



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112142655 A

(43) 申请公布日 2020. 12. 29

(21) 申请号 202010986635.9	C07D 215/14 (2006.01)
(22) 申请日 2016.09.29	C07D 215/18 (2006.01)
(30) 优先权数据 3170/DEL/15 2015.10.01 IN	C07D 471/04 (2006.01)
(62) 分案原申请数据 201680070440.1 2016.09.29	C07D 215/48 (2006.01)
(71) 申请人 百时美施贵宝公司 地址 美国新泽西州	C07D 401/04 (2006.01)
(72) 发明人 J·J·布朗森 L·陈 J·L·迪塔 C·D·德兹尔巴	C07D 239/42 (2006.01)
(续)	C07D 401/14 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494 代理人 封新琴	C07D 413/14 (2006.01)
(51) Int. Cl.	C07D 237/20 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)	C07D 239/36 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)	C07D 239/26 (2006.01)
C07D 213/57 (2006.01)	C07D 239/30 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)	C07D 309/22 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)	A61K 31/44 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)	A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 213/65 (2006.01)	A61K 31/444 (2006.01)
	A61K 31/4709 (2006.01)
	A61K 31/4375 (2006.01)
	A61K 31/47 (2006.01)
	A61K 31/506 (2006.01)
	A61K 31/351 (2006.01)
	A61P 25/18 (2006.01) (续)

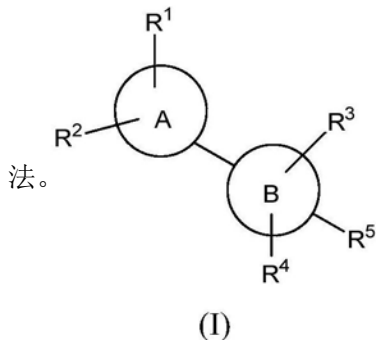
权利要求书6页 说明书331页 附图1页

(54) 发明名称

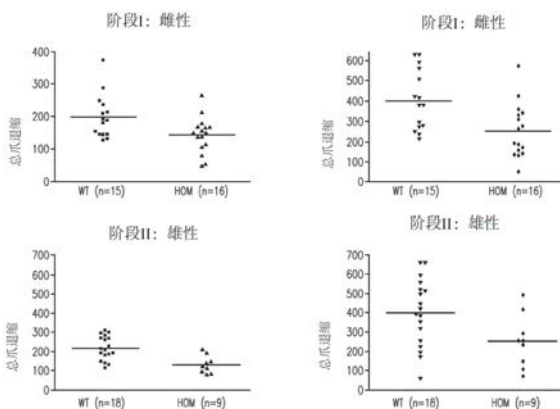
联芳基激酶抑制剂

(57) 摘要

本公开涉及式 (I) 的联芳基化合物, 其可抑制 AAK1 (衔接子相关激酶1)、包含所述化合物的组合物, 以及使用所述化合物治疗诸如疼痛、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和精神分裂症的方



CN 112142655 A



[接上页]

(72) 发明人	P·R·加拉盖姆	G·罗	(51) Int.Cl.
	J·E·玛卡	T·K·玛莎勒	A61P 25/16 (2006.01)
	S·J·奈拉	R·拉加玛尼	A61P 25/28 (2006.01)
	R·K·赛斯特拉	S·谭家瓦尔	A61P 25/00 (2006.01)
			A61P 21/00 (2006.01)

1. 选自以下的化合物

- (R)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺;
(S)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺;
5-(2-氨基-4-甲基-2-(三氟甲基)戊基氧基)-6-甲基-2,4'-联吡啶-2'-基氨基甲酸甲酯;
- 1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((3-甲基-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)戊-2-胺;
- (S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-胺;
(S)-1-((2-(氟甲基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯;
- (S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)嘧啶-4-胺;
(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺;
(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-胺;
(S)-2,4-二甲基-1-((5-(2-甲基嘧啶-4-基)-3-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺;
- (S)-2,4-二甲基-1-((6-(2-甲基嘧啶-4-基)-4-(噁唑-5-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺;
- (S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)哒嗪-3-基)氨基甲酸甲酯;
- (S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)哒嗪-3-基)氨基甲酸甲酯;
(R)-(4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;
- (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;
- (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;
- (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;
(S)-1-(2-氯-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
(S)-2,4-二甲基-1-(4-(6-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺;
(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;
(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸异丙酯;
- (S)-(4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;
- (S)-4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺;
(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸乙酯;
- (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)苜蓿;

- (S)-1-(4-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-醇;
- (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-1-((6-(氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;
- (S)-1-((2',6-双(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-1-((2'-(二氟甲基)-6-(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- 2',6-双(二氟甲基)-5-((2-异丁基氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-2,4'-联吡啶;
- (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺;
- (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苄腈;
- (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-胺;
- (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-胺;
- (S)-1-(2-氟-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-1-(2-氟-4-(2-异丙基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-6-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺;
- (S)-1-((2'-氟-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-2,4-二甲基-1-((6-甲基-2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺;
- (S)-2,4-二甲基-1-((4-甲基-2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺;
- (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-1-(2-(氟甲基)-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (R)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺;
- (S)-1-((6-(二氟甲基)-2'-(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-1-((6-(二氟甲基)-2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-2,4-二甲基-1-(5-甲基-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-基氧基)戊-2-胺;
- 1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺;
- (S)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (R)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(R)-(4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-(4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-(4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)苄腈;

(S)-(4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-1-(2-氯-4-(2-氯嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-胺;

(S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈;

(S)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-1-((2-(氟甲基)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;

(S)-(4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基丁酰胺;

N-(4-(4-((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基戊酰胺;

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4-甲基戊酰胺;

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺;

(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-5-异丙基-1H-吡唑-3-甲酰胺;

(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)吡啶-2-胺;

(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(呋喃-2-基甲基)吡啶-2-胺;

(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-N-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)吡啶-2-胺;

(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮;

(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-胺;

(S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-4-胺;

(S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯;

(S) - (6- (4- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -3-甲基苯基) 嘧啶-4-基) 氨基甲酸甲酯;

(S) - (4- (4- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -3-甲基苯基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯;

(S) -1- (2,5-二氟-4- (6-甲基嘧啶-4-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -2- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5- (6-甲基嘧啶-4-基) 苄腈;

(S) - (6- (6- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5-氯吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基甲酸甲酯;

(S) - (6- (6- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-4-基) 氨基甲酸甲酯;

(S) -2- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5- (6-甲氧基嘧啶-4-基) 苄腈;

(S) -1- (4- (6-甲氧基嘧啶-4-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -2- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5- (6-氯嘧啶-4-基) 苄腈;

(S) -1- (4- (6-氯嘧啶-4-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -2- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5- (6-乙基嘧啶-4-基) 苄腈;

(S) -1- (4- (6-乙基嘧啶-4-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -1- ((3-氯-5- (6-甲基嘧啶-4-基) 吡啶-2-基) 氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -2,4-二甲基-1- ((3-甲基-5- (6-甲基嘧啶-4-基) 吡啶-2-基) 氧基) 戊-2-胺;

(S) -1- ((5- (6-乙基嘧啶-4-基) -3-甲基吡啶-2-基) 氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -2,4-二甲基-1- ((4-甲基-6- (6-甲基嘧啶-4-基) 吡啶-3-基) 氧基) 戊-2-胺;

(S) -1- ((6- (2-氯嘧啶-4-基) -2-甲基吡啶-3-基) 氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -2,4-二甲基-1- ((6- (2-甲基嘧啶-4-基) -2- (三氟甲基) 吡啶-3-基) 氧基) 戊-2-胺;

(S) -2- (2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基) -5- (2-甲基嘧啶-4-基) 苄腈;

(S) -1- (2-氟-4- (2-甲基嘧啶-4-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -1- (2-氯-4- (2- (三氟甲基) 嘧啶-4-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -1- (2-氯-4- (2-甲基嘧啶-4-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -2- (2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基) -5- (2- (三氟甲基) 嘧啶-4-基) 苄腈;

(S) -1- (4- (2,6-二甲基嘧啶-4-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -1- (2-氯-4- (2-异丙基嘧啶-4-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -2,4-二甲基-1- (4- (2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) 戊-2-胺;

(S) -1- (2-氯-4- (2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -1- (4- (2-环丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) -2- (三氟甲基) 苯氧基) -2,4-二甲基戊-2-胺;

(S) -2,4-二甲基-1- (2-甲基-6- (2-甲基嘧啶-4-基) 吡啶-3-基氧基) 戊-2-胺;

(S) -2- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5- (2- (三氟甲基) 吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 苄腈;

(S) -5- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -2- (吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基) 异烟腈;

- (S)-5-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-2-(2-甲基嘧啶-4-基)异烟肼;
- (S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺;
- (S)-1-(2,5-二氟-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- 1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺;
- 1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺;
- (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苄腈;
- (S)-1-(4-(2-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苄腈;
- (S)-1-(4-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-1-(4-(6-氯-2-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-1-(2-氟-4-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺;
- (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-环丙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苄腈;
- (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苯氧基)戊-2-胺;
- (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)苯氧基)戊-2-胺;
- (S)-1-(4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-1-(2-氯-4-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (R)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺;
- (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;
- (S)-1-(2,5-二氟-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- (S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯;
- (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯;
- (S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)嘧啶-4(3H)-酮;
- (S)-1-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2,5-二氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;和
- (S)-1-(2,3-二氟-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺;
- 或其药学上可接受的盐。

2. 一种组合物,其包含药学上可接受的量的权利要求1的化合物或其药学上可接受的

盐和药学上可接受的载体。

3. 一种抑制衔接子相关激酶1 (AAK1) 活性的方法, 其包括使AAK1与权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐接触。

4. 一种用于治疗或控制由AAK1活性介导的疾病或病症的方法, 该方法包括给有此需要的患者施用治疗有效量的权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐。

5. 权利要求4的方法, 其中该疾病或病症选自阿尔茨海默氏病、双相型障碍、疼痛、帕金森氏病和精神分裂症。

6. 权利要求5的方法, 其中所述疼痛是神经性疼痛。

7. 权利要求6的方法, 其中所述神经性疼痛为纤维肌痛或周边神经病。

联芳基激酶抑制剂

[0001] 本申请是申请日为2016年9月29日、申请号为201680070440.1、发明名称为“联芳基激酶抑制剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2015年10月1日提交的印度临时申请序列3170/DEL/15的优先权,其通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0004] 本公开一般地涉及可抑制衔接子相关激酶1(AAK1)的化合物、包含这样的化合物的组合物和抑制AAK1的方法。

背景技术

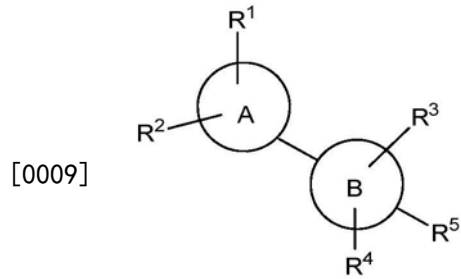
[0005] 衔接子相关激酶1(AAK1)为丝氨酸/苏氨酸激酶的Ark1/Prk1家族的成员。AAK1mRNA以两种拼接形式(称为短形式及长形式)存在。长形式为主要形式且高度表达于脑及心脏中(Henderson及Conner, Mol. Biol. Cell. 2007, 18, 2698-2706)。AAK1富含于突触体标本中且与所培养细胞中的胞饮结构共定位。AAK1调节网格蛋白包覆的胞饮作用,其为突触小泡再循环及受体介导的胞饮作用中的一个重要过程。AAK1与AP2复合物有关,该复合物为将运货受体(receptor cargo)连接于网格蛋白包覆物的杂四聚体。网格蛋白与AAK1的结合刺激AAK1激酶活性(Conner等人, Traffic 2003, 4, 885-890; Jackson等人, J. Cell. Biol. 2003, 163, 231-236)。AAK1磷酸化AP-2的mu-2亚单元,这促进mu-2结合于运货受体上含有酪氨酸的分选基序(Ricotta等人, J. Cell Bio. 2002, 156, 791-795; Conner及Schmid, J. Cell Bio. 2002, 156, 921-929)。受体摄取并不需要Mu2磷酸化,但磷酸化提高内化的效率(Motely等人, Mol. Biol. Cell. 2006, 17, 5298-5308)。

[0006] AAK1已被鉴别为PC12细胞中的神经调节蛋白(Neuregulin)-1/ErbB4信号传导的抑制剂。经由RNA干扰介导的基因沉默或用激酶抑制剂K252a(其抑制AAK1激酶活性)处理使AAK1表达缺失会导致神经调节蛋白-1诱导的神经突生长增强。这些处理导致质膜中或质膜附近ErbB4的表达增加及ErbB4的积累(Kuai等人, Chemistry and Biology 2011, 18, 891-906)。NRG1及ErbB4为推定的精神分裂症敏感基因(Buonanno, Brain Res. Bull. 2010, 83, 122-131)。两种基因中的SNP与多种精神分裂症内在表型有关(Greenwood等人, Am. J. Psychiatry 2011, 168, 930-946)。神经调节蛋白1及ErbB4 KO小鼠模型已显示精神分裂症相关形态变化及行为表型(Jaaro-Peled等人, Schizophrenia Bulletin 2010, 36, 301-313; Wen等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010, 107, 1211-1216)。另外, AAK1基因的内含子中的单核苷酸多态现象与帕金森氏病(Parkinson's disease)的发作年龄有关(Latourelle等人, BMC Med. Genet. 2009, 10, 98)。这些结果表明抑制AAK1活性在治疗精神分裂症、精神分裂症中的认知缺陷、帕金森氏病、神经性疼痛、双相型障碍及阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)中可具有效用。

发明内容

[0007] 在其第一方面中,本公开提供式(I)化合物

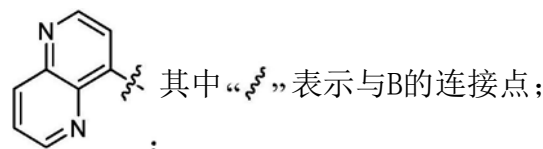
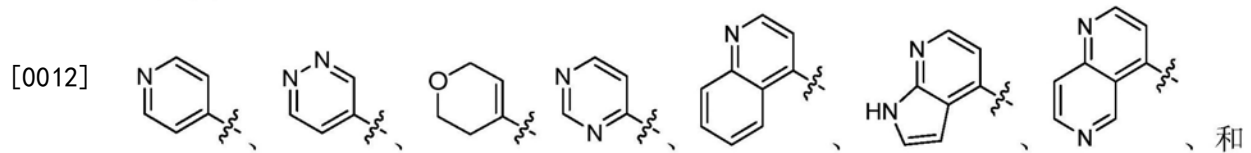
[0008] 式(I)化合物



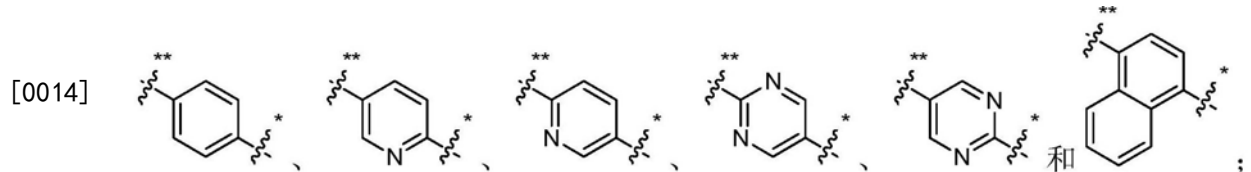
(I),

[0010] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0011] A选自



[0013] B选自



[0015] 其中“*”表示与R5的连接点并且“**”表示与环A的连接点;

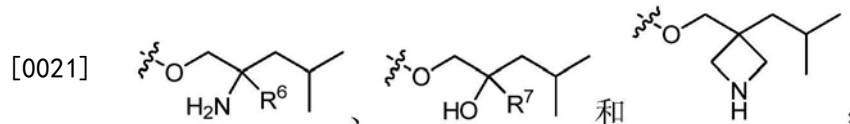
[0016] R¹选自氢、氨基、-CO₂H、二氟甲基、乙基、卤素、羟基甲基、甲氧基、甲基、-NHC(O)CH₃、-NHCO₂CH₃、三氟甲氧基和三氟甲基;

[0017] R²选自氢、氰基、-CH₂OH、卤素和甲基;

[0018] R³选自氢、氰基、环丙基、二氟甲基、卤素、羟基甲基、甲氧基、甲基、甲基磺酰基、三氟甲氧基、三氟甲基、-CH₂N(CH₃)₂和含有1、2或3个选自氮、氧和硫的杂原子的5元芳环;

[0019] R⁴选自氢、卤素和甲基;

[0020] R⁵选自

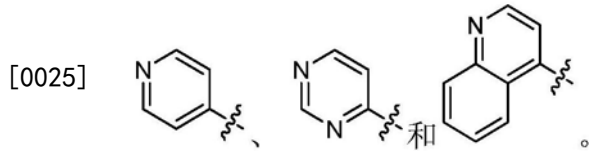


[0022] R⁶选自氢、乙基、氟甲基、二氟甲基、甲基和三氟甲基;和

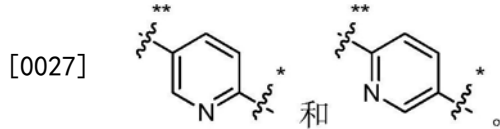
[0023] R⁷是甲基。

[0024] 在第一方面的第一实施方案中,本公开提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的

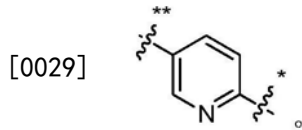
盐,其中A选自



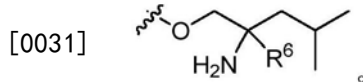
[0026] 在第一方面的第二实施方案中,本公开提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,其中B选自



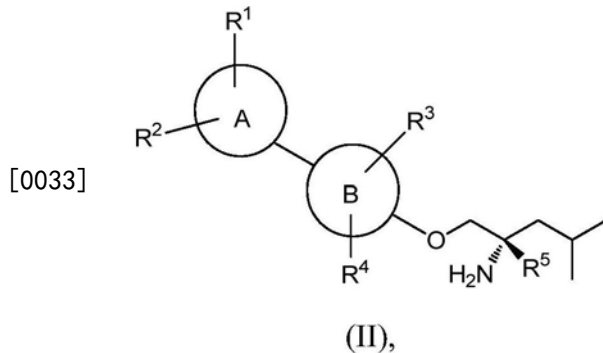
[0028] 在第三实施方案中,B是



[0030] 在第一方面的第四实施方案中,本公开提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵是

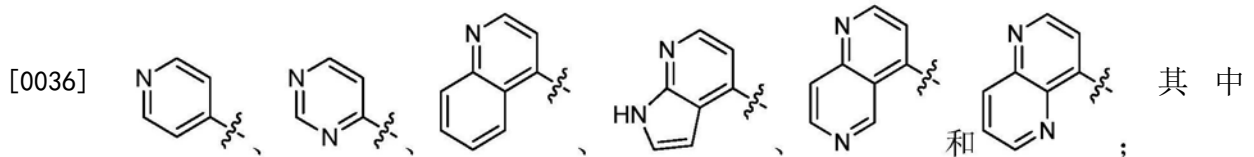


[0032] 在第二方面中,本公开提供了式(II)化合物



[0034] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0035] A选自



“”表示与B的连接点;

[0037] B选自苯基和吡啶基;

[0038] R¹选自氢、二氟甲基、卤素、甲氧基、甲基、-NHC(O)CH₃、-NHC(O)CH₂CH₃和三氟甲基;

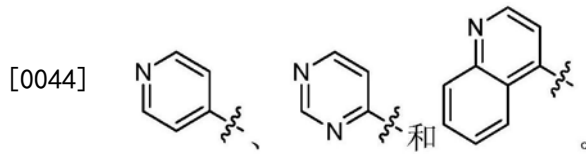
[0039] R²选自氢、-CH₂OH和卤素;

[0040] R³选自氢、氰基、环丙基、二氟甲基、卤素、羟基甲基、甲氧基、甲基、三氟甲氧基、三氟甲基和含有1,2或3个选自氮、氧和硫的杂原子的5元芳环;

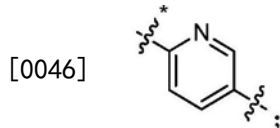
[0041] R⁴选自氢、卤素和甲基;和



[0042] R⁵选自氢、乙基、氟甲基、二氟甲基、甲基和三氟甲基。

[0043] 在第二方面的第一实施方案中,本公开提供了式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中A选自



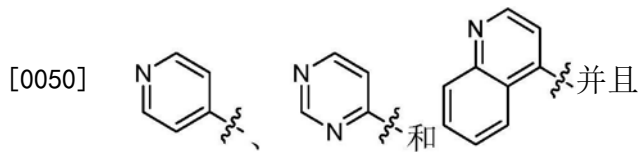
[0045] 在第二方面的第二实施方案中,本公开提供了式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中B是吡啶基。在第三实施方案中,B是



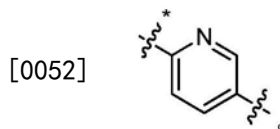
[0047] 其中“”表示与A的连接点并且“”表示与氧原子的连接点。

[0048] 在第二方面的第四实施方案中,本公开提供了式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中其中

[0049] A选自



[0051] B是



[0053] 在第三方面中,本公开提供了一种组合物,其包含药学上可接受的量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0054] 在第四方面中,本公开提供了一种抑制衔接子相关激酶1(AAK1)活性的方法,其包括使AAK1与式(I)化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0055] 在第五方面中,本公开提供了一种治疗或控制由AAK1活性介导的疾病或病症的方法,该方法包括给有此需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在第五方面的第一实施方案中,该疾病或病症选自阿尔茨海默氏病、双相型障碍、疼痛、帕金森氏病及精神分裂症。在第二实施方案中,所述疼痛为神经性疼痛。在第三实施方案中,所述神经性疼痛为纤维肌痛或周边神经病。

[0056] 本公开的其它方面可包括本文中所公开的实施方案的合适的组合。

[0057] 其它方面及实施方案可见于本文所提供的描述中。

[0058] 附图简述

[0059] 图1说明本公开的各方面,该图展示自使用AAK1纯合子(-/-)基因敲除小鼠及其野生型(+/-)同窝出生者的福尔马林疼痛模型获得的结果。AAK1纯合子(-/-)基因敲除小鼠展

示相较于其野生型(+/+)同窝出生者急性与持续疼痛反应均明显减少。

具体实施方式

[0060] 本公开部分基于AAK1基因敲除小鼠对疼痛展现高抗性的发现。此发现促成最终发现AAK1抑制剂、包含它们的组合物及使用它们的方法的研究。

[0061] 本文中,本公开的描述应理解为符合化学键合的规则及原理。在一些情况下,可能需要移除氢原子以在任何给定位置上容纳取代基。

[0062] 应了解,本公开所涵盖的化合物为适当地稳定而可用作药剂的那些。

[0063] 如本说明书所用,下述术语具有所指示的含义:

[0064] 本说明书中所引用的所有专利、专利申请及参考文献均以全文引用的方式并入本文中。在不一致的情况下,以本公开(包括定义)为准。

[0065] 除非上下文另外明确规定,否则如本文中所用的单数形式“一”及“该”包括复数个指示物。

[0066] 在一些情况下,在任何特定基团的叙述的前面示出该基团中的碳原子数。举例而言,术语“C₁₋₆烷基”表示含有一至六个碳原子的烷基。若存在这种命名,则其居先于本文所含的所有其它定义。

[0067] 如本文所用,术语“卤素”是指Br、Cl、F和/或I。

[0068] 本公开的化合物中可存在不对称中心。应了解,本公开涵盖所有立体化学异构形式或其混合物,其具有抑制AAK1的能力。化合物的个别立体异构体可由含有手性中心的可商购获得的起始原料以合成方式制备,或通过制备对映异构产物的混合物继而分离(诸如转化为非对映异构体的混合物继而分离或重结晶、色谱技术或直接在手性色谱柱上分离对映异构体)来制备。特定立体化学的起始化合物可商购获得或可通过本领域中已知的技术来制备和拆分。

[0069] 本公开的某些化合物亦可以可分离的不同稳定构形形式存在。归因于例如由于位阻或环应力而产生的围绕不对称单键的限制性旋转的扭转不对称性可允许分离不同构象异构体。本公开包括这些化合物的各构象异构体及其混合物。

[0070] 术语“本公开的化合物”及等效表述意欲涵盖式(I)化合物及其药学上可接受的对映异构体、非对映异构体和盐。类似地,若上下文允许,则提及中间体意欲涵盖其盐。

[0071] 本公开意欲包括本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数、但不同质量数的那些原子。举一般实例且不加以限制,氢同位素包括氕及氘。碳同位素包括¹³C及¹⁴C。经同位素标记的本公开的化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述的方法使用适当经同位素标记的试剂替代另外使用的未经标记的试剂来制备。这种化合物可具有各种可能用途,例如在测定生物活性时作为标准物及试剂。在稳定同位素的情况下,这种化合物可具有有利地修改生物学、药理学或药物动力学特性的潜能。

[0072] 本公开化合物可以药学上可接受的盐形式存在。如本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示本公开化合物的可溶解或分散于水或油的盐或两性离子形式,其在合理医学判断范畴内适于与患者的组织接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的效益/风险比相符,且对于其所欲用途为有效的。这种盐可在化合物最终分离

及纯化期间制备或单独地通过使适合的氮原子与适合的酸反应来制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐；二葡萄糖酸盐、二氢溴酸盐、二盐酸盐、二氢碘酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲烷磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐及十一烷酸盐。可用于形成药学上可接受的加成盐的酸的实例包括无机酸，诸如盐酸、氢溴酸、硫酸及磷酸；及有机酸，诸如草酸、马来酸、丁二酸及柠檬酸。

[0073] 碱加成盐可在化合物最终分离及纯化期间通过使羧基与适合的碱（诸如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐）或与氨或有机伯、仲或叔胺反应来制备。药学上可接受的盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁及铝，以及无毒季胺阳离子，诸如铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因 (procaine)、二苄基胺、N,N-二苄基苯乙胺及N,N'-二苄基乙二胺。可用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶及哌嗪。

