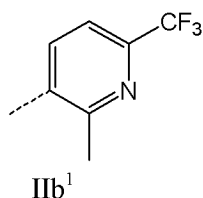
16. 权利要求 15 的化合物，其中 R_1 是式 IIa。

17. 权利要求 16 的化合物，其中 R_6 是烷氧基，且 \circ 是 1 或 2。

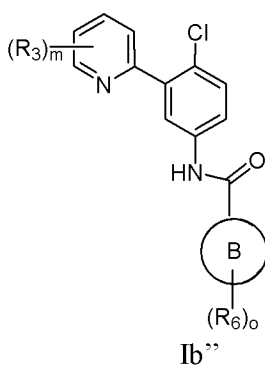
18. 权利要求 16 的化合物，其中 R_1 选自式 IIa¹-IIa²⁸：



19. 权利要求 16 的化合物, 其中 A 是环 A¹ 或 A²。
20. 权利要求 16 的化合物, 其中 A 是环 A^{2a}。
21. 权利要求 16 的化合物, 其中 R₃ 是 Me 或 F。
22. 权利要求 3 的化合物, 其中 m 是 0。
23. 权利要求 3 的化合物, 其中 X 是 NR₄C(O)。
24. 权利要求 15 的化合物, 其中 R₁ 是式 IIb。
25. 权利要求 24 的化合物, 其中 R₆ 是烷基或卤代烷基。
26. 权利要求 24 的化合物, 其中 R₁ 是式 IIb¹ :



27. 权利要求 24 的化合物,其中 A 是环 A¹ 或 A²。
28. 权利要求 24 的化合物,其中 A 是环 A^{2'}。
29. 权利要求 24 的化合物,其中 R₃ 是 H、Me 或 F。
30. 权利要求 24 的化合物,其中 R₃ 是 H。
31. 权利要求 24 的化合物,其中 X 是 NR₄C(O)。
32. 一种组合物,其含有权利要求 1 的化合物和药学可接受的载体。
33. 治疗哺乳动物中的癌症的方法,其包括给予所述哺乳动物有效量的权利要求 1 的化合物。
34. 权利要求 33 的方法,其中所述癌症是基底细胞癌、髓母细胞瘤、胰腺腺癌、小细胞肺癌、乳癌、横纹肌肉瘤、食管癌、胃癌、胆道癌。
35. 抑制哺乳动物中的血管发生的方法,其包括给予所述哺乳动物有效量的权利要求 1 的化合物。
36. 抑制细胞中的 hedgehog 途径信号转导的方法,其包括使所述细胞与有效量的权利要求 1 的化合物接触。
37. 式 Ib'' 的化合物的制备方法



其中

环 B 是碳环或杂环；

R₃ 是卤素、羟基、羧基、烷基、酰基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基硫、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、碳环或杂环,其中烷基、酰基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基硫、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、碳环和杂环各自任选被羟基、卤素、氨基、硝基、烷基、酰基、烷基磺酰基或烷氧基取代；

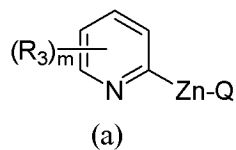
R₆ 在每种情况下独立地是羟基、卤素、氨基、羰基、硝基、氰基、酰基、烷基、磺酰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷氧基、烷基氨基甲酰基、烷酰基氨基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰胺、碳环或杂环；其中所述氨基、烷基、羰基、酰基、磺酰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷氧基、烷基氨基甲酰基、烷酰基氨基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰胺、碳环和杂环取代基任选被氨基、卤素、羟基、羰基或者任选被羟基、氨基、卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基或酰基取代的碳环或杂环取代；

o 是 0-3, 且

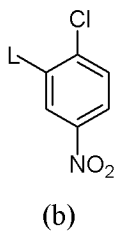
m 是 0-3 ;

所述方法包括 :

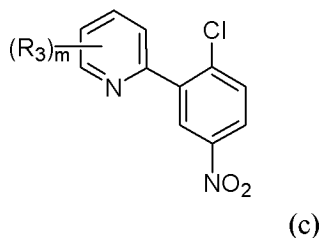
- 使式 (a) 的化合物与式 (b) 的化合物反应, 得到式 (c) 的化合物



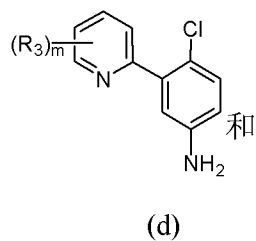
其中 Q 是 Cl、Br 或 I ;



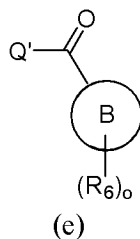
其中 L 是 Br、I 或 OTf ;



- 将所述式 (c) 的化合物还原, 得到式 (d) 的化合物



- 使所述式 (d) 的化合物与式 (e) 的化合物反应, 得到所述式 Ib'' 的化合物



其中 Q' 是卤素、OH、OR, 其中 R 是活化基团。

Hedgehog 信号转导的吡啶基抑制剂

[0001] 本申请是 2005 年 9 月 2 日提交的,发明名称为“Hedgehog 信号转导的吡啶基抑制剂”的中国专利申请 200580037734.6 的分案申请。

[0002] 本申请要求 2004 年 9 月 2 日递交的临时专利申请 60/607,367 的优先权。

发明领域

[0003] 本发明涉及用于哺乳动物中治疗和 / 或预防的有机化合物,具体而言,本发明涉及抑制 hedgehog 信号转导途径并用于治疗高增殖性疾病和血管发生介导的疾病的吡啶基化合物。

背景技术

[0004] Hedgehog(Hh) 蛋白首先在黑腹果蝇中作为与胚胎图式形成有关的体节极性基因被鉴别出来 (Nusslein-Volhard 等, Roux. Arch. Dev. Biol. 193 :267-282(1984))。后来发现有三种果蝇 hedgehog 的直系同源基因 (Sonic、Desert 和 Indian) 在包括鱼类、鸟类和哺乳动物在内的所有脊椎动物中存在。Desert hedgehog(DHh) 主要在睾丸中表达,在小鼠胚胎发育以及成年啮齿动物和人中均有表达;Indian hedgehog(IHh) 与胚胎发生中的骨发育以及成年骨形成有关;而 Sonic hedgehog(SHh) 在发育中的脊椎动物胚胎的脊索和底板中高水平表达。体外外植块测定以及转基因动物中 SHh 的异位表达表明 SHh 在神经管图式形成中发挥关键作用 (Echelard 等,同上.;Ericson 等, Cell 181 :747-56(1995); Marti 等, Nature 375 :322-5(1995);Krauss 等, Cell 75,1432-44(1993);Riddle 等, Cell 75 :1401-16(1993);Roelink 等, Cell 81 :445-55(1995);Hynes 等, Neuron 19 :15-26(1997))。Hh 在四肢 (Krauss 等, Cell 75 :1431-44(1993);Laufer 等, Cell 79, 993-1003(1994))、体节 (Fan 和 Tessier-Lavigne, Cell 79,1175-86(1994);Johnson 等, Cell 79 :1165-73(1994))、肺 (Bellusci 等, Develop. 124 :53-63(1997) 和皮肤 (Oro 等, Science 276 :817-21(1997)) 的发育中也发挥作用。同样, IHh 和 DHh 与骨、肠和生发细胞的发育有关 (Apelqvist 等, Curr. Biol. 7 :801-4(1997);Bellusci 等, Dev. Suppl. 124 :53-63(1997);Bitgood 等, Curr. Biol. 6 :298-304(1996);Roberts 等, Development 121 :3163-74(1995))。

[0005] 人 SHh 作为 45kDa 前体蛋白质被合成,当自身催化裂解时得到对正常 hedgehog 信号转导活性负责的 20kDaN 末端片段和对自身加工活性负责的 25kDa C 末端片段,其中 N 末端与胆固醇基团连接 (Lee, J. J. 等 (1994) Science 266,1528-1536;Bumcrot, D. A. 等 (1995), Mol. Cell Biol. 15,2294-2303;Porter, J. A. 等 (1995) Nature 374,363-366)。N 末端片段由全长前体序列的氨基酸残基 24-197 组成,前体序列通过其 C 末端的胆固醇与膜相联 (Porter, J. A., 等 (1996) Science 274,255-258;Porter, J. A. 等 (1995) Cell 86, 21-34)。胆固醇连接负责 hedgehog 信号的组织定位。

[0006] 认为在细胞表面上 Hh 信号由 12 个跨膜结构域蛋白 Patched(Ptc) (Hooper 和 Scott, Cell 59 :751-65(1989);Nakano 等, Nature 341 :508-13(1989)) 和 G 蛋白偶联样受

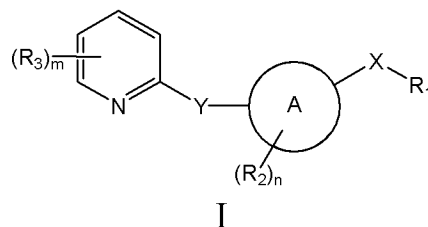
体 Smoothened (Smo) (Alcedo 等, Cell 86 :221-232(1996) ;van den Heuvel and Ingham, Nature 382 :547-551(1996)) 传递。遗传和生物化学证据都支持其中 Ptc 和 Smo 是多组分受体复合物的一部分的受体模型 (Chen 和 Struhl, Cell 87 :553-63(1996) ;Marigo 等, Nature 384 :176-9(1996) ;Stone 等, Nature 384 :129-34(1996))。当 Hh 与 Ptc 结合时, Ptc 对 Smo 的正常抑制作用被解除,使得 Smo 将 Hh 信号转导通过质膜。但是 Ptc 控制 Smo 活性的确切机制还必需被阐明。

[0007] 由 Smo 引发的信号转导级联导致 Gli 转录因子的活化, Gli 转录因子易位进入核中,在这里它们控制靶基因的转录。已证明 Gli 在负反馈回路中影响 Hh 途径抑制剂如 Ptc 和 Hip1 的转录,这表明严格控制 Hh 途径活性是正确的细胞分化和器官形成所需要的。Hh 信号转导途径的活性非受控与恶性肿瘤特别是脑、皮肤和肌肉的恶性肿瘤以及血管发生有关。对此的解释是已证明 Hh 途径在成人中通过激活与细胞周期进程有关的基因例如与 G1-S 转换有关的细胞周期蛋白 D 来调节细胞增殖。此外, SHh 阻断由细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21 介导的细胞周期停滞。Hh 信号转导还通过诱导 EGFR 途径中与增殖有关的组分 (EGF、Her2) 以及 PDGF (PDGF α) 和 VEGF 途径中与血管发生有关的组分而与癌症相关联。已鉴定出在患有以多发性基底细胞癌 (BCC) 为特征的遗传疾病基底细胞痣综合征 (BCNS) 的患者中 Ptc 基因的功能丧失突变。功能障碍的 Ptc 基因突变也与大百分比的散发性基底细胞癌有关 (Chidambaram 等, Cancer Research 56 :4599-601(1996) ;Gailani 等, Nature Genet. 14 :78-81(1996) ;Hahn 等, Cell 85 :841-51(1996) ;Johnson 等, Science 272 :1668-71(1996) ;Unden 等, Cancer Res. 56 :4562-5 ;Wicking 等, Am. J. Hum. Genet. 60 :21-6(1997))。认为 Ptc 功能丧失引起基底细胞癌中非受控的 Smo 信号转导。相似地,在散发性 BCC 肿瘤中已鉴定出激活的 Smo 突变 (Xie 等, Nature 391 :90-2(1998)),这强调了 Smo 在 SHh 受体复合物中作为信号转导亚基的作用。

[0008] 已经研究了多种 hedgehog 信号转导的抑制剂如天然生物碱环杷明 (Cyclopamine),已证明环杷明使细胞周期停滞在 G0-G1,并诱导 SCLC 凋亡。认为环杷明通过与 Smo 的七螺旋束结合而抑制 Smo。已证明考福新通过激活使 Gli 转录因子保持失活的蛋白激酶 A (PKA) 而抑制 Hh 途径 Smo 下游。尽管有这些化合物和其它化合物的进展,但还需要 hedgehog 信号转导途径的有效抑制剂。

发明内容

[0009] 本发明的一个方面提供新的具有通式 (I) 的 hedgehog 抑制剂及其盐和溶剂合物
[0010]



[0011] 其中

[0012] A 是碳环或杂环 ;

[0013] X 是亚烷基、NR₄C(O)、NR₄C(S)、N(C(O)R₁)C(O)、NR₄SO、NR₄SO₂、NR₄C(O)NH、NR₄C(S)

NH、C(O)NR₄、C(S)NR₄、NR₄PO 或 NR₄PO(OH)；

[0014] Y 不存在或是 CHR₄、O、S、SO、SO₂ 或 NR₄；

[0015] R₁ 选自烷基、碳环或杂环，其各自任选被羟基、卤素、氨基、羰基、硝基、氰基、酰基、烷基、卤代烷基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷氧基、烷基氨基甲酰基、烷酰基氨基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰胺、碳环或杂环取代；其中所述氨基、烷基、酰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷氧基、烷基氨基甲酰基、烷酰基氨基、烷基氨磺酰基、烷基磺酰胺、碳环和杂环取代基任选被氨基、卤素、羟基、羰基或者任选被羟基、氨基、卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基或酰基取代的碳环或杂环取代；

[0016] R₂ 是卤素、羟基、烷基、酰基或烷氧基，其各自任选被羟基、卤素、氨基、硝基、烷基、酰基、烷基磺酰基或烷氧基取代；

[0017] R₃ 是卤素、羟基、羧基、烷基、酰基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基硫、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、碳环或杂环，其中烷基、酰基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基硫、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、碳环和杂环各自任选被羟基、卤素、氨基、硝基、烷基、酰基、烷基磺酰基或烷氧基取代；

[0018] R₄ 是 H 或烷基；

[0019] m 是 0-3；

[0020] n 是 0-3。

[0021] 本发明的另一方面提供含有式 I 的化合物和载体、稀释剂或赋形剂的组合物。

[0022] 本发明的另一方面提供用于治疗癌症的方法，其包括给予有此需要的哺乳动物有效量的式 I 的化合物。

[0023] 本发明的另一方面提供用于抑制细胞中 hedgehog 信号转导的方法，其包括使所述细胞与式 I 的化合物接触。

[0024] 本发明的另一方面提供用于治疗哺乳动物中与 hedgehog 信号转导有关的疾病或病症的方法，其包括给予所述哺乳动物有效量的式 I 的化合物。

[0025] 本发明的另一方面提供本发明的化合物的制备方法。

具体实施方式

[0026] “酰基”是指式 -C(O)-R 代表的含有羰基的取代基，其中 R 是 H、烷基、碳环、杂环、碳环取代的烷基或杂环取代的烷基，其中所述烷基、烷氧基、碳环和杂环如本文所定义。酰基包括烷酰基（如乙酰基）、芳酰基（如苯甲酰基）和杂芳酰基。

[0027] “烷基”是指直链或支链、饱和或不饱和（即烯基、炔基）脂族烃基，除非另外说明，具有不多于 12 个碳原子。当用作另一术语例如“烷基氨基”的一部分时，烷基部分优选是饱和烃链，但也包括不饱和烃基碳链如“烯基氨基”和“炔基氨基”。“烷基次磷酸酯”是指 -P(O)R- 烷基基团，其中 R 是 H、烷基、碳环-烷基或杂环-烷基。优选的烷基基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、2-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、正庚基、3-庚基、2-甲基己基等。术语“低级烷基”、“C₁-C₄ 烷基”和“1-4 个碳原子的烷基”是同义词，可互换使用，是指甲基、乙基、1-丙基、异丙基、环丙基、1-丁基、仲丁基或叔丁基。除非另外说明，取代的烷基可以含有一个（优选）、两个、三个或四个相同或不同的取代基。上述取代的烷基的实例包括

但不限于氰基甲基、硝基甲基、羟基甲基、三苯甲氧基甲基、丙酰氧基甲基、氨基甲基、羧甲基、羧乙基、羧丙基、烷氧羰基甲基、烯丙氧羰基氨基甲基、氨基甲酰氧基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、叔丁氧基甲基、乙酰氧基甲基、氯甲基、溴甲基、碘甲基、三氟甲基、6-羟基己基、2,4-二氯(正丁基)、2-氨基(异丙基)、2-氨基甲酰氧基乙基等。烷基还可以被碳环基团取代。实例包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基和环己基甲基,以及相应的-乙基、-丙基、-丁基、-戊基、-己基等。优选的取代烷基是取代的甲基,例如与“取代的 C_n-C_m 烷基”基团相同的取代基取代的甲基。取代的甲基的实例包括例如羟甲基、保护的羟甲基(如四氢吡喃氧基甲基)、乙酰氧基甲基、氨基甲酰氧基甲基、三氟甲基、氯甲基、羧甲基、溴甲基和碘甲基。

[0028] “脞”或“脞基”是指 $-C(NH)-NRR$ 基团,其中每个R独立地是H、OH、烷基、烷氧基、碳环、杂环、碳环-取代的烷基或杂环-取代的烷基;或者两个R基团一起形成杂环。优选的脞是 $-C(NH)-NH_2$ 基团。

[0029] “氨基”表示伯胺(即 $-NH_2$)、仲胺(即 $-NRH$)和叔胺(即 $-NRR$),其中R独立地是烷基、碳环(如芳基)、杂环(如杂芳基)、碳环-取代的烷基(如苄基)或杂环-取代的烷基,或者两个R基团与其连接的氮原子一起形成杂环。特别的仲胺和叔胺是烷基胺、二烷基胺、芳基胺、二芳基胺、芳烷基胺和二芳烷基胺。特别的仲胺和叔胺是甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、苯胺、苄胺、二甲胺、二乙胺、二丙胺和二异丙胺。

[0030] 本文使用的“氨基-保护基”是指通常用于阻挡或保护氨基而反应在化合物的其它官能团上进行的基团的衍生物。这些保护基的实例包括氨基甲酸酯、酰胺、烷基和芳基、亚胺以及能够除去以再生期望的胺基团的多种N杂原子衍生物。优选的氨基保护基是Boc、Fmoc和Cbz。这些基团的其它实例参见T. W. Greene和P. G. M. Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”,2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam,“Protective Groups in Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, 以及T. W. Greene,“Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981。术语“保护的氨基”是指被上述氨基-保护基之一取代的氨基。

[0031] “芳基”单独或作为另一术语的一部分使用时是指稠合或非稠合的碳环芳基,具有指定的碳原子数,或者如果碳原子数没有指定,则不高于14个碳原子。芳基包括苯基、萘基、联苯基、菲基、并四苯基等(参见如Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13th ed. 表7-2[1985])。在特定的实施方案中,芳基可以是苯基。取代的苯基或取代的芳基是指被一个、两个、三个、四个或五个例如1-2、1-3或1-4个除非另外说明选自卤素(F、Cl、Br、I)、羟基、保护的羟基、氰基、硝基、烷基(例如 C_1-C_6 烷基)、烷氧基(例如 C_1-C_6 烷氧基)、苄氧基、羧基、保护的羧基、羧甲基、保护的羧甲基、羟甲基、保护的羟甲基、氨基甲基、保护的氨基甲基、三氟甲基、烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、杂环基磺酰氨基、杂环基、芳基或其它指定基团的取代基取代的苯基或芳基。这些取代基中的一个或多个次甲基(CH)和/或亚甲基(CH_2)基团还可以被与上述基团相似的基团取代。术语“取代的苯基”的实例包括但不限于一-或二(卤代)苯基如2-氯苯基、2-溴苯基、4-氯苯基、2,6-二氯苯基、2,5-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3,4-二溴苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氟苯基等;一-或二(羟基)苯基如4-羟基苯基、3-羟基苯基、2,4-二羟基苯基、其保护的羟基

衍生物等；硝基苯基如 3- 或 4- 硝基苯基；氰基苯基如 4- 氰基苯基；一- 或二（低级烷基）苯基如 4- 甲基苯基、2,4- 二甲基苯基、2- 甲基苯基、4-（异丙基）苯基、4- 乙基苯基、3-（正丙基）苯基等；一或二（烷氧基）苯基如 3,4- 二甲氧基苯基、3- 甲氧基-4- 苄氧基苯基、3- 甲氧基-4-（1- 氯甲基）苄氧基- 苯基、3- 乙氧基苯基、4-（异丙氧基）苯基、4-（叔丁氧基）苯基、3- 乙氧基-4- 甲氧基苯基等；3- 或 4- 三氟甲基苯基；一- 或二羧基苯基或（保护的羧基）苯基如 4- 羧基苯基；一- 或二（羟基甲基）苯基或（保护的羟甲基）苯基如 3-（保护的羟甲基）苯基或 3,4- 二（羟基甲基）苯基；一- 或二（氨基甲基）苯基或（保护的氨基甲基）苯基如 2-（氨基甲基）苯基或 2,4-（保护的氨基甲基）苯基；或一- 或二（N-（甲基磺酰氨基））苯基如 3-（N- 甲基磺酰氨基））苯基。术语“取代的苯基”代表其中取代基不相同的二取代苯基，例如 3- 甲基-4- 羟基苯基、3- 氯-4- 羟基苯基、2- 甲氧基-4- 溴苯基、4- 乙基-2- 羟基苯基、3- 羟基-4- 硝基苯基、2- 羟基-4- 氯苯基等，以及其中取代基不相同的三取代苯基，例如 3- 甲氧基-4- 苄氧基-6- 甲基磺酰氨基、3- 甲氧基-4- 苄氧基-6- 苯基磺酰氨基，以及其中取代基不相同的四取代苯基，例如 3- 甲氧基-4- 苄氧基-5- 甲基-6- 苯基磺酰氨基。取代的苯基包括 2- 氯苯基、2- 氨基苯基、2- 溴苯基、3- 甲氧基苯基、3- 乙氧基- 苯基、4- 苄氧基苯基、4- 甲氧基苯基、3- 乙氧基-4- 苄氧基苯基、3,4- 二乙氧基苯基、3- 甲氧基-4- 苄氧基苯基、3- 甲氧基-4-（1- 氯甲基）苄氧基- 苯基、3- 甲氧基-4-（1- 氯甲基）苄氧基-6- 甲基磺酰氨基苯基。耦合的芳环还可以被本文指出的任何（如 1、2 或 3）取代基中以与取代的烷基相同的方式取代。

[0032] “氨基甲酰基”是指式 $-C(O)N(R)_2$ 代表的含有氨基羰基的取代基，其中 R 是 H、羟基、烷氧基、烷基、碳环、杂环、碳环- 取代的烷基或烷氧基或杂环- 取代的烷基或烷氧基，其中所述烷基、烷氧基、碳环和杂环如本文所定义。氨基甲酰基包括烷基氨基羰基（如乙基氨基羰基、 $Et-NH-CO-$ ）、芳基氨基羰基（如苯基氨基羰基）、芳烷基氨基羰基（如苯甲酰基氨基羰基）、杂环氨基羰基（如哌嗪基氨基羰基），特别是杂芳基氨基羰基（如吡啶基氨基羰基）。

[0033] “碳环基”、“碳环的”和“碳环”单独以及在复合基团如碳环烷基中作为基团使用时是指具有 3-14 个碳原子，优选 3-7 个碳原子的一-、二- 或三环脂族环，其可以是饱和或不饱和的，芳香性或非芳香性的。优选的饱和碳环基团包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基，更优选环丙基和环己基，最优选环己基。优选的不饱和碳环是芳香性的，例如如前述定义的芳基，最优选苯基。术语“取代的碳环基”和“取代的碳环”除非另外说明是指被与“取代的烷基”相同的取代基取代的那些基团。

[0034] 本文使用的“羧基- 保护基”是指通常用于阻挡或保护羧酸基团而反应在化合物的其它官能团上进行的羧酸基团的酯衍生物之一。这些羧酸保护基的实例包括 4- 硝基苄基、4- 甲氧基苄基、3,4- 二甲氧基苄基、2,4- 二甲氧基苄基、2,4,6- 三甲氧基苄基、2,4,6- 三甲基苄基、五甲基苄基、3,4- 亚甲二氧基苄基、二苯甲基、4,4'- 二甲氧基二苯甲基、2,2',4,4'- 四甲氧基二苯甲基、烷基如叔丁基或叔戊基、三苯甲基、4- 甲氧基三苯甲基、4,4'- 二甲氧基三苯甲基、4,4',4"- 三甲氧基三苯甲基、2- 苯基丙-2- 基、三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、苯甲酰甲基、2,2,2- 三氯乙基、 β -（三甲基甲硅烷基）乙基、 β -（二（正丁基）甲基甲硅烷基）乙基、对甲苯磺酰基乙基、4- 硝基苄基磺酰基乙基、烯丙基、肉桂基、1-（三甲基甲硅烷基甲基）丙-1- 烯-3- 基等基团。只要衍生的羧酸对于

分子的其它位置的后续反应条件稳定并能够在适当的时候被除去而不破坏分子的其余部分,则所使用的羧酸保护基的种类并不重要。具体而言,不使羧酸保护分子接触亲核性强碱如氢氧化锂或 NaOH 或采用高活性金属氢化物如 LiAlH_4 的还原性条件是重要的。(如下所述,当除去氨基保护基和羟基保护基时也要避免这些强烈的除去条件)。优选的羧酸保护基是烷基(如甲基、乙基、叔丁基)、烯丙基、苄基和对硝基苄基。头孢菌素、青霉素和肽领域中使用的类似的羧基保护基也可以用于保护羧基取代基。这些基团的其它实例参见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N. Y., 1991, 第 5 章; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N. Y., 1973, Chapter 5, 以及 T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, 第 5 章。术语“保护的羧基”是指被上述羧基保护基之一取代的羧基。

[0035] “胍”是指 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NHR}$ 基团,其中 R 是 H、烷基、碳环、杂环、碳环-取代的烷基或杂环-取代的烷基。特别的胍基团是 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$ 。

[0036] “杂环基团”、“杂环的”、“杂环”或“杂环基”单独以及作为复合基团如杂环烷基的一部分使用时可以互换使用,是指任何一-、二-或三环饱和或不饱和的芳环(杂芳基)或非芳环,具有指定数的原子,通常为 5 至约 14 个环原子,其中环原子是碳和至少一个杂原子(氮、硫或氧),优选 1-4 个杂原子。“杂环磺酰基”是指 $-\text{SO}_2-$ 杂环基团;“杂环亚磺酰基”是指 $-\text{SO}-$ 杂环基团。通常 5 元环具有 0-2 个双键,6 或 7 元环具有 0-3 个双键,氮或硫杂原子可以任选被氧化(如 SO 、 SO_2),任何氮原子可以任选被季铵化。优选非芳族杂环包括吗啉基(吗啉代)、吡咯烷基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、2,3-二氢呋喃基、2H-吡喃基、四氢吡喃基、硫杂丙环基、硫杂环丁烷基、四氢硫杂环丁烷基、氮杂环丙烯基、氮杂环丁烷基、1-甲基-2-吡咯基、哌嗪基和哌啶基。“杂环烷基”是指与上述定义的烷基共价结合的上述定义的杂环基。优选的含有硫或氧原子和 1-3 个氮原子的 5 元杂环包括噻唑基,特别是噻唑-2-基和噻唑-2-基 N-氧化物、噻二唑基,特别是 1,3,4-噻二唑-5-基和 1,2,4-噻二唑-5-基、噁唑基,优选噁唑-2-基和噁二唑基如 1,3,4-噁二唑-5-基和 1,2,4-噁二唑-5-基。优选的含有 2-4 个氮原子的 5 元杂环包括咪唑基,优选咪唑-2-基;三唑基,优选 1,3,4-三唑-5-基;1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-5-基和四唑基,优选 1H-四唑-5-基。优选的苯并稠合 5 元杂环有苯并噁唑-2-基、苯并噻唑-2-基和苯并咪唑-2-基。优选的 6 元杂环含有 1-3 个氮原子和任选的硫或氧原子,例如吡啶基如吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;嘧啶基,优选嘧啶-2-基和嘧啶-4-基;三嗪基,优选 1,3,4-三嗪-2-基和 1,3,5-三嗪-4-基;哒嗪基,特别是哒嗪-3-基和吡嗪基。吡啶 N-氧化物和哒嗪 N-氧化物以及吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、哒嗪基和 1,3,4-三嗪-2-基基团是优选的基团。任选取代的杂环的取代基以及上述 5 元和 6 元环系统的其它实例参见 W. Druckheimer 等,美国专利 4,278,793。

[0037] “杂芳基”单独以及作为复合基团如杂芳烷基中的基团使用时,是指任何一-、二-或三环芳环系统,具有指定的原子数,其中至少一个环是含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元、6 元或 7 元环,优选至少一个杂原子是氮(Lang's Handbook of Chemistry, 同上)。该定义包括其中任何上述杂芳环与苯环稠合的任何二环基团。优选其中杂原子是氮或氧的杂芳基。以下环系统是术语“杂芳基”表示的杂芳基的实例(取代或未取代):噻

吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻嗪基、噁嗪基、三嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、噁噻嗪基、四嗪基、噻三嗪基、噁三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、二氢嘧啶基、四氢嘧啶基、四唑并 [1,5-b] 哒嗪基和嘌呤基,以及苯并稠环衍生物如苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基和吲哚基。特别优选的“杂芳基”基团包括:1,3-噻唑-2-基、4-(羧甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基、4-(羧甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基钠盐、1,2,4-噻二唑-5-基、3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-三唑-5-基、2-甲基-1,3,4-三唑-5-基、2-羟基-1,3,4-三唑-5-基、2-羧基-4-甲基-1,3,4-三唑-5-基钠盐、2-羧基-4-甲基-1,3,4-三唑-5-基、1,3-噁唑-2-基、1,3,4-噁二唑-5-基、2-甲基-1,3,4-噁二唑-5-基、2-(羟基甲基)-1,3,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-5-基、2-硫羟-1,3,4-噻二唑-5-基、2-(甲硫基)-1,3,4-噻二唑-5-基、2-氨基-1,3,4-噻二唑-5-基、1H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、1-(1-(二甲氨基)乙-2-基)-1H-四唑-5-基、1-(羧甲基)-1H-四唑-5-基、1-(羧甲基)-1H-四唑-5-基钠盐、1-(甲磺酸)-1H-四唑-5-基、1-(甲磺酸)-1H-四唑-5-基钠盐、2-甲基-1H-四唑-5-基、1,2,3-三唑-5-基、1-甲基-1,2,3-三唑-5-基、2-甲基-1,2,3-三唑-5-基、4-甲基-1,2,3-三唑-5-基、吡啶-2-基-N-氧化物、6-甲氧基-2-(N-氧化物)-哒嗪-3-基、6-羟基哒嗪-3-基、1-甲基吡啶-2-基、1-甲基吡啶-4-基、2-羟基嘧啶-4-基、1,4,5,6-四氢-5,6-二氧化-4-甲基-as-三嗪-3-基、1,4,5,6-四氢-4-(甲酰基甲基)-5,6-二氧化-as-三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-as-三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-as-三嗪-3-基钠盐、2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-2-甲基-as-三嗪-3-基钠盐、2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-2-甲基-as-三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-6-甲氧基-2-甲基-as-三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-as-三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-2-甲基-as-三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-2,6-二甲基-as-三嗪-3-基、四唑并 [1,5-b] 哒嗪-6-基和8-氨基四唑并 [1,5-b]-哒嗪-6-基。另一组“杂芳基”包括:4-(羧甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基、4-(羧甲基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基钠盐、1,3,4-三唑-5-基、2-甲基-1,3,4-三唑-5-基、1H-四唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、1-(1-(二甲氨基)乙-2-基)-1H-四唑-5-基、1-(羧甲基)-1H-四唑-5-基、1-(羧甲基)-1H-四唑-5-基钠盐、1-(甲磺酸)-1H-四唑-5-基、1-(甲磺酸)-1H-四唑-5-基钠盐、1,2,3-三唑-5-基、1,4,5,6-四氢-5,6-二氧化-4-甲基-as-三嗪-3-基、1,4,5,6-四氢-4-(2-甲酰基甲基)-5,6-二氧化-as-三嗪-3-基、2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-2-甲基-as-三嗪-3-基钠盐、2,5-二氢-5-氧代-6-羟基-2-甲基-as-三嗪-3-基、四唑并 [1,5-b] 哒嗪-6-基和8-氨基四唑并 [1,5-b] 哒嗪-6-基。

[0038] 本文使用的“羟基-保护基”是指通常用于阻挡或保护羟基而反应在化合物的其它官能团上进行的羟基基团的衍生物。这些保护基的实例包括四氢吡喃氧基、苯甲酰基、乙酰氧基、氨基甲酰氧基、苄基和甲硅烷基醚(如TBS、TBDPS)基团。这些基团的其它实例参见T. W. Greene和P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, 第2-3章; E. Haslam, “Protective Groups in Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, 第5章,

以及 T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981。术语“保护的羟基”是指被上述羟基保护基之一取代的羟基。

[0039] “药学可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。“药学可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物有效性和性质并且不是生物学或其它方面不期望的、与无机酸和有机酸形成的盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等,所述有机酸可以选自脂族酸、环脂族酸、芳族酸、芳脂族酸、杂环酸、羧酸和磺酸,例如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸 (malonic acid)、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、扑酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0040] “药学可接受的碱加成盐”包括衍生自无机碱的盐如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。特别优选的是铵、钾、钠、钙和镁盐。衍生自药学可接受的无毒有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺、包括天然取代胺在内的取代胺、环状胺和碱性离子交换树脂如异丙胺、三甲胺、二乙胺、TEA、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、三甲胺、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺、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、多胺树脂等的盐。特别优选的无毒有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0041] “次磷酸酯”是指 $-P(O)R-OR$, 其中每个 R 独立地是 H、烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基。特别的次磷酸酯基团是烷基次磷酸酯 (即 $-P(O)R-O-$ 烷基), 例如 $-P(O)Me-OEt$ 。

[0042] “氨磺酰基”是指 $-SO_2-N(R)_2$, 其中每个 R 独立地是 H、烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基。特别的氨磺酰基是烷基氨磺酰基、例如甲基氨磺酰基 ($-SO_2-NHMe$); 芳基氨磺酰基, 例如苯基氨磺酰基; 芳烷基氨磺酰基, 例如苄基氨磺酰基。

[0043] “亚磺酰基”是指 $-SO-R$ 基团, 其中 R 是烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基。特别的亚磺酰基是烷基亚磺酰基 (即 $-SO-$ 烷基), 例如甲基亚磺酰基; 芳基亚磺酰基 (即 $-SO-$ 芳基), 例如苯基亚磺酰基; 芳烷基亚磺酰基, 例如苄基亚磺酰基。

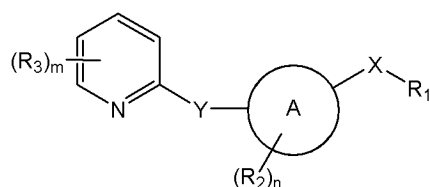
[0044] “磺酰胺”是指 $-NR-SO_2-R$, 其中每个 R 独立地是 H、烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基)、碳环或杂环。特别的磺酰胺基团是烷基磺酰胺 (如 $-NH-SO_2-$ 烷基), 例如甲基磺酰胺; 芳基磺酰胺 (即 $-NH-SO_2-$ 芳基), 例如苯基磺酰胺; 芳烷基磺酰胺, 例如苄基磺酰胺。

[0045] “磺酰基”是指 $-SO_2-R$, 其中 R 是烷基、碳环、杂环、碳环烷基或杂环烷基。特别的磺酰基是烷基磺酰基 (即 $-SO_2-$ 烷基), 例如甲基磺酰基; 芳基磺酰基, 例如苯基磺酰基; 芳烷基磺酰基, 例如苄基磺酰基。

[0046] 本文使用的短语“及其盐和溶剂合物”是指本发明的化合物可以以一种盐和溶剂合物形式或盐和溶剂合物形式的混合物存在。例如本发明的化合物可以是基本纯的一种特定的盐或溶剂合物形式或者可以是两种或多种盐或溶剂合物形式的混合物。

[0047] 本发明提供具有通式 I 的新化合物:

[0048]

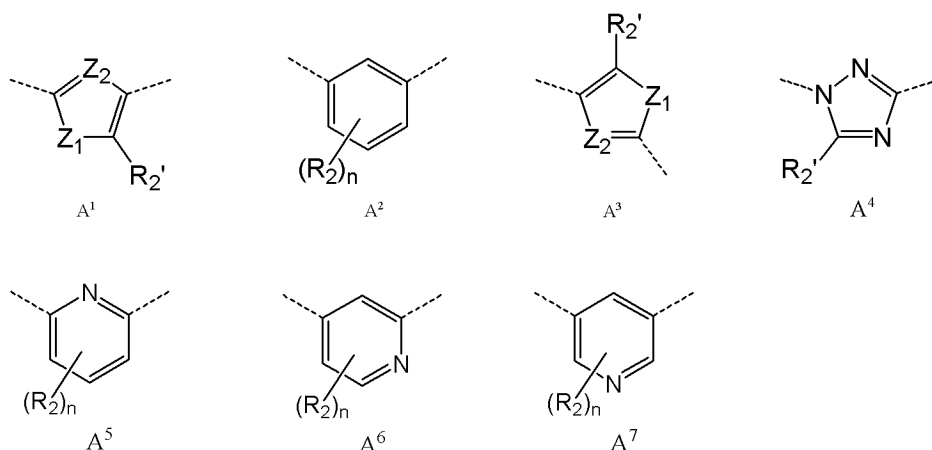


I

[0049] 其中 A、X、Y、R₁、R₂ 和 R₃ 如本文所定义。

[0050] A 是碳环或杂环,其被 0-3 (如 n 是 0-3) 个选自各自任选被羟基、卤素、氨基、硝基、烷基、酰基、烷基磺酰基或烷氧基取代的卤素、羟基、烷基、酰基或烷氧基的 R₂ 基团取代;在特定的实施方案中,A 任选被芳基或杂芳基取代。在特定的实施方案中,A 是任选取代的苯、噻吩、噻唑、咪唑、吡咯、N- 烷基吡咯、吡啶、吡唑或 N- 烷基吡唑。在特定的实施方案中,A 是选自 A¹、A²、A³、A⁴、A⁵、A⁶ 和 A⁷ 的环:

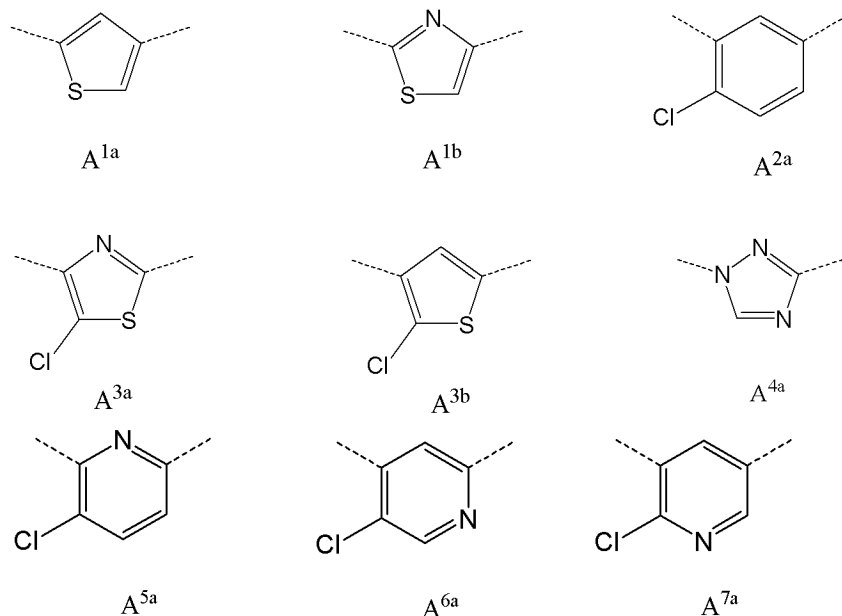
[0051]



[0052] 其中 Z₁ 是 O、S 或 NR₅, 其中 R₅ 是 H 或烷基; Z₂ 是 CH、CR₂ 或 N; R₂ 是各自任选被羟基、卤素、氨基、硝基、烷基、酰基、烷基磺酰基或烷氧基取代的卤素、羟基、烷基、酰基或烷氧基; R₂' 是各自任选被羟基、卤素、氨基、硝基、烷基、酰基、烷基磺酰基或烷氧基取代的 H、卤素、羟基、烷基、酰基或烷氧基; 且 n 是 0-3。在特定的实施方案中, A 是式 A¹ 的环。在特定的实施方案中, A 是式 A¹ 的环, 其中 Z₁ 是 S, 且 Z₂ 是 CH 或 N。在另一实施方案中, A 是式 A¹ 的环, 其中 Z₁ 是 S 且 Z₂ 是 CH, 即噻吩。在另一实施方案中, A 是式 A¹ 的环, 其中 Z₁ 是 S 且 Z₂ 是 N, 即噻唑。在另一实施方案中, A 是式 A¹ 的环, 其中 R₂' 是 H。在一个实施方案中, A 是式 A¹ 的环。其中 R₂' 是甲基。在另一实施方案中, A 是环 A¹, 其中 R₂' 是甲基。在特定的实施方案中, A 是环 A²。在另一实施方案中, A 是式 A¹ 的环, 其中 R₂ 可以不存在, 即 n 是 0。在另一实施方案中, n 是 1 且 R₂ 是 Cl。在另一个特定的实施方案中, A 是式 A³ 的环。在一个实施方案中, A 是式 A³ 的环, 其中 Z₁ 是 S 且 Z₂ 是 N, 即噻唑。在另一实施方案中, A 是式 A³ 的环, 其中 Z₁ 是 S, Z₂ 是 N 且 R₂' 是 Cl。在另一实施方案中, A 是式 A³ 的环, 其中 Z₁ 是 S, Z₂ 是 CH (即噻吩) 且 R₂' 是 Cl。

[0053] 在特定的实施方案中, A 是环 A^{1a}、A^{1b}、A^{2a}、A^{3a}、A^{3b}、A^{4a}、A^{5a}、A^{6a}、A^{7a} :

[0054]



[0055]

[0056] 在特定的实施方案中, A 是式 A^{1a} 的环。在另一实施方案中, A 是式 A^{1b} 的环。在另一实施方案中, A 是式 A^{2a} 的环。在另一实施方案中, A 是式 A^{3a} 的环。在另一实施方案中, A 是式 A^{3b} 的环。在另一实施方案中, A 是式 A^{4a} 的环。

[0057] X 是亚烷基、NR₄C(O)、NR₄C(S)、N(C(O)R₁)C(O)、NR₄SO、NR₄SO₂、NR₄C(O)NH、NR₄C(S)NH、C(O)NR₄、C(S)NR₄、NR₄PO 或 NR₄PO(OH), 其中 R₄ 是 H 或烷基。在特定的实施方案中, X 是 NR₄C(O), 其在环 A 和 R₁ 之间形成酰胺连接。在另一实施方案中, X 是 NR₄C(S), 其在环 A 和 R₁ 之间形成硫代酰胺连接。在另一实施方案中, X 是 NR₄C(O)NH, 其在环 A 和 R₁ 之间形成脲连接。在另一实施方案中, X 是 NR₄C(S)NH, 其与 NR₂ 在环 A 和 R₁ 之间形成硫脲连接。在另一实施方案中, X 是 N(C(O)R₁)C(O), 即氮与连接于其上的两个 -C(O)R₁ 基团。

[0058] Y 不存在或是 CHR₄、O、S、SO、SO₂ 或 NR₄, 其中 R₄ 如本文所定义。在特定的实施方案中, Y 是 CHR₄。在特定的实施方案中, Y 是 NR₄。在特定的实施方案中, Y 是 O。在特定的实施方案中, Y 是 S。在特定的实施方案中, Y 是 SO。在特定的实施方案中, Y 是 SO₂。在另一实施方案中, Y 不存在, 即环 A 在 2 位与吡啶基直接相连。

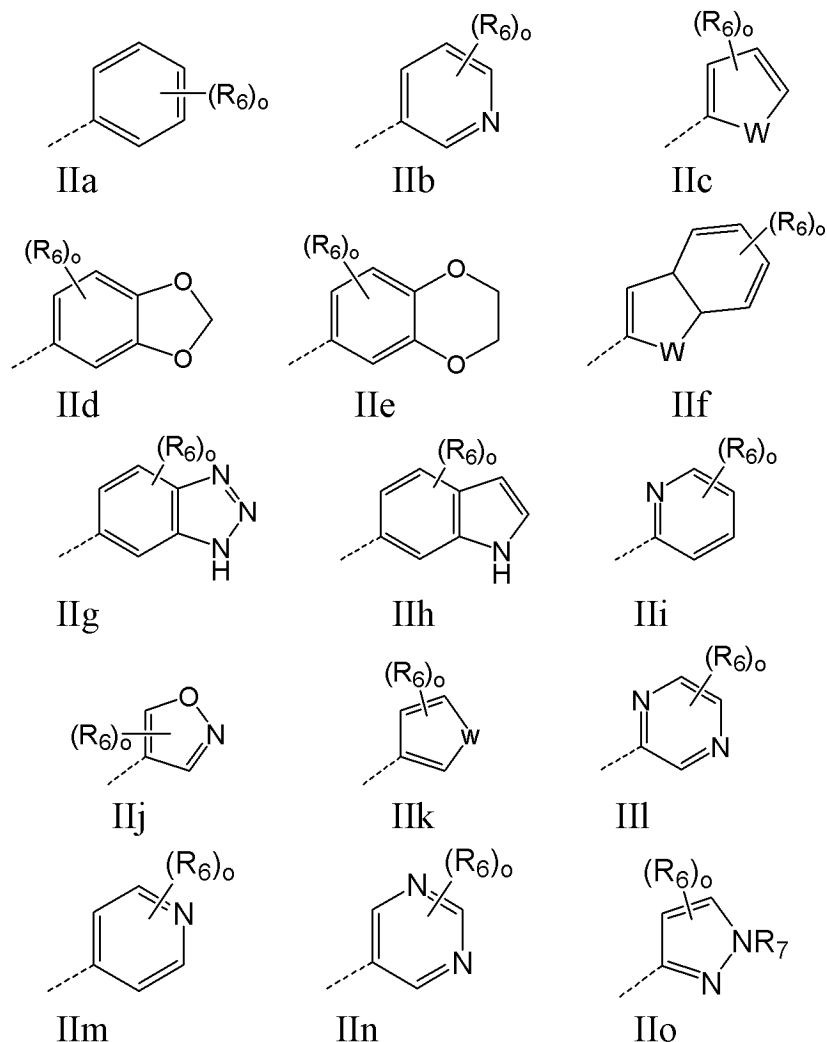
[0059] R₁ 选自烷基、碳环或杂环, 其各自任选被羟基、卤素、氨基、羧基、脒基、胍基、羰基 (即 = O)、硝基、氰基、酰基、烷基、卤代烷基、磺酰基、亚磺酰基、烷氧基、烷硫基、氨基甲酰基、酰氨基、氨基磺酰基、磺酰胺、碳环或杂环取代; 其中所述氨基、脒基、烷基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、烷氧基、烷硫基、氨基甲酰基、酰氨基、氨基磺酰基、磺酰胺、碳环和杂环取代基任选被卤素、卤代烷基、羟基、羧基、羰基或者任选被羟基、羧基、羰基、氨基、卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、烷硫基、磺酰基、亚磺酰基、酰基、碳环或杂环取代的氨基、烷基、烷氧基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、次磷酸酯、碳环或杂环取代。

[0060] 在另一实施方案中, R₁ 选自烷基、碳环或杂环, 其各自任选被羟基、卤素、氨基、羰基、硝基、氰基、酰基、烷基、卤代烷基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷氧基、烷基氨基甲酰基 (即 -CONR- 烷基其中 R 是 H 或烷基)、烷酰基氨基 (即其中 R 是 H 或烷基的 -NRCO- 烷基)、烷基氨基磺酰基 (即其中 R 是 H 或烷基的 -SO₂NR- 烷基)、烷基磺酰胺 (即其中 R 是 H 或烷基的 -NR-SO₂- 烷基)、碳环或杂环; 其中所述氨基、烷基、酰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷氧基、烷基氨基甲酰基、烷酰基氨基、烷基氨基磺酰基、烷基磺酰胺、碳环和杂环取代基任选被

氨基、卤素、羟基、羰基或者任选被羟基、氨基、卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基或酰基取代的碳环或杂环取代。

[0061] 在特定的实施方案中, R_1 是任选取代的芳基或杂芳基。在特定的实施方案中, R_1 是任选取代的苯基。在另一个特定的实施方案中, R_1 是任选取代的吡啶基。在特定的实施方案中, R_1 是式 IIa、IIb、IIc、II d、IIe、II f、II g、II h、II i、II j、II k、II l、II m、II n 或 II o :

[0062]



[0063] 其中 W 是 O 、 S 或 NR_7 , 其中 R_7 是 H 、烷基、酰基、碳环或杂环, 其中所述烷基、酰基、碳环和杂环各自任选被 1-3 个氨基、卤素、羟基和卤代烷基取代; o 是 0-3。在特定的实施方案中, W 是 S 。

[0064] R_6 在每种情况下独立地是羟基、卤素、氨基、羧基、脒基、胍基、羰基、硝基、氰基、酰基、烷基、卤代烷基、磺酰基、亚磺酰基、烷氧基、烷硫基、氨基甲酰基、酰氨基、氨磺酰基、磺酰胺、碳环或杂环; 其中所述氨基、脒基、烷基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、烷氧基、烷硫基、氨基甲酰基、酰氨基、氨磺酰基、磺酰胺、碳环和杂环取代基任选被卤素、卤代烷基、羟基、羧基、羰基或者任选被羟基、羧基、羰基、氨基、卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、烷硫基、磺酰基、亚磺酰基、酰基、碳环或杂环取代的氨基、烷基、烷氧基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、次磷酸酯、碳环或杂环取代。

[0065] 在特定的实施方案中, R_6 在每种情况下独立地是羟基、卤素、氨基、羰基、硝基、氰

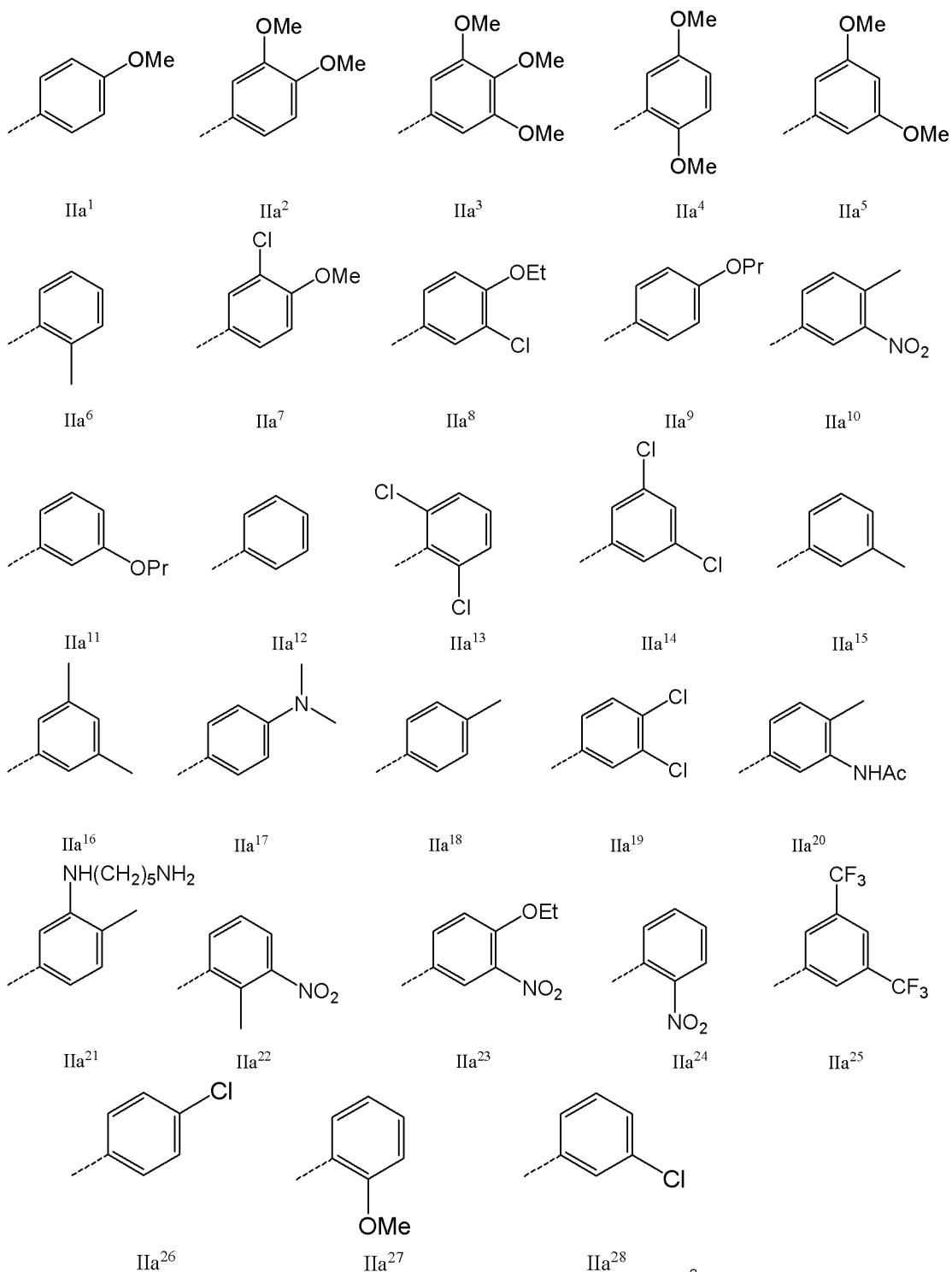
基、酰基、烷基、磺酰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷氧基、烷基氨基甲酰基、烷酰基氨基、烷基氨基磺酰基、烷基磺酰胺、碳环或杂环；其中所述氨基、烷基、羰基、酰基、磺酰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、烷氧基、烷基氨基甲酰基、烷酰基氨基、烷基氨基磺酰基、烷基磺酰胺、碳环和杂环取代基任选被氨基、卤素、羟基、羰基或者任选被羟基、氨基、卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基或酰基取代的碳环或杂环取代。

[0066] 在特定的实施方案中， R_6 在每种情况下独立地是任选取代的烷基（如甲基、三氟甲基、二甲氨基甲基、哌啶基甲基、吗啉代甲基、硫代吗啉代甲基）；卤素（如氯）；烷氧基（如甲氧基）；羰基（如吗啉代羰基、乙酰基）；杂环（如吗啉代、N-甲基-哌嗪-4-基、N-乙酰基-哌嗪-4-基、1H-1,2,4-三唑）；烷基氨基（如异丁基氨基、苄基氨基、羟乙基氨基、甲氧乙基氨基、二甲氨基乙基氨基、吗啉代乙基氨基、吗啉代丙基氨基、吡咯烷-2-酮-取代的丙基氨基、咪唑-乙基氨基、咪唑-丙基氨基）；芳基氨基（如苯基氨基）；烷基氨基甲酰基（如二甲基氨基甲酰基、异丁基氨基羰基）；烷基氨基磺酰基（如丙基氨基磺酰基、异丁基氨基磺酰基、二甲基氨基磺酰基、二甲基氨基乙基、羟乙基氨基磺酰基、甲氧乙基氨基磺酰基、甲氧丙基氨基磺酰基、甲基磺酰基乙基氨基磺酰基、咪唑-取代的丙基氨基磺酰基、羟丙基氨基磺酰基、2-羟丙基氨基磺酰基）；或磺酰基（如甲基磺酰基、乙基磺酰基、氨基磺酰基、二甲氨基丙基磺酰基、N-甲基-哌嗪-4-基-磺酰基、吗啉代-4-基-磺酰基、三氟甲基磺酰基）。

[0067] 在特定的实施方案中， R_7 是 H。在另一个特定的实施方案中， R_7 是任选取代的酰基。在另一个特定的实施方案中， R_7 是任选取代的烷基（如甲基）。在另一个特定的实施方案中， R_7 是任选取代的酰基（如乙酰基、苯甲酰基）。在另一个特定的实施方案中， R_7 是任选取代的芳基（如苯基、苄基）。

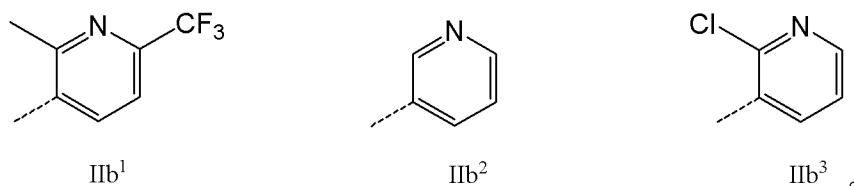
[0068] 在特定的实施方案中， R_1 是式 IIa 的基团。在这样的实施方案中， R_6 可以是烷氧基，且 o 是 1、2 或 3。特别的 IIa 基团是 IIa¹-IIa²⁸：

[0069]



[0070] 在另一个特定的实施方案中，R₁ 是式 IIb 的基团。在这样的实施方案中，R₆ 可以是烷基或卤代烷基（如 CF₃）。特别的 IIb 基团是 IIb¹-IIb³：

[0071]

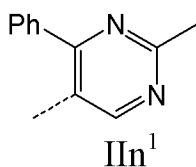


[0072] 在特定的实施方案中，R₁ 是式 IIc 的基团。在这样的实施方案中，W 可以是 S 且 o

是 0。在另一个特定的实施方案中, R_1 是式 IIId 的基团。在这样的实施方案中, o 可以是 0。在另一个特定的实施方案中, R_1 是式 IIe 的基团。在这样的实施方案中, o 可以是 0。在另一个特定的实施方案中, R_1 是式 IIIf 的基团。在这样的实施方案中, o 可以是 0。

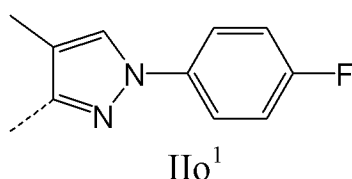
[0073] 在另一个特定的实施方案中, R_1 是式 IIIn 的基团。在这样的实施方案中, o 可以是 0 或 2, 且 R_6 可以是烷基或芳基。在特定的实施方案中, 基团 IIIn 具有式 IIIn¹ 的结构:

[0074]



[0075] 在另一个特定的实施方案中, R_1 是式 IIo 的基团。在这样的实施方案中, o 可以是 0 或 2, 且 R_6 可以是烷基或芳基。在特定的实施方案中, 基团 IIo 具有式 IIo¹ 的结构:

[0076]

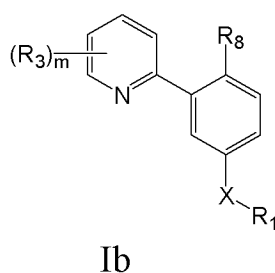


[0077] R_2 是卤素、羟基、烷基、酰基或烷氧基, 其各自任选被羟基、卤素、氨基、硝基、烷基、酰基、烷基磺酰基或烷氧基取代。n 是 0-3, 例如 0 或 1。在特定的实施方案中, R_2 是羟基。在特定的实施方案中, R_2 是烷基或被卤素、甲基或三氟甲基取代的烷基。在特定的实施方案中, R_2 是酰基, 例如烷酰基如乙酰基。在特定的实施方案中, R_2 是卤素, 例如 Cl 或 F。在另一个特定的实施方案中, R_2 是烷氧基, 例如甲氧基或乙氧基。

[0078] R_3 是卤素、羟基、羧基、烷基、酰基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基硫、亚磺酰基、磺酰基、碳环或杂环, 其中烷基、酰基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基硫、亚磺酰基、磺酰基、碳环和杂环各自任选被羟基、卤素、氨基、硝基、烷基、酰基、磺酰基或烷氧基取代。在特定的实施方案中, R_3 是卤素、羟基、羧基、烷基、酰基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基硫、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、碳环或杂环, 其中烷基、酰基、烷氧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、烷基硫、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、碳环和杂环各自任选被羟基、卤素、氨基、硝基、烷基、酰基、烷基磺酰基或烷氧基取代; 而 m 是 0-3。在特定的实施方案中, R_3 是卤素 (如 F)、羧基或任选取代的烷基 (如甲基、羟甲基、二甲氨基甲基)、烷氧羰基 (如甲氧羰基) 或氨基甲酰基 (如二甲氨基羰基)。在特定的实施方案中, m 是 0, 即 R_3 不存在。在另一个特定的实施方案中, m 是 1-3。

[0079] 在特定的实施方案中, 本发明的化合物由通式 Ib 代表:

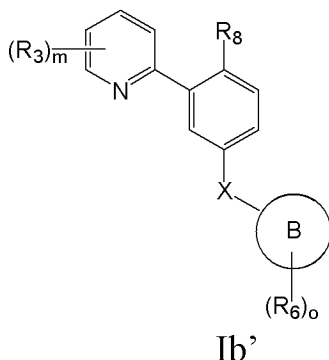
[0080]



[0081] 其中 X 、 R_1 、 R_3 和 m 如本文所定义, 而 R_8 是卤素。在一个实施方案中, 本发明的化合物具有式 Ib 的结构, 且 X 是 NR_4CO 。在另一实施方案中, 化合物具有式 Ib 的通式, 且 R_3 是 H 或甲基。

[0082] 在另一个特定的实施方案中, 本发明的化合物由通式 Ib' 代表:

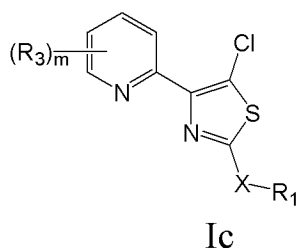
[0083]



[0084] 其中 X 、 R_3 、 R_6 、 m 和 o 如本文所定义; R_8 是卤素; 环 B 是碳环或杂环。在特定的实施方案中, R_8 是 Cl。在特定的实施方案中, 环 B 是苯基或吡啶基。在特定的实施方案中, X 是 $NR_4C(O)$, R_4 如本文所定义。

[0085] 在另一个特定的实施方案中, 本发明的化合物由通式 Ic 代表:

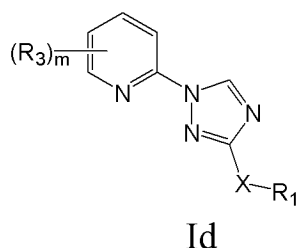
[0086]



[0087] 其中 X 、 R_1 、 R_3 和 m 如本文所定义。在一个实施方案中, 本发明的化合物具有通式 Ib 的结构, 且 X 是 NR_4CO 。在另一个实施方案中, 化合物是式 Ic 的化合物, 且 R_3 是 H 或甲基, m 是 0 或 1。

[0088] 在另一个特定的实施方案中, 本发明的化合物由通式 Id 代表:

[0089]

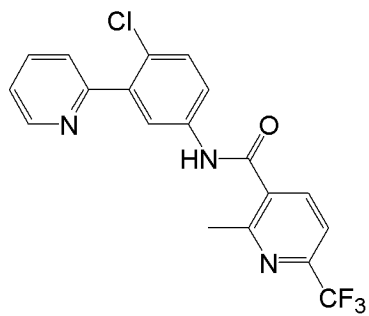


[0090] 其中 X 、 R_1 、 R_3 和 m 如本文所定义。在一个实施方案中, 本发明的化合物具有通式 Ib 的结构, 且 X 是 NR_4CO 。在另一个实施方案中, 化合物是式 Id 的化合物, 且 R_3 是 H、Cl 或三氟甲基, m 是 0 或 1。

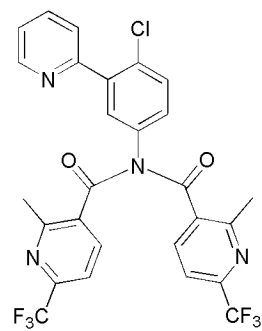
[0091] 本发明的特定化合物包括但不限于以下化合物:

[0092]

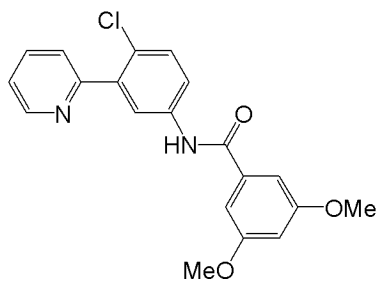
1



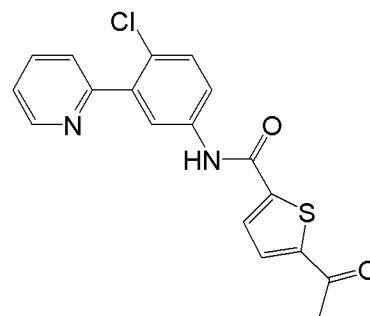
2



3

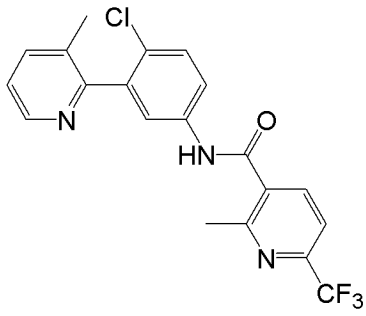


4

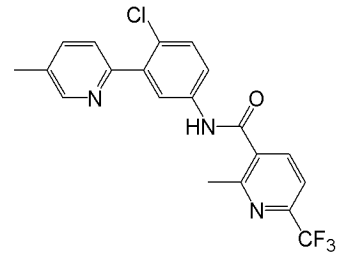


[0093]

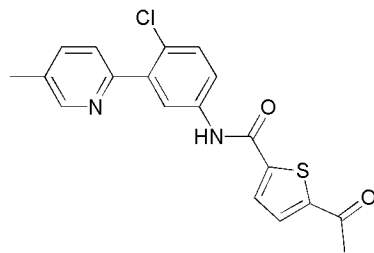
5



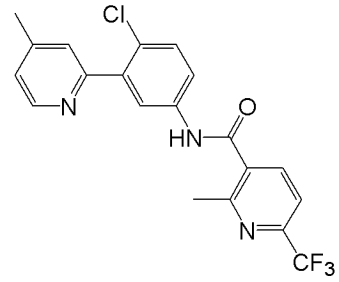
6



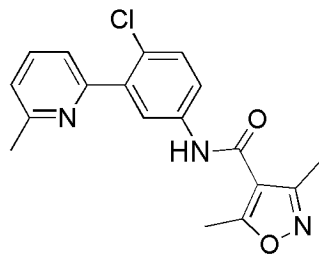
7



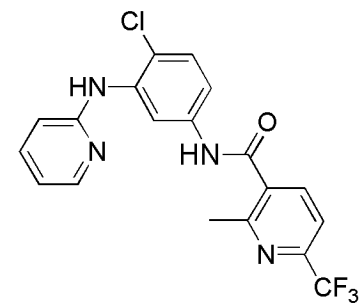
8



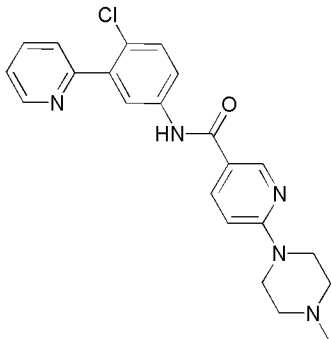
9



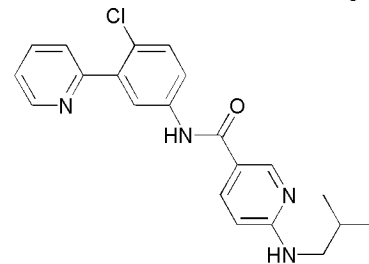
10



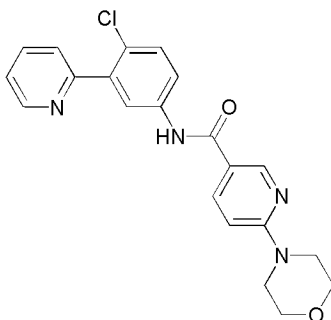
11



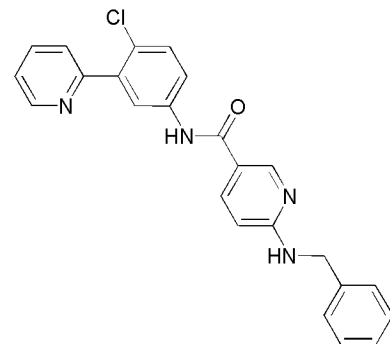
12



13

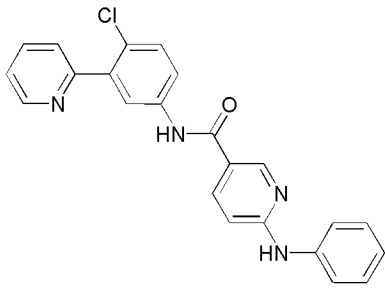


14

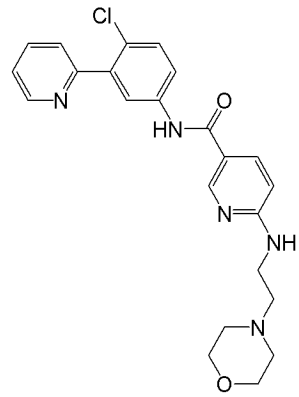


[0094]

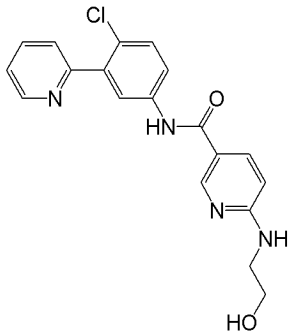
15



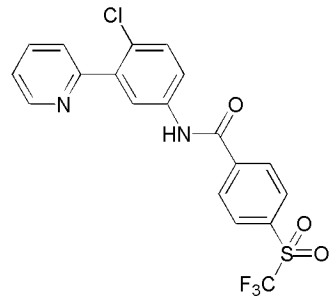
16



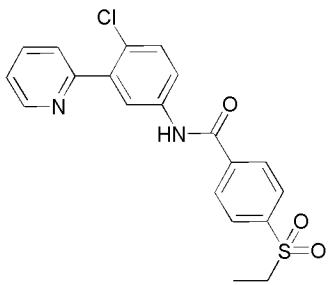
17



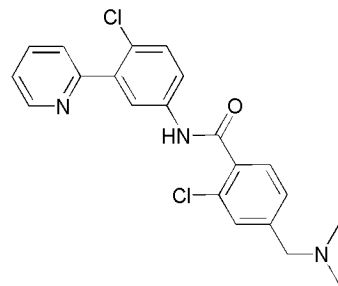
18



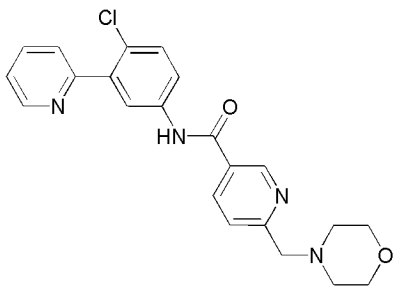
19



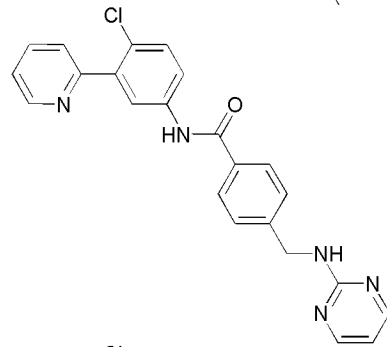
20



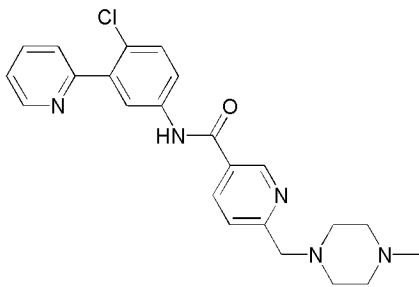
21



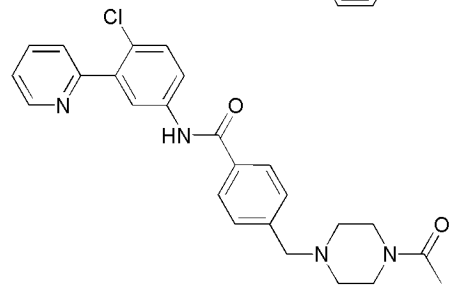
22



23

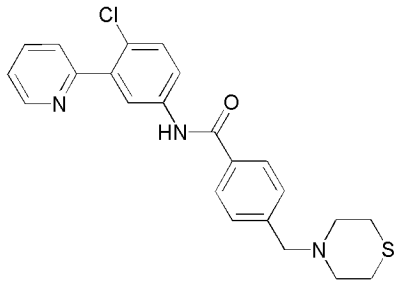


24

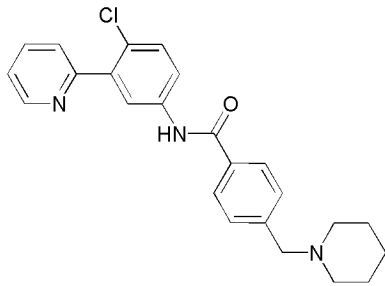


[0095]