[0074] 本公开的一个实施方案涵盖在体外与体内抑制衔接子相关激酶1 (AAK1) 的方法，其包括使AAK1与式I化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0075] 当有可能将治疗有效量的式(I)化合物以及其药学上可接受的盐作为化学原料施用以用于治疗时，可以药物组合物形式提供活性成分。因此，本公开进一步提供药物组合物，其包括治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和一或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。除非另外指明，否则化合物的“治疗有效量”为在治疗或控制疾病或病状中足以提供治疗效益、或延缓或最小化一或多种与该疾病或病状有关的症状的量。术语“治疗有效量”可涵盖改良总体治疗、减少或避免疾病或病症的症状或原因、或提高另一治疗剂的治疗功效的量。

[0076] 如本文所用的术语“治疗有效量”指在治疗或控制疾病或病状中足以提供治疗效益、或延缓或最小化一或多种与该疾病或病状有关的症状的一种化合物或多种化合物的量。化合物的“治疗有效量”意谓单独或与其它治疗组合的治疗剂在治疗或控制疾病或病状中提供治疗效益的量。术语“治疗有效量”可涵盖改良总体治疗、降低或避免疾病或病状的症状或原因、或提高另一治疗剂的治疗功效的量。当应用于单独施用的个别活性成分时，该术语仅指该成分。当应用于组合时，该术语指产生治疗作用的活性成分的组合量，无论是组合、连续或同时施用这些活性成分都是如此。式(I)化合物及其药学上可接受的盐如上所述。载体、稀释剂或赋形剂必须在与制剂的其它成分兼容且对其接受者无害的意义上为可接受的。根据本公开的另一面，还提供一种制备药物制剂的方法，其包括混合式(I)化合物或其药学上可接受的盐与一或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。如本文所用的术语“药学上可接受的”指这些化合物、材料、组合物和/或剂型在合理医学判断范畴内适于与患者的组织接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的效益/风险比相符，且对于其所欲用途为有效的。

[0077] 药物制剂可以每单位剂量含有预定量的活性成分的单位剂型提供。每天每千克体

重约0.01毫克至约250毫克(“mg/kg”)、优选每天每千克体重约0.05mg至约100mg剂量的本公开化合物为预防及治疗疾病的单一疗法中的典型剂量水平。通常,本公开的药物组合物将每天施用约1至约5次,或者以连续输注方式施用。该施用可用作长期或短期治疗。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将视所治疗的病状、病状的严重性、施用时间、施用途径、所用化合物的排泄率、治疗持续时间及患者的年龄、性别、体重及健康状况而变化。优选的单位剂量制剂为含有如上文所述的日剂量或亚剂量或其适当分率的活性成分的那些。可以实质上小于最佳剂量的小剂量的化合物开始治疗。此后,以小增量增加剂量直至达到该情况下的最佳效果。一般而言,化合物最适宜以一般将提供有效结果但不会导致任何有害或不利副作用的浓度水平施用。

[0078] 当本公开组合物包含本公开化合物与一或多种其它治疗性或预防性药剂的组合时,该化合物与该其它药剂通常以单一治疗方案中通常所施用剂量的约10%至150%且更优选为约10%至80%的剂量来提供。

[0079] 本公开化合物可与一或多种其它治疗性或预防性药剂组合施用。举例而言,当用于治疗疼痛时,可能的其它药剂包括免疫抑制剂、消炎剂和/或用于治疗疼痛的其它药剂。

[0080] 适用于本公开的方法及组合物的免疫抑制剂包括本领域中已知的那些。实例包括氨基喋呤(aminopterin)、硫唑嘌呤(azathioprine)、环孢素A(cyclosporin A)、D-青霉胺(D-penicillamine)、金盐、羟氯喹(hydroxychloroquine)、来氟米特(leflunomide)、甲氨喋呤(methotrexate)、米诺环素(minocycline)、雷帕霉素(rapamycin)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)、他克莫司(tacrolimus)(FK506)及其药学上可接受的盐。特定免疫抑制剂为甲氨喋呤。

[0081] 免疫抑制剂的其它实例包括抗TNF抗体,诸如阿达木单抗(adalimumab)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、依那西普(etanercept)及英利昔单抗(infliximab)。其它免疫抑制剂包括介白素-1阻断剂,诸如阿那白滞素(anakinra)。其它免疫抑制剂包括抗B细胞(CD20)抗体,诸如利妥昔单抗(rituximab)。其它免疫抑制剂包括T细胞活化阻断剂,诸如阿巴西普(abatacept)。

[0082] 其它免疫抑制剂包括肌苷单磷酸去氢酶抑制剂,诸如霉酚酸吗啉乙酯(CellCept®)及霉酚酸(Myfortic®)。

[0083] 适用于本公开的方法及组合物的消炎药包括本领域中已知的消炎药。实例包括糖皮质激素及NSAID。糖皮质激素的实例包括醛固酮(aldosterone)、倍氯米松(beclometasone)、倍他米松(betamethasone)、可的松(cortisone)、脱氧皮质酮(deoxycorticosterone)、地塞米松(dexamethasone)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氢化可的松(hydrocortisone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、曲安西龙(triamcinolone)及其药学上可接受的盐。

[0084] NSAID的实例包括水杨酸盐(例如阿司匹林(aspirin)、amoxiprin、贝诺酯(benorilate)、水杨酸胆碱镁、二氟尼柳(diflunisal)、法斯拉胺(faislamine)、水杨酸甲酯、水杨酸镁、水杨酸水杨酯及其药学上可接受的盐)、芳基烷酸(例如双氯芬酸(diclofenac)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、溴芬酸(bromfenac)、依托度酸(etodolac)、吲哚美辛(indometacin)、萘丁美酮(nabumetone)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)及其药学上可接受的盐)、芳基丙酸(例如布洛芬(ibuprofen)、卡洛芬

(carprofen)、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、酮洛酸(ketorolac)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)、奥沙普嗪(oxaprozin)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、舒洛芬(suprofen)及其药学上可接受的盐)、芳基邻氨基苯甲酸(例如甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)及其药学上可接受的盐)、吡唑烷衍生物(例如阿扎丙宗(azapropazone)、安乃近(metamizole)、羟布宗(oxyphenbutazone)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、磺吡酮(sulfinprazone)及其药学上可接受的盐)、昔康(oxicam)(例如氯诺昔康(lornoxicam)、美洛昔康(meloxicam)、吡罗昔康(piroxicam)、替诺昔康(tenoxicam)及其药学上可接受的盐)、COX-2抑制剂(例如塞来昔布(celecoxib)、依托昔布(etoricoxib)、罗美昔布(lumiracoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)及其药学上可接受的盐)及磺苯胺(sulphonanilide)(例如尼美舒利(nimesulide)及其药学上可接受的盐)。

[0085] 用于治疗疼痛(包括但不限于神经性疼痛及炎性疼痛)的其它药剂包括但不限于如下药剂:例如普瑞巴林(pregabalin)、利多卡因(lidocaine)、度洛西汀(duloxetine)、加巴喷丁(gabapentin)、卡马西平(carbamazepine)、辣椒碱(capsaicin)及其它血清素/去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂,及阿片制剂(诸如奥施康定(oxycontin)、吗啡(morphine)及可待因(codeine))。

[0086] 在治疗由已知疾病或病状(诸如糖尿病、感染(例如带状疱疹或HIV感染)或癌症)引起的疼痛中,本公开化合物可与一或多种针对潜在疾病或病状的其它治疗性或预防性药剂组合施用。举例而言,当用于治疗糖尿病性神经病时,本公开化合物可与一或多种抗糖尿病剂、抗高血糖剂、降血脂/降脂剂、减肥剂、抗高血压剂及食欲抑制剂组合施用。抗糖尿病剂的实例包括双胍(例如二甲双胍(metformin)、苯乙双胍(phenformin))、葡糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol))、胰岛素(包括胰岛素促泌素及胰岛素增敏剂)、美格列奈(meglitinide)(例如瑞格列奈(repaglinide))、磺酰脲(sulfonylurea)(例如格列美脲(glimepiride)、格列本脲(glyburide)、格列齐特(gliclazide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)及格列吡嗪(glipizide))、双胍/格列本脲组合(例如格鲁瓦斯(Glucoavance))、噻唑烷二酮(thiazolidinedione)(例如曲格列酮(troglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)及格列格列酮(pioglitazone))、PPAR- α 激动剂、PPAR- γ 激动剂、PPAR α / γ 双重激动剂、糖原磷酸化酶抑制剂、脂肪酸结合蛋白(aP2)的抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)或GLP-1受体的其它激动剂、二肽基肽酶IV(DPP4)抑制剂及钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂(例如达格列净(dapagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)及LX-4211)。

[0087] 药物制剂可配合通过任何适当途径施用,例如通过口服(包括颊内或舌下)、经直肠、经鼻、局部(包括颊内、舌下或透皮)、经阴道或胃肠外(包括皮下、皮内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、静脉内或皮内注射或输注)途径施用。这样的制剂可由药学领域中已知的任何方法(例如,使活性成分与载体或赋形剂组合)制备。优选以口服施用或注射施用。

[0088] 适合于口服施用的药物制剂可呈离散单位形式提供,诸如胶囊或片剂;粉末或颗粒;水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;可食用发泡体或泡沫剂;或水包油型液体乳液或油包水型乳液。

[0089] 举例而言,为了呈片剂或胶囊的形式口服施用,可将活性药物组分与口服无毒的药学上可接受的惰性载体(诸如乙醇、甘油、水及其类似物)组合。粉末是通过将化合物粉碎至合适细度并与类似经粉碎的药用载体(诸如可食用碳水化合物,例如淀粉或甘露糖醇)混合来制备。亦可存在调味剂、防腐剂、分散剂及着色剂。

[0090] 胶囊是通过如上所述制备粉末混合物并填充成型的明胶外壳来制备。在填充操作之前,可将助流剂及润滑剂(诸如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇)添加至粉末混合物中。亦可添加崩解剂或增溶剂(诸如琼脂、碳酸钙或碳酸钠)以改良摄入胶囊时药物的可利用性。

[0091] 此外,有必要或需要时,亦可将合适粘合剂、润滑剂、崩解剂及着色剂并入混合物中。合适粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖(诸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然胶及合成胶(诸如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇及其类似物。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、氯化钠及其类似物。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶及其类似物。片剂是例如通过制备粉末混合物、粒化或击压、添加润滑剂及崩解剂并压成片剂来配制。粉末混合物是通过将经适当粉碎的化合物与上述稀释剂或基质混合并任选地与粘合剂(诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯基吡咯啉酮)、溶解延迟剂(诸如石蜡)、再吸收促进剂(诸如季盐)和/或吸收剂(诸如膨润土、高岭土或磷酸氢钙)混合来制备。粉末混合物可通过用粘合剂(诸如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶浆(acacia mucilage)或纤维素或聚合物材料的溶液)润湿并迫使其穿过筛网来粒化。作为粒化的替代方法,可使粉末混合物穿过压片机并结果为不完全成形的击压物裂解为颗粒。可借助于添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来润滑颗粒以防止粘附于片剂成形模具。随后,将经润滑的混合物压制成片剂。亦可将本公开化合物与自由流动性惰性载体组合并不经粒化或击压步骤直接压制成片剂。可提供由虫胶的密封涂层、糖或聚合物质的涂层及蜡的抛光涂层组成的透明或不透明保护层。可将染料添加至这些涂层中以区分不同单位剂量。

[0092] 可以单位剂型制备口服液(诸如溶液、糖浆及酏剂)以使得给定量含有预定量的化合物。糖浆可通过将化合物溶解于经适当调味的水溶液中来制备,而酏剂经由使用无毒载体来制备。亦可添加增溶剂及乳化剂(诸如乙氧基化异硬脂醇及聚氧乙烯山梨糖醇醚)、防腐剂、调味添加剂(诸如薄荷油或天然甜味剂,或糖精或其它人工甜味剂)及其类似物。

[0093] 适当时,用于口服施用的剂量单位制剂可经微胶囊化。亦可例如通过涂布或包埋微颗粒物于聚合物、蜡或其类似物中来制备制剂以延长或持续释放。

[0094] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐亦可以脂质体递送系统(诸如小单层囊泡、大单层囊泡及多层囊泡)的形式施用。脂质体可由各种磷脂(诸如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱)形成。

[0095] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐亦可通过使用单克隆抗体作为与化合物分子缀合的个别载体来传递。这种化合物亦可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物缀合。这样的聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酰胺苯酚、聚羟基乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰基残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,该化合物可与一类可用于实现药物受控释放的可生物降解聚合物缀合,这些聚合物例如有聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝胶的交联或两性嵌段共聚物。

[0096] 适合于透皮施用的药物制剂可以意欲与接受者的表皮保持紧密接触较长时段的离散贴片形式提供。举例而言,活性成分可通过如Pharmaceutical Research 1986,3(6),318中一般地描述的离子透入疗法自贴片递送。

[0097] 适合于局部施用的药物制剂可配制成软膏、乳膏、悬浮液、洗剂、粉末、溶液、糊状物、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0098] 适合于经直肠施用的药物制剂可以栓剂形式或以灌肠剂形式提供。

[0099] 适合于经鼻施用的药物制剂(其中载体为固体)包括粒径例如在20至500微米范围内的粗粉末,其以用鼻吸气的方式施用,亦即通过自贴近鼻固持的粉末容器经由鼻道快速吸入来施用。用于以经鼻喷雾剂或滴鼻剂形式施用的适合制剂(其中载体为液体)包括活性成分的水溶液或油溶液。

[0100] 适合于通过吸入施用的药物制剂包括细粒粉剂或雾状物,其可借助于各种类型的定剂量加压气雾器、雾化器或吸入器而产生。

[0101] 适合于经阴道施用的药物制剂可以子宫托、棉塞、乳膏、凝胶、糊状物、发泡体或喷雾制剂形式提供。

[0102] 适合于胃肠外施用的药物制剂包括可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑细菌剂及使得制剂与预定接受者的血液等张的溶质的水性及非水性无菌注射溶液;及可包括悬浮剂及增稠剂的水性及非水性无菌悬浮液。制剂可于单位剂量或多剂量容器(例如密封安瓿及小瓶)中提供,且可储存于冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在临使用前添加无菌液体载体(例如注射用水)。临时注射溶液及悬浮液可自无菌粉末、颗粒及片剂制备。

[0103] 应了解,除以上特别提及的成分以外,考虑到所述制剂的类型,制剂亦可包括本领域中常规的其它药剂,例如适用于口服施用的制剂可包括调味剂。

[0104] 术语“患者”包括人类与其它哺乳动物。

[0105] 除非另外指明,否则术语“控制”涵盖防止已患有指定疾病或病症的患者的该疾病或病症复发、和/或延长已患有疾病或病症的患者保持缓解的时间。这些术语涵盖调节疾病或病症的临限值、发展和/或持续时间、或改变患者对疾病或病症作出反应的方式。

[0106] 术语“治疗”指:(i)防止可能易患某一疾病、病症和/或病状但尚未被诊断为患有该疾病、病症和/或病状的患者的该疾病、病症或病状出现;(ii)抑制该疾病、病症或病状,亦即使其发展停滞;及(iii)缓解该疾病、病症或病状,亦即使该疾病、病症和/或病状消退。

[0107] 本公开意欲涵盖通过合成方法或通过代谢过程(包括在人类或动物体内(体内)进行的代谢过程或在体外进行的代谢过程)制备的具有式(I)的化合物。

[0108] 实施例

[0109] 本公开现将结合某些实施方案进行描述,这样的实施方案不欲限制其范围。相反地,本公开涵盖可包括于权利要求范围内的所有替代、修改及等效形式。因此,以下实施例(包括特定实施方案)将说明本公开的一种实施方式,应了解这些实施例是用于说明某些实施方案的目的,且呈现以提供相信为对其程序及概念性方面的最有用及易于理解的描述的内容。

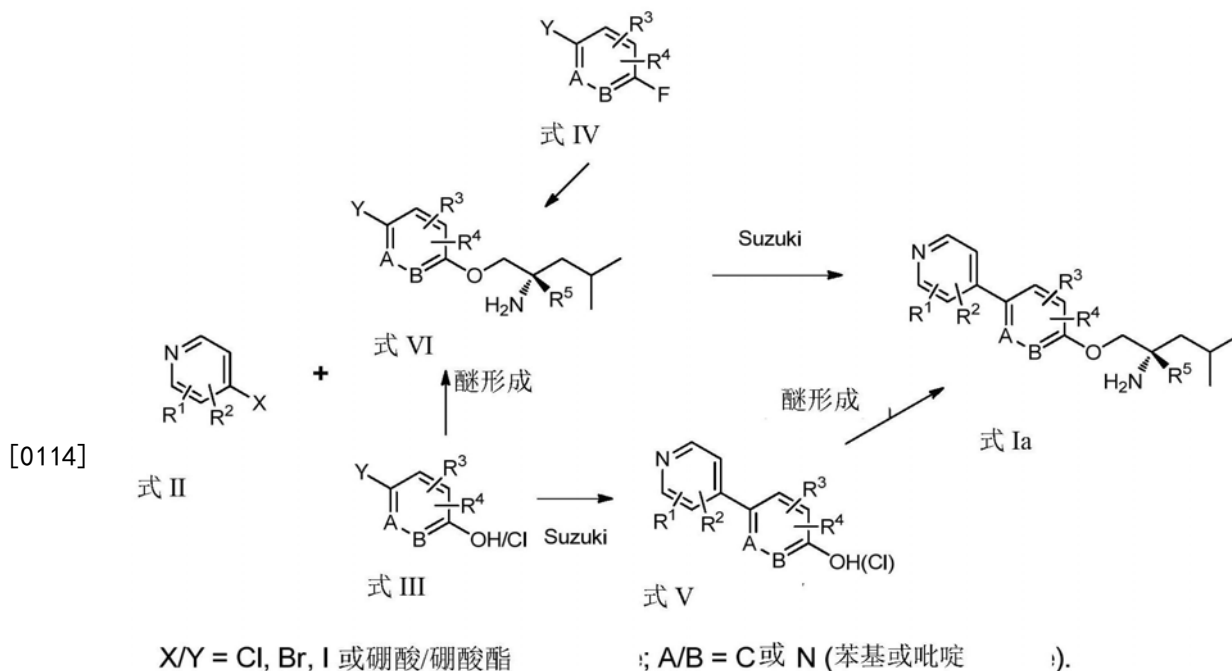
[0110] 本申请,尤其包括以下说明性方案及实施例中所用的缩写为本领域技术人员所熟知。所使用的一些缩写如下:MeOH为甲醇;min为分钟,EtOAc或ETOAC为乙酸乙酯;h或hr或hrs为小时;Ph₃P为三苯基膦,DIAD为偶氮二甲酸二异丙酯;RT或rt或r.t.为室温或保留时

间(上下文将指示); t_R 为保留时间;EtOH为乙醇;DMSO为二甲亚砜;THF为四氢呋喃;dppf为二苯基膦基二茂铁;TFA为三氟乙酸;NMP为N-甲基吡咯烷;Cbz或Cbz为苄氧羰基;DCM为二氯甲烷;IPA为异丙醇;DMAP为N,N-二甲基氨基吡啶;BOC或Boc为叔丁氧羰基;(BOC)₂O为二碳酸二叔丁酯/DMF为N,N-二甲基甲酰胺;OAc为乙酸酯;Cbz为苄氧羰基;TMS为三甲基甲硅烷;LDA为二异丙基氨基锂;MOM-Cl为氯甲基甲基醚;KHMDS为六甲基二硅氮烷钾盐;KOtBu为叔丁醇钾;DAST为二乙基氨基三氟化硫;BuOH为正丁醇;n-BuLi为正丁基锂;NBS为N-溴琥珀酰亚胺;LAH为氢化铝锂;DMF为N,N-二甲基甲酰胺;dppf为1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁;TosMIC或TOSMIC为甲苯磺酰基甲基异脞;TEA为三乙胺;PMB为p-甲氧基苄基;Ac为乙酰基;DDQ为2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌;和AIBN为2,2'-偶氮异丁脞。

[0111] 本公开化合物可使用此部分中所述的反应及技术以及本领域普通技术人员已知的其它合成方法制备。反应在适合于所用试剂及材料且适合于实现转化的溶剂中执行。此外,在描述下述合成方法时,应了解所提出的所有反应条件(包括所选溶剂、反应温度、实验持续时间及后处理程序)经选择为该反应的标准条件,其应易于由本领域技术人员所识别。有机合成领域的技术人员应了解,分子各部分上所存在的官能团必须与所提出的试剂及反应兼容。这些对于与反应条件兼容的取代基的限制将为本领域技术人员所显而易见,且因此必须可使用替代方法。

[0112] 式Ia化合物可以遵循一般方案I合成。两个关键的反应——Suzuki偶联和醚形成可以如所示的那样轮流进行,这取决于可商购获得的起始原料。Suzuki偶联底物——硼酸/硼酸酯是可商购获得的或采用各种标准文献条件从对应的卤素中间体(Cl/Br/I)制备。醚形成可以如下实现:SN_{AR}(当可获得氟中间体(式IV)时)、Mitsunobu反应或与合适的氨基醇烷基化(当可获得OH(式III/V)时)以及Buchwald氏Pd-催化的醚形成反应(当可获得Cl中间体(式III/V)时)。在R⁵大于H的情况下,将氨基醇(式VII)的活化形式用作OH-烷化剂。有时在反应顺序中将NH₂和OH保护和脱保护。

[0113] 一般方案I:



当 R⁵ 不是 H 时，将常见的活化氨基醇试剂用于醚形成。

[0115] 在下述实施例中，在 Bruker 400 或 500 MHz NMR 谱仪上记录质子 NMR 谱。化学位移以相对于四甲基甲硅烷的 δ 值报道。液相色谱 (LC) / 质谱在与 Waters Micromass ZQ 偶联的 Shimadzu LC 上使用以下方法的至少一种运行。

[0116] LC/MS 方法 A:

[0117] 柱: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 μ m; 溶剂 A = 5% MeOH: 95% 水: 10 mM 乙酸铵; 溶剂 B = 95% MeOH: 5% 水: 10 mM 乙酸铵; 流速: 1 ml/min; 起始 B = 0%; 最终 B = 100%; 梯度时间 = 2 min; 运行时间: 3 min。

[0118] LC/MS 方法 B:

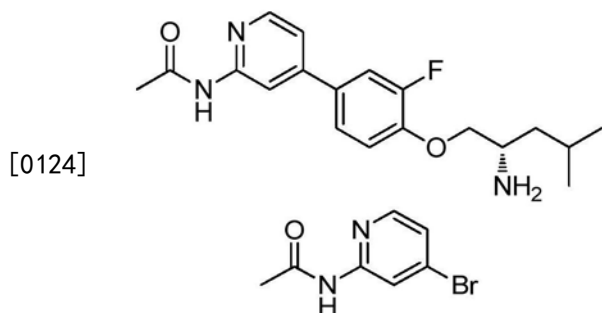
[0119] 柱: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 μ m; 溶剂 A = 10% MeOH: 90% 水: 0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH: 10% 水: 0.1% TFA; 流速: 1 ml/min; 起始 B = 0%; 最终 B = 100%; 梯度时间 = 2 min; 运行时间: 3 min。

[0120] LC/MS 方法 C:

[0121] 柱: Phenomenex LUNA C18, 30x2, 3 μ m; 溶剂 A = 5% MeOH: 95% 水: 10 mM 乙酸铵; 溶剂 B = 95% MeOH: 5% 水: 10 mM 乙酸铵; 流速: 0.8 ml/min; 起始 B = 0%; 最终 B = 100%; 梯度时间 = 4 min; 运行时间: 5 min。

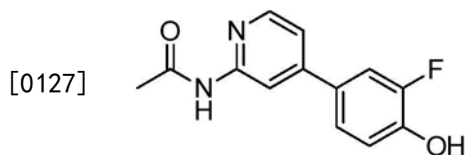
[0122] 实施例 1

[0123] (S) -N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺



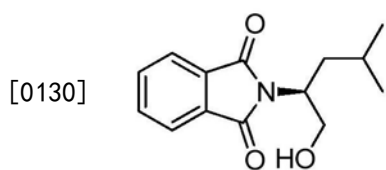
[0125] 部分A:N-(4-溴吡啶-2-基)乙酰胺

[0126] 向4-溴吡啶-2-胺(3.11g,17.98mmol)于CH₂Cl₂(60mL)中的混合物中在0℃加入乙酰氯(1.406mL,19.77mmol)和吡啶(1.745mL,21.57mmol)。将混合物温热至rt并搅拌2h。将反应用水淬灭并用EtOAc稀释。分离各层。将有机层用水、盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩以获得N-(4-溴吡啶-2-基)乙酰胺(3.82g,17.05mmol,95%收率),为白色固体。该物质未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI)m/e 215.0[(M+H)⁺,计算值C₇H₈BrN₂O₁,215.0];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.61min。



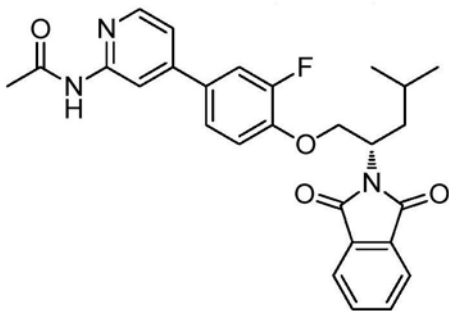
[0128] 部分B:N-(4-(3-氟-4-羟基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0129] 在氮气下向15mL小瓶中加入于二噁烷(3mL)中的N-(4-溴吡啶-2-基)乙酰胺(205.8mg,0.957mmol)、(3-氟-4-羟基苯基)硼酸(239mg,1.531mmol)和Na₂CO₃(1.435mL,2.87mmol)以得到无色溶液。在氮气下加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钡(II),甲苯(39.4mg,0.048mmol)。将小瓶密封并在130℃(微波)加热2h。将混合物在水和EtOAc之间分配。分离各层。将有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩以获得N-(4-(3-氟-4-羟基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(200mg,0.812mmol,85%收率),为黄褐色固体。LCMS(ESI)m/e 247.0[(M+H)⁺,计算值C₁₃H₁₂F₁N₂O₂,247.1];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.51min。