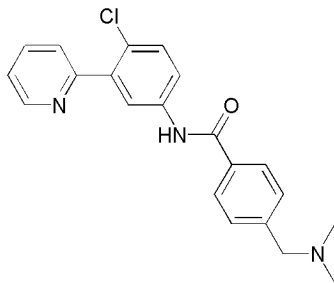
25



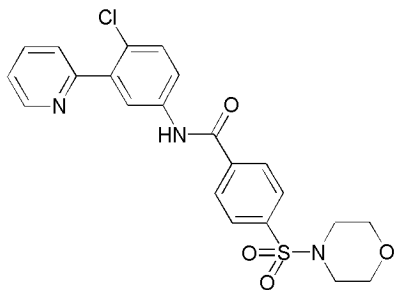
27



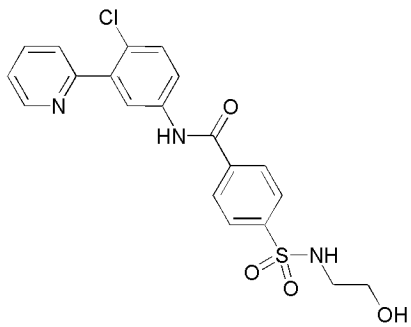
29



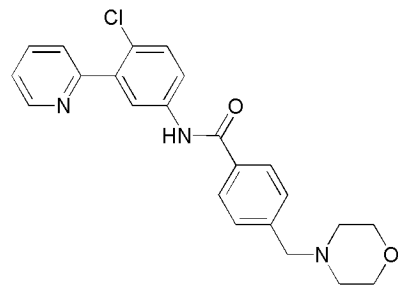
31



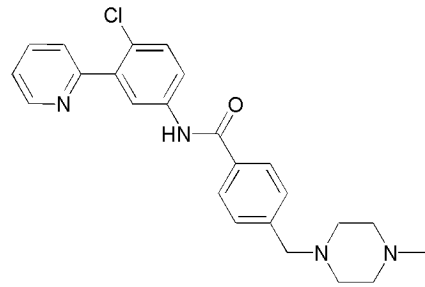
33



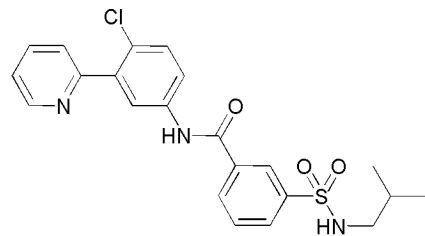
26



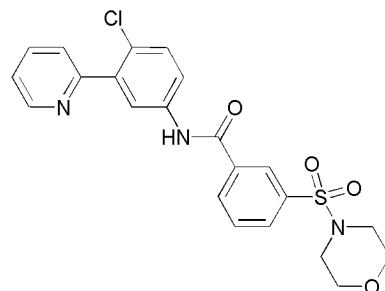
28



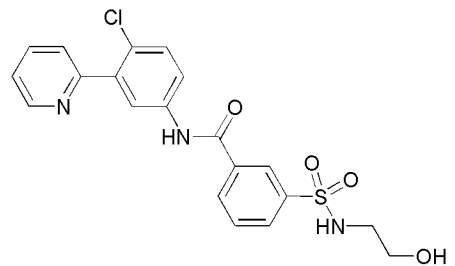
30



32

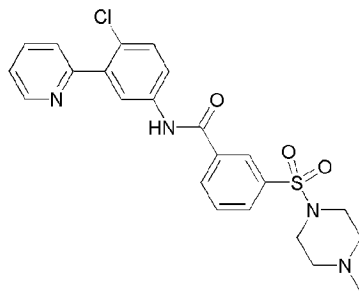


34

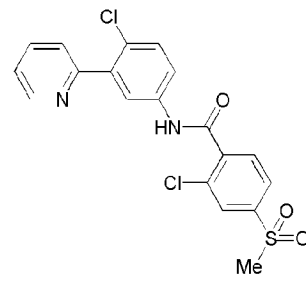


[0096]

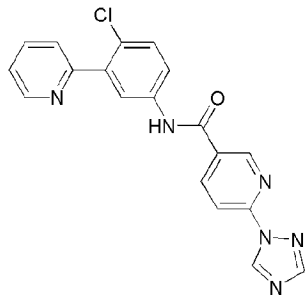
35



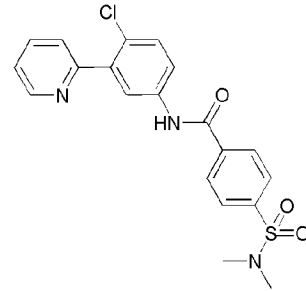
36



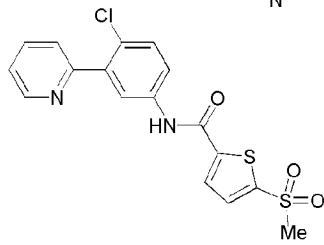
37



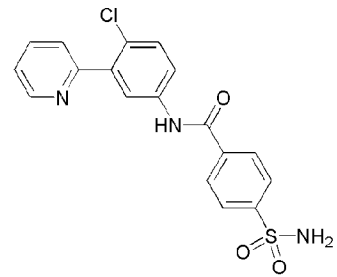
38



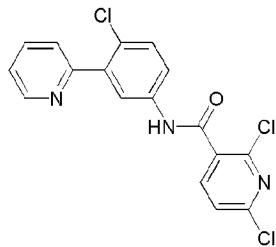
39



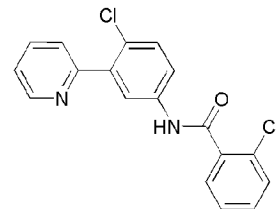
40



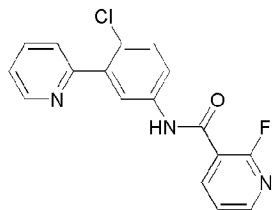
41



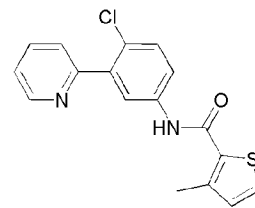
42



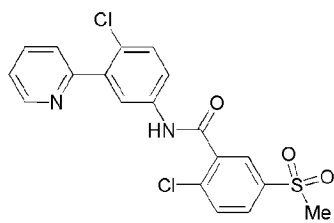
43



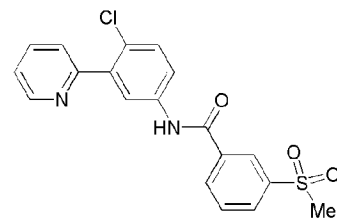
44



45

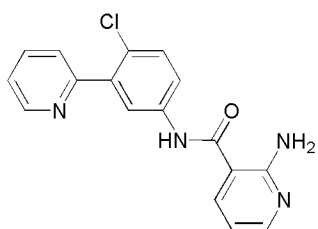


46

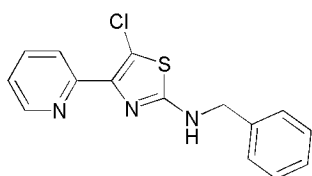


[0097]

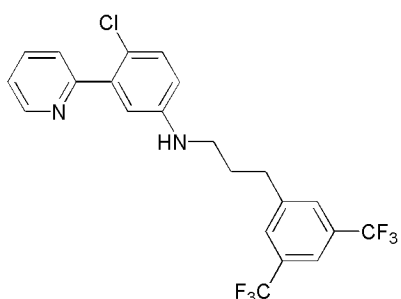
47



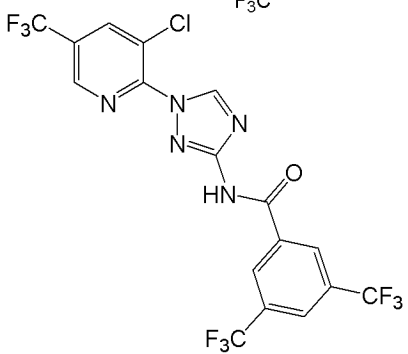
49



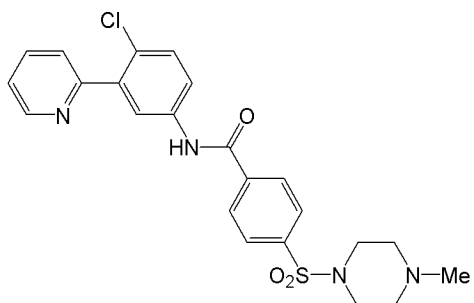
51



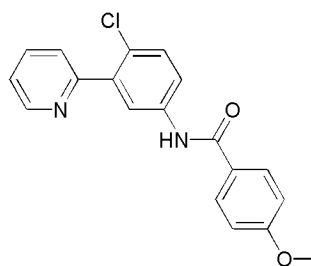
53



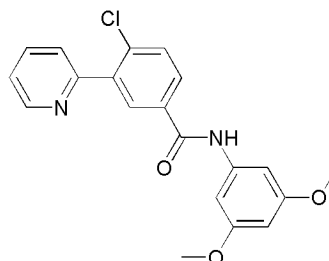
55



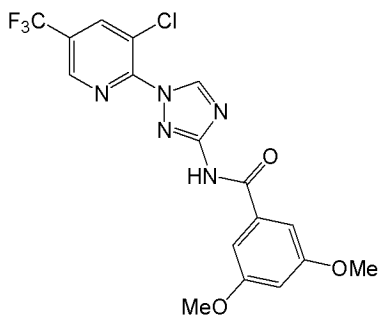
48



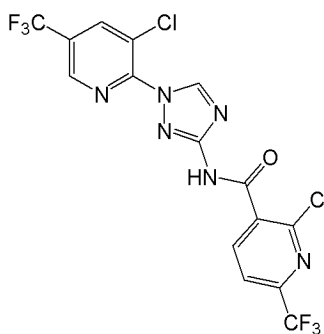
50



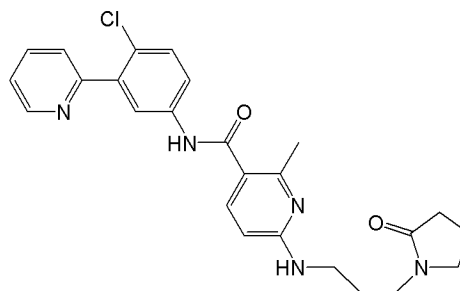
52



54

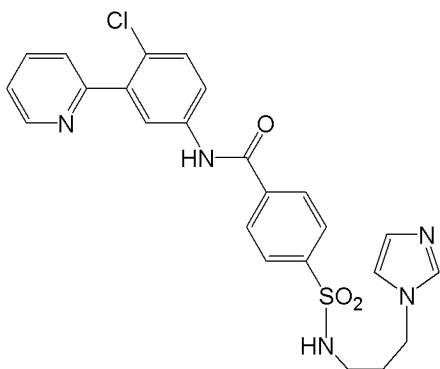


56

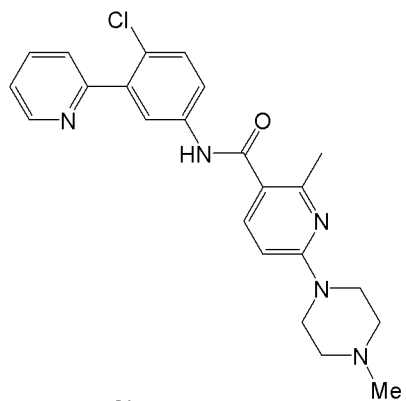


[0098]

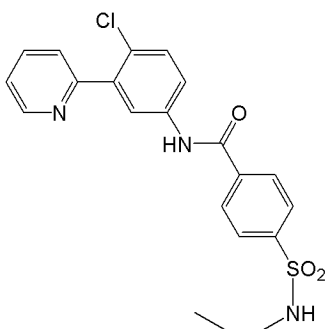
57



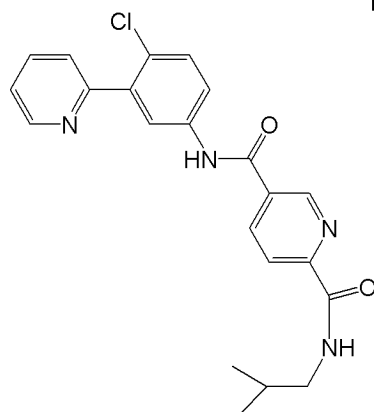
58



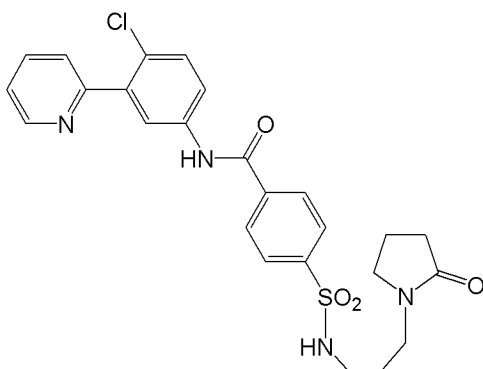
59



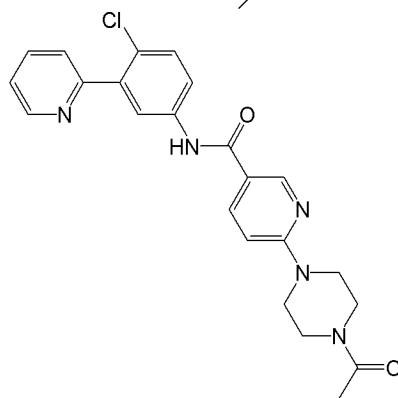
60



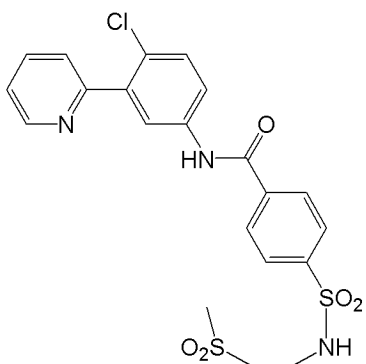
61



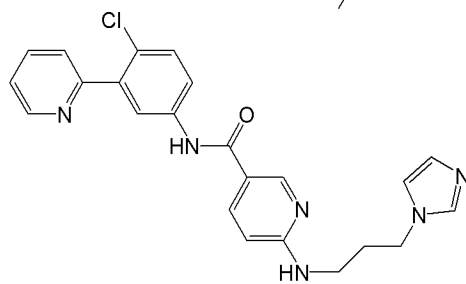
62



63

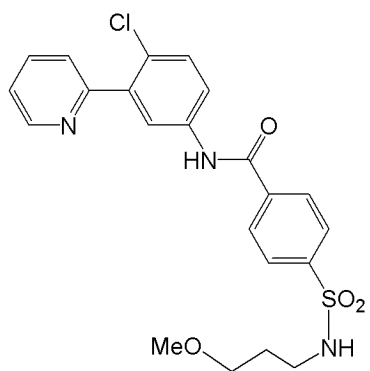


64

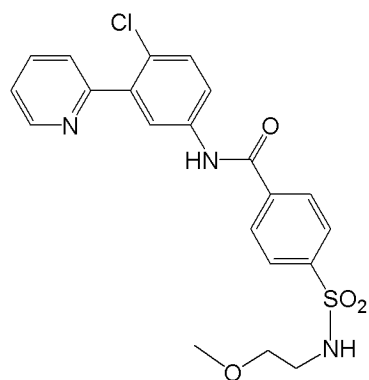


[0099]

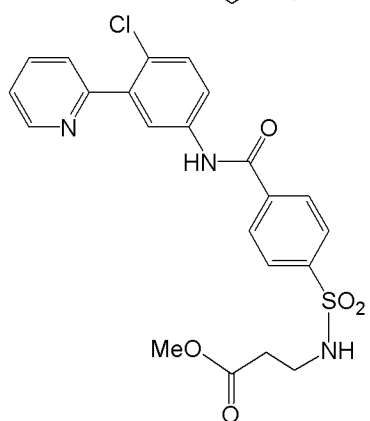
65



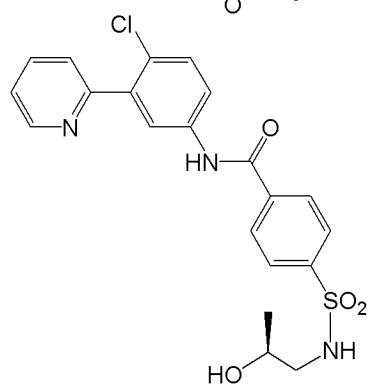
66



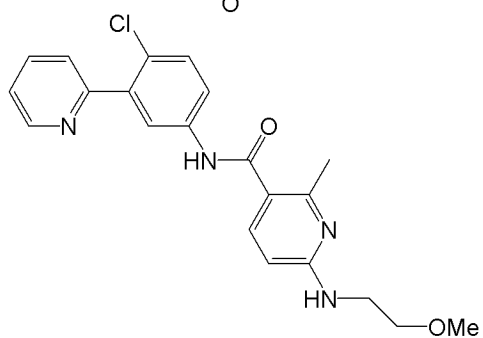
67



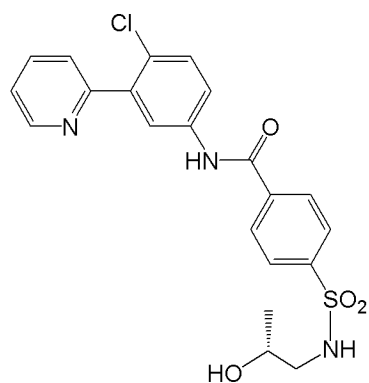
68



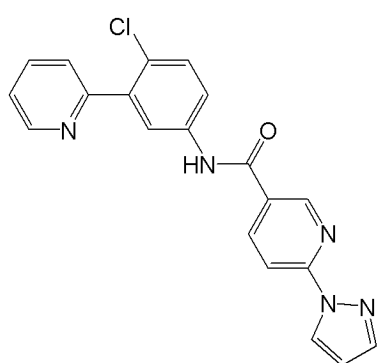
69



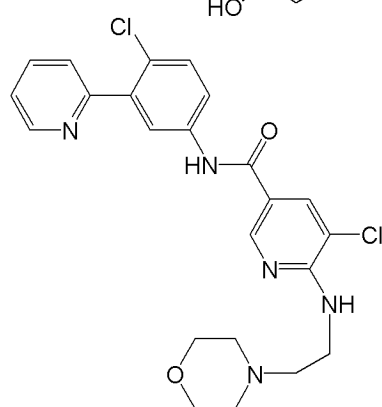
70



71

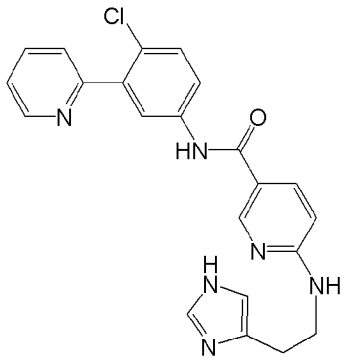


72

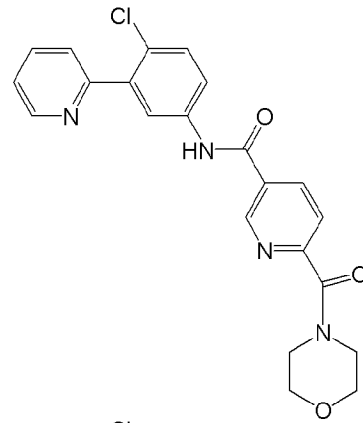


[0100]

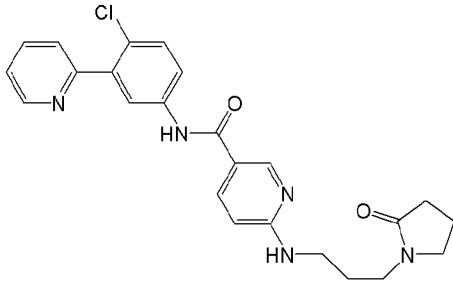
73



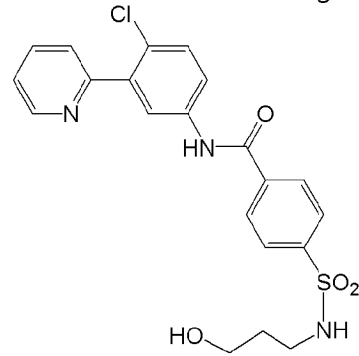
74



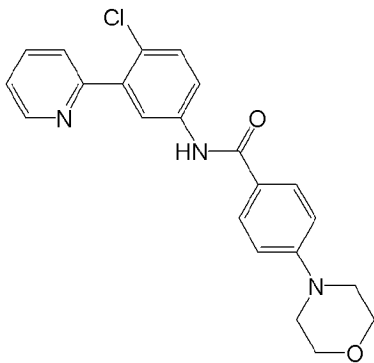
75



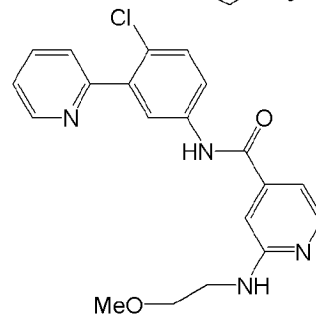
76



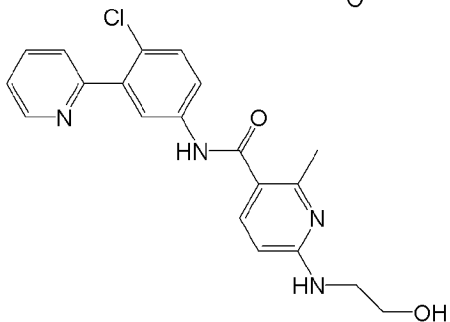
77



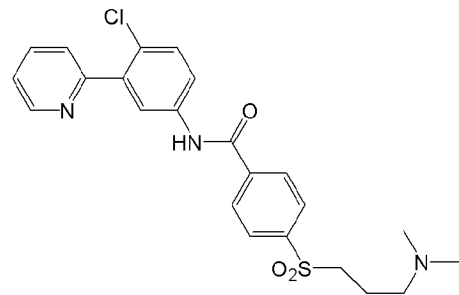
78



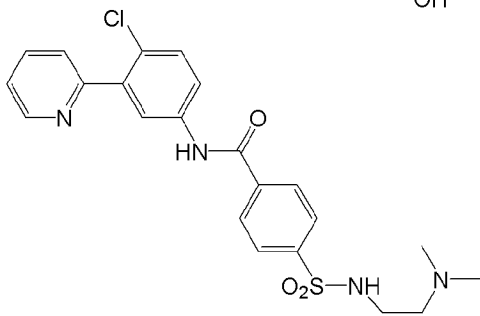
79



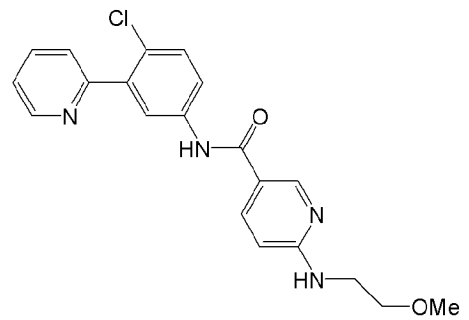
80



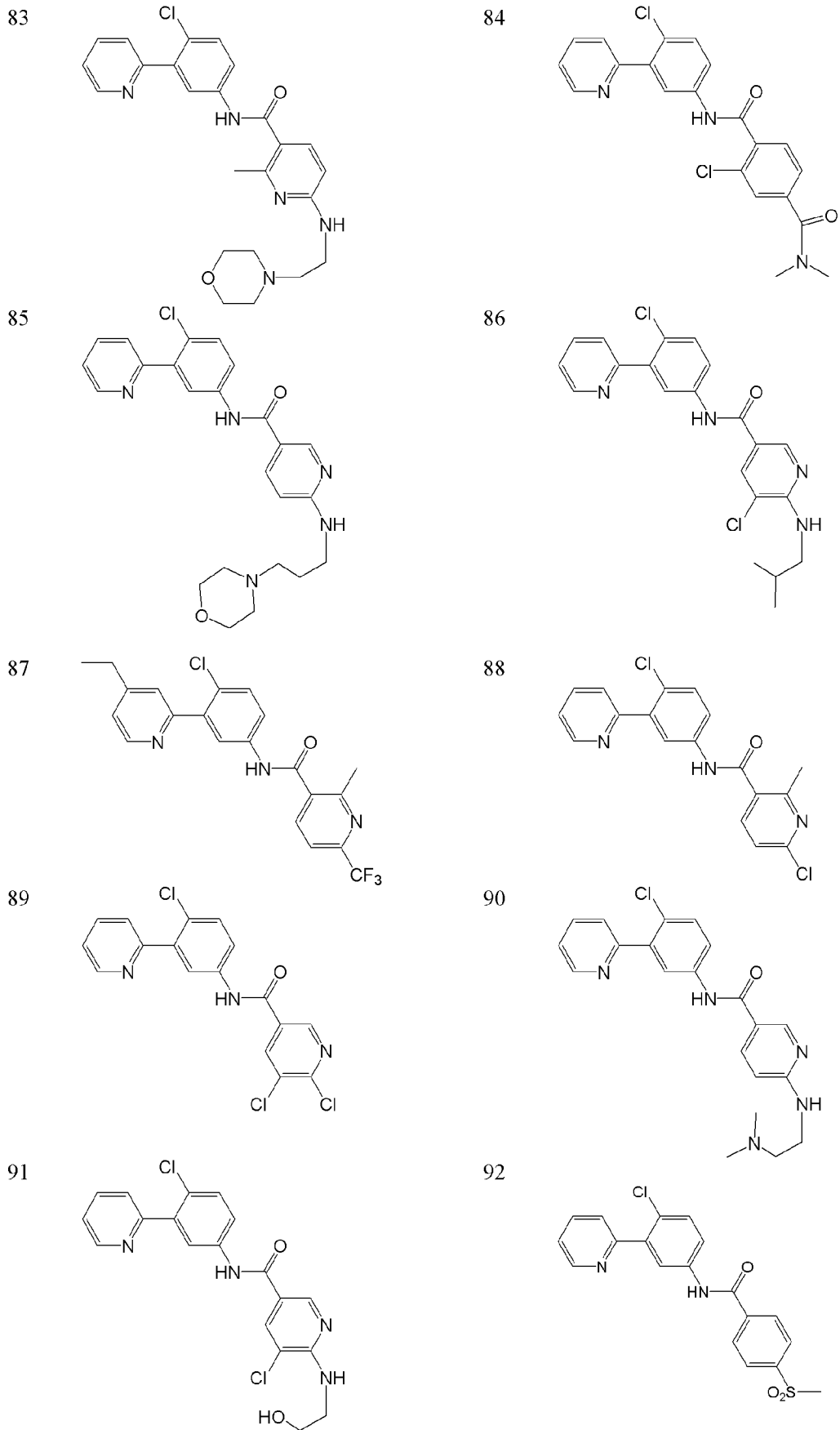
81



82

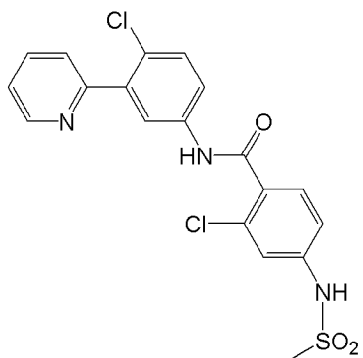


[0101]

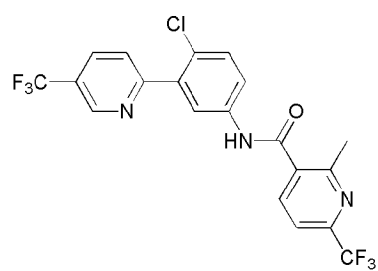


[0102]

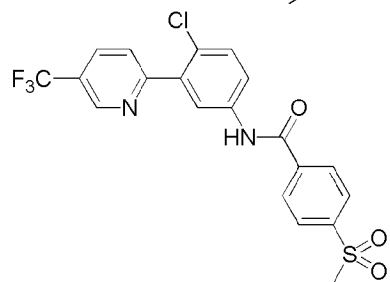
93



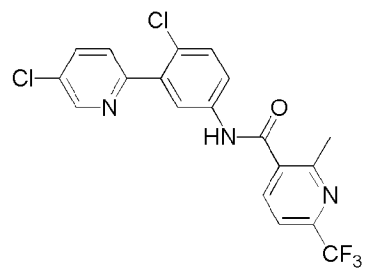
94



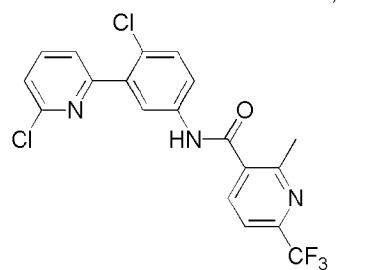
95



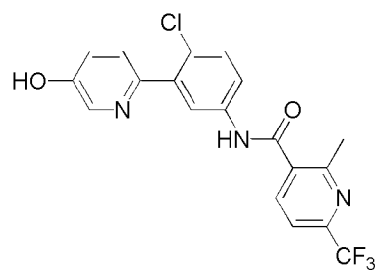
96



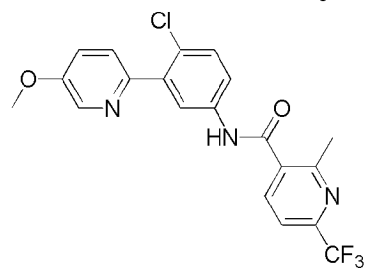
97



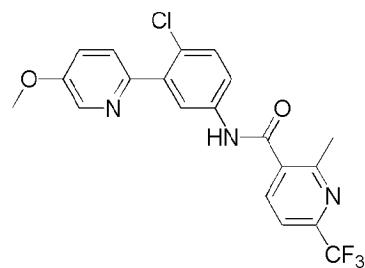
98



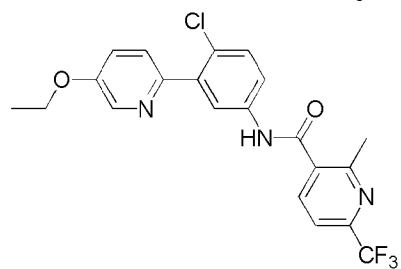
99



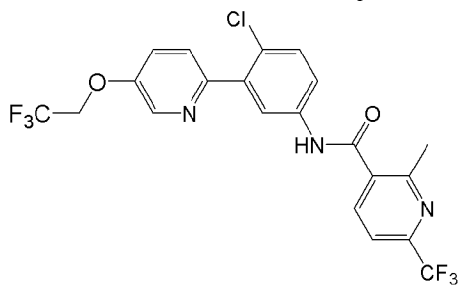
100



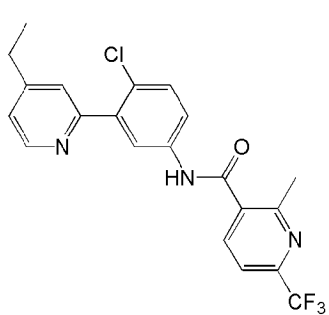
101



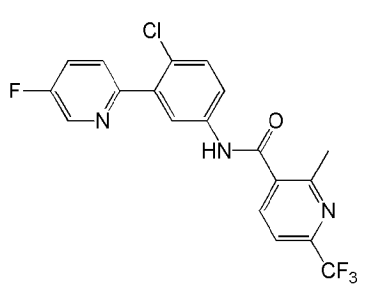
102



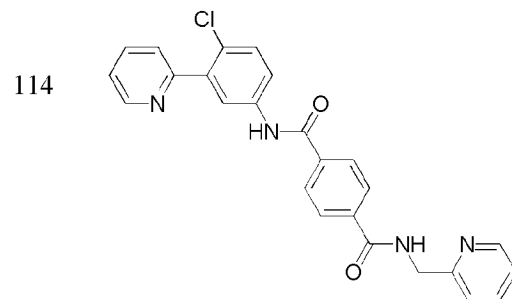
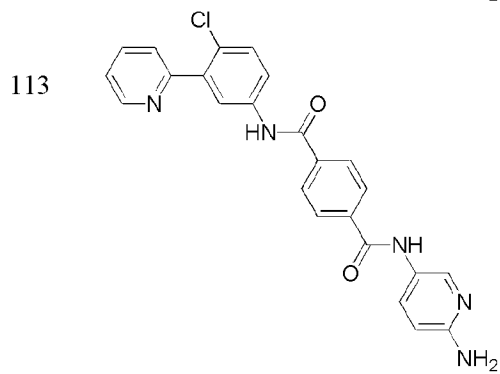
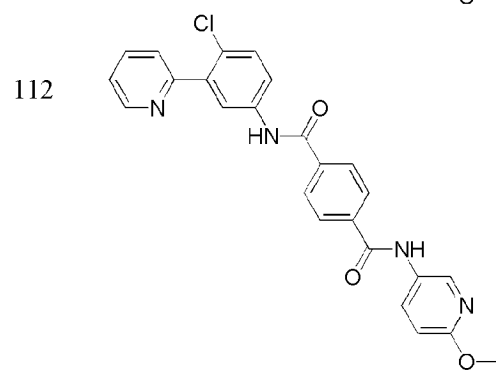
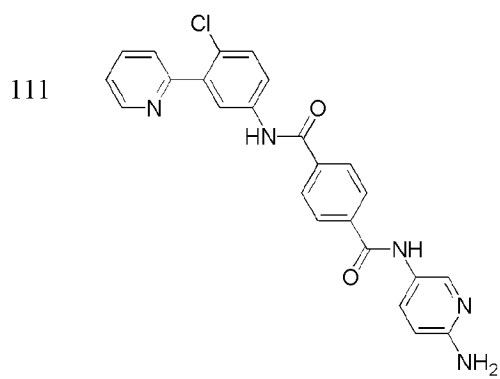
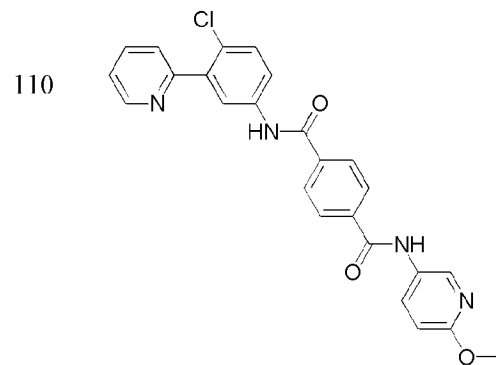
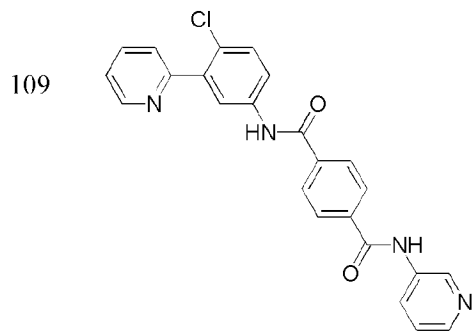
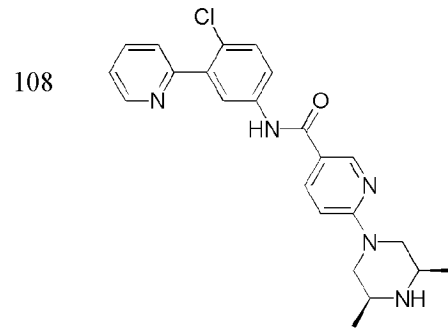
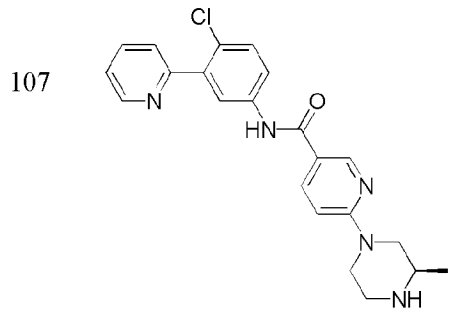
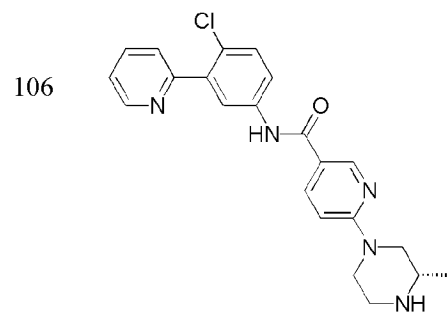
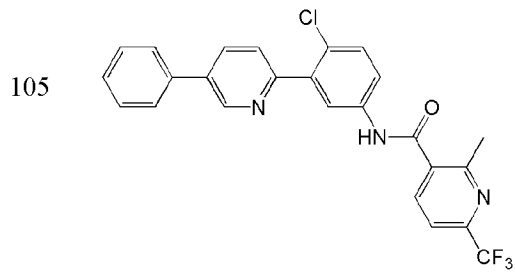
103



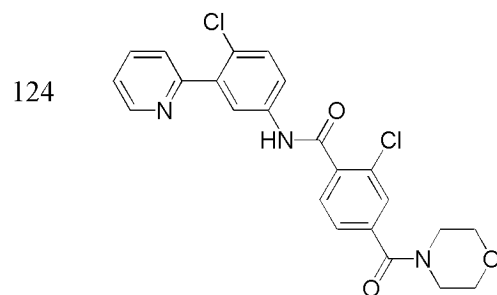
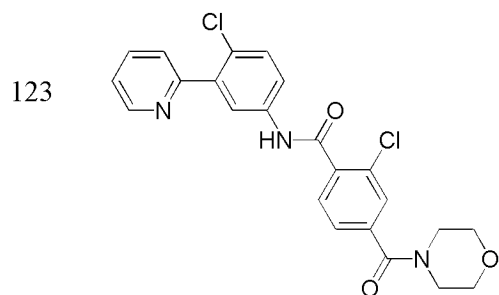
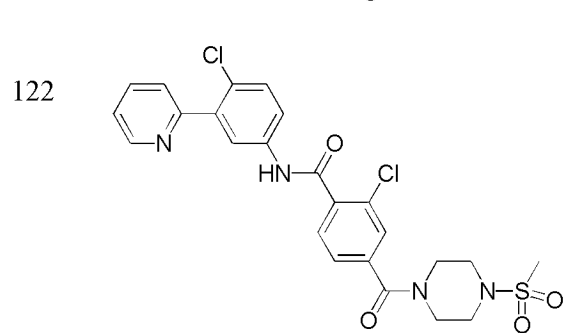
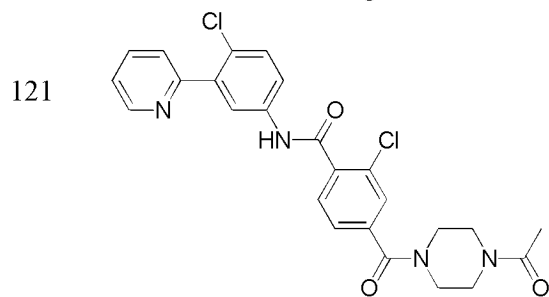
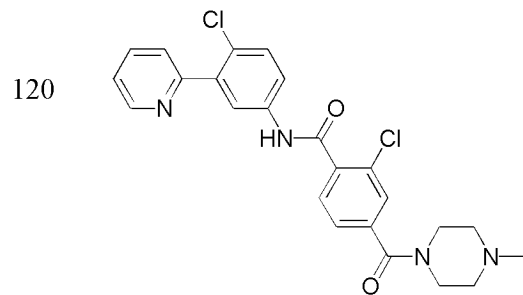
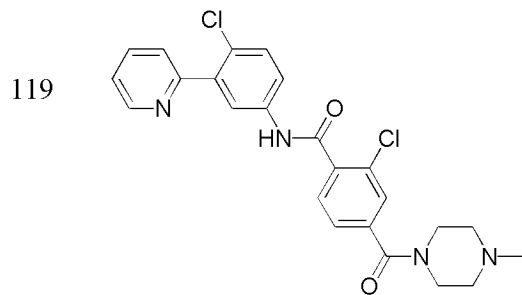
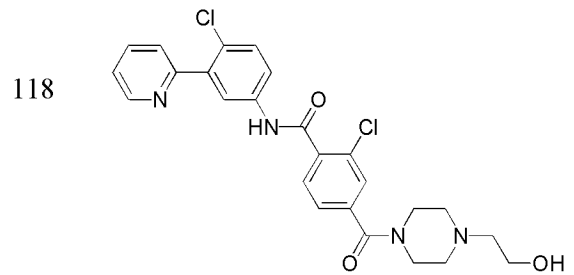
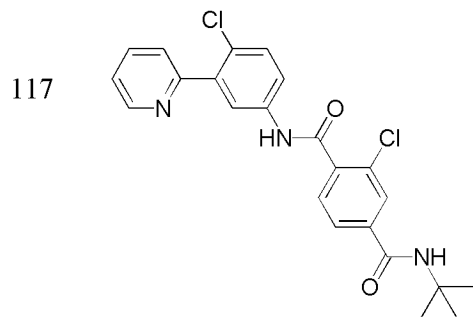
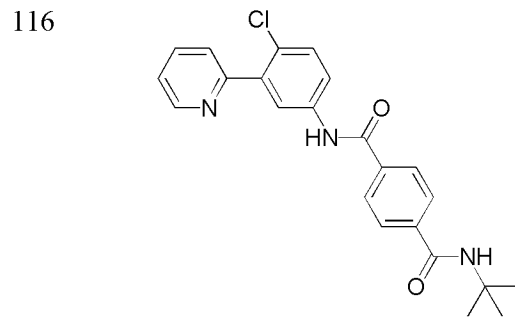
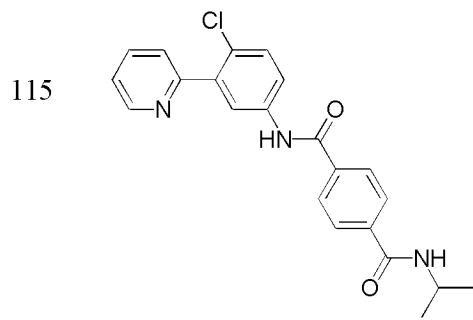
104



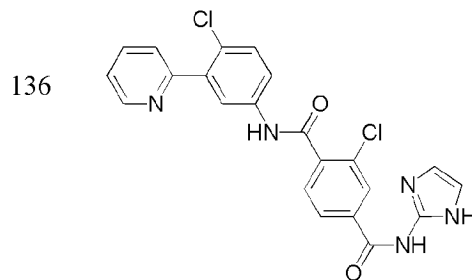
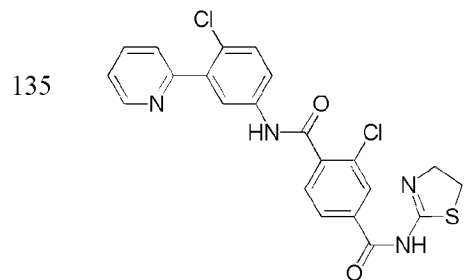
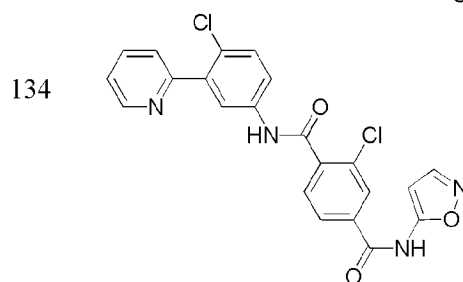
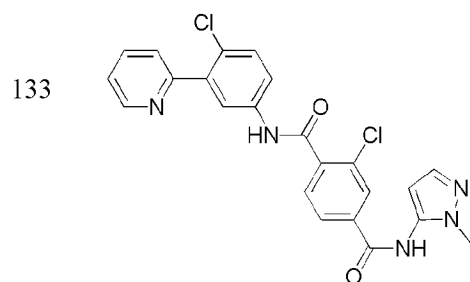
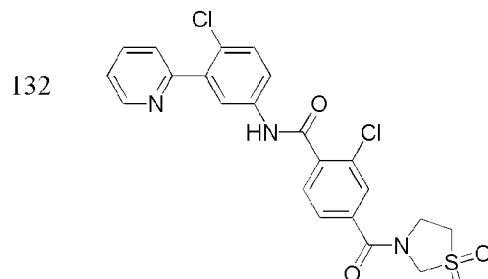
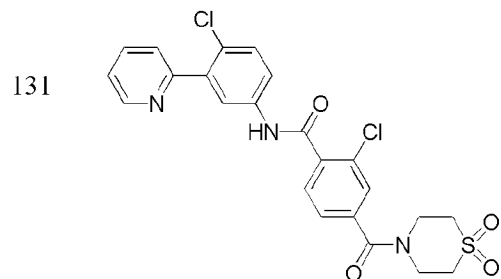
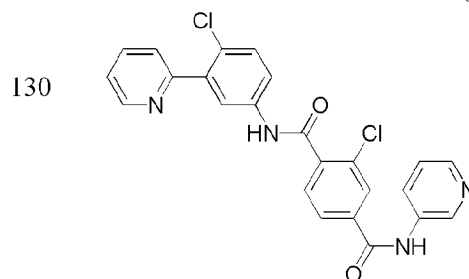
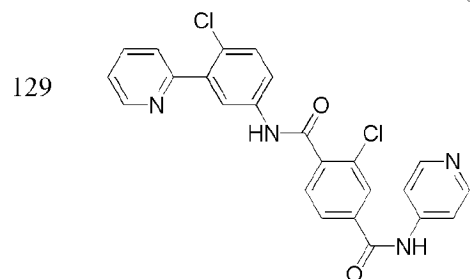
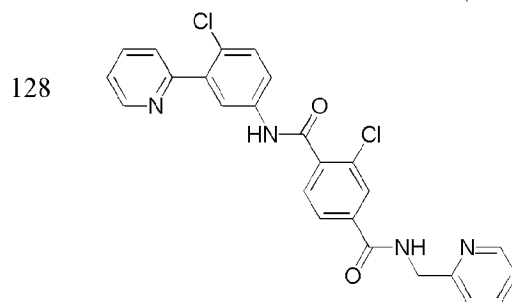
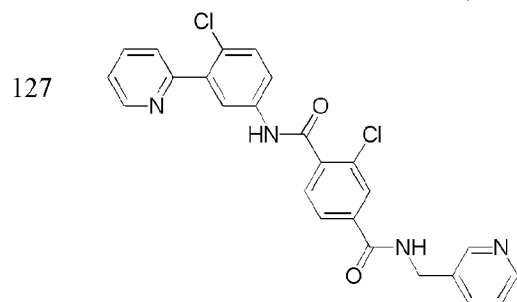
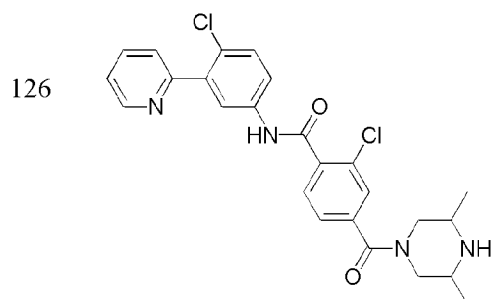
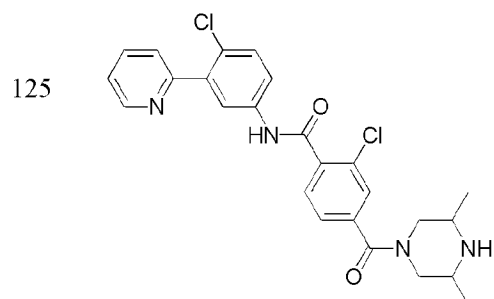
[0103]



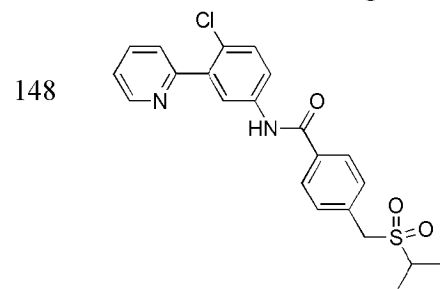
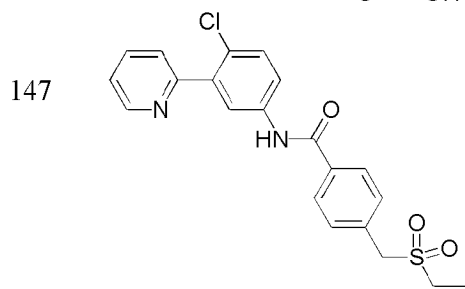
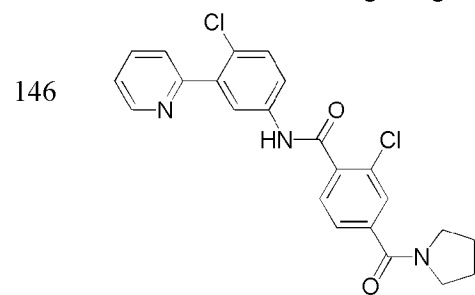
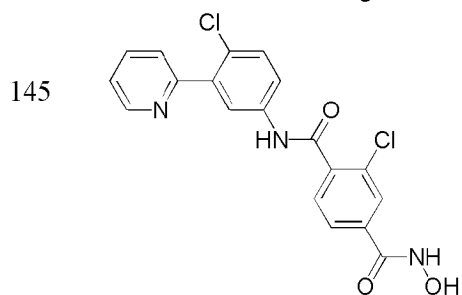
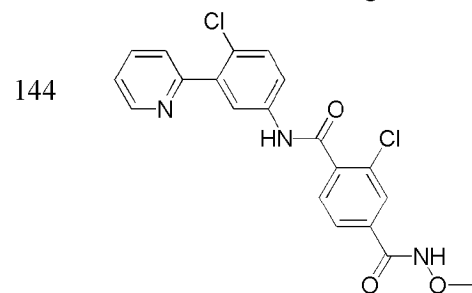
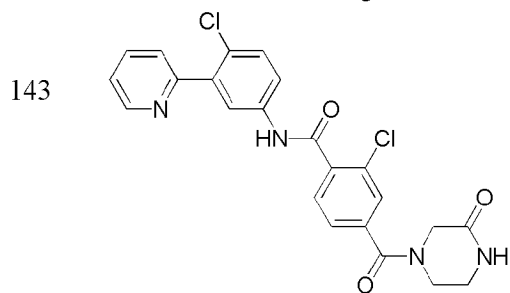
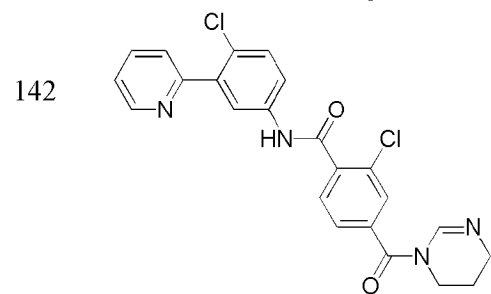
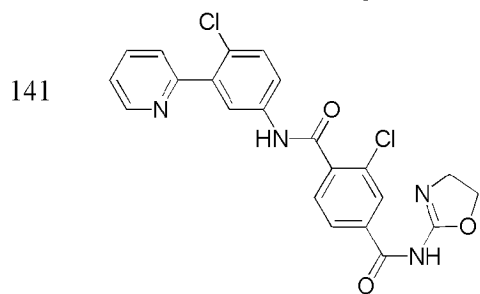
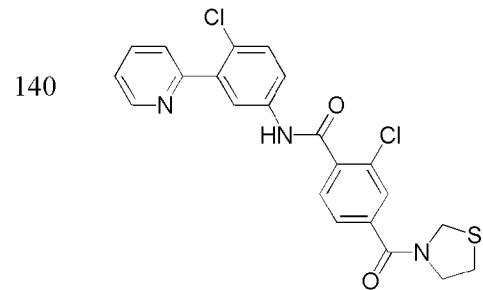
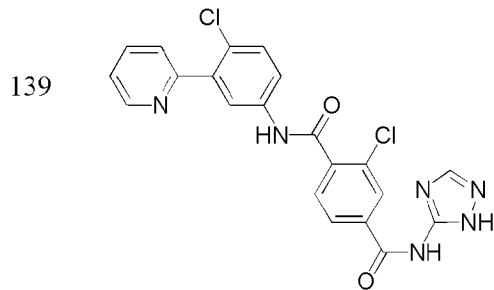
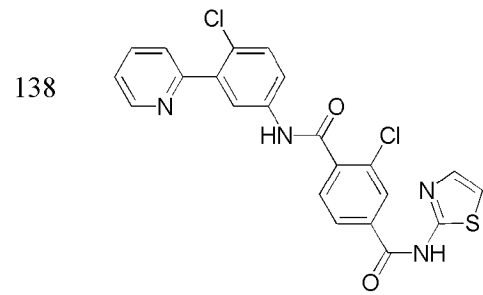
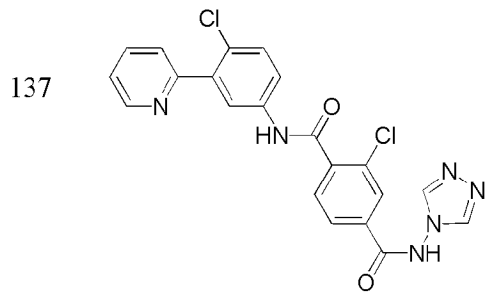
[0104]



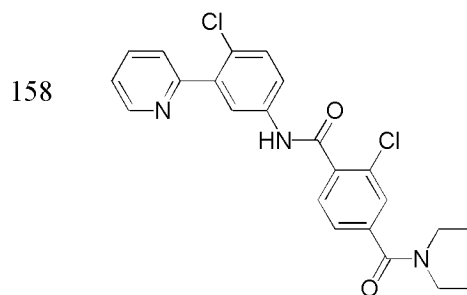
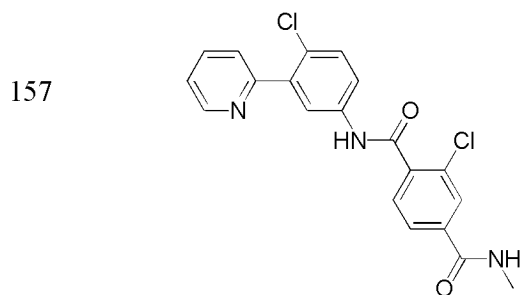
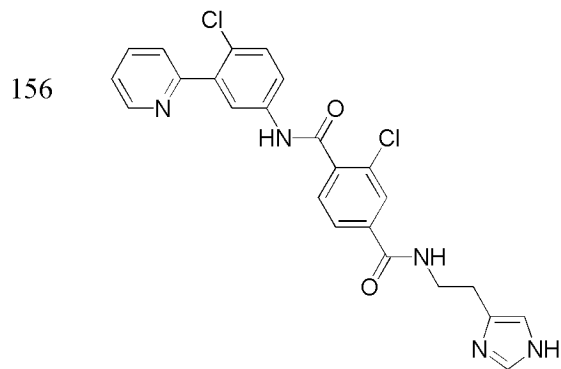
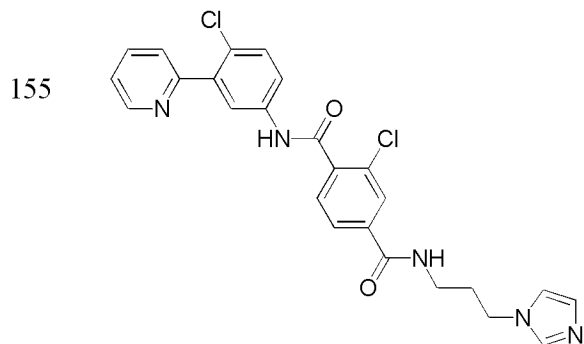
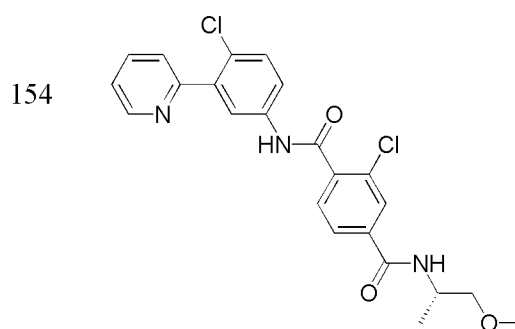
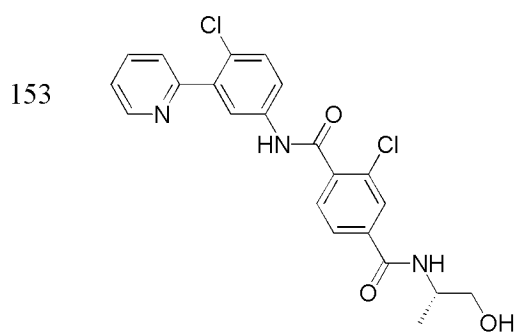
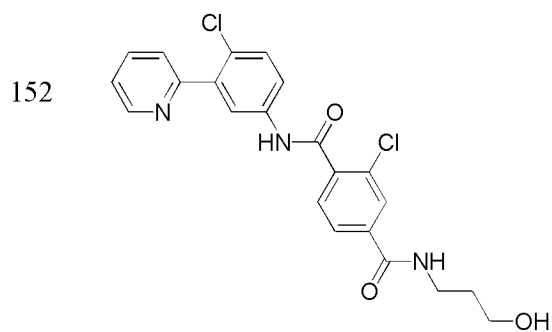
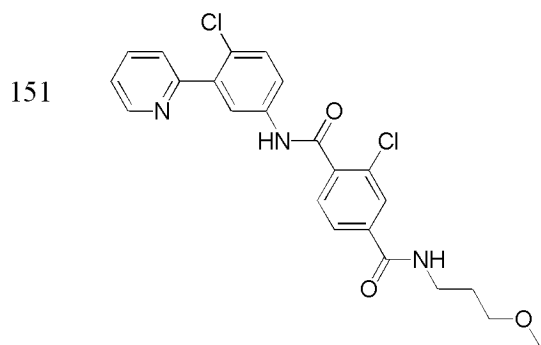
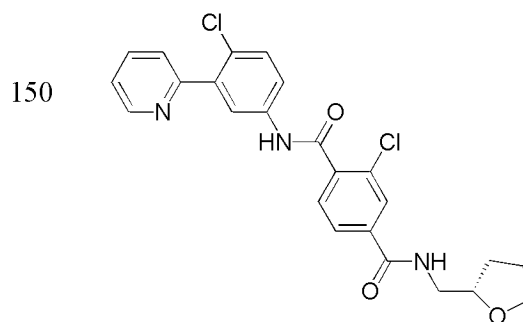
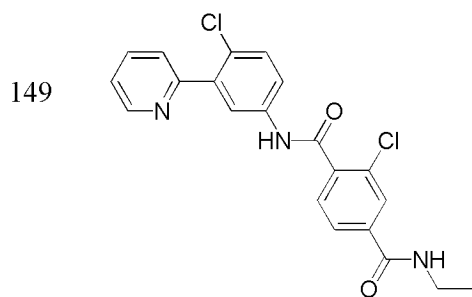
[0105]



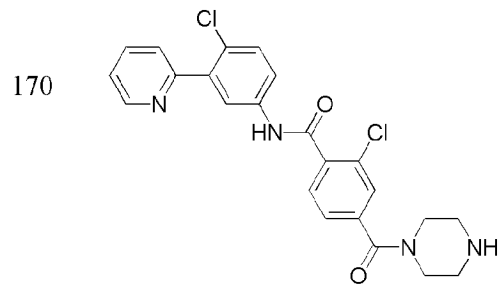
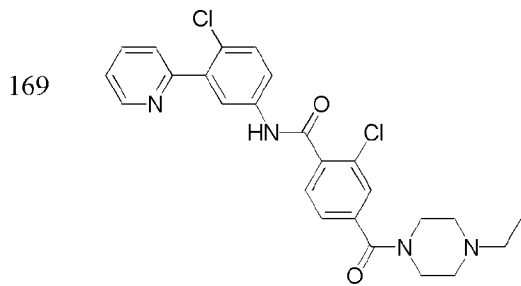
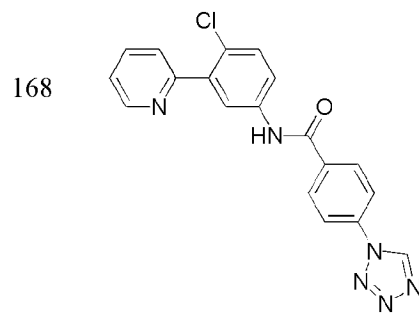
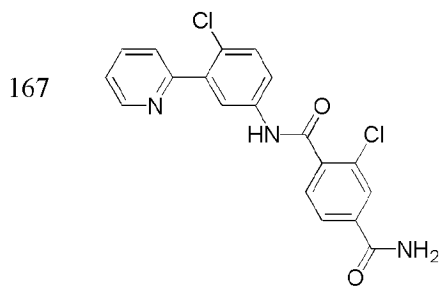
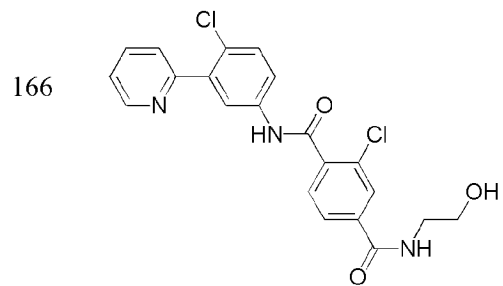
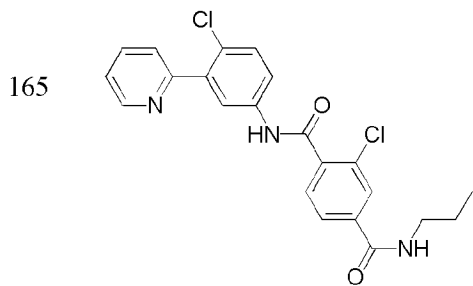
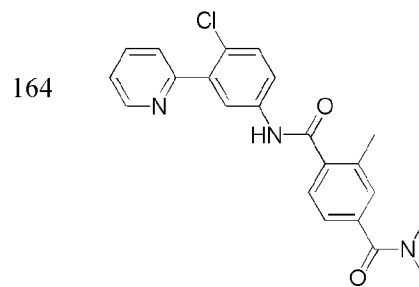
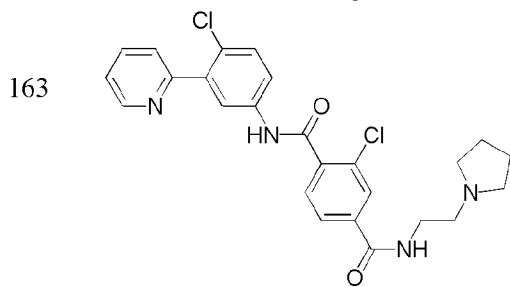
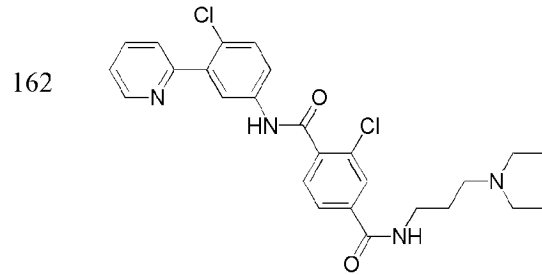
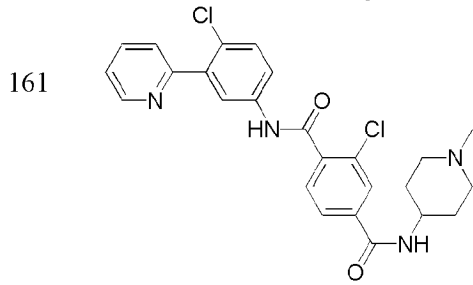
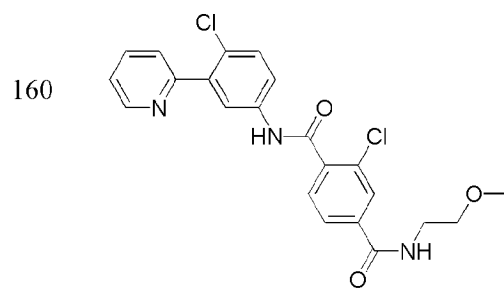
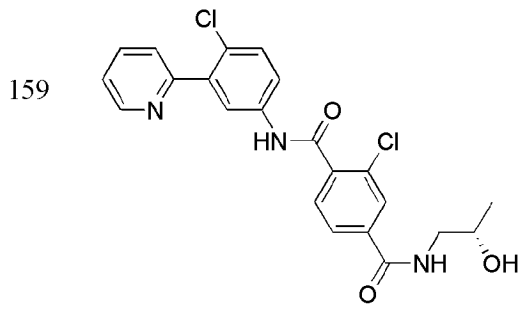
[0106]



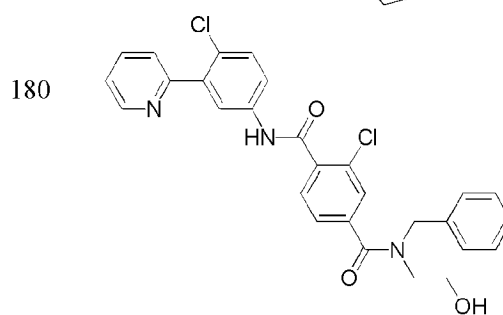
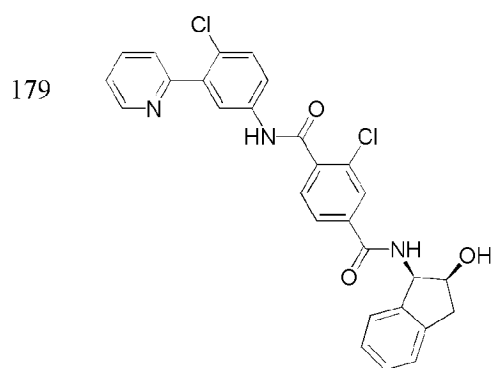
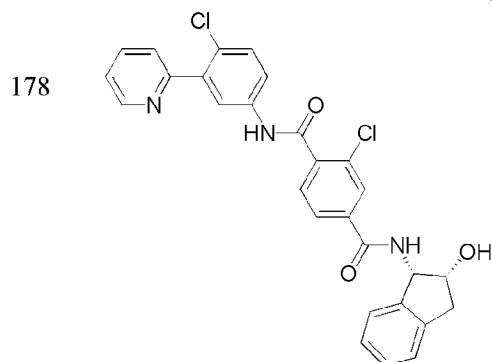
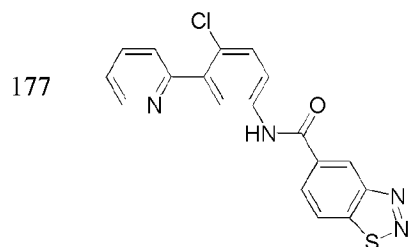
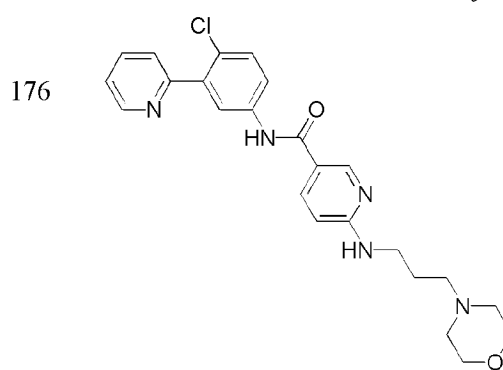
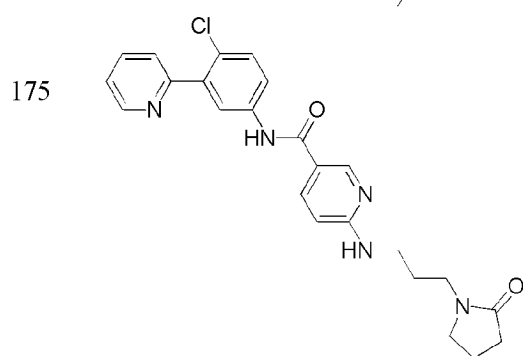
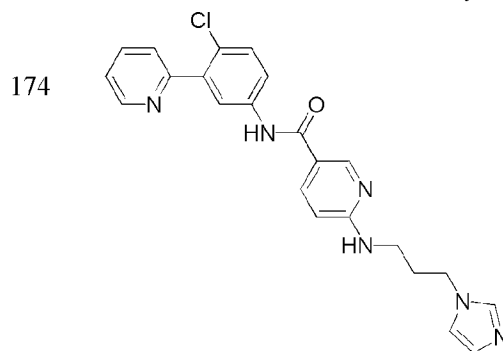
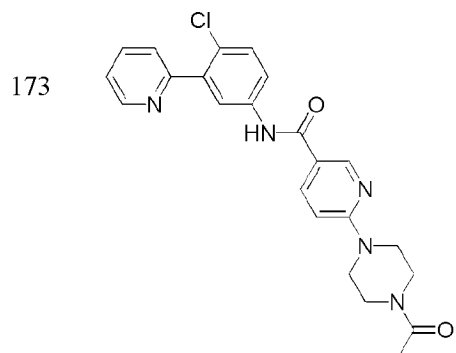
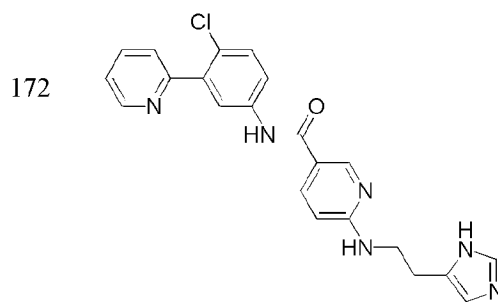
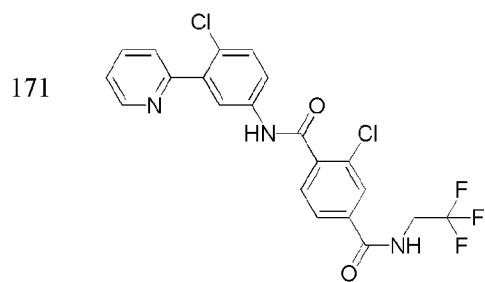
[0107]