[0131] 部分C:(S)-2-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮

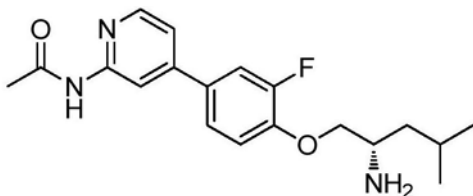
[0132] 向250mL圆底烧瓶中加入于甲苯(60mL)中的(S)-3-氨基-5-甲基己烷-1-醇(2.166g,16.51mmol)和异苯并呋喃-1,3-二酮(2.445g,16.51mmol)以得到无色悬浮液。将混合物在110℃加热16h。在高真空下除去挥发物以获得(S)-2-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(4.08g,16.51mmol,定量收率),为淡黄色稠密的油。LCMS(ESI)m/e 246.2[(M-H)⁺,计算值C₁₄H₁₆N₁O₃,246.1];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.88min。



[0133]

[0134] 部分D: (S)-N-(4-(4-((2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0135] 向50mL圆底烧瓶中加入于四氢呋喃(1mL)中的(S)-2-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(93mg,0.375mmol)、 Ph_3P (123mg,0.468mmol)和(S)-2-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)异吲哚啉-1,3-二酮(93mg,0.375mmol)以得到黄褐色悬浮液。在RT逐滴加入DIAD(0.091mL,0.468mmol)。将所得澄清的黄褐色溶液在RT搅拌19h。将该溶液减压浓缩以得到黄褐色油,将其直接运用到下一反应中。LCMS(ESI)m/e 476.3[(M+H)⁺,计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_1\text{N}_3\text{O}_4$,476.2];LC/MS保留时间(方法A): $t_{\text{R}}=2.21\text{min}$ 。



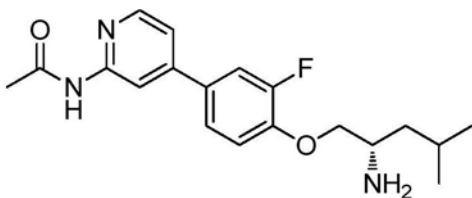
[0136]

[0137] 部分E: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

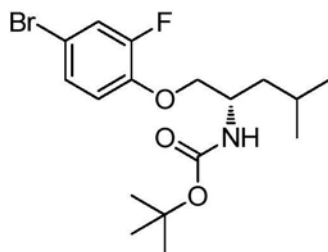
[0138] 向50mL圆底烧瓶中加入于EtOH(2mL)中的(S)-N-(4-(4-((2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(148mg,0.312mmol)以得到黄褐色溶液。加入胍(0.049mL,1.560mmol)并将混合物在60°C加热2h。将该溶液冷却至rt并减压浓缩。将残余物悬浮于MeOH中,过滤,并通过制备型HPLC纯化(24mg,0.069mmol,22%收率(3步)):¹H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 10.53(s,1H),8.33(d,J=4.9Hz,2H),7.61(dd,J=12.5,2.2Hz,1H),7.52(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),7.43-7.37(m,1H),7.32(t,J=8.7Hz,1H),3.97(dd,J=9.5,4.9Hz,1H),3.90(dd,J=9.5,6.5Hz,1H),3.12(dt,J=11.9,5.4Hz,1H),2.12(s,3H),1.81(dq,J=13.0,6.5Hz,1H),1.33(ddd,J=13.5,8.5,5.0Hz,1H),1.26(ddd,J=13.5,8.5,5.5Hz,1H),0.92(d,J=6.6Hz,3H),0.88(d,J=6.5Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 346.2[(M+H)⁺,计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_1\text{N}_3\text{O}_2$,346.2];LC/MS保留时间(方法A): $t_{\text{R}}=1.89\text{min}$ 。

[0139] 实施例1的替代性的合成

[0140] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

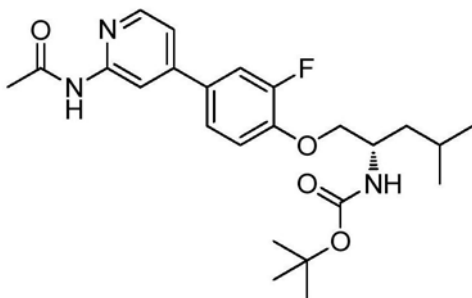


[0141]



[0142] 部分2A: (S)-1-(4-(2-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0143] 向15mL小瓶中加入于四氢呋喃(2mL)中的(S)-1-(4-羟基-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(172mg, 0.792mmol)、Ph₃P(260mg, 0.990mmol)和4-溴-2-氟苯酚(126mg, 0.660mmol)以得到黄褐色溶液。在RT加入DIAD(0.180mL, 0.924mmol)。将所得澄清的黄褐色溶液在RT搅拌16h。将该溶液减压浓缩以获得黄褐色油, 将其通过硅胶柱色谱法(至多60%EtOAc/己烷)直接纯化以获得(S)-1-(4-(2-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(249mg, 0.638mmol, 97%收率), 为无色油: ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.24(dd, J=10.5, 2.4Hz, 1H), 7.21-7.16(m, 1H), 6.90-6.81(m, 1H), 4.83-4.69(m, 1H), 4.08-3.92(m, 3H), 1.71(dp, J=13.2, 6.6Hz, 1H), 1.59-1.49(m, 2H), 1.47(d, J=3.8Hz, 9H), 0.96(dd, J=6.6, 4.4Hz, 6H); LCMS(ESI)m/e 412.1 [M+Na]⁺, 计算值C₁₇H₂₅BrFNNaO₃, 412.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.41min。

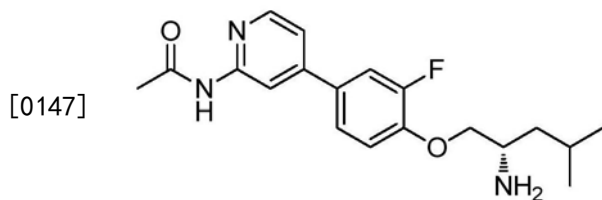


[0144]

[0145] 部分2B: (S)-1-(4-(2-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0146] 在氮气下向15mL小瓶中加入于二噁烷(2mL)中的N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(208mg, 0.792mmol)、(S)-1-(4-(2-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(258mg, 0.66mmol)和Na₂CO₃(0.990mL, 1.980mmol)以得到无色悬浮液。在氮气下加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钡(II), 甲苯(27.1mg, 0.033mmol)。将小瓶密封并在130°C(微波)加热2h。将混合物用水和EtOAc稀释。分离各层。将有机层用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(至多70%EtOAc/己烷)纯化以获得所需的产物(200mg, 0.449mmol, 68%收率(2步)), 为无色油: ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.79(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.29(d, J=5.4Hz, 1H), 7.50-7.38(m, 2H),

7.21 (dd, $J=5.2, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.06 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.81 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.12-3.96 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.74 (dq, $J=13.5, 6.5, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98 (dd, $J=6.6, 3.3\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 446.2 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{24}H_{33}F_1N_3O_4$, 446.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.11\text{min}$ 。

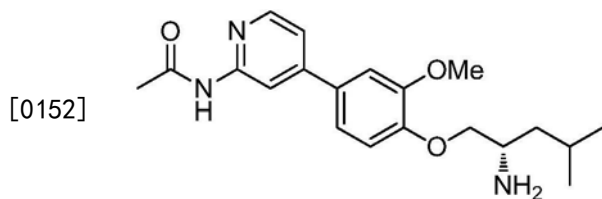


[0148] 部分2C: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

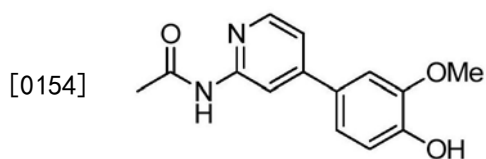
[0149] 向50mL圆底烧瓶中加入于二氯甲烷(2mL)中的(S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(202mg, 0.453mmol)以得到无色溶液。加入TFA(0.5mL), 并将所得黄褐色溶液在RT搅拌1h。减压除去挥发物。将残余物用EtOAc稀释并用1N NaOH碱化。分离各层。将有机层用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(155mg, 0.449mmol, 99%收率), 为微黄褐色油: 1H NMR和LCMS与上面制备的物质相符; ^{19}F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -133.47。

[0150] 实施例2

[0151] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

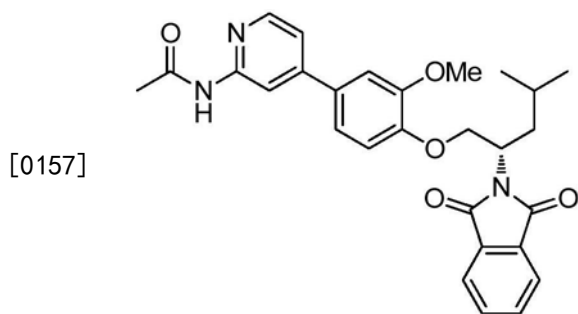


[0153] 如实施例1中所述制备。



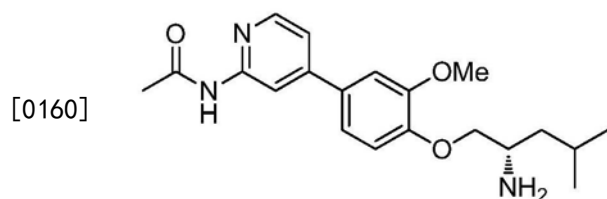
[0155] 部分A:N-(4-(3-甲氧基-4-羟基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0156] LCMS (ESI) m/e 259.1 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{14}H_{15}N_2O_3$, 259.3]; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=1.51\text{min}$ 。



[0158] 部分B: (S)-N-(4-(4-((2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-甲基戊基)氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0159] LCMS (ESI) m/e 488.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₈H₃₀N₃O₅, 488.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.17min。

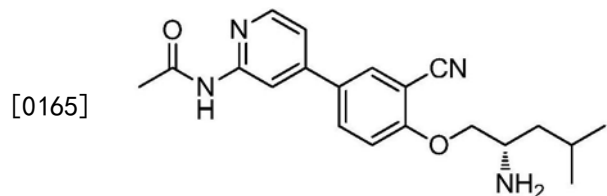


[0161] 部分C: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

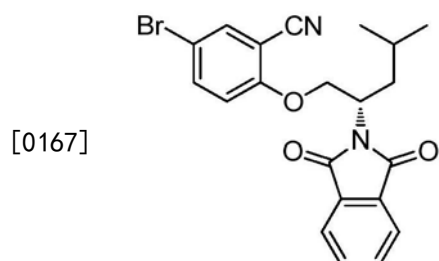
[0162] 获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(14.9mg, 0.042mmol, 80%收率(最终步骤)), 为微黄褐色泡沫: ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.40 (dd, J=5.2, 1.8Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.12 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.90 (dd, J=9.3, 4.6Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (dd, J=9.4, 6.9Hz, 1H), 3.09 (p, J=5.5, 5.1Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.82 (dt, J=13.4, 6.7Hz, 1H), 1.32 (ddd, J=13.5, 8.6, 5.0Hz, 1H), 1.24 (ddd, J=13.6, 8.7, 5.5Hz, 1H), 0.92 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.5Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 358.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₈N₃O₃, 358.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.70min。

[0163] 实施例3

[0164] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺



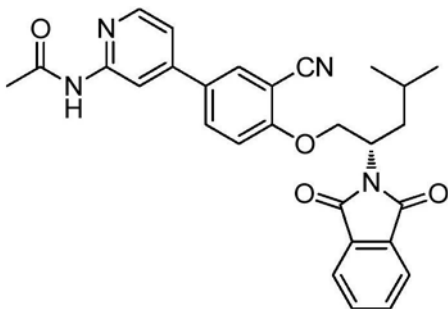
[0166] 如实施例1中所述制备。



[0168] 部分A: (S)-5-溴-2-((2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-甲基戊基)氧基)苄腈。

[0169] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.86 (dd, J=5.4, 3.0Hz, 2H), 7.74 (dd, J=5.5, 3.1Hz, 2H), 7.63-7.55 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.85 (tdd, J=9.8, 5.6, 3.9Hz, 1H), 4.57 (t, J=9.2Hz, 1H), 4.32 (dd, J=9.3, 5.7Hz, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.00 (d, J=5.8Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.0Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 427.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₀BrN₂O₃, 427.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.29min。

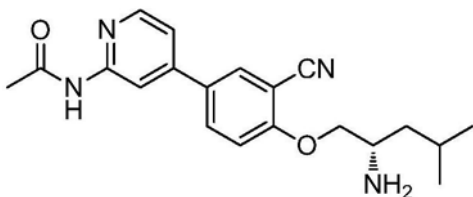
[0170]



[0171] 部分B: (S)-N-(4-(3-氰基-4-((2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺.

[0172] LCMS (ESI) m/e 483.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₈H₂₇N₄O₄, 483.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.06$ min.

[0173]



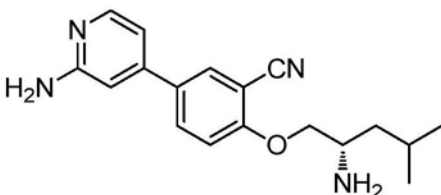
[0174] 部分C: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0175] 将乙酰胺部分地水解(参见实施例4)并分离和鉴定两种产物。获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(10.1mg, 0.028mmol, 23%收率), 为无色泡沫。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 8.39-8.32 (m, 2H), 8.12 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.44 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.05 (dd, J=9.3, 5.0Hz, 1H), 3.99 (t, J=7.9Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.84 (p, J=6.6Hz, 1H), 1.42-1.31 (m, 1H), 1.27 (dq, J=14.0, 7.0, 6.2Hz, 1H), 0.93 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 353.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₅N₄O₂, 353.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.44$ min.

[0176] 实施例4

[0177] (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-氨基吡啶-4-基)苄腈

[0178]

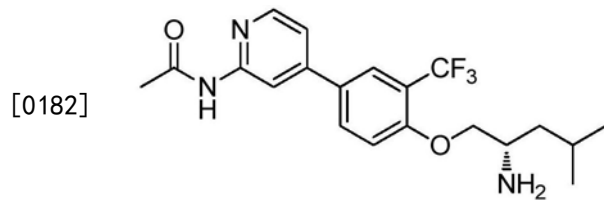


[0179] 来自实施例3的水解的物质被鉴定为(S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-氨基吡啶-4-基)苄腈(10.1mg, 0.030mmol, 26%收率), 为无色泡沫。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.82 (dd, J=5.3, 1.6Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.03 (dd, J=9.3, 5.1Hz, 1H), 3.96 (t, J=7.7Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 1.84 (p, J=6.4Hz, 1H), 1.35 (q, J=9.3, 6.6Hz, 1H), 1.26 (dq, J=13.7, 6.8, 6.1Hz, 1H), 0.92 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.5Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 311.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₃N₄O₁, 311.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=$

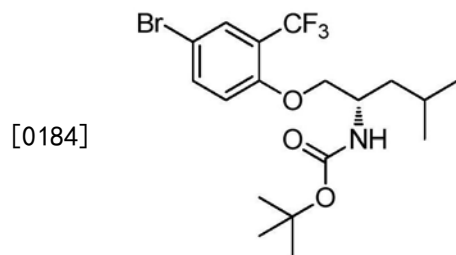
1.35min。

[0180] 实施例5

[0181] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

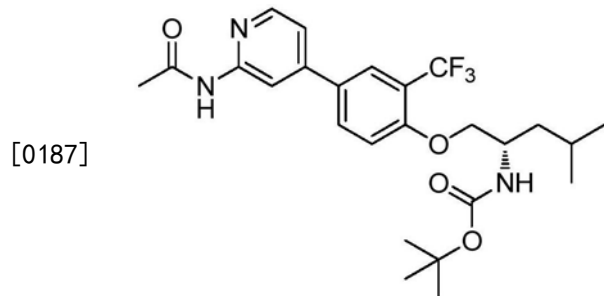


[0183] 如实施例1中所述制备。



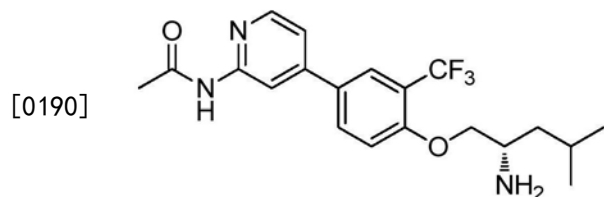
[0185] 部分A: (S)-(1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0186] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ 7.67 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.71 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.03 (p, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.68 (hept, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.95 (dd, $J=6.6, 4.2\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 462.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrF}_3\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_3$, 462.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=2.45\text{min}$ 。



[0188] 部分B: (S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

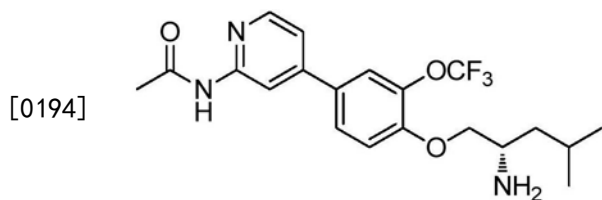
[0189] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ 9.50 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=5.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.04 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (dt, $J=13.6, 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.54 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.96 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 496.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$, 446.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_{\text{R}}=2.28\text{min}$ 。



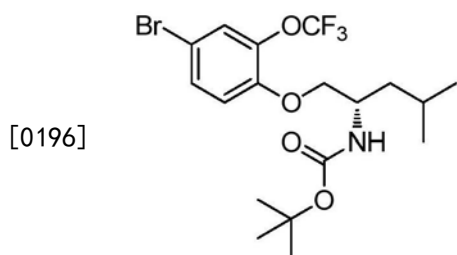
[0191] 部分C: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (221mg, 0.531mmol, 定量收率(最终步骤)), 为白色泡沫。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.88 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.23 (dd, J=5.3, 1.7Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.08 (dd, J=8.7, 3.6Hz, 1H), 3.85 (dd, J=8.7, 7.1Hz, 1H), 3.32 (qd, J=7.0, 3.6Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.80 (dp, J=13.5, 6.7Hz, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.38 (t, J=7.0Hz, 2H), 0.98 (d, J=6.5Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.6Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -62.40; LCMS (ESI) m/e 394.2 [(M-H)⁻, 计算值 C₂₀H₂₃F₃N₃O₂, 394.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.97min。

[0192] 实施例6

[0193] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

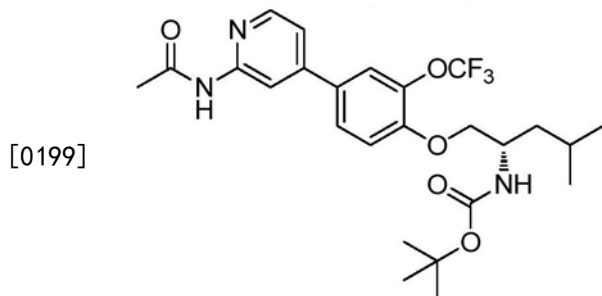


[0195] 如实施例1中所述制备。



[0197] 部分A: (S)-(1-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

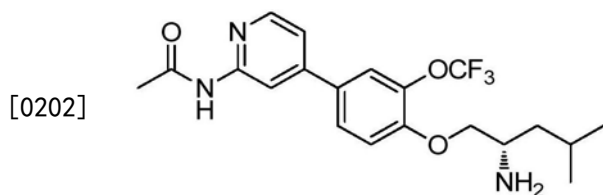
[0198] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.42-7.33 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.78-4.61 (m, 1H), 4.09-3.90 (m, 3H), 1.68 (dq, J=13.3, 6.7Hz, 1H), 1.51 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 0.95 (dd, J=6.6, 5.4Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 478.1 [(M+Na)⁺, 计算值 C₁₈H₂₅BrF₃N₁Na₁O₄, 478.0]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.45min。



[0200] 部分B: (S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0201] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.13 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.56 (q, J=1.3Hz, 1H), 7.21 (dd, J=5.3, 1.7Hz, 1H), 7.09 (d, J=

8.6Hz, 1H), 4.77 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.12-3.98 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.73 (dq, J=13.7, 7.1, 6.4Hz, 1H), 1.55 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.97 (dd, J=6.6, 4.1Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 512.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₅H₃₃F₃N₃O₅, 512.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.29min。

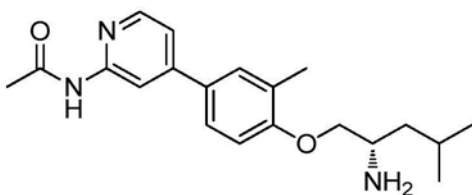


[0203] 部分C: (S)-N-(4-(4-((2S)-2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0204] (225mg, 0.520mmol, 95%收率(最终步骤)), 为白色泡沫。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.27 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.19 (dd, J=5.4, 1.7Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.00 (dd, J=8.8, 3.7Hz, 1H), 3.80 (dd, J=8.8, 7.3Hz, 1H), 3.31 (qd, J=7.1, 3.7Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.86-1.72 (m, J=6.9Hz, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.35 (t, J=7.0Hz, 2H), 0.95 (dd, J=9.1, 6.6Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -58.10; LCMS (ESI) m/e 412.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₅F₃N₃O₃, 412.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.99min。

[0205] 实施例7

[0206] (S)-N-(4-(4-((2S)-2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

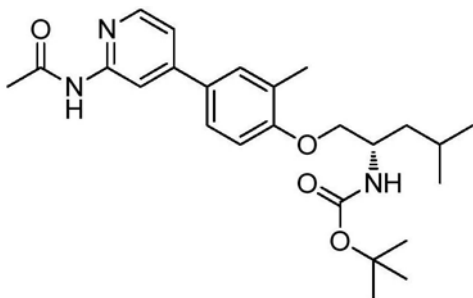


[0207]

[0208] 部分A: (S)-(1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0209] 在RT在N₂下将DIAD (0.090mL, 0.464mmol) 加入至三苯基膦 (0.097g, 0.371mmol)、4-溴-2-甲基苯酚 (0.069g, 0.371mmol) 和 (S)-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.0672g, 0.309mmol) 于THF (1.5mL) 中的溶液中。将反应在室温搅拌过夜。减压除去溶剂。将残余物经由硅胶色谱法 (0至25%乙酸乙酯于己烷中的溶液) 纯化。NMR和LCMS显示产物含有起始原料 (4-溴-2-甲氧基苯酚)。将该混合物溶解于乙酸乙酯中并用1N NaOH (2X) 和水 (1X) 洗涤。分离乙酸乙酯层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩以得到 (S)-(1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (31.2mg, 0.081mmol, 26%收率), 为无色蜡。LCMS (ESI) m/e 408.1 [(M+Na)⁺, 计算值C₁₈H₂₈BrNO₃Na, 408.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.44min。

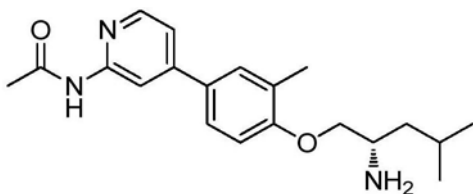
[0210]



[0211] 部分B: (S)-1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0212] 将碳酸钠(0.061mL, 0.121mmol)、N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.028g, 0.105mmol)、(S)-1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.0312g, 0.081mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物用氮气净化5次。将PdCl₂(dppf)(5.91mg, 8.08μmol)加入至反应混合物并将反应在80℃加热过夜。将反应冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。将有机层分离并用盐水(1X)洗涤。分离乙酸乙酯层,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。将粗品在下一反应中原样使用。LCMS(ESI)m/e 442.3[(M+H)⁺, 计算值C₂₅H₃₆N₃O₄, 442.3];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.13min。

[0213]

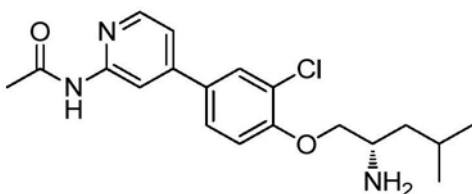


[0214] 部分C: (S)-N-(4-(4-(2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

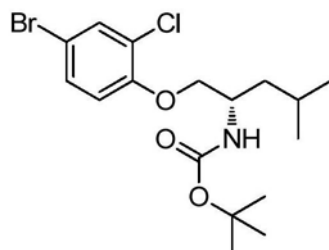
[0215] 将TFA(1mL, 12.98mmol)和(S)-1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(35.8mg, 0.081mmol)于CH₂Cl₂(4mL)中的混合物在室温搅拌1h。减压除去溶剂并将残余物经由反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化以获得(S)-N-(4-(4-(2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(9.7mg, 0.028mmol, 35%收率(2步))。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆)δ10.50(s, 1H), 8.34(br.s., 1H), 8.30(d, J=5.2Hz, 1H), 7.53(br.s., 2H), 7.35(d, J=4.6Hz, 1H), 7.08-7.03(m, J=9.2Hz, 1H), 3.92-3.86(m, 1H), 3.84-3.78(m, 1H), 3.10(br.s., 1H), 2.26(s, 3H), 2.12(s, 3H), 1.87-1.79(m, 1H), 1.40-1.31(m, 1H), 1.27(d, J=6.4Hz, 1H), 0.93(d, J=6.7Hz, 3H), 0.89(d, J=6.4Hz, 3H);LCMS(ESI)m/e 342.2[(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₈N₃O₂, 342.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.73min。

[0216] 实施例8

[0217] (S)-N-(4-(4-(2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

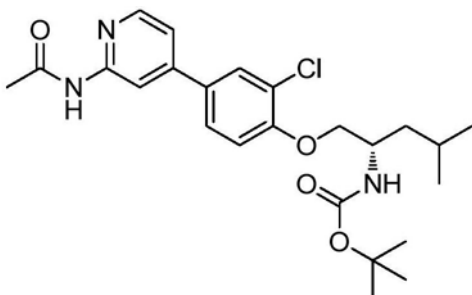


[0218]



[0219] 部分A: (S)- (1- (4-溴-2-氯苯氧基)-4-甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

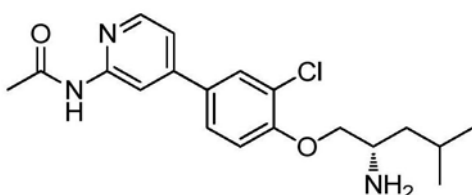
[0220] 如实施例1, 部分2A中所述制备。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.52 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.82 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.08-3.95 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.57 (br. m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98 (dd, J=6.5, 3.8Hz, 6H)。LCMS (ESI) m/e 428.0 [M+Na]⁺, 计算值C₁₇H₂₅BrClNO₃Na, 428.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.47min。



[0221]

[0222] 部分B: (S)- (1- (4- (2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氯苯氧基)-4-甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0223] 将碳酸钠(0.113mL, 0.226mmol)、N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(0.051g, 0.196mmol)、(S)- (1- (4-溴-2-氯苯氧基)-4-甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(0.0612g, 0.150mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物抽真空并用N₂(5X)回填。将PdCl₂(dppf)(0.011g, 0.015mmol)加入至反应混合物并将反应在80°C加热过夜。将反应用乙酸乙酯稀释并用盐水(1X)洗涤。分离乙酸乙酯层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。将粗品通过硅胶色谱法(50%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以得到(S)- (1- (4- (2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氯苯氧基)-4-甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯(51.7mg, 0.112mmol, 74%收率)。LCMS (ESI) m/e 462.2 [M+H]⁺, 计算值C₂₄H₃₃ClN₃O₄, 462.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.21min。



[0224]

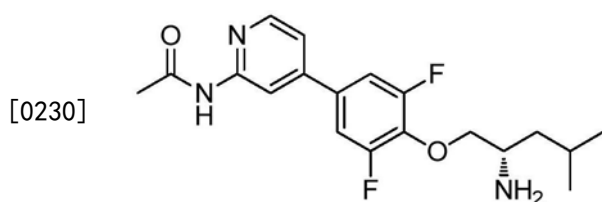
[0225] 部分C: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0226] 将(S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氯苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(51.7mg, 0.112mmol)和TFA(1mL, 12.98mmol)的混合物在CH₂Cl₂(3mL)中在室温搅拌2h。减压除去溶剂并将残余物经由反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化。(42.7mg, 0.111mmol, 99%收率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.58(br. s., 1H), 8.35(d, J=4.6Hz, 2H), 7.81(s, 1H), 7.70(d, J=8.9Hz, 1H), 7.42(d, J=5.2Hz, 1H), 7.33(d, J=8.5Hz, 1H), 4.18-4.12(m, 1H), 4.08-4.01(m, 1H), 3.39-3.35(m, 1H), 2.13(s, 3H), 1.86-1.74(m, 1H), 1.50(d, J=6.1Hz, 1H), 1.45-1.36(m, 1H), 0.92(dd, J=10.2, 6.6Hz, 6H); LCMS(ESI) m/e

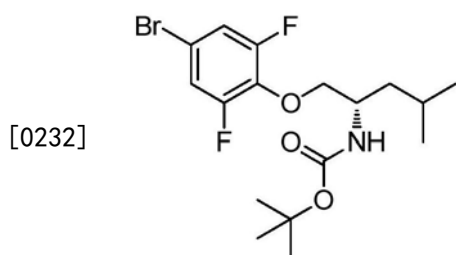
[0227] 362.2[(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₅C₁N₃O₃, 362.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.69min.

[0228] 实施例9

[0229] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

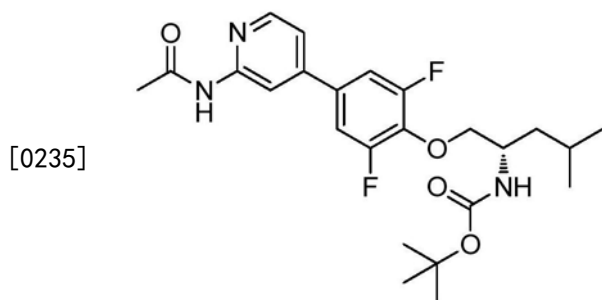


[0231] 如实施例1中所述制备。



[0233] 部分A: (S)-(1-(4-溴-2,6-二氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

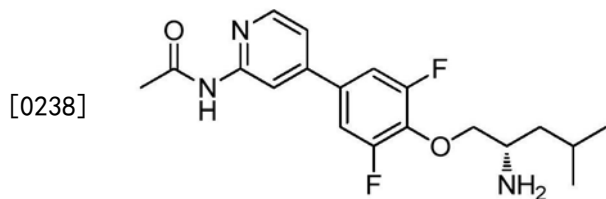
[0234] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.42-7.33(m, 2H), 6.89(d, J=8.8Hz, 1H), 4.78-4.61(m, 1H), 4.09-3.90(m, 3H), 1.68(dq, J=13.3, 6.7Hz, 1H), 1.51(t, J=6.8Hz, 2H), 1.45(s, 9H), 0.95(dd, J=6.6, 5.4Hz, 6H); LCMS(ESI) m/e 478.1[(M+Na)⁺, 计算值C₁₈H₂₅BrF₃N₁Na₁O₄, 478.0]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.45min.



[0236] 部分B: (S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2,6-二氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0237] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ9.01(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.28(d, J=5.3Hz, 1H), 7.22(d, J=8.7Hz, 2H), 7.15(dd, J=5.4, 1.7Hz, 1H), 4.88(d, J=9.0Hz, 1H), 4.24-4.13(m, 2H), 3.94(s, 1H), 2.24(s, 3H), 1.74(dt, J=13.5, 6.7Hz, 1H), 1.55(t, J=7.3Hz, 2H), 1.24(s, 9H), 0.97(d, J=6.5Hz, 6H); ¹⁹F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ-126.89; LCMS(ESI) m/e 464.2[(M+

H)⁺, 计算值C₂₄H₃₂F₂N₃O₄, 464.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.24min。

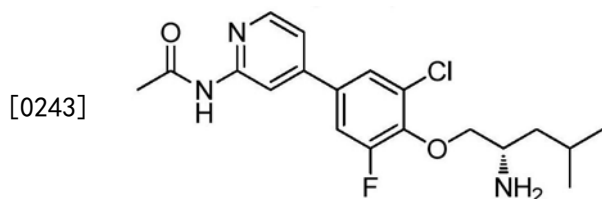


[0239] 部分C: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

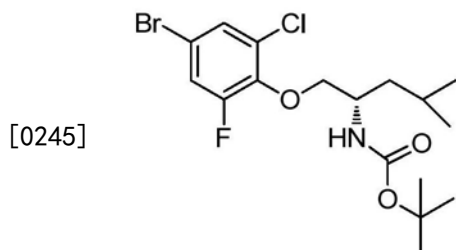
[0240] 获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3,5-二氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(48.4mg, 0.152mmol, 99%收率(最终步骤)), 为米色泡沫。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.62(s, 1H), 8.37(d, J=5.3Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.59-7.48(m, 2H), 7.42(dd, J=5.2, 1.8Hz, 1H), 4.16(dd, J=10.0, 4.5Hz, 1H), 4.07(dd, J=9.9, 5.7Hz, 1H), 3.24(dq, J=10.5, 5.8Hz, 1H), 2.13(s, 3H), 1.82-1.74(m, 1H), 1.46(ddd, J=13.7, 8.1, 5.8Hz, 1H), 1.35(ddd, J=13.9, 8.1, 6.3Hz, 1H), 0.90(dd, J=9.0, 6.5Hz, 6H); LCMS(ESI) m/e 364.1[(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₄F₂N₃O₂, 364.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.81min。

[0241] 实施例10

[0242] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氯-5-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

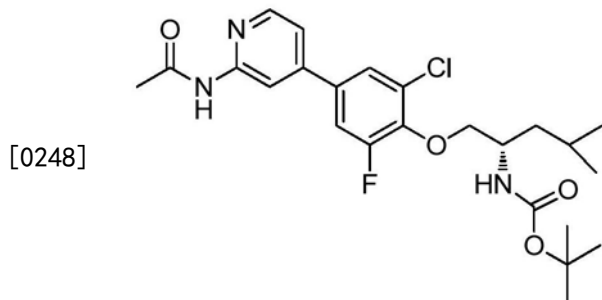


[0244] 如实施例1中所述制备。



[0246] 部分A: (S)-(1-(4-溴-2,6-二氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

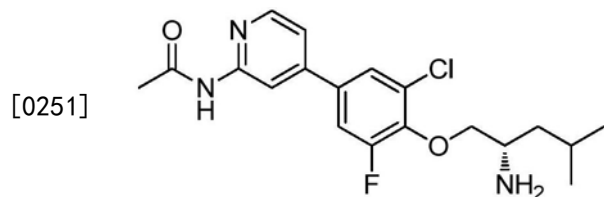
[0247] LCMS(ESI) m/e 424.2[(M+H)⁺, 计算值C₁₇H₂₅BrClF₂N₁O₃, 424.1]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.37min。



[0249] 部分B: (S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氯-6-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)

氨基甲酸叔丁酯。

[0250] LCMS (ESI) m/e 480.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{24}H_{32}F_2N_3O_4$, 480.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.28\text{min}$ 。

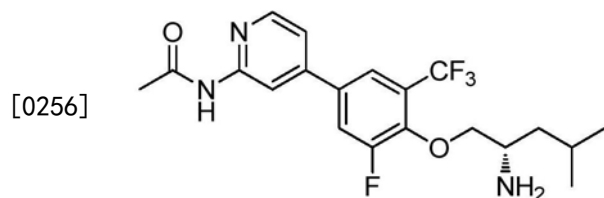


[0252] 部分C: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氯-5-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

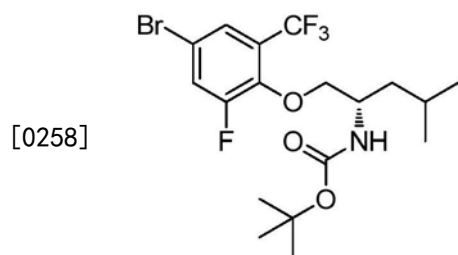
[0253] 获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氯-5-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(26.5mg, 0.066mmol, 56%收率(最终步骤)), 为无色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.37 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.67 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J=9.4, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.96 (dd, $J=9.5, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.11 (dq, $J=10.7, 5.1\text{Hz}$, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (dq, $J=13.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.41 (ddd, $J=13.6, 8.5, 5.2\text{Hz}$, 1H), 1.26 (ddd, $J=14.1, 8.6, 5.8\text{Hz}$, 1H), 0.91 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.88 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 380.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{19}H_{24}Cl_1F_1N_3O_2$, 380.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.82\text{min}$ 。

[0254] 实施例11

[0255] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺



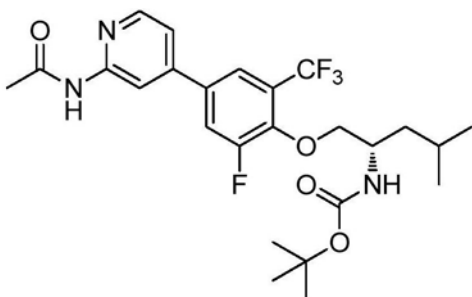
[0257] 如实施例1中所述制备。



[0259] 部分A: (S)-(1-(4-溴-2-氟-6-(三氟甲基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0260] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.52 (t, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=10.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 1.74 (dq, $J=13.5, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.54 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 480.0 $[(M+Na)^+]$, 计算值 $C_{18}H_{24}Br_1F_4N_1Na_1O_3$, 480.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.50\text{min}$ 。

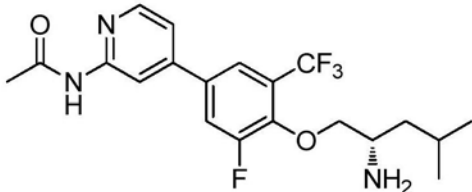
[0261]



[0262] 部分B: (S)-N-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯.

[0263] LCMS (ESI) m/e 536.2 [$(M+Na)^+$, 计算值 $C_{25}H_{31}F_4Na_1N_3O_4$, 536.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.34$ min。

[0264]



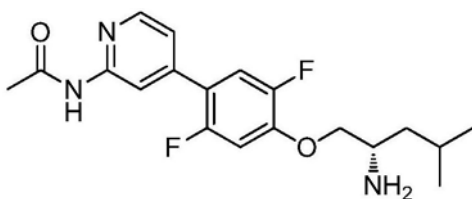
[0265] 部分C: (S)-N-(4-(4-(2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺.

[0266] 获得 (S)-N-(4-(4-(2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (49mg, 0.116mmol, 75% 收率 (最终步骤)), 为无色固体。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.39 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (dd, $J=12.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.06 (p, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.82 (dt, $J=13.6, 7.2$ Hz, 1H), 1.35 (ddd, $J=13.4, 8.9, 4.8$ Hz, 1H), 1.22 (ddd, $J=13.8, 9.0, 5.5$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 414.2 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{20}H_{24}F_4N_3O_2$, 414.2]; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=2.01$ min。

[0267] 实施例12

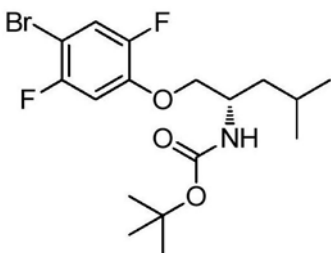
[0268] (S)-N-(4-(4-(2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0269]



[0270] 如实施例1中所述制备。

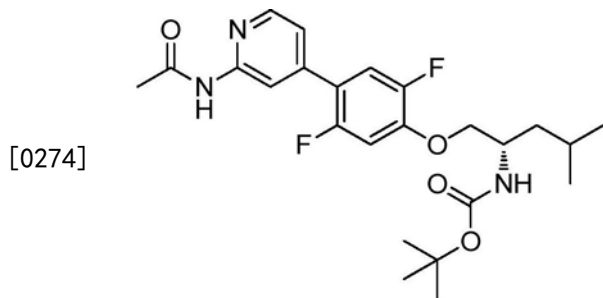
[0271]



[0272] 部分A: (S)-N-(1-(4-溴-2,5-二氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯.

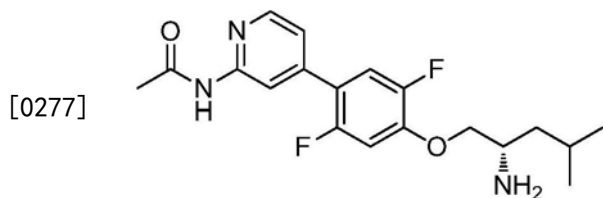
[0273] 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.29 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J=9.5, 7.3$ Hz, 1H),

4.68 (s, 1H), 4.09-3.91 (m, 3H), 1.71 (dt, $J=13.4, 7.0\text{Hz}$, 1H), 1.53 (dd, $J=15.3, 7.8\text{Hz}$, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.97 (dd, $J=6.6, 4.5\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 408.0 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{17}H_{25}BrF_2N_1O_3$, 408.1; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.40\text{min}$ 。



[0275] 部分B: (S)-(1-(4-(2-乙酰氨基吡啶-4-基)-2,5-二氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0276] LCMS (ESI) m/e 464.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{24}H_{32}F_2N_3O_4$, 464.3; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.29\text{min}$ 。

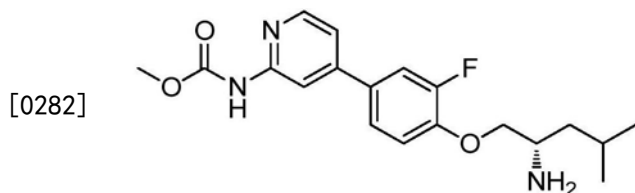


[0278] 部分C: (S)-N-(4-(4-(2-(2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

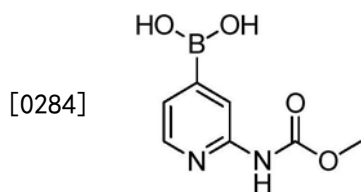
[0279] 获得(S)-N-(4-(4-(2-(2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(46.4mg, 0.125mmol, 77%收率(最终步骤)), 为无色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.37 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.54 (dd, $J=11.8, 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=12.3, 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.08 (dd, $J=9.8, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.98 (dd, $J=10.0, 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.24 (p, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.80 (dq, $J=15.3, 8.4, 7.6\text{Hz}$, 1H), 1.35 (qt, $J=13.7, 6.8\text{Hz}$, 2H), 0.91 (dd, $J=14.1, 6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 364.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{19}H_{24}F_2N_3O_2$, 364.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.82\text{min}$ 。

[0280] 实施例13

[0281] (S)-(4-(4-(2-(2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

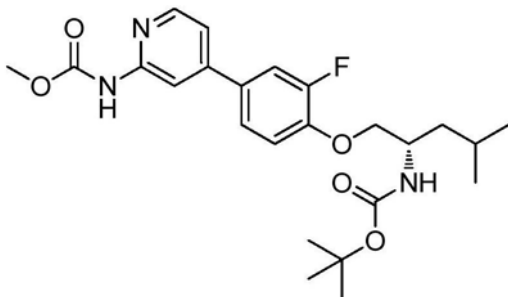


[0283] 如实施例1中所述制备。



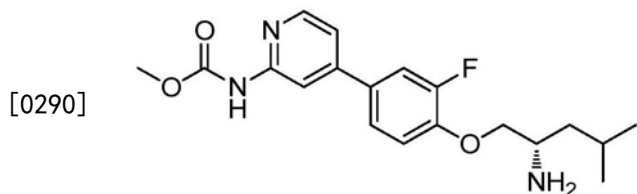
[0285] 部分A: (2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸

[0286] 将2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(0.079g,0.166mmol)、乙酸钾(2.446g,24.92mmol)、第二代Xphos前段催化剂(0.065g,0.083mmol)、(4-氯吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(1.55g,8.31mmol)和连二硼酸(1.117g,12.46mmol)于乙醇(80mL)中的混合物经由真空/ N_2 填充循环脱气三次。将反应混合物在80℃加热3h。将反应混合物冷却至rt并减压除去溶剂并将固体用丙酮洗涤。将剩余固体用甲醇和 CH_2Cl_2 的混合物悬浮。将悬浮液过滤并将滤液减压浓缩以得到粗产物,为固体。将固体悬浮于水中并过滤。将固体用丙酮洗涤以得到(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(702mg,3.58mmol,43%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 197.2 [$M+H$]⁺, 计算值 $C_7H_{10}BN_2O_4$,197.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=0.46min$ 。



[0288] 部分B: (S)-(1-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-2-氟苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯.

[0289] 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 9.86 (s, 1H), 8.35 (d, $J=5.4Hz$, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 7.52-7.39 (m, 2H), 7.17 (dd, $J=5.4, 1.7Hz$, 1H), 7.06 (t, $J=8.6Hz$, 1H), 4.84 (d, $J=8.5Hz$, 1H), 4.15-3.99 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.56 (dt, $J=13.3, 7.8Hz$, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.99 (d, $J=3.7Hz$, 3H), 0.97 (d, $J=3.6Hz$, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿- d) δ -133.39; LCMS (ESI) m/e 462.2 [$M+H$]⁺, 计算值 $C_{24}H_{33}F_1N_3O_5$,462.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.20min$ 。

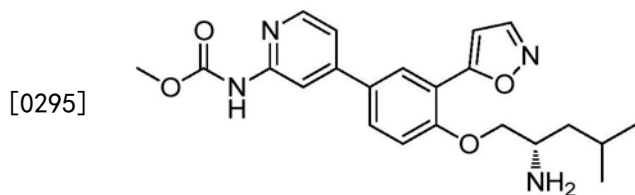


[0291] 部分C: (S)-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯.

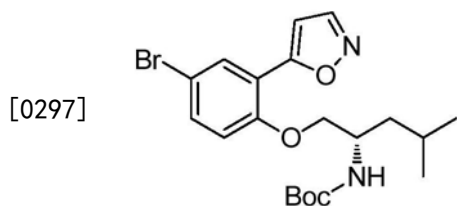
[0292] 获得(S)-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(33.2mg,0.091mmol,93%收率(最终步骤)),为米色固体。 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.26 (s, 1H), 8.30 (d, $J=5.3Hz$, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=12.7, 2.4Hz$, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.37 (dd, $J=5.3, 1.9Hz$, 1H), 7.32 (t, $J=8.7Hz$, 1H), 3.97 (dd, $J=9.4, 5.0Hz$, 1H), 3.90 (dd, $J=9.4, 6.5Hz$, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.12 (p, $J=5.6Hz$, 1H), 1.83 (dt, $J=14.1, 6.7Hz$, 1H), 1.33 (ddd, $J=13.4, 8.5, 4.9Hz$, 1H), 1.26 (ddd, $J=13.9, 8.7, 5.5Hz$, 1H), 0.92 (d, $J=6.6Hz$, 3H), 0.89 (d, $J=6.5Hz$, 3H); LCMS (ESI) m/e 362.1 [$M+H$]⁺, 计算值 $C_{19}H_{25}F_1N_3O_3$,362.2]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.85min$ 。

[0293] 实施例14

[0294] (S)-4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(异噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

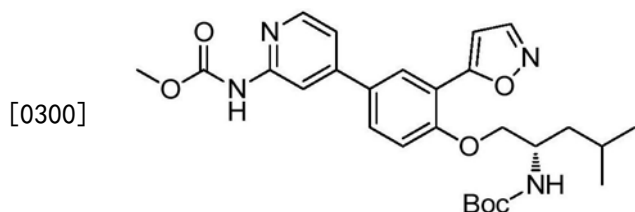


[0296] 如实施例1中所述制备。



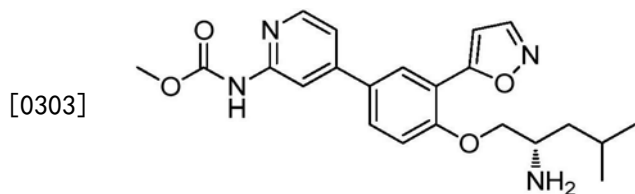
[0298] 部分A: (S)-1-(4-溴-2-(异噁唑-5-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0299] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J=9.1, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 4.60 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.19 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.02 (qd, $J=9.2, 5.2\text{Hz}$, 2H), 1.75 (dq, $J=13.6, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.46 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 11H), 0.98 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 461.0 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{Br}_1\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_4$, 461.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=2.41\text{min}$ 。



[0301] 部分B: (S)-4-(4-((2-Boc-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(异噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯。

[0302] LCMS (ESI) m/e 511.4 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6$, 511.2]; LC/MS保留时间(方法A): $t_{\text{R}}=2.27\text{min}$ 。



[0304] 部分C: (S)-4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(异噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯。

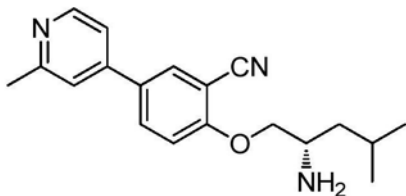
[0305] 获得(S)-4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-(异噁唑-5-基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(10.9mg, 0.027mmol, 34%收率(最终步骤)), 为米色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.19 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 7.89 (dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=$

1.9Hz, 1H), 4.18 (dd, J=9.7, 4.5Hz, 1H), 4.09 (dd, J=9.6, 6.3Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.36 (d, J=4.3Hz, 1H), 1.83 (dt, J=13.7, 6.7Hz, 1H), 1.44 (dt, J=13.6, 7.0Hz, 1H), 1.41-1.32 (m, 1H), 0.92 (dd, J=9.4, 6.6Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 411.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₇N₄O₄, 411.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.63min。

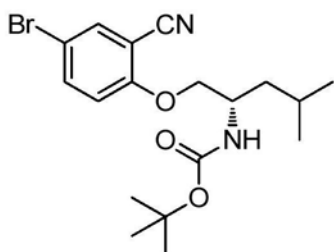
[0306] 实施例15

[0307] (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)苄腈

[0308] 如实施例1中所述制备。

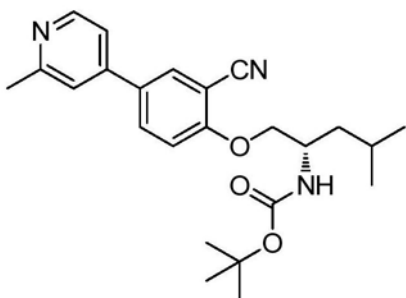


[0309]



[0310] 部分A: (S)-1-(4-溴-2-氰基苯氧基)-4-甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯。

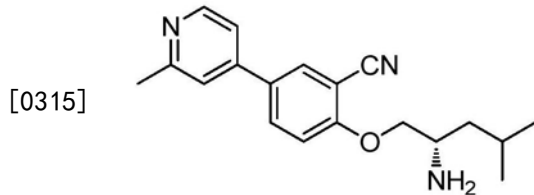
[0311] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.68 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.12 (t, J=6.1Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.59 (dd, J=13.8, 6.9Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.98 (dd, J=6.5, 5.2Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 397.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₆BrN₂O₃, 397.1]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.22min。



[0312]

[0313] 部分B: (S)-1-(2-((S)-tert-butyl羰基氨基)-4-甲基戊氧基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)苄腈。

[0314] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.56 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.25 (dd, J=5.3, 1.8Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.81 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.60 (tt, J=15.6, 6.2Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 0.98 (dd, J=6.5, 5.0Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 410.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₄H₃₂N₃O₃, 410.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.18min。

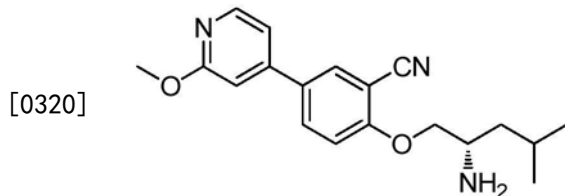


[0316] 部分C: (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)苄腈.

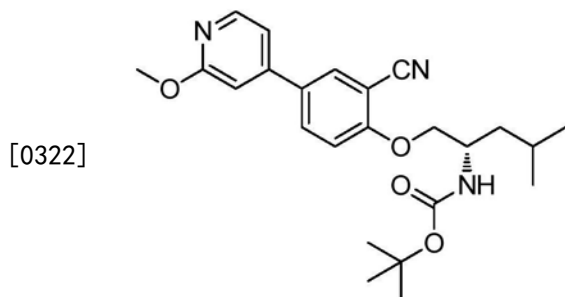
[0317] 获得(48.4mg, 0.152mmol, 99%收率(最终步骤)), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.09 (dd, J=9.5, 5.1Hz, 1H), 4.01 (dd, J=9.5, 6.2Hz, 1H), 3.16 (dq, J=10.8, 5.4Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.51 (s, 2H), 1.83 (dq, J=12.8, 6.5Hz, 1H), 1.39 (ddd, J=13.5, 8.4, 5.1Hz, 1H), 1.30 (ddd, J=13.8, 8.6, 5.9Hz, 1H), 0.93 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.6Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 310.1 [(M+H)⁺, 计算值 C₁₉H₂₄N₃O₁, 310.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.82min。

[0318] 实施例16

[0319] (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)苄腈

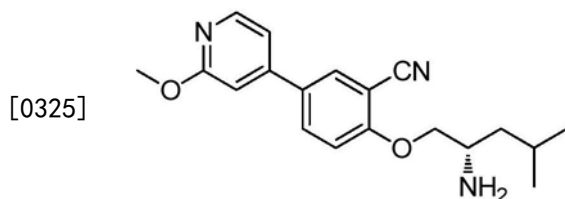


[0321] 如实施例1中所述制备。



[0323] 部分A: (S)-(1-(2-氰基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-4-甲氧基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯.