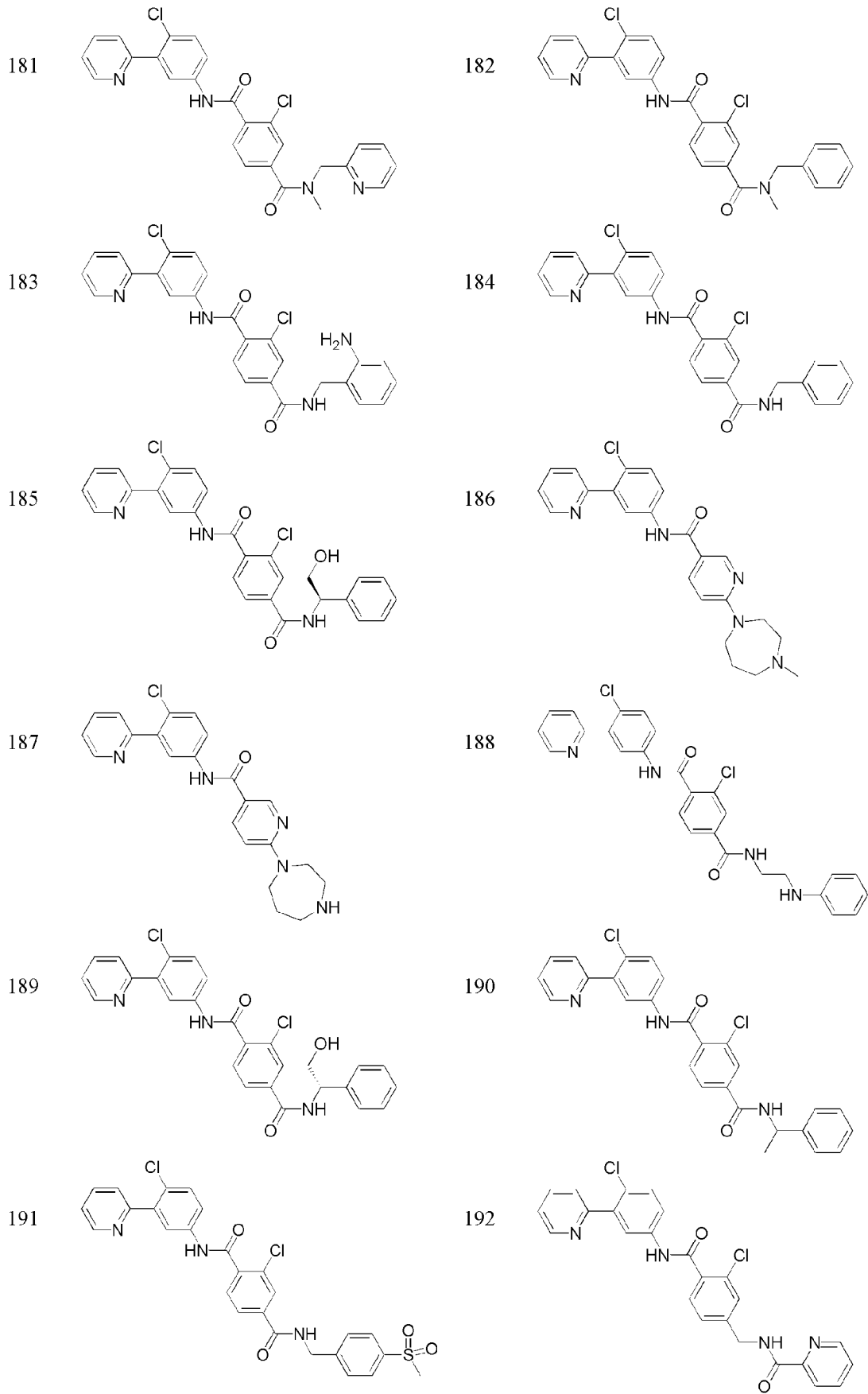
[0108]



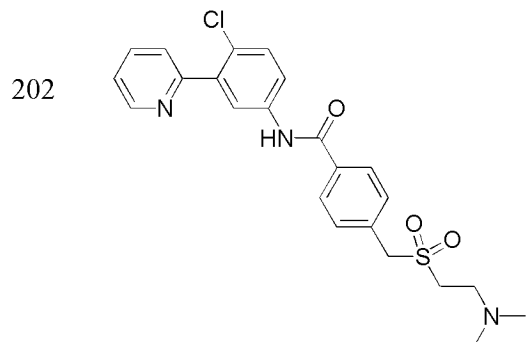
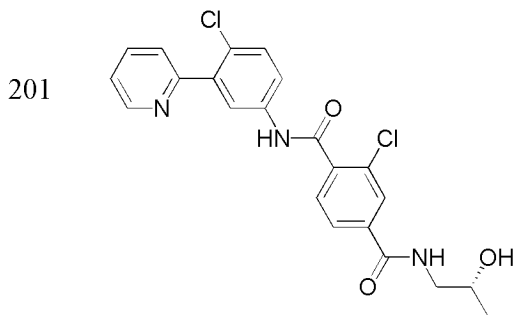
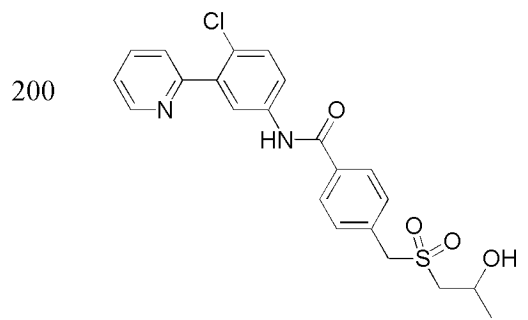
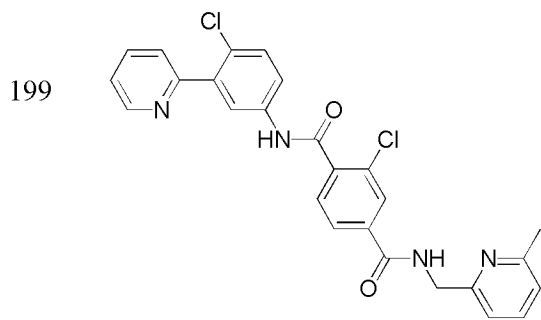
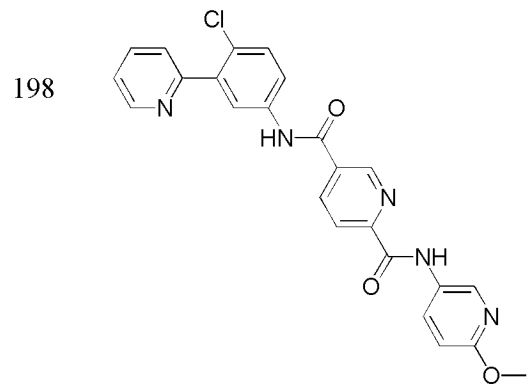
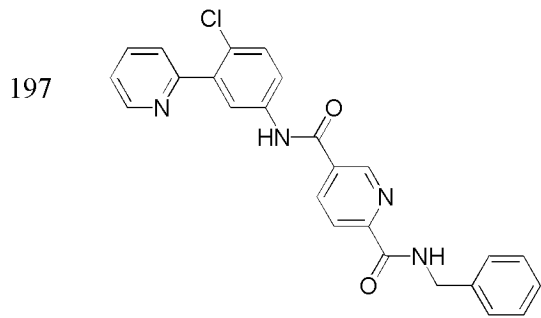
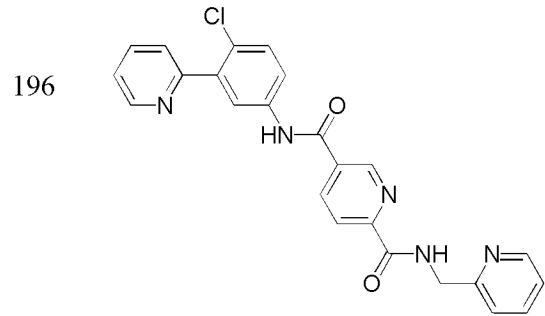
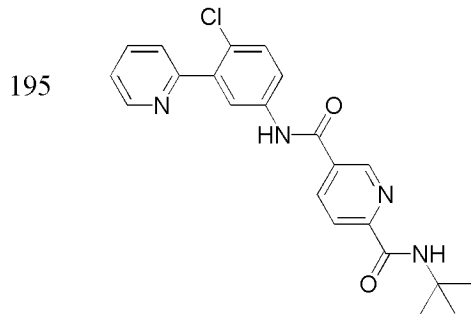
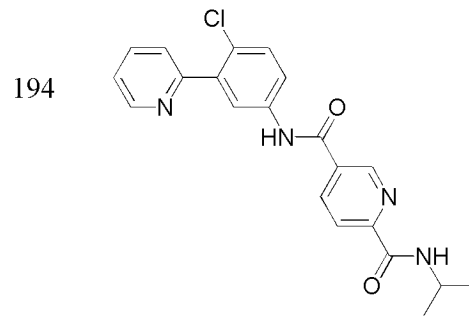
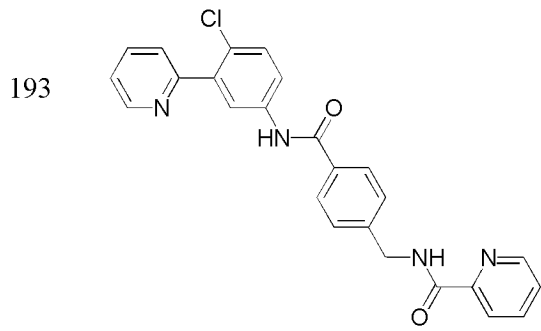
[0109]



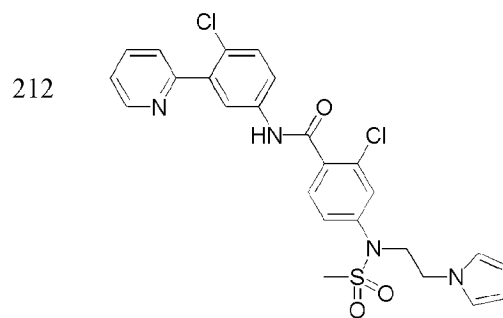
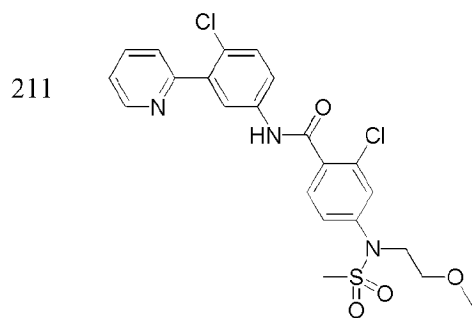
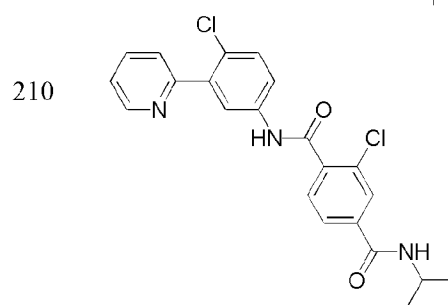
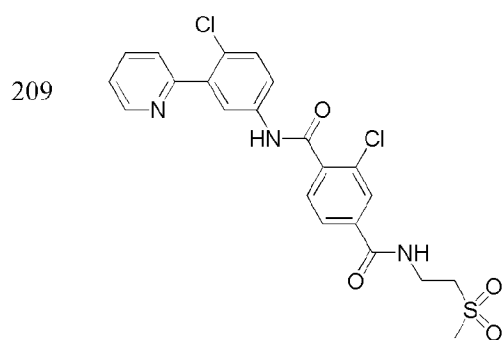
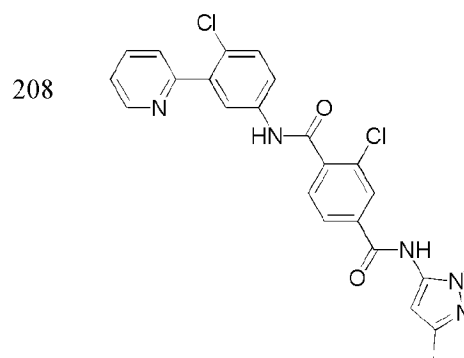
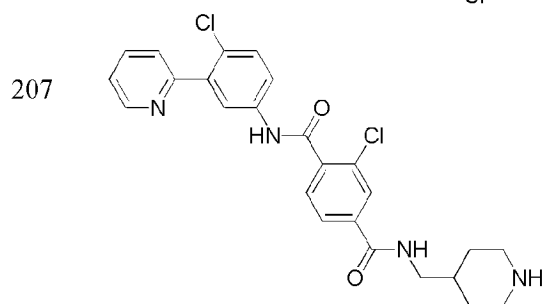
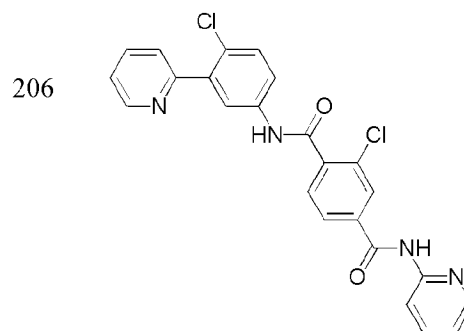
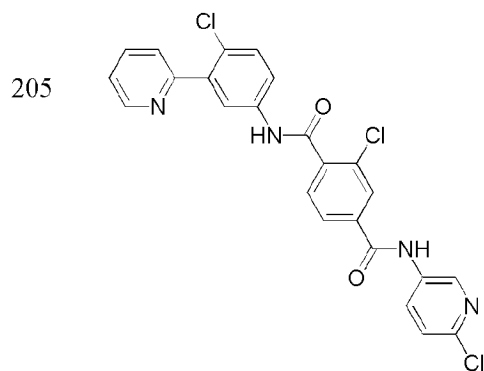
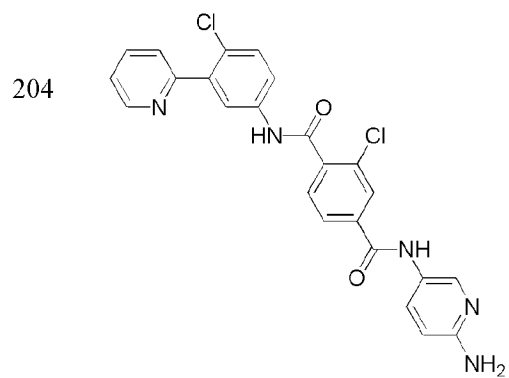
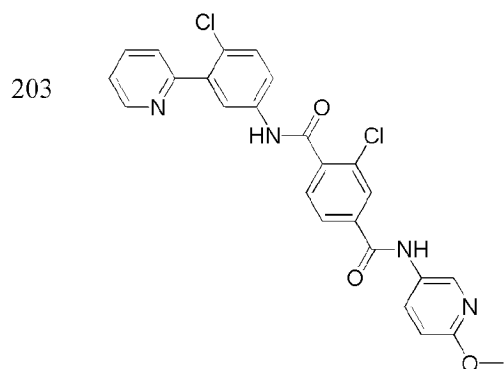
[0110]



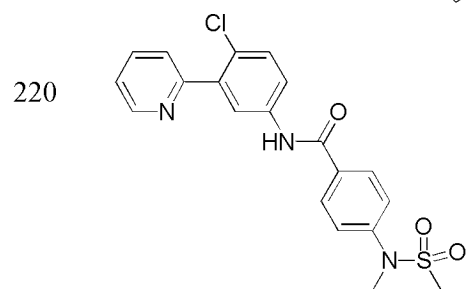
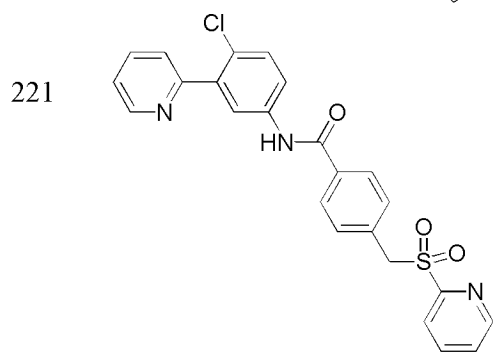
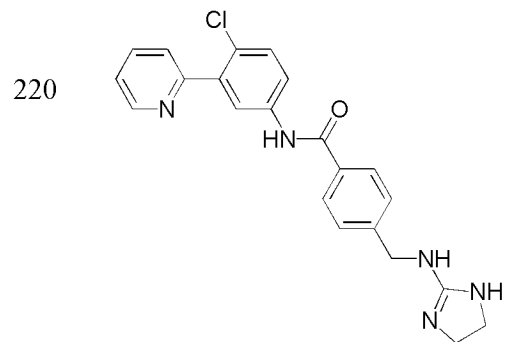
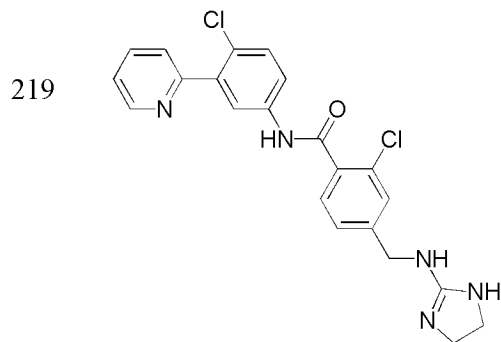
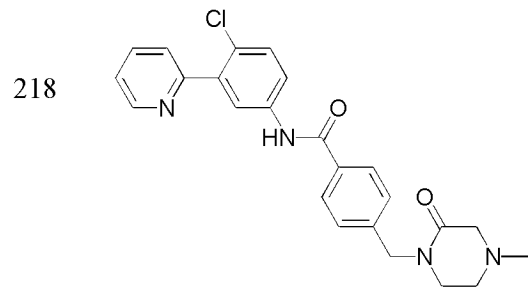
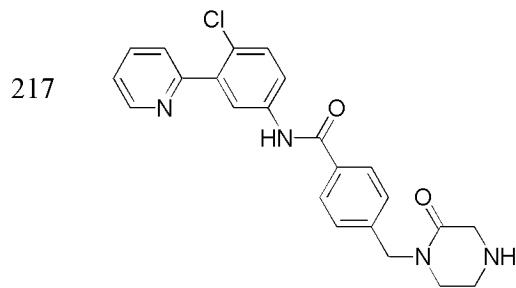
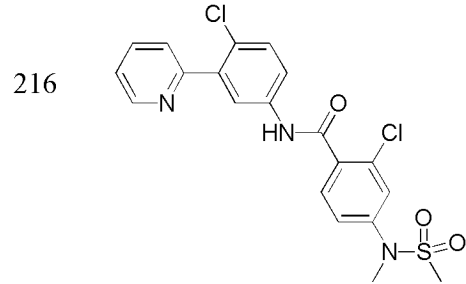
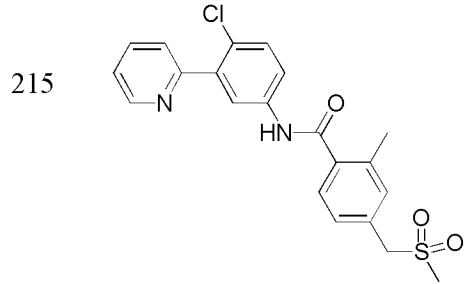
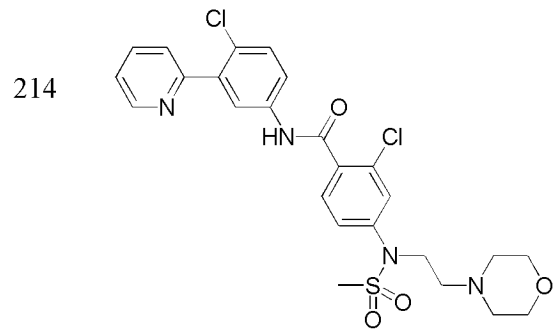
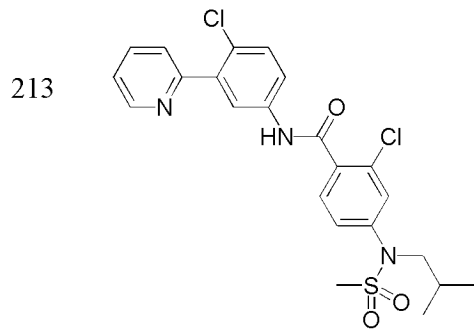
[0111]



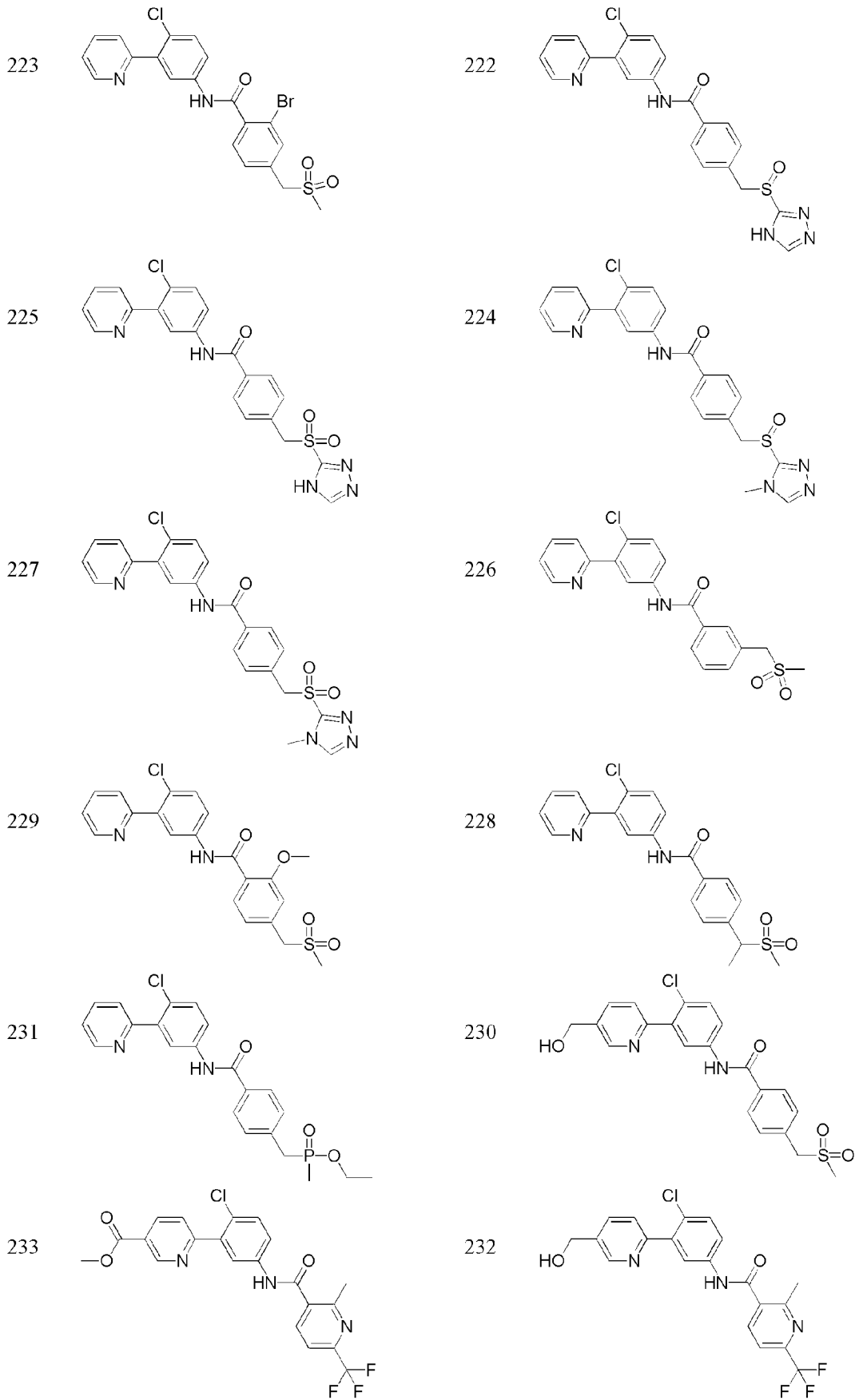
[0112]



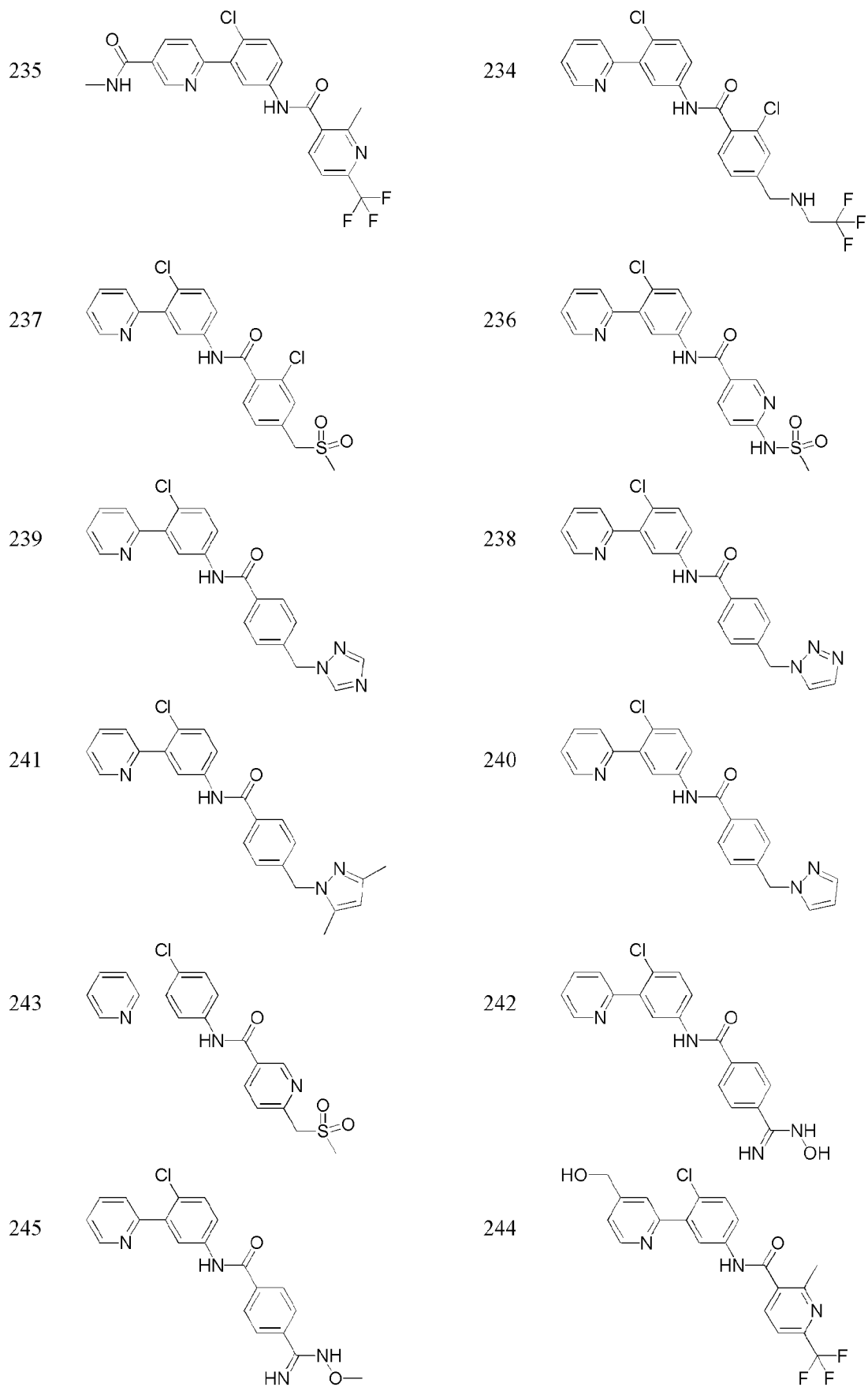
[0113]



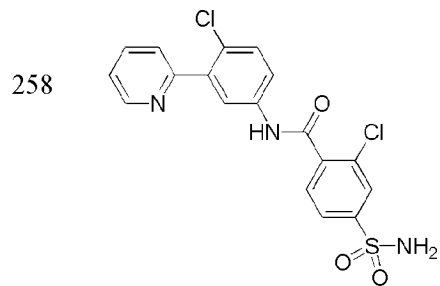
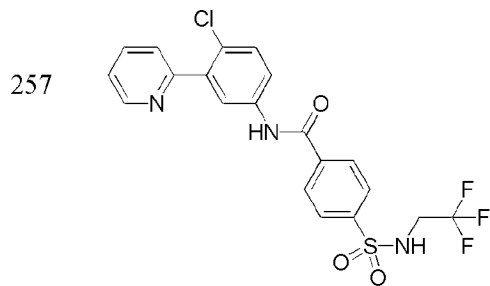
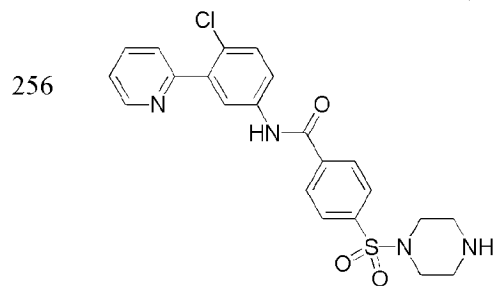
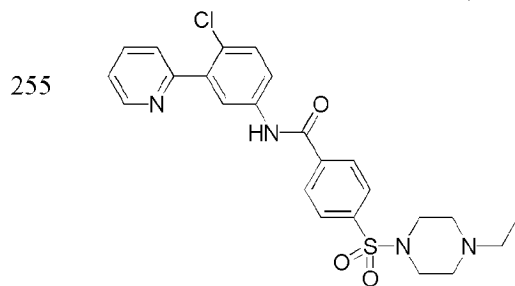
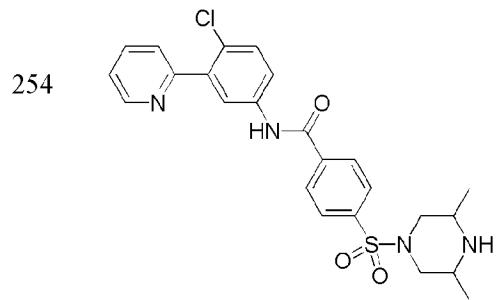
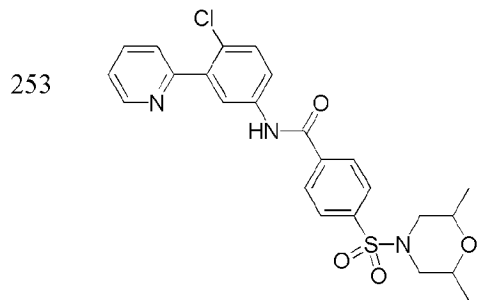
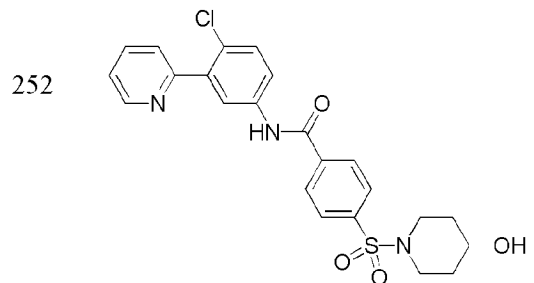
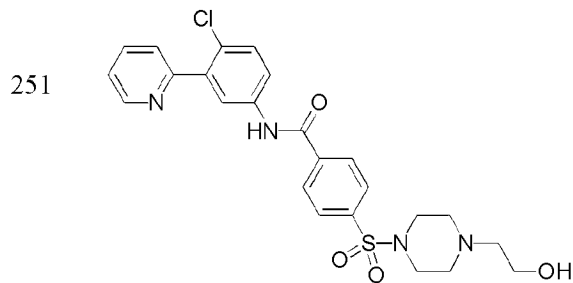
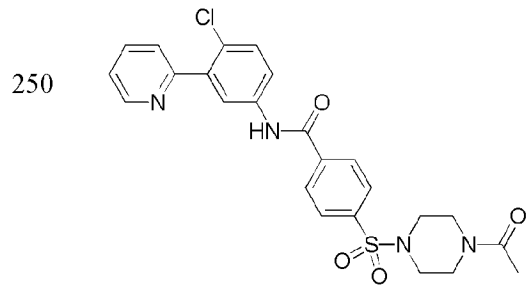
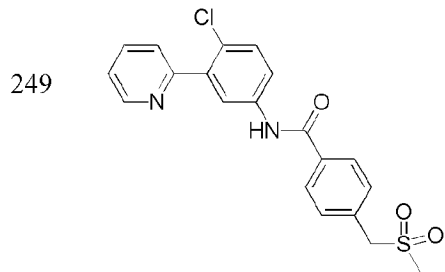
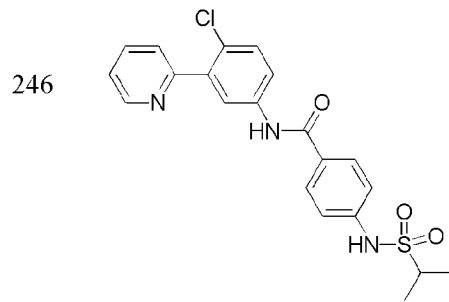
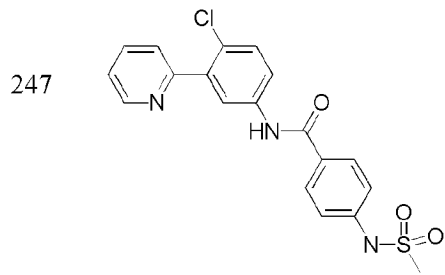
[0114]



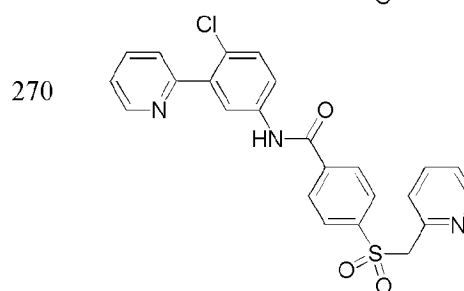
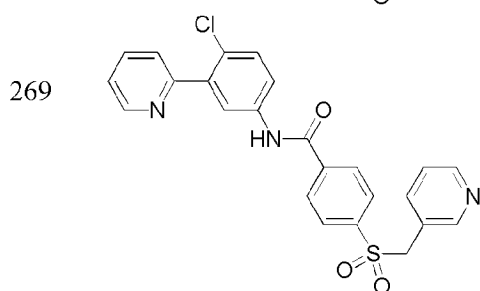
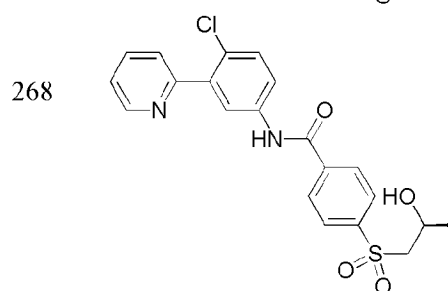
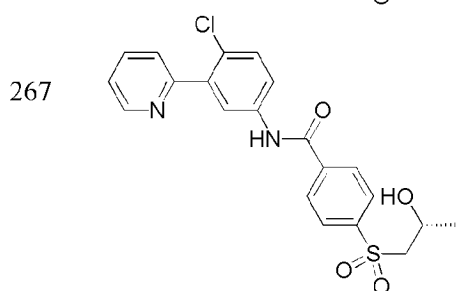
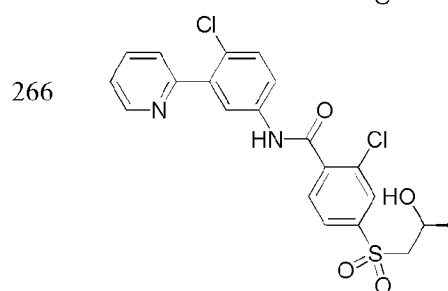
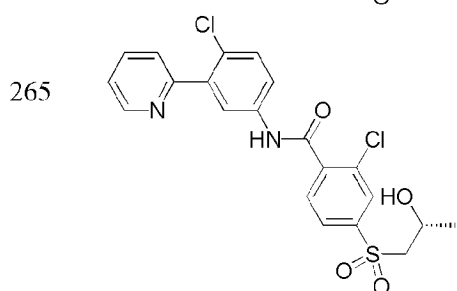
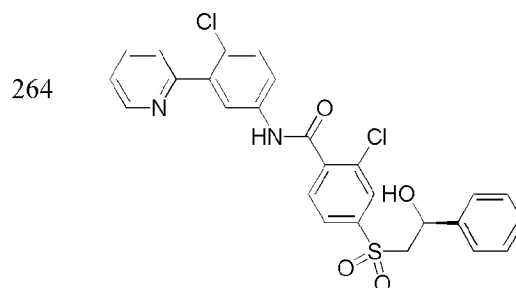
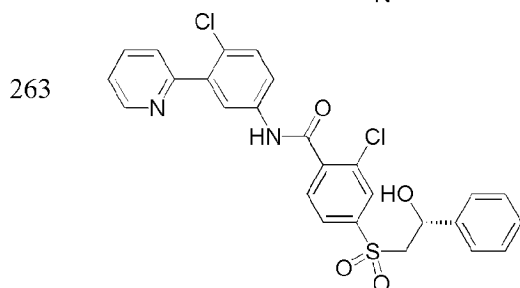
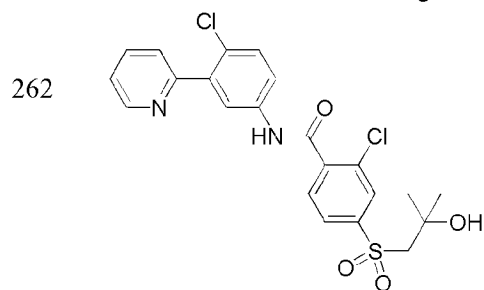
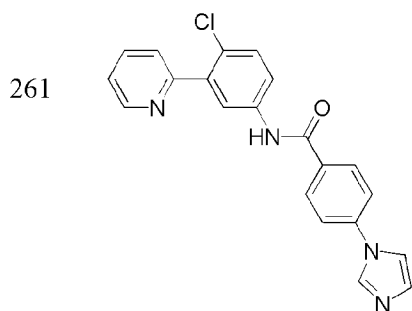
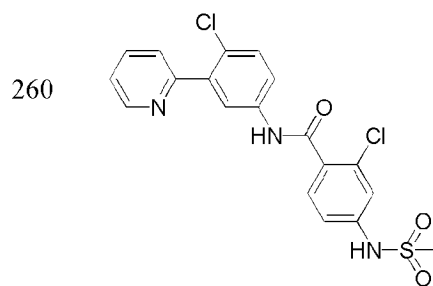
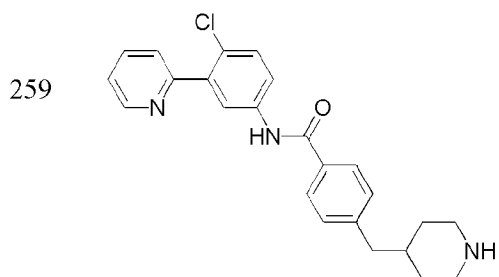
[0115]



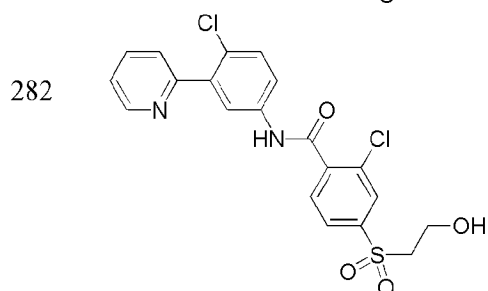
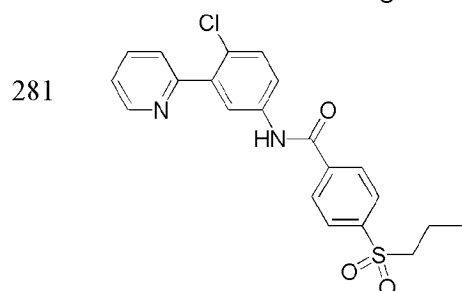
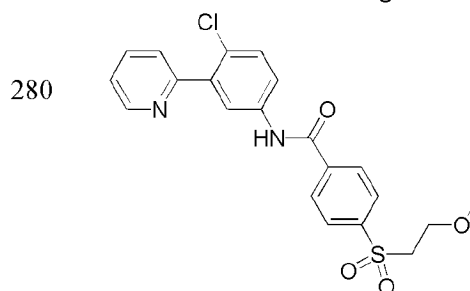
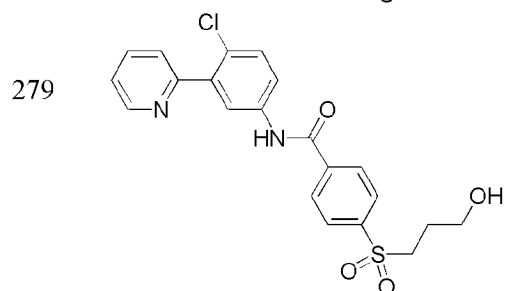
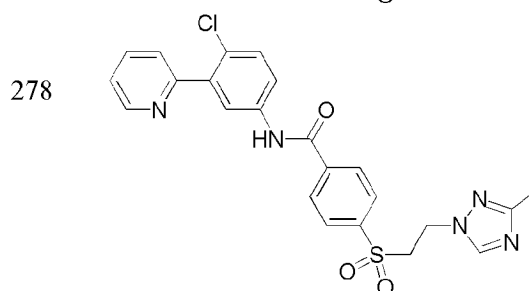
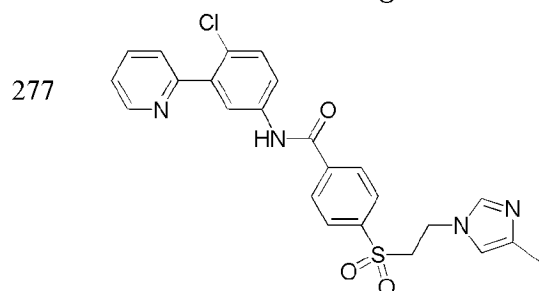
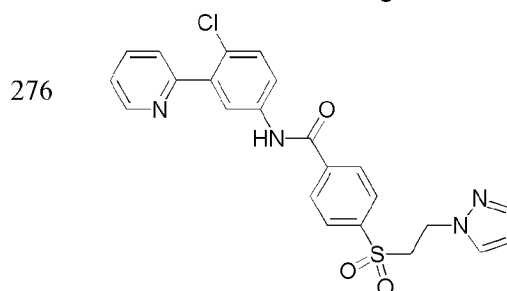
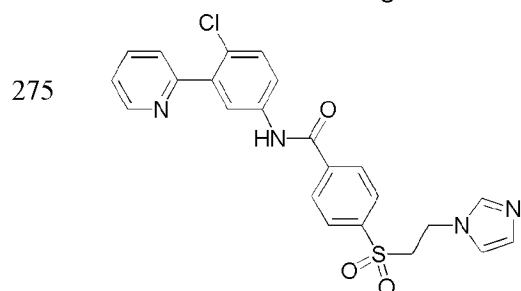
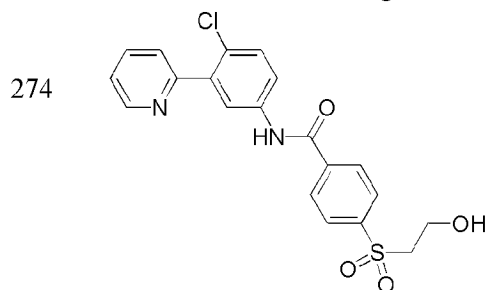
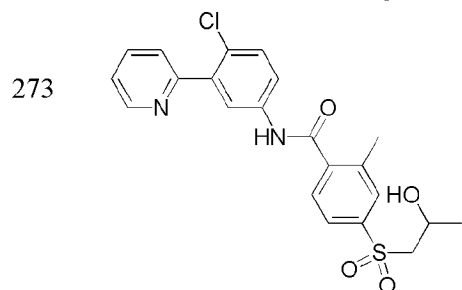
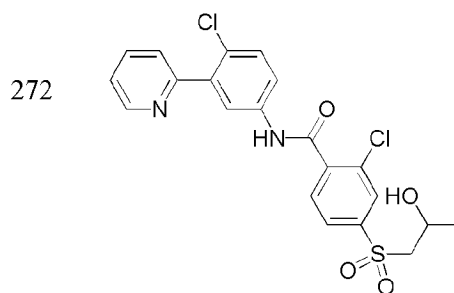
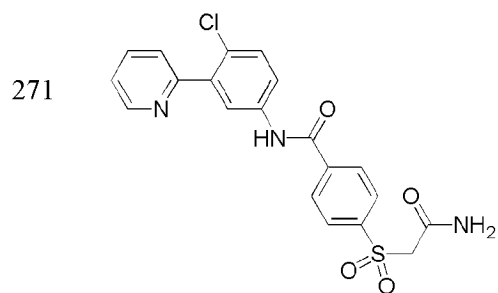
[0116]



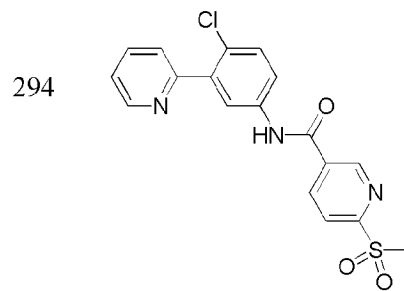
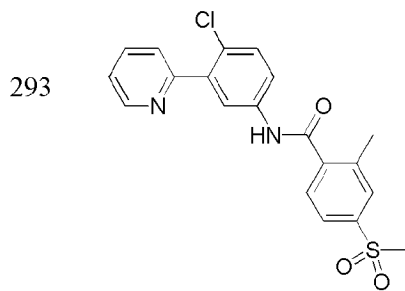
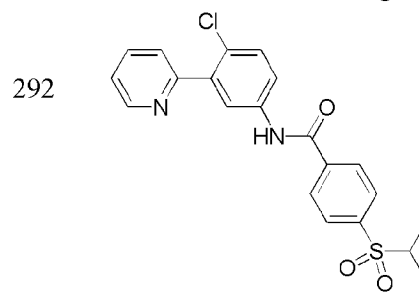
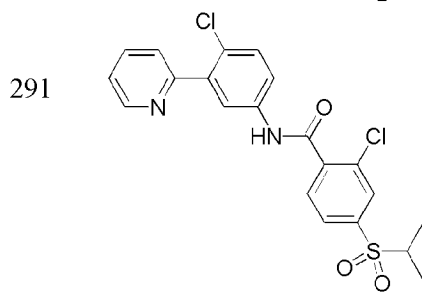
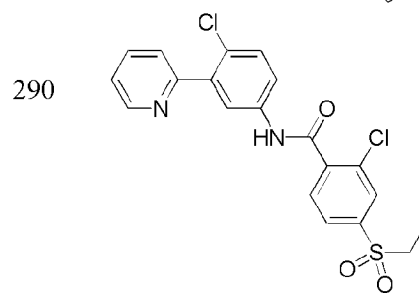
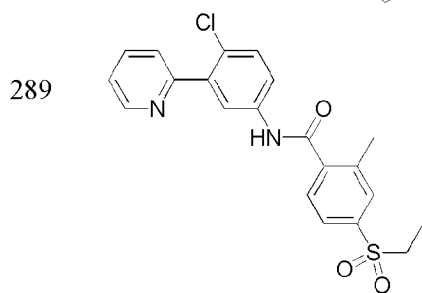
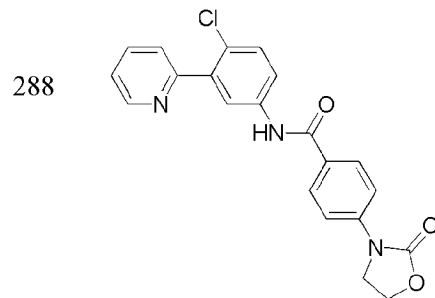
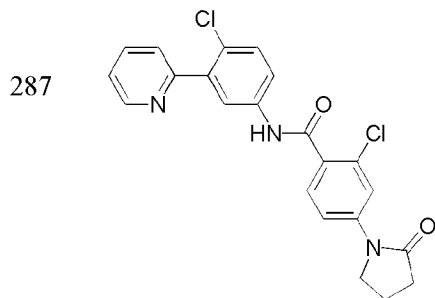
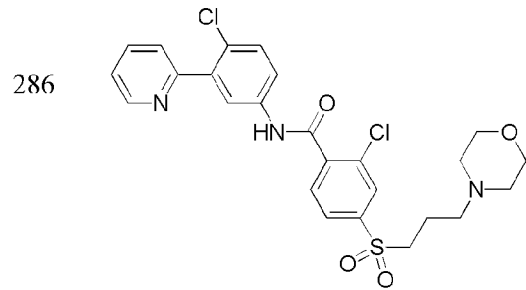
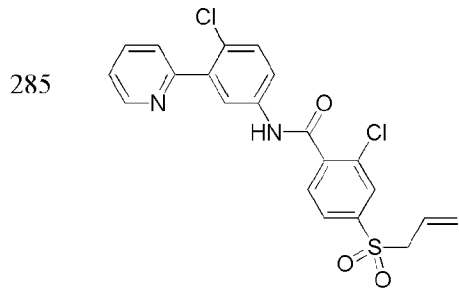
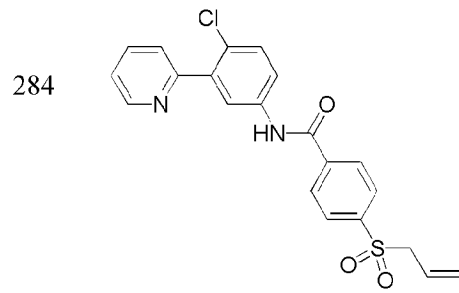
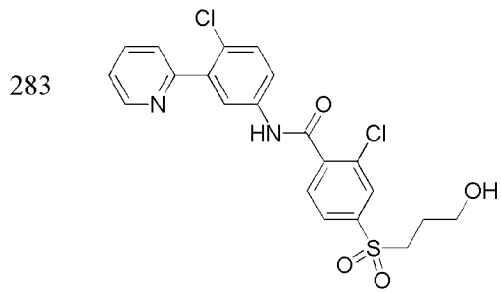
[0117]



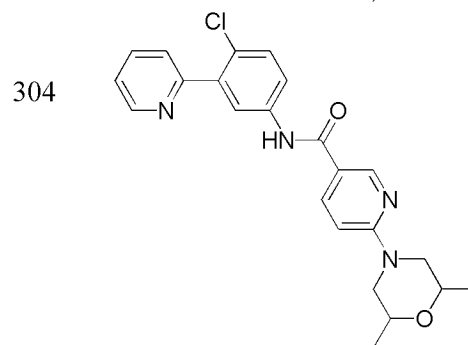
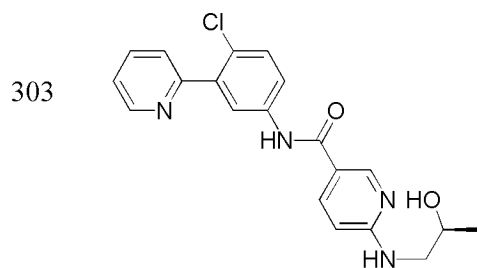
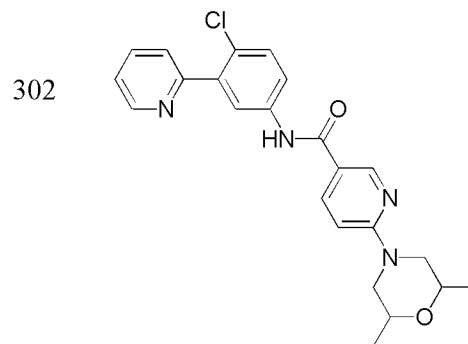
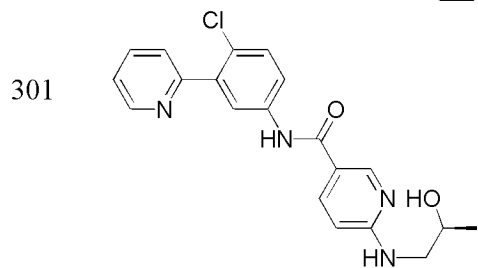
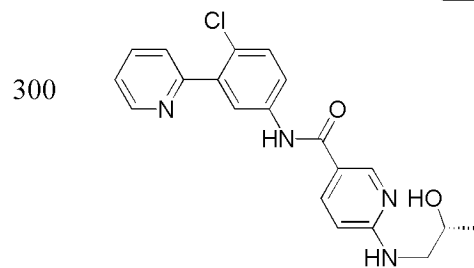
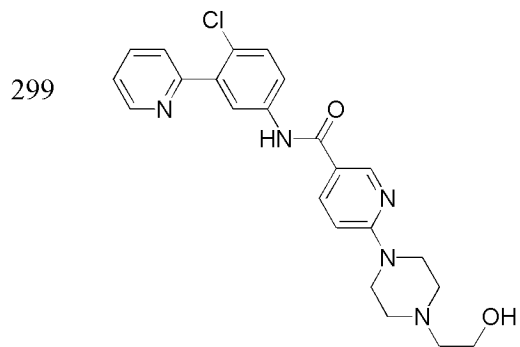
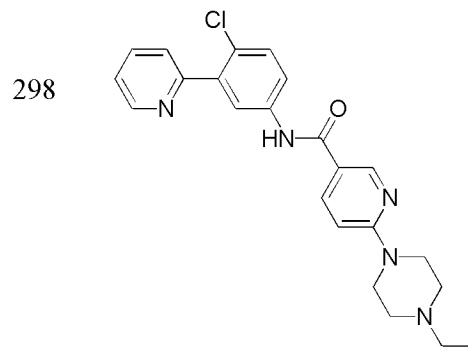
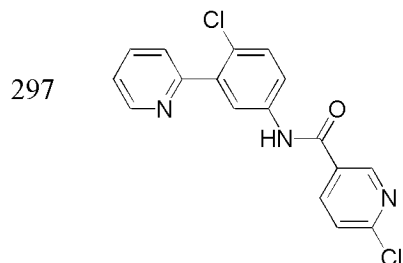
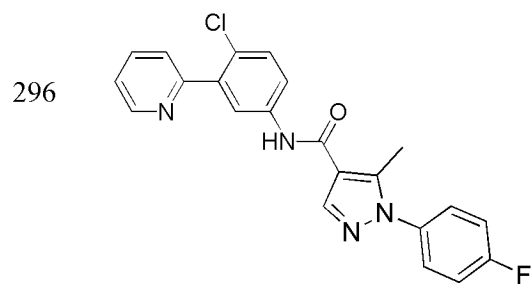
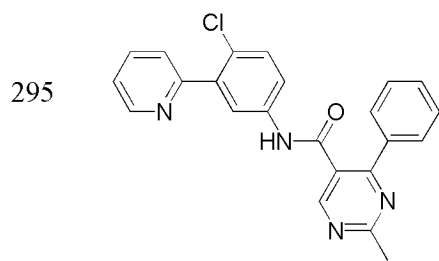
[0118]



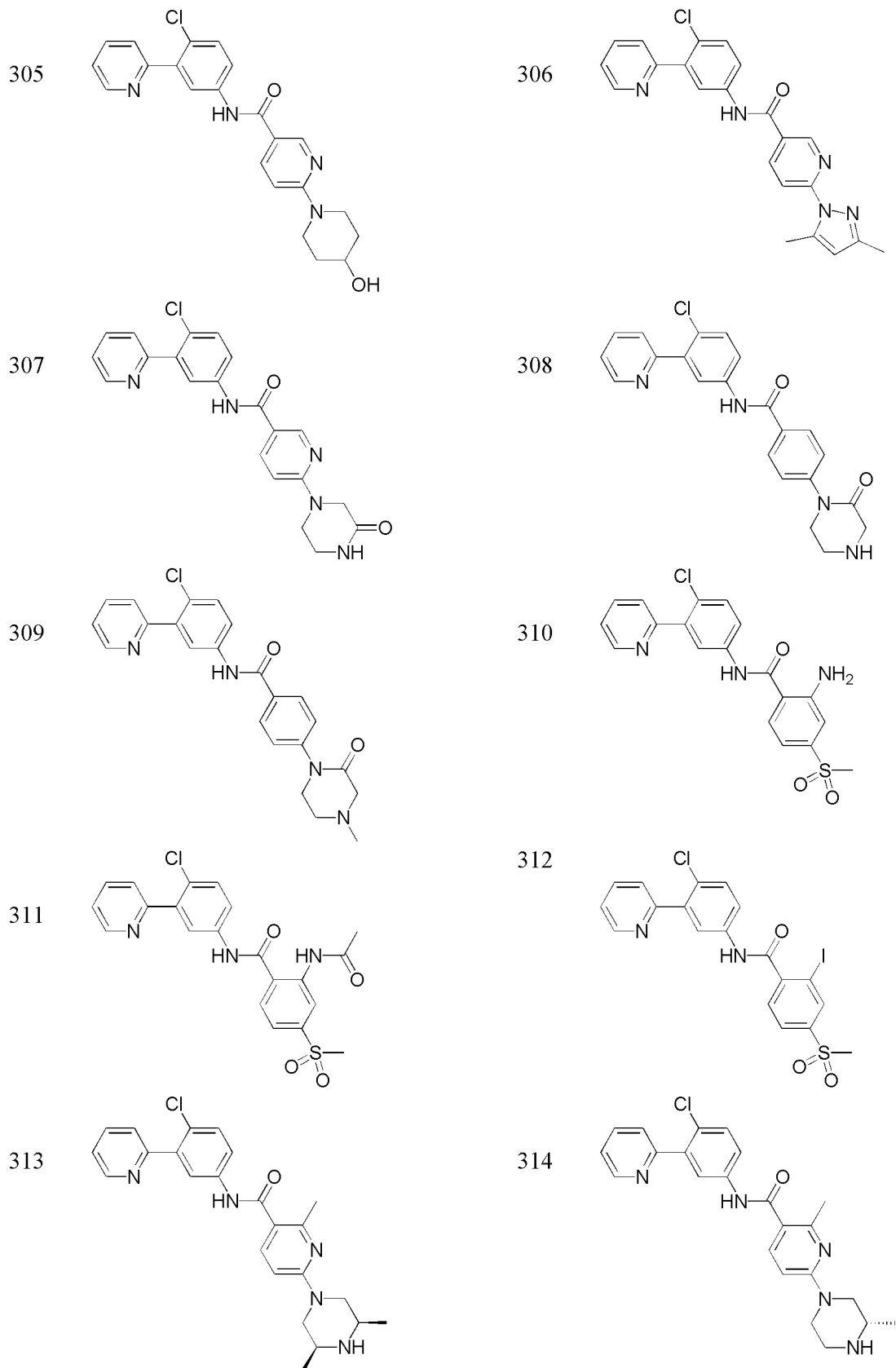
[0119]



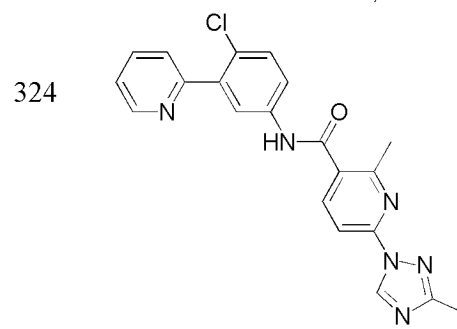
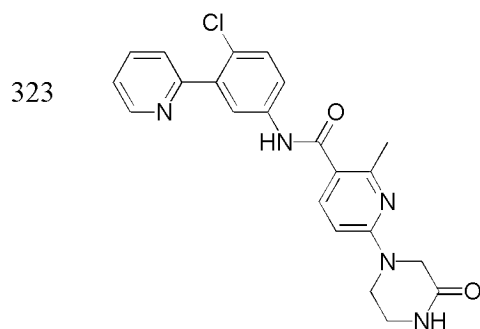
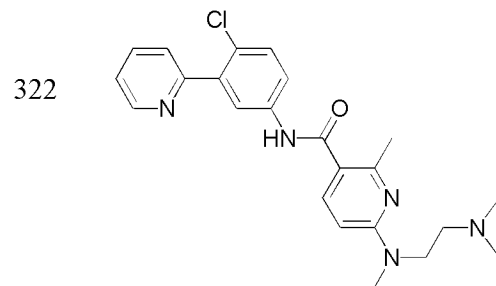
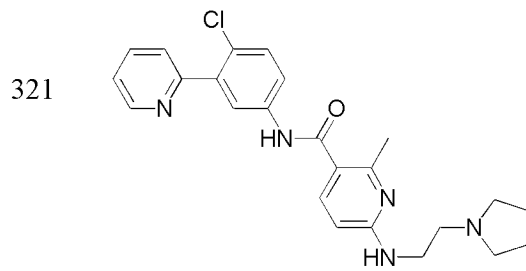
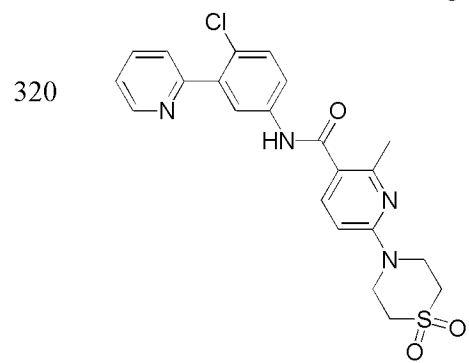
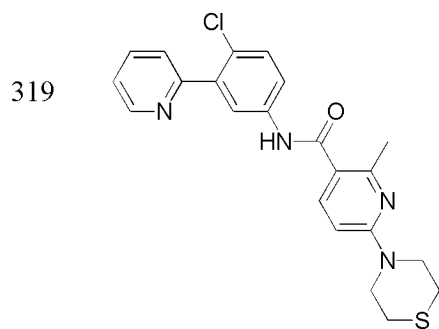
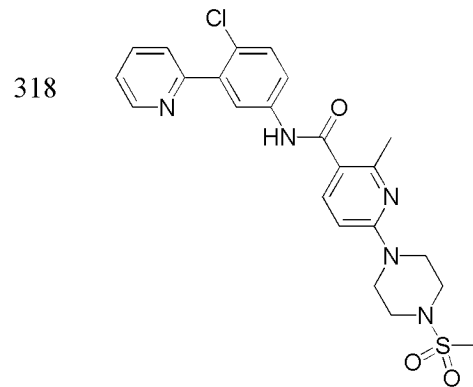
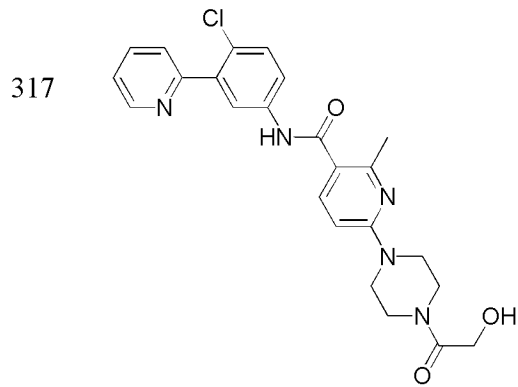
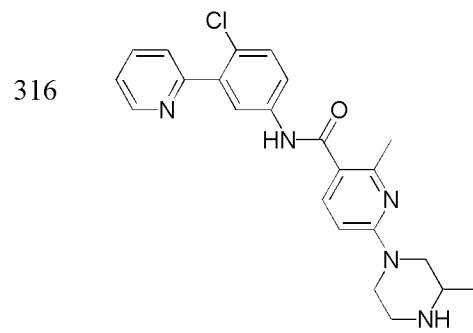
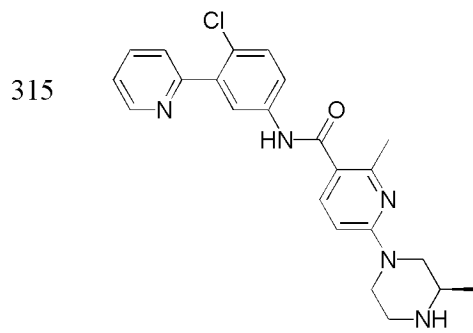
[0120]



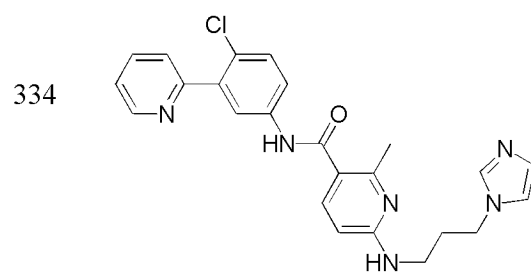
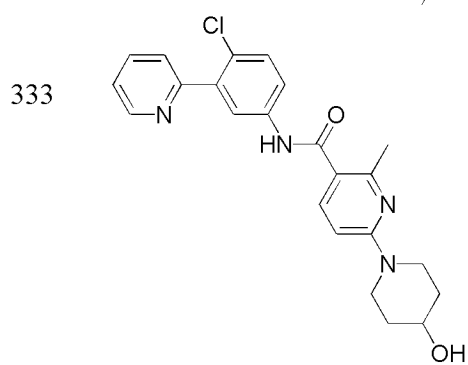
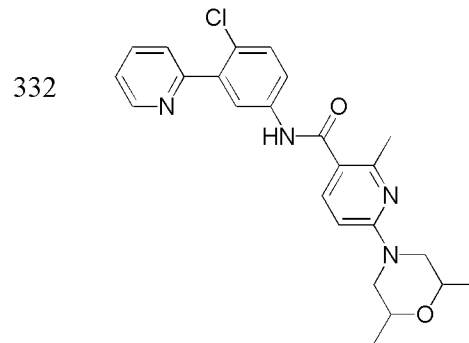
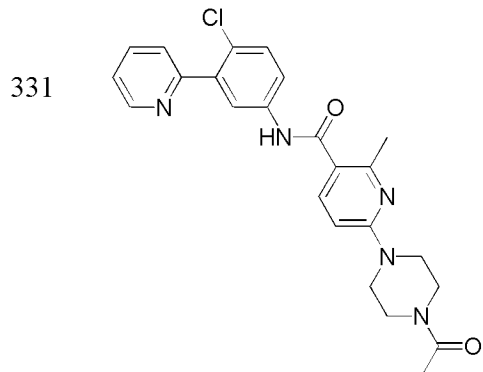
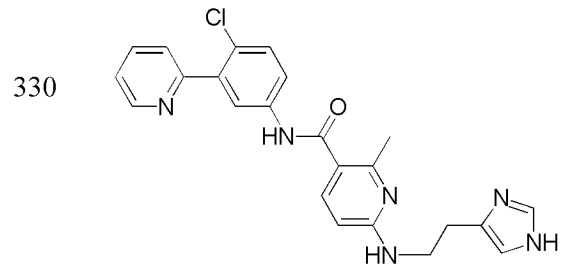
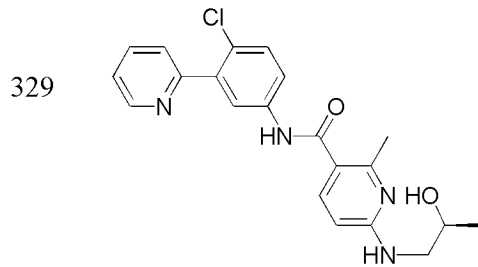
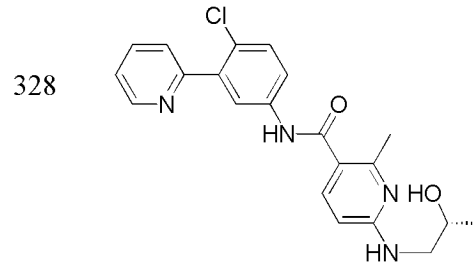
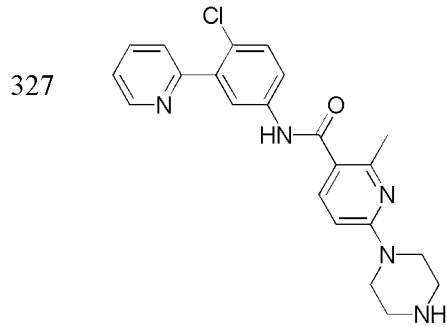
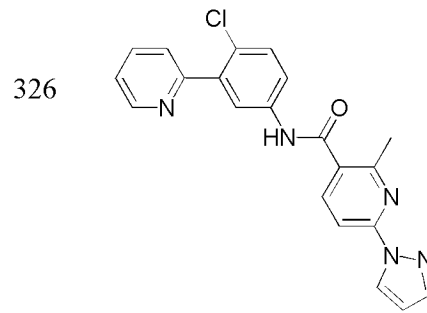
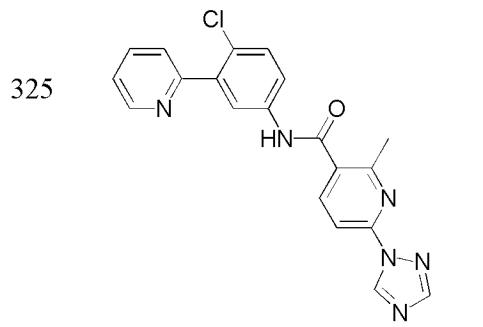
[0121]



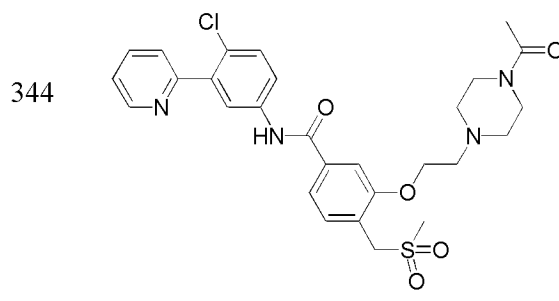
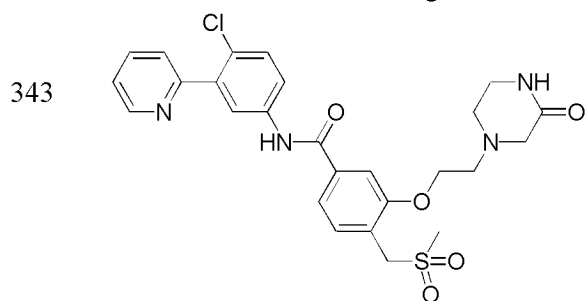
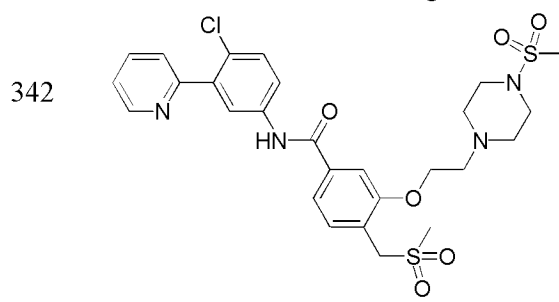
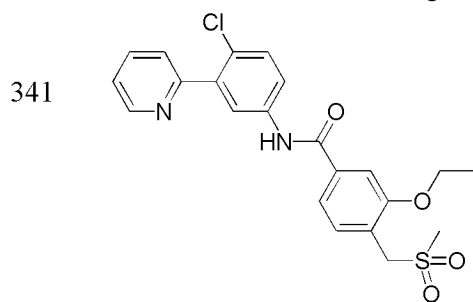
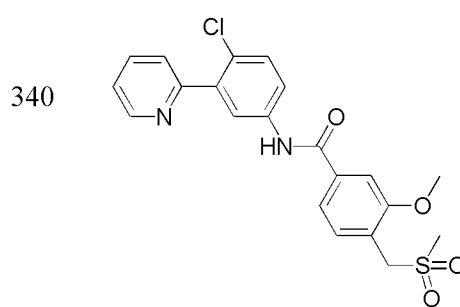
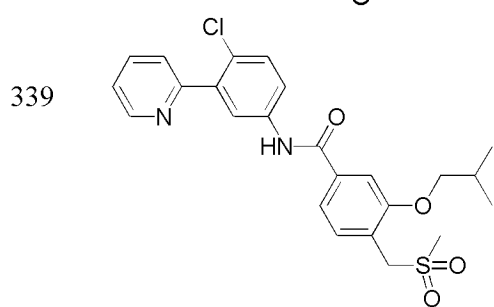
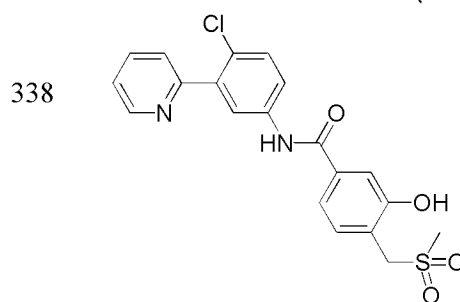
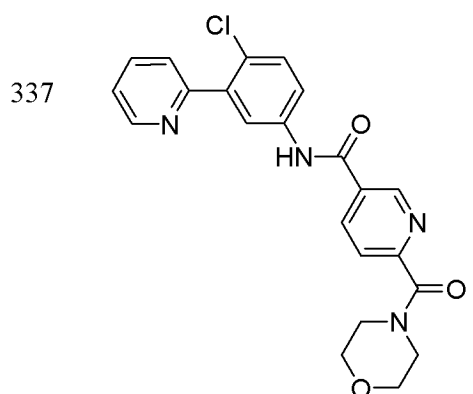
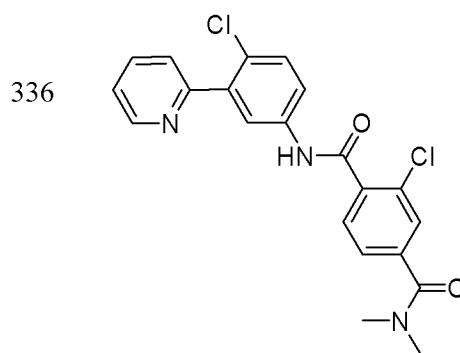
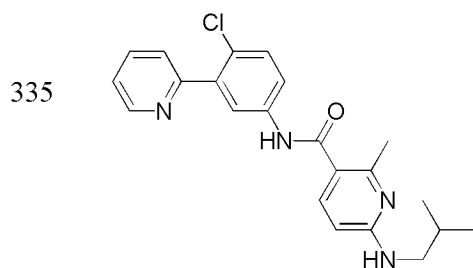
[0122]



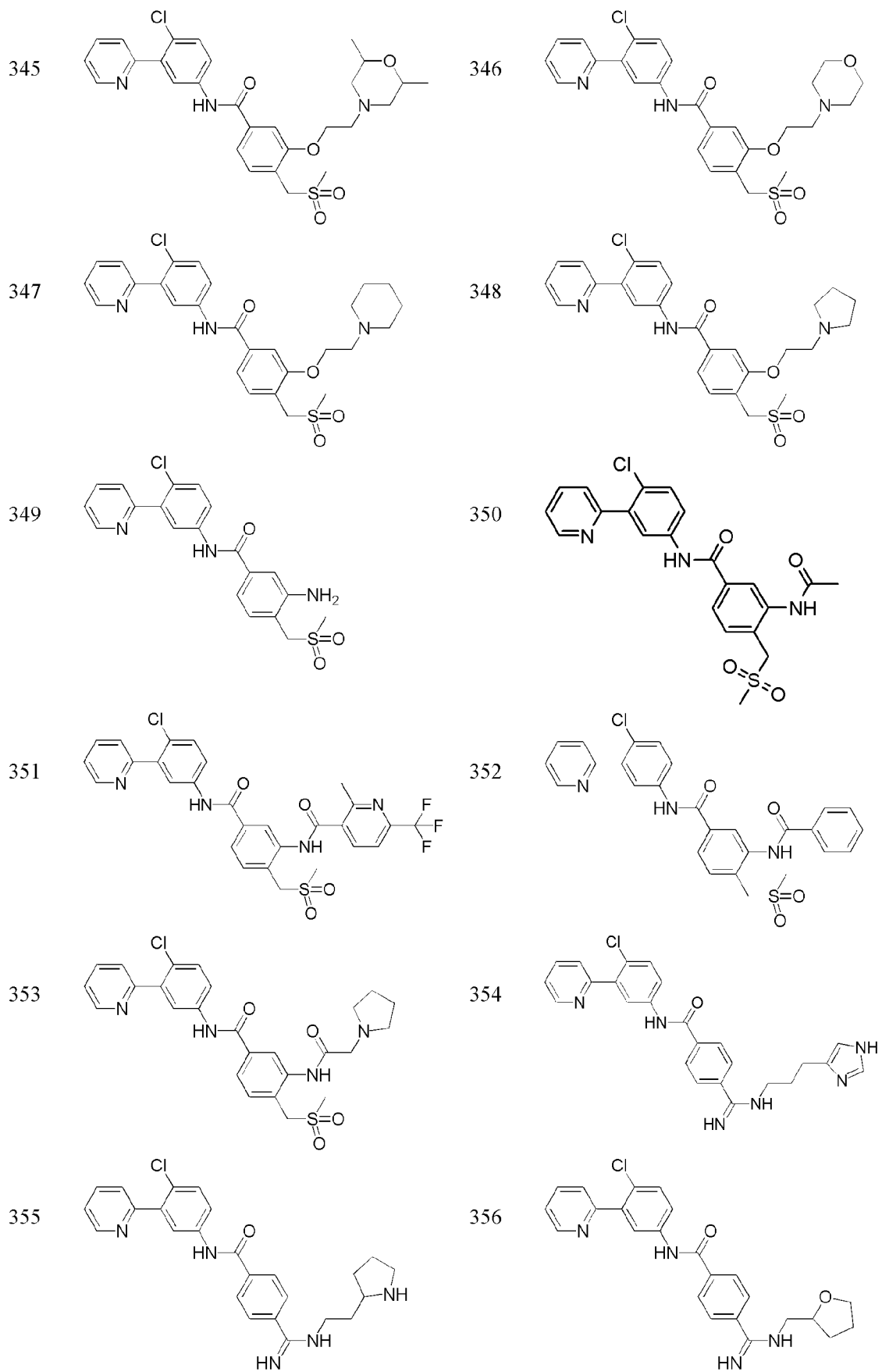
[0123]



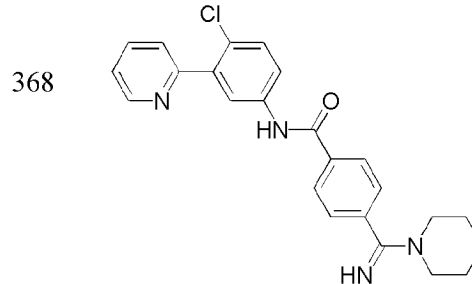
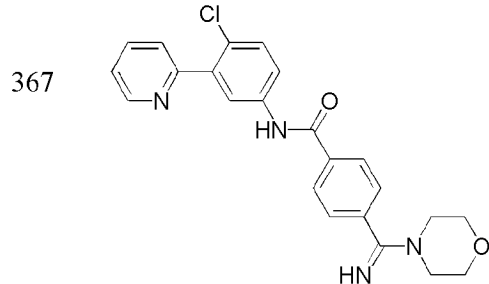
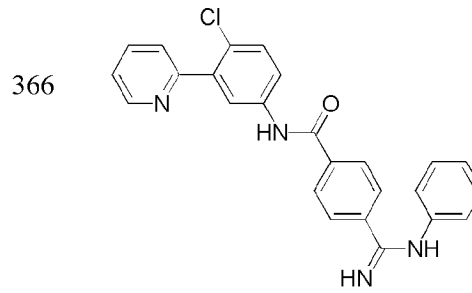
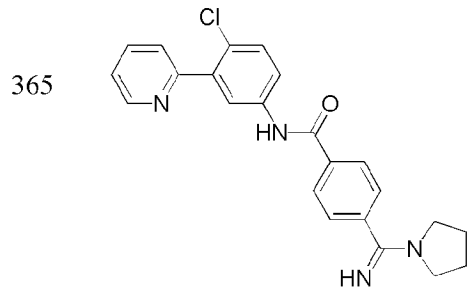
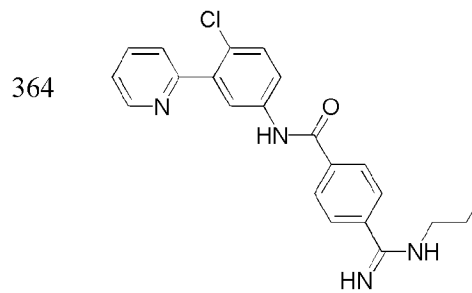
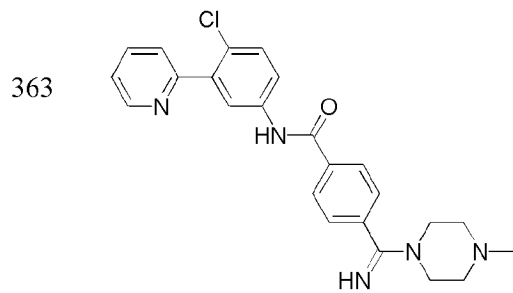
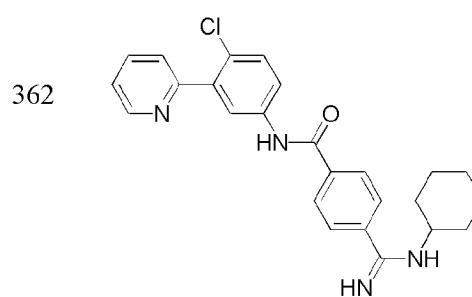
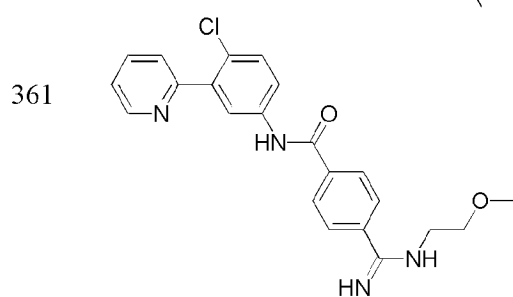
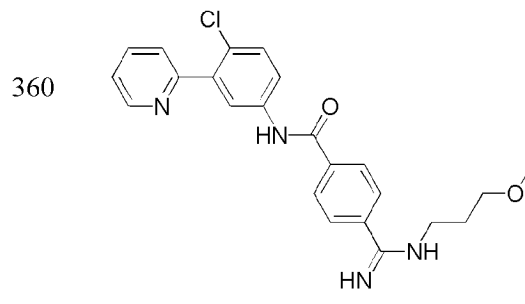
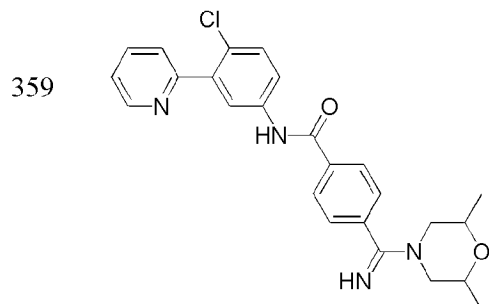
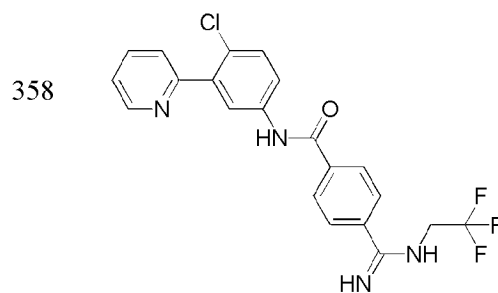
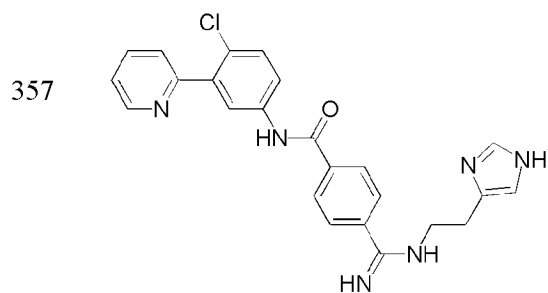
[0124]



[0125]



[0126]



[0127] 本发明的化合物可以含有一个或多个不对称碳原子。因此,化合物可以作为非对映体、对映体或它们的混合物存在。所述化合物的合成可以采用外消旋体、非对映体或对映

体作为原料或中间体。非对映化合物可以经色谱或结晶法分离。类似地,对映体混合物可以使用相同技术或本领域已知的其它技术分离。每个不对称碳原子可以是 R 或 S 构型,这两种构型都在本发明的范围内。

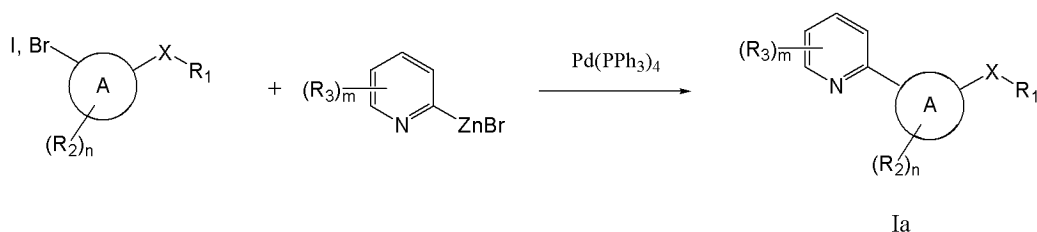
[0128] 本发明还包括上述化合物的前药。合适的前药包括已知的氨基-保护基和羧基-保护基,其在生理条件下例如经水解释放得到母体化合物。一类特别的前药是其中氨基、脘基、氨基亚烷基氨基、亚氨基亚烷基氨基或胍基中的氮原子被羟基(OH)基团、烷基羰基(-CO-R)基团、烷氧羰基(-CO-OR)、酰氧基烷基-烷氧羰基(-CO-O-R-O-CO-R)基团取代,其中 R 是以上定义的一价或二价基团或者具有式 -C(O)-O-CP1P2- 卤代烷基的基团,其中 P1 和 P2 相同或不同,且是 H、低级烷基、低级烷氧基、氰基、卤代低级烷基或芳基。前药化合物可以通过使上述本发明的化合物与活化酰基化合物反应以使本发明的化合物中的氮原子与活化酰基化合物中的羰基键合来制备。合适的活化羰基化合物含有与羰基碳键合的好的离去基团,包括酰基卤化物、酰胺、酰基吡啶鎓盐、酰基烷氧化物,特别是酰基苯氧化物如对硝基苯氧基酰基、二硝基苯氧基酰基、氟苯氧基酰基和二氟苯氧基酰基。反应通常是放热反应,在惰性溶剂中在降低的温度如 -78 至约 50°C 下进行。反应通常还在无机碱如碳酸钾或碳酸氢钠或有机碱如胺包括吡啶、TEA 等存在下进行。制备前药的一种方法在 1997 年 4 月 15 日递交的 USSN 08/843,369 中有描述(相应于 PCT 公开 W09846576),该文献以其全部内容引入本文作为参考。

[0129] 合成

[0130] 使用标准有机合成技术,从可商购获得的原料和试剂制备本发明的化合物。应理解制备本发明的化合物所使用的合成方法将取决于化合物中存在的特定取代基,并且如有机合成中的标准那样可能要求各种保护和脱保护方法。其中 Y 不存在的本发明的化合物可以根据以下一般路线 1 的 Negishi 偶联方法制备。

[0131] 路线 1

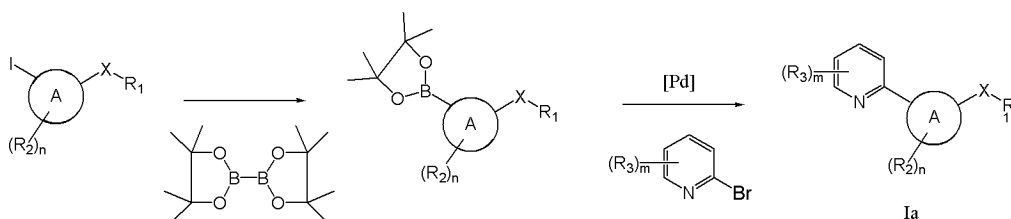
[0132]



[0133] 其中吡啶基溴化锌(或吡啶基氯化锌)与碘或溴取代的环 A 反应得到终化合物 Ia。或者,根据路线 2,本发明的化合物 Ia 可以使用硼化的环 A (borylated ring A) 的 Suzuki 偶联反应以在适当的吡啶基和环 A 之间形成直接连接来制备。

[0134] 路线 2

[0135]



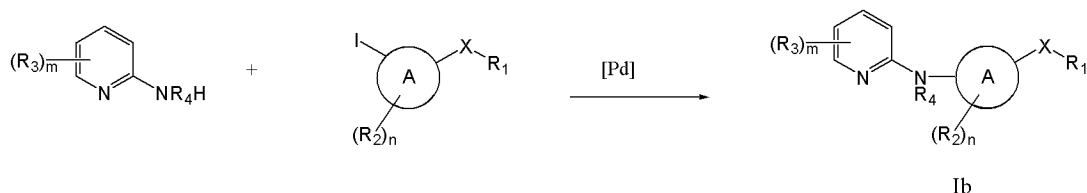
[0136] 卤素取代的环 A 与硼酯如频哪酮二硼烷在钯催化剂如 PdCl₂(dppf) 存在下反应,

得到的硼酸酯与 2- 卤素取代的吡啶和钯催化剂一起加热, 得到本发明的终化合物 Ia。

[0137] 根据路线 3, 其中 Y 是 NR_4 的本发明的化合物可以通过钯催化的卤素取代的环 A 与期望的 2- 氨基吡啶的氨基化来制备。

[0138] 路线 3

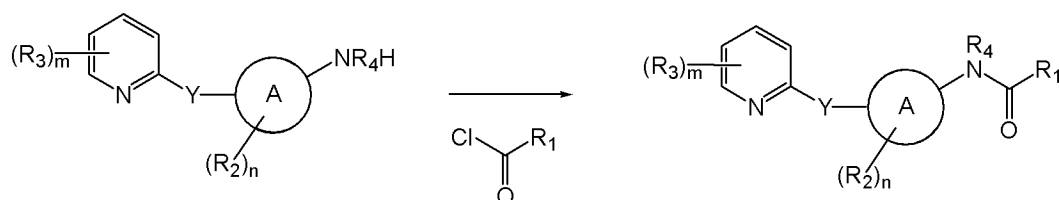
[0139]



[0140] 其中 X 是 NR_4CO 的本发明的化合物可以根据一般路线 4 制备, 其中胺取代的环 A 与期望的酰氯 $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_1$ 反应。

[0141] 路线 4

[0142]

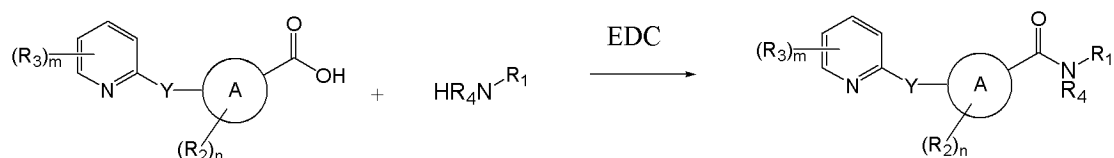


[0143] 或者, 这些化合物可以通过 EDC 催化的羧基取代的环 A 与胺取代的 R_1 基团即 $\text{R}_1-\text{NR}_4\text{H}$ 的偶联来制备。可以使用相同的路线通过在酰化步骤中使用适当的硫酰氯 $\text{Cl}-\text{C}(\text{S})-\text{R}_1$ 来制备本发明的硫代酰胺化合物, 即 X 是 $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})$ 的化合物。

[0144] 类似地, 根据路线 5, 可以通过使胺取代的环 A 与羧基取代的 R_1 基团以及 EDC 催化剂反应制备其中 X 是 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4$ 的本发明的化合物。

[0145] 路线 5

[0146]



[0147] 可以使用类似的路线通过使用适当的硫代酸取代的环 A (如 $-\text{C}(\text{S})\text{OH}$) 或通过使用 Lawesson 试剂转化酰胺来制备本发明的硫代酰胺化合物, 即 X 是 $\text{C}(\text{S})\text{NR}_4$ 的化合物。

[0148] 其中 X 是 $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 的本发明的化合物可以根据一般路线 6 通过使胺取代的环 A 与适当的异氰酸酯 R_1-NCO 反应来制备。

[0149] 路线 6

[0150]

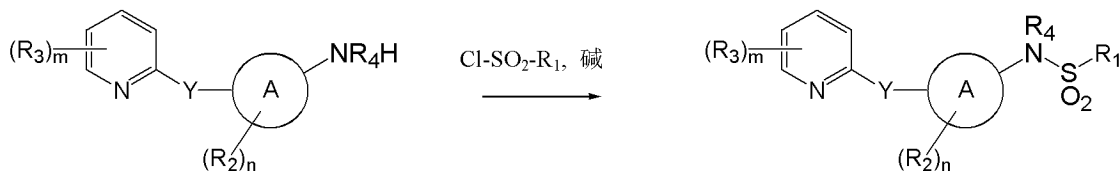


[0151] 可以使用相同的路线通过使用适当的异硫氰酸酯 R_1-NCS 代替异氰酸酯 R_1-NCO 制备本发明的硫脲化合物, 即 X 是 $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$ 的化合物。

[0152] 根据一般路线 7, 可以通过使胺取代的环 A 与适当的磺酰氯 $R_1-S(O_2)Cl$ 在非亲核性碱如 TEA 或二异丙基乙胺存在下反应形成期望的磺酰胺来制备其中 X 是 NR_4SO_2 的本发明的化合物。

[0153] 路线 7

[0154]

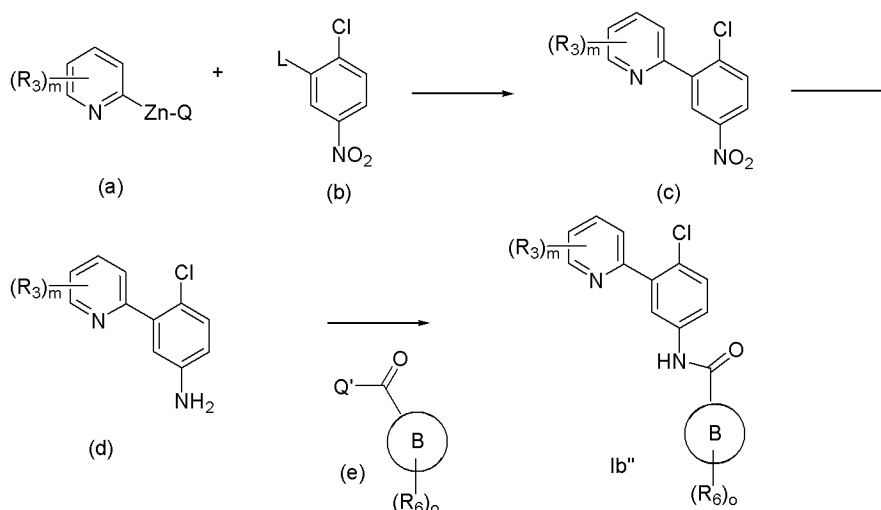


[0155] 使用适当的亚磺酰氯 $R_1-SO-Cl$ 代替磺酰氯 $R_1-S(O_2)Cl$ 类似地制备其中 X 是 NR_4SO 的本发明的化合物。

[0156] 根据其中 R_3 、 R_6 、 m 和 o 如本文所定义, Q 是 Cl、Br 或 I; Q' 是卤素、OH、其中 R 是活化基团的 OR; L 是 Br、I 或 OTf (如 $O-SO_2-CF_3$) 的一般路线 8, 可以制备具有其中 X 是 $NHCO$ 的式 Ib' (即式 Ib'') 的结构的化合物。

[0157] 路线 8

[0158]



[0159] 卤化锌吡啶试剂 (a) 与 2-氯-5-硝基-苯试剂 (b) 在合适的催化剂如四(三苯基膦)钯复合物 ($Pd(PPh_3)_4$) 存在下在 Negishi 偶联反应中反应。在特定的实施方案中, 四(三苯基膦)钯催化剂用三苯基膦 (PPh_3) 稳定。在特定的实施方案中, Q 是 Br。在特定的实施方案中, L 是 I。在特定的实施方案中, 偶联反应在约 $50^\circ C$ 至约 $60^\circ C$ 下进行。

[0160] 硝基苯试剂 (b) 可以通过用亚硝酸钠活化在硫酸水溶液中的相应的胺 (即 2-氯-5-硝基苯胺) 并用 L 基团 (如用 KI、KBr) 置换来获得。在特定的实施方案中, L 是 I。在特定的实施方案中, 反应在低于约 $15^\circ C$ 下进行。

[0161] 例如用 Fe、Zn 或 $SnCl_2$ 在酸存在下将所得中间体 (c) 还原得到胺中间体 (d)。在特定的实施方案中, 例如在于乙醇中的 AcOH 存在下用 Fe 还原中间体 (c)。在特定的实施方案中, 例如在于乙醇中的 AcOH 存在下用 Zn 还原中间体 (c)。在特定的实施方案中, 例如在于乙醇中的 HCl 存在下用 $SnCl_2$ 还原中间体 (c)。在特定的实施方案中, 反应在约 $60^\circ C$ 下进行。

[0162] 最后, 中间体 (d) 与活化酸 (e) 反应, 得到终化合物 Ib''。在特定的实施方案中, 活

化酸(e)是酰基卤(如Q'是氯)或活化酯(如Q'是O-EDC)。在特定的实施方案中,终反应在约0°C下进行。

[0163] 本发明的化合物抑制 hedgehog 信号转导,并用于治疗与例如当 Pathcd 不能或不能充分抑制 Smoothed (Ptc 功能丧失表型) 时和 / 或当 Smoothed 在 Pathcd 抑制下仍具有活性 (Smo 功能获得表型) 时异常的 hedgehog 信号转导有关的癌症。这些癌症类型的实例包括基底细胞癌、神经外胚层肿瘤如髓母细胞瘤、脑脊膜瘤、血管瘤、恶性胶质瘤、胰腺腺癌、鳞状肺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、软骨肉瘤、乳癌、横纹肌肉瘤、食管癌、胃癌、胆道癌、肾癌、甲状腺癌。本发明的化合物可以在给予其它抗癌治疗如放射治疗或化学治疗之前、同时或之后给予。合适的细胞抑制性化疗化合物包括但不限于 (i) 抗代谢药如阿糖胞苷、氟达拉滨、5-氟-2'-脱氧尿苷、吉西他滨、羟基脲或甲氨喋呤;(ii) DNA-断裂剂如博来霉素, (iii) DNA-交联剂如顺铂、环磷酰胺或氮芥;(iv) 嵌入剂如阿霉素(多柔比星)或米托蒽醌;(v) 蛋白质合成抑制剂如 L-天冬酰胺酶、放线菌酮、嘌呤霉素或白喉毒素;(vi) 拓扑异构酶 I 毒药如喜树碱或托泼替坎;(vii) 拓扑异构酶 II 毒药如足叶乙甙(VP-16)或替尼泊苷;(viii) 定向微管剂如秋水仙胺、秋水仙碱、紫杉醇、长春碱或长春新碱;(ix) 激酶抑制剂如 flavopiridol、星形孢菌素、STI571 (CPG 57148B) 或 UCN-01 (7-羟基星形孢菌素);(x) 各种研究活性剂如 thioplatin、PS-341、苯基丁酸酯、ET-18-OCH₃ 或法呢基转移酶抑制剂 (L-739749、L-744832);多酚类如槲皮素、白藜芦醇、piceatannol、表没食子儿茶素没食子酸酯、茶黄素、黄烷醇、原花青素、桦木酸及其衍生物;(xi) 激素类如糖皮质激素或芬维 A 胺;(xii) 激素拮抗剂如他莫西芬、非那雄胺或 LHRH 拮抗剂。在特定的实施方案中,本发明的化合物与选自顺铂、多柔比星、紫杉醇、紫杉特尔和丝裂霉素 C 的细胞抑制化合物联合给予。

[0164] 可用于本发明的另一类活性化合物是能够通过死亡受体结合而使对凋亡敏感或诱导凋亡的化合物(“死亡受体激动剂”)。死亡受体的这些激动剂包括死亡受体配体如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、肿瘤坏死因子 β (TNF- β , 淋巴细胞毒素- α)、LT- β (淋巴细胞毒素- β)、TRAIL (Apo2L, DR4 配体)、CD95 (Fas, Apo-1) 配体、TRAMP (DR3, Apo-3) 配体、DR6 配体以及所述任何配体的片段和衍生物。在特定的实施方案中,死亡受体配体是 TNF- α 。在另一个特定的实施方案中,死亡受体配体是 Apo2L/TRAIL。此外,死亡受体激动剂含有死亡受体的激动抗体如抗-CD95 抗体、抗-TRAIL-R1 (DR4) 抗体、抗-TRAIL-R2 (DR5) 抗体、抗-TRAIL-R3 抗体、抗-TRAIL-R4 抗体、抗-DR6 抗体、抗-TNF-R1 抗体和抗-TRAMP (DR3) 抗体,以及所述任何抗体的片段和衍生物。

[0165] 为使细胞对凋亡敏感,本发明的化合物还可以与放射治疗联合使用。短语“放射治疗”是指在使用电磁辐射或粒子辐射。放射治疗的原理基于递送至靶区的高剂量辐射将导致肿瘤和正常组织中繁殖细胞的死亡。辐射给药方案通常以吸收的辐射剂量 (rad)、时间和分级来确定,必须由肿瘤医师仔细确定。患者接受的辐射量将取决于多种因素,包括肿瘤与身体中其它器官的相对位置以及肿瘤蔓延的程度。放射治疗药的实例以放射治疗提供但不限于放射治疗,在本领域是已知的 (Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devita 等, 4th ed., vol 1, 1993)。放射治疗的最新进展包括三维适形体外放射治疗、调强放射治疗 (IMRT)、立体定向放射手术和近程放射治疗 (组织间放射治疗 (interstitial irradiation

therapy)),后者将放射源作为植入的“种子”直接置于肿瘤中。这些较新的治疗方式向肿瘤递送更大剂量的射线,这解释了它们与标准体外放射治疗相比增加的有效性。

[0166] 认为发射 β -放射性核素的电离辐射对放射治疗应用最有用,因为致电离粒子(电子)的适中的线性能量转移(LET)以及其中等的射程(在组织中通常为几毫米)。 γ 射线在长的多的距离内递送较低水平的剂量。 α 粒子代表另一个极端,递送非常高的LET剂量,但射程却极有限,因此必须与要治疗的组织的细胞紧密接触。此外, α 放射体通常是重金属,这限制了可能的化学并表现了从要治疗的区域泄漏放射性核素的不适当的危险。取决于要治疗的肿瘤,本发明的范围内可以包括各种发射体。此外,本发明还包括非电离辐射类型如紫外(UV)辐射、高能量可见光、微波辐射(高热治疗)、红外(IR)辐射和激光。在本发明的特定的实施方案中,施用UV辐射。

[0167] 本发明的化合物抑制血管发生,因此用于治疗由血管发生介导的疾病或病症,例如肿瘤,特别是实体瘤如结肠癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌和神经胶质瘤。此外,本发明的化合物用于治疗黄斑变性如湿型年龄相关性黄斑变性。本发明的化合物还用于治疗炎症/免疫疾病例如克隆氏病、炎症性肠病、斯耶格伦氏综合症、哮喘、器官移植排斥、系统性红斑狼疮、风湿性关节炎、银屑病性关节炎、银屑病和多发性硬化症。本发明的化合物还用作脱毛剂。

[0168] 本发明还包括含有本发明的化合物和治疗性惰性载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明的化合物制备这些组合物和药物的方法。通常用于本发明的方法的本发明的化合物通过在室温下在适当的pH下以期望的纯度与生理学可接受的载体即以用于盖仑制剂给药形式中的剂量和浓度对于接受者而言无毒的载体混合来配制。制剂的pH主要取决于特定用途和化合物的浓度,但可以为约3至约8。特定的制剂是乙酸盐缓冲液,pH为5。本文使用的化合物可以是无菌制剂。所述化合物可以作为固体组合物储存,不过冻干制剂或水溶液也是可接受的。

[0169] 本发明的组合物以符合医学实践规范的方式配制、定量和给药。这种情况下考虑的因素包括要治疗的具体病症、要治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床病症、病症的起因、活性剂的递送位点、给药方式、给药时间和医师已知的其它因素。要给予的化合物的“有效量”由这些考虑决定,其是降低 hedgehog 途径信号转导所需的最小量或者是减少对 hedgehog 信号转导反应的肿瘤的大小、体积或质量所需的最小量或者是与在不给予本发明的化合物的情况下的增加相比,减少该肿瘤的大小、体积或质量的增长所需的最小量。或者,所述化合物的“有效量”是指减少恶性细胞数或者恶性细胞数增加的速率所需的量。或者,“有效量”是指增加患抗 hedgehog 途径敏感肿瘤的患者生存所需的本发明的化合物的量。该量可能低于对正常细胞或哺乳动物整体有毒的量。关于非恶性适应症,“有效量”是指降低具体适应症或其症状的严重程度所需的本发明的化合物的量。

[0170] 一般而言,本发明的化合物经肠胃外给药的起始药理学有效量每剂量为约0.01至约100mg/kg,例如约0.1至约20mg/kg患者体重/日,例如约0.3至约15mg/kg/日。口服单位剂型如片剂和胶囊剂可以含有约25至约1000mg的本发明的化合物。

[0171] 本发明的化合物可以以任何合适途径包括口服、局部、经皮、肠胃外、皮下、直肠、腹膜内、肺内和鼻内途径以及如果期望局部治疗,损伤内给药途径给予。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下给药。合适的口服剂型的实例是含有约25mg、50mg、

100mg、250mg 或 500mg 的本发明的化合物和约 90-30mg 无水乳糖、约 5-40mg 交联羧甲纤维素钠、约 5-30mg 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)K30 和约 1-10mg 硬脂酸镁的片剂。首先将粉末状成分一起混合,然后与 PVP 溶液混合。所得组合物可以干燥,制粒,与硬脂酸镁混合,并使用常规设备压制成片剂剂型。可以将所述化合物例如 5-400mg 的本发明的化合物溶于合适的缓冲液如磷酸盐缓冲液中,如果期望加入张力调节剂 (tonicifier) 例如盐如氯化钠可以制备气雾剂制剂。通常例如使用 0.2 微米的滤器将溶液过滤以除去杂质和污染物。局部制剂包括软膏、乳膏、洗剂、散剂、溶液剂、阴道栓剂、喷雾剂、气雾剂和胶囊剂。软膏和乳膏可以用含水或油性基质加入合适的增稠剂和 / 或胶凝剂和 / 或溶剂来配制。所述基质可以包括水和 / 或油如液体石蜡或植物油如花生油或蓖麻油或溶剂如聚乙二醇。可以使用的增稠剂包括软石蜡、硬脂酸铝、十八十六醇 (cetostearyl alcohol)、聚乙二醇、微晶蜡和蜂蜡。洗剂可以用含水或油性基质制备,可以含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂或增稠剂。外用散剂可以用任何合适的粉末基质如滑石、乳糖或淀粉的辅助来制备。滴剂可以用含水或非水基质制备,也含有一种或多种分散剂、助溶剂或助悬剂。

[0172] 实施例

[0173] 参考以下实施例将更完整地理解本发明。但是不应将它们理解为限制本发明的范围。本文使用的缩写如下:

[0174] BuOH:丁醇;

[0175] DIPEA:二异丙基乙胺;

[0176] DMA:NN-二甲基乙酰胺;

[0177] DMAP:4-二甲氨基吡啶;

[0178] DME:1,2-二甲氧基乙烷;

[0179] DMF:二甲基甲酰胺;

[0180] EDC:1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺;

[0181] HATU:0-(7-偶氮苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐;

[0182] HPLC:高压液相色谱

[0183] MPLC:中压液相色谱

[0184] NBS:N-溴琥珀酰亚胺;

[0185] TEA:三乙胺;

[0186] TASF:三(二甲氨基)铈二氟三甲基硅酸盐;

[0187] THF:四氢呋喃;

[0188] EtOH:乙醇;

[0189] MeOH:甲醇;

[0190] μ L:微升

[0191] 除非另外说明,全部试剂均商购获得。反应使用烤箱干燥的玻璃器皿在氮气氛下进行。用注射器或不锈钢管转移对空气和水分敏感的液体和溶液。通过旋转蒸发在减压 (ca. 15mm Hg) 下浓缩有机溶剂。除非另外说明,所使用的全部溶剂均商购获得。使用 Isco CombiFlash Companion 和介质进行产物的色谱纯化。给出反应时间仅供例示。反应过程之后进行薄层色谱 (TLC) 和液相色谱-质谱 (LC-MS)。薄层色谱 (TLC) 在 EM Science 硅胶 60F₂₅₄ 板 (250 μ m) 上进行。通过荧光淬灭对展开的色谱图进行观察。用 Shimadzu10AD LC

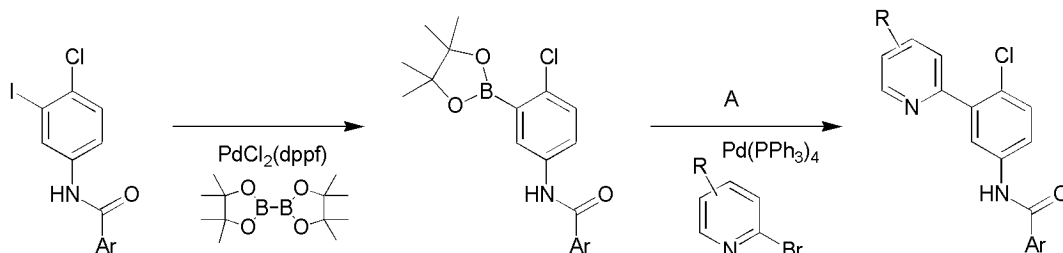
在 Phenomenex 柱 (50x4.6mm, 5 μ m) 上以 3mL/min 进行获得 LC-MS。使用 Shimadzu SPD-10A 检测器在 214 和 254 处检测。单四极质谱在 Applied Biosystems 质谱仪上进行。核磁共振 (NMR) 色谱在 Varian Inova 光谱仪上获得, 在 400MHz 下进行 ^1H , 内标参照四甲基硅烷 (TMS), 单位为每百万部分 (ppm)。 ^1H NMR 数据记录如下: 化学位移 (δ , ppm), 峰裂数 (s, 单峰; bs, 宽单峰; d, 双峰; t, 三重峰; q, 四重峰; quint, 五重峰; sext, 六重峰; hept, 七重峰; m, 多重峰; bm, 多重宽峰) 和积分。经至少一种以下技术评价所有终产物的结构和纯度: LC-MS、NMR、TLC。

[0192] 实施例 1 一般方法

[0193] 根据以下一般方法制备实施例 2-51 的化合物。

[0194] A: Suzuki 偶联方法

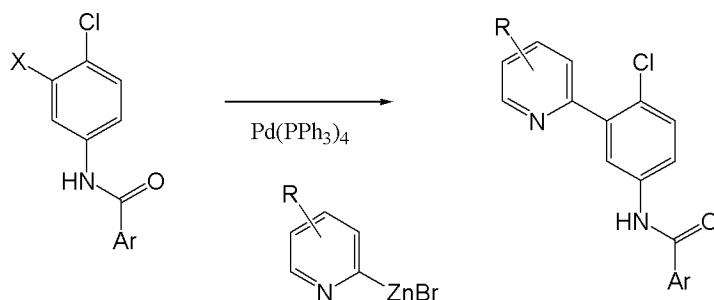
[0195]



[0196] 向装有适当的硼酸酯 (2.6eq)、芳基卤 (0.35mmol, 1.0eq) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.04eq) 的微波小管中加入 2M aq. 碳酸钾 (5.0eq) 和 4:1 甲苯:乙醇的混合物 (2.5mL)。将小管密封, 在搅拌下在微波炉中加热至 160 $^\circ\text{C}$, 保持 10 分钟。将溶液倾至 2M aq. 氢氧化钠 (20mL) 中, 用乙酸乙酯 (2x 20mL) 萃取, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩。粗产物经硅胶色谱纯化 (条件下面给出), 得到期望的产物。

[0197] B: Negishi 偶联方法

[0198]



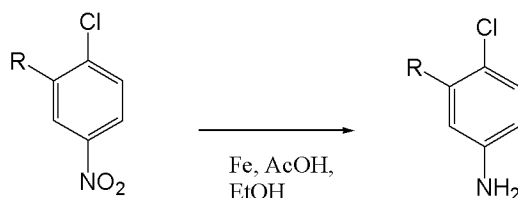
[0199] X = I 或 Br

[0200] R = H, 3-Me, 4-Me, 5-Me, 6-Me

[0201] 在装有适当的芳基卤 (1.0eq) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.04eq) 的经烤箱干燥的微波小管中加入芳基溴化锌 (0.5M, 在 THF 中, 2.5eq)。将小管密封, 在搅拌下在微波炉中加热至 140 $^\circ\text{C}$, 保持 10 分钟。将粗产物浓缩, 经硅胶色谱纯化 (条件下面给出), 得到期望的产物。

[0202] C: 芳基硝基基团的铁还原

[0203]

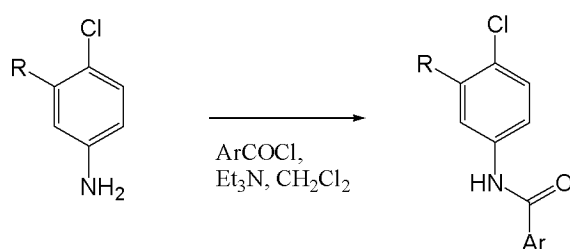


[0204] R = I 或吡啶 -2- 基

[0205] 在 60°C 下, 将适当的在 AcOH/EtOH(1 : 1, 0.42M) 中的硝基芳基 (1mmol, 1eq) 缓慢加入铁粉 (6.0eq) 在 AcOH/EtOH(1 : 2, 2M) 中的溶液中。将溶液在 70°C 下搅拌 30-60 分钟。将反应混合物冷却至 23°C, 滤过硅藻土 (celite), 用乙酸乙酯洗涤并浓缩。将油性残余物溶于乙酸乙酯 (30mL) 中, 用饱和 aq. NaHCO₃ (2x 15mL) 和水 (2x 10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。油性残余物未经进一步纯化而使用。

[0206] D : 酰胺键形成

[0207]

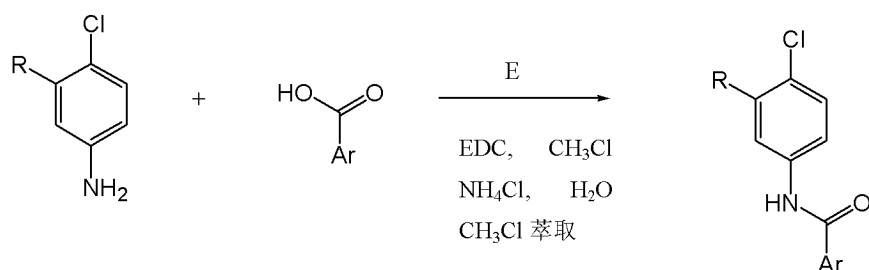


[0208] R = I 或吡啶 -2- 基

[0209] 在所示温度下, 将酰氯 (1.05-1.1eq) 加入苯胺 (1.0eq) 和 TEA (1.1-1.5eq) 在二氯甲烷中的溶液中。将溶液搅拌 0.5-3 小时, 倾至饱和 NaHCO₃ 中, 用二氯甲烷萃取两次, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。粗产物经硅胶色谱纯化 (条件下面给出), 得到期望的产物。

[0210] E : EDC 酰胺键形成

[0211]

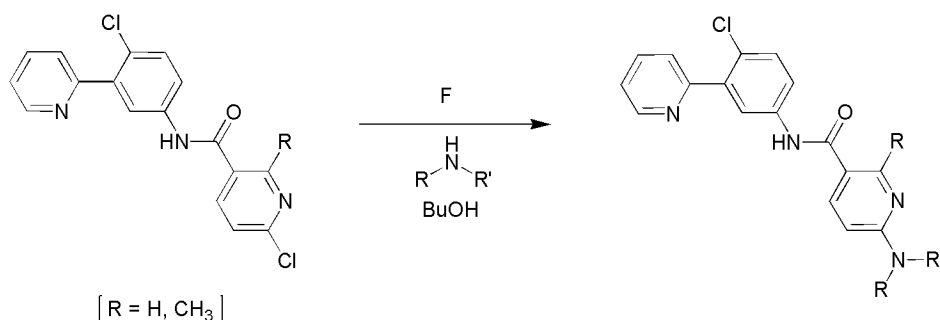


[0212] R = I 或吡啶 -2- 基

[0213] 将羧酸 (1.1eq) 加入苯胺 (1.0eq) 和 EDC (1.4eq) 在二氯甲烷 (0.7M 在苯胺中) 中的溶液中。将溶液在 23°C 下搅拌 2 小时, 倾至饱和 NH₄Cl 与水的 1 : 1 混合物中, 用二氯甲烷萃取两次, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。粗产物经硅胶色谱纯化 (条件下面给出), 得到期望的产物。

[0214] F : 胺对 2- 氯吡啶的加成

[0215]

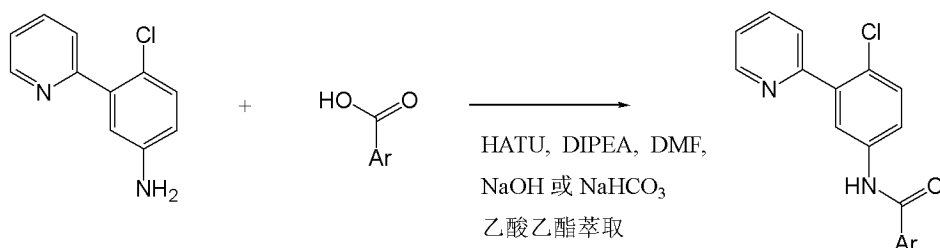


[0216] NHRR' = 乙醇胺、苯胺、苄胺、2-甲基丙胺、N-甲基哌嗪、吗啉、2-吗啉代乙胺

[0217] 在密封试管中,将在 BuOH 或 BuOH/ 乙二醇的混合物中的伯胺或仲胺 (5eq) 加热至 170-220°C,保持 20 分钟。减压下除去 BuOH。在使用乙二醇的情况下,用水稀释反应,将产物萃取入乙酸乙酯中,干燥 (MgSO₄) 并浓缩。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到期望的产物。

[0218] G: 与 HATU 偶联的酰胺键

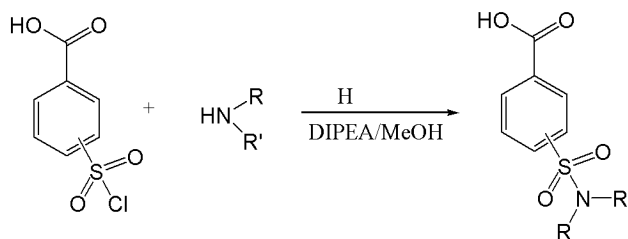
[0219]



[0220] 将苯胺 (1.0eq) 加入羧酸 (1.1eq)、HATU (1.1eq) 和 DIPEA (2eq) 在 DMF (0.1-0.2M) 中的混合物中。搅拌过夜后,将反应混合物用 0.1N 氢氧化钠或饱和 NaHCO₃ 稀释,萃取至乙酸乙酯中,将合并的有机层用盐水洗涤。干燥有机层 (MgSO₄)、浓缩,并将粗混合物经反相 HPLC 纯化。

[0221] H: 氨磺酰苯甲酸的制备

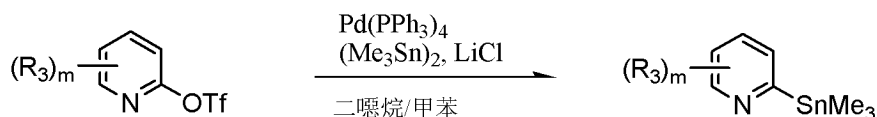
[0222]



[0223] 在 4°C 下,将氯磺酰苯甲酸 (1.0eq) 加入胺 (1.1eq) 在 10-20% DIPEA/ 甲醇 (1M) 中的溶液中。1 小时后,将反应混合物浓缩,并将粗产物经反相 HPLC 纯化。

[0224] I: 2-吡啶基三氟甲基磺酸酯的甲锡烷基化

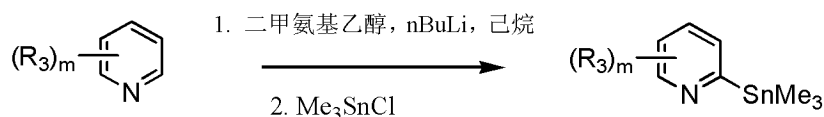
[0225]



[0226] 将四-三苯基膦钯 (0.04eq.) 在甲苯 (1mL) 中的溶液加入脱气的芳基三氟甲基磺酸酯 (1eq)、二-三烷基锡 (1.05eq) 和氯化锂 (3eq) 在二噁烷中的溶液中。加热回流 2 小时,冷却至 23°C,用乙酸乙酯萃取,用 10% NH₄OH_(aq) 和盐水洗涤,干燥 (MgSO₄) 并浓缩。粗产物未经进一步纯化而使用。

[0227] J:取代吡啶的甲锡烷基化

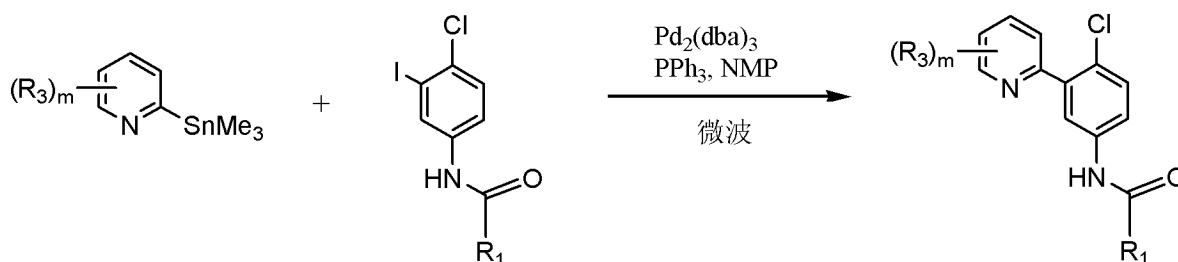
[0228]



[0229] 在 0℃下,将正丁基锂 (6eq、2.5M,在己烷中) 逐滴加入二甲氨基乙醇 (3eq) 在己烷中的溶液中。将溶液在 0℃下搅拌 30 分钟,然后逐滴加入取代吡啶 (1eq)。将溶液在 0℃下继续搅拌 1 小时,然后冷却至 -78℃。逐滴加入三烷基锡在己烷中的溶液。将溶液在 -78℃下搅拌 30 分钟,暖至 0℃,用水终止反应,用乙醚萃取两次,干燥 (MgSO₄) 并浓缩。

[0230] K:Stille 偶联

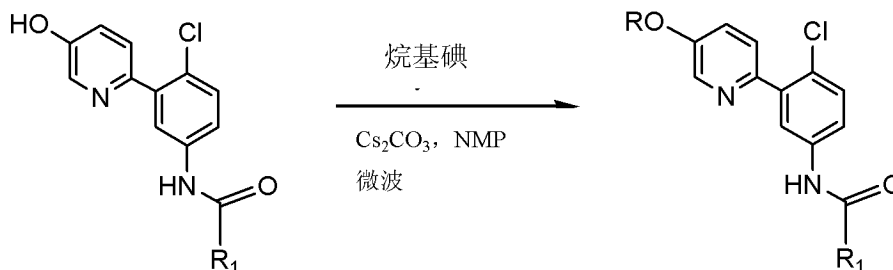
[0231]



[0232] 将钯催化剂 (0.02eq) 加入芳基碘 (1eq)、芳基锡烷 (2eq) 和三苯基膦 (0.16eq) 在 NMP 中的脱气溶液中。在微波中加热至 130℃,保持 15 分钟。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用 10% NH₄OH_(aq) 和盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),浓缩,并用硅胶色谱纯化。

[0233] L:烷基醚的合成

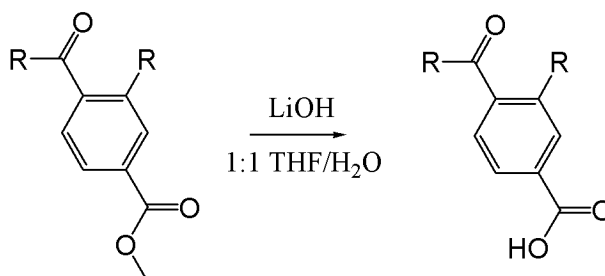
[0234]



[0235] 将羟基吡啶 (1eq)、烷基碘 (过量) 和碳酸铯在 NMP 中的溶液在微波中加热至 100℃,保持 10 分钟。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用 10% NH₄OH_(aq) 和盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),浓缩,并用硅胶色谱纯化。

[0236] M:甲基酯皂化

[0237]

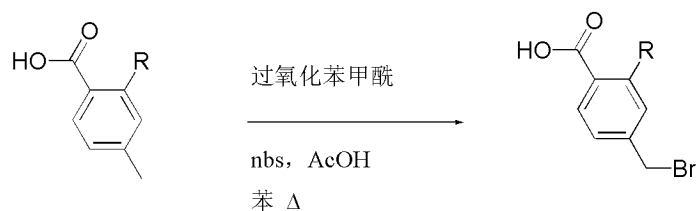


[0238] 将甲基酯 (1eq) 用在 50/50THF/ 水中的 LiOH(2eq) 水解。反应完成时,减压下蒸

发 THF, 用 HCl 将溶液酸化至 pH2。滤出所得固体并干燥, 得到纯酸。

[0239] N: 在游离酸官能团存在下的溴化

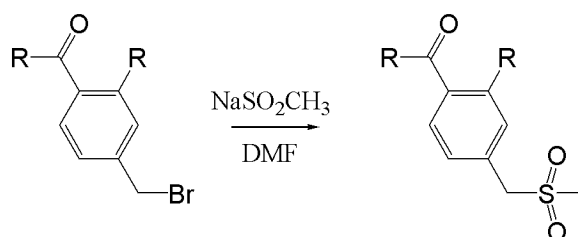
[0240]



[0241] 将对甲基苯甲酸 (1eq) 与过氧化苯甲酰 (0.1eq) 和 N- 溴琥珀酰亚胺 (0.9eq) 在 5% AcOH 在苯中的溶液混合, 在微波中在 120°C 下加热 5-15 分钟。用 ISCO 闪蒸色谱, 用乙酸乙酯 (含 1% AcOH) 和己烷溶剂系统将产物与原料和二溴产物分离。

[0242] O: 甲磺酸钠对溴的置换

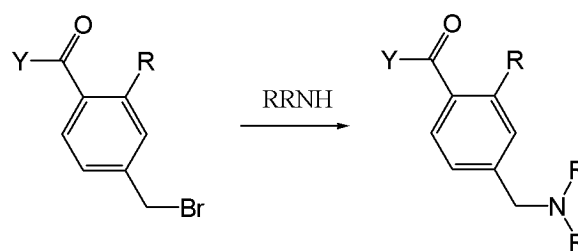
[0243]



[0244] 向溴原料中 (1eq) 加入在 DMF 中的甲磺酸钠 (2eq), 并在微波中加热至 120°C, 保持 5 分钟。或者, 将反应物在油浴中加热至 60°C, 保持几个小时直至反应完成。减压下浓缩反应混合物, 在乙酸乙酯和水中萃取。用硫酸镁干燥有机层, 过滤并真空浓缩, 得到总的甲基磺。

[0245] P: 胺对溴的置换

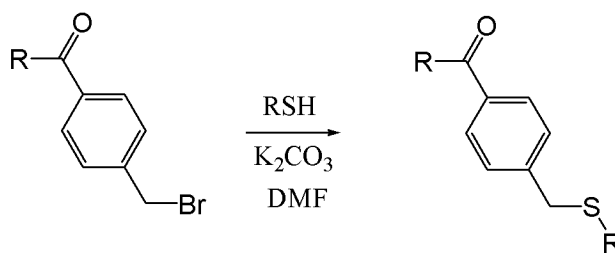
[0246]



[0247] 向溴原料中 (1eq) 加入适当的在 DMSO 或 BuOH 中的胺 (3eq), 并在室温下搅拌直至反应完成。对于较差亲核性的胺或苯胺, 使用 150°C -170°C 的微波条件进行 15 分钟以促使反应完成。将粗反应物浓缩至干, 若反应得到中间体则用乙酸乙酯和饱和碳酸氢盐萃取, 若反应得到终产物则用 HPLC 纯化。

[0248] Q: 硫醇对卤素的置换

[0249]



[0250] 用在 DMF (或 CH_3CN) 中的碳酸钾 (或铯) (1.5eq) 和适当的硫醇衍生物 (1,1eq) 处理对甲基溴苯甲酸酯 (1eq), 并在室温下搅拌过夜。真空蒸发 DMF, 用乙酸乙酯和水萃取反应物。用硫酸镁干燥有机层, 过滤并浓缩, 得到硫醇化合物或衍生的硫醇化合物。

[0251] R: 过硫酸氢钾制剂氧化

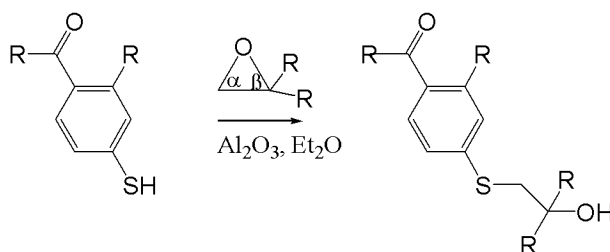
[0252]



[0253] 将衍生的硫醇 (1eq) 溶于 MeOH 中, 而将过硫酸氢钾制剂 (2eq) 单独溶于一半量的水中。一旦过硫酸氢钾制剂全部溶解, 立即将溶液加入在甲醇溶液中的硫醇中, 并搅拌直至反应完成。真空蒸发甲醇, 用乙酸乙酯将剩余水萃取两次。经硫酸镁干燥有机层并浓缩, 得到砜。

[0254] S: 环氧化物在矾土表面的硫解

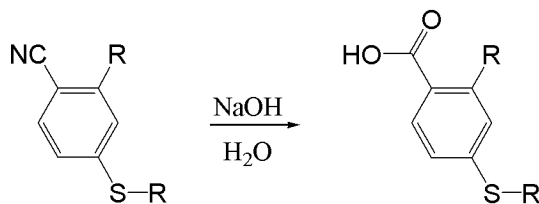
[0255]



[0256] 将环氧化物 (1.0eq)、苯硫酚 (1.5eq) 和中性氧化铝 ($\sim 70\text{eq}$) 在乙醚中的混合物在室温下搅拌 3 小时, 同时用 TLC 监测。将反应混合物滤过硅藻土, 用乙酸乙酯洗涤并浓缩。经硅胶色谱 (0-40% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 β -羟基硫化物 (hydroxysulfide) 产物。

[0257] T: 腈基转化为羧酸

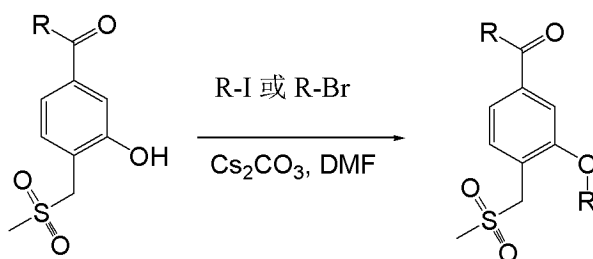
[0258]



[0259] 将苯腈 (1.0eq) 和氢氧化钠 (2.0eq) 在 H_2O 中的溶液加热至 120°C , 保持 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 并用 HCl 酸化至 pH 2。过滤所得固体, 得到纯酸产物。

[0260] U. 酚的烷基化

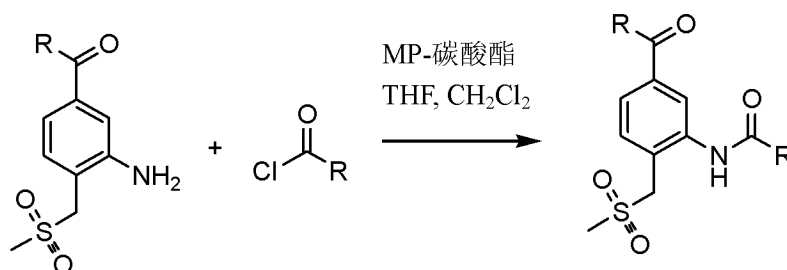
[0261]



[0262] 将酚溶于 DMF (1.0 ml) 中。加入碳酸铯 (1.0 eq.) 和烷基溴或烷基碘 (1.0-2.0 eq.)，将反应物在室温下搅拌 18 小时或在 50°C 下搅拌 1-24 小时。用水终止反应物反应，用乙酸乙酯萃取 2 次。有机层用水洗涤一次，用盐水洗涤一次，用硫酸镁干燥并蒸发，得到油状粗产物，用反相 HPLC 纯化。

[0263] V. 酰氯与苯胺的酰胺键形成

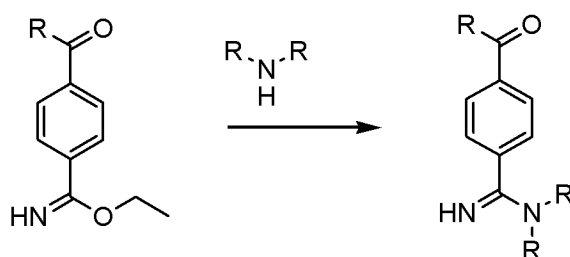
[0264]



[0265] 将苯胺溶于 THF (1.5 ml) 和二氯甲烷 (1.5 ml) 中。加入 MP-碳酸酯 (1.5 eq.) 和酰氯 (1.1 eq.)，并将溶液在室温下搅拌 18 小时。用甲醇和二氯甲烷稀释反应物，过滤除去 MP-碳酸酯。蒸发母液得到固体，并用反相 HPLC 纯化。

[0266] W. 从亚氨酸酯生成脒

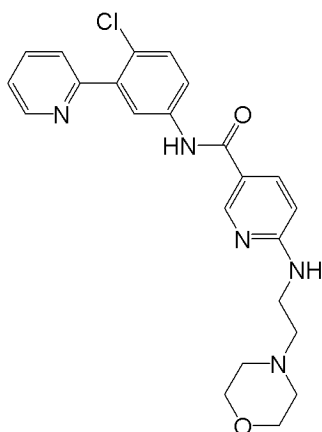
[0267]



[0268] 在室温下，用伯胺或仲胺 (1.5 eq.) 处理新生成的亚氨酸酯在甲醇中的溶液。在旋转蒸发仪上除去甲醇，并将残余物经反相 HPLC 纯化。

[0269] 实施例 26-(2-吗啉代乙基氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺

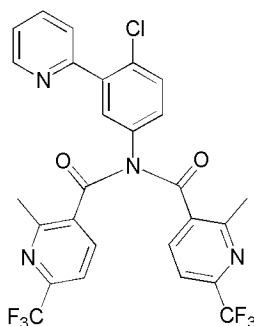
[0270]



[0271] 使用在丁醇 (0.5mL) 中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 和 2-吗啉代乙胺进行方法 F。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 6-(2-吗啉代乙基氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺, 为白色固体。MS(Q1) 438.3(M)⁺。

[0272] 实施例 3N, N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-双[6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3]-甲酰胺

[0273]



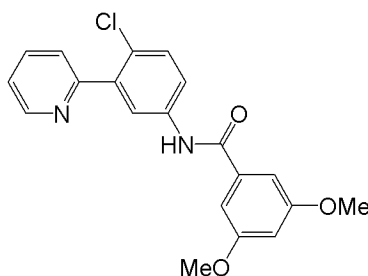
[0274] 用 2-吡啶基溴化锌 (4mL, 2.0mmol, 0.5M, 在 THF 中) 和 3-溴-4-氯-硝基苯 (236mg, 1.0mmol) 进行方法 B。经硅胶色谱 (10% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到 2-(2-氯-5-硝基苯基)吡啶, 为淡黄色固体。

[0275] 用 2-(2-氯-5-硝基苯基)吡啶 (122mg, 0.52mmol) 进行方法 C, 得到 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺, 为淡黄色固体, 不经进一步纯化即使用。

[0276] 使用 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (40mg, 0.2mmol) 进行方法 D。粗产物经硅胶色谱 (15-60% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到 N,N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-双[6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3]-甲酰胺, 为油性残余物: TLC R_f = 0.42 (35% 乙酸乙酯/己烷); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.72 (m, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 2.78 (s, 6H); MS(Q1) 579 (M)⁺。

[0277] 实施例 4 N-(4-氯-3-(吡啶-3-基)苯基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺

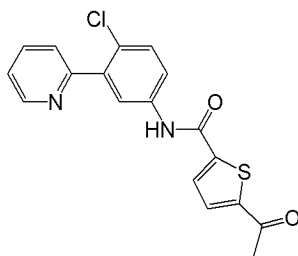
[0278]



[0279] 在方法 D 中使用 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (40mg, 0.2mmol) 和 3,5-二甲氧基苯甲酰氯 (43mg, 0.216mmol), 在 23°C 下保持 2 小时。粗残余物经结晶 (CH₂Cl₂/己烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-3-基)苯基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺, 为灰白色固体: TLC R_f = 0.30 (15% 乙酸乙酯 / 己烷); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.72 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.62 (t, 1H), 3.82 (s, 6H); MS (Q1) 369 (M)⁺。

[0280] 实施例 5 5-乙酰基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)噻吩-2-甲酰胺

[0281]

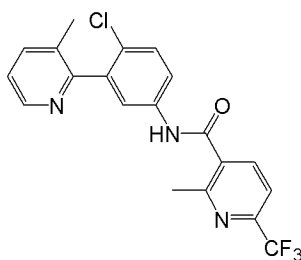


[0282] 在方法 E 中使用 4-氯-3-碘苯胺 (2.5g, 9.88mmol) 和 5-乙酰基噻吩-2-羧酸 (1.85g, 10.8mmol), 在 23°C 下保持 2 小时。粗产物经硅胶色谱 (20-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 5-乙酰基-N-(4-氯-3-碘苯基)噻吩-2-甲酰胺, 为黄色固体。

[0283] 在方法 B 中使用 5-乙酰基-N-(4-氯-3-碘苯基)噻吩-2-甲酰胺 (202mg, 0.5mmol) 与 2-吡啶基溴化锌 (2.5mL, 1.25mmol, 0.5M 在 THF 中的溶液)。经硅胶色谱 (10-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 5-乙酰基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)噻吩-2-甲酰胺, 为黄色固体: TLC R_f = 0.19 (50% 乙酸乙酯 / 己烷); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.96 (bs, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.79 (dt, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 2.58 (s, 3H); MS (Q1) 357.0 (M)⁺。

[0284] 实施例 6 N-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺

[0285]

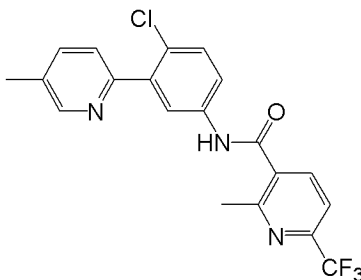


[0286] 在方法 B 中使用 N-(4-氯-3-碘苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺 (142mg, 0.32mmol) 与 6-甲基-2-吡啶基溴化锌 (1.75mL, 0.5M, 在 THF 中)。经硅胶色谱

(5-100%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到N-(4-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺,为白色固体:TLC $R_f = 0.23$ (30%乙酸乙酯/己烷); ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 8.81(bs, 1H), 7.95(dd, 1H), 7.67(m, 3H), 7.53(t, 2H), 7.38(d, 1H), 7.07(d, 1H), 2.71(s, 3H), 2.43(s, 3H);MS(Q1) 406.1(M) $^+$ 。

[0287] 实施例7 N-(4-氯-3-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺

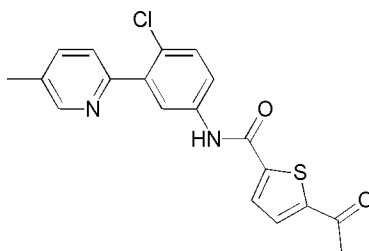
[0288]



[0289] 在方法B中使用N-(4-氯-3-碘苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺(150mg, 0.34mmol)和4-甲基-2-吡啶基溴化锌(1.7mL, 0.5M, 在THF中)。经硅胶色谱(5-75%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到N-(4-氯-3-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺,为白色固体:TLC $R_f = 0.23$ (35%乙酸乙酯/己烷); ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 10.62(bs, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.89(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.47(m, 3H), 7.18(d, 1H), 6.89(d, 1H), 2.62(s, 3H), 2.38(s, 3H);MS(Q1) 406.3(M) $^+$ 。

[0290] 实施例8 5-乙酰基-N-(4-氯-3-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)噻吩-2-甲酰胺

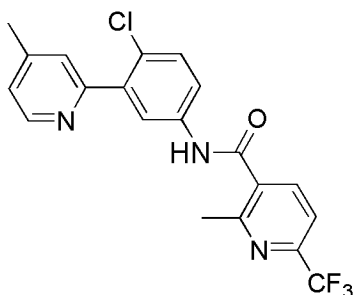
[0291]



[0292] 在方法B中使用5-乙酰基-N-(4-氯-3-碘苯基)噻吩-2-甲酰胺(203mg, 0.5mmol)和4-甲基-2-吡啶基溴化锌(2.5mL, 1.25mmol, 0.5M, 在THF中)。经硅胶色谱(30-100%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到5-乙酰基-N-(4-氯-3-(5-甲基吡啶-2-基)苯基)噻吩-2-甲酰胺,为黄色固体:TLC $R_f = 0.25$ (50%乙酸乙酯/己烷); ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ 9.52(bs, 1H), 8.51(d, 1H), 7.60(m, 4H), 7.39(s, 1H), 7.29(d, 1H), 7.14(d, 1H), 2.55(s, 3H), 2.42(s, 3H);MS(Q1) 371(M) $^+$ 。

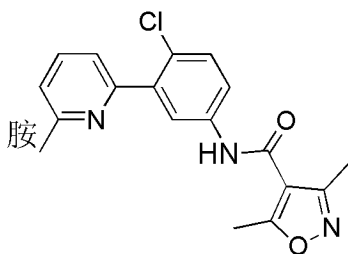
[0293] 实施例9 N-(4-氯-3-(4-甲基吡啶-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺

[0294]



[0295] 用 N-(4-氯-3-碘苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺 (440mg, 1.0mmol) 和 4-甲基-2-吡啶基溴化锌 (5mL, 0.5M, 在 THF 中) 进行方法 B。粗产物经硅胶色谱 (5-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(4-甲基吡啶-2-基) 苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺, 为白色固体: TLC $R_f = 0.43$ (35% 乙酸乙酯 / 己烷); ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 10.39 (bs, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (Q1) 406.1 (M^+)。

[0296] 实施例 10 N-(4-氯-3-(6-甲基吡啶-2-基) 苯基)-3,5-二甲基异噁唑-4-甲酰胺

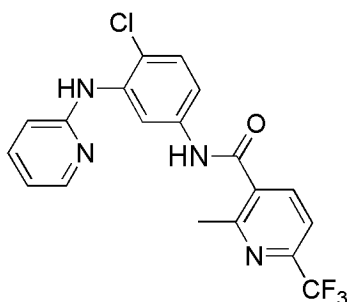


[0297] 在方法 E 中使用 4-氯-3-碘苯胺 (1.01g, 4mmol) 与 3,5-二甲基-4-异噁唑羧酸 (0.565g, 4mmol)、EDC (1.32g, 6.8mmol)、TEA (0.5mL)、DMAP (50mg, 0.4mmol), 在 23 °C 下保持过夜。粗反应物经硅胶色谱 (0-15% 乙酸乙酯 / CH_2Cl_2) 纯化, 得到 3,5-二甲基-N-(4-氯-3-碘苯基) 异噁唑-4-甲酰胺, 为白色固体。

[0298] 用 3,5-二甲基-N-(4-氯-3-碘苯基) 异噁唑-4-甲酰胺 (190mg, 0.5mmol) 和 3-甲基-2-吡啶基溴化锌 (2.5mL, 0.5M, 在 THF 中) 进行方法 B。粗反应物经硅胶色谱 (5-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(6-甲基吡啶-2-基) 苯基)-3,5-二甲基异噁唑-4-甲酰胺, 为白色固体: TLC $R_f = 0.43$ (50% 乙酸乙酯 / 己烷); ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.52 (bs, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (Q1) 342.3 (M^+)。

[0299] 实施例 11 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基氨基) 苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺

[0300]

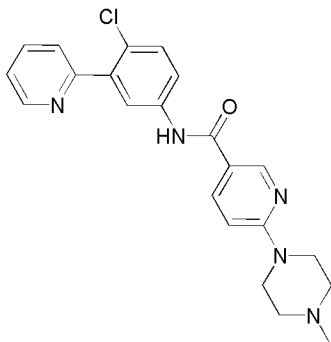


[0301] 将在甲苯 (2.1mL) 中的 N-(4-氯-3-碘苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲

酰胺 (220mg, 0.5mmol)、2-氨基吡啶 (40mg, 0.42mmol)、叔丁醇钾 (66mg, 0.59mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.21mmol)、dppf (24mg, 0.042mmol) 加热至 100 °C, 保持 1.5 天。将溶液冷却至 23 °C, 用乙醚稀释, 滤过硅藻土, 用乙酸乙酯洗涤并浓缩。经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺, 为白色固体; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz}) \delta$ 11.53 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 2.75 (s, 3H); MS(Q1) 407.0 (M)⁺。

[0302] 实施例 12 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-甲酰胺

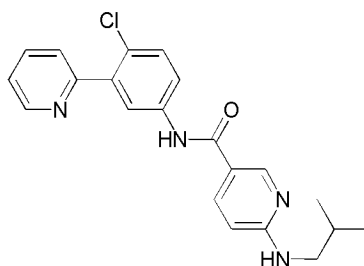
[0303]



[0304] 使用在丁醇 (0.5mL) 中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 和 N-甲基哌嗪进行方法 F。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-甲酰胺, 为白色固体。MS(Q1) 408.4 (M)⁺。

[0305] 实施例 13 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(异丁氨基)吡啶-3-甲酰胺

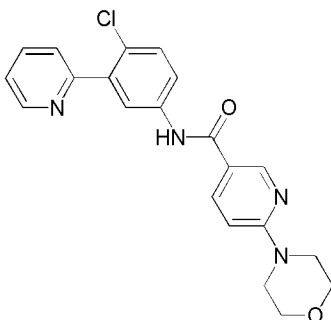
[0306]



[0307] 使用在丁醇 (0.5mL) 中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 和 2-甲基丙胺进行方法 F。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(异丁氨基)吡啶-3-甲酰胺, 为白色固体。MS(Q1) 381.1 (M)⁺。

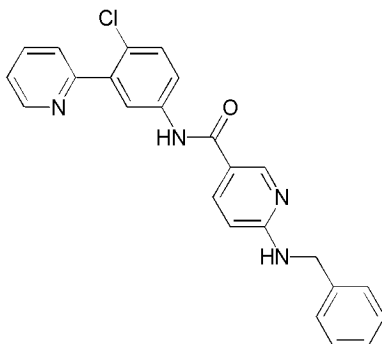
[0308] 实施例 14 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-吗啉代吡啶-3-甲酰胺

[0309]



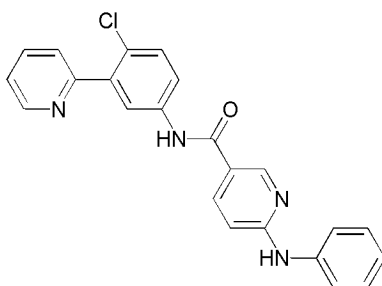
[0310] 使用在丁醇 (0.5mL) 中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 和吗啉进行方法 F。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-吗啉代吡啶-3-甲酰胺, 为白色固体。MS(Q1)401.3(M)⁺。

[0311] 实施例 15 6-(苄氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺
[0312]



[0313] 使用在丁醇 (0.5mL) 中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 和苄胺进行方法 F。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 6-(苄氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺, 为白色固体。MS(Q1)415.1(M)⁺。

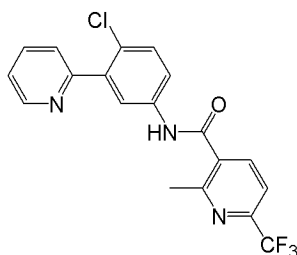
[0314] 实施例 16 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(苯氨基)吡啶-3-甲酰胺
[0315]



[0316] 使用在丁醇 (0.5mL) 中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 和苯胺进行方法 F。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(苯氨基)吡啶-3-甲酰胺, 为白色固体。MS(Q1)401.0(M)⁺。

[0317] 实施例 17 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺

[0318]



[0319] 使用 1-氯-2-碘-4-硝基苯 (283mg, 1mmol) 进行方法 C, 生成 4-氯-3-碘苯胺, 其不经进一步纯化即使用。

[0320] 用 4-氯-3-碘苯胺 (225mg, 0.889mmol) 和 6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-碳酰氯 (237mg, 0.93mmol, 1.05eq) 进行方法 D, 在 0°C 下 30 分钟。粗产物经硅胶色谱 (2-50%

乙酸乙酯/己烷)纯化,得到N-(4-氯-3-碘苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺,为白色固体。

[0321] 使用N-(4-氯-3-碘苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺(88mg, 0.2mmol)与2-吡啶基溴化锌(1mL, 0.5mmol, 0.5M, 在THF中)进行方法B。经硅胶色谱(10-80%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺,为黄色固体:TLC $R_f = 0.28$ (35%乙酸乙酯/己烷); TLC $R_f = 0.28$ (35%乙酸乙酯/己烷); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) 8.88 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 392 (M) $^+$ 。

[0322] 另外的合成方法如下。将75g(435mmol)2-氯-5-硝基苯胺加入于配有机械搅拌的3L三颈烧瓶中的水(600mL)和浓硫酸(60mL)溶液中。将溶液冷却至0°C,缓慢加入亚硝酸钠(34.2g, 496mmol)在水(130mL)中的溶液。将混合物搅拌半小时,然后在半小时内保持温度低于15°C逐滴加入碘化钾(130g, 783mmol)在水(520mL)中的溶液。将溶液搅拌2小时,然后用EtOAc(3x 500mL)萃取。将合并的有机萃取液用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2x 500mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将粗碘化物溶于热iPrOH(500mL)中,并加入己烷(200mL)。使反应物在搅拌下冷却,在0°C下搅拌2小时后抽吸过滤,得到90g(318mmol, 73%)2-氯-5-硝基-碘苯,为淡褐色结晶固体。

[0323] 将2-氯-5-硝基-碘苯(5g, 17.6mmol)溶于烤箱干燥的烧瓶中的5mLDMA中,加入0.5M 2-吡啶基溴化锌溶液(53mL, 26.5mmol, 0.5M, 在THF中)。用氮气将溶液脱气半小时,加入 PPh_3 (0.185g, 0.7mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.825g, 0.7mmol),用几毫升THF洗涤,将溶液再脱气10分钟,然后在氮气下加热至60°C。经TLC确定反应在~8h内完成,冷却至室温,倾至1:1EtOAc/2.5N NaOH的混合物(500mL)中。将该溶液搅拌10分钟,使通过含硅藻土的多孔玻璃漏斗除去固体,然后萃取。用盐水洗涤有机物并浓缩,得到棕色固体。将合并的水层用 Et_2O (1x 200mL)反萃取。将其用于悬浮粗产物,用1N HCl(1x 200mL, 3x 100mL)萃取。将合并的含水萃取液冷却至0°C,用EtOAc(250mL)稀释,并用10N NaOH(100mL)碱化。分离该溶液,用乙酸乙酯萃取水层,并将合并的有机层用硫酸钠和木炭在搅拌下干燥。将该溶液滤过硅藻土并浓缩,得到纯4-氯-3-(吡啶-2-基)硝基苯(2.47g, 10.5mmol, 60%收率),其未经进一步纯化即用于下一步反应。

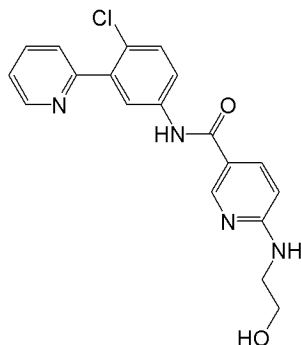
[0324] 将4-氯-3-(吡啶-2-基)硝基苯(1.47g, 6.26mmol)悬浮于EtOH(35mL)中,加入 SnCl_2 (3.87g; 20.4mmol)和浓HCl(5mL),再用5mL EtOH洗涤。将溶液置于40°C油浴中,并加热至60°C。将溶液在60°C下搅拌1.5小时,冷却至室温,用1N HCl(100mL)稀释。将该溶液倾至 Et_2O /1N HCl溶液(100mL:150mL)中,并萃取。水层用EtOAc(250mL)稀释,冷却至0°C,用10N NaOH(50mL)碱化。将该溶液萃取(EtOAc, 2x),将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠和木炭干燥。经硅藻土抽吸过滤得到澄清无色溶液,浓缩得到4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺(1.21g, 5.93mmol, 94%收率),为米色结晶固体,未经进一步纯化而用于下一步反应。

[0325] 在0°C下,将在3mL THF中的6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-碳酰氯(1.68g, 7.51mmol)逐滴加入4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺(1.21g, 5.93mmol)在THF(15mL)中的溶液中。将该溶液搅拌10分钟,倾至EtOAc中,用饱和 NaHCO_3 (2x)和盐水洗涤。干燥(Na_2SO_4)有机层并浓缩。将粗产物悬浮于iPrOAc/ Et_2O (10mL, 1:1)中,在0°C下搅拌半小时,经抽

吸过滤收集,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(三氟甲基)-2-甲基吡啶-3-甲酰胺 (2.04g, 5.21mmol, 88% 收率), 为白色固体: TLC $R_f = 0.28$ (35% EtOAc/Hex); ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.88 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 392 (M^+).