[0324] ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.20 (dd, J=5.4, 0.7Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 7.00 (dd, J=5.4, 1.6Hz, 1H), 6.85 (dd, J=1.6, 0.7Hz, 1H), 4.84 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.20-4.14 (m, 1H), 4.11 (ddd, J=8.7, 4.6, 2.5Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.96 (dd, J=6.6, 5.7Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 426.2 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₄H₃₂N₃O₄, 426.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.27min。

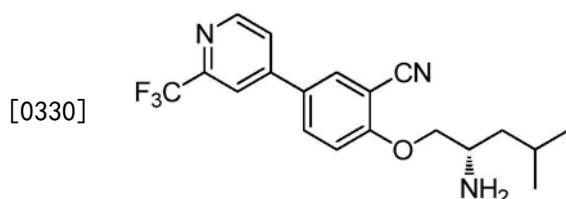


[0326] 部分B: (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)苄腈.

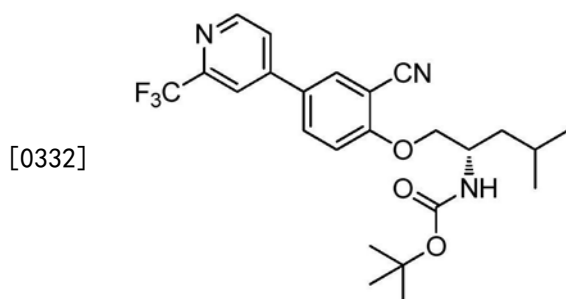
[0327] 获得(S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)苄腈(28.6mg, 0.088mmol, 60%收率(最终步骤)),为米色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.23(dd, J=6.7, 3.9Hz, 2H), 8.10(dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.41-7.32(m, 2H), 7.18(s, 1H), 4.05(dd, J=9.3, 5.1Hz, 1H), 3.98(dd, J=9.4, 6.3Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.12(dq, J=10.4, 5.4Hz, 1H), 1.83(tt, J=13.3, 6.7Hz, 1H), 1.36(ddd, J=13.4, 8.5, 4.9Hz, 1H), 1.26(ddd, J=13.9, 8.8, 5.7Hz, 1H), 0.92(d, J=6.6Hz, 3H), 0.89(d, J=6.6Hz, 3H); LCMS(ESI) m/e 326.1[(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₄N₃O₂, 326.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.88min.

[0328] 实施例17

[0329] (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苄腈

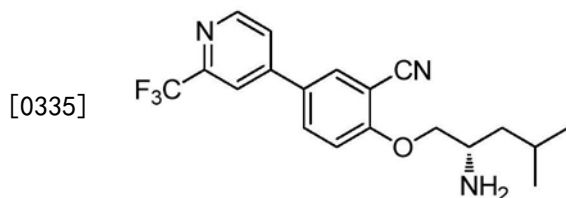


[0331] 如实施例1中所述制备。



[0333] 部分A: (S)-(1-(2-氰基-4-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯.

[0334] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.80(d, J=5.1Hz, 1H), 7.89(d, J=2.4Hz, 1H), 7.86(dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.84-7.80(m, 1H), 7.64(dd, J=5.1, 1.8Hz, 1H), 7.19(d, J=8.8Hz, 1H), 4.79(d, J=8.5Hz, 1H), 4.26-4.14(m, 2H), 4.11-4.04(m, 1H), 1.73(p, J=6.5Hz, 1H), 1.66-1.54(m, 2H), 1.46(s, 9H), 0.98(t, J=6.3Hz, 6H); ¹⁹F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ-68.06; LCMS(ESI) m/e 486.2[(M+Na)⁺, 计算值C₂₄H₂₈F₃Na₁N₃O₃, 486.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.35min.



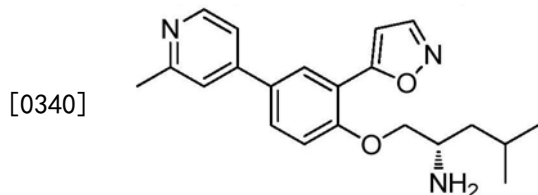
[0336] 部分B: (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苄腈.

[0337] 获得(S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)苄腈(34.3mg, 0.093mmol, 93%收率(最终步骤)),为米色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.81(d, J=5.2Hz, 1H), 8.46(d, J=2.9Hz, 1H), 8.34-8.21(m, 2H), 8.11(d, J=5.1Hz, 1H), 7.42

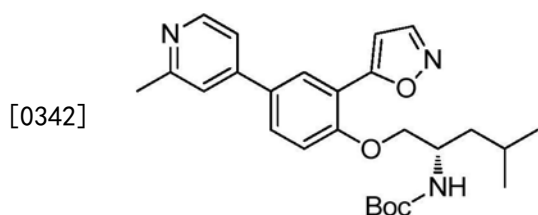
(d, J=8.9Hz, 1H), 4.08 (dd, J=9.9, 5.2Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.13 (d, J=7.5Hz, 1H), 1.85 (t, J=7.0Hz, 1H), 1.43-1.32 (m, 1H), 1.27 (q, J=11.7, 9.8Hz, 1H), 0.93 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 364.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₁F₃N₃O₁, 364.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.97min。

[0338] 实施例18

[0339] (S)-1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-胺

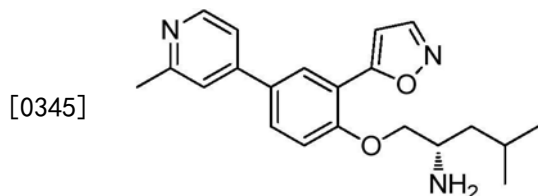


[0341] 如实施例1中所述制备。



[0343] 部分A: (S)-1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-(基)氨基甲酸叔丁酯。

[0344] LCMS (ESI) m/e 452.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₆H₃₄N₃O₄, 452.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.03min。

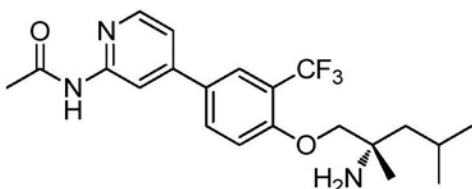


[0346] 部分B: (S)-1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-胺。

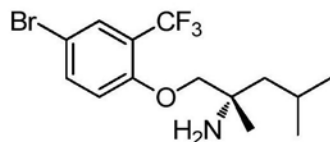
[0347] 获得(S)-1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-胺(14.6mg, 0.041mmol, 49%收率(最终步骤)), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.37 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.03 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.12 (dd, J=9.6, 4.6Hz, 1H), 4.04 (dd, J=9.5, 6.3Hz, 1H), 3.27 (dq, J=10.3, 5.3Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.83 (dt, J=14.0, 6.7Hz, 1H), 1.40 (ddd, J=13.4, 8.4, 5.2Hz, 1H), 1.32 (ddd, J=13.7, 8.5, 5.7Hz, 1H), 0.91 (dd, J=10.5, 6.5Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 352.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₆N₃O₂, 352.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.50min。

[0348] 实施例19

[0349] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

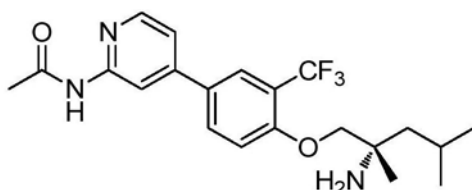


[0350]



[0351] 部分A: (S)-1-(4-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0352] 向50mL圆底烧瓶中加入于四氢呋喃(1.5mL)中的(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(66.1mg, 0.504mmol)以得到无色溶液。在氮气下逐滴加入叔丁醇钾(0.604mL, 0.604mmol)(1.0M于THF中的溶液)。5min后,一次性加入4-溴-1-氟-2-(三氟甲基)苯(0.079mL, 0.604mmol)。将混合物在RT搅拌2h。将反应用水淬灭并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩以获得粗制的(S)-1-(4-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(146mg, 0.412mmol, 82%收率),为黄褐色油,其被原样使用。 ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 7.70(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.59(dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.86(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.72(m, 2H), 1.83-1.73(m, 1H), 1.53-1.44(m, 2H), 1.23(s, 3H), 0.98(dd, $J=12.2, 6.7\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR(470MHz, 氯仿-d) δ -62.61.; LCMS(ESI) m/e 354.0[(M+H) $^+$], 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{N}_1\text{O}_1$, 354.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=2.14\text{min}$ 。



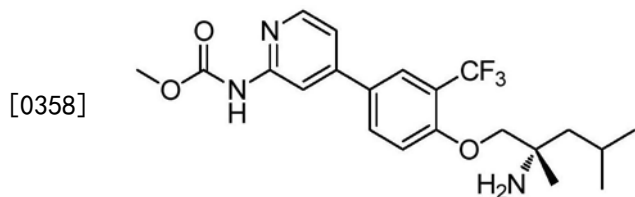
[0353]

[0354] 部分B: (S)-N-(4-(4-(2-(2-(2-(2-amino-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0355] 在氮气下向2mL小瓶中加入于二噁烷(0.5mL)中的(S)-1-(4-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(43.5mg, 0.123mmol)、N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺(26.5mg, 0.147mmol)(如实施例1, 部分A中所述制备)和 Na_2CO_3 (0.184mL, 0.368mmol)以得到无色悬浮液。在氮气下加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钪(II), 甲苯(5.05mg, 6.14 μmol)。将小瓶密封并在130 $^\circ\text{C}$ (微波)加热2h(100 $^\circ\text{C}$ 油加热2h是不错的并用于所有其它实施例)。将混合物冷却至rt并用EtOAc稀释,然后通过 Na_2SO_4 塞子。将有机溶液减压浓缩。将残余物通过反相HPLC(乙腈:水(含有10mM铵))纯化以得到(S)-N-(4-(4-(2-(2-(2-(2-amino-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(24mg, 0.057mmol, 47%收率),为米色固体。 ^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 10.58(s, 1H), 8.36(d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 7.97(t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.89(s, 1H), 7.44(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 3.86(q, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 2.13(s, 3H), 1.79(dq, $J=10.2, 5.2, 4.0\text{Hz}$, 1H), 1.39(d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 1.12(s, 3H), 0.91(d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS(ESI) m/e 410.2[(M-H) $^-$], 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 410.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.87\text{min}$ 。

[0356] 实施例20

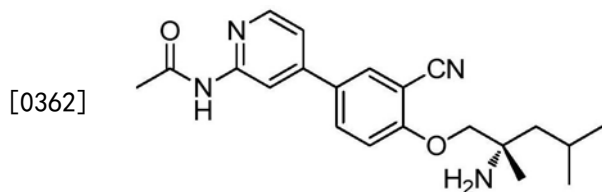
[0357] (S)-4-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



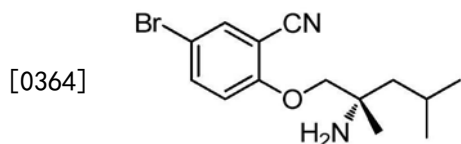
[0359] 如实施例19中所述制备以获得(S)-4-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(22.9mg, 0.051mmol, 38%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.29 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39 (dd, J=12.5, 7.0Hz, 2H), 3.87 (q, J=8.8Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.79 (dq, J=10.8, 5.6, 4.8Hz, 1H), 1.40 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.91 (d, J=6.6Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 426.3 [(M-H)⁺, 计算值C₂₁H₂₇F₃N₃O₃, 426.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.23min。

[0360] 实施例21

[0361] (S)-N-(4-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

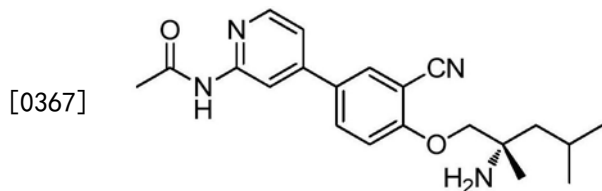


[0363] 如实施例19中所述制备



[0365] 部分A: (S)-2-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-溴苄腈).

[0366] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.68 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 6.86 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.84-3.77 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.00 (dd, J=8.3, 6.6Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 311.1, 313.1 Br模式 [(M+H)⁺, 计算值C₁₄H₂₀BrN₂O, 311.1]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.01min。



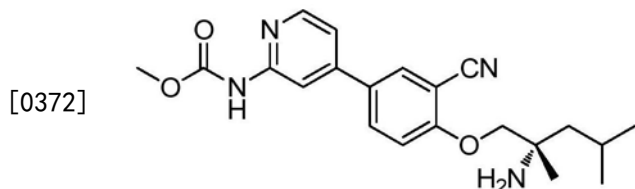
[0368] 部分B: (S)-N-(4-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0369] 获得(S)-N-(4-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(28.9mg, 0.078mmol, 70%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.58 (s, 1H),

8.44-8.29 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.44 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.91 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.82 (p, J=6.2Hz, 1H), 1.43 (t, J=5.4Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (dd, J=6.7, 3.7Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 367.3 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₁H₂₇N₄O₂, 367.2]; LC/MS保留时间 (方法A): t_R=1.82min。

[0370] 实施例22

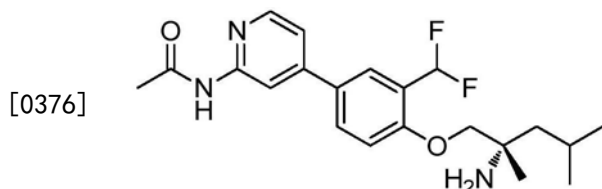
[0371] (S)-4-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



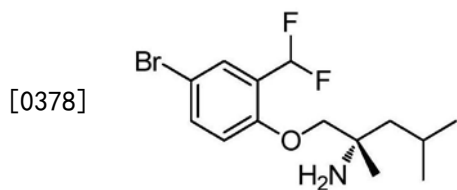
[0373] 如实施例19中所述制备以获得(S)-4-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(21.1mg, 0.053mmol, 47%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.29 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.40 (dd, J=11.9, 7.1Hz, 2H), 3.91 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.81 (dq, J=12.5, 6.2Hz, 1H), 1.42 (q, J=8.2, 6.6Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (dd, J=6.8, 3.8Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 405.2 [(M+Na)⁺, 计算值 C₂₁H₂₆N₄NaO₃, 405.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.87min。

[0374] 实施例23

[0375] (S)-N-(4-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(二氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

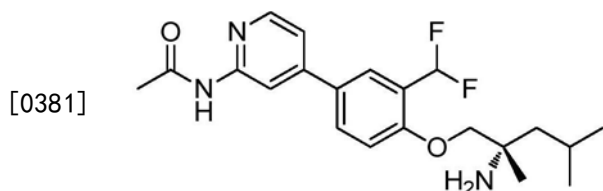


[0377] 如实施例19中所述制备。



[0379] 部分A: (S)-1-(4-溴-2-(二氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0380] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.67 (dd, J=2.4, 1.1Hz, 1H), 7.53 (ddt, J=8.8, 2.3, 1.1Hz, 1H), 6.93-6.70 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.99 (dd, J=7.6, 6.6Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-116.21; LCMS (ESI) m/e 336.1 [(M+H)⁺, 计算值 C₁₄H₂₁BrF₂N₁O₁, 336.1]; LC/MS保留时间 (方法A): t_R=2.18min。

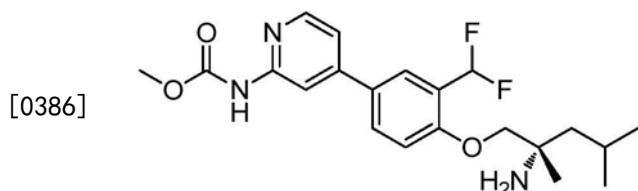


[0382] 部分B: (S)-N-(4-(4-((2S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(二氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0383] 获得(S)-N-(4-(4-((2S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(二氟甲基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(13mg,0.033mmol,32%收率),为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.56(s,1H),8.45-8.29(m,2H),7.87(d,J=8.7Hz,1H),7.82(s,1H),7.49-7.12(m,3H),3.84(s,2H),2.13(s,3H),1.79(dt,J=14.1,7.3Hz,1H),1.47-1.34(m,2H),1.14(s,3H),0.92(dd,J=11.3,6.6Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 392.3[(M+H)⁺,计算值C₂₁H₂₈F₂N₃O₂,392.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.90min。

[0384] 实施例24

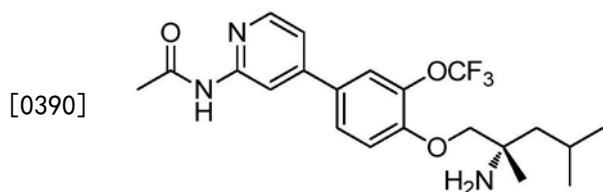
[0385] (S)-(4-(4-((2S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(二氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



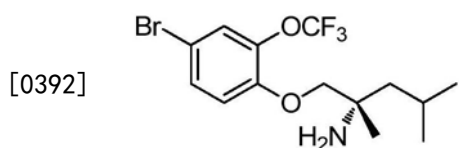
[0387] 如实施例19中所述制备以获得(S)-(4-(4-((2S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(二氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(15.4mg,0.037mmol,35%收率),为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.26(s,1H),8.31(d,J=5.3Hz,1H),8.11(s,1H),7.91-7.85(m,1H),7.83(s,1H),7.42-7.13(m,3H),3.84(s,2H),3.70(s,3H),1.79(dt,J=12.8,6.4Hz,1H),1.41(qd,J=14.0,5.6Hz,2H),1.14(s,3H),0.92(dd,J=11.4,6.6Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 408.3[(M+H)⁺,计算值C₂₁H₂₈F₂N₃O₃,408.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.00min。

[0388] 实施例25

[0389] (S)-N-(4-(4-((2S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺



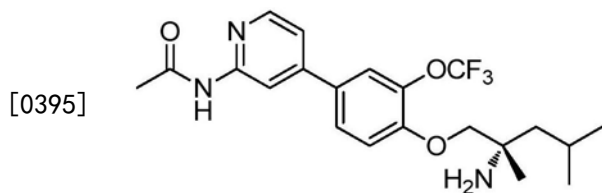
[0391] 如实施例19中所述制备。



[0393] 部分A: (S)-1-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0394] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.41-7.34(m,2H),6.87(d,J=8.6Hz,1H),3.76-3.72

(m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.49-1.47 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.01-0.98 (m, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -58.22; LCMS (ESI) m/e 370.1 [(M+H) $^+$, 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Br}_1\text{F}_3\text{N}_1\text{O}_2$, 370.1]; LC/MS保留时间(方法A): $t_{\text{R}}=2.33\text{min}$ 。

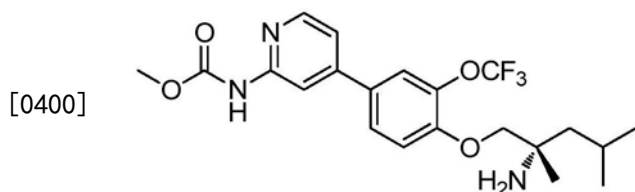


[0396] 部分B: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0397] 获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(14.1mg, 0.032mmol, 36%收率), 为米色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.35 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.83 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.81 (dt, $J=13.1, 6.7\text{Hz}$, 1H), 1.39 (q, $J=7.6, 6.3\text{Hz}$, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 426.2 [(M+H) $^+$, 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 426.2]; LC/MS保留时间(方法A): $t_{\text{R}}=2.08\text{min}$ 。

[0398] 实施例26

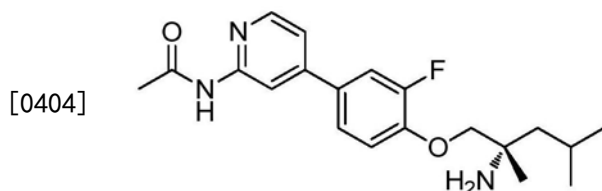
[0399] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



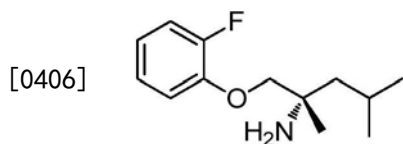
[0401] 如实施例19中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(11.5mg, 0.026mmol, 27%收率), 为米色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.31 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.81 (dt, $J=12.7, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.39 (q, $J=8.2, 6.3\text{Hz}$, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, $J=6.7, 3.8\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 442.2 [(M+H) $^+$, 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$, 442.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=2.00\text{min}$ 。

[0402] 实施例27

[0403] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

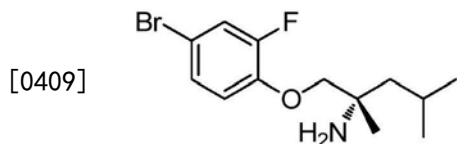


[0405] 如实施例19中所述制备。



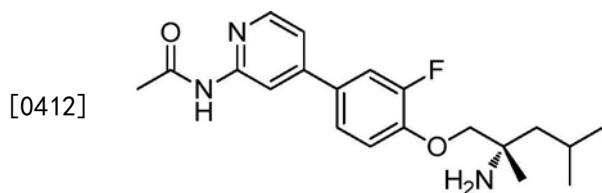
[0407] 部分A: (S)-1-(2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺.

[0408] LCMS (ESI) m/e 226.3 [(M+H)⁺, 计算值C₁₃H₂₁F₁N₁O₁, 226.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.93min。



[0410] 部分B: (S)-1-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0411] 向100mL圆底烧瓶中加入于CHCl₃ (2mL) 中的 (S)-1-(2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (83.4mg, 0.370mmol) 以得到无色溶液。加入Br₂ (0.021mL, 0.407mmol)。将混合物在45℃搅拌15h。将反应混合物冷却至rt并用EtOAc稀释, 然后用亚硫酸氢钠水溶液处理。分离各层。将有机层用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩以获得 (S)-1-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (84mg, 0.276mmol, 75%收率)。将粗制物原样使用。LCMS (ESI) m/e 304.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₃H₂₀Br₁F₁N₁O₁, 304.1]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.05min。

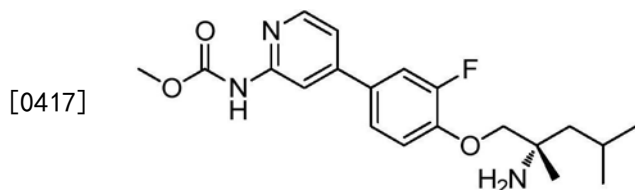


[0413] 部分C: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺。

[0414] 获得 (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺 (14.5mg, 0.039mmol, 31%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.33 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.61 (d, J=12.3Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.39 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.30 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.84-3.76 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.81 (p, J=6.4Hz, 1H), 1.38 (q, J=7.9, 6.8Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.93 (t, J=6.6Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 360.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₇F₁N₃O₂, 360.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.82min。

[0415] 实施例28

[0416] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

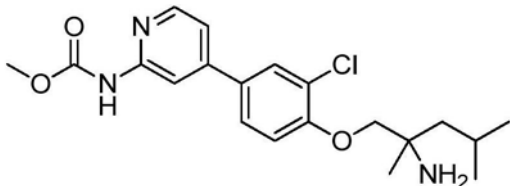


[0418] 如实施例19中所述制备以获得 (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (17.1mg, 0.044mmol, 30%收率), 为米色固体。¹H NMR

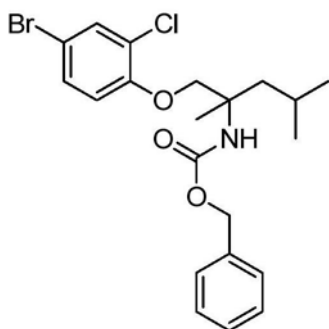
(500MHz, DMSO-d₆) δ10.25 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.36 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.30 (t, J=8.7Hz, 1H), 3.82 (d, J=2.8Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.86-1.74 (m, 1H), 1.46-1.33 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (t, J=6.8Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 376.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₇F₁N₃O₃, 376.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.92min。

[0419] 实施例29

[0420] (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



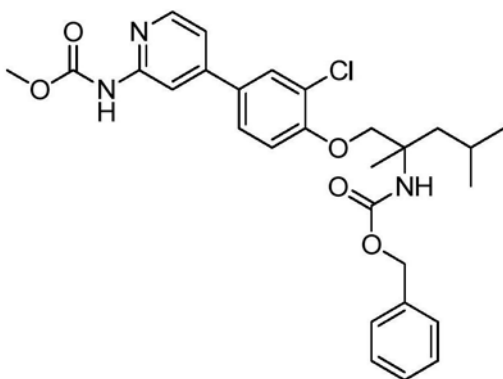
[0421]



[0422] 部分A: (1-(4-溴-2-氯苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯

[0423] 将4-溴-2-氯苯酚(0.074g, 0.354mmol)、碳酸钾(0.037g, 0.266mmol)和4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物(0.058g, 0.177mmol) NMP(0.3mL)的悬浮液在50℃加热过夜。将反应用乙酸乙酯稀释并用NaOH(1N)(2X)和水(1X)洗涤。分离乙酸乙酯层,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。将粗制物未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI) m/e 476.1 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₁H₂₅BrClNaNO₃, 476.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.56min。

[0424]

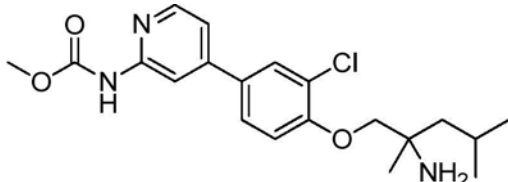


[0425] 部分B: Cbz(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0426] 将碳酸钠(0.177ml, 0.354mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(10.12mg, 0.012mmol)、(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(0.035g, 0.177mmol)和(1-(4-溴-2-氯苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯(0.080g,

0.177mmol) 于二噁烷 (1mL) (脱气) 中的混合物在85℃加热过夜。将反应用乙酸乙酯稀释并用水 (3X) 洗涤。将水层用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯层, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法 (从0至30%乙酸乙酯于己烷中的溶液) 纯化以得到 Cbz (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (56.5mg, 0.107mmol, 61%收率 (2步)), 为黄褐色泡沫。(0.565g, 61%收率)。LCMS (ESI) m/e 548.2 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₈H₃₂C₁N₃O₅Na, 548.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=2.25min。

[0427]



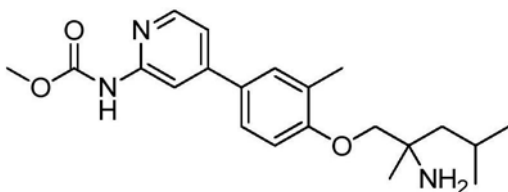
[0428] 部分C: (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0429] 在RT将三乙基甲硅烷 (0.026mL, 0.161mmol) 加入至乙酸钡 (II) (2.2mg, 9.80μmol) 和三乙胺 (1滴) 的CH₂Cl₂ (0.5mL) 悬浮液中。将该溶液在室温搅拌10min, 然后加入Cbz保护的 (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (0.0565g, 0.107mmol) 的CH₂Cl₂ (0.5mL) 溶液 (将含有Cbz保护的 (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (0.0565g, 0.107mmol) 的烧瓶用CH₂Cl₂ (0.5mL) 漂洗并加入至反应混合物中)。将上述反应在室温搅拌过夜。减压除去溶剂并将残余物经由反相HPLC (乙腈/水/10nM乙酸铵) 纯化以获得 (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (29.6mg, 0.076mmol, 70%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.27 (br. s., 1H), 8.30 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.37 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.82 (d, J=2.4Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.42 (br. s., 2H), 1.14 (s, 3H), 0.92 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 392.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₇C₁N₃O₃, 392.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.75min。

[0430] 实施例30

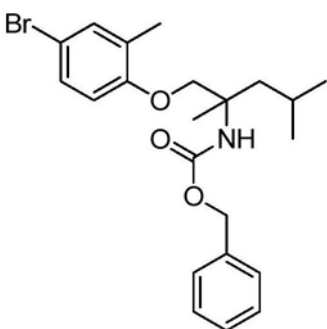
[0431] (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0432]



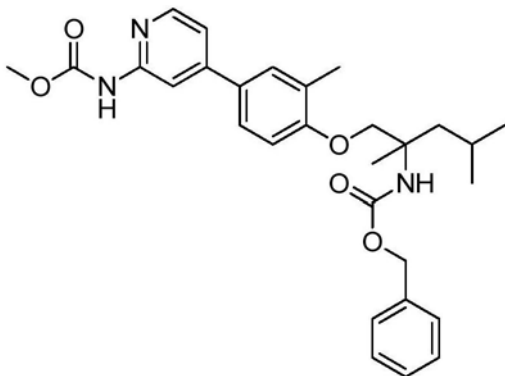
[0433] 如实施例29中所述制备。

[0434]



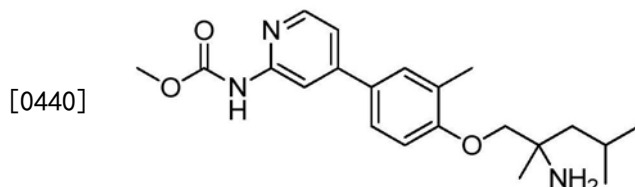
[0435] 部分A: (1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯.