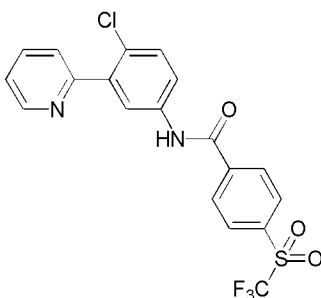
[0326] 实施例 18 6-(2-羟基乙基氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺

[0327]



[0328] 使用在丁醇 (0.5mL) 中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 和乙醇胺进行方法 F。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 6-(2-羟基乙基氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺, 为白色固体。MS (Q1) 369.0 (M^+).

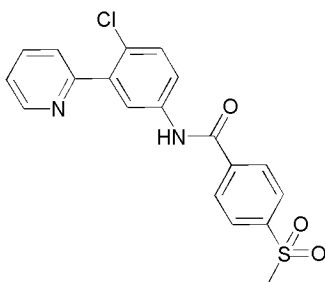
[0329] 实施例 19 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(三氟甲基磺酰基)苯甲酰胺
[0330]



[0331] 将 4-(三氟甲基磺基)苯甲酸 (200mg, 0.9mmol) 溶于水 (2mL) 和乙酸 (4mL) 中, 并用高锰酸钾 (711mg, 4.5mmol) 在室温下处理。使反应物搅拌 16 小时, 用乙酸乙酯稀释, 并用水洗涤。干燥 (MgSO_4) 有机层并浓缩, 得到 4-(三氟甲基磺基)苯甲酸。

[0332] 使用 4-(三氟甲基磺基)苯甲酸和 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺进行一般方法 G。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(三氟甲基磺酰基)苯甲酰胺。MS (Q1) 440.95 (M^+).

[0333] 实施例 20 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(乙基磺酰基)苯甲酰胺
[0334]

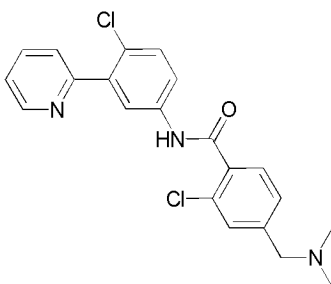


[0335] 使用 4-(乙硫基)苯甲酸和 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺进行一般方法 G, 生成 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(乙硫基)苯甲酰胺。

[0336] 将冷却至 0°C 的在 MeOH(3mL) 中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(乙硫基)苯甲酰胺 (40mg, 0.11mmol) 用过硫酸氢钾制剂 (133mg, 0.22mmol) 处理, 并移去冰浴。搅拌 1 小时后, 将反应混合物浓缩, 并将残余物溶于乙酸乙酯中。用水洗涤有机溶剂, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(乙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 401.0 (M)⁺。

[0337] 实施例 21 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((二甲氨基)甲基)苯甲酰胺

[0338]

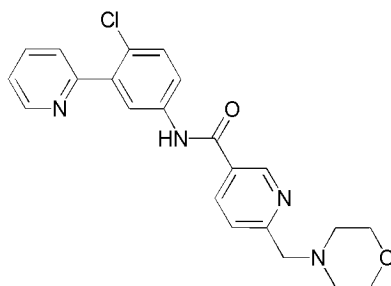


[0339] 使用一般方法 G 将 4-(BOC-氨基甲基)-2-氯-苯甲酸和 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺偶联, 得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(BOC-氨基甲基)苯甲酰胺。用粗反应混合物处理 TFA 和微量的水 1 小时, 然后浓缩至干, 得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(氨基甲基)苯甲酰胺。

[0340] 将 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(氨基甲基)苯甲酰胺 (80mg, 0.20mmol) 溶于 DMF(5mL) 中, 用 AcOH(10uL)、低聚甲醛 (43mg, 0.47mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (125mg, 0.59mmol) 处理。搅拌 16 小时后, 蒸发溶剂, 并将残余物溶于乙酸乙酯中。有机层用 1N 氢氧化钠洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。粗产物经反相 HPLC 纯化, 得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((二甲氨基)甲基)苯甲酰胺。MS(Q1) 400.0 (M)⁺。

[0341] 实施例 22 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(吗啉代甲基)吡啶-3-甲酰胺

[0342]



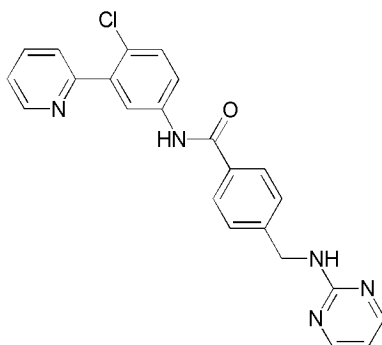
[0343] 将 6-甲基烟酸 (100mg 0.14mmol) 溶于 10% AcOH/ 苯 (1mL) 中, 用 NBS (117mg, 0.18mmol) 和过氧化苯甲酰 (18mg, 0.07mmol) 处理。将反应混合物在密封微波反应器中在 120℃ 下加热 1 分钟。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 浓缩, 并经硅胶色谱纯化, 得到 6-(溴甲基)吡啶-3-羧酸。

[0344] 如一般方法 E 所述, 6-(溴甲基)吡啶-3-羧酸与 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺偶联, 得到 6-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺。

[0345] 将 6-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺溶于 DMSO (1mL) 中, 用吗啉 (33uL) 处理 1 小时。将反应物浓缩, 粗残余物经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(吗啉代甲基)吡啶-3-甲酰胺。MS (Q1) 409.3 (M)⁺。

[0346] 实施例 23 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((吡啶-2-基氨基)甲基)苯甲酰胺

[0347]

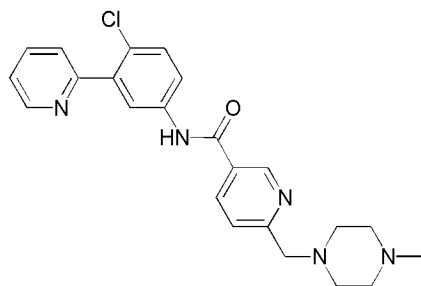


[0348] 如一般方法 E 所述, 将 4-(溴甲基)苯甲酸与 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺偶联, 得到 4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。

[0349] 将 4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺 (85mg) 溶于 DMSO (0.5mL) 中, 并用 2-氨基吡啶 (59mg) 在 150℃ 下在密封微波反应器中处理 5 分钟。将反应混合物浓缩, 并将粗残余物经反相 HPLC 纯化, 得到纯 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((吡啶-2-基氨基)甲基)苯甲酰胺。MS (Q1) 416.3 (M)⁺。

[0350] 实施例 24 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-甲酰胺

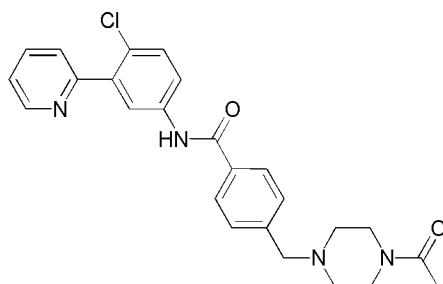
[0351]



[0352] 将 6-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺溶于 1mLDMSO 中,与 N-甲基哌嗪一起搅拌 1 小时。将反应物浓缩,粗残余物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-甲酰胺,为纯产物。MS(Q1)422.3(M)⁺。

[0353] 实施例 25 4-((4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

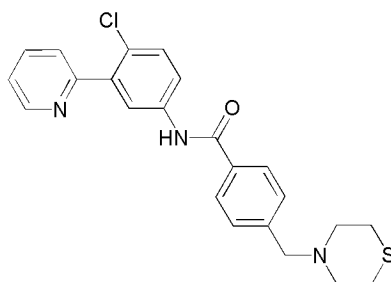
[0354]



[0355] 将 6-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺 (85mg) 溶于 DMSO(1mL) 中,与 N-乙酰基哌嗪一起搅拌 1 小时。将反应混合物浓缩,粗残余物经反相 HPLC 纯化,得到 4-((4-乙酰基哌嗪-1-基)甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1)449.1(M)⁺。

[0356] 实施例 26 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(硫代吗啉代甲基)苯甲酰胺

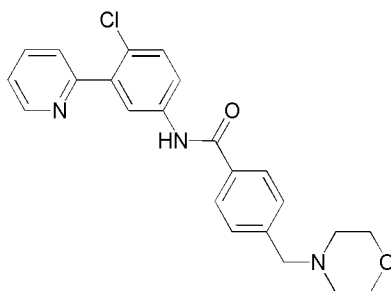
[0357]



[0358] 将 4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺 (85mg) 溶于 DMSO(1mL) 中,与硫代吗啉一起搅拌 1 小时。将反应混合物浓缩,粗残余物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(硫代吗啉代甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)424.0(M)⁺。

[0359] 实施例 27 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(吗啉代甲基)苯甲酰胺

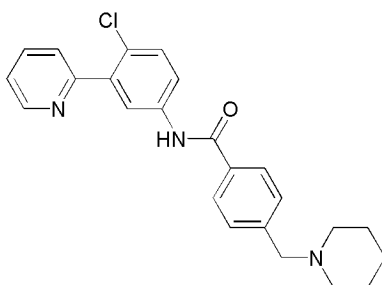
[0360]



[0361] 将4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺(85mg)溶于DMSO(1mL)中,与吗啉一起搅拌1小时。将反应混合物浓缩,粗残余物经反相HPLC纯化,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(吗啉代甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)408.4(M)⁺。

[0362] 实施例 28 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺

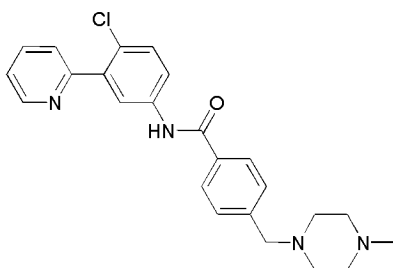
[0363]



[0364] 将4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺(85mg)溶于DMSO(1mL)中,并与哌啶一起搅拌1小时。将反应混合物浓缩,粗残余物经反相HPLC纯化,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)406.4(M)⁺。

[0365] 实施例 29 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺

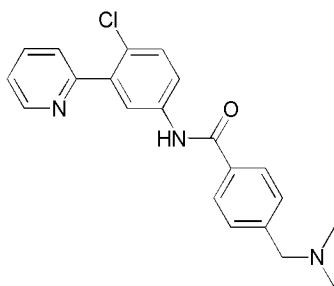
[0366]



[0367] 将4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺(85mg)溶于DMSO(1mL)中,并与4-甲基哌嗪一起搅拌1小时。将反应混合物浓缩,粗残余物经反相HPLC纯化,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)421.3(M)⁺。

[0368] 实施例 30 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((二甲氨基)甲基)苯甲酰胺

[0369]

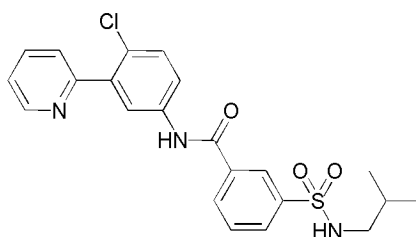


[0370] 使用方法 G 将 BOC-4-(氨基甲基)苯甲酸 (48mg) 与 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (35mg) 偶联。用含有微量水的 TFA (1mL) 处理粗反应混合物 1 小时。将反应混合物浓缩, 得到 4-(氨基甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。

[0371] 将 4-(氨基甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺 (80mg) 溶于 DMF (5mL) 中, 并用 AcOH (10 μ L)、低聚甲醛 (48mg) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (125mg) 处理 16 小时。将反应混合物浓缩, 粗残余物溶于乙酸乙酯, 用 1N 氢氧化钠洗涤, 干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩。粗产物经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((二甲氨基)甲基)苯甲酰胺。MS(Q1) 365.0 (M)⁺。

[0372] 实施例 31 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-[(2-甲基丙基)氨基磺酰基]-苯甲酰胺

[0373]

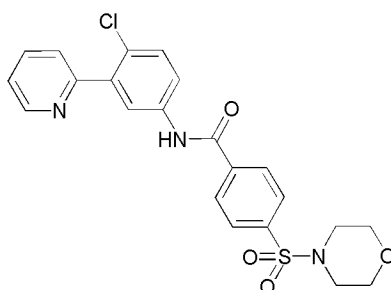


[0374] 进行方法 H 将 3-(氯磺酰基)苯甲酸与仲丁基胺偶联, 生成 3-(仲丁基氨基磺酰基)苯甲酸, 将其经反相 HPLC 纯化。

[0375] 使用方法 G 将 3-(仲丁基氨基磺酰基)苯甲酸与 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (28mg) 偶联, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-[(2-甲基丙基)氨基磺酰基]-苯甲酰胺。MS(Q1) 444.0 (M)⁺。

[0376] 实施例 32 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-吗啉基磺酰基)-苯甲酰胺

[0377]

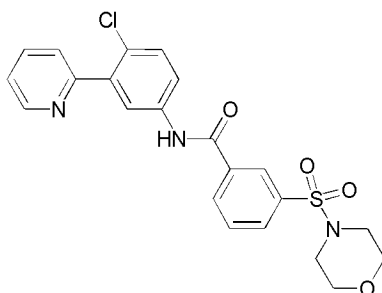


[0378] 使用方法 H 将 4-(氯磺酰基)苯甲酸与吗啉偶联, 得到 4-(吗啉代氨基磺酰基)苯甲酸, 将其经反相 HPLC 纯化。

[0379] 使用方法 G 将 4-(吗啉代氨基磺酰基)苯甲酸与 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺

(34mg) 偶联, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-吗啉基磺酰基)-苯甲酰胺。
MS(Q1) 458.1(M)⁺。

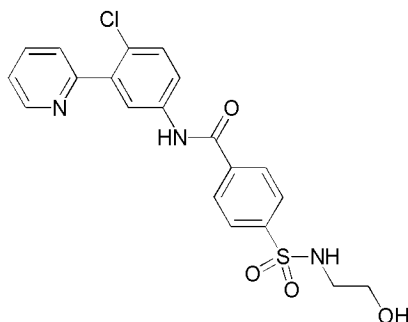
[0380] 实施例 33 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-(4-吗啉基磺酰基)-苯甲酰胺
[0381]



[0382] 使用方法 H 使 3-(氯磺酰基)苯甲酸与吗啉偶联, 得到 3-(吗啉代氨磺酰基)苯甲酸, 将其经反相 HPLC 纯化。

[0383] 使用方法 G 将 3-(吗啉代氨磺酰基)苯甲酸与 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (25mg) 偶联, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-(4-吗啉基磺酰基)-苯甲酰胺。
MS(Q1) 458.1(M)⁺。

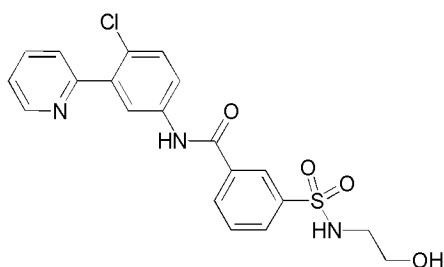
[0384] 实施例 34 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-[(2-羟基乙基)氨基]磺酰基)-苯甲酰胺
[0385]



[0386] 使用方法 H 将 4-(氯磺酰基)苯甲酸与乙醇胺偶联, 得到 4-(2-羟基乙基氨基磺酰基)苯甲酸, 将其经反相 HPLC 纯化。

[0387] 使用方法 G 将 4-(2-羟基乙基氨基磺酰基)苯甲酸与 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (42mg) 偶联, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-[(2-羟基乙基)氨基]磺酰基)-苯甲酰胺。MS(Q1) 431.9(M)⁺。

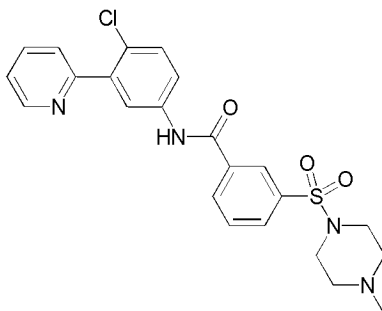
[0388] 实施例 35 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-[(2-羟基乙基)氨基]磺酰基)-苯甲酰胺
[0389]



[0390] 使用方法 H 将 3-(氯磺酰基)苯甲酸与乙醇胺偶联,得到 3-(2-羟基乙基氨磺酰基)苯甲酸,将其经反相 HPLC 纯化。

[0391] 使用方法 G 将 3-(2-羟基乙基氨磺酰基)苯甲酸与 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (42mg) 偶联,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-[(2-羟基乙基)氨基]磺酰基-苯甲酰胺。MS(Q1) 432.0(M)⁺。

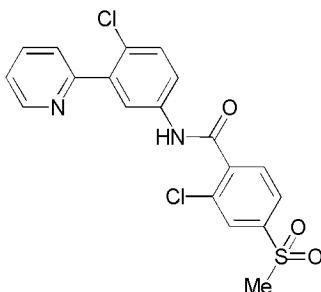
[0392] 实施例 36 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-(4-吗啉基磺酰基)-苯甲酰胺
[0393]



[0394] 使用方法 H 将 3-(氯磺酰基)苯甲酸与哌嗪偶联,得到 3-(N-甲基哌嗪基氨磺酰基)苯甲酸,将其经反相 HPLC 纯化。

[0395] 使用方法 G 将 3-(N-甲基哌嗪基氨磺酰基)苯甲酸与 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (50mg) 偶联,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-(4-吗啉基磺酰基)-苯甲酰胺。MS(Q1) 471.0(M)⁺。

[0396] 实施例 37 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
[0397]



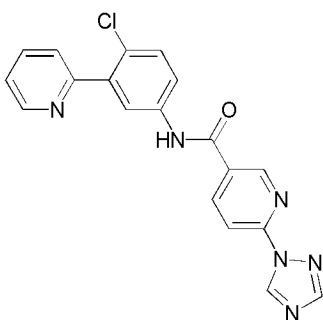
[0398] 使用方法 G 将 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (50mg) 和 2-氯-4-(甲基磺酰基)苯甲酸偶联,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 421.0(M)⁺。然后将产物溶于 1N HCl 溶液中,用 0.5N NaOH 溶液处理使碱游离 (pH 至 11)。过滤所得沉淀物,并真空干燥。

[0399] 还使用方法 D 将 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-氯-4-(甲基磺酰基)苯甲酰氯偶联,生成 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺,将其经抽吸过滤收集,并将该 HCl 盐用 Et₂O (或用 MTBE) 洗涤。用 EtOAc/aq. NaHCO₃ 处理使碱游离,将有机物干燥并浓缩,得到固体游离碱。然后将该物质从丙酮:EtOAc (80:20, 约 10mL/g) 中结晶,然后将其从 iPrOAc 热浆状物中重结晶。2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺盐酸盐也可以溶于蒸馏水中,然后用 0.5N NaOH 溶液处理使碱游离 (pH 至 11),过滤并将沉淀物真空干燥。

[0400] 实施例 38 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡

啶-3-甲酰胺

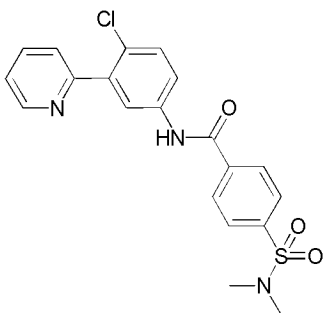
[0401]



[0402] 使用方法 G 将 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (40mg) 和 6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-羧酸偶联, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-甲酰胺。MS(Q1) 377.0 (M)⁺。

[0403] 实施例 39 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-[(二甲氨基)磺酰基]-苯甲酰胺

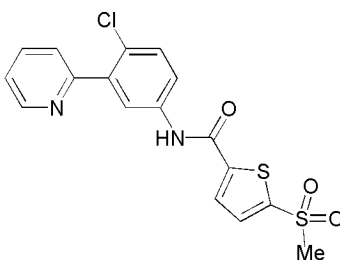
[0404]



[0405] 使用方法 G 将 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (50mg) 和 4-[(二甲氨基)磺酰基]苯甲酸偶联, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-[(二甲氨基)磺酰基]-苯甲酰胺。MS(Q1) 416.0 (M)⁺。

[0406] 实施例 40 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-5-(甲基磺酰基)噻吩-2-甲酰胺

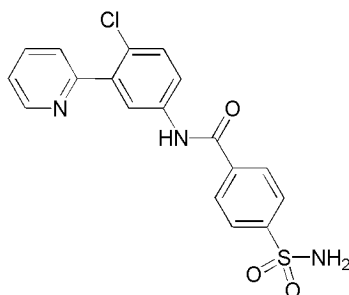
[0407]



[0408] 使用方法 G 将 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (40mg) 和 5-(甲基磺酰基)噻吩-2-羧酸偶联, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-5-(甲基磺酰基)噻吩-2-甲酰胺。MS(Q1) 393.0 (M)⁺。

[0409] 实施例 41 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(氨基磺酰基)-苯甲酰胺

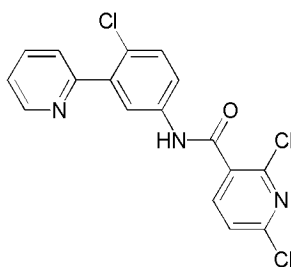
[0410]



[0411] 使用方法 G 将 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (30mg) 和 4-羧基苯磺酰胺偶联, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(氨基磺酰基)-苯甲酰胺。MS(Q1) 388.0(M)⁺。

[0412] 实施例 42 2,6-二氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺

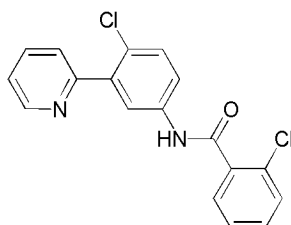
[0413]



[0414] 使用方法 G 将 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (50mg) 和 2,6-二氯烟酸偶联, 得到 2,6-二氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺。MS(Q1) 378.1(M)⁺。

[0415] 实施例 43 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

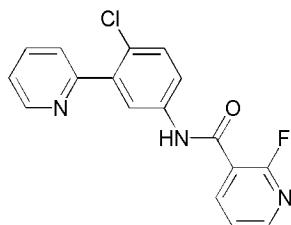
[0416]



[0417] 使用方法 G 将 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (50mg) 和 2-氯苯甲酸偶联, 得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1) 343.1(M)⁺。

[0418] 实施例 44 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-氟吡啶-3-甲酰胺

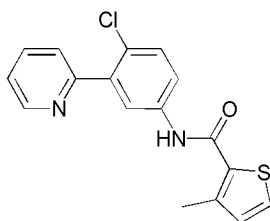
[0419]



[0420] 使用方法 G 将 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (50mg) 和 2-氟烟酸偶联, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-氟吡啶-3-甲酰胺。MS(Q1) 328.1(M)⁺。

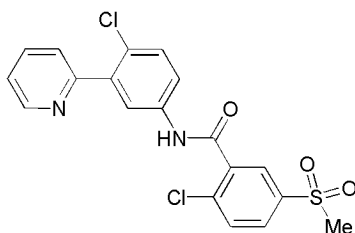
[0421] 实施例 45 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺

[0422]



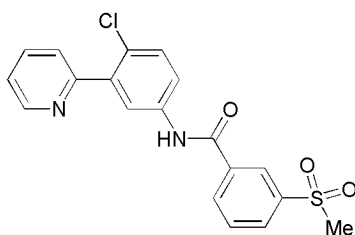
[0423] 使用方法G将4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺(50mg)和3-甲基-2-噻吩羧酸偶联,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺。MS(Q1)329.0(M)⁺。

[0424] 实施例46 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-5-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
[0425]



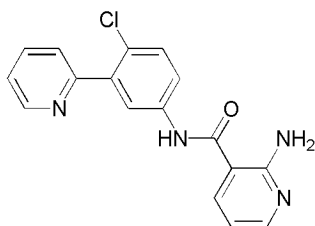
[0426] 使用方法G将4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺和2-氯-5-(甲磺酰基)苯甲酸偶联,得到2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-5-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)420.95(M)⁺。

[0427] 实施例47 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
[0428]



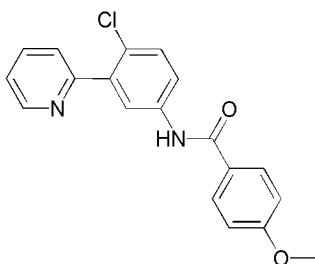
[0429] 使用方法G将4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与3-(甲磺酰基)苯甲酸偶联,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)387.2(M)⁺。

[0430] 实施例48 2-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺
[0431]



[0432] 使用方法G将4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺(50mg)和2-氨基烟酸偶联,得到2-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-3-甲酰胺。MS(Q1)325.2(M)⁺。

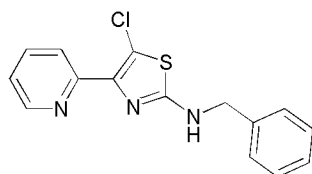
[0433] 实施例49 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-甲氧基苯甲酰胺
[0434]



[0435] 使用方法 G 将 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺和 4-甲氧基苯甲酸偶联,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-甲氧基苯甲酰胺。MS(Q1) 341.2(M)⁺。

[0436] 实施例 50 N-苄基-5-氯-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺

[0437]

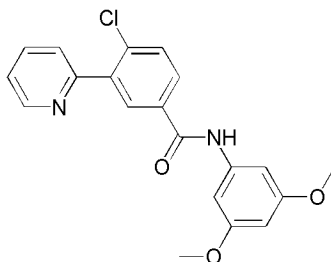


[0438] 将 2-(溴乙酰基)吡啶氢溴酸 (100mg, 0.36mmol) 在乙醇 (2mL) 中的溶液用 1-苄基-2-硫脲 (90mg, 0.54mmol) 处理。将所得的黄色溶液浓缩,粗残余物经反相 HPLC 纯化,得到 N-苄基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺。

[0439] 将 N-苄基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺 (60mg, 0.23mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液冷却至 0°C,用 N-氯琥珀酰亚胺 (33mg, 0.25mmol) 处理,并将反应混合物暖至室温。蒸发溶剂,产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-苄基-5-氯-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺。MS(Q1) 302.2(M)⁺。

[0440] 实施例 51 4-氯-N-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(吡啶-2-基)苯甲酰胺

[0441]

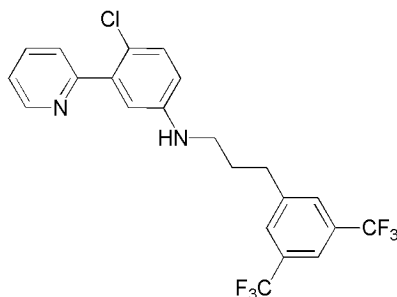


[0442] 将 3-溴-4-氯苯甲酸 (250mg, 1.1mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液用 PyBop (550mg, 1.1mmol) 和 DIPEA (370μL, 2.1mmol) 处理。将反应混合物搅拌 5 分钟后,加入 3,5-二甲氧基苯胺 (105mg, 0.69mmol), 并将反应物搅拌 16 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物,用 0.1N HCl、0.1N 氢氧化钠和盐水依次洗涤反应混合物。干燥有机层 (MgSO₄) 并浓缩,粗 3-溴-4-氯-N-(3,5-二甲氧基苯基)苯甲酰胺未经进一步纯化即使用。

[0443] 将 3-溴-4-氯-N-(3,5-二甲氧基苯基)苯甲酰胺溶于 0.5M 2-吡啶基溴化锌 (2.5mL) 中,并用 Pd(PPh₃)₄ (20mg, 0.02mmol) 处理。将反应混合物在微波反应器中在 155°C 下于密封试管中加热 20 分钟。将所得溶液用乙酸乙酯稀释,用 0.1N 氢氧化钠和盐水洗涤。干燥有机层 (MgSO₄) 并浓缩,粗残余物经硅胶色谱部分纯化。经反相 HPLC 再纯化,得到纯 4-氯-N-(3,5-二甲氧基苯基)-3-(吡啶-2-基)苯甲酰胺。MS(Q1) 369.1(M)⁺。

[0444] 实施例 52 N-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)丙基)-4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺

[0445]



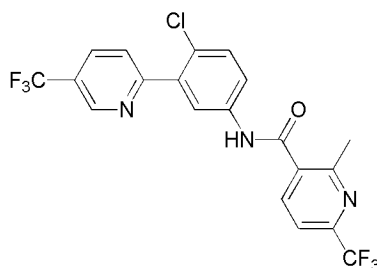
[0446] 将 3,5-双(三氟甲基)氢化肉桂酸 (1.0g, 3.5mmol) 和 TEA (0.46g, 4.5mmol) 在 THF (16mL) 中的溶液冷却至 -40°C (乙醇-水/干冰浴)。向该混合物中逐滴加入氯甲酸异丁酯 (0.56g, 4.1mmol), 另外搅拌 1.5 小时, 将冰浴温度保持在 -40°C 至 -20°C 下。加入固体 NaBH_4 (0.53g, 14mmol), 然后加入 H_2O (1.3mL)。将浑浊混合物搅拌过夜, 同时暖至室温。真空浓缩后, 将残余物在乙酸乙酯与水之间分配。用 37% HCl 将水层酸化至 pH 1, 用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层依次用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 并浓缩。所得油状物经闪蒸硅胶色谱 (6 : 4 乙醚-己烷) 纯化, 得到 3-[3',5'-双(三氟甲基)苯基]-1-丙醇。

[0447] 将 3-[3',5'-双(三氟甲基)苯基]-1-丙醇 (0.88g, 3.2mmol) 和 CBr_4 (1.3g, 4.0mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (5mL) 中, 并冷却至 0°C 。在半小时内将三苯基膦 (1.3g, 4.8mmol) 分三份加入。将混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟, 然后用戊烷 (30mL) 和饱和 NaHCO_3 (30mL) 稀释。分离水层, 用乙醚洗涤, 将合并的有机层干燥 (MgSO_4) 并浓缩。将残余物经闪蒸硅胶色谱 (99 : 1 乙醚-己烷) 纯化, 得到 0.8g (74%) 3-[3',5'-双(三氟甲基)苯基]-1-溴丙烷。

[0448] 将 4-氯-3-(2'-吡啶基)苯胺 (10mg, 0.05mmol)、3-[3',5'-双(三氟甲基)苯基]-1-溴丙烷 (34mg, 0.1mmol) 和 K_2CO_3 (14mg, 0.1mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液在 100°C 下搅拌过夜。将反应混合物用 1N HCl (aq.) 酸化, 用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩。粗产物经制备 HPLC 纯化, 得到 N-(3-(3,5-双(三氟甲基)苯基)丙基)-4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺。

[0449] 实施例 53 N-(4-氯-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺

[0450]

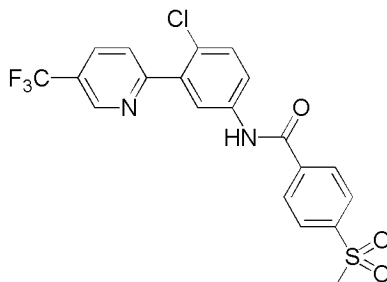


[0451] 在方法 A 中使用 N-(4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺 (N-(4-chloro-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxolaborstan-2-yl)phenyl)-2-methyl-6-(trifluoromethyl)nicotinamide)

2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2-methyl-6-(trifluoromethyl)nicotinamide) (~ 0.5mmol) 和 5-三氟甲基-2-溴吡啶 (113mg, 0.5mmol)。经硅胶色谱 (5-50% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺, 为白色泡沫状物: TLC $R_f = 0.30$ (15% 乙酸乙酯 / 己烷); MS(Q1) 460 (M)⁺。

[0452] 实施例 54 N-(4-氯-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

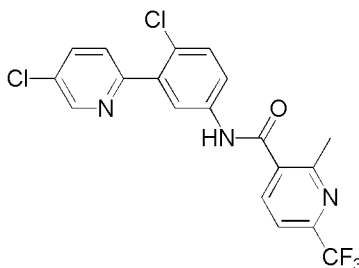
[0453]



[0454] 在方法 A 中使用 N-(4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺 (~ 1.0mmol) 和 5-三氟甲基-2-溴吡啶 (226mg, 1mmol)。经硅胶色谱 (0-10% 丙酮 / 二氯甲烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺, 为白色固体: MS(Q1) 455 (M)⁺。

[0455] 实施例 55 N-(4-氯-3-(5-氯吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺

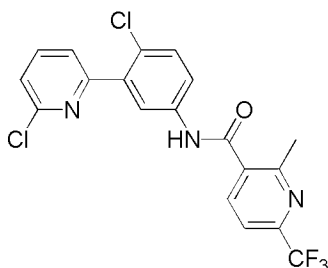
[0456]



[0457] 在方法 I 中使用 5-氯吡啶-2-基三氟甲磺酸酯 (4.12mmol) 和氯化三甲基锡, 得到 5-氯-2-(三甲基甲锡烷基)吡啶。将粗产物 (~ 4mmol) 与 N-(4-氯-3-碘苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺 (2mmol) 用于方法 K 中。经硅胶色谱 (0-50% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(5-氯吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺, 为白色固体: TLC $R_f = 0.48$ (25% 乙酸乙酯 / 己烷); MS(Q1) 427 (M)⁺。

[0458] 实施例 56 N-(4-氯-3-(6-氯吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺

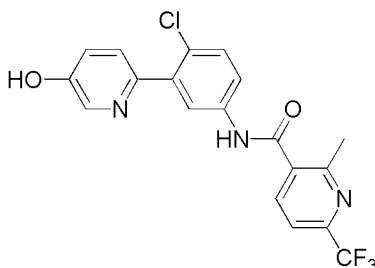
[0459]



[0460] 在方法 I 中使用 6-氯吡啶-2-基三氟甲磺酸酯 (4.12mmol) 与氯化三甲基锡, 得到 2-氯-6-(三甲基甲锡烷基)吡啶。将粗产物 (~4mmol) 与 N-(4-氯-3-碘苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺 (2mmol) 用于方法 K 中。经硅胶色谱 (5-45% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(6-氯吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺, 为白色固体; TLC $R_f = 0.45$ (25% 乙酸乙酯 / 己烷); MS (Q1) 426 (M)⁺。

[0461] 实施例 57 N-(4-氯-3-(5-羟基吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺

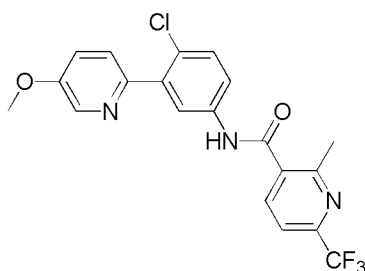
[0462]



[0463] 在方法 J 中使用 3-(三异丙基甲硅氧基)吡啶 (2.66mmol) 与六甲基二锡烷, 得到 5-(三异丙基甲硅氧基)-2-(三甲基甲锡烷基)吡啶。将粗产物 (~0.55mmol) 与 N-(4-氯-3-碘苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺 (0.17mmol) 用于方法 K 中。经硅胶色谱 (0-40% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(5-(三异丙基甲硅氧基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺, 为黄色油状物。在 23°C 下, 用 TBAF (2mL, 1M, 在 THF 中) 在 THF (1mL) 中的溶液处理 N-(4-氯-3-(5-(三异丙基甲硅氧基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺 (1mmol) 30 分钟, 浓缩, 再溶于乙酸乙酯中, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。粗固体经硅胶色谱 (0-10% 异丙醇 / 二氯甲烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(5-羟基吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺, 为白色固体; TLC $R_f = 0.59$ (10% 乙酸乙酯 / 己烷); MS (Q1) 408 (M)⁺。

[0464] 实施例 58 N-(4-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺

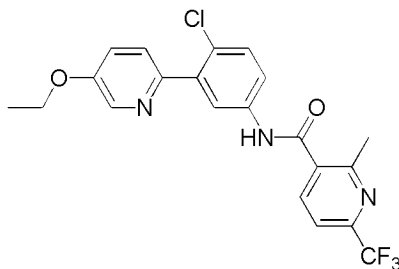
[0465]



[0466] 在方法 L 中使用 N-(4-氯-3-(5-羟基吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺 (0.12mmol) 和过量碘代甲烷。经硅胶色谱 (0-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺, 为白色固体; TLC $R_f = 0.57$ (50% 乙酸乙酯 / 己烷); MS(Q1) 423 (M)⁺。

[0467] 实施例 59 N-(4-氯-3-(5-乙氧基吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺

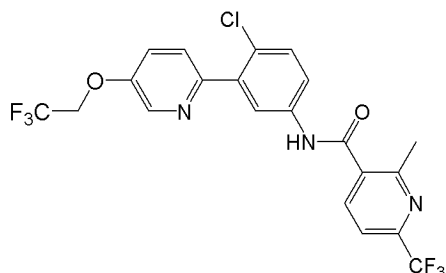
[0468]



[0469] 在方法 L 中使用 N-(4-氯-3-(5-羟基吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺 (0.05mmol) 和过量碘代乙烷。经硅胶色谱 (0-100% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(5-乙氧基吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺, 为白色固体; TLC $R_f = 0.64$ (50% 乙酸乙酯 / 己烷); MS(Q1) 436 (M)⁺。

[0470] 实施例 60 N-(4-氯-3-(5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺

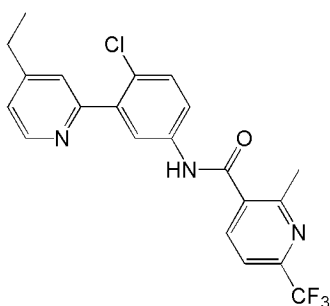
[0471]



[0472] 在方法 L 中使用 N-(4-氯-3-(5-羟基吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺 (0.12mmol) 与过量三氟乙基碘。经硅胶色谱 (0-40% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺, 为白色固体; TLC $R_f = 0.64$ (40% 乙酸乙酯 / 己烷); MS(Q1) 490 (M)⁺。

[0473] 实施例 61 N-(4-氯-3-(4-乙基吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺

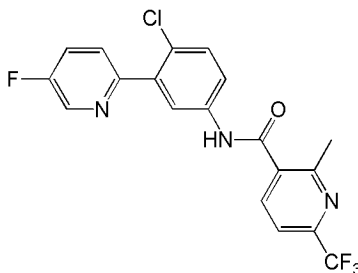
[0474]



[0475] 在方法 A 中使用 N-(4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺 (~1mmol) 和 4-乙基-2-溴吡啶 (1mmol)。经硅胶色谱 (0-60% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(4-乙基吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺, 为褐色固体; MS(Q1) 419 (M)⁺。

[0476] 实施例 62 N-(4-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺

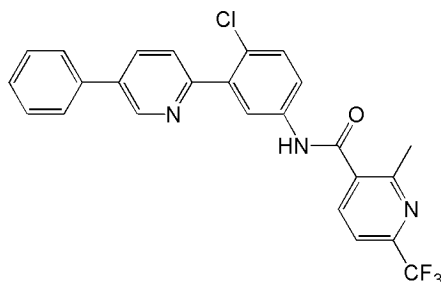
[0477]



[0478] 在方法 A 中使用 N-(4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺 (~1mmol) 和 5-氟-2-溴吡啶 (1mmol)。经硅胶色谱 (5-45% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(5-氟吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺, 为褐色固体。MS(Q1) 409 (M)⁺。

[0479] 实施例 63 N-(4-氯-3-(5-苯基吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)-烟酰胺

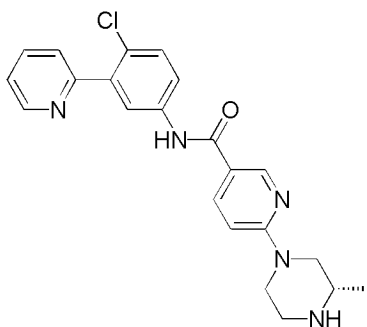
[0480]



[0481] 在方法 J 中使用 5-苯基吡啶-2-基三氟甲磺酸酯 (1.5mmol) 和氯化三甲基锡, 得到 5-苯基-2-(三甲基甲锡烷基)吡啶。将粗产物 (~1.25mmol) 与 N-(4-氯-3-碘苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺 (1mmol) 用于方法 K 中。经硅胶色谱 (1% 丙酮 / 二氯甲烷) 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(5-苯基吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺, 为褐色固体; TLC R_f = 0.15 (1% 丙酮 / 二氯甲烷); MS(Q1) 467 (M)⁺。

[0482] 实施例 64 (S)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(3-甲基哌嗪-1-基)烟酰胺

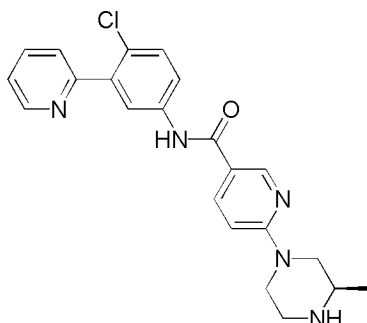
[0483]



[0484] 使用在 0.75mL 丁醇中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 和 75mg(S)-2-甲基哌嗪进行方法 F, 在 160°C 下 60 分钟。经反相 HPLC 纯化, 得到 (S)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(3-甲基哌嗪-1-基)烟酰胺。MS(Q1) 408(M)⁺。

[0485] 实施例 65 (R)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(3-甲基哌嗪-1-基)烟酰胺

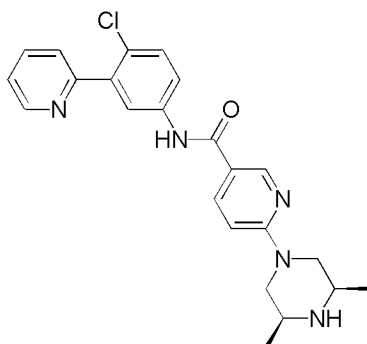
[0486]



[0487] 使用在 0.75mL 丁醇中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 和 75mg(R)-2-甲基哌嗪进行方法 F, 在 160°C 下 60 分钟。经反相 HPLC 纯化, 得到 (R)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(3-甲基哌嗪-1-基)烟酰胺。MS(Q1) 408(M)⁺。

[0488] 实施例 66 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)烟酰胺

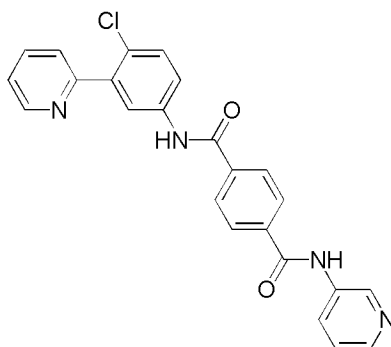
[0489]



[0490] 使用在 1mL 丁醇中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (75mg) 和 114mg 2,6-二甲基哌嗪进行方法 F, 在 160°C 下 60 分钟。经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)烟酰胺。MS(Q1) 422.1(M)⁺。

[0491] 实施例 67 N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(吡啶-3-基)对苯二甲酰胺

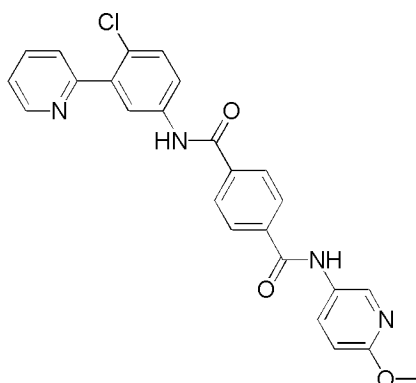
[0492]



[0493] 通过方法 G 将 320mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 400mg 4-(甲氧羰基)苯甲酸偶联,得到 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸甲酯。然后通过方法 M 将 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸酯水解,得到 550mg 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 50mg 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 3-氨基吡啶偶联。将有机层蒸发至干,经反相 HPLC 纯化,得到 N^1 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^4 -(吡啶-3-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1) 429(M)⁺。

[0494] 实施例 68 N^1 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^4 -(6-甲氧基吡啶-3-基)对苯二甲酰胺

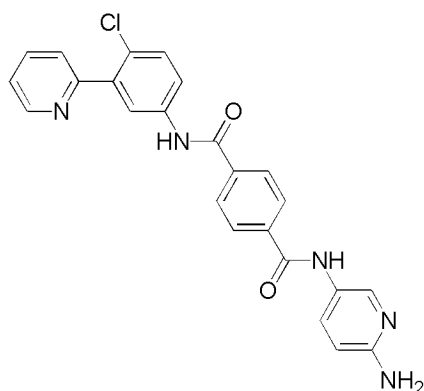
[0495]



[0496] 通过方法 G 将 50mg 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 2-甲氧基-5-氨基吡啶偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 N^1 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^4 -(6-甲氧基吡啶-3-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1) 459(M)⁺。

[0497] 实施例 69 N^1 -(6-氨基吡啶-3-基)- N^4 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺

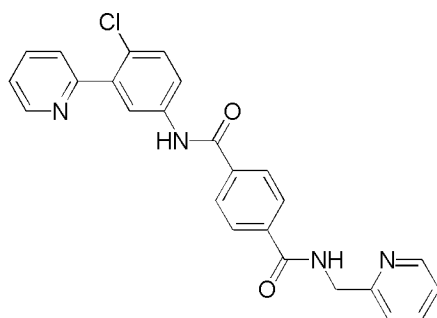
[0498]



[0499] 通过方法 G 使 50mg 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 2,5-二氨基吡啶偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 N¹-(6-氨基吡啶-3-基)-N⁴-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)444(M)⁺。

[0500] 实施例 70 N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(吡啶-2-基甲基)对苯二甲酰胺

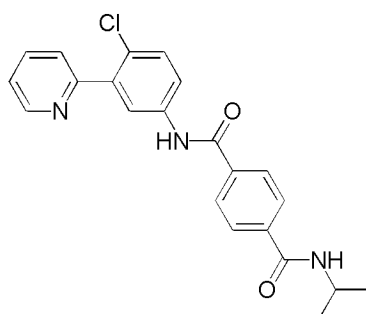
[0501]



[0502] 通过方法 G 使 50mg 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 2-(氨基甲基)吡啶偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(吡啶-2-基甲基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)443(M)⁺。

[0503] 实施例 71 N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-异丙基对苯二甲酰胺

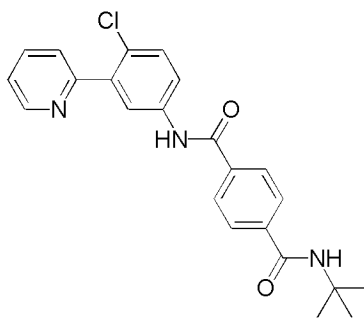
[0504]



[0505] 通过方法 G 使 50mg 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与异丙胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-异丙基对苯二甲酰胺。MS(Q1)394(M)⁺。

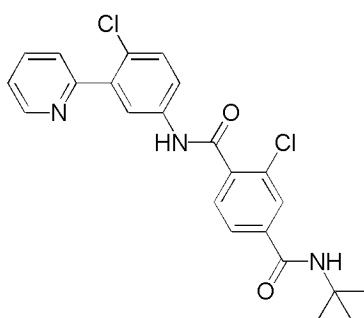
[0506] 实施例 72 N¹-叔丁基-N⁴-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺

[0507]



[0508] 通过方法 G 使 50mg 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与叔丁基胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 N¹-叔丁基-N⁴-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)408(M)⁺。

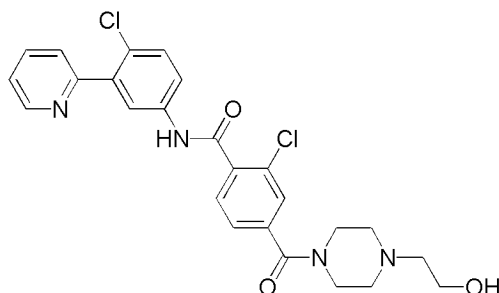
[0509] 实施例 73 N⁴-叔丁基-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺
[0510]



[0511] 将 67mL 2-氯-1,4-二甲基苯和 356g 高锰酸钾在 1.5L H₂O 中回流几小时,经 TLC 监测原料的消失。滤出高锰酸钾,将反应混合物酸化并过滤,得到 2-氯对苯二甲酸。用在甲醇中的饱和 HCl 气体溶液在室温下处理 46.8g 2-氯对苯二甲酸过夜。将反应混合物浓缩,经碱处理并干燥,得到 2-氯对苯二甲酸二甲酯。将 20g 2-氯对苯二甲酸二甲酯在 DCM 中冷却至 0°C,在几个小时之内逐滴加入 87mL 1M BBr₃ 在 DCM 中的溶液。然后将反应混合物缓慢暖至室温,搅拌直至反应完成。碱处理后,将 2-氯-4-(甲氧羰基)苯甲酸经 ISCO Combi-Flash 纯化。通过方法 G 使 959mg 2-氯-4-(甲氧羰基)苯甲酸与 750mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺偶联。通过方法 M 将 1g 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸甲酯水解,得到 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与叔丁基胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 N⁴-叔丁基-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)443.2(M)⁺。

[0512] 实施例 74 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺

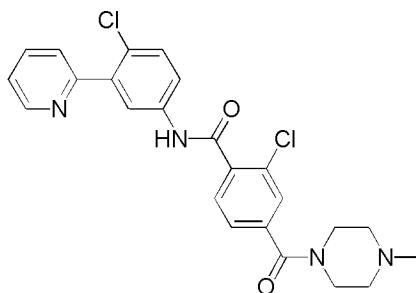
[0513]



[0514] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 N-(2-羟基乙基)哌嗪偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺。MS(Q1)499(M)⁺。

[0515] 实施例 75 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺

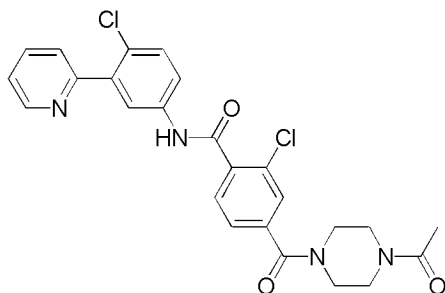
[0516]



[0517] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 1-甲基哌嗪偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺。MS(Q1)469(M)⁺。

[0518] 实施例 76 4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

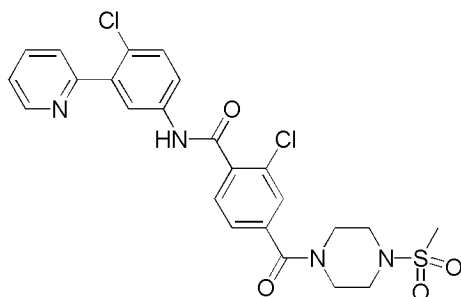
[0519]



[0520] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 1-乙酰基哌嗪偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 4-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1)497(M)⁺。

[0521] 实施例 77 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺

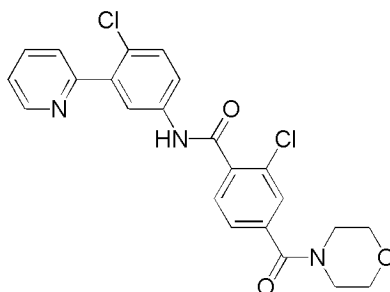
[0522]



[0523] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 1-磺酰基哌嗪偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺。MS(Q1)533(M)⁺。

[0524] 实施例 78 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(吗啉-4-羰基)苯甲酰胺

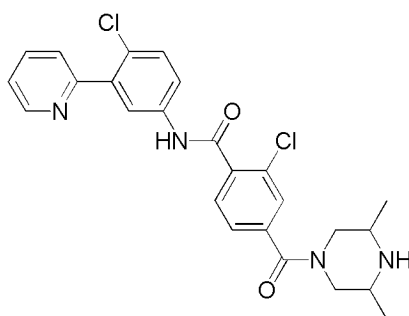
[0525]



[0526] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与吗啉偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(吗啉-4-羰基)苯甲酰胺。MS(Q1)456(M)⁺。

[0527] 实施例 79 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(3,5-二甲基哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺

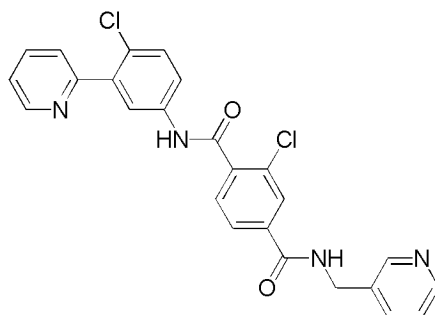
[0528]



[0529] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 2,6-二甲基哌嗪偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(3,5-二甲基哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺。MS(Q1)483(M)⁺。

[0530] 实施例 80 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(吡啶-3-基甲基)对苯二甲酰胺

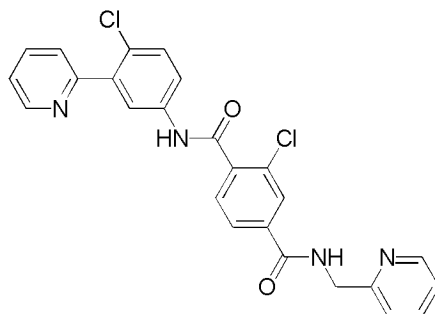
[0531]



[0532] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 3-(氨甲基)吡啶偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(吡啶-3-基甲基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)477(M)⁺。

[0533] 实施例 81 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(吡啶-2-基甲基)对苯二甲酰胺

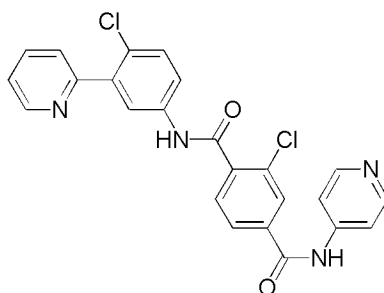
[0534]



[0535] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 2-(氨甲基)吡啶偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(吡啶-2-基甲基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)477(M)⁺。

[0536] 实施例 82 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(吡啶-4-基)对苯二甲酰胺

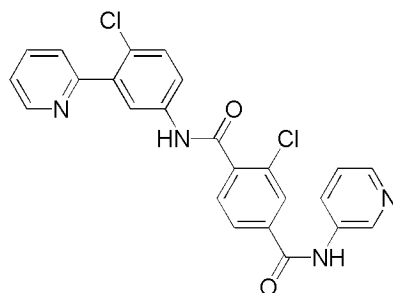
[0537]



[0538] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 4-氨基吡啶偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(吡啶-4-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)463(M)⁺。

[0539] 实施例 83 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(吡啶-3-基)对苯二甲酰胺

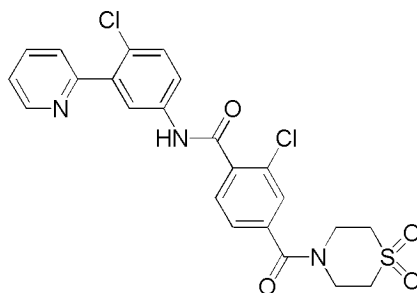
[0540]



[0541] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 3-氨基吡啶偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(吡啶-3-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)463(M)⁺。

[0542] 实施例 84 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(硫代吗啉-4-羰基)苯甲酰胺(S-氧化硫代吗啉)

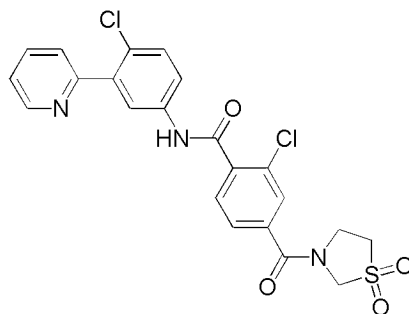
[0543]



[0544] 通过方法 G 使 100mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与硫代吗啉偶联。通过方法 R 使粗 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(硫代吗啉-4-羰基)苯甲酰胺反应以氧化硫代吗啉的硫,经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(硫代吗啉-4-羰基)苯甲酰胺(其中硫代吗啉的硫被氧化为 SO₂)。MS(Q1)504(M)⁺。

[0545] 实施例 85 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺(S-氧化噻唑烷)

[0546]

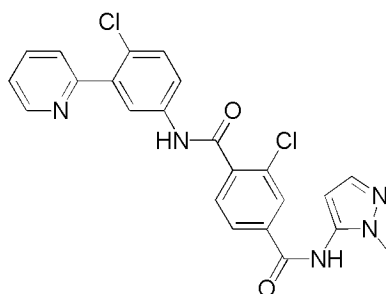


[0547] 通过方法 G 使 100mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与噻唑烷偶联。通过方法 R 使粗 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺反应,经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺(其中噻唑烷的硫被氧化为 SO₂)。MS(Q1)490(M)⁺。

[0548] 实施例 86 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)

对苯二甲酰胺

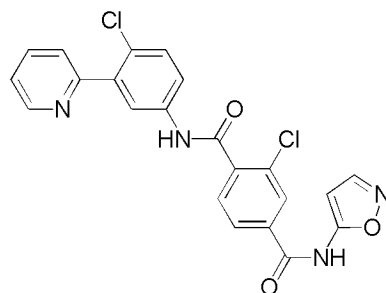
[0549]



[0550] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 5-氨基-1-甲基吡唑偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)466(M)⁺。

[0551] 实施例 87 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(异噁唑-5-基)对苯二甲酰胺

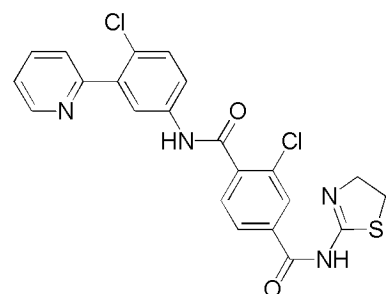
[0552]



[0553] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 5-氨基异噁唑偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(异噁唑-5-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)463(M)⁺。

[0554] 实施例 88 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(4,5-二氢噻唑-2-基)对苯二甲酰胺

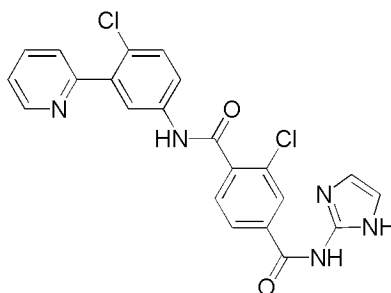
[0555]



[0556] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 2-氨基-4,5-二氢噻唑偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(4,5-二氢噻唑-2-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)471(M)⁺。

[0557] 实施例 89 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1H-咪唑-2-基)对苯二甲酰胺

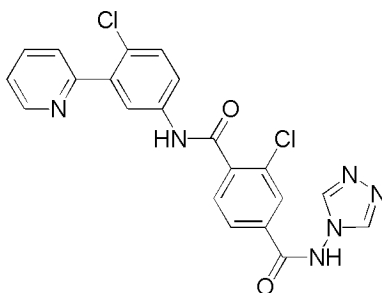
[0558]



[0559] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 2-氨基咪唑偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1H-咪唑-2-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)452(M)⁺。

[0560] 实施例 90 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(4H-1,2,4-三唑-4-基)对苯二甲酰胺

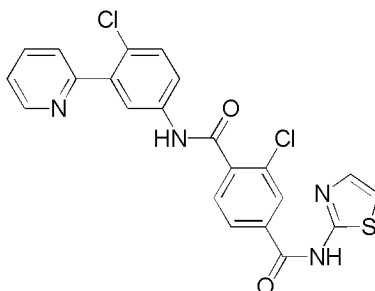
[0561]



[0562] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 4-氨基-1,2,4-三唑偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(4H-1,2,4-三唑-4-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)453(M)⁺。

[0563] 实施例 91 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(噻唑-2-基)对苯二甲酰胺

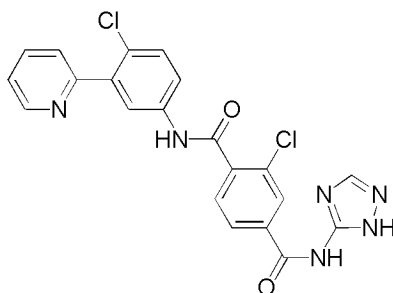
[0564]



[0565] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 2-氨基噻唑偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(噻唑-2-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)469(M)⁺。

[0566] 实施例 92 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1H-1,2,4-三唑-5-基)对苯二甲酰胺

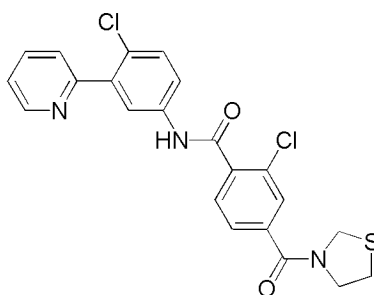
[0567]



[0568] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 3-氨基-1,2,4-三唑偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1H-1,2,4-三唑-5-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)453(M)⁺。

[0569] 实施例 93 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺

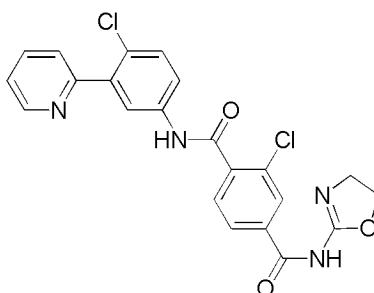
[0570]



[0571] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与噻唑啉偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺。MS(Q1)459(M)⁺。

[0572] 实施例 94 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(4,5-二氢噁唑-2-基)对苯二甲酰胺

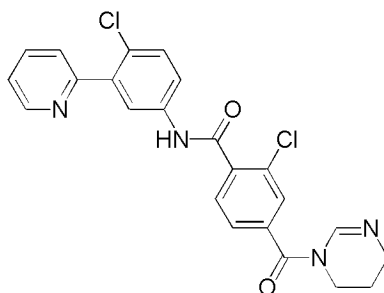
[0573]



[0574] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 2-氨基-4,5-二氢噁唑偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(4,5-二氢噁唑-2-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)456(M)⁺。

[0575] 实施例 95 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-1-羰基)苯甲酰胺

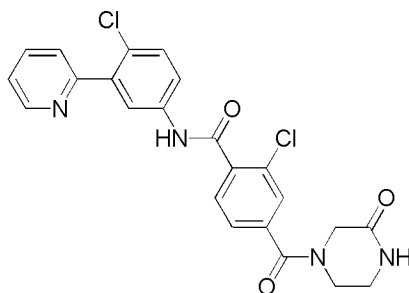
[0576]



[0577] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 1,4,5,6-四氢嘧啶偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(1,4,5,6-四氢嘧啶-1-羰基)苯甲酰胺。MS(Q1)454(M)⁺。

[0578] 实施例 96 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(3-氧代哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺

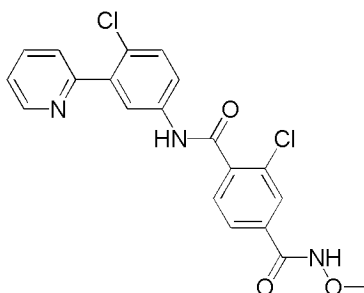
[0579]



[0580] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 3-氧代哌嗪偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(3-氧代哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺。MS(Q1)470(M)⁺。

[0581] 实施例 97 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-甲氧基对苯二甲酰胺

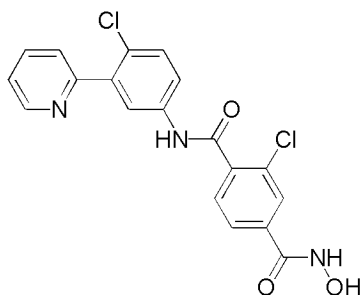
[0582]



[0583] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 N-甲基羟胺盐酸盐偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-甲氧基对苯二甲酰胺。MS(Q1)417(M)⁺。

[0584] 实施例 98 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-羟基对苯二甲酰胺

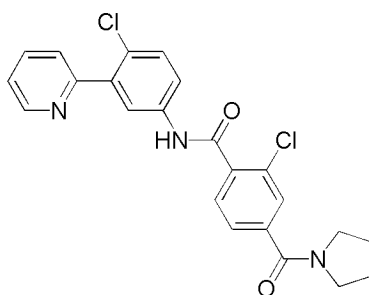
[0585]



[0586] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与羟胺盐酸盐偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-羟基对苯二甲酰胺。MS(Q1) 403(M)⁺。

[0587] 实施例 99 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

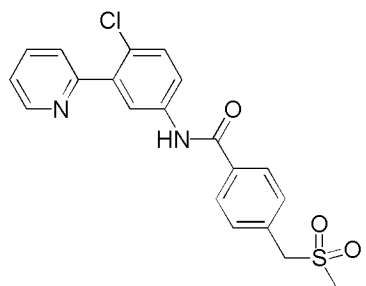
[0588]



[0589] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与吡咯烷偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 441(M)⁺。

[0590] 实施例 100 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(乙基磺酰基甲基)苯甲酰胺

[0591]



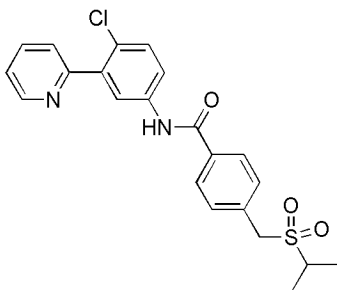
[0592] 根据 J. Med. Chem. 1989, vol. 32, no. 11, p2436 中所述方法将乙磺酰氯还原为乙亚磺酸钠。简言之,将 2.5ml 乙磺酰氯逐滴加入 3.67g 碳酸钠和 5.51g 硫酸钠在 13ml 水中的溶液中。反应完成后,蒸发水,将固体悬浮于乙醇中,加热至 80℃,保持 1 小时,然后滤出固体。然后将滤液蒸发,得到 2.5g 乙亚磺酸钠。将 293mg 乙亚磺酸钠与在 2ml DMF 中的 230mg(4-溴乙基)苯甲酸甲酯混合,在微波反应器中加热至 120℃,保持 5 分钟。然后用乙酸乙酯萃取反应物,用盐水洗涤,蒸发有机层后得到 250mg 4-(乙基磺酰基甲基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 将 200mg 4-(乙基磺酰基甲基)苯甲酸甲酯水解,得到 119mg 4-(乙基磺酰基甲基)苯甲酸。

[0593] 通过方法 G 使 50mg 4-(乙基磺酰基甲基)苯甲酸与 67mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)

苯胺偶联。将该产物从甲醇中重结晶,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(乙基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)415(M)⁺。

[0594] 实施例 101 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(异丙基磺酰基甲基)苯甲酰胺

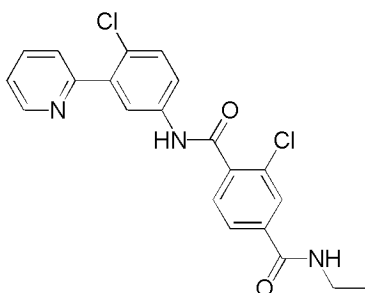
[0595]



[0596] 使用与 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(乙基磺酰基甲基)苯甲酰胺相同的方法制备 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(异丙基磺酰基甲基)苯甲酰胺,只是丙烷-2-磺酰氯被乙磺酰氯取代。产品经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(异丙基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)429(M)⁺。

[0597] 实施例 102 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-乙基对苯二甲酰胺

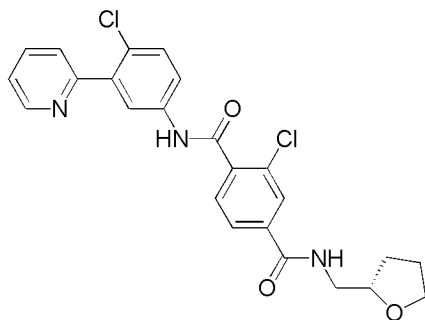
[0598]



[0599] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与乙胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-乙基对苯二甲酰胺。MS(Q1)415(M)⁺。

[0600] 实施例 103 (S)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-((四氢呋喃-2-基)甲基)对苯二甲酰胺

[0601]

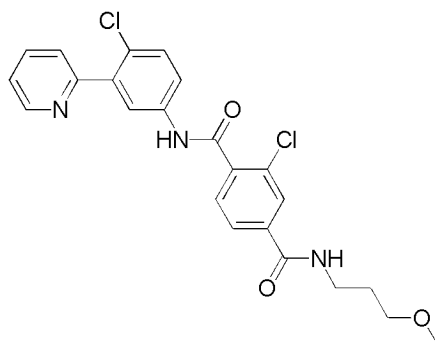


[0602] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 (S)-(+)-四氢呋喃胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 (S)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡

啉-2-基)苯基)-N⁴-((四氢呋喃-2-基)甲基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)471(M)⁺。

[0603] 实施例 104 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(3-甲氧基丙基)对苯二甲酰胺

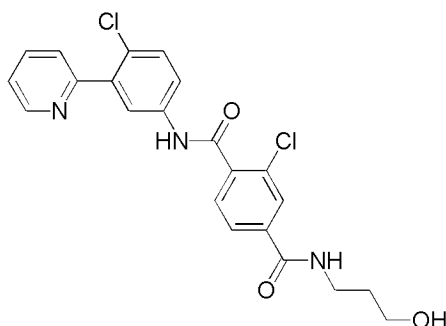
[0604]



[0605] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 3-甲氧基丙胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(3-甲氧基丙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)459(M)⁺。

[0606] 实施例 105 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(3-羟基丙基)对苯二甲酰胺

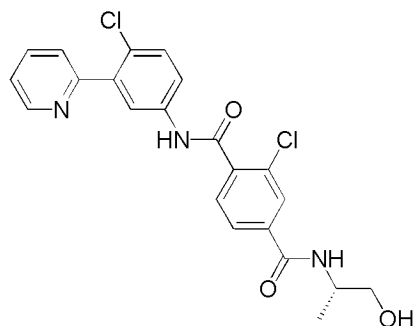
[0607]



[0608] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 3-羟基丙胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(3-羟基丙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)445(M)⁺。

[0609] 实施例 106 (S)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1-羟基丙-2-基)对苯二甲酰胺

[0610]

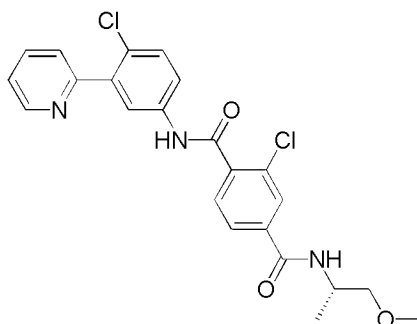


[0611] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 (S)-2-氨基-1-丙醇偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 (S)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡

啉-2-基)苯基)-N⁴-(1-羟基丙-2-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)445(M)⁺。

[0612] 实施例 107 (S)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1-甲氧基丙-2-基)对苯二甲酰胺

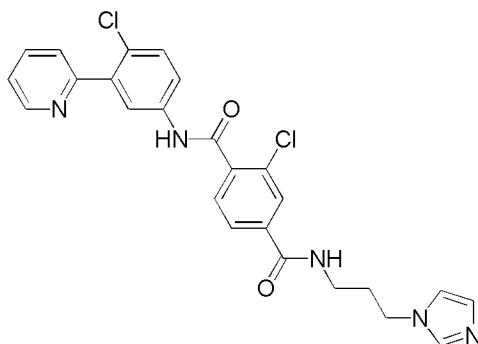
[0613]



[0614] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 (S)-1-甲氧基-2-丙胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 (S)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1-甲氧基丙-2-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)459(M)⁺。

[0615] 实施例 108 N⁴-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺

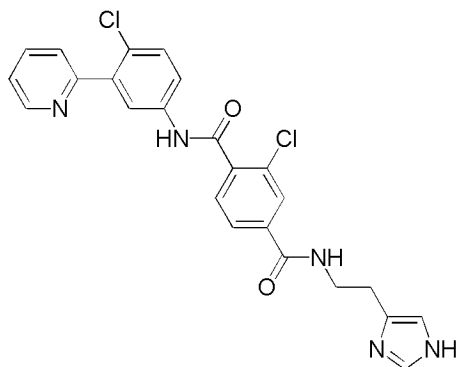
[0616]



[0617] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 1-(3-氨基丙基)咪唑偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 N⁴-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)495(M)⁺。

[0618] 实施例 109 N⁴-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺

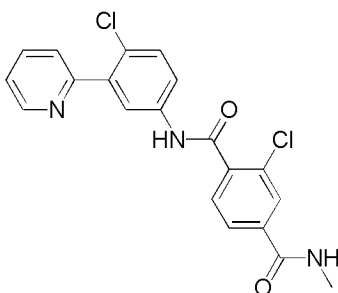
[0619]



[0620] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲

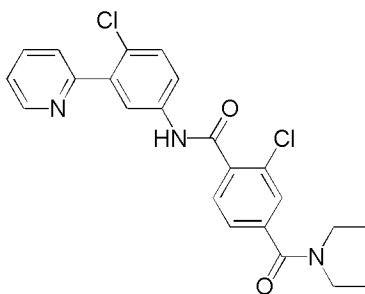
酸与组胺 (hystamine) 偶联。产物经反相 HPLC 纯化, 得到 N^4 -(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-氯- N^1 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺。MS(Q1) 481(M)⁺。

[0621] 实施例 110 2-氯- N^1 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^4 -甲基对苯二甲酰胺
[0622]



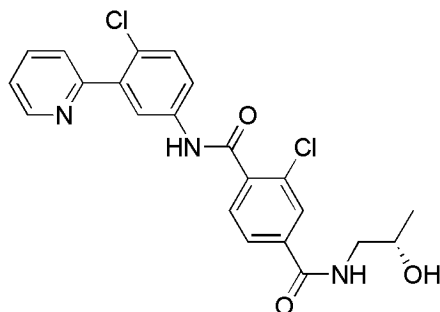
[0623] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与甲胺盐酸盐偶联。产物经反相 HPLC 纯化, 得到 2-氯- N^1 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^4 -甲基对苯二甲酰胺。MS(Q1) 401(M)⁺。

[0624] 实施例 111 2-氯- N^1 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^4, N^4 -二乙基对苯二甲酰胺
[0625]



[0626] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与二乙胺盐酸盐偶联。产物经反相 HPLC 纯化, 得到 2-氯- N^1 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^4, N^4 -二乙基对苯二甲酰胺。MS(Q1) 443(M)⁺。

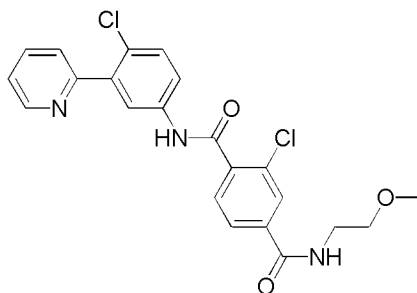
[0627] 实施例 112 (S)-2-氯- N^1 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^4 -(2-羟基丙基)-对苯二甲酰胺
[0628]



[0629] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 (S)-1-氨基-2-丙醇偶联。产物经反相 HPLC 纯化, 得到 (S)-2-氯- N^1 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^4 -(2-羟基丙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1) 444(M)⁺。

[0630] 实施例 113 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-甲氧基乙基)对苯二甲酰胺

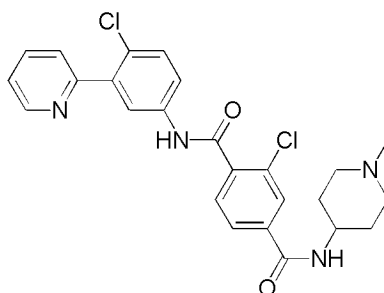
[0631]



[0632] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 2-甲氧基乙胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-甲氧基乙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)444(M)⁺。

[0633] 实施例 114 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1-甲基哌啶-4-基)对苯二甲酰胺

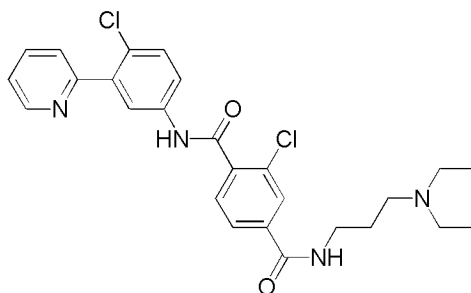
[0634]



[0635] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 4-氨基-1-甲基哌啶偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1-甲基哌啶-4-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)483(M)⁺。

[0636] 实施例 115 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(3-(二乙氨基)丙基)对苯二甲酰胺

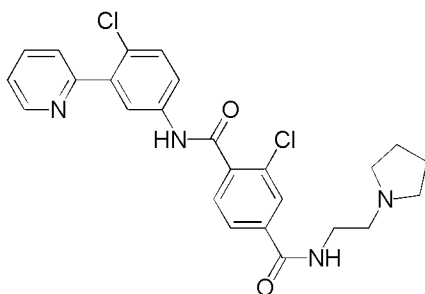
[0637]



[0638] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 N,N-二乙基亚丙基二胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(3-(二乙氨基)丙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)499(M)⁺。

[0639] 实施例 116 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)对苯二甲酰胺

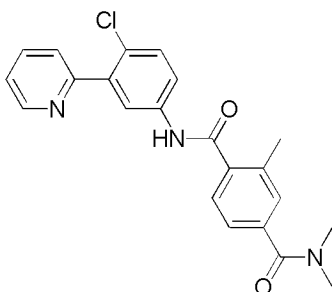
[0640]



[0641] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 N-(2-氨基乙基)吡咯烷偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴,N⁴,2-三甲基对苯二甲酰胺。MS(Q1)483(M)⁺。

[0642] 实施例 117 N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴,N⁴,2-三甲基对苯二甲酰胺

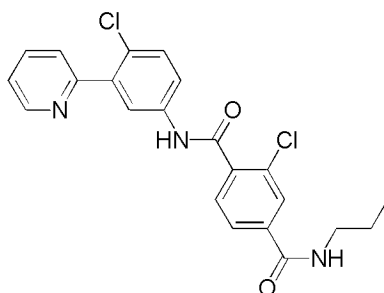
[0643]



[0644] 在密封的试管中,将 1.94g 2-溴对苯二甲酸二甲酯溶解于 4mL HMPA,用氮气脱气,然后加入 1.1mL 四甲基锡和 0.077g 四三苯基膦钯。密封试管后,将反应物在 65°C 下加热 16 小时。将反应物在乙醚与水之间分配并萃取。有机层用 5% 的氢氧化铵、1N HCl、再次用 5% 氢氧化铵、最后用水洗涤。将溶剂滤过硫酸钠并蒸发,得到 1.44g 粗 2-甲基对苯二甲酸二甲酯。通过方法 M 将 210mg 2-甲基对苯二甲酸二甲酯水解得到 4-(甲氧羰基)-3-甲基苯甲酸。进行硅胶色谱(0% -70% EtOAc 在己烷中梯度)得到 115mg 4-(甲氧羰基)-3-甲基苯甲酸。然后通过方法 G 使 4-(甲氧羰基)-3-甲基苯甲酸与二甲胺盐酸盐偶联。通过方法 M 使粗 4-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基苯甲酸甲酯水解得到 110mg 4-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基苯甲酸。通过方法 G 使 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 110mg 4-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基苯甲酸偶联,得到 N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴,N⁴,2-三甲基对苯二甲酰胺。MS(Q1)394(M)⁺。

[0645] 实施例 118 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-丙基对苯二甲酰胺

[0646]

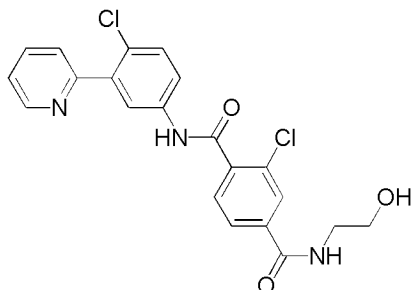


[0647] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸

与丙胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-丙基对苯二甲酰胺。MS(Q1)430(M)⁺。

[0648] 实施例 119 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-羟基乙基)对苯二甲酰胺

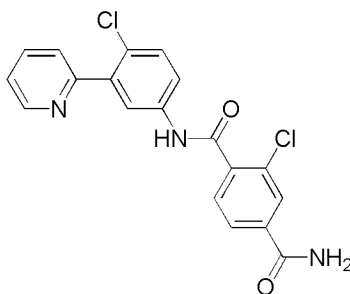
[0649]



[0650] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与丙醇胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-羟基乙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)428(M)⁺。

[0651] 实施例 120 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺

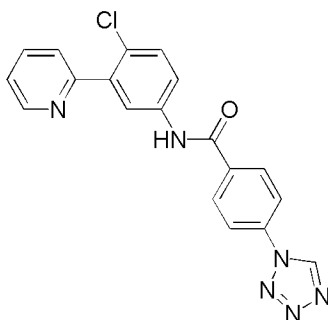
[0652]



[0653] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与氯化铵偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)386(M)⁺。

[0654] 实施例 121 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺

[0655]

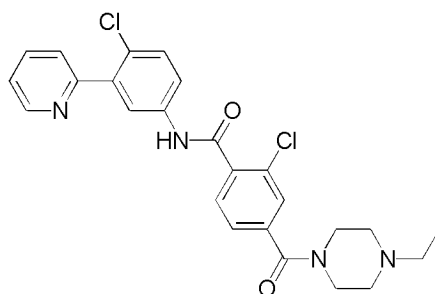


[0656] 通过方法 G 使 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (50mg) 与 4-(1H-四唑-1-基)苯甲酸偶联,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺。MS(Q1)421.0(M)⁺。

[0657] 实施例 122 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)

苯甲酰胺

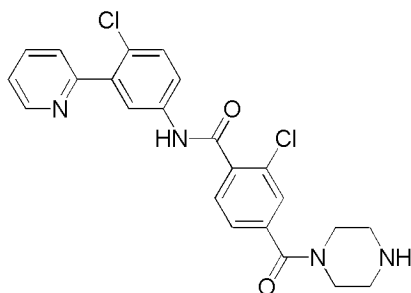
[0658]



[0659] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 1-乙基哌嗪偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-乙基哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺。MS(Q1)483(M)⁺。

[0660] 实施例 123 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺

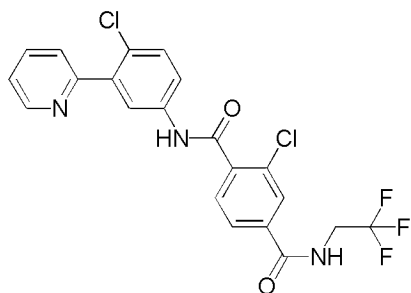
[0661]



[0662] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 Boc-哌嗪偶联。将有机层蒸发至干,并用 TFA 处理。1 小时后除去 TFA,并将粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(哌嗪-1-羰基)苯甲酰胺。MS(Q1)455(M)⁺。

[0663] 实施例 124 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2,2,2-三氟乙基)对苯二甲酰胺

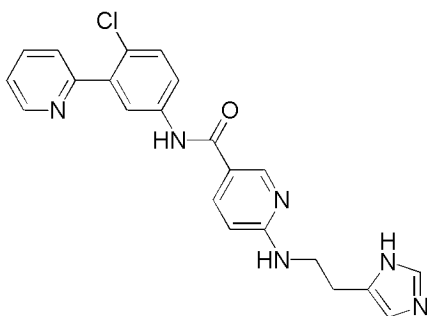
[0664]



[0665] 通过方法 G 使 75mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 2,2,2-三氟乙胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2,2,2-三氟乙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)469(M)⁺。

[0666] 实施例 125 6-(2-(1H-咪唑-5-基)乙基氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺

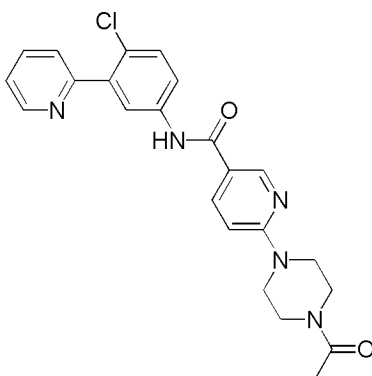
[0667]



[0668] 使用于丁醇 (0.5mL) 中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 与 100mg 组胺进行方法 F。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 6-(2-(1H-咪唑-5-基)乙基氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺。MS(Q1) 419(M)⁺。

[0669] 实施例 126 6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺

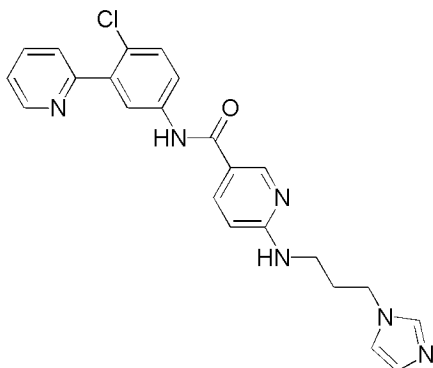
[0670]



[0671] 使用于丁醇 (0.5mL) 中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 和 0.12mL 乙酰基哌嗪进行方法 F。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺。MS(Q1) 436(M)⁺。

[0672] 实施例 127 6-(3-(1H-咪唑-1-基)丙氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺

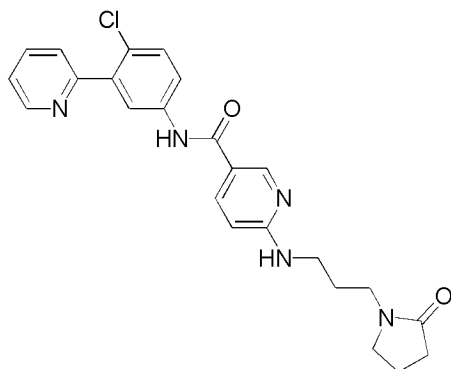
[0673]



[0674] 使用于丁醇 (0.5mL) 中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 和 125mg 1-(3-氨基丙基)咪唑进行方法 F。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 6-(3-(1H-咪唑-1-基)丙氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺。MS(Q1) 433(M)⁺。

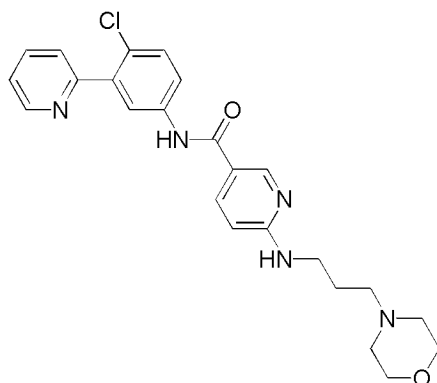
[0675] 实施例 128 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙氨基)烟酰胺

[0676]



[0677] 使用 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 和 0.42mL 1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮在丁醇 (0.5mL) 中的溶液进行方法 F。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙氨基)烟酰胺。MS(Q1) 450(M)⁺。

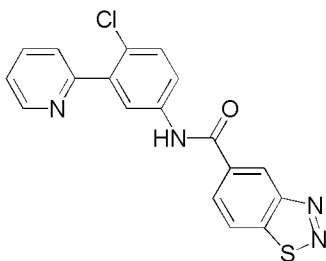
[0678] 实施例 129 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(3-吗啉代丙基氨基)烟酰胺
[0679]



[0680] 使用于丁醇 (0.5mL) 中的 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-氯-3-甲酰胺 (50mg) 和 0.14mL N-(3-氨基丙基)吗啉进行方法 F。粗反应物经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(3-吗啉代丙基氨基)烟酰胺。MS(Q1) 452(M)⁺。

[0681] 实施例 130 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯并[d][1,2,3]噻二唑-5-甲酰胺

[0682]

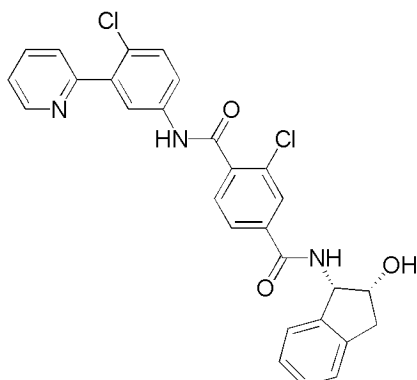


[0683] 通过方法 G 使 50mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与苯并-1,2,3-噻二唑-5-羧酸偶联。产物经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯并[d][1,2,3]

噻二唑-5-甲酰胺。MS(Q1)367(M)⁺。

[0684] 实施例 131 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-((1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)对苯二甲酰胺

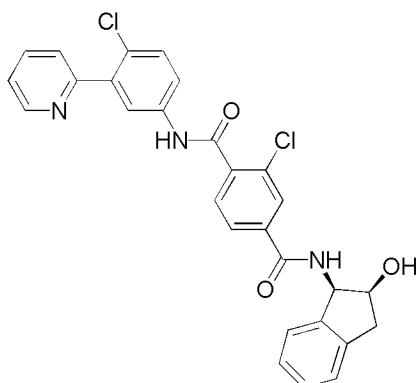
[0685]



[0686] 通过方法 G 使 60mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 (1S,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茛-2-醇偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-((1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)518.2(M)⁺。

[0687] 实施例 132 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)对苯二甲酰胺

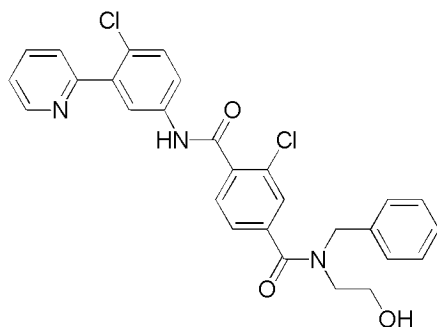
[0688]



[0689] 通过方法 G 使 60mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 (1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茛-2-醇偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-((1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)518.2(M)⁺。

[0690] 实施例 133 N⁴-苄基-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-羟基乙基)-对苯二甲酰胺

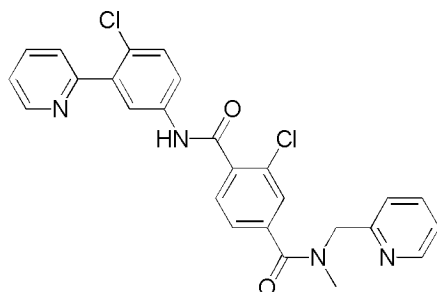
[0691]



[0692] 通过方法G使40mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与2-(苄氨基)乙醇偶联。产物经反相HPLC纯化,得到N⁴-苄基-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-羟基乙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)520(M)⁺。

[0693] 实施例134 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-甲基-N⁴-(吡啶-2-基甲基)对苯二甲酰胺

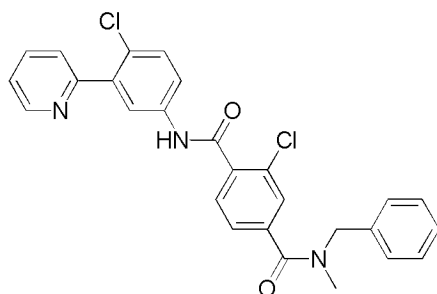
[0694]



[0695] 通过方法G使40mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与N-甲基-1-(吡啶-2-基)甲胺偶联。产物经反相HPLC纯化,得到2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-甲基-N⁴-(吡啶-2-基甲基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)491(M)⁺。

[0696] 实施例135 N⁴-苄基-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-甲基对苯二甲酰胺

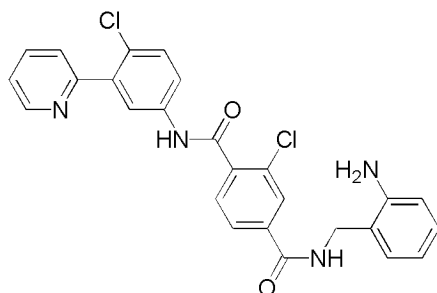
[0697]



[0698] 通过方法G使40mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与N-甲基-1-苯基甲胺偶联。产物经反相HPLC纯化,得到N⁴-苄基-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-甲基对苯二甲酰胺。MS(Q1)490.1(M)⁺。

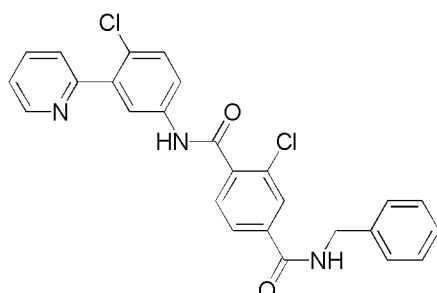
[0699] 实施例136 N⁴-(2-氨基苄基)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺

[0700]



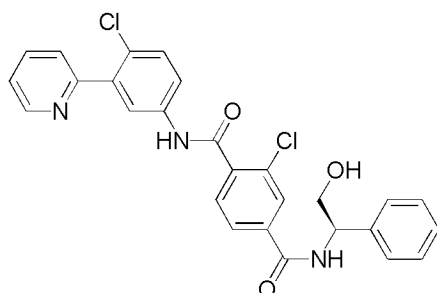
[0701] 通过方法 G 使 60mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 N¹-苄基乙-1,2-二胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 N⁴-(2-氨基苄基)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)491(M)⁺。

[0702] 实施例 137 N⁴-苄基-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺
[0703]



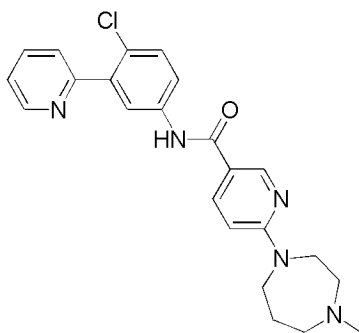
[0704] 通过方法 G 使 60mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与苄胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 N⁴-苄基-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)476(M)⁺。

[0705] 实施例 138 (R)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-羟基-1-苯基乙基)对苯二甲酰胺
[0706]



[0707] 通过方法 G 使 60mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 (R)-2-氨基-2-苯基乙醇偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 (R)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-羟基-1-苯基乙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)506(M)⁺。

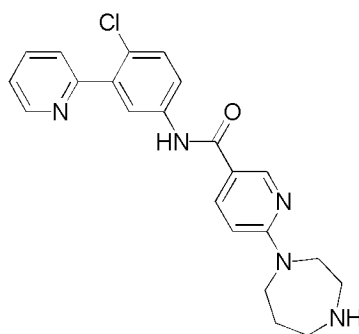
[0708] 实施例 139 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)烟酰胺
[0709]



[0710] 通过方法 F 使 50mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺与 1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷反应。将反应物蒸发至干,经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)烟酰胺。MS(Q1)422(M)⁺。

[0711] 实施例 140 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)烟酰胺

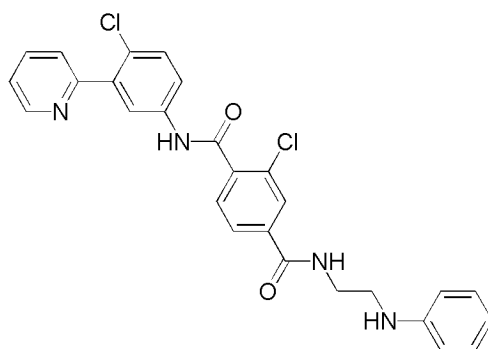
[0712]



[0713] 通过方法 F 使 50mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺与 1,4-二氮杂环庚烷反应。将反应物蒸发至干,经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)烟酰胺。MS(Q1)408(M)⁺。

[0714] 实施例 141 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-(苯氨基)乙基)对苯二甲酰胺

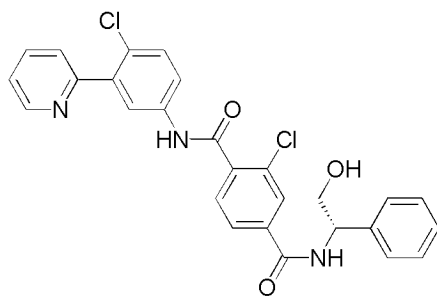
[0715]



[0716] 通过方法 G 使 62mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 N¹-苯基乙-1,2-二胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-(苯氨基)乙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)505.1(M)⁺。

[0717] 实施例 142 (S)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-羟基-1-苯基乙基)对苯二甲酰胺

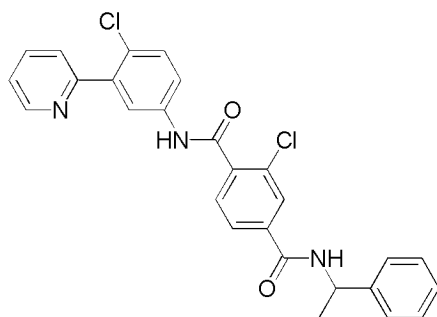
[0718]



[0719] 通过方法G使62mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与(S)-2-氨基-2-苯基乙醇偶联。产物经反相HPLC纯化,得到(S)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-羟基-1-苯基乙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)506(M)⁺。

[0720] 实施例 143 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1-苯基乙基)对苯二甲酰胺

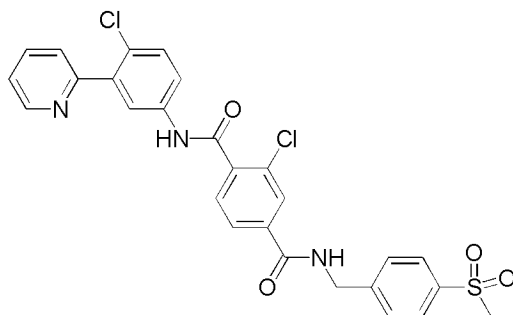
[0721]



[0722] 通过方法G使62mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与1-苯基乙胺偶联。粗产物经反相HPLC纯化,得到2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1-苯基乙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)490.1(M)⁺。

[0723] 实施例 144 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(4-(甲基磺酰基)苄基)-对苯二甲酰胺

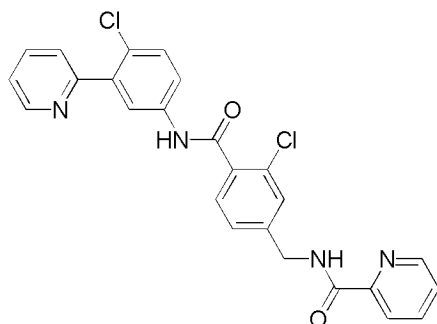
[0724]



[0725] 通过方法G使62mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与(4-(甲基磺酰基)苄基)甲胺偶联。粗产物经反相HPLC纯化,得到2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(4-(甲基磺酰基)苄基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)554(M)⁺。

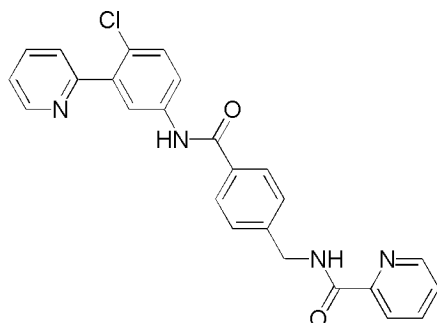
[0726] 实施例 145 N-(3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苄基)吡啶酰胺

[0727]



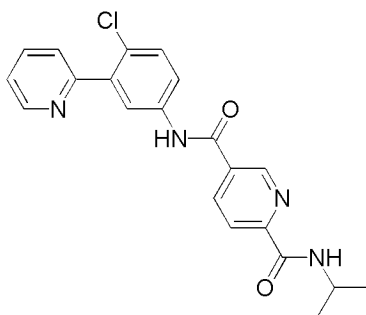
[0728] 通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-2-氯苯甲酸偶联,得到 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苄基氨基甲酸叔丁酯。然后用在二噁烷中的 4N HCl 处理 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苄基氨基甲酸叔丁酯以除去 Boc 保护基,生成 4-(氨基)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺 HCl 盐。通过方法 G 使 54mg 粗 4-(氨基)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺 HCl 盐与吡啶甲酸偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苄基)吡啶酰胺。MS(Q1)477.3(M)⁺。

[0729] 实施例 146 N-(4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苄基)吡啶酰胺
[0730]



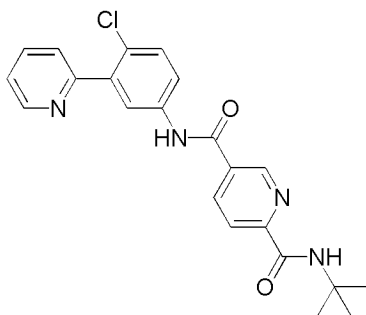
[0731] 通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯甲酸偶联,得到 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苄基氨基甲酸叔丁酯。然后用于二噁烷中的 4N HCl 处理 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苄基氨基甲酸叔丁酯以除去 Boc 保护基,生成 4-(氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺 HCl 盐。通过方法 G 使 50mg 粗 4-(氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺 HCl 盐与吡啶甲酸偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苄基)吡啶酰胺。MS(Q1)443.3(M)⁺。

[0732] 实施例 147 N⁵-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N²-异丙基吡啶-2,5-二甲酰胺
[0733]



[0734] 通过方法 G 使 250mg 5-(甲氧羰基)吡啶甲酸与异丙胺偶联。通过方法 M 使粗 6-(异丙基氨基甲酰基)烟酸甲酯水解,得到 227mg 6-(异丙基氨基甲酰基)烟酸。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 6-(异丙基氨基甲酰基)烟酸偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 N^5 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^2 -异丙基吡啶-2,5-二甲酰胺。MS(Q1) 395.1(M)⁺。

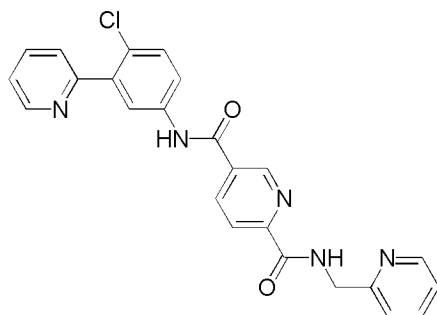
[0735] 实施例 148 N^2 -叔丁基- N^5 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-2,5-二甲酰胺
[0736]



[0737] 通过方法 G 使 250mg 5-(甲氧羰基)吡啶甲酸与叔丁基胺偶联。通过方法 M 使粗 6-(叔丁基氨基甲酰基)烟酸甲酯水解,得到 250mg 6-(叔丁基氨基甲酰基)烟酸。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 6-(叔丁基氨基甲酰基)烟酸偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 N^2 -叔丁基- N^5 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-2,5-二甲酰胺。MS(Q1) 409(M)⁺。

[0738] 实施例 149 N^5 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^2 -(吡啶-2-基甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺

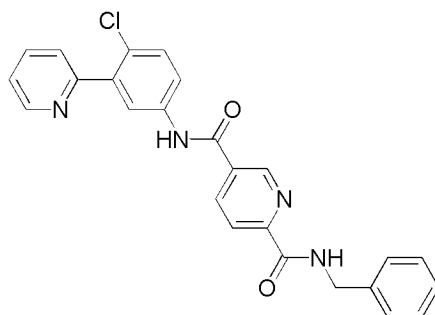
[0739]



[0740] 通过方法 G 使 250mg 5-(甲氧羰基)吡啶甲酸与吡啶-2-基甲胺偶联。通过方法 M 使粗 6-(吡啶-2-基甲基氨基甲酰基)烟酸甲酯水解,得到 250mg 6-(吡啶-2-基甲基氨基甲酰基)烟酸。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 6-(吡啶-2-基甲

基氨基甲酰基)烟酸偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 N^5 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^2 -(吡啶-2-基甲基)吡啶-2,5-二甲酰胺。MS(Q1)444.1(M)⁺。

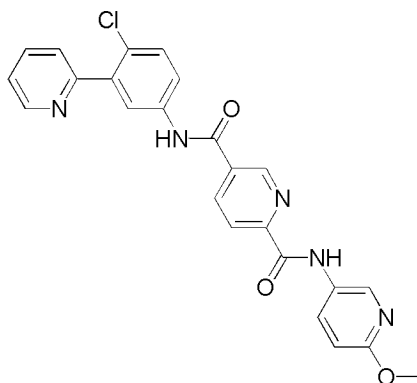
[0741] 实施例 150 N^2 -苄基- N^5 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-2,5-二甲酰胺
[0742]



[0743] 通过方法 G 使 250mg 5-(甲氧羰基)吡啶甲酸与苄胺偶联。通过方法 M 使 6-(苄基氨基甲酰基)烟酸甲酯水解,得到 300mg 6-(苄基氨基甲酰基)烟酸。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 6-(苄基氨基甲酰基)烟酸偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 N^2 -苄基- N^5 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)吡啶-2,5-二甲酰胺。MS(Q1)443.1(M)⁺。

[0744] 实施例 151 N^5 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^2 -(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2,5-二甲酰胺

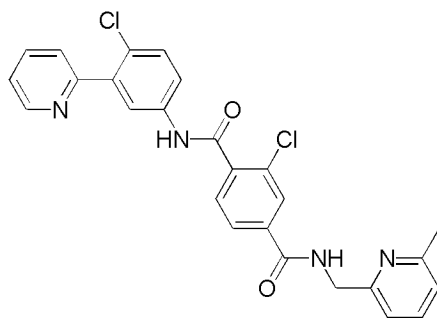
[0745]



[0746] 通过方法 G 使 250mg 5-(甲氧羰基)吡啶甲酸与 6-甲氧基吡啶-3-胺偶联。通过方法 M 使 6-(6-甲氧基吡啶-3-基氨基甲酰基)烟酸甲酯水解,得到 196mg 6-(6-甲氧基吡啶-3-基氨基甲酰基)烟酸。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 6-(6-甲氧基吡啶-3-基氨基甲酰基)烟酸偶联。将粗产物重结晶,得到纯 N^5 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^2 -(6-甲氧基吡啶-3-基)吡啶-2,5-二甲酰胺。MS(Q1)460(M)⁺。

[0747] 实施例 152 2-氯- N^1 -(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)- N^4 -((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-对苯二甲酰胺

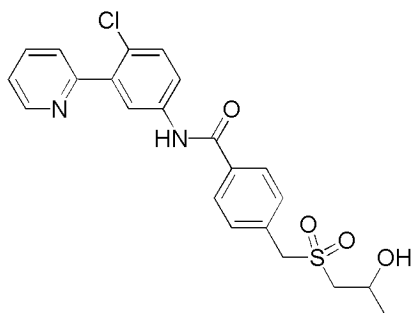
[0748]



[0749] 在室温下,将 2.5mL 在 1.5mL THF 中的偶氮二羧酸二异丙酯逐滴加入在无水 THF 中的 250mg (6-甲基吡啶-2-基) 甲醇、2.8g 三苯基膦和 1.6g 异吲哚啉-1,3-二酮中。将反应物搅拌 2 小时,并用 TLC 监测。反应完成时,浓缩溶剂,将粗产物用水和氯仿萃取三次,并用硫酸镁干燥。粗产物经 ISCOCombi-Flash 纯化,得到 2-((6-甲基吡啶-2-基) 甲基) 异吲哚啉-1,3-二酮。用在乙醇中的 440 μ L 胍一水合物处理 350mg 2-((6-甲基吡啶-2-基) 甲基) 异吲哚啉-1,3-二酮,并回流几个小时,得到 (6-甲基吡啶-2-基) 甲胺。将粗 (6-甲基吡啶-2-基) 甲胺蒸发,并通过方法 G 将其直接与 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯基氨基甲酰基) 苯甲酸偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯基)-N⁴-((6-甲基吡啶-2-基) 甲基) 对苯二甲酰胺。MS(Q1) 491.1(M)⁺。

[0750] 实施例 153 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯基)-4-((2-羟基丙基磺酰基) 甲基) 苯甲酰胺

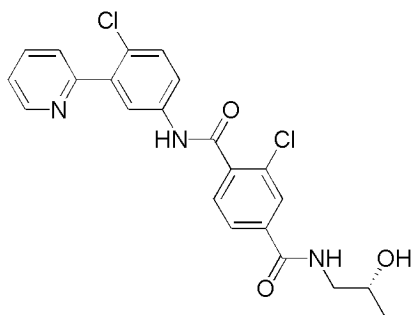
[0751]



[0752] 通过方法 Q 使 1g 4-(溴甲基) 苯甲酸甲酯与 1-巯基丙-2-醇反应。在 -78°C 下将 1g 4-((2-羟基丙基磺基) 甲基) 苯甲酸甲酯用 2g 在 DCM 中的 MCPBA 氧化,生成粗 4-((2-羟基丙基磺酰基) 甲基) 苯甲酸甲酯。将反应物蒸发,并经 ISCO Combi-Flash 纯化,得到 567mg 纯 4-((2-羟基丙基磺酰基) 甲基) 苯甲酸甲酯,然后通过方法 M 将其水解得到 328mg 4-((2-羟基丙基磺酰基) 甲基) 苯甲酸。通过方法 G 使 50mg 4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯胺与 4-((2-羟基丙基磺酰基) 甲基) 苯甲酸偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯基)-4-((2-羟基丙基磺酰基) 甲基) 苯甲酰胺。MS(Q1) 445.3(M)⁺。

[0753] 实施例 154 (R)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯基)-N⁴-(2-羟基丙基) 对苯二甲酰胺

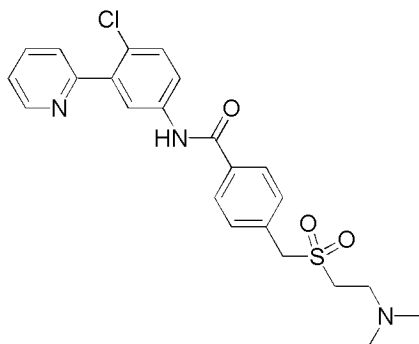
[0754]



[0755] 通过方法G使100mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与(R)-2-氨基-2-苯基乙醇偶联。粗产物经反相HPLC纯化,得到(R)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-羟基丙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)444.3(M)⁺。

[0756] 实施例 155 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((2-(二甲氨基)乙基磺酰基)甲基)-苯甲酰胺

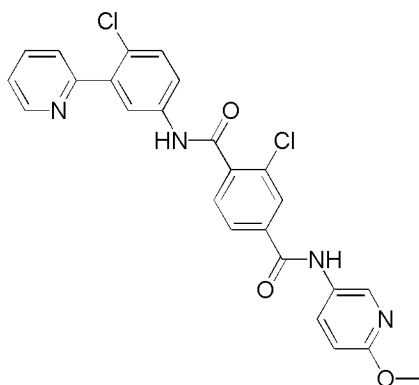
[0757]



[0758] 通过方法E使500mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与4-(溴甲基)苯甲酸偶联。通过方法Q使170mg 4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺与2-(二甲氨基)乙硫醇盐酸盐反应。通过方法R使140mg粗N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((2-(二甲氨基)乙硫基)甲基)苯甲酰胺与过硫酸氢钾制剂反应。粗产物经反相HPLC纯化,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((2-(二甲氨基)乙基磺酰基)甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)458.3(M)⁺。

[0759] 实施例 156 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(6-甲氧基吡啶-3-基)对苯二甲酰胺

[0760]

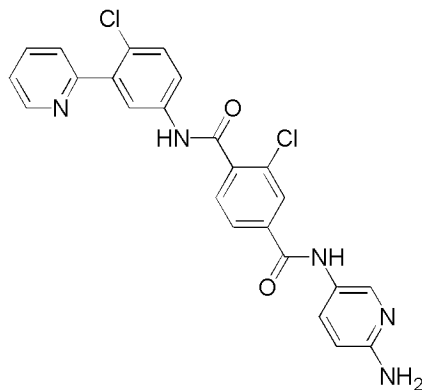


[0761] 通过方法G使50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲

酸与 6-甲氧基吡啶-3-胺偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(6-甲氧基吡啶-3-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)493(M)⁺。

[0762] 实施例 157 N⁴-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-对苯二甲酰胺

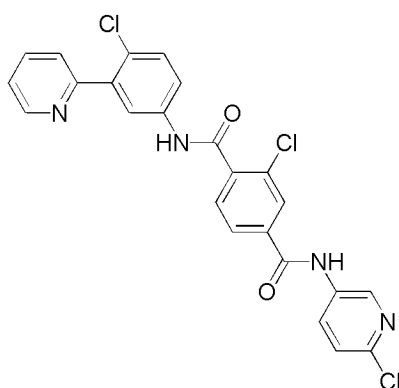
[0763]



[0764] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与吡啶-2,5-二胺偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 N⁴-(6-氨基吡啶-3-基)-2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)478(M)⁺。

[0765] 实施例 158 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(6-氯吡啶-3-基)对苯二甲酰胺

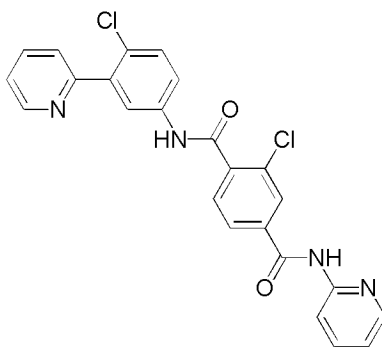
[0766]



[0767] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 6-氯吡啶-3-胺偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(6-氯吡啶-3-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)497(M)⁺。

[0768] 实施例 159 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(吡啶-2-基)对苯二甲酰胺

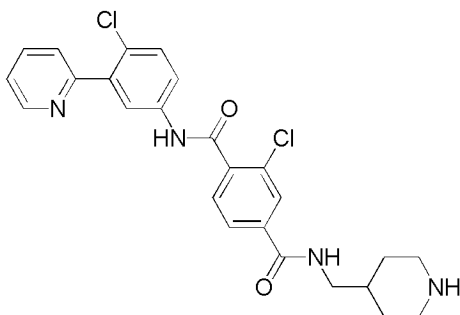
[0769]



[0770] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与吡啶-2-胺偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(吡啶-2-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)463(M)⁺。

[0771] 实施例 160 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(哌啶-4-基甲基)对苯二甲酰胺

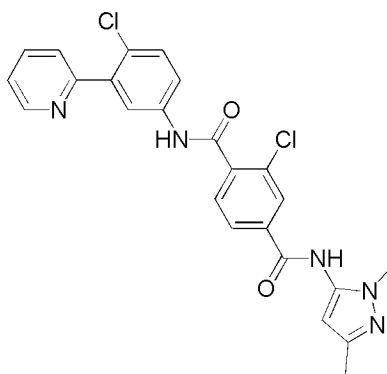
[0772]



[0773] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与哌啶-4-基甲胺偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(哌啶-4-基甲基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)483(M)⁺。

[0774] 实施例 161 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)对苯二甲酰胺

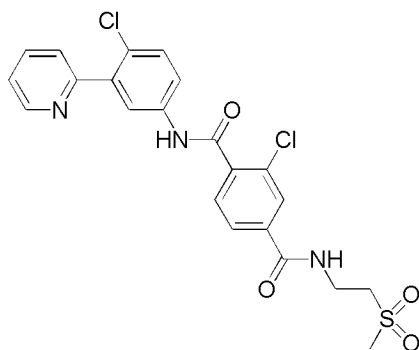
[0775]



[0776] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺偶联。产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)480(M)⁺。

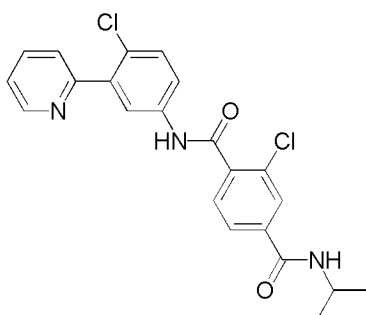
[0777] 实施例 162 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-(甲基磺酰基)乙基)-对苯二甲酰胺

[0778]



[0779] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与 2-(甲基磺酰基)乙胺偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-(2-(甲基磺酰基)乙基)对苯二甲酰胺。MS(Q1)492(M)⁺。

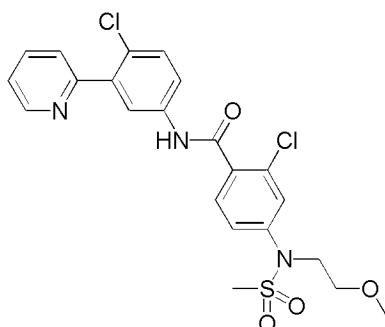
[0780] 实施例 163 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-异丙基对苯二甲酰胺
[0781]



[0782] 通过方法 G 使 50mg 3-氯-4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯甲酸与异丙胺偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴-异丙基对苯二甲酰胺。MS(Q1)428(M)⁺。

[0783] 实施例 164 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-(2-甲氧基乙基)甲基-磺酰氨基)苯甲酰胺

[0784]

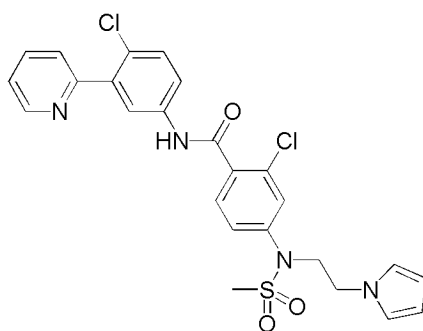


[0785] 向 5g 在 100mL EtOH 中的 2-氯-4-硝基苯甲酸甲酯中分批加入 20g 氯化锡(II)。将反应物加热至 55℃,用 TLC 监测直至反应完全。浓缩溶剂,用乙酸乙酯和含有 TEA 的水萃取以降低乳化。有机层用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到 3.9g 4-氨基-2-氯苯甲酸甲酯。将 1g 4-氨基-2-氯苯甲酸甲酯与 485 μL 吡啶在 DCM 中冷却至 0℃,然后逐滴加入甲磺酰氯。将反应物暖至室温,并搅拌过夜。浓缩溶剂,将粗产物溶于乙酸乙酯中,用饱和碳酸氢盐溶液萃取,然后用盐水萃取。将粗产物用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到 1.54g

2-氯-4-(甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯。将 107 μ L 1-溴-2-甲氧基乙烷和 556mg 碳酸铯加入 150mg 在 DMF 中的 2-氯-4-(甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯中,在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物在乙酸乙酯中用饱和碳酸氢盐溶液萃取两次,并用盐水萃取一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到 2-氯-4-(N-(2-甲氧基乙基)甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 182mg 2-氯-4-(N-(2-甲氧基乙基)甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯水解,得到 169mg 粗 2-氯-4-(N-(2-甲氧基乙基)甲基磺酰氨基)苯甲酸。通过方法 G 使 65mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-氯-4-(N-(2-甲氧基乙基)甲基磺酰氨基)苯甲酸偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-(2-甲氧基乙基)甲基磺酰氨基)苯甲酰胺。MS(Q1) 494(M)⁺。

[0786] 实施例 165 4-(N-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)甲基磺酰氨基)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

[0787]

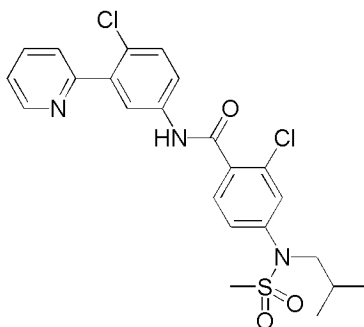


[0788] 将 200 μ L 1-(2-溴乙基)-1H-吡咯和 556mg 碳酸铯加入 150mg 在 DMF 中的 2-氯-4-(甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯中,在室温下搅拌 16 小时。将在乙酸乙酯中的反应混合物用饱和碳酸氢盐萃取两次,用盐水萃取一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到 4-(N-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)甲基磺酰氨基)-2-氯苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 230mg 4-(N-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)甲基磺酰氨基)-2-氯苯甲酸甲酯水解,得到 221mg 粗 4-(N-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)甲基磺酰氨基)-2-氯苯甲酸。

[0789] 通过方法 G 使 64mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(N-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)甲基磺酰氨基)-2-氯苯甲酸偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 4-(N-(2-(1H-吡咯-1-基)乙基)甲基磺酰氨基)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1) 529(M)⁺。

[0790] 实施例 166 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-异丁基甲基磺酰氨基)-苯甲酰胺

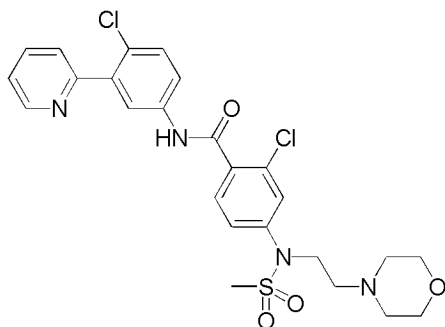
[0791]



[0792] 将 175 μ L 1-碘-2-甲基丙烷和 740mg 碳酸铯加入 200mg 在 2mL DMF 中的 2-氯-4-(甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯中,在微波中在 140 $^{\circ}$ C 下搅拌 30 分钟。将反应混合物在乙酸乙酯中用水萃取两次,用硫酸镁干燥、过滤并浓缩,经 ISCO Combi-Flash 纯化,得到 2-氯-4-(N-异丁基甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 120mg 2-氯-4-(N-异丁基甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯水解,得到 110mg 粗 2-氯-4-(N-异丁基甲基磺酰氨基)苯甲酸。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-氯-4-(N-异丁基甲基磺酰氨基)苯甲酸偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-异丁基甲基磺酰氨基)苯甲酰胺。MS(Q1)492(M) $^{+}$ 。

[0793] 实施例 167 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-(2-吗啉代乙基)甲基磺酰氨基)苯甲酰胺

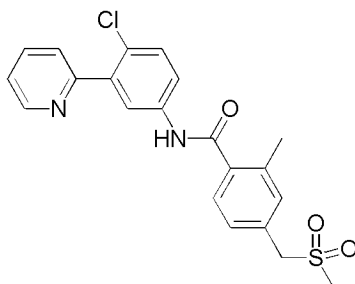
[0794]



[0795] 将 1.2g 4-(2-氯乙基)吗啉和 2.5g 碳酸铯加入 334mg 在 7mL DMF 中的 2-氯-4-(甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯中,在微波中在 150 $^{\circ}$ C 下搅拌 30 分钟。将反应混合物在乙酸乙酯中用水萃取两次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到粗 2-氯-4-(N-(2-吗啉代乙基)甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 476mg 2-氯-4-(N-(2-吗啉代乙基)甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯水解并经反相 HPLC 纯化,得到 460mg 粗 2-氯-4-(N-(2-吗啉代乙基)甲基磺酰氨基)苯甲酸。通过方法 G 使 100mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-氯-4-(N-(2-吗啉代乙基)甲基磺酰氨基)苯甲酸偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-(2-吗啉代乙基)甲基磺酰氨基)苯甲酰胺。MS(Q1)549(M) $^{+}$ 。

[0796] 实施例 168 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

[0797]

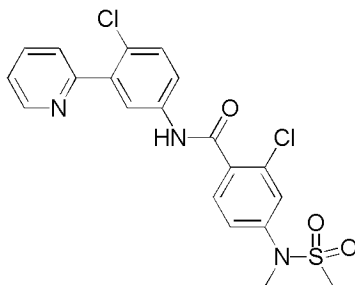


[0798] 通过方法 M 使 410mg 2-甲基对苯二甲酸二甲酯水解,并经 ISCOCombi-Flash 纯化,得到 4-(甲氧羰基)-3-甲基苯甲酸。将 255mg 4-(甲氧羰基)-3-甲基苯甲酸在 2mL THF 中冷却至 0 $^{\circ}$ C,然后逐滴加入 2.6mL 在 THF 中的 1M BH $_3$ -THF 复合物。然后移去冰浴,将反

反应物在室温下搅拌直至经 TLC 判定反应停滞在完成~50%处。将反应物再次冷却至 0℃,并逐滴加入另外 2.6mL $\text{BH}_3\text{-THF}$,然后移去冰浴。完成时,将反应物再次冷却至 0℃,逐滴加入 3N HCl 终止反应。水层用乙酸乙酯萃取 2 次,然后有机层用碳酸氢盐水溶液和盐水萃取一次,用硫酸镁干燥、过滤并浓缩,得到 4-(羟基甲基)-2-甲基苯甲酸甲酯。将 220mg 4-(羟基甲基)-2-甲基苯甲酸甲酯在 5mLDCM 中冷却至 0℃,然后加入 260mg 三苯基膦和 395mg NBS。将反应物浓缩,并直接经 ISCO Combi-Flash 纯化,得到纯 4-(溴甲基)-2-甲基苯甲酸甲酯。通过方法 O 使 255mg 4-(溴甲基)-2-甲基苯甲酸甲酯反应,得到 2-甲基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酸甲酯。然后通过方法 M 将 250mg 2-甲基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酸甲酯加热至 45℃保持 1 小时来水解,得到 2-甲基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酸。通过方法 G 使 202mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-甲基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酸偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)415(M)⁺。

[0799] 实施例 169 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酰胺

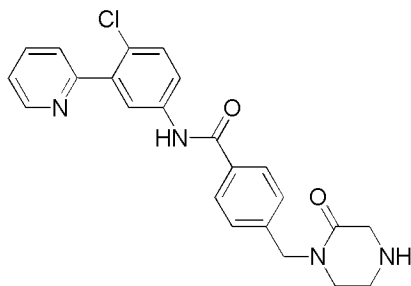
[0800]



[0801] 将 78 μL 碘代甲烷和 447mg 碳酸铯加入 300mg 在 3mL DMF 中的 2-氯-4-(甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯中并在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物在乙酸乙酯中用饱和碳酸氢盐溶液萃取两次,并用盐水萃取一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到 2-氯-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 295mg 2-氯-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯水解,得到 249mg 2-氯-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸。通过方法 G 使 100mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-氯-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸偶联。粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酰胺。MS(Q1)450(M)⁺。

[0802] 实施例 170 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((2-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺

[0803]

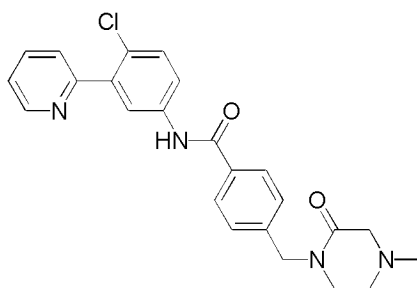


[0804] 在 45℃下使 500mg 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯与于 9mL DMF 中的 480mg3-氧代哌

嗪-1-羧酸叔丁酯和 1g 碳酸铯反应。反应完成时,将反应混合物在乙酸乙酯中用饱和碳酸氢盐溶液萃取两次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到 4-(4-(甲氧羰基)苄基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯。通过方法 M 使 613mg 4-(4-(甲氧羰基)苄基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯水解,得到 4-((4-(叔丁氧羰基)-2-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸。通过方法 G 使 200mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-((4-(叔丁氧羰基)-2-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸偶联。粗产物在乙酸乙酯中用饱和碳酸氢盐溶液萃取两次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到 4-(4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苄基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯。然后将 4N HCl 加入粗 4-(4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苄基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯中并浓缩,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苄基)-4-((2-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺 HCl 盐。将反应物经反相 HPLC 纯化,得到纯 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苄基)-4-((2-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺。MS (Q1) 421.3 (M)⁺。

[0805] 实施例 171 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苄基)-4-((4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺

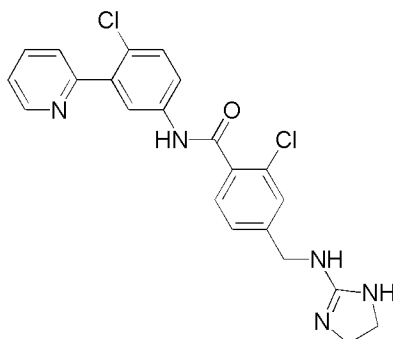
[0806]



[0807] 向 200mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苄基)-4-((2-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺 HCl 盐中加入在 DMF 中的 1mL 2% AcOH 中的 55mg 低聚甲醛和 185mg 三乙酰氧基硼氢化钠。反应完成时,将反应物在乙酸乙酯中用饱和碳酸氢盐溶液萃取一次,用盐水萃取一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,经反相 HPLC 纯化,得到纯 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苄基)-4-((4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺。MS (Q1) 435.3 (M)⁺。

[0808] 实施例 172 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苄基)-4-((4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)甲基)苯甲酰胺

[0809]

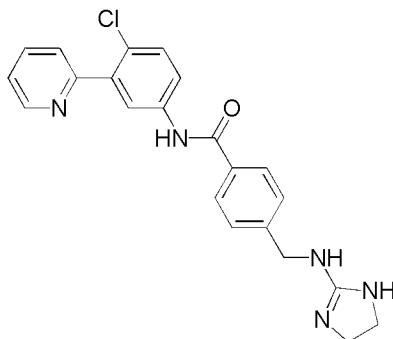


[0810] 在微波中在 150°C 下将 100mg 粗 4-(氨基甲基)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苄基)苯甲酰胺 HCl 盐与在 500 μL DMF 中的 72mg 1-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑和 100 μL DIPEA 反应 5 分钟。将粗产物浓缩至干,并经反相 HPLC 纯

化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)440(M)⁺。

[0811] 实施例 173 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)甲基)苯甲酰胺

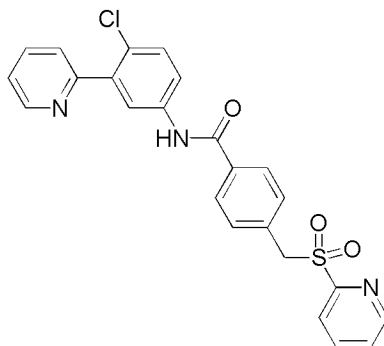
[0812]



[0813] 在微波中在 150℃ 下将 100mg 粗 4-(氨基甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺 HCl 盐与在 1mL DMF 中的 80mg 1-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑和 110 μL DIPEA 反应 5 分钟。将粗产物浓缩至干,经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((4,5-二氢-1H-咪唑-2-基氨基)甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)406(M)⁺。

[0814] 实施例 174 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((吡啶-2-基磺酰基)甲基)苯甲酰胺

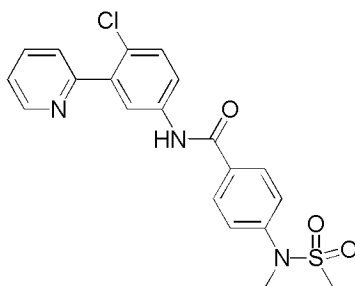
[0815]



[0816] 通过方法 Q 使 500mg 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯与吡啶-2-硫醇反应。通过方法 R 使 260mg 4-((吡啶-2-硫基)甲基)苯甲酸甲酯反应,得到 4-((吡啶-2-基磺酰基)甲基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 275mg 4-((吡啶-2-基磺酰基)甲基)苯甲酸甲酯水解,得到 4-((吡啶-2-基磺酰基)甲基)苯甲酸。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-((吡啶-2-基磺酰基)甲基)苯甲酸偶联。将粗产物经反相 HPLC 纯化,得到纯 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((吡啶-2-基磺酰基)甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)464.1(M)⁺。

[0817] 实施例 175 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酰胺

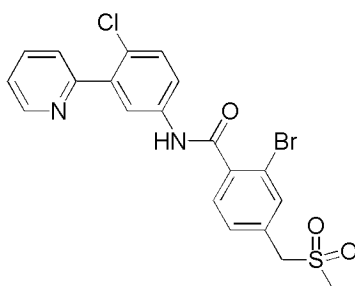
[0818]



[0819] 将 500mg 4-(甲氨基)苯甲酸甲酯与 270 μ L 吡啶在 DCM 中冷却至 0 $^{\circ}$ C, 然后逐滴加入 260 μ L 甲磺酰氯。将反应物暖至室温, 并搅拌过夜。浓缩溶剂, 将粗产物溶于乙酸乙酯中, 并用 0.1N NaOH 溶液萃取两次。将粗产物用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到 4-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 698mg 4-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯水解, 得到 4-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸。通过方法 G 使 100mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸偶联。将粗产物经反相 HPLC 纯化, 得到纯 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酰胺。MS(Q1) 416.3(M) $^{+}$ 。

[0820] 实施例 176 2-溴-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

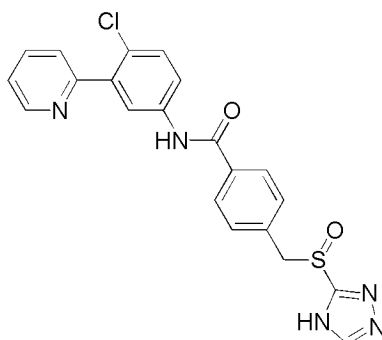
[0821]



[0822] 通过方法 N 将 1.2g 2-溴-4-甲基苯甲酸溴化。通过方法 E 使 100mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 160mg 2-溴-4-(溴甲基)苯甲酸偶联。通过方法 O 使 213mg 2-溴-4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺反应, 得到 2-溴-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺, 将其经反相 HPLC 纯化, 得到纯 2-溴-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1) 481.2(M) $^{+}$ 。

[0823] 实施例 177 4-((4H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基)甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

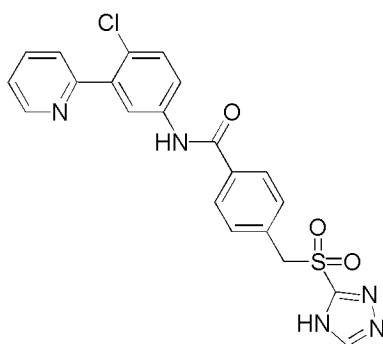
[0824]



[0825] 通过方法 Q 使 500mg 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯与 4H-1,2,4-三唑-3-硫醇反应。然后通过方法 R 使 542mg 4-((4H-1,2,4-三唑-3-硫基)甲基)苯甲酸甲酯反应,得到约 1 : 9 的 4-((4H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基)甲基)苯甲酸甲酯与 4-((4H-1,2,4-三唑-3-基磺酰基)甲基)苯甲酸甲酯的混合物。通过方法 M 使 467mg 该混合物水解,得到 4-((4H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基)甲基)苯甲酸和 4-((4H-1,2,4-三唑-3-基磺酰基)甲基)苯甲酸。通过方法 G 使 107mg 4-((4H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基)甲基)苯甲酸与 4-((4H-1,2,4-三唑-3-基磺酰基)甲基)苯甲酸的混合物与 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺偶联。将混合物经反相 HPLC 分离,得到 4-((4H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基)甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1)438.1(M)⁺。