[0436] LCMS (ESI) m/e 456.1 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₂H₂₈BrNO₃Na, 456.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.56min.



[0438] 部分B: Cbz (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯.

[0439] LCMS (ESI) m/e 506.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₉H₃₆N₃O₅, 506.3]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.21min.

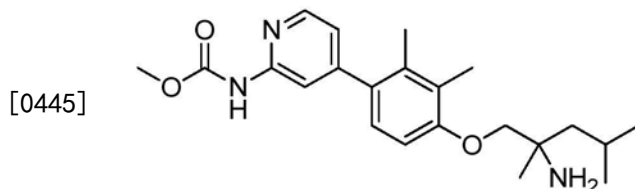


[0441] 部分C: (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯.

[0442] 获得(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(3.7mg, 9.96umol, 35%收率), 为米色固体。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (br. s., 1H), 8.26 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.53 (br. s., 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.03 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.77-3.68 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.42 (t, J=5.0Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 372.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₃₀N₃O₃, 372.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.71min.

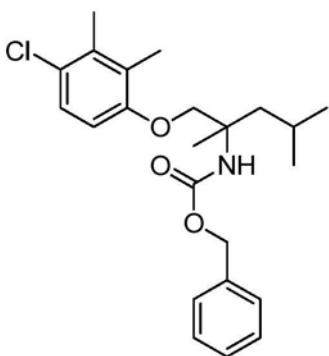
[0443] 实施例31

[0444] (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[0446] 如实施例29中所述制备。

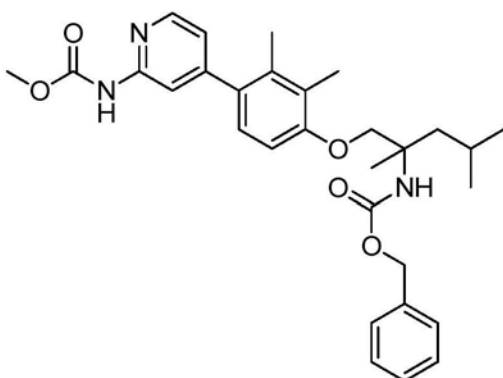
[0447]



[0448] 部分A: (1-((5-氯-3,4-二甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯.

[0449] LCMS (ESI) m/e 426.3 [$(M+Na)^+$, 计算值 $C_{22}H_{29}ClN_2O_3Na$, 427.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.57\text{min}$ 。

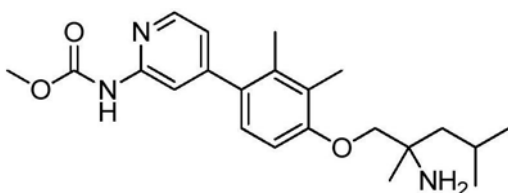
[0450]



[0451] 部分B: Cbz (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯.

[0452] 将第二代Xphos前段催化剂(4mg, 5.08 μmol)、磷酸钾(0.5mL, 0.250mmol)、(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(0.044g, 0.225mmol)和(1-(4-氯-2,3-二甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯(0.0385g, 0.095mmol)于THF(0.8mL)中的混合物经由真空/ N_2 填充循环三次脱气。将反应混合物在80 $^{\circ}\text{C}$ 加热过夜。将反应用乙酸乙酯稀释并先后用水(2X)和盐水洗涤。分离乙酸乙酯层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将产物经由硅胶色谱法(0-30%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得Cbz(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(25mg, 0.025mmol, 27%收率),为白色固体。LCMS (ESI) m/e 520.5 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{30}H_{37}N_3O_5$, 520.3]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.38\text{min}$ 。

[0453]



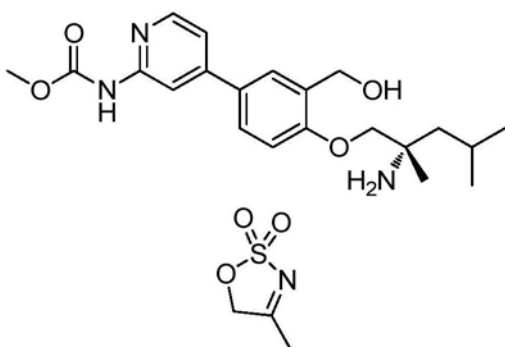
[0454] 部分C: (4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0455] 将Pd/C(6mg, 5.64 μmol)和Cbz保护的(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,

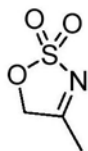
3-(二甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.025g, 0.048mmol)于乙醇(4mL)中的混合物经由H₂气囊在室温氢化过夜。将反应混合物通过硅藻土(Celite[®])垫过滤并用CH₂Cl₂洗涤。将滤液减压浓缩并将残余物通过反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化以获得(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,3-二甲基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(2.8mg, 7.26 μ mol, 15%收率),为米色固体。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 8.26(d, J=4.8Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.02(d, J=8.4Hz, 1H), 6.96(d, J=5.1Hz, 1H), 6.86(d, J=8.8Hz, 1H), 3.67(s, 4H), 3.48(d, J=10.6Hz, 1H), 2.19(s, 3H), 1.84(s, 3H), 1.83-1.74(m, 1H), 1.42(t, J=6.1Hz, 2H), 1.14(s, 3H), 0.92(t, J=5.9Hz, 6H)。LCMS(ESI) m/e 369.2[(M-NH₂)⁻, 计算值C₂₂H₂₉N₂O₃, 369.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.68min。

[0456] 实施例32

[0457] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(羟基甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[0458]

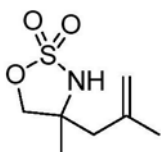


[0459] 部分A. 4-甲基-5H-1,2,3-氧杂噻唑2,2-二氧化物

[0460] 步骤1: 氨磺酰氯形成: 在配备有机械搅拌和加料漏斗的1000mL 4颈圆底烧瓶中加入DCM(400mL)和氯磺酰基异氰酸酯(124mL, 1430mmol)。在N₂下, 将该溶液冷却至0 $^{\circ}$ C。然后将甲酸(53.9mL, 1430mmol)加入至DCM(100mL)中并将该溶液转移至加料漏斗中并将该溶液缓慢地加入至剧烈搅拌的反应混合物中。逐渐形成稠厚浆液。观察到缓慢的放热, 于是将额外的干冰加入至丙酮浴中。一旦温度稳定, 继续加入甲酸。在 \sim 25min完成加入。使混合物逐渐地温热至室温并搅拌过夜。

[0461] 步骤2: 在单独的5L 4颈反应烧瓶中加入羟基丙酮(72.5mL, 953mmol)、吡啶(116mL, 1430mmol)和DCM(2000mL)。在N₂下将该溶液冷却至-5 $^{\circ}$ C。经由Teflon管历经10min缓慢地加入氨磺酰氯溶液。加入后, 将反应搅拌15min, 然后除去冰浴并使反应混合物温热至室温。随着反应进行, 形成胶状物质。将该物质经由硅胶色谱法(300g硅胶, 用DCM洗脱)纯化。获得4-甲基-5H-1,2,3-氧杂噻唑2,2-二氧化物(72.4g, 536mmol, 56%收率), 为无色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 5.09(s, 2H), 2.44(s, 3H); LCMS(ESI) m/e 136.0[(M+H)⁺, C₃H₆NO₃S计算值136.0]。

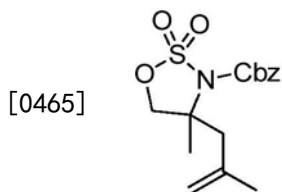
[0462]



[0463] 部分B. 2-(叔丁氧羰基氨基)-2,4-二甲基戊酸4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-

氧杂噻唑烷2,2-二氧化物

[0464] 将4-甲基-5H-1,2,3-氧杂噻唑2,2-二氧化物(0.541g,4mmol)于甲基叔丁基醚(30mL)中的悬浮液用冰/IPA浴冷却至低于0℃。向冷却的溶液中加入(2-甲基烯丙基)氯化镁,0.5M于THF(9.60mL,4.80mmol)中的溶液。使反应混合物温热至rt过夜。然后将其用NH₄Cl的饱和溶液(50mL)淬灭并加入EtOAc(20mL)。分离有机相,用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到2-(叔丁氧羰基氨基)-2,4-二甲基戊酸4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷2,2-二氧化物(0.567g,2.96mmol,74%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.06(quin,J=1.5Hz,1H),4.87(dd,J=1.7,0.8Hz,1H),4.50(br.s.,1H),4.40(d,J=8.6Hz,1H),4.29(d,J=8.7Hz,1H),2.56(d,J=13.8Hz,1H),2.40-2.30(m,1H),1.86(br.s,3H),1.49(s,3H);LCMS(ESI)m/e 192.1[(M+H)⁺,C₇H₁₄N₂O₃S的计算值192.1]。



[0466] 部分C.4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物

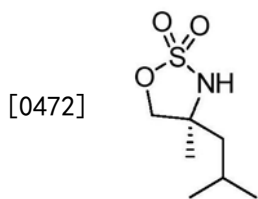
[0467] 向N₂吹扫的100mL圆底烧瓶中加入4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷2,2-二氧化物(0.55g,2.88mmol)于THF(10mL)中的溶液。加入叔丁醇钾(4.31mL,4.31mmol)于THF中的溶液。温度升至27℃并且该溶液变成悬浮液。将混合物在室温搅拌1h。缓慢地加入氯甲酸苄酯(1.026mL,7.19mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。然后将反应混合物用水(50mL)淬灭并用EtOAc(2x70 mL)萃取。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化以得到4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物(0.66g,2.028mmol,71%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.58-7.32(m,5H),5.43-5.25(m,2H),5.01(t,J=1.5Hz,1H),4.81(d,J=0.9Hz,1H),4.63(d,J=9.5Hz,1H),4.21(d,J=9.5Hz,1H),2.87(d,J=14.1Hz,1H),2.56(d,J=14.1Hz,1H),1.78(br.s,3H),1.64(s,3H);LCMS(ESI)m/e 326.1[(M+H)⁺,C₁₅H₂₀N₂O₅S的计算值326.1]。

[0468] 将外消旋化合物通过手性超临界流体色谱法分离(柱:OJ-H(3x25cm,5μm);流动相:CO₂/MeOH(90/10))以得到两种对映异构体。

[0469] 分析型超临界流体色谱法条件:柱:OJ-H(0.46x25cm,5μm);BPR压强:100bars;温度:35℃;流速:3.0mL/min;流动相:CO₂/MeOH(90/10);检测器波长:UV 200-400nm

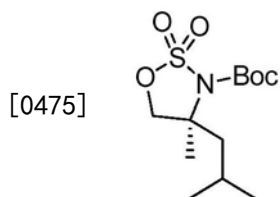
[0470] 对映异构体1:(S)-4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物HPLC保留时间=2.53min。

[0471] 对映异构体2:(R)-4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物HPLC保留时间=2.97min。



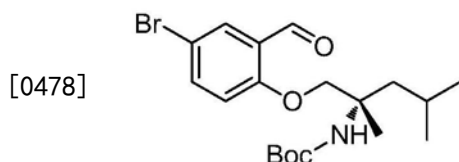
[0473] 部分D. (S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷2,2-二氧化物

[0474] 在氮气气氛下向(S)-4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物(800mg, 2.459mmol)于MeOH(20mL)中的搅拌的溶液中加入Pd/C(262mg, 0.246mmol)并将反应混合物在1atm氢气压力下搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土(Celite[®])垫并将该垫用EtOAc(15mL)洗涤。将有机层减压蒸发以获得(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷2,2-二氧化物(462mg, 2.39mmol, 97%收率, 95%purity), 为无色油。将该物质未经进一步纯化地使用。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.69(br, 1H) 4.33(d, J=8.03Hz, 1H) 4.17-4.26(m, 1H) 1.68-1.81(m, 1H) 1.53-1.63(m, 1H) 1.43-1.51(m, 1H) 1.34(s, 3H) 0.81-1.00(m, 6H)。



[0476] 部分E. (S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物

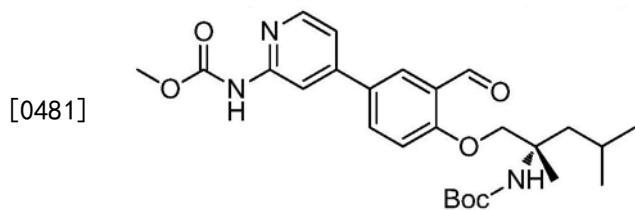
[0477] 向冷却至0℃的(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷2,2-二氧化物(7g, 15.21mmol)于DCM(70mL)中的搅拌的溶液中加入DMAP(1.858g, 15.21mmol)和(BOC)₂O(5.30mL, 22.82mmol)。将反应混合物在RT搅拌12h。将反应混合物转移至含有水(20ml)的分液漏斗中并用DCM(2x 60mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经(Na₂SO₄)干燥, 并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(30%乙酸乙酯于pet醚中的溶液)纯化以获得(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(4.4g, 14.70mmol, 97%收率), 为无色油。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ4.45(d, J=9.0Hz, 1H), 4.20(d, J=9.0Hz, 1H), 2.07-1.98(m, J=8.0Hz, 1H), 1.83-1.69(m, 2H), 1.59(s, 3H), 1.56(s, 9H), 0.99(dd, J=8.0, 6.5Hz, 6H)。



[0479] 部分F: (S)-(1-(4-溴-2-甲酰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

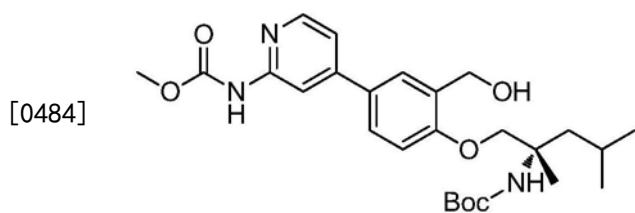
[0480] 向20mL小瓶中加入于DMF(1.2mL)中的5-溴-2-羟基苯甲醛(81mg, 0.403mmol)、(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(107.4mg, 0.366mmol)和K₂CO₃(152mg, 1.098mmol)以得到白色悬浮液。将小瓶密封并将混合物在80℃加热17h。将反应混合物冷却至rt并在水和EtOAc之间分配。分离各层。将有机层用水、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩。将粗制的残余物通过硅胶色谱法(至多40%EtOAc/己烷)纯化以获得(S)-(1-(4-溴-2-甲酰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(115mg, 0.278mmol, 76%), 为无色油。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ10.43(s, 1H), 7.89(d, J=2.6Hz, 1H), 7.59(dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 6.93(d, J=8.8Hz, 1H), 4.58(s, 1H), 4.29(d, J=8.8Hz, 1H), 4.09(d, J=8.8Hz, 1H), 1.94-1.74(m, 2H), 1.48(dd, J=13.9, 4.8Hz, 1H), 1.39(s, 3H), 1.37(s, 9H), 0.98(dd, J=6.6, 4.8Hz, 6H); (ESI) m/e 314.0, 316.0 Br模式[(M-Boc+H)⁺, 计

算值 $C_{14}H_{21}BrNO_2$, 414.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.39\text{min}$ 。



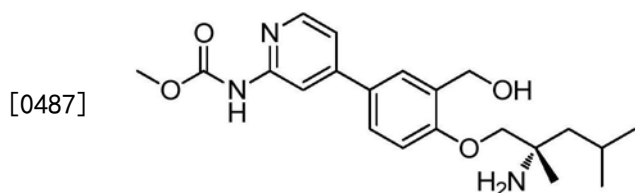
[0482] 部分G: (S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-羰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯。

[0483] 在氮气下向2mL小瓶中加入于二噁烷(0.5mL)中的(S)-(1-(4-溴-2-甲酰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(27.9mg, 0.067mmol)、(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(19.79mg, 0.101mmol)和 Na_2CO_3 (0.101mL, 0.202mmol)以得到无色悬浮液。在氮气下加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II), 甲苯(2.77mg, 3.37 μmol)。将小瓶密封并在100 $^{\circ}\text{C}$ (浴温:105 $^{\circ}\text{C}$)加热3h。LCMS显示转化成所需的产物($M+H=486$), 但剩余一些起始原料。加入少许更多的试剂并将加热持续另外3h。LCMS显示没有更多的起始原料。将混合物用EtOAc稀释并通过 Na_2SO_4 塞子。将有机溶液浓缩。获得(S)-(4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-羰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯, 为黄褐色残余物, 其未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI) m/e 486.4 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{26}H_{36}N_3O_6$, 486.3]; LC/MS保留时间(方法C): $t_R=4.23\text{min}$ 。



[0485] 部分H: (S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(羟基甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0486] 向2mL小瓶中加入于MeOH(0.5mL)中的粗制的乙醛(10.68mg, 0.022mmol)以得到黄褐色溶液。加入 $NaBH_4$ (5mg, 0.132mmol)。将混合物在RT搅拌1h。将混合物在水和EtOAc之间分配。分离各层。将有机层用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并减压浓缩。将该黄褐色残余物直接运用到下一反应。LCMS(ESI) m/e 488.2 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{26}H_{38}N_3O_6$, 488.3]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.00\text{min}$ 。



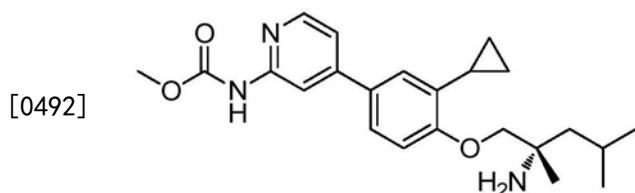
[0488] 部分I: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(羟基甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0489] 向25mL烧瓶中加入于 CH_2Cl_2 (1mL)中的(S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(羟基甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(10.73mg, 0.022mmol)以得到黄褐色溶液。在氮气下加入TFA(0.5mL, 6.49mmol)。将混合物在RT搅拌1h。将混合物浓缩。将残余

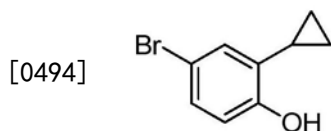
物溶解于MeOH中,过滤,并通过反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化以获得(S)-(4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(羟基甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(7.6mg, 0.019mmol, 86%收率(3步)),为无色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.28(d, J=5.2Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.77(d, J=2.4Hz, 1H), 7.61(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.32(d, J=5.2Hz, 1H), 7.06(d, J=8.5Hz, 1H), 4.63(s, 2H), 3.77(s, 2H), 3.70(s, 3H), 1.79(td, J=11.7, 10.6, 5.5Hz, 1H), 1.42(qd, J=14.0, 5.6Hz, 2H), 1.14(s, 3H), 0.93(t, J=7.2Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 388.1[(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₃₀N₃O₄, 388.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.55min。

[0490] 实施例33

[0491] (S)-(4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-环丙基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

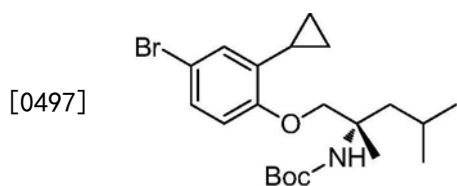


[0493] 如实施例32中所述制备。



[0495] 部分A: (S)-(1-(4-溴-2-环丙基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

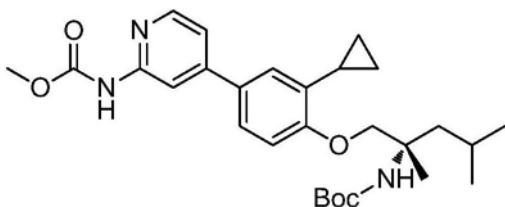
[0496] 向100mL圆底烧瓶中加入于CH₂Cl₂(22mL)中的2-环丙基苯酚(584mg, 4.35mmol)以得到无色溶液。在0℃逐滴加入Br₂(0.224mL, 4.35mmol)。将混合物在0℃搅拌1h。将混合物减压浓缩以获得(S)-(1-(4-溴-2-环丙基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(992mg, 4.35mmol, 100%收率),为无色油。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.24(dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.20(dd, J=2.5, 0.9Hz, 1H), 6.76(d, J=8.5Hz, 1H), 5.43(s, 1H), 1.82(tt, J=8.3, 5.3Hz, 1H), 1.04-0.97(m, 2H), 0.70-0.64(m, 2H); LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.09min。



[0498] 部分B: (S)-(1-(4-溴-2-环丙基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0499] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.21(dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 6.98(d, J=2.5Hz, 1H), 6.71(d, J=8.7Hz, 1H), 4.67(s, 1H), 4.10(d, J=9.0Hz, 1H), 3.94(d, J=8.8Hz, 1H), 2.16-2.08(m, 1H), 1.84(ddt, J=13.0, 10.9, 6.5Hz, 2H), 1.69-1.59(m, 1H), 1.43(s, 3H), 1.42(s, 9H), 0.99(dd, J=6.5, 3.1Hz, 6H), 0.97-0.92(m, 2H), 0.68-0.61(m, 2H); LCMS (ESI) m/e 447.9[(M+Na)⁺, 计算值C₂₁H₃₂BrN₁Na₁O₃, 448.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.59min。

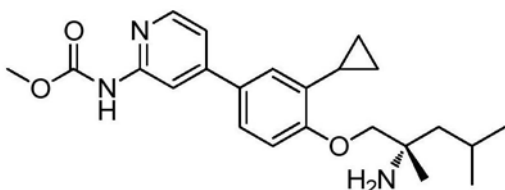
[0500]



[0501] 部分C: (S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-环丙基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯.

[0502] LCMS (ESI) m/e 498.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₈H₄₀N₃O₅, 498.3]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.24min.

[0503]



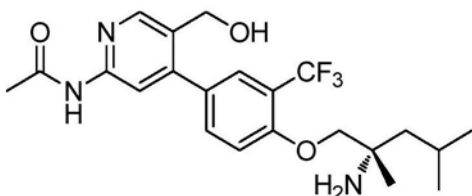
[0504] 部分D: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-环丙基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯.

[0505] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.25 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.20 (ddd, J=13.9, 8.8, 5.4Hz, 1H), 1.82 (dt, J=12.8, 6.3Hz, 1H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (q, J=6.2Hz, 8H), 0.72 (q, J=5.1Hz, 2H); LCMS (ESI) m/e 398.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₃₂N₃O₃, 398.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.73min.