[0826] 实施例 178 4-((4H-1,2,4-三唑-3-基磺酰基)甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-苯甲酰胺

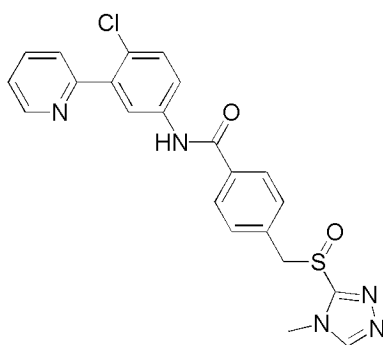
[0827]



[0828] 通过方法 G 使 107mg 4-((4H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基)甲基)苯甲酸和 4-((4H-1,2,4-三唑-3-基磺酰基)甲基)苯甲酸的混合物与 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺偶联。将混合物经反相 HPLC 分离,得到 4-((4H-1,2,4-三唑-3-基磺酰基)甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1)454.3(M)⁺。

[0829] 实施例 179 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基)甲基)苯甲酰胺

[0830]

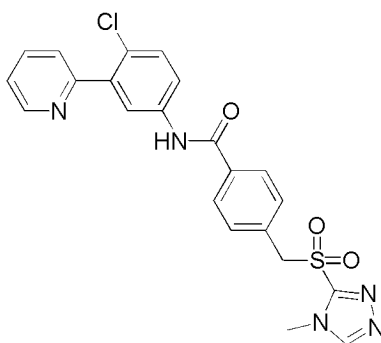


[0831] 通过方法 Q 使 500mg 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯与 4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇反应。然后通过方法 R 使 804mg 4-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-硫基)甲基)苯甲酸甲酯反应,得到约 1 : 9 的 4-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基)甲基)苯甲酸甲酯与 4-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基磺酰基)甲基)苯甲酸甲酯的混合物。通过方法 M 使 740mg 该混合物水解,得到 4-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基)甲基)

苯甲酸和 4-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基磺酰基)甲基)苯甲酸的混合物。通过方法 G 使 114mg 4-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基)甲基)苯甲酸和 4-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基磺酰基)甲基)苯甲酸的混合物与 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺偶联。将混合物经反相 HPLC 分离,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基)甲基)苯甲酰胺。MS (Q1) 452.3 (M)⁺。

[0832] 实施例 180 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基磺酰基)-甲基)苯甲酰胺

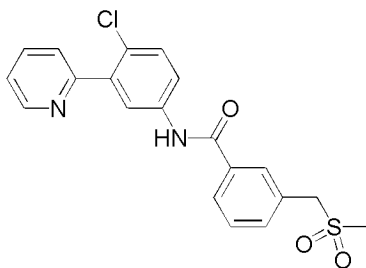
[0833]



[0834] 通过方法 G 使 114mg 4-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基亚磺酰基)甲基)苯甲酸和 4-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基磺酰基)甲基)苯甲酸的混合物与 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺偶联。将混合物经反相 HPLC 分离,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基磺酰基)甲基)苯甲酰胺。MS (Q1) 468.1 (M)⁺。

[0835] 实施例 181 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

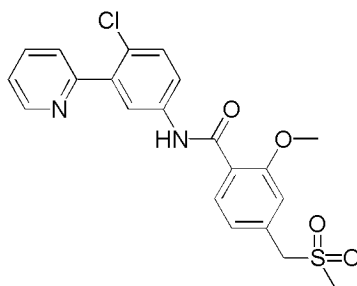
[0836]



[0837] 通过方法 O 使 300mg 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯反应,得到 3-(甲基磺酰基甲基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 230mg 3-(甲基磺酰基甲基)苯甲酸甲酯反应,得到 3-(甲基磺酰基甲基)苯甲酸。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 3-(甲基磺酰基甲基)苯甲酸偶联。将粗产物经反相 HPLC 纯化,得到纯 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS (Q1) 401 (M)⁺。

[0838] 实施例 182 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲氧基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

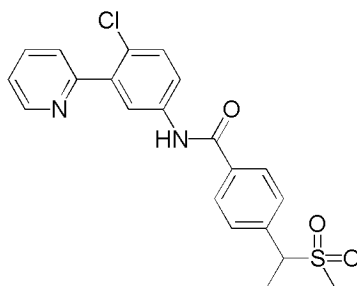
[0839]



[0840] 通过方法N使900mg 2-甲氧基-4-甲基苯甲酸溴化,得到4-(溴甲基)-2-甲氧基苯甲酸。通过方法E使100mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与132mg 4-(溴甲基)-2-甲氧基苯甲酸偶联。通过方法O使211mg 4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲氧基苯甲酰胺反应,并经反相HPLC纯化,得到纯N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲氧基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)431(M)⁺。

[0841] 实施例183 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(1-(甲基磺酰基)乙基)苯甲酰胺

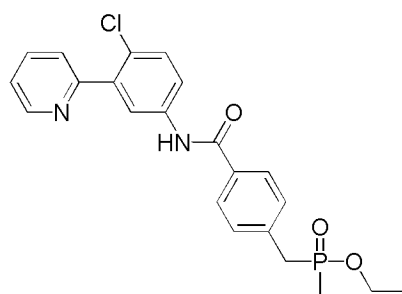
[0842]



[0843] 通过方法E使75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与93mg 4-(1-溴乙基)苯甲酸偶联。通过方法O使153mg 4-(1-溴乙基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺反应,并经反相HPLC纯化,得到纯N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(1-(甲基磺酰基)乙基)苯甲酰胺。MS(Q1)415.3(M)⁺。

[0844] 实施例184 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苄基(甲基)次磷酸乙酯

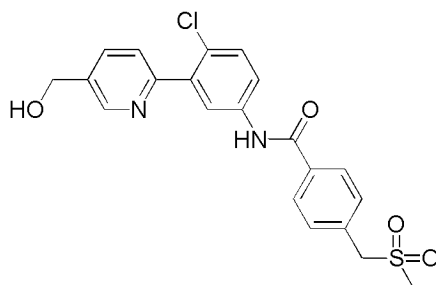
[0845]



[0846] 在微波中在120℃下将90mg 4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺与45 μL 甲基次磷酸二乙酯反应5分钟。将反应物蒸发至干,并经反相HPLC纯化,得到纯4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苄基(甲基)次磷酸乙酯。MS(Q1)429(M)⁺。

[0847] 实施例185 N-(4-氯-3-(5-(羟基甲基)吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基-甲基)苯甲酰胺

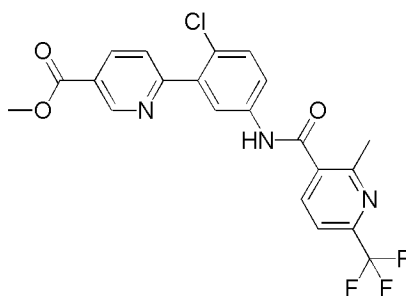
[0848]



[0849] 通过方法 B 使 75mL (5-甲基吡啶-2-基) 溴化锌 (II) 与 4g 1-氯-2-碘-4-硝基苯反应。向在 5mL 硫酸中的 935mg 2-(2-氯-5-硝基苯基)-5-甲基吡啶中缓慢加入 2.25g 氧化铬 (III), 并将反应物在室温下搅拌几个小时直至反应完成。加入冰水稀释反应物, 并将水层用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机层, 并用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到 6-(2-氯-5-硝基苯基) 烟酸。用在 20mL MeOH 中的 3.1mL 于二噁烷中的 4N HCl 将 704mg 6-(2-氯-5-硝基苯基) 烟酸酯化。浓缩反应物, 进行碱处理, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到 6-(2-氯-5-硝基苯基) 烟酸甲酯。用在 25mL EtOH 中的 2.1g 氯化锡 (II) 和 1mL HCl 处理 681mg 6-(2-氯-5-硝基苯基) 烟酸甲酯。反应完成时, 浓缩乙醇, 用乙酸乙酯和含有 TEA 的水萃取反应物以减少乳化。有机层用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到粗 6-(5-氨基-2-氯苯基) 烟酸甲酯。通过方法 G 使 296mg 6-(5-氨基-2-氯苯基) 烟酸甲酯与 266mg 4-(甲基磺酰基甲基) 苯甲酸偶联。向 0°C 的于 20mL EtOH 中的 518mg 6-(2-氯-5-(4-(甲基磺酰基甲基) 苯甲酰氨基) 苯基) 烟酸甲酯中缓慢加入硼氢化钠。然后将反应物回流 1 小时直至反应完成, 用水终止反应, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 经反相 HPLC 纯化, 得到纯 N-(4-氯-3-(5-(羟基甲基) 吡啶-2-基) 苯基)-4-(甲基磺酰基甲基) 苯甲酰胺。MS(Q1) 431.1 (M)⁺。

[0850] 实施例 186 6-(2-氯-5-(2-甲基-6-(三氟甲基) 烟酰氨基) 苯基) 烟酸酯

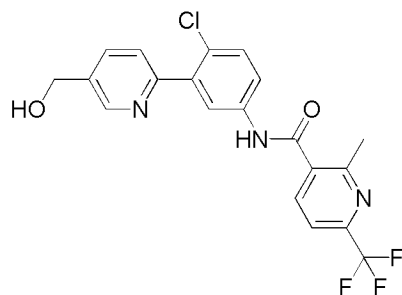
[0851]



[0852] 通过方法 D 用 255 μL 2-甲基-6-(三氟甲基) 烟酰氯处理 200mg 6-(5-氨基-2-氯苯基) 烟酸甲酯, 并经反相 HPLC 纯化, 得到纯 6-(2-氯-5-(2-甲基-6-(三氟甲基) 烟酰氨基) 苯基) 烟酸酯。MS(Q1) 450 (M)⁺。

[0853] 实施例 187 N-(4-氯-3-(5-(羟基甲基) 吡啶-2-基) 苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基) 烟酰胺

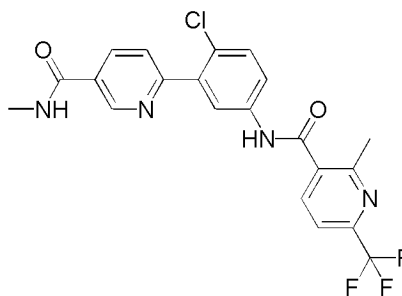
[0854]



[0855] 向 0°C 的于 5mL EtOH 中的 110mg 6-(2-氯-5-(2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰氨基)苯基)烟酸甲酯中缓慢加入 148mg 硼氢化钠。然后将反应物回流 1 小时直至反应完成,用水终止反应,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,经反相 HPLC 纯化,得到纯 N-(4-氯-3-(5-(羟基甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺。MS(Q1)422.1(M)⁺。

[0856] 实施例 188 N-(4-氯-3-(5-(甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺

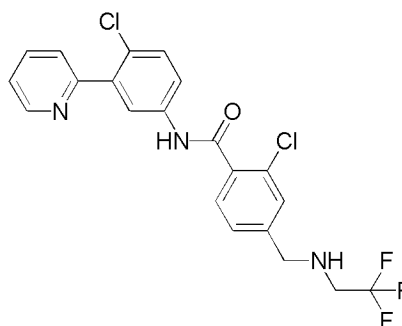
[0857]



[0858] 通过方法 M 使 120mg 6-(2-氯-5-(2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰氨基)苯基)烟酸酯水解。通过方法 G 使 112mg 6-(2-氯-5-(2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰氨基)苯基)烟酸与甲胺盐酸盐偶联,并经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(5-(甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺。MS(Q1)449(M)⁺。

[0859] 实施例 189 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((2,2,2-三氟乙基氨基)甲基)苯甲酰胺。

[0860]

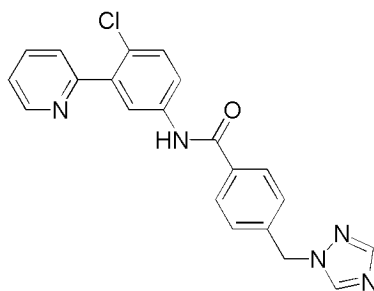


[0861] 向 24.9g 2-氯-4-(甲氧羰基)苯甲酸和 2mL 在 350mL DCM 中的硫酸中加入 -78°C 的异丁烯气体直至溶剂饱和,并安全加盖。使之在室温下进行数日,再次冷却至 -78°C,然后移去盖子。浓缩溶剂,用乙酸乙酯和碳酸氢盐萃取,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到 31.4g 1-叔丁基 4-甲基 2-氯对苯二甲酸酯。通过方法 M 使 3.35g 1-叔丁基 4-甲基 2-氯对苯二甲酸酯水解。将 2.5g 4-(叔丁氧羰基)-3-氯苯甲酸在 25mL THF 中冷却至 0°C,然后逐

N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(甲基磺酰氨基)烟酰胺。MS(Q1)403(M)⁺。

[0868] 实施例 192 4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

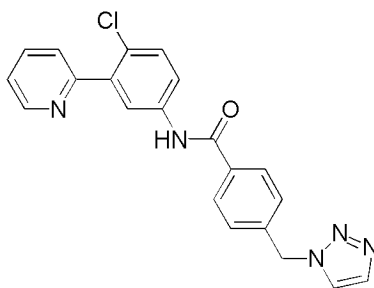
[0869]



[0870] 通过方法 P 使 88mg 4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺与 45mg 1H-1,2,4-三唑偶联。将反应物蒸发至干,并经反相 HPLC 纯化,得到 4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1)390(M)⁺。

[0871] 实施例 193 4-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

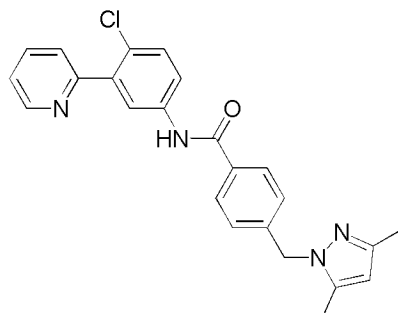
[0872]



[0873] 通过方法 P 使 88mg 4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺与 40 μL 1H-1,2,3-三唑偶联。将反应物蒸发至干,并经反相 HPLC 纯化,得到 4-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1)390.1(M)⁺。

[0874] 实施例 194 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酰胺

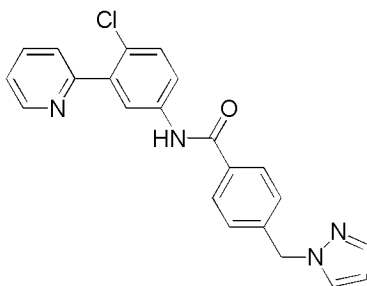
[0875]



[0876] 通过方法 P 使 70mg 4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺与 50mg 3,5-二甲基-1H-吡唑偶联。将反应物蒸发至干,并经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)417.3(M)⁺。

[0877] 实施例 195 4-((1H-吡啶-1-基)甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

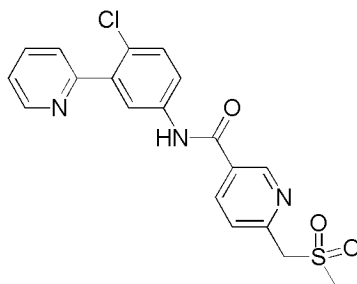
[0878]



[0879] 通过方法 P 使 70mg 4-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺与 36mg 1H-吡啶偶联。将反应物蒸发至干,经反相 HPLC 纯化,得到 4-((1H-吡啶-1-基)甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1) 389.3(M)⁺。

[0880] 实施例 196 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(甲基磺酰基甲基)烟酰胺

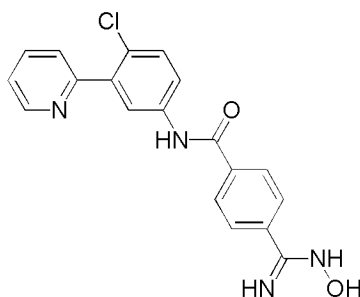
[0881]



[0882] 通过方法 N 将 1.2g 6-甲基烟酸溴化,得到 6-(溴甲基)烟酸。通过方法 E 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 87mg 6-(溴甲基)烟酸偶联。通过方法 O 使 145mg 6-(溴甲基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺反应,并经反相 HPLC 纯化,得到纯 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(甲基磺酰基甲基)烟酰胺。MS(Q1) 402(M)⁺。

[0883] 实施例 197 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-羟基甲脒基)苯甲酰胺

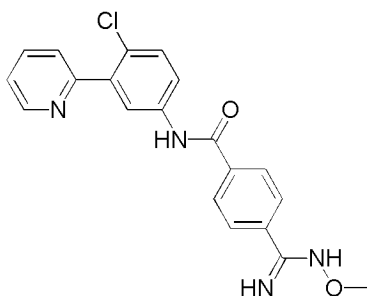
[0884]



[0885] 通过方法 G 使 240mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 207mg 4-氰基苯甲酸偶联。向在 10mL EtOH 中的 445mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-氰基苯甲酰胺和 2.5mL DIPEA 中加入 793mg 羟胺盐酸盐,并加热至 60℃,保持直至反应完成。然后蒸发溶剂,用水在乙酸乙酯中萃取两次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗反应物经反相 HPLC 纯化,得到纯 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-羟基甲脒基)苯甲酰胺。MS(Q1) 367.4(M)⁺。

[0886] 实施例 198 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-甲氧基甲脒基)苯甲酰胺

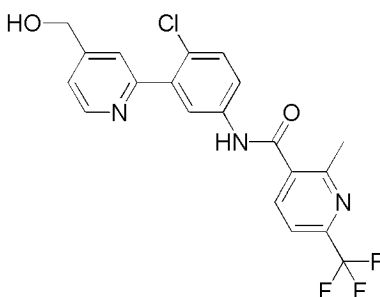
[0887]



[0888] 将 100mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-羟基甲脒基)苯甲酰胺在 1.5mL 二噁烷中冷却至 0℃。缓慢加入 5mL 2N NaOH, 然后逐滴加入 33 μL 硫酸二甲酯。移去冰浴, 将反应物在室温下搅拌 1 小时。然后蒸发反应物, 用水在乙酸乙酯中萃取两次, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到纯 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-甲氧基甲脒基)苯甲酰胺。MS(Q1) 381 (M)⁺。

[0889] 实施例 199 N-(4-氯-3-(4-(羟基甲基)吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺

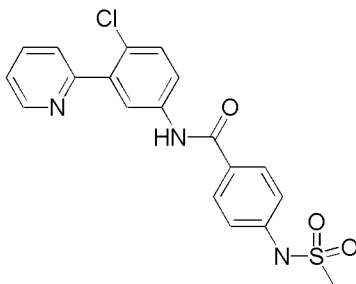
[0890]



[0891] 通过方法 B 使 75mL (4-甲基吡啶-2-基) 溴化锌 (II) 与 4g 1-氯-2-碘-4-硝基苯反应。向 300mg 在 1.5mL 硫酸中的 2-(2-氯-5-硝基苯基)-4-甲基吡啶中缓慢加入 362mg 氧化铬 (III), 然后将反应物在室温下搅拌几个小时直至反应完成。加入冰水稀释反应物, 将水层用乙酸乙酯萃取三次。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到 2-(2-氯-5-硝基苯基) 异烟酸。在 55℃ 下用在 10mL MeOH 中的 750 μL 于二噁烷中的 4N HCl 酯化 300mg 2-(2-氯-5-硝基苯基) 异烟酸。将反应物浓缩, 进行碱处理, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到 2-(2-氯-5-硝基苯基) 异烟酸甲酯。用在 10mL EtOH 中的 200mg 氯化锡 (II) 和 500 μL HCl 处理 259mg 2-(2-氯-5-硝基苯基) 异烟酸甲酯。反应完成时, 浓缩乙醇, 用乙酸乙酯和含有 TEA 的水萃取反应物以减少乳化。有机层用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到粗 2-(5-氨基-2-氯苯基) 异烟酸甲酯。通过方法 D 用 204 μL 2-甲基-6-(三氟甲基) 烟酰氯处理 240mg 2-(5-氨基-2-氯苯基) 异烟酸甲酯。向 0℃ 的在 5mL EtOH 中的 100mg 2-(2-氯-5-(2-甲基-6-(三氟甲基) 烟酰氨基) 苯基) 异烟酸甲酯中缓慢加入 135mg 硼氢化钠。然后将反应物回流 1 小时直至完成, 用水终止反应物反应, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 并经反相 HPLC 纯化, 得到纯 N-(4-氯-3-(4-(羟基甲基) 吡啶-2-基) 苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基) 烟酰胺。MS(Q1) 422.1 (M)⁺。

[0892] 实施例 200 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基酰胺)苯甲酰胺

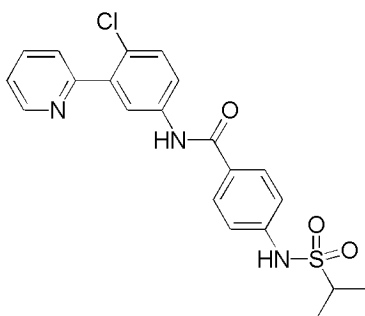
[0893]



[0894] 通过方法G使300mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与270mg 4-硝基苯甲酸偶联。向在10mL EtOH中的520mg于2.5mL HCl中的N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-硝基苯甲酰胺中加入1.3g氯化锡(II),并在55℃下搅拌。完成后,将反应物浓缩,并用含有TEA的水中的乙酸乙酯萃取以减少乳化。将有机层用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到4-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。将100mg 4-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺与在500 μL DCM中的30 μL甲磺酰氯和90 μL DIPEA反应。将反应物蒸发,进行碱处理,并经反相HPLC纯化,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基酰胺)苯甲酰胺。MS(Q1)402(M)⁺。

[0895] 实施例201 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(1-甲基乙基磺酰氨基)苯甲酰胺

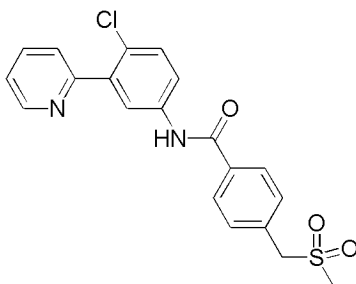
[0896]



[0897] 将151mg 4-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺与在500 μL DCM中的105 μL丙烷-2-磺酰氯和205 μL DIPEA反应。将反应混合物蒸发,进行碱处理,并经反相HPLC纯化,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(1-甲基乙基磺酰氨基)苯甲酰胺。MS(Q1)430(M)⁺。

[0898] 实施例202 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

[0899]

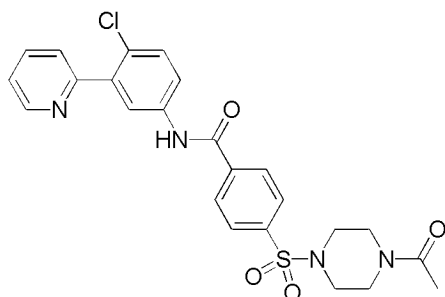


[0900] 通过方法O使1g 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯反应。通过方法M使2.77g 4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酸甲酯水解。通过方法G使1g 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与1.15g 4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酸偶联。将粗产物进行碱处理,并用1:1的乙酸异丙酯和乙醚重结晶,

得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)401(M)⁺。

[0901] 实施例 203 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基磺酰基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

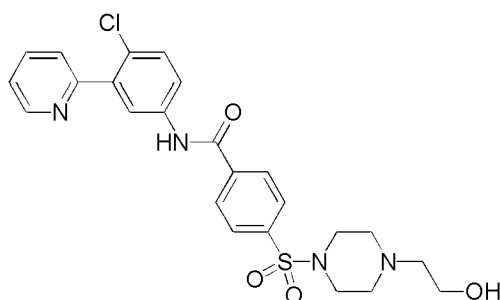
[0902]



[0903] 通过方法 H 使 1g 4-(氯磺酰基)苯甲酸与 646 μL 1-(哌嗪-1-基)乙酮反应。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 125mg 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸偶联,并经反相 HPLC 纯化,得到 4-(4-乙酰基哌嗪-1-基磺酰基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1)499.4(M)⁺。

[0904] 实施例 204 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰胺

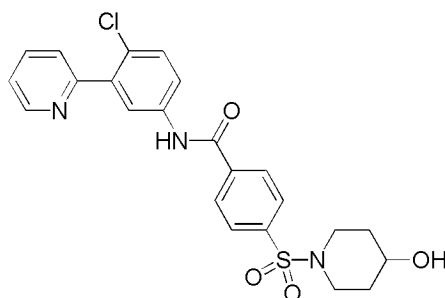
[0905]



[0906] 通过方法 H 使 1g 4-(氯磺酰基)苯甲酸与 615 μL 2-(哌嗪-1-基)乙醇反应。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 125mg 4-(4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸偶联,并经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)501.3(M)⁺。

[0907] 实施例 205 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-羟基哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰胺

[0908]

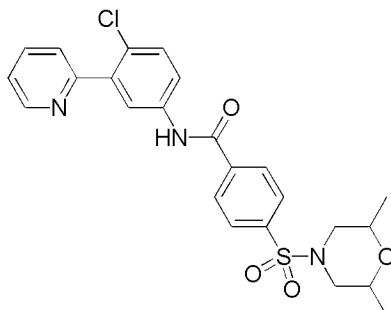


[0909] 通过方法 H 使 1g 4-(氯磺酰基)苯甲酸与 506 μL 哌啶-4-醇反应。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 114mg 4-(4-羟基哌啶-1-基磺酰基)苯甲酸偶

联,并经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-羟基哌啶-1-基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)472.3(M)⁺。

[0910] 实施例 206 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2,6-二甲基吗啉代磺酰基)苯甲酰胺

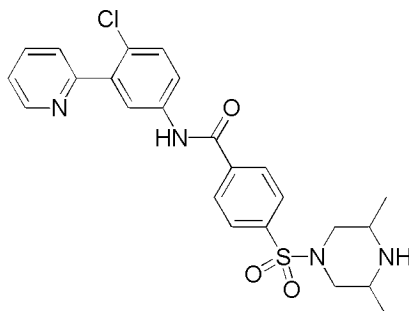
[0911]



[0912] 通过方法 H 使 1g 4-(氯磺酰基)苯甲酸与 616 μL 2,6-二甲基吗啉反应。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 120mg 4-(2,6-二甲基吗啉代磺酰基)苯甲酸偶联,并经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2,6-二甲基吗啉代磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)486.3(M)⁺。

[0913] 实施例 207 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰胺

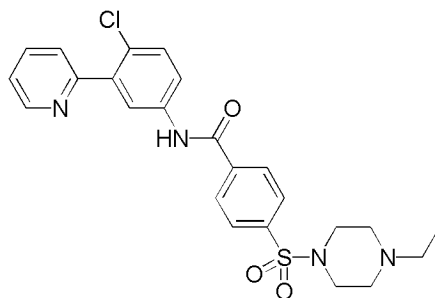
[0914]



[0915] 通过方法 H 使 1g 4-(氯磺酰基)苯甲酸与 570mg 2,6-二甲基哌嗪反应。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 119mg 4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸偶联,并经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(3,5-二甲基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)485.4(M)⁺。

[0916] 实施例 208 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰胺

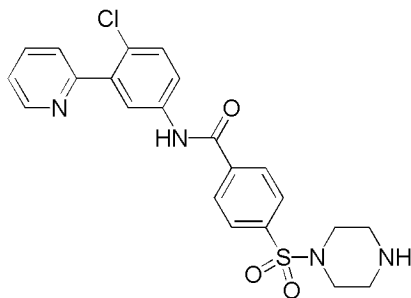
[0917]



[0918] 通过方法 H 使 1g 4-(氯磺酰基)苯甲酸与 570mg 1-乙基哌嗪反应。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸偶联,并经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)。MS(Q1)485(M)⁺。

[0919] 实施例 209 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰胺

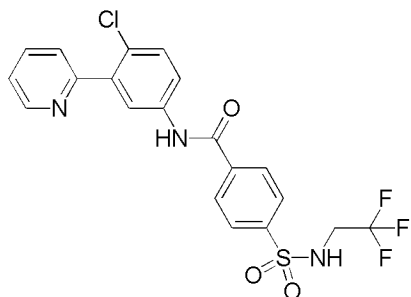
[0920]



[0921] 通过方法 H 使 1g 4-(氯磺酰基)苯甲酸与 931mg 哌嗪-1-羧酸叔丁酯反应。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 150mg 4-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酸偶联。将粗产物进行碱处理,用 TFA 处理以除去 Boc 基团,并经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(哌嗪-1-基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)457.1(M)⁺。

[0922] 实施例 210 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-(2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基)苯甲酰胺

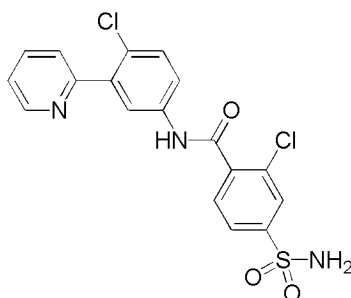
[0923]



[0924] 通过方法 H 使 1g 4-(氯磺酰基)苯甲酸与 500 μL 2,2,2-三氟乙胺反应。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 92mg 4-(N-(2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基)苯甲酸偶联,并经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-(2,2,2-三氟乙基)氨磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)470(M)⁺。

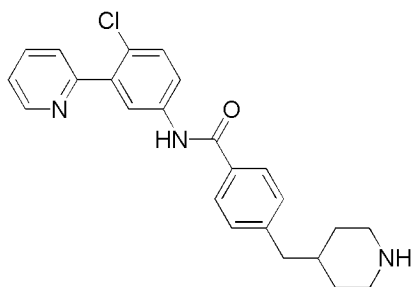
[0925] 实施例 211 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-氨磺酰基苯甲酰胺

[0926]



[0927] 将 818mg 在 13mL 水中的亚硝酸钠逐滴加入 0°C 的 2g 4-氨基-2-氯苯甲酸甲酯在 5mL HCl 和 15mL AcOH 中的溶液中。将反应物从冰浴中移出,并在室温下搅拌 15 分钟。同时将 460mg 氯化铜 II 二水合物在 1mL 水中的溶液加入 0°C 的二氧化硫气体在 10mL AcOH 中的饱和溶液中。将含有氯化铜的冷溶液和二氧化硫气体缓慢加入再次冷却的含有亚硝酸钠的起始溶液中。将反应物暖至室温,并搅拌直至不再有气体生成。将反应物滤过硅藻土,倾入含有搅拌的冰水的烧杯中,直至有黄橙色固体析出。将冰水溶液滤过 Buchner 漏斗收集 2-氯-4-(氯磺酰基)苯甲酸甲酯沉淀,并真空干燥 24 小时。将 1g 2-氯-4-(氯磺酰基)苯甲酸甲酯加入 2mL 2M 于 MeOH 中的氨溶液和 970 μ L DIPEA 在 5mL MeOH 中的溶液中。当反应完成时,将反应物浓缩,用饱和碳酸氢盐溶液萃取,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到 2-氯-4-氨磺酰基苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 777mg 2-氯-4-氨磺酰基苯甲酸甲酯水解,得到粗 2-氯-4-氨磺酰基苯甲酸。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 91mg 粗 2-氯-4-氨磺酰基苯甲酸偶联。将粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-氨磺酰基苯甲酰胺。MS(Q1) 422 (M)⁺。

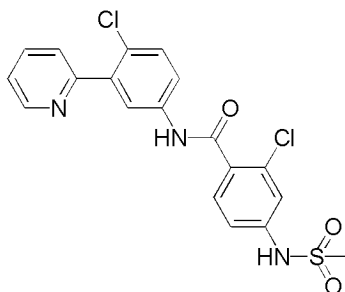
[0928] 实施例 212 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(哌啶-4-基甲基)苯甲酰胺
[0929]



[0930] 通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 125mg 4-((1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)甲基)苯甲酸偶联。将粗产物用在二噁烷中的 4N HCl 处理,蒸发并经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(哌啶-4-基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1) 406.1 (M)⁺。

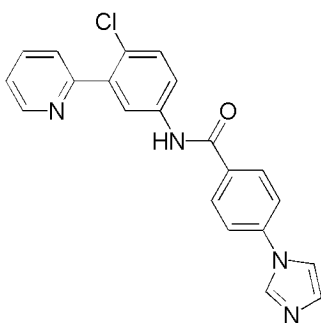
[0931] 实施例 213 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰氨基)苯甲酰胺

[0932]



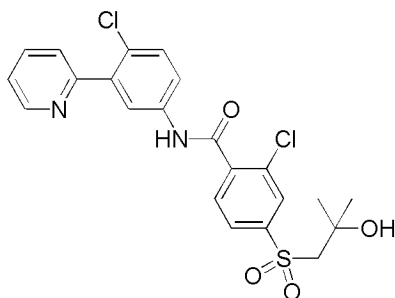
[0933] 通过方法 M 使 4.2g 2-氯-4-(甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯水解。通过方法 G 使 1g 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 1.35g 2-氯-4-(甲基磺酰氨基)苯甲酸偶联。将粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰氨基)苯甲酰胺。MS(Q1) 436.1 (M)⁺。

[0934] 实施例 214 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(1H-咪唑-1-基)苯甲酰胺
[0935]



[0936] 通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 78mg 4-(1H-咪唑-1-基)苯甲酸偶联。将粗产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(1H-咪唑-1-基)苯甲酰胺。MS(Q1)375.3(M)⁺。

[0937] 实施例 215 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基-2-甲基丙基磺酰基)-苯甲酰胺
[0938]

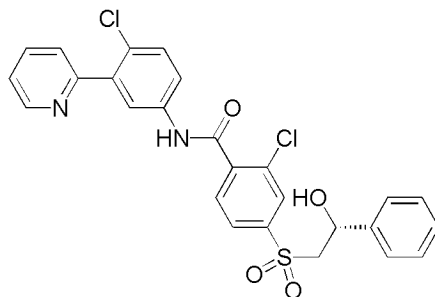


[0939] 将 8g 4-氨基-2-氯苯甲酸甲酯溶于 16mL MeOH、8mL H₂O 和 8mL 浓盐酸中,然后冷却至 0℃。然后在 30 分钟内逐滴加入 3.9g 亚硝酸钠在 15mL H₂O 中的溶液。将反应物在 0℃ 下另外搅拌 1 小时。在 50 ~ 60℃ 下将该冷的重氮化混合物加入 13.8g 乙基黄原酸钾在 10mL H₂O 中的溶液中。将反应物加热至 65℃,保持 2 小时,并用 TLC 监测反应直至完全。将混合物冷却至 25℃,用乙酸乙酯萃取。将合并有机萃取液用盐水洗涤,干燥 (MgSO₄) 并浓缩。经硅胶色谱 (0-10% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化,得到 2-氯-4-(乙氧硫代羰基硫基)(2-chloro-4-ethoxycarbonothioythio) 苯甲酸甲酯。将 2.6g 氢氧化钠在 20mL H₂O 中的溶液加入 5.9g 在 40mL EtOH 中的 2-氯-4-(乙氧硫代羰基硫基) 苯甲酸甲酯中。将反应混合物加热至 70℃,保持 1 小时。反应完成时,将混合物冷却至 25℃,然后加入 10N HCl 酸化至 pH 3。滤出固体,并用水洗涤,得到 2-氯-4-巯基苯甲酸。将 3.8g 在 40mL 5% 硫酸甲醇中的 2-氯-4-巯基苯甲酸在氮气氛下回流 3 小时。浓缩反应混合物后,加入 10mL H₂O,用碳酸氢钠使所得混合物为碱性,并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,干燥 (MgSO₄) 并蒸发,得到 2-氯-4-巯基苯甲酸甲酯。通过方法 S 使 80mg 1,2-二甲基环氧乙烷与 2-氯-4-巯基苯甲酸甲酯反应,得到 2-氯-4-(2-羟基-2-甲基丙基硫基) 苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 190mg 2-氯-4-(2-羟基-2-甲基丙基硫基) 苯甲酸甲酯水解,得到 2-氯-4-(2-羟基-2-甲基丙基硫基) 苯甲酸。通过方法 R 使 160mg 2-氯-4-(2-羟基-2-甲基丙基硫基) 苯甲酸反应,得到 2-氯-4-(2-羟基-2-甲基丙基磺酰基) 苯甲酸。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯胺与 2-氯-4-(2-羟基-2-甲基丙基磺酰基) 苯甲酸偶联。将产物经反相

HPLC 纯化, 得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基-2-甲基丙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 479.1(M)⁺。

[0940] 实施例 216 (R)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基-2-苯基乙基磺酰基)苯甲酰胺

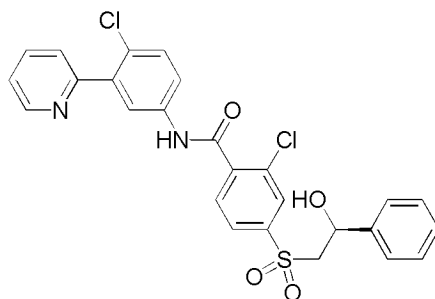
[0941]



[0942] 通过方法 S 使 150mg (R)-氧化苯乙烯与 2-氯-4-巯基苯甲酸甲酯反应, 得到 (R)-2-氯-4-(2-羟基-2-苯基乙硫基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 190mg (R)-2-氯-4-(2-羟基-2-苯基乙硫基)苯甲酸甲酯水解, 得到 (R)-2-氯-4-(2-羟基-2-苯基乙硫基)苯甲酸。通过方法 R 使 170mg (R)-2-氯-4-(2-羟基-2-苯基乙硫基)苯甲酸反应, 得到 (R)-2-氯-4-(2-羟基-2-苯基乙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 (R)-2-氯-4-(2-羟基-2-苯基乙基磺酰基)苯甲酸偶联。将粗产物经反相 HPLC 纯化, 得到 (R)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基-2-苯基乙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 527.2(M)⁺。

[0943] 实施例 217 (S)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基-2-苯基乙基磺酰基)苯甲酰胺

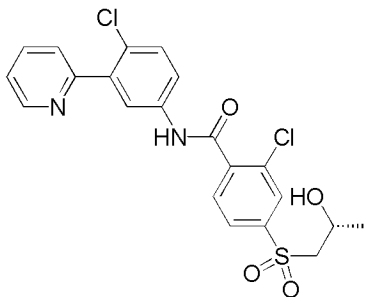
[0944]



[0945] 通过方法 S 使 119mg (S)-氧化苯乙烯与 2-氯-4-巯基苯甲酸甲酯反应, 得到 (S)-2-氯-4-(2-羟基-2-苯基乙硫基)苯甲酸甲酯。通过反应 M 使 230mg (S)-2-氯-4-(2-羟基-2-苯基乙硫基)苯甲酸甲酯水解, 得到 (S)-2-氯-4-(2-羟基-2-苯基乙硫基)苯甲酸。通过反应 R 使 180mg (S)-2-氯-4-(2-羟基-2-苯基乙硫基)苯甲酸反应, 得到 (S)-2-氯-4-(2-羟基-2-苯基乙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 (S)-2-氯-4-(2-羟基-2-苯基乙基磺酰基)苯甲酸偶联。将粗产物经反相 HPLC 纯化, 得到 (S)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基-2-苯基乙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 527.0(M)⁺。

[0946] 实施例 218 (R)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙基磺酰基)-苯甲酰胺

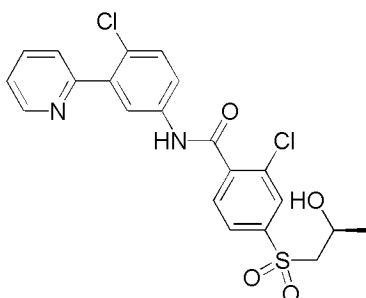
[0947]



[0948] 通过方法 S 使 140mg (R)-环氧丙烷与 2-氯-4-巯基苯甲酸甲酯反应,得到 (R)-2-氯-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 435mg (R)-2-氯-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸甲酯水解,得到 (R)-2-氯-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸。通过方法 R 使 403mg (R)-2-氯-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸反应,得到 (R)-2-氯-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 298mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 (R)-2-氯-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 (R)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)465.1(M)⁺。

[0949] 实施例 219 (S)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙基磺酰基)-苯甲酰胺

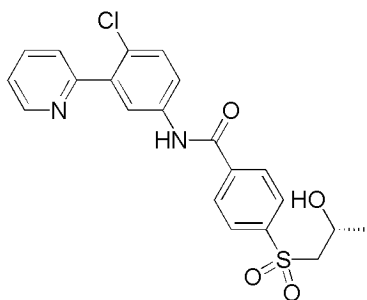
[0950]



[0951] 通过方法 S 使 86mg(S)-环氧丙烷与 2-氯-4-巯基苯甲酸甲酯反应,得到 (S)-2-氯-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 275mg(S)-2-氯-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸甲酯水解,得到 (S)-2-氯-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸。通过方法 R 使 220mg(S)-2-氯-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸反应,得到 (S)-2-氯-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 70mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 (S)-2-氯-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 (S)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)465.0(M)⁺

[0952] 实施例 220 (R)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺

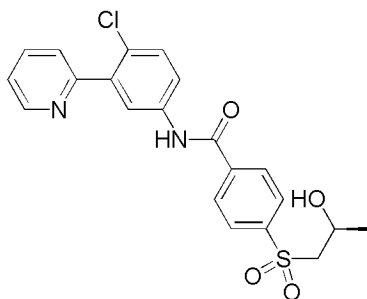
[0953]



[0954] 通过方法 S 使 100mg (R)-环氧丙烷与 4-巯基苯甲酸甲酯反应,得到 (R)-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸甲酯。通过方法 R 使 169mg (R)-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸甲酯反应,得到 (R)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 179mg (R)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸甲酯水解,得到 (R)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 45mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 (R)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 (R)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 431.2(M)⁺。

[0955] 实施例 221 (S)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺

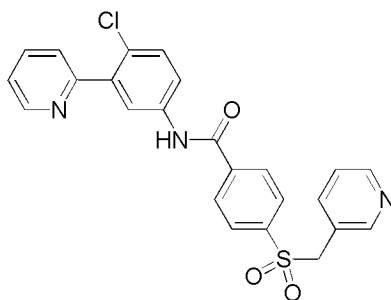
[0956]



[0957] 通过方法 S 使 150mg (S)-环氧丙烷与 4-巯基苯甲酸甲酯反应,得到 (S)-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸甲酯。通过方法 R 使 650mg (S)-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸甲酯反应,得到 (S)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 350mg (S)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸甲酯水解,得到 (S)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 45mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 (S)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 (S)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 431.3(M)⁺。

[0958] 实施例 222 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(吡啶-3-基甲基磺酰基)苯甲酰胺

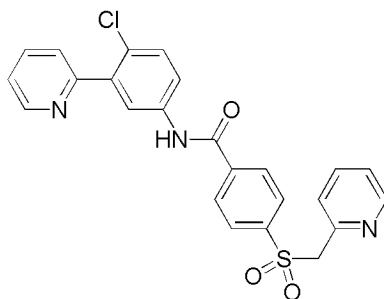
[0959]



[0960] 通过方法 Q 使 1g 氢溴酸 3-(溴甲基)吡啶与 4-巯基苯甲酸甲酯反应,得到 4-(吡啶-3-基甲基硫基)苯甲酸甲酯。通过方法 R 使 980mg 4-(吡啶-3-基甲基硫基)苯甲酸甲酯反应,得到 4-(吡啶-3-基甲基磺酰基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 760mg 4-(吡啶-3-基甲基磺酰基)苯甲酸甲酯水解,得到 4-(吡啶-3-基甲基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(吡啶-3-基甲基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(吡啶-3-基甲基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 464.1(M)⁺。

[0961] 实施例 223 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(吡啶-2-基甲基磺酰基)苯甲酰胺

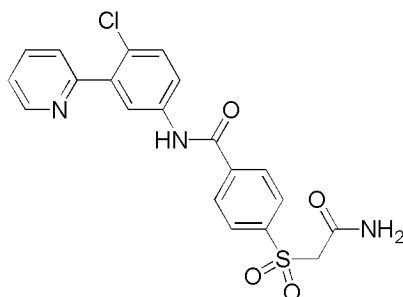
[0962]



[0963] 通过方法 Q 使 1g 氢溴酸 2-(溴甲基)吡啶与 4-巯基苯甲酸甲酯反应,得到 4-(吡啶-2-基甲基硫基)苯甲酸甲酯。通过方法 R 使 500mg 4-(吡啶-2-基甲基硫基)苯甲酸甲酯反应,得到 4-(吡啶-2-基甲基磺酰基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 470mg 4-(吡啶-2-基甲基磺酰基)苯甲酸甲酯水解,得到 4-(吡啶-2-基甲基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 70mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(吡啶-2-基甲基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(吡啶-2-基甲基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 464.1(M)⁺。

[0964] 实施例 224 4-(2-氨基-2-氧代乙基磺酰基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

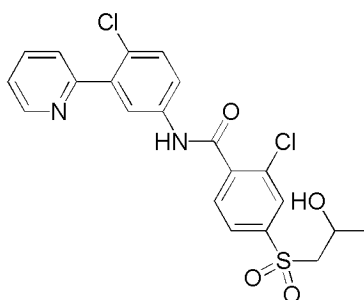
[0965]



[0966] 通过方法 Q 使 2.5g 2-溴乙酰胺与 4-巯基苯甲酸甲酯反应,得到 4-(2-氨基-2-氧代乙硫基)苯甲酸甲酯。通过方法 R 使 2.6g 4-(2-氨基-2-氧代乙硫基)苯甲酸甲酯反应,得到 4-(2-氨基-2-氧代乙基磺酰基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 1g 4-(2-氨基-2-氧代乙基磺酰基)苯甲酸甲酯水解,得到 4-(2-氨基-2-氧代乙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 150mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(2-氨基-2-氧代乙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 4-(2-氨基-2-氧代乙基磺酰基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1) 430.2(M)⁺。

[0967] 实施例 225 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺

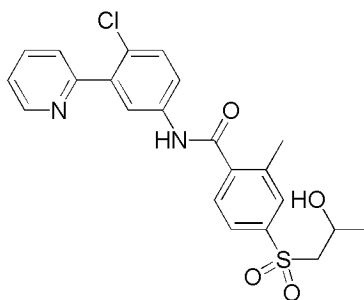
[0968]



[0969] 通过方法 Q 使 2g 2-氯-4-氟苄腈与 1-巯基-2-丙醇反应,得到 2-氯-4-(2-羟基丙硫基)苄腈。通过方法 T 使 2.5g 2-氯-4-(2-羟基丙硫基)苄腈反应,得到 2-氯-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸。通过方法 R 使 2.1g 2-氯-4-(2-羟基丙硫基)苯甲酸反应,得到 2-氯-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 70mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-氯-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 465.2(M)⁺。

[0970] 实施例 226 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙基磺酰基)-2-甲基苯甲酰胺

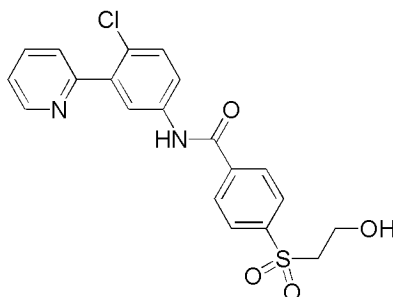
[0971]



[0972] 通过方法 Q 使 2g 4-溴-2-甲基苄腈与 1-巯基-2-丙醇反应,得到 4-(2-羟基丙硫基)-2-甲基苄腈。通过方法 T 使 950mg 4-(2-羟基丙硫基)-2-甲基苄腈反应,得到 4-(2-羟基丙硫基)-2-甲基苯甲酸。通过方法 R 使 1.0g 4-(2-羟基丙硫基)-2-甲基苯甲酸反应,得到 4-(2-羟基丙基磺酰基)-2-甲基苯甲酸。通过方法 G 使 100mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(2-羟基丙基磺酰基)-2-甲基苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基丙基磺酰基)-2-甲基苯甲酰胺。MS(Q1) 445.3(M)⁺。

[0973] 实施例 227 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基乙基磺酰基)苯甲酰胺

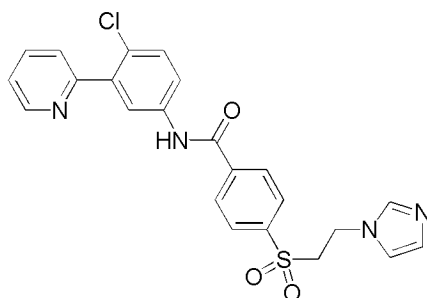
[0974]



[0975] 在方法 Q 中使用 5g 4-氟苄腈与 2-巯基乙醇,得到 4-(2-羟基乙硫基)苄腈。通过方法 T 使 900mg 4-(2-羟基乙硫基)苄腈反应,得到 4-(2-羟基乙硫基)苯甲酸。通过方法 R 使 1.0g 4-(2-羟基乙硫基)苯甲酸反应,得到 4-(2-羟基乙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 80mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(2-羟基乙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基乙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 417.0(M)⁺。

[0976] 实施例 228 4-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基磺酰基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

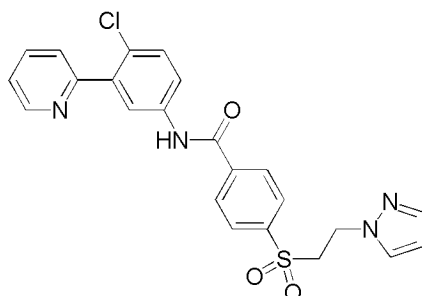
[0977]



[0978] 通过方法 R 使 4g 4-(2-羟基乙硫基)苄腈反应,得到 4-(2-羟基乙基磺酰基)苄腈。将 3.0g 三苯基膦加入 0℃的在二氯甲烷中的 2g 4-(2-羟基乙基磺酰基)苄腈和 4.7g 四溴化碳中。将反应混合物暖至室温,搅拌 1 小时。用二氯甲烷稀释混合物,用水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发。经硅胶色谱(0-70%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到 4-(2-溴乙基磺酰基)苄腈。在方法 P 中使用 250mg 4-(2-溴乙基磺酰基)苄腈和咪唑,得到 4-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基磺酰基)苄腈。通过方法 T 使 300mg 4-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基磺酰基)苄腈反应,得到 4-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 4-(2-(1H-咪唑-1-基)乙基磺酰基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1)467.1(M)⁺。

[0979] 实施例 229 4-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基磺酰基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

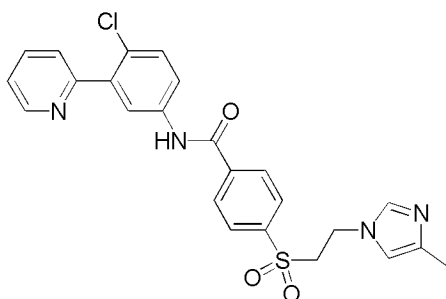
[0980]



[0981] 在方法 P 中使用 250mg 4-(2-溴乙基磺酰基)苄腈和吡唑,得到 4-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基磺酰基)苄腈。通过方法 T 使 300mg 4-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基磺酰基)苄腈反应,得到 4-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 4-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基磺酰基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1)467.0(M)⁺。

[0982] 实施例 230 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基磺酰基)苯甲酰胺

[0983]

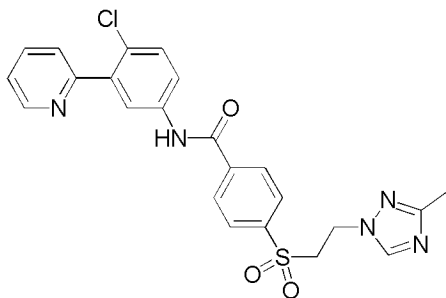


[0984] 在方法 P 中使用 270mg 4-(2-溴乙基磺酰基)苄腈和 4-甲基咪唑,得到 4-(2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基磺酰基)苄腈。通过方法 T 使 320mg 4-(2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基磺酰基)苄腈反应,得到 4-(2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基磺酰基)苯甲酸。

[0985] 通过方法 G 使 70mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 481.0(M)⁺。

[0986] 实施例 231 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基磺酰基)苯甲酰胺

[0987]

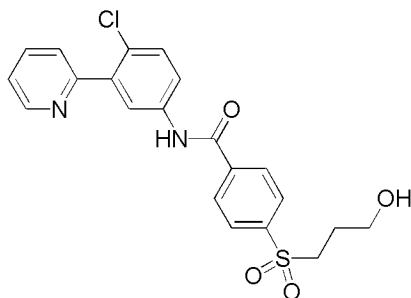


[0988] 向 10g 氨基硫脲在 100mL 吡啶中的搅拌混悬液中缓慢加入 0°C 的 7.8ml 乙酰氯。在整个加入过程中保持该温度 (0°C -4°C)。将反应混合物暖至室温,搅拌 16 小时。蒸发得到 1-乙酰基氨基硫脲。将粗 1-乙酰基氨基硫脲溶于 70mL MeOH 和 12g 甲醇钠中,并回流 10 小时。除去溶剂,将残余物溶于水中,然后加入 1N HCl 酸化至 pH 2。将所得固体滤出,并用水洗涤,得到 3-甲基-1,2,4-三唑-5-硫醇。将 1g 3-甲基-1,2,4-三唑-5-硫醇加入 0°C 的 61mg 亚硝酸钠在 3ml 硝酸和 6mL H₂O 中的溶液中。在 0°C 下将反应混合物搅拌 1 小时,用饱和碳酸钠溶液碱化,并浓缩。将残余物溶于 MeOH 并过滤。将滤液蒸发,得到 3-甲基-1,2,4-三唑。在方法 P 中使用 230mg 4-(2-溴乙基磺酰基)苄胺和 3-甲基-1,2,4-三唑,得到 4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基磺酰基)苄胺。通过方法 T 使 310mg 4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基磺酰基)苄胺反应,得到 4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基磺酰基)苯甲酸。

[0989] 通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 482.1(M)⁺。

[0990] 实施例 232 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(3-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺

[0991]

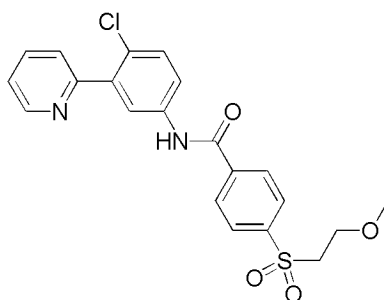


[0992] 在方法 Q 中使用 5g 4-氟苄胺和 3-巯基-1-丙醇,得到 4-(3-羟基丙硫基)苄胺。

通过方法 T 使 1.8g 4-(3-羟基丙硫基)苄腈反应,得到 4-(3-羟基丙硫基)苯甲酸。通过方法 R 使 1.2g 4-(3-羟基丙硫基)苯甲酸反应,得到 4-(3-羟基丙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 50mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(3-羟基丙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(3-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)431.3(M)⁺。

[0993] 实施例 233 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺

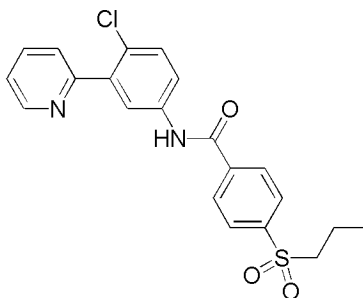
[0994]



[0995] 将 500mg 4-巯基苯甲酸甲酯、1.6g 碳酸钾、1.2g 2-溴乙基甲基醚和 329mg 四丁基碘化铵在 10mL 丙酮中的混合物回流 16 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤并浓缩。经硅胶色谱(0-50%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到 4-(2-甲氧基乙硫基)苯甲酸酯。通过方法 R 使 240mg 4-(2-甲氧基乙硫基)苯甲酸酯反应,得到 4-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酸酯。通过方法 M 使 120mg 4-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酸酯水解,得到 4-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 50mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-甲氧基乙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)431.0(M)⁺。

[0996] 实施例 234 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(丙基磺酰基)苯甲酰胺

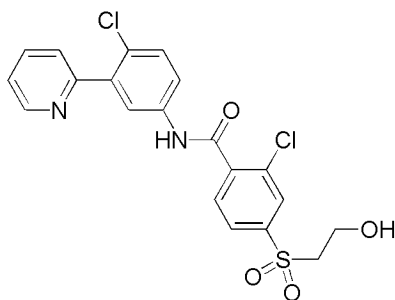
[0997]



[0998] 在方法 Q 中使用 1g 4-氟苄腈和 1-丙烷硫醇,得到 4-(丙硫基)苄腈。通过方法 T 使 860mg 4-(丙硫基)苄腈反应,得到 4-(丙硫基)苯甲酸。通过方法 R 使 700mg 4-(丙硫基)苯甲酸反应,得到 4-(丙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(丙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(丙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)415.0(M)⁺。

[0999] 实施例 235 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基乙基磺酰基)苯甲酰胺

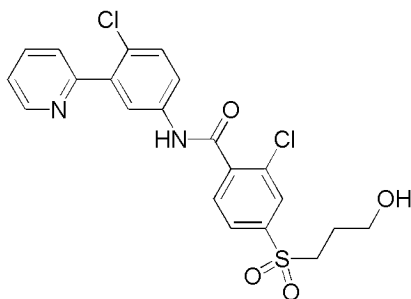
[1000]



[1001] 在方法 Q 中使用 4g 2-氯-4-氟苄腈和 2-巯基乙醇, 得到 2-氯-4-(2-羟基乙硫基)苄腈。通过方法 T 使 1g 2-氯-4-(2-羟基乙硫基)苄腈反应, 得到 2-氯-4-(2-羟基乙硫基)苯甲酸。通过方法 R 使 1g 2-氯-4-(2-羟基乙硫基)苯甲酸反应, 得到 2-氯-4-(2-羟基乙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 50mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-氯-4-(2-羟基乙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化, 得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-羟基乙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 451.0 (M)⁺。

[1002] 实施例 236 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(3-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺

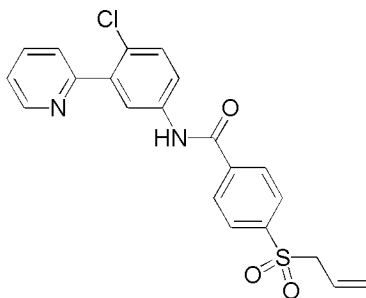
[1003]



[1004] 在方法 Q 中使用 4g 2-氯-4-氟苄腈和 3-巯基-1-丙醇, 得到 2-氯-4-(3-羟基丙硫基)苄腈。通过方法 T 使 1g 2-氯-4-(3-羟基丙硫基)苄腈反应, 得到 2-氯-4-(3-羟基丙硫基)苯甲酸。通过方法 R 使 1.2g 2-氯-4-(3-羟基丙硫基)苯甲酸反应, 得到 2-氯-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-氯-4-(2-羟基丙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化, 得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(3-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1) 465.0 (M)⁺。

[1005] 实施例 237 4-(烯丙基磺酰基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

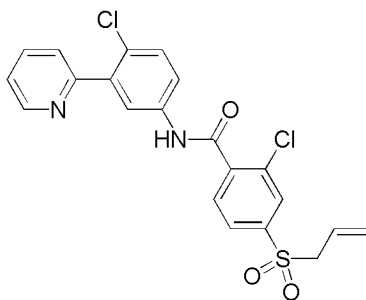
[1006]



[1007] 通过方法 R 使 7.3g 4-(3-羟基丙基磺酰基)苄腈反应,得到 4-(3-羟基丙基磺酰基)苄腈。将 1.9g NBS 加入 0°C 的 2g 4-(3-羟基丙基磺酰基)苄腈和 2.8g 三苯基膦在 10mL 二氯甲烷中的溶液中。将反应混合物在 0~5°C 下搅拌 1 小时。将混合物用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发。经硅胶色谱(10-70%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到 4-(3-溴丙基磺酰基)苄腈。通过方法 T 使 300mg 4-(3-溴丙基磺酰基)苄腈反应,得到 4-(烯丙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 40mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(烯丙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 4-(烯丙基磺酰基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1)413.2(M)⁺。

[1008] 实施例 238 4-(烯丙基磺酰基)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

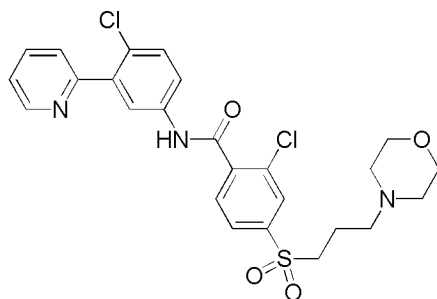
[1009]



[1010] 将 115mg NBS 加入 0 °C 的 200mg 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(3-羟基丙基磺酰基)苯甲酰胺和 169mg 三苯基膦在 3mL 二氯甲烷中的溶液中。将反应混合物在 0~5°C 下搅拌 1 小时。将混合物用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发。经制备 TLC 板(60%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到 4-(3-溴丙基磺酰基)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。将在 0.5mL DMF 中的 60mg 4-(3-溴丙基磺酰基)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺和 111mg 碳酸铯在密封的微波反应器中加热至 100°C,保持 20 分钟。将反应混合物蒸发,产物经反相 HPLC 纯化,得到 4-(烯丙基磺酰基)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1)448.0(M)⁺。

[1011] 实施例 239 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(3-吗啉代丙基磺酰基)苯甲酰胺

[1012]

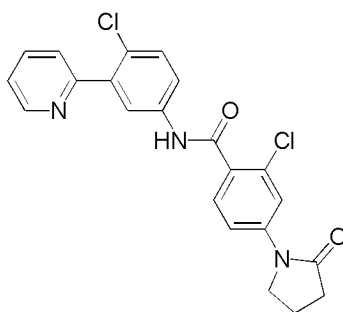


[1013] 在方法 P 中使用 120mg 4-(3-溴丙基磺酰基)-2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺和吗啉,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(3-吗啉代丙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)534.0(M)⁺。

[1014] 实施例 240 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)

苯甲酰胺

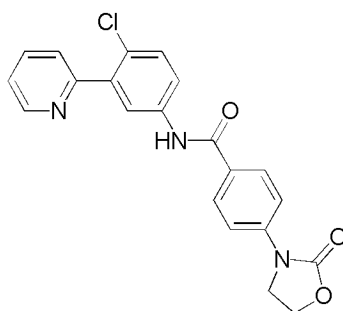
[1015]



[1016] 在密封的微波反应器中将在 5mL DMF 中的 500mg 2-氯-4-氟苜睛、821mg 2-吡咯烷酮和 3g 碳酸铯混合物加热至 100℃, 保持 15 分钟。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发。经硅胶色谱 (20-80% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 2-氯-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苜睛。通过方法 T 使 890mg 2-氯-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苜睛反应, 得到 2-氯-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯甲酸。通过方法 G 使 80mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-氯-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化, 得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯甲酰胺。MS(Q1) 426. 2(M)⁺。

[1017] 实施例 241 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯甲酰胺

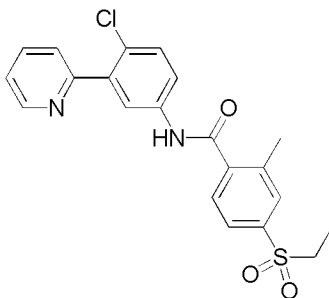
[1018]



[1019] 在密封的微波反应器中将 1g 4-碘苯甲酸甲酯、399mg 2-噁唑烷酮、1. 1g 碳酸钾、34mg N,N'-二甲基乙二胺和 73mg 碘化铜在 10mL 甲苯中的混合物加热至 150℃, 保持 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发。经硅胶色谱 (20-70% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 530mg 4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯甲酸甲酯水解, 得到 4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯甲酸。通过方法 G 使 70mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯甲酰胺。MS(Q1) 394. 2(M)⁺。

[1020] 实施例 242 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(乙基磺酰基)-2-甲基苯甲酰胺

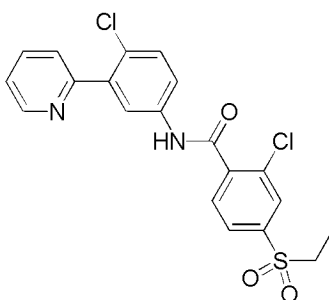
[1021]



[1022] 在方法 Q 中使用 4g 4-溴-2-甲基苄腈和乙硫醇,得到 4-(乙硫基)-2-甲基苄腈。通过方法 R 使 2g 4-(乙硫基)-2-甲基苄腈反应,得到 4-(乙基磺酰基)-2-甲基苄腈。通过方法 T 使 2.5g 4-(乙基磺酰基)-2-甲基苄腈反应,得到 4-(乙基磺酰基)-2-甲基苯甲酸。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(乙基磺酰基)-2-甲基苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(乙基磺酰基)-2-甲基苯甲酰胺。MS(Q1)415.0(M)⁺。

[1023] 实施例 243 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(乙基磺酰基)苯甲酰胺

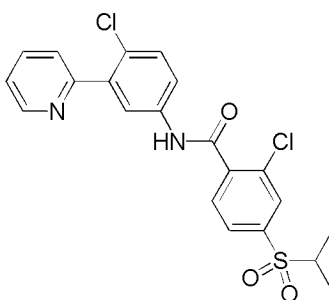
[1024]



[1025] 在方法 Q 中使用 4g 2-氯-4-氟苄腈和乙硫醇,得到 2-氯-4-(乙硫基)苄腈。通过方法 T 使 2g 2-氯-4-(乙硫基)苄腈反应,得到 2-氯-4-(乙硫基)苯甲酸。通过方法 R 使 1.5g 2-氯-4-(乙硫基)苯甲酸反应,得到 2-氯-4-(乙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-氯-4-(乙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(乙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)435.1(M)⁺。

[1026] 实施例 244 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(异丙基磺酰基)苯甲酰胺

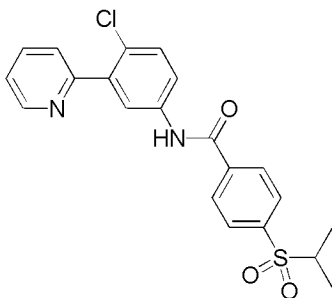
[1027]



[1028] 在方法 Q 中使用 2g 2-氯-4-氟苄腈和 2-丙烷硫醇,得到 2-氯-4-(异丙基硫基)

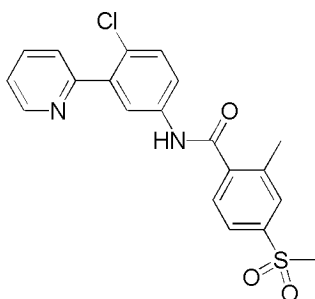
苄腈。通过方法 T 使 1.6g 2-氯-4-(异丙硫基)苄腈反应,得到 2-氯-4-(异丙硫基)苯甲酸。通过方法 R 使 1g 2-氯-4-(异丙硫基)苯甲酸反应,得到 2-氯-4-(异丙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-氯-4-(异丙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(异丙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)449.1(M)⁺。

[1029] 实施例 245 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(异丙基磺酰基)苯甲酰胺
[1030]



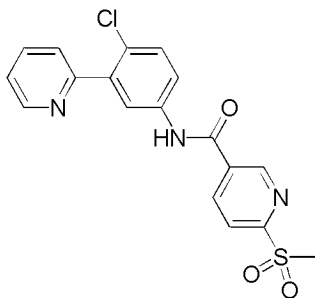
[1031] 在方法 Q 中使用 2g 4-氟苄腈和 2-丙烷硫醇,得到 4-(异丙硫基)苄腈。通过方法 T 使 900mg 4-(异丙硫基)苄腈反应,得到 4-(异丙硫基)苯甲酸。通过方法 R 使 730mg 4-(异丙硫基)苯甲酸反应,得到 4-(异丙基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 75mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-(异丙基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(异丙基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)415.0(M)

[1032] 实施例 246 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺
[1033]



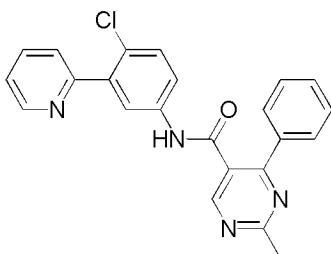
[1034] 将在 3mL DMF 中的 500mg 4-溴-2-甲基苄腈和 268mg 甲硫醇钠溶液搅拌 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发,得到 2-甲基-4-(甲硫基)苄腈。通过方法 T 使 400mg 2-甲基-4-(甲硫基)苄腈反应,得到 2-甲基-4-(甲硫基)苯甲酸。通过方法 R 使 430mg 2-甲基-4-(甲硫基)苯甲酸反应,得到 2-甲基-4-(甲基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-甲基-4-(甲基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)401.0(M)⁺。

[1035] 实施例 247 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(甲基磺酰基)烟酰胺
[1036]



[1037] 通过方法 O 使 1g 6-氯烟酸甲酯反应,得到 6-(甲基磺酰基)烟酸甲酯。通过方法 M 使 1g 6-(甲基磺酰基)烟酸甲酯水解,得到 6-(甲基磺酰基)烟酸。通过方法 G 使 100mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 6-(甲基磺酰基)烟酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(甲基磺酰基)烟酰胺。MS(Q1)388.1(M)⁺。

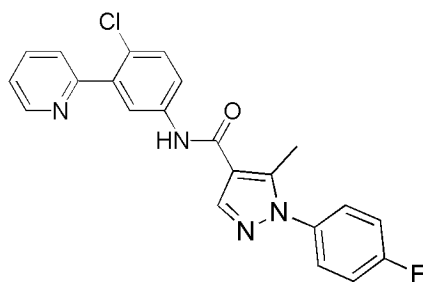
[1038] 实施例 248 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-4-苯基嘧啶-5-甲酰胺
[1039]



[1040] 通过方法 G 使 50mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 4-甲基-2-苯基-5-嘧啶羧酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-4-苯基嘧啶-5-甲酰胺。MS(Q1)401.1(M)⁺。

[1041] 实施例 249 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-吡啶-4-甲酰胺

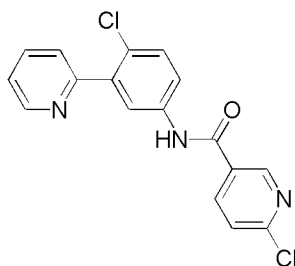
[1042]



[1043] 通过方法 G 使 50mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 1-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-吡啶-4-羧酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-吡啶-4-甲酰胺。MS(Q1)407.0(M)⁺。

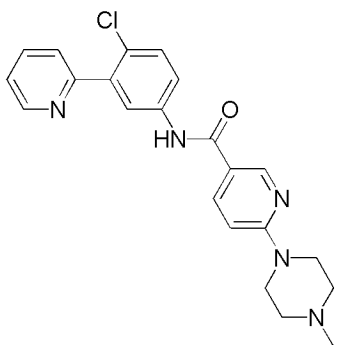
[1044] 实施例 250 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺

[1045]



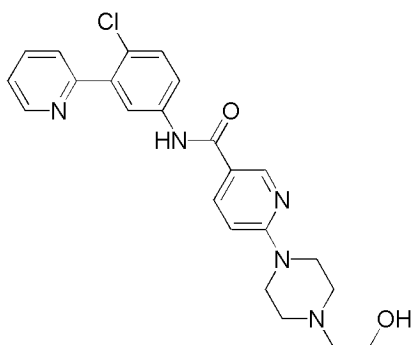
[1046] 将在 10mL 二氯甲烷中的 450mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺、427mg 6-氯烟酰氯和 1.9g PS-DIEA 混合物在摇床上震荡 3 小时。将反应混合物过滤,用二氯甲烷洗涤。将滤液浓缩,得到 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺。MS(Q1)344.2(M)⁺。

[1047] 实施例 251 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-乙基哌嗪-1-基)烟酰胺
[1048]



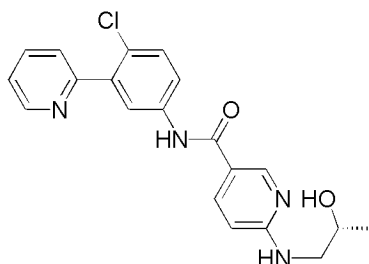
[1049] 使用在 0.5mL BuOH 中的 50mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺和 93 μL 1-乙基哌嗪进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-乙基哌嗪-1-基)烟酰胺。MS(Q1)422.0(M)⁺。

[1050] 实施例 252 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)烟酰胺
[1051]



[1052] 使用在 0.5mL BuOH 中的 50mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺和 90 μL 1-(2-羟基乙基)哌嗪进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)烟酰胺。MS(Q1)438.0(M)⁺。

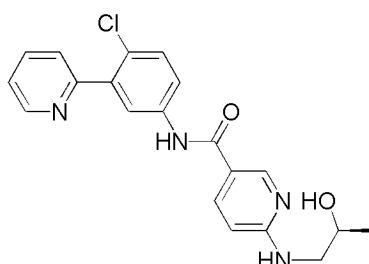
[1053] 实施例 253 (R)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(2-羟基丙基氨基)烟酰胺
[1054]



[1055] 使用在 0.5mL BuOH 中的 50mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺和 57 μ L R-1-氨基-2-丙醇进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 (R)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(2-羟基丙基氨基)烟酰胺。MS(Q1)383.4(M)⁺。

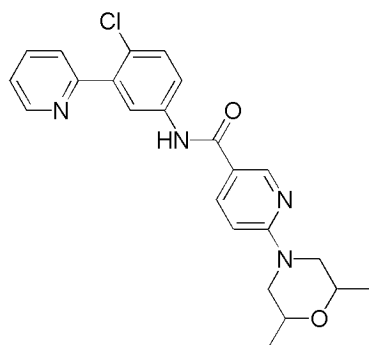
[1056] 实施例 254 (S)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(2-羟基丙基氨基)烟酰胺

[1057]



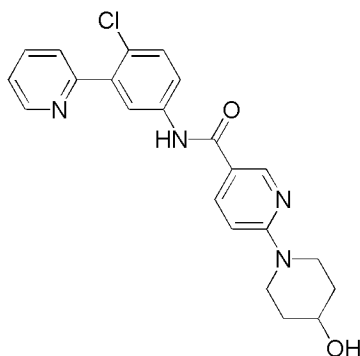
[1058] 使用在 0.5mL BuOH 中的 50mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺和 57 μ L S-1-氨基-2-丙醇进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 (S)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(2-羟基丙基氨基)烟酰胺。MS(Q1)383.4(M)⁺。

[1059] 实施例 255 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(2,6-二甲基吗啉代)烟酰胺
[1060]



[1061] 使用在 0.5mL BuOH 中的 50mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺和 90 μ L 2,6-二甲基吗啉进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(2,6-二甲基吗啉代)烟酰胺。MS(Q1)423.4(M)⁺。

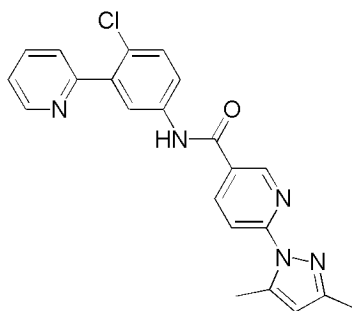
[1062] 实施例 256 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-羟基哌啶-1-基)烟酰胺
[1063]



[1064] 使用在 0.5mL BuOH 中的 50mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺和 74mg 4-羟基哌啶进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-羟基哌啶-1-基)烟酰胺。MS(Q1)409.3(M)⁺。

[1065] 实施例 257 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)烟酰胺

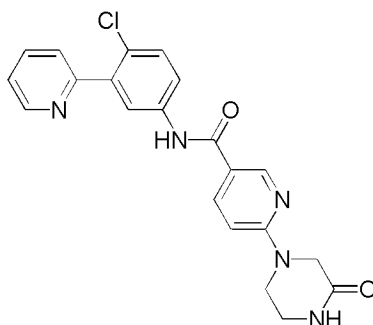
[1066]



[1067] 将 21mg 氢氧化钠加入 84mg 3,5-二甲基吡唑在 2mL DMF 中的溶液中。将反应混合物搅拌 10 分钟,然后加入 100mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺。将反应物加热至 140°C,保持 16 小时。用甲醇终止混合物反应并蒸发。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)烟酰胺。MS(Q1)404.3(M)⁺。

[1068] 实施例 258 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(3-氧代哌啶-1-基)烟酰胺

[1069]

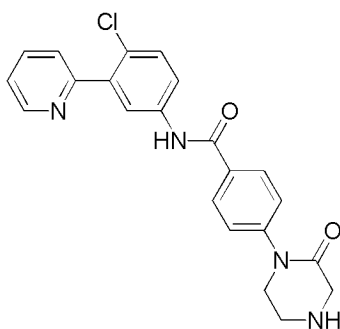


[1070] 使用在 0.5mL BuOH 中的 50mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)烟酰胺和 29mg 哌嗪-2-酮进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(3-氧代哌啶-1-基)烟酰胺。MS(Q1)408.3(M)⁺。

[1071] 实施例 259 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-氧代哌嗪-1-基)苯甲酰

胺

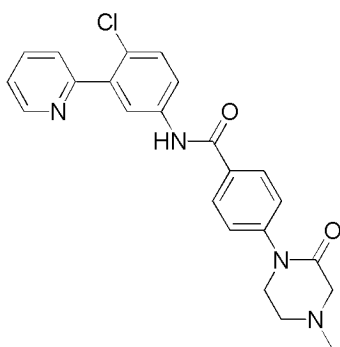
[1072]



[1073] 在密封的微波反应器中将在10mL 甲苯中的1g 4-碘苯甲酸甲酯、920mg 4-Boc-哌嗪酮、1.1g 碳酸钾、32mg N,N'-二甲基乙二胺和70mg 碘化铜混合物加热至150℃,保持3小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发。经硅胶色谱(20-80% 乙酸乙酯/己烷)纯化,得到4-(4-(甲氧羰基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯。通过方法M使500mg 4-(4-(甲氧羰基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯水解,得到4-(4-(叔丁氧羰基)-2-氧代哌嗪-1-基)苯甲酸。通过方法G使100mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与4-(4-(叔丁氧羰基)-2-氧代哌嗪-1-基)苯甲酸偶联。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用0.1N 氢氧化钠和盐水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发,得到4-(4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯。将300mg 粗4-(4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯用含有微量水的TFA(2mL)处理1小时。将反应混合物蒸发,粗产物经反相HPLC纯化,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-氧代哌嗪-1-基)苯甲酰胺。MS(Q1)407.3(M)⁺。

[1074] 实施例260 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯甲酰胺

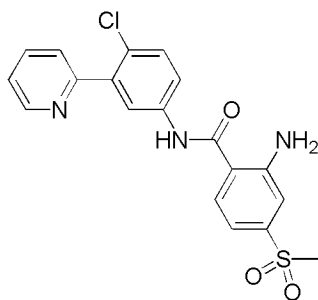
[1075]



[1076] 将120mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(2-氧代哌嗪-1-基)苯甲酰胺溶于2mL DMF中,然后用53mg 低聚甲醛、187mg 三乙酰氧基硼氢化钠和0.2mL AcOH处理。搅拌16小时后,将反应混合物蒸发,粗产物经反相HPLC纯化,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯甲酰胺。MS(Q1)421.3(M)⁺。

[1077] 实施例261 2-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

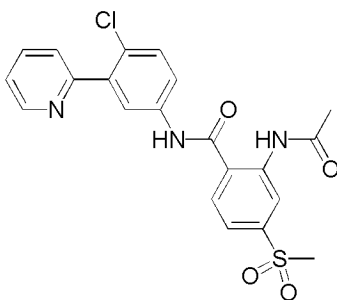
[1078]



[1079] 通过方法 C 使 2.2g 4-(甲基磺酰基)-2-硝基苯甲酸甲酯反应,得到 2-氨基-4-(甲基磺酰基)苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 500mg 2-氨基-4-(甲基磺酰基)苯甲酸甲酯水解,得到 2-氨基-4-(甲基磺酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 100mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-氨基-4-(甲基磺酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)402.0(M)⁺。

[1080] 实施例 262 2-乙酰氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

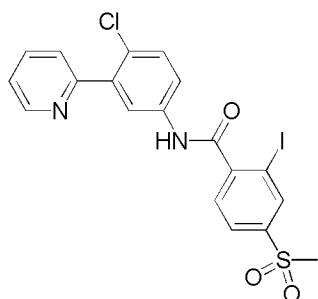
[1081]



[1082] 将 20 μL 乙酰氯加入 0 °C 的 90mg 2-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺在 2mL 吡啶中的溶液中。将反应混合物暖至室温,搅拌 2 小时。用甲醇终止反应物反应,并蒸发。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-乙酰氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺。MS(Q1)444.0(M)⁺。

[1083] 实施例 263 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-碘-4-(甲基磺酰基)苯甲酰胺

[1084]

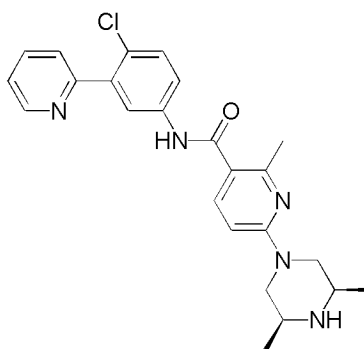


[1085] 将 600mg 2-氨基-4-(甲基磺酰基)苯甲酸甲酯加入 4mL H₂O 和 1mL 浓硫酸溶液中。将溶液冷却至 0 °C,缓慢加入在 1mL H₂O 中的 206mg 亚硝酸钠溶液。将反应混合物搅拌 2 小时,然后在 0 °C 下逐滴加入在 2mL H₂O 中的 782mg 碘化钾溶液。将反应物暖至室温,搅拌 5 小时。将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用饱和 Na₂S₂O₃ 洗涤,干燥 (MgSO₄)

并蒸发。经硅胶色谱 (5-50% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 2-碘-4-(甲基磺酰基) 苯甲酸甲酯。通过方法 M 使 160mg 2-碘-4-(甲基磺酰基) 苯甲酸甲酯水解, 得到 2-碘-4-(甲基磺酰基) 苯甲酸。通过方法 G 使 60mg 4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯胺与 2-碘-4-(甲基磺酰基) 苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯基)-2-碘-4-(甲基磺酰基) 苯甲酰胺。MS(Q1) 513.0 (M)⁺。

[1086] 实施例 264 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯基)-6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-甲基烟酰胺

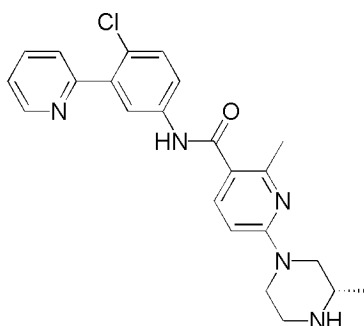
[1087]



[1088] 将化学计算量 (0.04mol) 的丙炔酸甲酯和 3-氨基巴豆酸乙酯加热至 140°C, 保持 1 小时。将 1g 在 4mL DMF 中的粗 (2E,4Z)-4-(1-氨基亚乙基)-5-氧代辛-2-烯酸甲酯在密封的微波反应器中加热至 230°C, 保持 40 分钟。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到粗 6-羟基-2-甲基烟酸乙酯。将 800mg 在 4mL 磷酰氯中的粗 6-羟基-2-甲基烟酸乙酯混合物在密封的微波反应器中加热至 150°C, 保持 15 分钟。将反应混合物倾入冰 / 水中, 用乙醚萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄) 并蒸发。经硅胶色谱 (0-20% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 6-氯-2-甲基烟酸乙酯。通过方法 M 使 400mg 6-氯-2-甲基烟酸乙酯水解, 得到 6-氯-2-甲基烟酸。通过方法 G 使 300mg 4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯胺与 6-氯-2-甲基烟酸偶联。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用 0.1N 氢氧化钠和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发, 得到 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯基)-2-甲基烟酰胺。使用在 1mL BuOH 中的 100mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯基)-2-甲基烟酰胺和 128mg 2,6-二甲基哌嗪进行方法 F。经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯基)-6-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-2-甲基烟酰胺。MS(Q1) 436.3 (M)⁺。

[1089] 实施例 265 (S)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯基)-2-甲基-6-(3-甲基哌嗪-1-基) 烟酰胺

[1090]

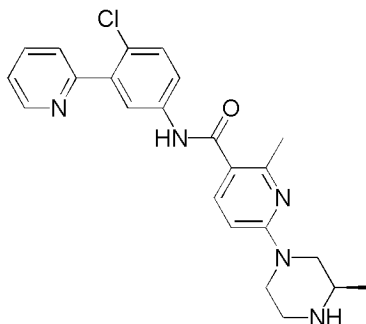


[1091] 使用在 1mL BuOH 中的 100mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基) 苯基)-2-甲基烟

酰胺和 112mg S-(-)-2-甲基哌嗪进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 (S)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(3-甲基哌嗪-1-基)烟酰胺。MS(Q1)422.3(M)⁺。

[1092] 实施例 266 (R)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(3-甲基哌嗪-1-基)烟酰胺

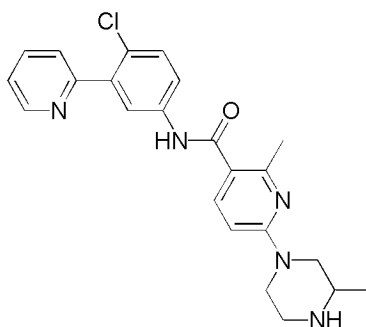
[1093]



[1094] 使用在 1mL BuOH 中的 100mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 112mg R-(+)-2-甲基哌嗪进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 (R)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(3-甲基哌嗪-1-基)烟酰胺。MS(Q1)422.3(M)⁺。

[1095] 实施例 267 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(3-甲基哌嗪-1-基)烟酰胺

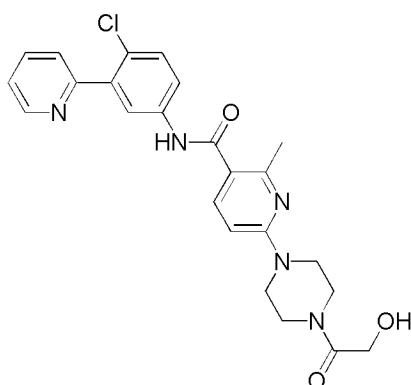
[1096]



[1097] 使用在 1mL BuOH 中的 100mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 112mg 2-甲基哌嗪进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(3-甲基哌嗪-1-基)烟酰胺。MS(Q1)422.3(M)⁺。

[1098] 实施例 268 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-(2-羟基乙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基烟酰胺

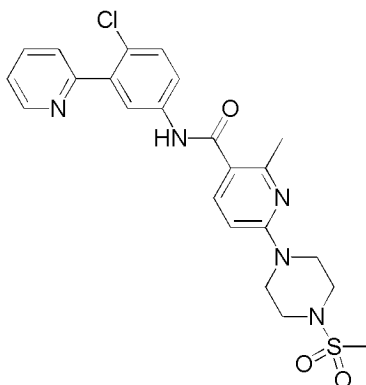
[1099]



[1100] 通过方法G使100mgN-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(哌嗪-1-基)烟酰胺与乙醇酸偶联。将产物经反相HPLC纯化,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-(2-羟基乙酰基)哌嗪-1-基)-2-甲基烟酰胺。MS(Q1)466.3(M)⁺。

[1101] 实施例 269 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)烟酰胺

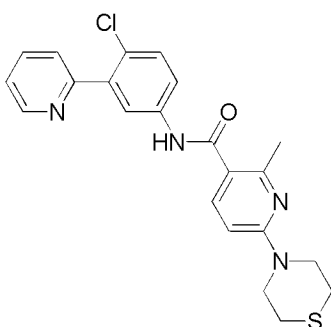
[1102]



[1103] 将1.3mL甲磺酰氯缓慢加入0°C的在6mL二氯甲烷中的2g 1-Boc-哌嗪和1.3mL吡啶溶液中。将反应混合物暖至室温,搅拌2小时,同时用TLC监测。完成时,用二氯甲烷稀释,用水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发。经硅胶色谱(20-100%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。用4N在二噁烷中的HCl处理930mg 4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯2小时。将反应混合物蒸发,得到1-(甲基磺酰基)哌嗪HCl盐。使用在0.5mL BuOH中的50mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺、69mg 1-(甲基磺酰基)哌嗪和DIEPA(1eq)进行方法F。经反相HPLC纯化,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)烟酰胺。MS(Q1)486.3(M)⁺。

[1104] 实施例 270 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-硫代吗啉代烟酰胺

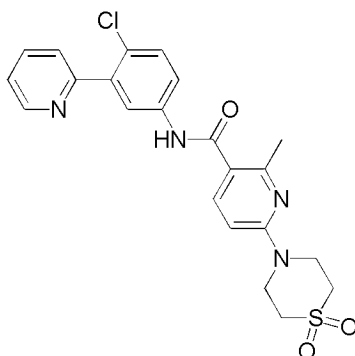
[1105]



[1106] 使用在1mL BuOH中的90mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和78 μL 硫代吗啉进行方法F。经反相HPLC纯化,得到N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-硫代吗啉代烟酰胺。MS(Q1)425.3(M)⁺。

[1107] 实施例 271 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-磺酰基吗啉代烟酰胺

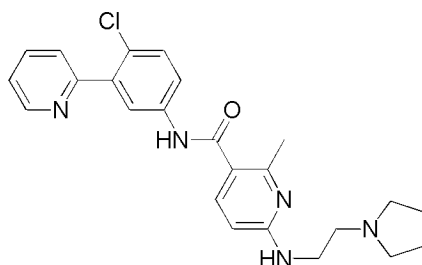
[1108]



[1109] 通过方法 R 使 100mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-硫代吗啉代烟酰胺反应。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-磺酰基吗啉代烟酰胺。MS(Q1) 457.3(M)⁺。

[1110] 实施例 272 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(2-(吡咯烷-1-基)乙基氨基)-烟酰胺

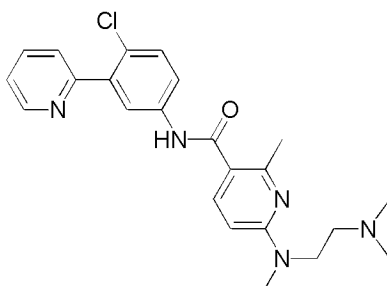
[1111]



[1112] 使用在 1mL BuOH 中的 100mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 70 μL 1-(2-氨基乙基)吡咯烷进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(2-(吡咯烷-1-基)乙基氨基)烟酰胺。MS(Q1) 436.0(M)⁺。

[1113] 实施例 273 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲基烟酰胺

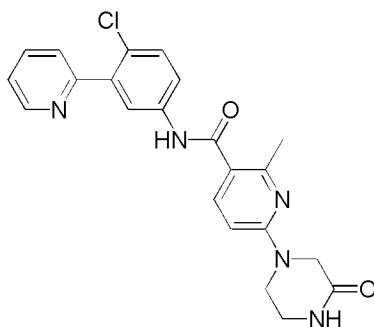
[1114]



[1115] 使用在 0.5mL BuOH 中的 60mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 66 μL N,N,N'-三甲基乙二胺进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲基烟酰胺。MS(Q1) 424.0(M)⁺。

[1116] 实施例 274 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(3-氧代哌嗪-1-基)烟酰胺

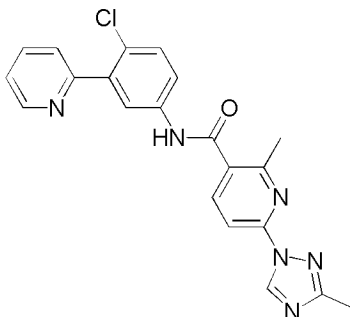
[1117]



[1118] 使用在 1mL BuOH 中的 100mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 84mg 哌嗪-2-酮进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(3-氧代哌嗪-1-基)烟酰胺。MS(Q1)422.3(M)⁺。

[1119] 实施例 275 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)烟酰胺

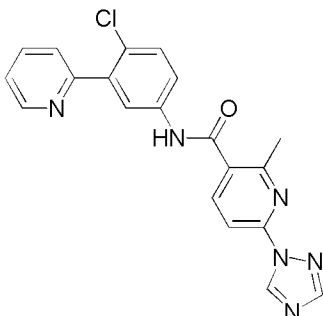
[1120]



[1121] 将在 2mL DMF 中的 57mg 3-甲基-1,2,4-三唑和 16mg 氢化钠混合物搅拌 10 分钟。加入 80mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺。将反应物加热至 140°C,保持 16 小时。用甲醇终止反应混合物反应,并蒸发。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)烟酰胺。MS(Q1)405.3(M)⁺。

[1122] 实施例 276 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)烟酰胺

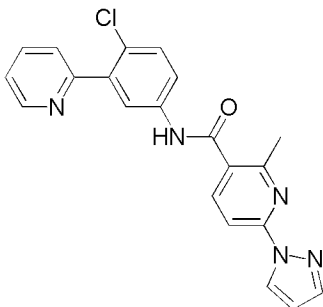
[1123]



[1124] 将在 2mL DMF 中的 41mg 1,2,4-三唑和 14mg 氢化钠混合物搅拌 10 分钟。加入 70mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺。将反应物加热至 140°C,保持 6 小时。用甲醇终止反应混合物反应,并蒸发。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)烟酰胺。MS(Q1)391.4(M)⁺。

[1125] 实施例 277 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)烟酰胺

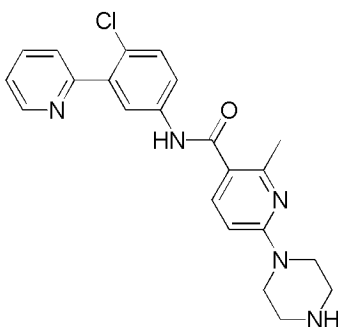
[1126]



[1127] 将在 2mL DMF 中的 52mg 吡唑和 18mg 氯化钠混合物搅拌 10 分钟。加入 90mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺。将反应物加热至 140℃, 保持 5 小时。用甲醇终止反应混合物反应, 并蒸发。经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)烟酰胺。MS(Q1) 390.0(M)⁺。

[1128] 实施例 278 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(哌嗪-1-基)烟酰胺

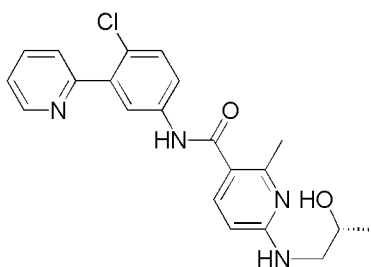
[1129]



[1130] 使用在 1mL BuOH 中的 80mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 209mg 1-Boc-哌嗪进行方法 F。将反应混合物蒸发, 得到 4-(5-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)-6-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。将 150mg 4-(5-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)-6-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯用含有微量水的 TFA(1mL) 处理 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用 0.1N 氢氧化钠和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发。经反相 HPLC 纯化, 得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基-6-(哌嗪-1-基)烟酰胺。MS(Q1) 408.3(M)⁺。

[1131] 实施例 279 (R)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(2-羟基丙基氨基)-2-甲基烟酰胺

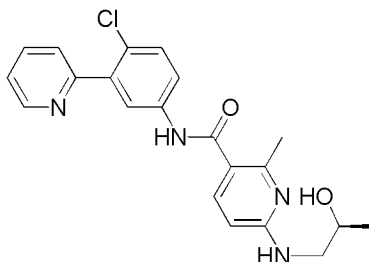
[1132]



[1133] 使用在 0.5mL BuOH 中的 60mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 116 μ L R(-)-1-氨基-2-丙醇进行方法 F。经反相 HPLC 纯化, 得到 (R)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(2-羟基丙基氨基)-2-甲基烟酰胺。MS(Q1) 397.4(M)⁺。

[1134] 实施例 280 (S)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(2-羟基丙基氨基)-2-甲基烟酰胺

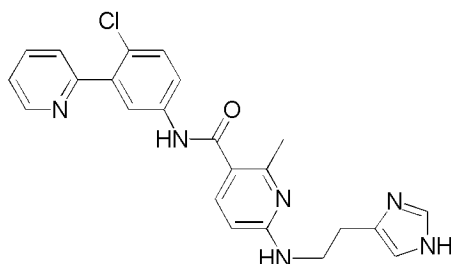
[1135]



[1136] 使用在 0.5mL BuOH 中的 60mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 116 μ L S(+)-1-氨基-2-丙醇进行方法 F。经反相 HPLC 纯化, 得到 (S)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(2-羟基丙基氨基)-2-甲基烟酰胺。MS(Q1) 397.4(M)⁺。

[1137] 实施例 281 6-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺

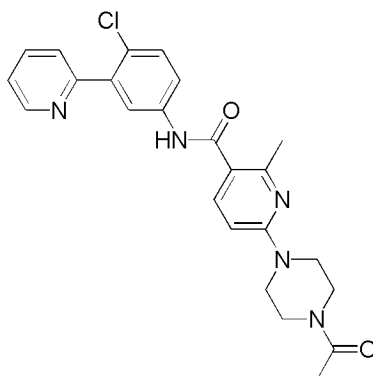
[1138]



[1139] 使用在 0.5mL BuOH 中的 60mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 93mg 组胺进行方法 F。经反相 HPLC 纯化, 得到 6-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺。MS(Q1) 433.0(M)

[1140] 实施例 282 6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺

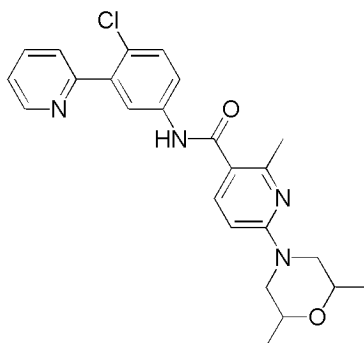
[1141]



[1142] 使用在 0.5mL BuOH 中的 55mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 99mg 1-乙酰基哌嗪进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 6-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺。MS(Q1)450.4(M)⁺。

[1143] 实施例 283 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(2,6-二甲基吗啉代)-2-甲基烟酰胺

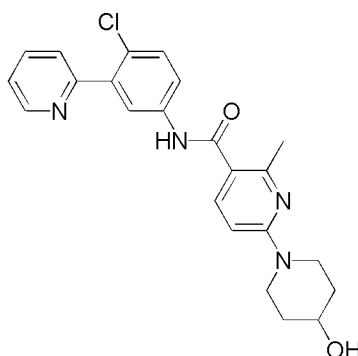
[1144]



[1145] 使用在 0.5mL BuOH 中的 55mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 95mg 2,6-二甲基吗啉进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(2,6-二甲基吗啉代)-2-甲基烟酰胺。MS(Q1)436.2(M)⁺。

[1146] 实施例 284 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基烟酰胺

[1147]

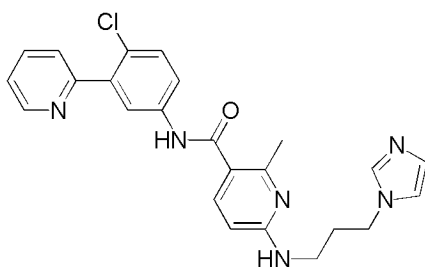


[1148] 使用在 0.5mL BuOH 中的 55mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 78mg 4-氢哌啶进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-甲基烟酰胺。MS(Q1)422.1(M)⁺。

[1149] 实施例 285 6-(3-(1H-咪唑-1-基)丙氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯

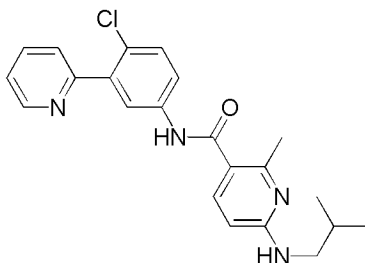
基)-2-甲基烟酰胺

[1150]



[1151] 使用在 0.5mL BuOH 中的 55mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 92 μ L 1-(3-氨基丙基)-咪唑进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 6-(3-(1H-咪唑-1-基)丙氨基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺。MS(Q1) 446.1(M)⁺。

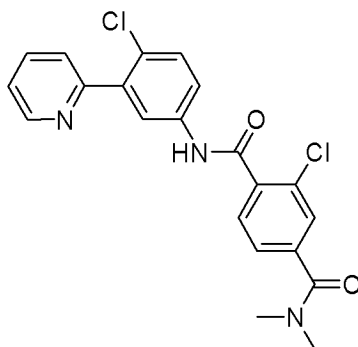
[1152] 实施例 286 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(异丁基氨基)-2-甲基烟酰胺
[1153]



[1154] 使用在 0.5mL BuOH 中的 50mg 6-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-2-甲基烟酰胺和 70 μ L 异丁胺进行方法 F。经反相 HPLC 纯化,得到 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(异丁基氨基)-2-甲基烟酰胺。MS(Q1) 395.4(M)⁺。

[1155] 实施例 287 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴,N⁴-二甲基对苯二甲酰胺

[1156]

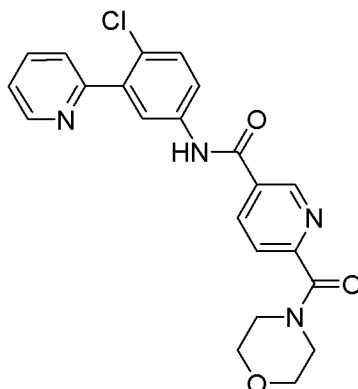


[1157] 通过方法 G 使 290mg 二甲胺盐酸盐与 1g 4-(叔丁氧羰基)-3-氯苯甲酸偶联。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用 0.1N HCl、0.1N NaOH 和盐水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发,得到 2-氯-4-(二甲基氨基甲酰基)苯甲酸叔丁酯。将 1.1g 2-氯-4-(二甲基氨基甲酰基)苯甲酸叔丁酯用含有微量水的 TFA (1mL) 处理 2 小时。蒸发反应混合物,然后加入 0.1N HCl。将所得固体滤出,并用水洗涤,得到 2-氯-4-(二甲基氨基甲酰基)苯甲酸。通过方法 G 使 100mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 2-氯-4-(二甲基氨基甲酰基)苯甲酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N¹-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-N⁴,N⁴-二甲基对

苯二甲酰胺。MS(Q1) 414.1(M)⁺。

[1158] 实施例 288 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(吗啉-4-羰基)烟酰胺

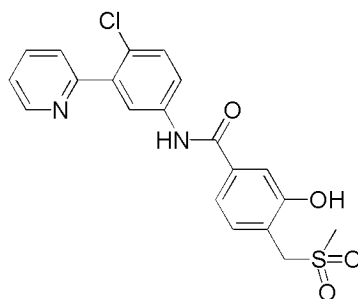
[1159]



[1160] 通过方法 G 使 63mg 吗啉与 120mg 5-(甲氧羰基)吡啶-2-羧酸偶联。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发,得到 6-(吗啉-4-羰基)烟酸甲酯。通过方法 M 使 180mg 6-(吗啉-4-羰基)烟酸甲酯水解,得到 6-(吗啉-4-羰基)烟酸。通过方法 G 使 100mg 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺与 6-(吗啉-4-羰基)烟酸偶联。将产物经反相 HPLC 纯化,得到 2-氯-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-6-(吗啉-4-羰基)烟酰胺。MS(Q1) 423.4(M)⁺。

[1161] 实施例 289 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-羟基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

[1162]

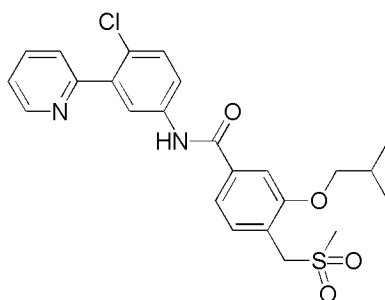


[1163] 将 3-羟基-4-甲基苯甲酸 (6.86g, 45.1mmol) 溶于甲醇 (200ml) 中。加入在 1,4-二噁烷中的 4N HCl (34ml, 0.135mmol HCl), 并将溶液加热至 55°C, 保持 18 小时。在旋转蒸发仪上浓缩溶剂, 然后在水和乙酸乙酯之间分配。含水部分用乙酸乙酯萃取一次, 合并乙酸乙酯萃取液, 并用水洗涤一次、用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 并蒸发, 得到 3-羟基-4-甲基苯甲酸甲酯, 为粗褐色固体 (6.66g), 其未进一步纯化即使用。将 3-羟基-4-甲基苯甲酸甲酯 (6.66g, 40.1mmol) 溶于二氯甲烷 (200ml) 中, 用吡啶 (4.3ml, 60.2mmol) 处理, 并在冰水浴中冷却。逐滴加入乙酰氯 (3.6ml, 50.1mmol)。将溶液暖至室温, 搅拌 18 小时。用 1N HCl 水溶液将溶液洗涤两次、用水洗涤一次、用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 并蒸发, 得到 3-乙酰氧基-4-甲基苯甲酸甲酯, 为粗褐色油状物 (6.93g), 其未进一步纯化即使用。将 3-乙酰氧基-4-甲基苯甲酸甲酯 (6.38g, 30.6mmol) 溶于四氯化碳 (130ml) 中, 用过苯甲酸酐 (benzoic peroxyanhydride, 200mg, 0.83mmol) 和 NBS (5.45g, 30.6mmol) 处理, 然后加热至 85°C, 保持 3 小时。冷却至室温后, 将溶液滤过硅藻土 545, 并蒸发。得到粗黄色固

体,经硅胶闪蒸色谱(5%二氯甲烷/己烷增至35%二氯甲烷/己烷)纯化,得到3-乙酰氧基-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯,为灰白色固体(4.18g)。在方法O中使用3-乙酰氧基-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(2.00g,6.97mmol),得到3-乙酰氧基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酸甲酯,为白色固体(1.67g),未进一步纯化即使用。通过方法M使3-乙酰氧基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酸甲酯(1.67g,5.83mmol)皂化,得到3-羟基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酸(860mg,3.74mmol)溶于1,4-二噁烷(25ml)中,用亚硫酸氯(8ml)和DMF(5滴)处理,然后加热至50℃,保持2小时。将反应物冷却,并蒸发,得到油状物。将油状残余物溶于二氯甲烷(40ml)中,在冰水浴中冷却,逐滴加入在二氯甲烷(30ml)中的4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺(767mg,3.74mmol)进行处理。将反应物搅拌18小时,暖至室温。将反应物用二氯甲烷(40ml)稀释,用水(50ml)剧烈搅拌,同时用1M柠檬酸酸化至pH 6。分离二氯甲烷部分,加入足量甲醇溶解沉淀的固体。将溶液用水洗涤一次、用盐水洗涤一次,用硫酸镁干燥,并蒸发,得到固体,将其用二氯甲烷研磨,过滤,并空气干燥,得到909mg粗产物。一部分(20mg)经反相HPLC纯化,得到16mg纯化的N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-羟基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺,为白色固体;MS(Q1)417(M)⁺。

[1164] 实施例 290 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-异丁氧基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

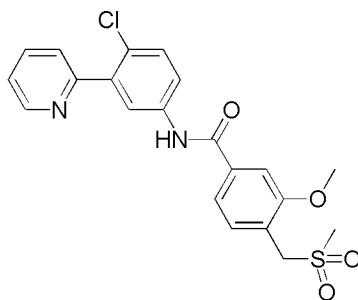
[1165]



[1166] 通过方法U将N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-羟基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺(50mg,0.12mmol)用1-溴-2-甲基丙烷(26μl,0.24mmol)处理,得到19mgN-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-异丁氧基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)473(M)⁺。

[1167] 实施例 291 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-甲氧基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

[1168]

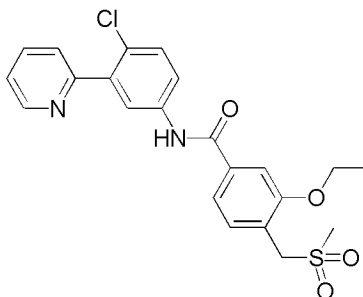


[1169] 通过方法U将N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-羟基-4-(甲基磺酰基甲基)苯

甲酰胺 (50mg, 0.12mmol) 用碘代甲烷 (7.5 μ l, 0.12mmol) 处理, 得到 12mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-甲氧基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1) 431(M)⁺。

[1170] 实施例 292 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-乙氧基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

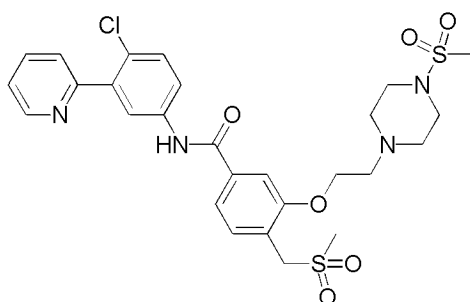
[1171]



[1172] 通过方法 U 将 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-羟基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺 (50mg, 0.12mmol) 用碘代乙烷 (10 μ l, 0.12mmol) 处理, 得到 22mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-乙氧基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1) 445(M)⁺。

[1173] 实施例 293 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-(2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)乙氧基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

[1174]

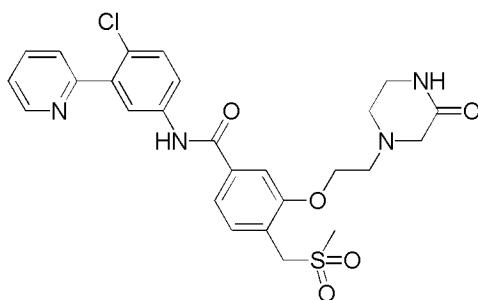


[1175] 将 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-羟基-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺 (1.00g, 2.40mmol) 溶于 DMF (20ml) 中。加入碳酸铯 (1.56g, 4.8mmol) 和 1,2-二溴乙烷 (0.83ml, 9.6mmol), 并将反应物在 50°C 下搅拌 18 小时。用水终止反应物反应, 用 10% NaOH 水溶液碱化, 并用乙酸乙酯萃取两次。用水、盐水将乙酸乙酯萃取液各洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 蒸发, 得到粗油状物, 经色谱 (25% 己烷, 在乙酸乙酯中) 纯化, 得到 490mg 3-(2-溴乙氧基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺, 为黄色固体。将 3-(2-溴乙氧基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺 (100mg, 0.19mmol) 溶于 DMF (2.0ml) 中, 并加入碳酸铯 (32mg, 0.23mmol) 和哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (38mg, 0.21mmol)。将反应物在室温下搅拌 18 小时, 用水终止反应物反应, 并用乙酸乙酯萃取两次。用水、盐水将乙酸乙酯萃取液各洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 蒸发, 得到粗油状物。将该油状物溶于二氯甲烷 (1ml) 中, 并用三氟乙酸 (3ml) 处理 1 小时。将反应物蒸干, 粗固体经反相 HPLC 纯化, 得到 63mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯甲酰胺, 为白色固体。将 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯甲酰胺 (30mg, 0.047mmol) 溶于二氯甲烷 (1.5ml) 和 THF (1.0ml) 中。加入 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (18 μ l, 0.10mmol)

和甲磺酰氯 (4 μ l, 0.051mmol), 将反应物在室温下搅拌 72 小时。加入另外的 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (9 μ l, 0.051mmol) 和甲磺酰氯 (4 μ l, 0.051mmol), 并将反应物搅拌 2 小时。加入另外的甲磺酰氯 (4 μ l, 0.051mmol) 后, 将反应物搅拌 2 小时, 并蒸发, 得到粗固体, 将其经反相 HPLC 纯化, 得到 8mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-(2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)乙氧基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)607(M)⁺。

[1176] 实施例 294 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙氧基)苯甲酰胺

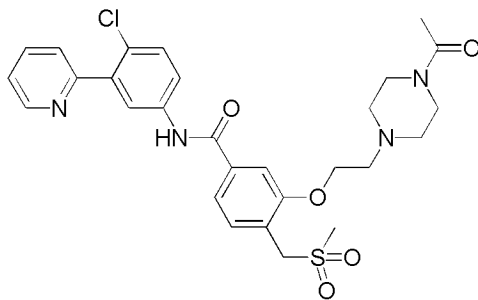
[1177]



[1178] 将 3-(2-溴乙氧基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺 (50mg, 0.095mmol) 溶于 DMF (1.0ml) 中, 用碳酸钾 (18mg, 0.13mmol) 和哌嗪-2-酮 (11mg, 0.11mmol) 处理 18 小时。将反应物在 50°C 下加热 2 小时, 加入另外的碳酸钾 (18mg, 0.13mmol) 和哌嗪-2-酮 (11mg, 0.11mmol)。2 小时后, 用 5% NaOH 终止反应物反应, 并用乙酸乙酯萃取两次。用水、盐水将乙酸乙酯萃取液各洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 并经反相 HPLC 纯化, 得到 16mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-(2-(3-氧代哌嗪-1-基)乙氧基)苯甲酰胺。MS(Q1)558(M)⁺。

[1179] 实施例 295 3-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙氧基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

[1180]

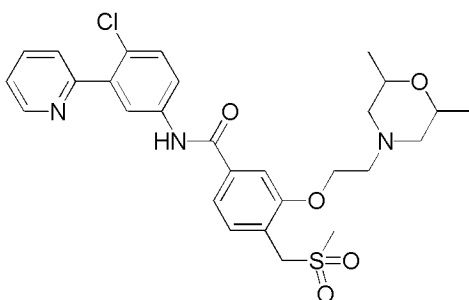


[1181] 将 3-(2-溴乙氧基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺 (50mg, 0.095mmol) 溶于 DMF (1.0ml) 中, 并用碳酸钾 (18mg, 0.13mmol) 和 1-(哌嗪-1-基)乙酮 (15mg, 0.11mmol) 处理 18 小时。将反应物在 50°C 下加热 2 小时, 加入另外的碳酸钾 (18mg, 0.13mmol) 和 1-(哌嗪-1-基)乙酮 (15mg, 0.11mmol)。2 小时后, 用 5% NaOH 终止反应物反应, 并用乙酸乙酯萃取两次。用水、盐水将乙酸乙酯萃取液各洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 并经反相 HPLC 纯化, 得到 18mg 3-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙氧基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)543(M)⁺。

[1182] 实施例 296 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-(2-(2,6-二甲基吗啉代)乙氧基)

基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

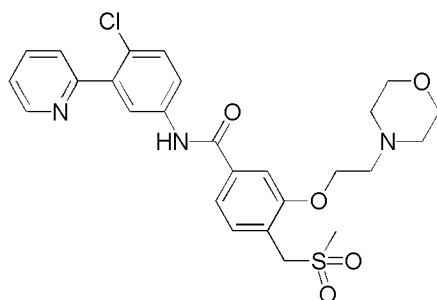
[1183]



[1184] 将 3-(2-溴乙氧基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺 (50mg, 0.095mmol) 溶于 DMF (1.0ml) 中, 用碳酸钾 (18mg, 0.13mmol) 和 2,6-二甲基吗啉 (14 μ l, 0.11mmol) 处理, 并在室温下搅拌 18 小时。用 5% NaOH 终止反应物反应, 并用乙酸乙酯萃取两次。用水、盐水将乙酸乙酯萃取液各洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 并经反相 HPLC 纯化, 得到 20mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-3-(2-(2,6-二甲基吗啉代)乙氧基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1) 571 (M)⁺。

[1185] 实施例 297 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酰胺

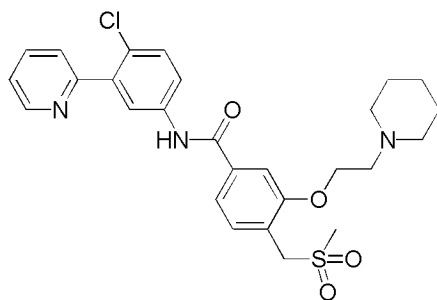
[1186]



[1187] 将 3-(2-溴乙氧基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺 (50mg, 0.095mmol) 溶于乙腈 (1.0ml) 和 DMF (1.0ml) 中, 用碳酸钾 (16mg, 0.12mmol) 和吗啉 (10 μ l, 0.11mmol) 处理, 并在室温下搅拌 18 小时。将反应物在 50°C 下加热 8 小时, 然后在室温下搅拌 18 小时。用水终止反应物反应, 并用乙酸乙酯萃取两次。用水、盐水将乙酸乙酯萃取液各洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 蒸发得到油状物, 将其经反相 HPLC 纯化, 得到 30mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-(2-吗啉代乙氧基)苯甲酰胺。MS(Q1) 530 (M)⁺。

[1188] 实施例 298 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯甲酰胺

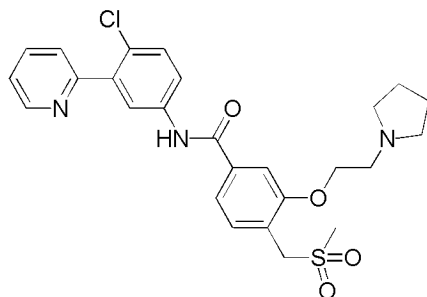
[1189]



[1190] 将 3-(2-溴乙氧基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺 (50mg, 0.095mmol) 溶于二氯甲烷 (1.0ml) 中, 用三乙胺 (20 μ l, 0.15mmol) 和哌啶 (11 μ l, 0.11mmol) 处理, 并在室温下搅拌 2 小时。加入乙腈 (0.25ml) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (25 μ l, 0.19mmol), 将反应物另外搅拌 45 小时。用水终止反应物反应, 并用二氯甲烷萃取两次。用水、盐水将二氯甲烷萃取液各洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 蒸发得到固体, 将其经反相 HPLC 纯化, 得到 17mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯甲酰胺。MS(Q1) 528(M)⁺。

[1191] 实施例 299 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯甲酰胺

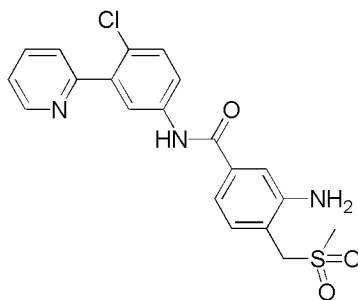
[1192]



[1193] 将 3-(2-溴乙氧基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺 (40mg, 0.076mmol) 溶于乙腈 (1.0ml) 和 DMF (1.0ml) 中, 用碳酸钾 (16mg, 0.12mmol) 和吡咯烷 (7 μ l, 0.084mmol) 处理, 并在室温下搅拌 18 小时。用水终止反应物反应, 并用乙酸乙酯萃取两次。用水、盐水将乙酸乙酯萃取液各洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 蒸发得到油状物, 将其经反相 HPLC 纯化, 得到 30mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯甲酰胺。MS(Q1) 514(M)⁺。

[1194] 实施例 300 3-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

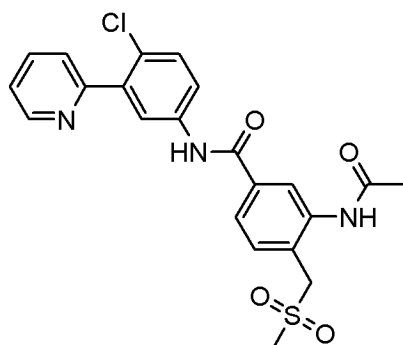
[1195]



[1196] 将 4-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸 (2.00g, 7.69mmol) 溶于甲醇 (20ml) 中, 用一滴浓硫酸处理, 然后在室温下搅拌 72 小时。再加入 3 滴浓硫酸, 并将反应物在 50℃ 下搅拌 24 小时。在旋转蒸发仪上浓缩溶剂, 用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤两次, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 并蒸发, 得到 1.82g 黄色油状物 4-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸甲酯, 未纯化即使用。在方法 O 中使用 4-(溴甲基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (1.82g, 6.64mmol), 得到 1.66g 4-(甲基磺酰基甲基)-3-硝基苯甲酸甲酯, 为固体, 未纯化即使用。通过方法 M 使 4-(甲基磺酰基甲基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (1.66g, 6.07mmol) 皂化, 得到 1.21g 4-(甲基磺酰基甲基)-3-硝基苯甲酸, 为橙色固体, 未纯化即使用。将 4-(甲基磺酰基甲基)-3-硝基苯甲酸 (639mg, 2.46mmol) 溶于 1,4-二噁烷 (15ml) 中, 用亚硫酸氯 (1.0ml) 和 DMF (1 滴) 处理, 在室温下搅拌 18 小时, 然后在 50℃ 下搅拌 8 小时, 然后在室温下搅拌 18 小时。在 50℃ 下另外搅拌 4 小时后, 经旋转蒸发仪除去溶剂和过量的亚硫酸氯, 将残余物溶于二氯甲烷 (25.0ml) 中, 用 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (1.7ml, 9.8mmol) 和 4-氯-3-(吡啶-2-基)苯胺 (503mg, 2.46mmol) 处理, 在室温下搅拌 20 分钟, 期间有固体沉淀。加入水, 将混合物过滤, 并空气干燥, 得到 797mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-硝基苯甲酰胺, 为褐-黄色固体。将 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-硝基苯甲酰胺 (786mg, 1.76mmol) 溶于乙醇 (74ml) 和浓盐酸 (12ml) 中。加入氯化锡 (II) 二水合物 (1.31g, 5.82mmol), 并将反应物加热至 55℃, 保持 2.5 小时。将反应物在冰浴中冷却, 加入三乙胺 (10ml) 以碱化溶液。将反应物蒸发, 得到黄色固体, 用乙酸乙酯制浆。将浆状物滤过硅藻土 545, 母液用水洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 蒸发, 得到 552mg 黄色固体粗, 将 20mg 该固体经反相 HPLC 纯化, 得到 13mg 纯化的 3-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺。MS(Q1) 416 (M)⁺。

[1197] 实施例 301 3-乙酰氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

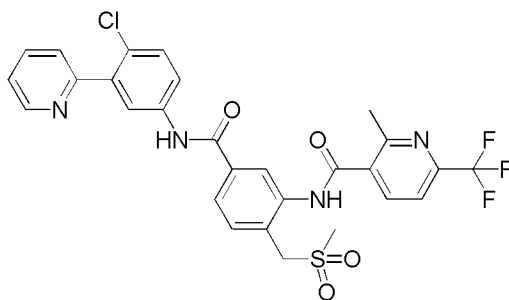
[1198]



[1199] 通过方法 V 使 3-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺 (30mg, 0.072mmol) 与乙酰氯 (5.6 μl, 0.079mmol) 反应, 得到 19mg 3-乙酰氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺, 为白色固体。MS(Q1) 458 (M)⁺。

[1200] 实施例 302 N-(5-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)-2-(甲基磺酰基甲基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺

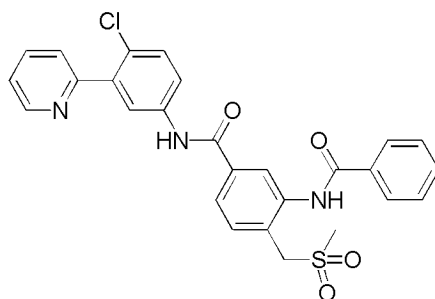
[1201]



[1202] 通过方法 V 使 3-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺 (30mg, 0.072mmol) 与 2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰氯 (19mg, 0.079mmol) 反应, 得到 16mg N-(5-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)-2-(甲基磺酰基甲基)苯基)-2-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺, 为白色固体: MS(Q1) 603(M)⁺。

[1203] 实施例 303 3-苯甲酰氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺

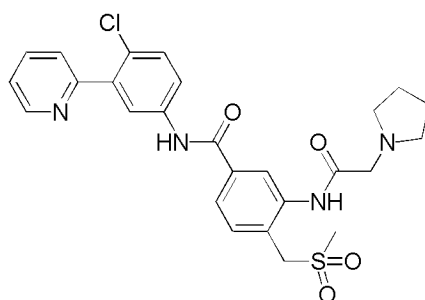
[1204]



[1205] 通过方法 V 使 3-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺 (30mg, 0.072mmol) 与 苯甲酰氯 (9 μl, 0.079mmol) 反应, 得到 17mg 3-苯甲酰氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺, 为白色固体。MS(Q1) 520(M)⁺。

[1206] 实施例 304 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙酰氨基)苯甲酰胺

[1207]

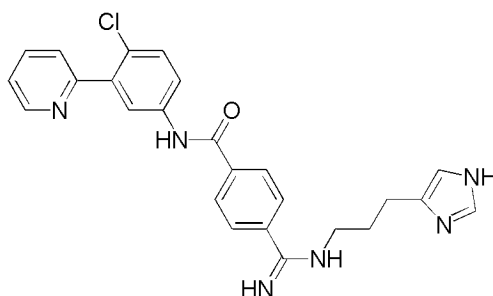


[1208] 将 3-氨基-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺 (100mg, 0.24mmol) 溶于 1,4-二噁烷 (5.0ml) 中, 用三乙胺 (274 μl, 1.97mmol) 和 2-溴乙酰溴 (121 μl, 1.39mmol) 处理。将反应物加热回流 10 分钟, 并在室温下搅拌 18 小时。用水终止反应物反应, 并用乙酸乙酯萃取两次。将乙酸乙酯萃取液过滤, 用水洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 蒸发得到 158mg 粗棕色油状物 3-(2-溴乙酰氨基)-N-(4-氯-3-(吡

啉-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)苯甲酰胺,其未纯化即使用。将粗 3-(2-溴乙酰氨基)-N-(4-氯-3-(吡啉-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基-甲基)苯甲酰胺(158mg)溶于 DMF 中,用 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(61 μ l, 0.35mmol)和吡咯烷(27 μ l, 0.32mmol)处理,并在室温下搅拌 18 小时。用水终止反应物反应,用乙酸乙酯萃取两次。将乙酸乙酯萃取液用水洗涤一次,用盐水洗涤一次,用硫酸镁干燥,蒸发,得到褐色固体,将其经反相 HPLC 纯化,得到 27mg N-(4-氯-3-(吡啉-2-基)苯基)-4-(甲基磺酰基甲基)-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙酰氨基)苯甲酰胺,为白色粉末。MS(Q1)527(M)⁺。

[1209] 实施例 305 4-(N-(3-(1H-咪唑-4-基)丙基)甲脒基)-N-(4-氯-3-(吡啉-2-基)苯基)苯甲酰胺

[1210]

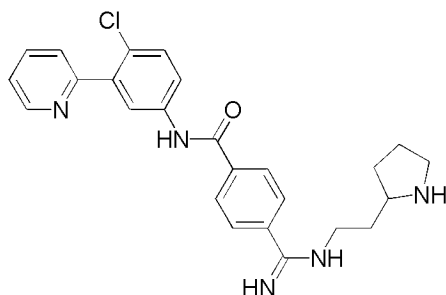


[1211] 将 4-氯-3-(吡啉-2-基)苯胺(687mg, 3.36mmol)溶于二氯甲烷(8.0ml)和 THF(8.0ml)中,用吡啉(0.33ml, 4.0mmol)处理,并冷却至 0℃。加入 4-氰基苯甲酰氯(612mg, 3.7mmol),并将反应物搅拌 1 小时。用二氯甲烷稀释反应物,加入甲醇将所有固体溶解。溶液用水洗涤一次,用盐水洗涤一次,用硫酸镁干燥,蒸发得到橙色固体,将其经硅胶闪蒸柱色谱(50%乙酸乙酯/50%己烷)纯化,得到 908mg N-(4-氯-3-(吡啉-2-基)苯基)-4-氰基苯甲酰胺,为黄色固体。将 N-(4-氯-3-(吡啉-2-基)苯基)-4-氰基苯甲酰胺(500mg, 1.5mmol)用乙醇(75ml)制浆,并加热直至刚好溶解。将溶液在冰浴中冷却,并用 HCl 气体饱和。将溶液简短地加热至 70℃以溶解沉淀的固体,在冰浴中冷却,再次用 HCl 气体饱和。将溶液在 0℃下储存 18 小时。再次用 HCl 气体饱和溶液,加热至 70℃,保持直至全部固体溶解,冷却至 0℃,再次用 HCl 气体饱和,在 0℃下储存 18 小时。最后,向溶液中鼓入氮气 1 小时,将溶液蒸发至干。将残余物溶于甲醇,用 MP-碳酸酯(2.57g)处理,并搅拌 30 分钟。将溶液过滤,得到 4-(4-氯-3-(吡啉-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯的中性甲醇溶液,用足量甲醇稀释得到 0.075M 溶液。

[1212] 通过方法 W 将 4-(4-氯-3-(吡啉-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯(2.0ml, 0.075M 甲醇溶液, 0.15mmol)用 3-(1H-咪唑-4-基)丙-1-胺(27 μ l, 0.23mmol)处理,得到 83mg 4-(N-(3-(1H-咪唑-4-基)丙基)甲脒基)-N-(4-氯-3-(吡啉-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1)459(M)⁺。

[1213] 实施例 306 N-(4-氯-3-(吡啉-2-基)苯基)-4-(N-(2-(吡咯烷-2-基)乙基)甲脒基)苯甲酰胺

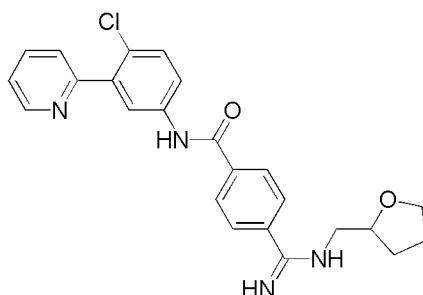
[1214]



[1215] 通过方法W将4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯(2.0ml, 0.075M甲醇溶液, 0.15mmol)用2-(吡咯烷-2-基)乙胺(28 μ l, 0.23mmol)处理,得到90mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-(2-(吡咯烷-2-基)乙基)甲脒基)苯甲酰胺。MS(Q1)448(M)⁺。

[1216] 实施例 307 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-((四氢呋喃-2-基)甲基)甲脒基)苯甲酰胺

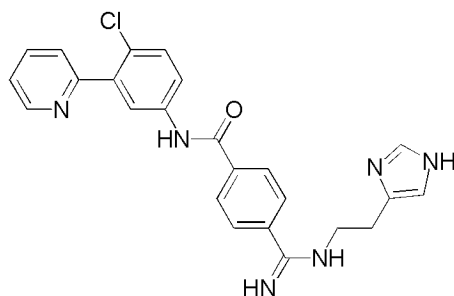
[1217]



[1218] 通过方法W将4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯(2.0ml, 0.075M甲醇溶液, 0.15mmol)用(四氢呋喃-2-基)甲胺(23 μ l, 0.23mmol)处理,得到76mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-((四氢呋喃-2-基)甲基)甲脒基)苯甲酰胺。MS(Q1)435(M)⁺。

[1219] 实施例 308 4-(N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)甲脒基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺

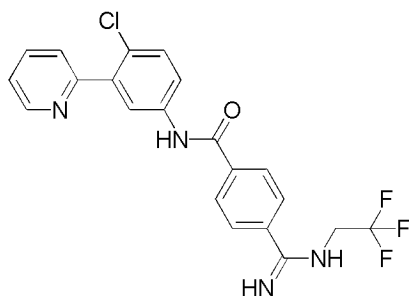
[1220]



[1221] 通过方法W将4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯(2.0ml, 0.075M甲醇溶液, 0.15mmol)用2-(1H-咪唑-4-基)乙胺(25mg, 0.23mmol)处理,得到90mg 4-(N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)甲脒基)-N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)苯甲酰胺。MS(Q1)445(M)⁺。

[1222] 实施例 309 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-(2,2,2-三氟乙基)甲脒基)苯甲酰胺

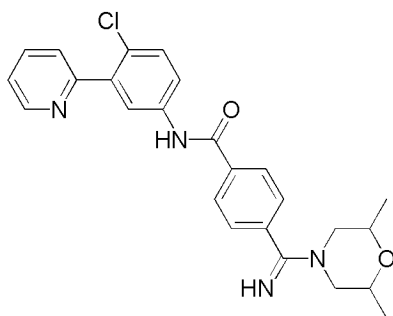
[1223]



[1224] 通过方法 W 将 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯 (2.0ml, 0.075M 甲醇溶液, 0.15mmol) 用 2,2,2-三氟乙胺 (18 μ l, 0.23mmol) 处理, 得到 56mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-(2,2,2-三氟乙基)甲脒基)苯甲酰胺。MS(Q1) 433(M)⁺。

[1225] 实施例 310 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((2,6-二甲基吗啉代)(亚氨基)甲基)苯甲酰胺

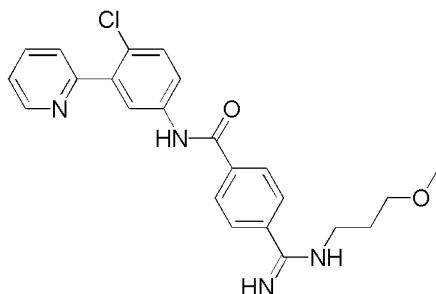
[1226]



[1227] 通过方法 W 将 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯 (2.0ml, 0.075M 甲醇溶液, 0.15mmol) 用 2,6-二甲基吗啉 (28 μ l, 0.23mmol) 处理, 得到 74mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-((2,6-二甲基吗啉代)(亚氨基)甲基)-苯甲酰胺。MS(Q1) 449(M)⁺。

[1228] 实施例 311 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-(3-甲氧基丙基)甲脒基)-苯甲酰胺

[1229]

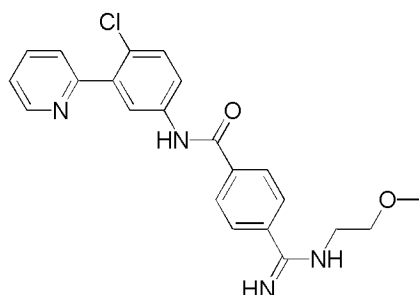


[1230] 通过方法 W 将 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯 (2.0ml, 0.075M 甲醇溶液, 0.15mmol) 用 3-甲氧基丙-1-胺 (23 μ l, 0.23mmol) 处理, 得到 68mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-(3-甲氧基丙基)甲脒基)-苯甲酰胺。MS(Q1) 423(M)⁺。

[1231] 实施例 312 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-(2-甲氧基乙基)甲脒基)

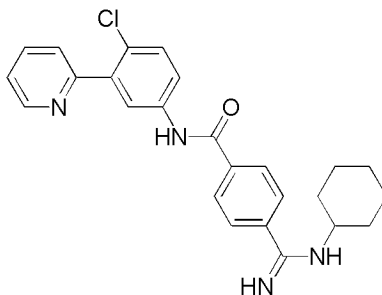
苯甲酰胺

[1232]



[1233] 通过方法 W 将 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯 (2.0ml, 0.075M 甲醇溶液, 0.15mmol) 用 2-甲氧基乙胺 (19 μ l, 0.23mmol) 处理, 得到 50mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-(2-甲氧基乙基)甲脒基)苯甲酰胺。MS(Q1) 409(M)⁺。

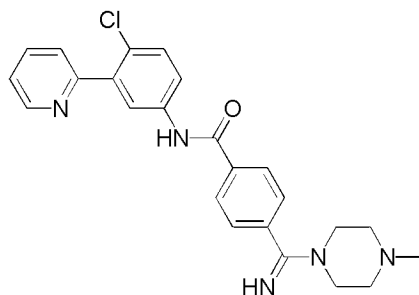
[1234] 实施例 313 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-环己基甲脒基)苯甲酰胺
[1235]



[1236] 通过方法 W 将 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯 (2.0ml, 0.075M 甲醇溶液, 0.15mmol) 用环己胺 (26 μ l, 0.23mmol) 处理, 得到 30mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-环己基甲脒基)苯甲酰胺。MS(Q1) 433(M)⁺。

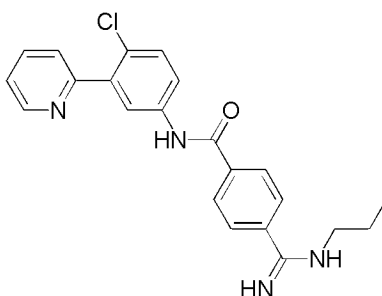
[1237] 实施例 314 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(亚氨基(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺

[1238]



[1239] 通过方法 W 将 4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯 (2.0ml, 0.075M 甲醇溶液, 0.15mmol) 用 1-甲基哌嗪 (23mg, 0.23mmol) 处理, 得到 35mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(亚氨基(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰胺。MS(Q1) 434(M)⁺。

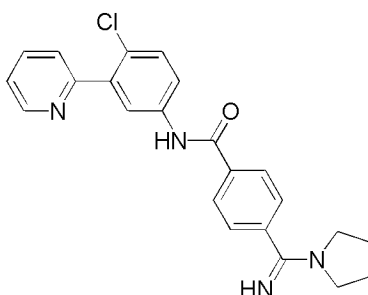
[1240] 实施例 315 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-丙基甲脒基)苯甲酰胺
[1241]



[1242] 通过方法W将4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯(2.0ml, 0.075M 甲醇溶液, 0.15mmol)用丙-1-胺(18 μ l, 0.23mmol)处理, 得到39mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-丙基甲脒基)苯甲酰胺。MS(Q1)393(M)⁺。

[1243] 实施例 316 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(亚氨基(吡咯烷-1-基)甲基)苯甲酰胺

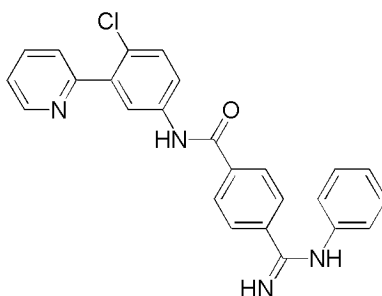
[1244]



[1245] 通过方法W将4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯(2.0ml, 0.075M 甲醇溶液, 0.15mmol)用吡咯烷(19 μ l, 0.23mmol)处理, 得到25mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(亚氨基(吡咯烷-1-基)甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)405(M)⁺。

[1246] 实施例 317 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-苯基甲脒基)苯甲酰胺

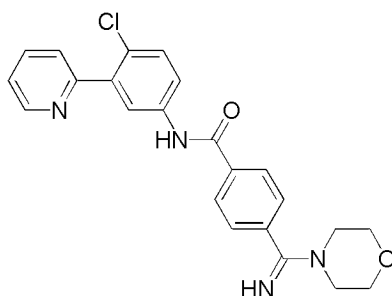
[1247]



[1248] 通过方法W将4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯(2.0ml, 0.075M 甲醇溶液, 0.15mmol)用苯胺(21 μ l, 0.23mmol)处理, 得到7mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(N-苯基甲脒基)苯甲酰胺。MS(Q1)427(M)⁺。

[1249] 实施例 318 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(亚氨基(吗啉代)甲基)苯甲酰胺

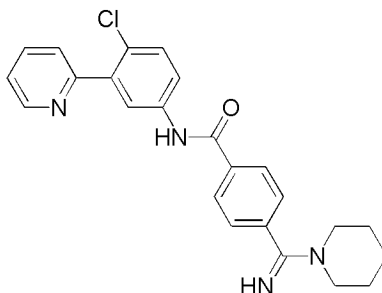
[1250]



[1251] 将N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-氰基苯甲酰胺(300mg,0.899mmol)用45ml乙醇制浆,并用HCl饱和的10ml乙醇处理。将反应物在0℃下储存3天,然后加热至75℃,保持3小时,冷却至室温,保持18小时。将反应物在冰浴中冷却,用HCl气体饱和。在0℃下再储存3天后,将溶液用氮气鼓泡1小时,并用足量乙醇稀释溶液,得到0.0155M的4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯溶液。将4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯(17.5ml,0.0155M乙醇溶液,0.27mmol)用吗啉(1.0ml,11.4mmol)处理3天。蒸发乙醇,残余物经反相HPLC纯化,得到30mgN-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(亚氨基(吗啉代)甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)421(M)⁺。

[1252] 实施例319 N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(亚氨基(哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺

[1253]



[1254] 将4-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基氨基甲酰基)苯亚氨酸乙酯(17.5ml,0.0155M溶液,0.27mmol)用哌啶(1.0ml,10.0mmol)处理3天。蒸发乙醇,将残余物经反相HPLC纯化,得到26mg N-(4-氯-3-(吡啶-2-基)苯基)-4-(亚氨基(哌啶-1-基)甲基)苯甲酰胺。MS(Q1)419(M)⁺。

[1255] 实施例320 Hedgehog 信号转导抑制测定

[1256] 小鼠报告子细胞系-10T1/2-GliLuc[S12]细胞(来自细胞系C3H10T1/2ATCC#CCL-226);小鼠胚胎成纤维细胞;生长培养基:,补充有10%胎牛血清(FBS)、10单位/mL青霉素、100ug/mL链霉素、2mM谷氨酰胺和10mM HEPES的Dulbecco改良的Eagle培养基(DMEM)。

[1257] 人报告子细胞系-HEPM-GliLuc[MZ24]-细胞(来自HEPM人胚颞突间充质ATCC#CRL-1486);生长培养基:补充有10-20%胎牛血清(S)、10单位/mL青霉素、100ug/mL链霉素、2mM谷氨酰胺和10mM HEPES pH 7.2的极限必需培养基(MEM;含Earle氏盐)。

[1258] Sonic hedgehog-重组人SHh N末端辛基化缀合物

[1259] 微量滴定板(MTP)-对于荧光素酶测定法,将细胞铺板于96孔MTP(白色,平底,视觉透明)中。

[1260] 荧光素酶测定培养基-补充有0.5%FBS、10单位/mL青霉素、100ug/mL链霉素、

2mM 谷氨酰胺和 10mM HEPES pH 7.2 的 DMEM。

[1261] PBS/Ca/Mg 混合物 - 补充有 0.5mM CaCl_2 和 1mM MgCl_2 的磷酸盐缓冲盐水 (PBS)。

[1262] 测定方法

[1263] 将经基因修饰以含有被 hedgehog 反应性 Gli 启动子驱动的荧光素酶报告基因的 S12 和 MZ24 细胞在 37°C 和 5% CO_2 下用生长培养基保持在组织培养皿中。将细胞培养物每隔 3-4 天以亚融合状态进行传代 (对于 s12 为 1 : 20 至 1 : 40 ; 对于 MZ24 为 1 : 3 至 1 : 10)。收集细胞并用生长培养基稀释, 使得它们在微量滴定板中以每孔每 100ul 10000-20000 细胞 (s12) 或 20000-30000 细胞 (MZ24) 铺板, 将细胞在 37°C 和 5% CO_2 下进一步培养 24-48 小时。

[1264] 培养约 24-48 小时后, 用含有或不含有 0.1-0.3ug/ml (S12) 或 0.5-1.0ug/ml (MZ24) 的 Sonic hedgehog- 辛基缀合物的荧光素酶测定培养基以及测试化合物代替于微量滴定板中的生长培养基 (100ul/ 孔)。然后将细胞进一步培养 24 小时。

[1265] 然后用荧光素酶报告基因测定试剂盒 (LucLite™) 对微量滴定板进行测定, 对厂商的方法进行了改良, 其中去除培养基并用 1 : 1PBS/Ca/Mg : 裂解缓冲液而不是直接裂解缓冲液重溶底物。简言之, 将 PBS/Ca/Mg 与裂解缓冲液以 1 : 1 混合, 将 10mL 加入 (1000 份测定试剂盒的) 每个底物管中。然后弃去微量滴定板中的测定培养基, 向每孔中加入 100ul 该底物混合物。将板在室温下温育 20-30 分钟, 然后用 Topcount reader (Packard) 或 Analyst reader (Molecular Devices) 测定代表荧光素酶报告基因相对表达水平的相对光单位 (RLUS)。证明了在这些测定中测试的本发明的化合物降低了报告子细胞系中的 Gli 表达, 表明 hedgehog 途径信号转导抑制。