[0506] 实施例34

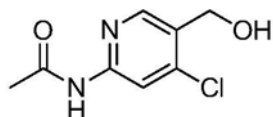
[0507] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0508]



[0509] 如实施例19中所述制备。

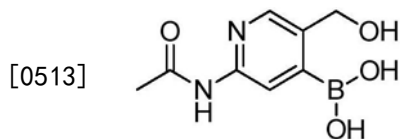
[0510]



[0511] 部分A: N-(4-氯-5-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0512] 向25mL小瓶中加入于1,4-二噁烷(4mL)中的(4,6-二氯吡啶-3-基)甲醇(125.8mg, 0.707mmol)和乙酰胺(62.6mg, 1.060mmol)以得到无色溶液。在用N₂脱气的同时,加入PdOAc₂(7.93mg, 0.035mmol)、XANTPHOS(30.7mg, 0.053mmol)、Cs₂CO₃(368mg, 1.131mmol)。将小瓶在氮气下密封并在110°C(浴:112°C)加热22h(1:30pm)。将反应混合物冷却至rt并在水和EtOAc之间分配。存在一些不溶性固体,通过过滤将其除去。分离各层。将水层萃取4次with EtOAc(仍有产物遗留在水相中)。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(至多10%MeOH/CH₂Cl₂)纯化以获得N-(4-氯-5-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙酰胺

(90mg, 0.449mmol, 64%收率), 为白色固体: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.34 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.19 (s, 3H); LCMS (ESI) m/e 201.1 [(M+H) $^+$, 计算值 $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 201.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.73\text{min}$ 。



[0514] 部分B: (2-乙酰氨基-5-(羟基甲基)吡啶-4-基)硼酸

[0515] 向20mL小瓶中加入于乙醇(2.2mL)中的N-(4-氯-5-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙酰胺(48mg, 0.239mmol)、连二硼酸(32.2mg, 0.359mmol)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(2.281mg, 4.79 μmol)、Xphos前段催化剂(1.882mg, 2.393 μmol)和乙酸钾(70.4mg, 0.718mmol)以得到黄褐色悬浮液(在加入试剂之前用 N_2 脱气)。将瓶子盖帽并在80 $^\circ\text{C}$ 加热1.5h。将混合物冷却至rt并减压浓缩。将粗制物未经纯化地使用。

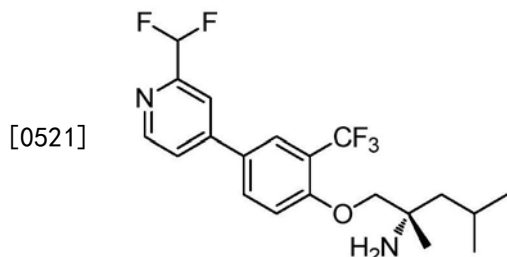


[0517] 部分C: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙酰胺

[0518] 向20mL小瓶中加入(2-乙酰氨基-5-(羟基甲基)吡啶-4-基)硼酸(50.2mg, 0.239mmol)、加入磷酸钾(2mL, 1.000mmol)。在用 N_2 脱气5min后,加入于四氢呋喃(2mL)中的Xphos前段催化剂(3.76mg, 4.78 μmol)和(S)-1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(30mg, 0.076mmol)(如实施例19,部分A中所述制备)。将小瓶密封并在80 $^\circ\text{C}$ 加热18h。将反应混合物冷却至rt并减压除去挥发物。将残余物在水和EtOAc之间分配。将有机层干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解于MeOH中并通过反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-(羟基甲基)吡啶-2-基)乙酰胺(27.7mg, 0.060mmol, 79%收率),为米色固体。 ^1H NMR (600MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.35 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.86 (q, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (dt, $J=12.6, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, $J=6.6, 3.4\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 440.2 [(M+H) $^+$, 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$, 440.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.67\text{min}$ 。

[0519] 实施例35

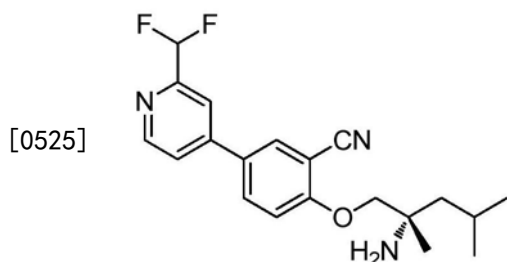
[0520] (S)-1-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0522] 如实施例19中所述制备。获得(S)-1-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(25.5mg,0.062mmol,54%收率),为米色固体。¹H NMR (600MHz,DMSO-d₆) δ8.74(d,J=5.1Hz,1H),8.19(d,J=8.8Hz,1H),8.11(s,1H),8.06(s,1H),7.96(d,J=5.1Hz,1H),7.44(d,J=8.7Hz,1H),7.01(t,J=54.9Hz,1H),4.05(q,J=9.6Hz,2H),1.81(dt,J=12.9,6.6Hz,1H),1.61-1.47(m,2H),1.25(s,3H),0.92(t,J=6.9Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 403.4[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₄F₅N₂O₁,403.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.13min。

[0523] 实施例36

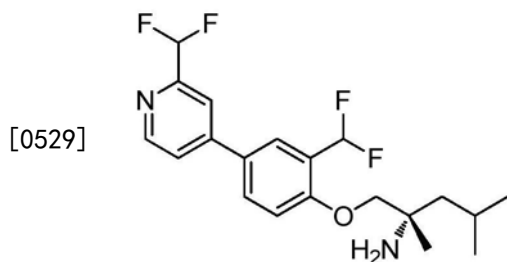
[0524] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苄腈



[0526] 如实施例19中所述制备。获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苄腈(32mg,0.086mmol,60%收率),为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.48(d,J=5.2Hz,1H),8.11(d,J=2.5Hz,1H),7.95(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.80(s,1H),7.69(d,J=5.2Hz,1H),7.14(d,J=8.9Hz,1H),6.73(t,J=54.8Hz,1H),3.80-3.68(m,2H),1.56(dp,J=12.5,6.4Hz,1H),1.23(qd,J=14.0,5.5Hz,2H),0.95(s,3H),0.68(dd,J=6.7,4.7Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-115.30(d,J=54.0Hz);LCMS(ESI)m/e 360.2[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₄F₂N₃O₁,360.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.69min。

[0527] 实施例37

[0528] (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

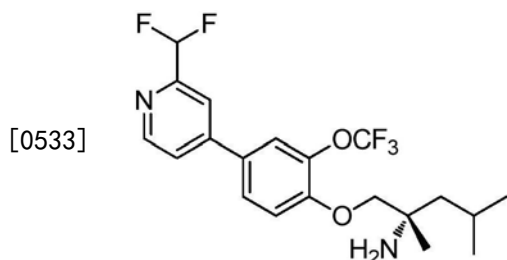


[0530] 如实施例19中所述制备。获得(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(31.9mg,0.080mmol,61%收率),为米色固体。¹H NMR

(500MHz, DMSO-d₆) δ8.48 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.76 (d, J=3.6Hz, 2H), 7.67 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.22-6.94 (m, 2H), 6.76 (t, J=54.9Hz, 1H), 3.68 (d, J=2.2Hz, 2H), 1.54 (dp, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.30-1.13 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.67 (dd, J=15.9, 6.6Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-73.65, -115.33; LCMS (ESI) m/e 407.2 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₀H₂₄F₄N₂NaO₁, 407.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.89min。

[0531] 实施例38

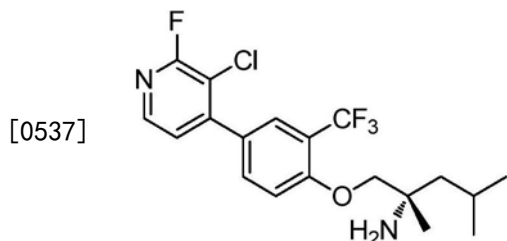
[0532] (S)-1-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0534] 如实施例19中所述制备。获得(S)-1-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲氧基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(21.1mg, 0.050mmol, 39%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (dd, J=13.4, 5.4Hz, 3H), 7.22 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.83 (t, J=54.9Hz, 1H), 3.71 (d, J=3.6Hz, 2H), 1.64 (dt, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.26 (dq, J=14.8, 8.3, 6.9Hz, 2H), 0.98 (s, 3H), 0.75 (t, J=5.9Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 419.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₄F₅N₂O₂, 419.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.03min。

[0535] 实施例39

[0536] (S)-1-(4-(3-氯-2-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

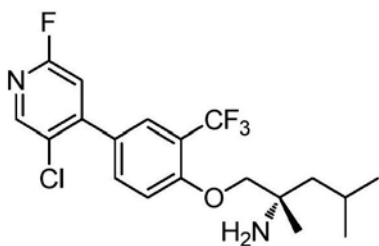


[0538] 如实施例19中所述制备。获得(S)-1-(4-(3-氯-2-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(14mg, 0.035mmol, 42%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.25 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 2H), 7.53 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.87 (q, J=8.9Hz, 2H), 1.80 (hept, J=6.5Hz, 1H), 1.39 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.92 (dd, J=6.7, 2.4Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-61.18, -71.35; LCMS (ESI) m/e 405.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₂Cl₁F₄N₂O₁, 405.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.04min。

[0539] 实施例40

[0540] (S)-1-(4-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0541]

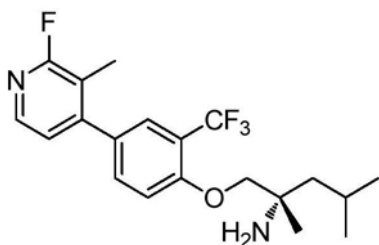


[0542] 如实施例19中所述制备。获得(S)-1-(4-(5-氯-2-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(15.2mg, 0.037mmol, 43%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.45 (s, 1H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.46 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 1.80 (dp, J=12.8, 6.5Hz, 1H), 1.40 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, J=6.6, 2.5Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-61.16, -71.37; LCMS (ESI) m/e 405.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₂Cl₁F₄N₂O₁, 405.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.04min。

[0543] 实施例41

[0544] (S)-1-(4-(2-氟-3-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0545]

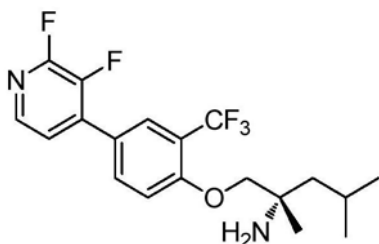


[0546] 如实施例19中所述制备。获得(S)-1-(4-(2-氟-3-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(14.1mg, 0.036mmol, 42%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.10 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 7.67 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.87 (q, J=8.8Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.81 (dp, J=12.7, 6.4Hz, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, J=6.7, 2.8Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-61.03, -71.80; LCMS (ESI) m/e 385.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₅F₄N₂O₁, 385.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.99min。

[0547] 实施例42

[0548] (S)-1-(4-(2,3-二氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0549]

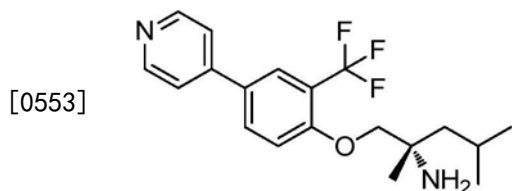


[0550] 如实施例19中所述制备。获得(S)-1-(4-(2,3-二氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(7mg, 0.018mmol, 21%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.10 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.66 (t, J=5.1Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.90 (q, J=8.8Hz, 2H), 1.79 (dq, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 1.40 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, J=6.6, 2.2Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-61.23, -89.72, -89.79; LCMS (ESI) m/e 389.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₂F₅N₂O₁,

389.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.01\text{min}$ 。

[0551] 实施例43

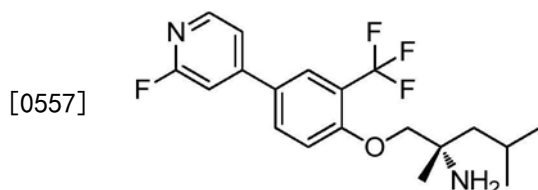
[0552] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



[0554] 如实施例19中所述制备。将碳酸钠(0.068mL,0.136mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(3.89mg,4.76 μmol)、吡啶-4-基硼酸(8.36mg,0.068mmol)和(S)-1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.0241g,0.068mmol)于二噁烷(0.5mL)中的混合物(用 N_2 脱气)在80 $^\circ\text{C}$ 加热过夜。将反应混合物冷却至rt并用乙酸乙酯稀释,然后用水(3X)洗涤。将乙酸乙酯层干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物通过反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化。获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(89mg,0.088mmol,46%收率),为米色固体。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.62(d,J=5.9Hz,2H),8.09(d,J=9.2Hz,1H),8.01(s,1H),7.75(d,J=5.5Hz,2H),7.37(d,J=8.8Hz,1H),3.87(d,J=7.0Hz,2H),1.84-1.74(m,1H),1.39(d,J=5.5Hz,2H),1.12(s,3H),0.91(d,J=6.6Hz,6H)LCMS(ESI)m/e 353.2[(M+H) $^+$],计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$,353.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.48\text{min}$ 。

[0555] 实施例44

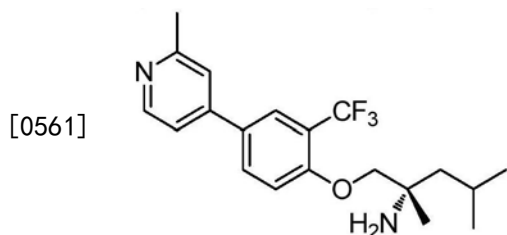
[0556] (S)-1-(4-(2-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0558] 如实施例43中所述制备。获得(S)-1-(4-(2-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.3mg,0.025mmol,36%收率),为米色固体。 ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 8.27(d,J=5.4Hz,1H),8.10-8.04(m,2H),7.63(d,J=5.4Hz,1H),7.45-7.39(m,2H),4.19(d,J=3.2Hz,2H),1.94(s,3H),1.77(d,J=5.6Hz,2H),1.71-1.63(m,1H),1.45(s,2H),1.04(d,J=6.6Hz,3H),1.02(d,J=6.6Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 371.2[(M+H) $^+$],计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$,371.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.95\text{min}$ 。

[0559] 实施例45

[0560] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺

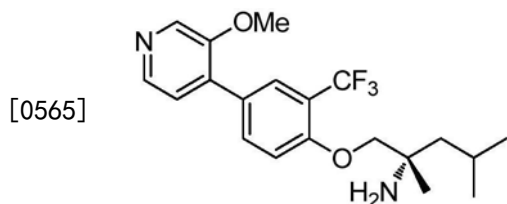


[0562] 如实施例19中所述制备。获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(三

氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(16mg,0.044mmol,50%收率),为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.68(d,J=5.8Hz,1H),8.26(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),8.19-8.18(m,1H),8.04(s,1H),7.94(d,J=5.9Hz,1H),7.51(d,J=8.8Hz,1H),4.26(q,J=10.1Hz,2H),2.66(s,3H),1.83(dq,J=13.0,6.5Hz,1H),1.74(dd,J=14.3,5.5Hz,1H),1.62(dd,J=14.6,5.8Hz,1H),1.40(s,3H),0.93(dd,J=8.6,6.4Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-60.51,-73.76(TFA);LCMS(ESI)m/e 367.2[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₆F₃N₂O₁,367.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.51min。

[0563] 实施例46

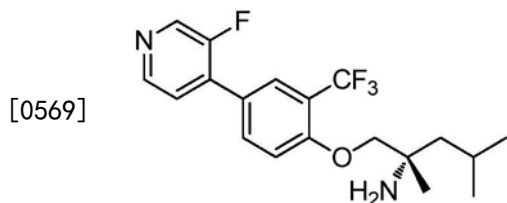
[0564] (S)-1-(4-(3-甲氧基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0566] 如实施例19中所述制备。获得(S)-1-(4-(3-甲氧基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(8.5mg,0.021mmol,24%收率),为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.47(s,1H),8.28(d,J=4.8Hz,1H),7.85(d,J=9.0Hz,1H),7.82(d,J=2.3Hz,1H),7.41(d,J=4.8Hz,1H),7.32(d,J=8.6Hz,1H),3.91(s,3H),3.86(q,J=8.9Hz,2H),1.80(hept,J=6.4Hz,1H),1.40(d,J=5.5Hz,2H),1.13(s,3H),0.92(dd,J=6.8,2.5Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-61.00;LCMS(ESI)m/e 383.2[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₆F₃N₂O₂,383.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.58min。

[0567] 实施例47

[0568] (S)-1-(4-(3-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

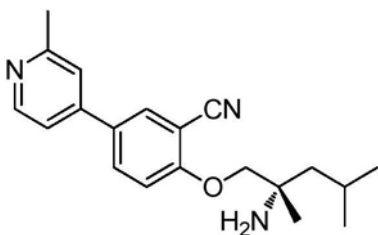


[0570] 如实施例19中所述制备。获得(S)-1-(4-(3-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(8.9mg,0.023mmol,25%收率),为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.66(d,J=2.6Hz,1H),8.51(d,J=4.9Hz,1H),7.96(d,J=8.8Hz,1H),7.91(d,J=2.3Hz,1H),7.70(dd,J=7.1,4.9Hz,1H),7.41(d,J=8.7Hz,1H),3.89(q,J=8.9Hz,2H),1.80(dp,J=12.7,6.4Hz,1H),1.40(d,J=5.5Hz,2H),1.13(s,3H),0.92(dd,J=6.6,2.3Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-61.17,-133.88;LCMS(ESI)m/e 371.2[(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₃F₄N₂O₁,371.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.88min。

[0571] 实施例48

[0572] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)苄腈

[0573]

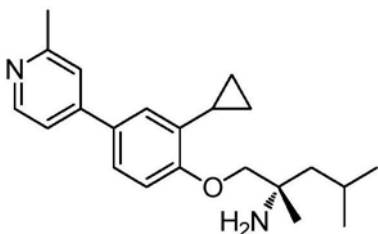


[0574] 如实施例19中所述制备。获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)苯腈(39.4mg,0.116mmol,80%收率),为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.49(d,J=5.2Hz,1H),8.23(d,J=2.4Hz,1H),8.11(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),7.64(s,1H),7.54(dd,J=5.3,1.9Hz,1H),7.36(d,J=8.9Hz,1H),3.98-3.87(m,2H),3.58(s,2H),2.52(s,3H),1.82(dt,J=12.8,6.4Hz,1H),1.50-1.37(m,2H),1.16(s,3H),0.93(dd,J=6.6,3.9Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 324.1[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₆N₃O₁,324.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.46min。

[0575] 实施例49

[0576] (S)-1-(2-环丙基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0577]

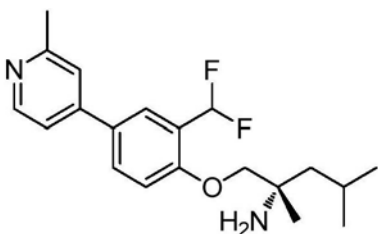


[0578] 如实施例19中所述制备。获得(S)-1-(2-环丙基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13.8mg,0.040mmol,41%收率),为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.42(d,J=5.3Hz,1H),7.56(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),7.53(s,1H),7.44(d,J=5.3Hz,1H),7.25(d,J=2.3Hz,1H),7.02(d,J=8.5Hz,1H),3.77(d,J=2.2Hz,2H),2.22(ddd,J=13.9,8.4,5.3Hz,1H),1.82(dq,J=12.7,6.4Hz,1H),1.52-1.39(m,2H),1.17(s,3H),0.93(t,J=6.5Hz,8H),0.77(q,J=4.3,3.5Hz,2H)。(2-Py-Me可能被掩盖在2.51的DMSO峰中);LCMS(ESI)m/e 339.1[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₃₁N₂O₁,339.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.56min。

[0579] 实施例50

[0580] (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0581]

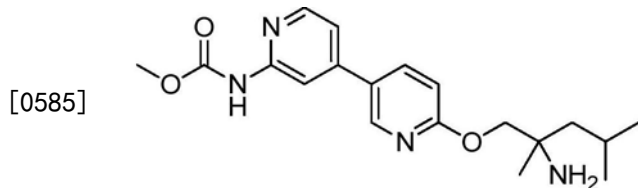


[0582] 如实施例19中所述制备。获得(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(22mg,0.061mmol,69%收率),为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.48(d,J=5.3Hz,1H),7.96(d,J=8.9Hz,1H),7.92(d,J=2.4Hz,1H),7.60(s,1H),7.54-7.47(m,1H),7.43-7.16(m,2H),3.87(s,2H),2.53(s,3H),1.80(dt,J=12.8,6.4Hz,1H),1.43(qd,J=14.1,5.7Hz,2H),1.16(s,3H),0.94(d,J=6.6Hz,3H),0.91(d,J=6.7Hz,

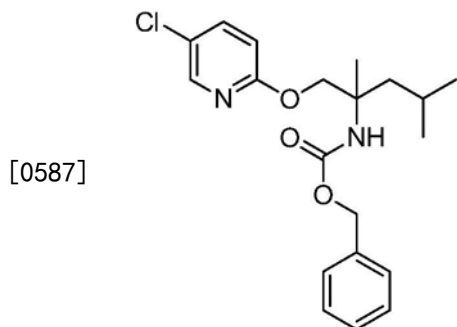
3H); LCMS (ESI) m/e 349.0 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{20}H_{27}F_2N_2O_1$, 349.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R = 1.47\text{min}$ 。

[0583] 实施例51

[0584] (6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

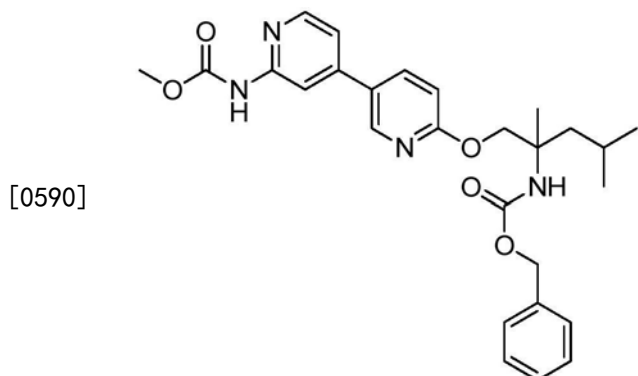


[0586] 如实施例29中所述制备。



[0588] 部分A: (1-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯

[0589] 将5-氯吡啶-2-醇(0.023g, 0.180mmol)、碳酸钠(0.019g, 0.180mmol)和4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物(0.0392g, 0.120mmol)的NMP(0.3mL)悬浮液加热至80℃过夜。将反应混合物冷却至rt并用乙酸乙酯稀释并用水(3X)洗涤。分离乙酸乙酯层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(0-30%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(1-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯(0.0387g, 0.103mmol, 86%收率),为米色固体。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.08(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.54(dd, $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.32(m, 5H), 6.71(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 5.06(s, 3H), 4.42(d, $J = 10.5\text{Hz}$, 1H), 4.26(d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 1.87-1.74(m, 2H), 1.72-1.63(m, 1H), 1.43(s, 3H), 0.96(dd, $J = 6.3, 4.8\text{Hz}$, 6H); LCMS(ESI) m/e 377.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{20}H_{26}ClN_2O_3$, 377.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R = 2.42\text{min}$ 。

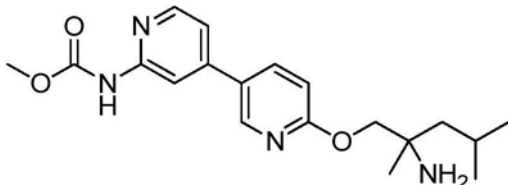


[0591] 部分B: Cbz(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0592] 将第二代XPHOS前段催化剂(1.587mg, 2.017 μmol)、磷酸钾(0.403mL, 0.202mmol)、

(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(0.020g,0.101mmol)和(1-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯(0.038g,0.101mmol)于THF(0.2mL)中的混合物经由真空/ N_2 填充循环三次脱气。将反应混合物在70℃加热过夜。将反应冷却至rt并用乙酸乙酯稀释并先后用水(2X)和盐水洗涤。分离乙酸乙酯层,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。将产物通过硅胶色谱法(50-100%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得Cbz(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(0.011.g,0.022mmol,22%收率),为白色固体。LCMS(ESI)m/e 493.3[(M+H)⁺,计算值 $C_{27}H_{33}N_4O_5$,493.3];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.13min$ 。

[0593]



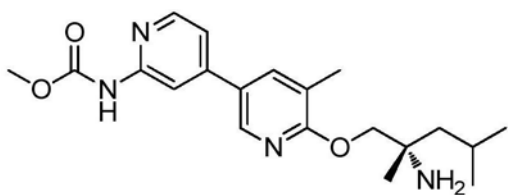
[0594] 部分C:(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0595] 将Pd/C(5mg,4.70 μ mol)和Cbz(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(0.011g,0.022mmol)于乙醇(4mL)中的混合物用 H_2 气囊在室温氢化过夜。将反应过滤并用DCM洗涤。将滤液减压浓缩并将残余物经由反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化以获得(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(6.6.mg,0.018mmol,82%收率),为米色固体。¹H NMR(600MHz,DMSO- d_6) δ 8.53(s,1H),8.32(d,J=5.1Hz,1H),8.08(s,1H),8.06(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),7.38(d,J=5.1Hz,1H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),4.14-4.00(m,2H),3.70(s,3H),1.89(s,3H),1.80(dt,J=12.7,6.1Hz,1H),1.47-1.33(m,2H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.91(d,J=6.6Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 359.3[(M+H)⁺,计算值 $C_{19}H_{27}N_4O_3$,359.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.55min$ 。

[0596] 实施例52

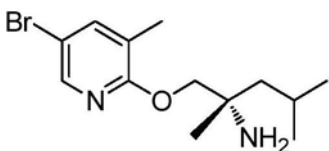
[0597] (S)-1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0598]



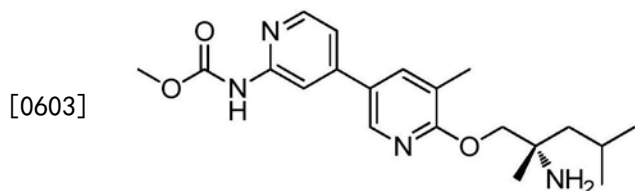
[0599] 如实施例51中所述制备。

[0600]



[0601] 部分A:(S)-1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0602] LCMS(ESI)m/e 323.1[(M+Na)⁺,计算值 $C_{13}H_{21}BrN_2ONa$,323.1];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.96min$ 。

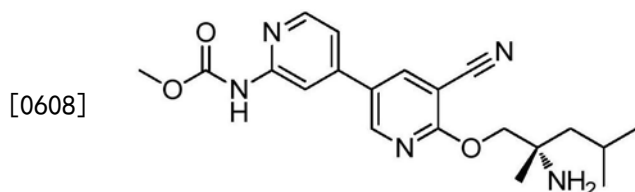


[0604] 部分B: (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯.

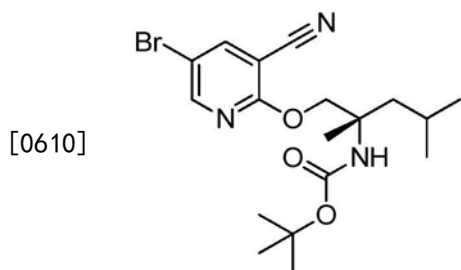
[0605] 将碳酸钠(0.149mL,0.299mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II)二氯甲烷络合物(6.10mg,7.47 μ mol)、(S)-1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.045g,0.149mmol)和(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(0.029g,0.149mmol)于二噁烷(0.5mL)中的混合物(用N₂脱气)在80℃加热5h。将反应用乙酸乙酯稀释并用水(3X)洗涤。将乙酸乙酯层干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。将残余物通过反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化以获得(S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(11.0mg,0.073mmol,20%收率),为米色固体。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 10.25(br.s.,1H),8.35(s,1H),8.31(d,J=5.1Hz,1H),8.08(s,1H),7.91(s,1H),7.36(d,J=5.1Hz,1H),4.20-4.09(m,2H),2.51(br.s.,3H),2.29(s,3H),1.86-1.77(m,1H),1.59-1.39(m,2H),1.20(d,J=5.1Hz,3H),0.93(d,J=6.6Hz,3H),0.92(d,J=6.6Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 373.4[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₉N₄O₃ 373.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.89min。

[0606] 实施例53

[0607] (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氰基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



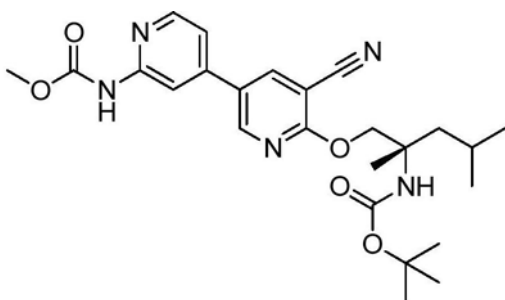
[0609] 如实施例51中所述制备。



[0611] 部分A: (S)-1-((5-溴-3-氰基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0612] 将碳酸钠(0.246g,2.323mmol)、(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(0.3408g,1.162mmol)和5-溴-2-羟基烟腈(0.277g,1.394mmol)于DMF(4mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应冷却至rt并用乙酸乙酯稀释,然后用NaOH(1N)(2X)和水(1X)洗涤。分离乙酸乙酯层,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。将产物通过硅胶

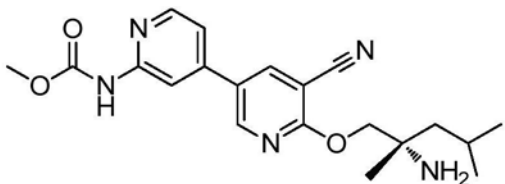
色谱法(0-25%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-(1-((5-溴-3-氰基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.261 g, 0.633mmol, 55%收率), 为澄清的油。LCMS (ESI) m/e 436.1 [(M+Na)⁺, 计算值C₁₈H₂₆BrN₃O₃Na, 436.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.38min。



[0613]

[0614] 部分B: Boc-(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氰基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0615] LCMS (ESI) m/e 484.4 [(M+H)⁺, 计算值C₂₅H₃₄N₅O₅, 484.3]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.24min。



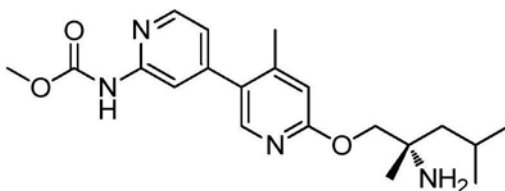
[0616]

[0617] 部分C: (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氰基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0618] 获得(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氰基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(13.3mg, 0.034mmol, 36%收率), 为白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.81-8.77 (m, 1H), 8.68-8.63 (m, 1H), 8.36 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.43 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.20 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.39 (br. s., 2H), 1.82 (d, J=6.2Hz, 1H), 1.40 (t, J=5.5Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.95-0.90 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 367.2 [(M-NH₂), 计算值C₂₀H₂₃N₄O₃, 367.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.63min。

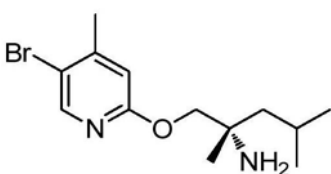
[0619] 实施例54

[0620] (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



[0621]

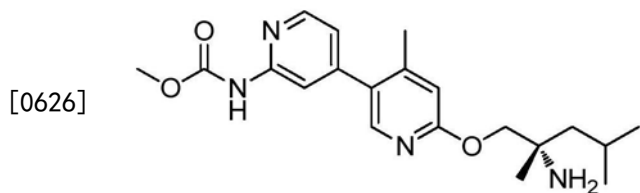
[0622] 如实施例51中所述制备。



[0623]

[0624] 部分A: (S)-1-((5-溴-4-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺.

[0625] LCMS (ESI) m/e 301.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{13}H_{22}BrN_2O$, 301.1; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.77\text{min}$ 。

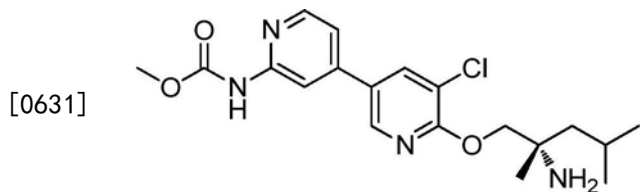


[0627] 部分B: (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯.

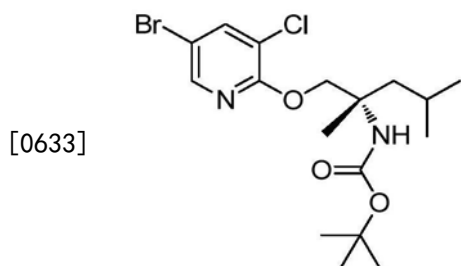
[0628] 获得(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(15.3mg, 0.041mmol, 32%收率), 为米色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.34-8.30 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.01 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.37 (s, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 373.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{20}H_{29}N_4O_3$, 373.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.60\text{min}$ 。

[0629] 实施例55

[0630] (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



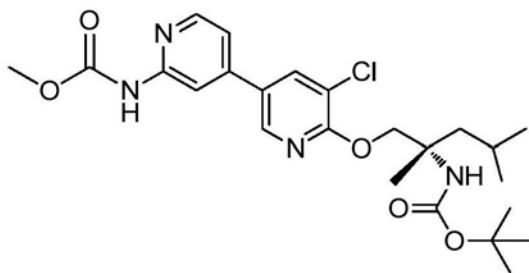
[0632] 如实施例51中所述制备。



[0634] 部分A: (S)-(1-((5-溴-3-氯吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯.

[0635] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.07 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.48 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 4.32 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 0.99 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H), 0.97 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 443.1 $[(M+Na)^+]$, 计算值 $C_{17}H_{26}BrClN_2O_3Na$, 443.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.55\text{min}$ 。

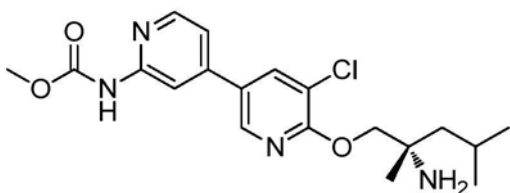
[0636]



[0637] 部分B: Boc-(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯.

[0638] LCMS (ESI) m/e 493.4 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{24}H_{34}ClN_4O_5$, 493.2]; LC/MS保留时间 (方法A): $t_R=2.38\text{min}$ 。

[0639]



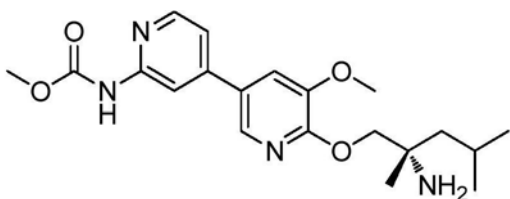
[0640] 部分C: (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯.

[0641] 获得 (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯 (19.6mg, 0.047mmol, 85% 收率), 为米色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.42 (dd, $J=5.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 393.3 [$(M+H)^+$, 计算值 $C_{19}H_{26}ClN_4O_3$, 393.2]; LC/MS保留时间 (方法A): $t_R=1.98\text{min}$ 。

[0642] 实施例56

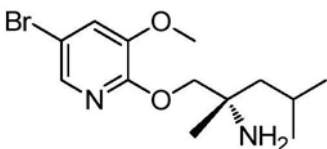
[0643] (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0644]



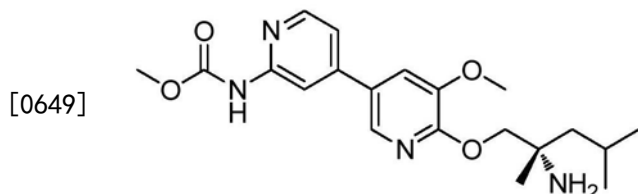
[0645] 如实施例51中所述制备。

[0646]



[0647] 部分A: (S)-1-((5-溴-3-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0648] LCMS (ESI) m/e 338.9 [$(M+Na)^+$, 计算值 $C_{13}H_{21}BrN_2O_2Na$, 339.1]; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.87\text{min}$ 。

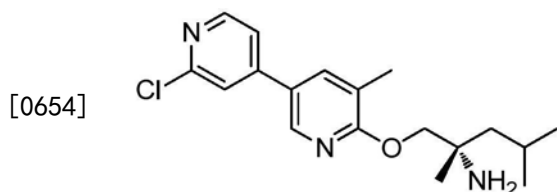


[0650] 部分B: (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯.

[0651] 获得(S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(8.4mg,0.021mmol,29%收率),为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.32(d,J=5.1Hz,1H),8.09(s,1H),8.04(d,J=1.8Hz,1H),7.56(d,J=1.5Hz,1H),7.41(d,J=4.0Hz,1H),4.08(q,J=10.3Hz,2H),3.92(s,3H),3.70(s,3H),3.45(br.s.,3H),1.81(dt,J=13.0,6.3Hz,1H),1.47-1.31(m,2H),1.12(s,3H),0.92(m,6H);LCMS(ESI)m/e 389.1[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₉N₄O₄,389.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.64min。

[0652] 实施例57

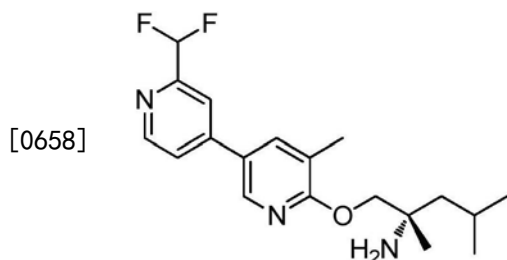
[0653] (S)-1-((2'-氯-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0655] 如实施例51中所述制备。获得(S)-1-((2'-氯-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(15mg,0.044mmol,49%收率),为米色固体。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ 8.51(br.s.,1H),8.44(d,J=5.1Hz,1H),8.09(br.s.,1H),7.87(s,1H),7.76(d,J=4.0Hz,1H),4.10-4.04(m,2H),2.26(s,3H),1.84-1.75(m,1H),1.40(t,J=6.2Hz,2H),1.13(s,3H),0.92(t,J=6.4Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 334.3[(M-NH₂)⁺,计算值C₁₈H₂₅ClN₃O,334.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.94min。

[0656] 实施例58

[0657] (S)-1-((2'-(二氟甲基)-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

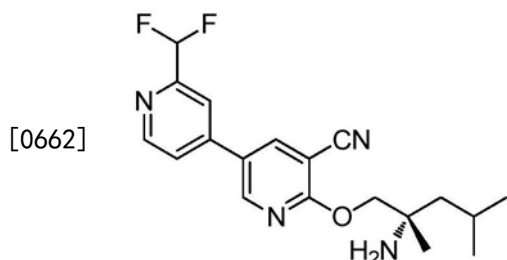


[0659] 如实施例51中所述制备。获得(S)-1-((2'-(二氟甲基)-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(15.1mg,0.043mmol,81%收率),为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.72(d,J=5.2Hz,1H),8.53(d,J=2.5Hz,1H),8.12(d,J=2.5Hz,1H),8.01(s,1H),7.92(d,J=5.2Hz,1H),6.99(t,J=54.9Hz,1H),4.16-4.02(m,2H),2.28(s,3H),1.80(tt,J=11.5,5.7Hz,1H),1.49-1.35(m,2H),1.14(s,3H),0.92(m,6H);LCMS(ESI)

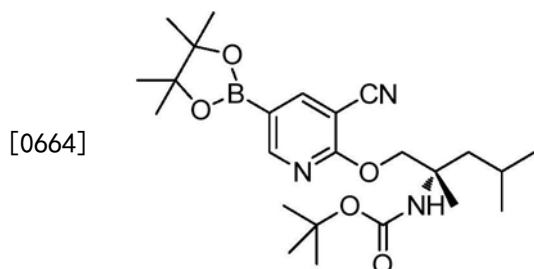
m/e 350.3 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₆F₂N₃O, 350.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.80min。

[0660] 实施例59

[0661] (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈

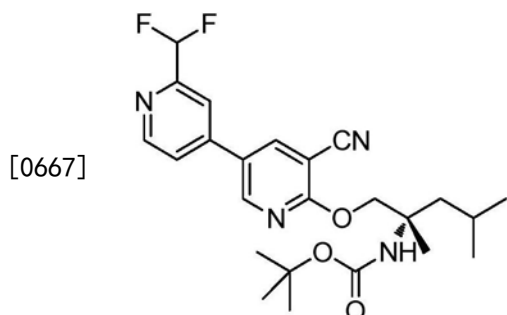


[0663] 如实施例51中所述制备。



[0665] 部分A: (S)-1-((3-氰基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

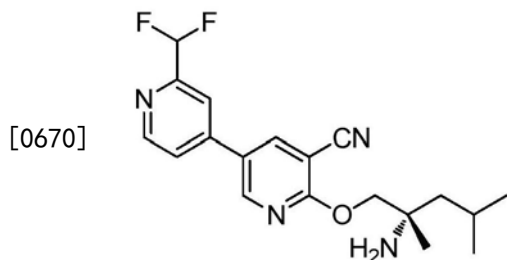
[0666] 向20mL小瓶中加入于用氮气鼓泡的二噁烷(2mL)中的(S)-1-((5-溴-3-氰基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(73mg, 0.177mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(54.0mg, 0.212mmol)和乙酸钾(52.1mg, 0.531mmol)以得到无色悬浮液。在氮气下加入PdCl₂(dppf)(3.89mg, 5.31μmol)。将小瓶密封并将混合物在80℃加热4h。将反应混合物冷却至rt并减压浓缩。将粗制物直接用于下一步。



[0668] 部分B: (S)-1-((5-氰基-2'-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0669] 将(S)-1-((3-氰基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.040g, 0.088mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-钯(II)二氯甲烷络合物(5.03mg, 6.16μmol)、4-氯-2-(二氟甲基)吡啶盐酸盐(0.018g, 0.088mmol)和Na₂CO₃(0.176mL, 0.352mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物(用N₂脱气)在120℃加热16h。将反应混合物冷却至rt,用乙酸乙酯稀释并用水(3X)洗涤。将乙酸乙酯层

干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物直接运用到下一反应中。LCMS (ESI) m/e 483.2 [$(\text{M}+\text{Na})^+$], 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{Na}_1\text{O}_3$, 483.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.30\text{min}$ 。

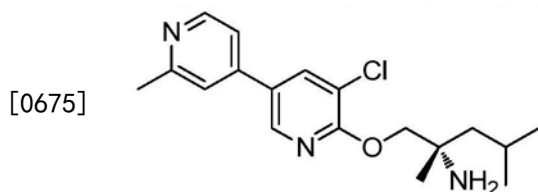


[0671] 部分C: (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'--(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈。

[0672] 使用实施例51中所述的程序制备以获得(S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'--(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈(4.7mg, 0.013mmol, 15%收率), 为米色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.02 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.95 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.01 (t, $J=54.8\text{Hz}$, 1H), 4.63 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 4.51 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 1.86 (dq, $J=12.4, 6.2\text{Hz}$, 1H), 1.79 (dd, $J=14.4, 5.5\text{Hz}$, 1H), 1.62 (dd, $J=14.3, 5.5\text{Hz}$, 1H), 1.41 (s, 3H), 0.98 (dd, $J=6.7, 2.2\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -73.65; LCMS (ESI) m/e 383.3 [$(\text{M}+\text{Na})^+$], 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{Na}_1\text{O}_1$, 383.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.77\text{min}$ 。

[0673] 实施例60

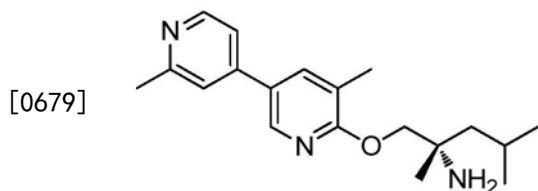
[0674] (S)-1-((5-氯-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0676] 如实施例51中所述制备。获得(S)-1-((5-氯-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(2mg, 5.99 μmol , 31%收率), 为米色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.59 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.99-0.88 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 334.3 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}$, 334.2]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.90\text{min}$ 。

[0677] 实施例61

[0678] (S)-1-((2',5-二甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

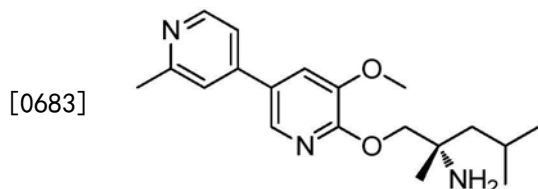


[0680] 如实施例51中所述制备。获得(S)-1-((5-氯-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(20.5mg, 0.065mmol, 41%收率), 为米色固体。 ^1H NMR (500MHz,

DMSO-d₆) δ8.47 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.43 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.80 (dq, J=12.6, 6.3Hz, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (d, J=4.8Hz, 3H), 0.92 (d, J=4.8Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 297.1 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₉H₂₅C₁N₂O, 297.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.51min。

[0681] 实施例62

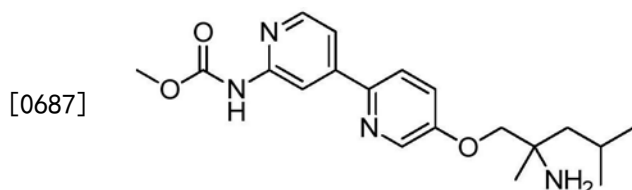
[0682] (S)-1-((5-甲氧基-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



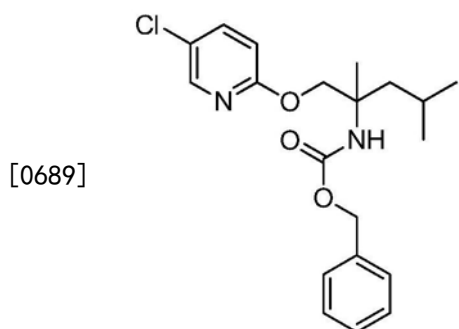
[0684] 如实施例51中所述制备。获得(S)-1-((5-甲氧基-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(20.5mg, 0.065mmol, 41%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.48 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.65 (d, J=4.0Hz, 2H), 7.55 (d, J=3.7Hz, 1H), 4.06 (q, J=10.1Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.92 (t, J=7.0Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 330.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₈N₃O₂, 330.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.42min。

[0685] 实施例63

[0686] (5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



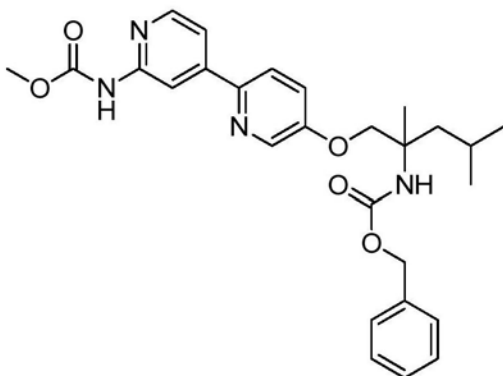
[0688] 如实施例29中所述制备。



[0690] 部分A: (1-((5-氯吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯。

[0691] LCMS (ESI) m/e 377.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₆C₁N₂O₃, 377.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.42min。

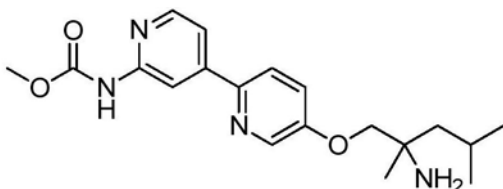
[0692]



[0693] 部分B: Cbz (5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯.

[0694] LCMS (ESI) m/e 493.0 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{27}H_{33}N_4O_5$, 493.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.15\text{min}$.

[0695]



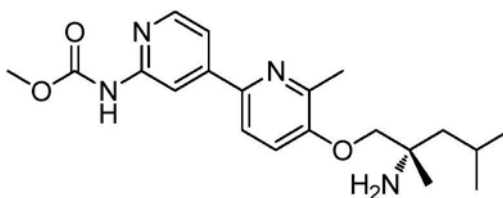
[0696] 部分C: (5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0697] 将Pd/C (4mg, 3.76 μmol)和Cbz保护的(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(0.0123g, 0.025mmol)于乙醇(4mL)中的混合物在 H_2 气囊下在室温搅拌过夜。将反应混合物过滤并将烧瓶用 CH_2Cl_2 漂洗。将滤饼用洗涤 CH_2Cl_2 。将滤液减压浓缩并将残余物通过反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化以获得(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(12.1mg, 0.032mmol, 98%收率),为米色固体。 1H NMR (600MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.14 (br. s., 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.54 (dd, $J=8.7, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.82 (tt, $J=12.7, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 359.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{19}H_{27}N_4O_3$, 359.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.48\text{min}$.

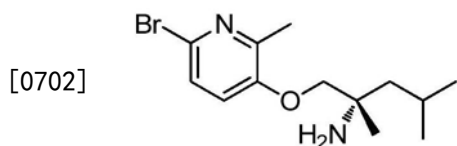
[0698] 实施例64

[0699] (S)- (5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[0700]

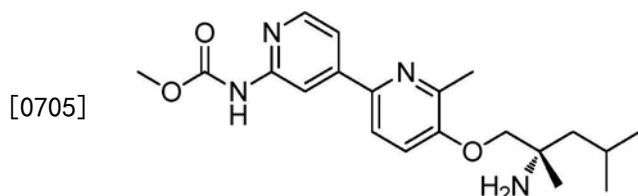


[0701] 如实施例19中所述制备。



[0703] 部分A: (S)-1-((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺.

[0704] LCMS (ESI) m/e 284.2 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₃H₁₉BrNO, 284.1]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.78min (SM: t_R=1.61min)。

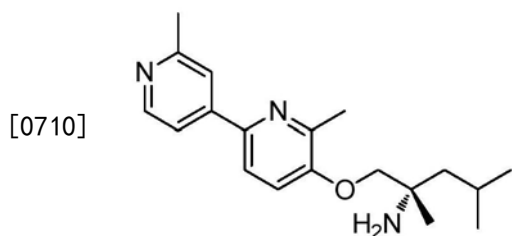


[0706] 部分B: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯.

[0707] 获得(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(8.5mg, 0.022mmol, 34%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.79 (d, J=2.0Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.93 (t, J=6.4Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 373.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₉N₄O₃, 373.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.82min。

[0708] 实施例65

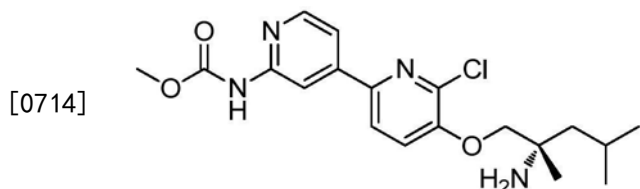
[0709] (S)-1-((2',6-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



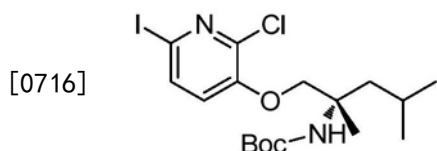
[0711] 如实施例51中所述制备。获得((S)-1-((2',6-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(7.2mg, 0.022mmol, 29%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.83 (dt, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 1.42 (t, J=5.2Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (t, J=6.2Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 314.4 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₈N₃O, 314.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.84min。

[0712] 实施例66

[0713] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

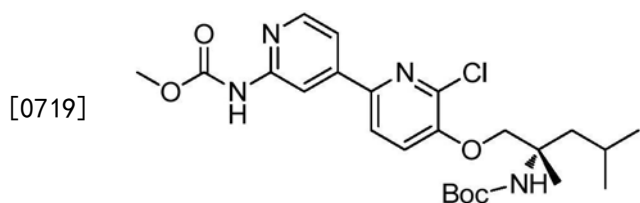


[0715] 如实施例32中所述制备。



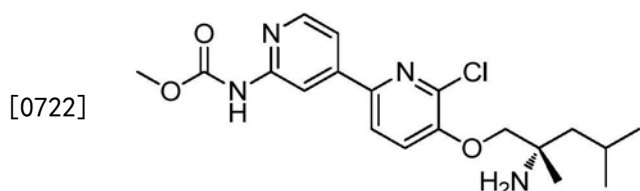
[0717] 部分A: (S)-1-((2-氯-6-碘吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0718] LCMS (ESI) m/e 490.9 $[(M+Na)^+]$, 计算值 $C_{17}H_{26}ClIN_2NaO_3$, 491.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.40\text{min}$ 。



[0720] 部分B: (S)-5-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

[0721] LCMS (ESI) m/e 493.0 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{24}H_{34}ClN_4O_5$, 493.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.19\text{min}$ 。

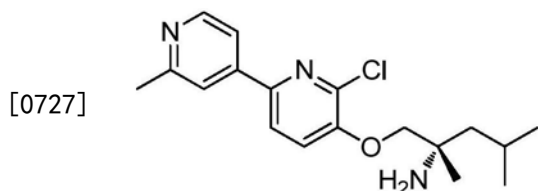


[0723] 部分C: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。

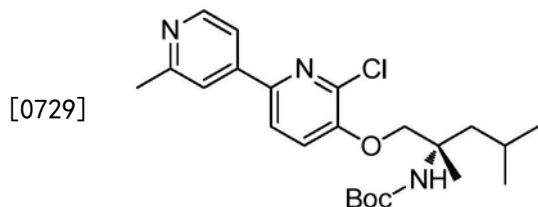
[0724] 获得(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(12.6mg, 0.032mmol, 69%收率), 为米色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.81 (dq, $J=13.1, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.45 (qd, $J=14.0, 5.5\text{Hz}$, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.93 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 393.0 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{19}H_{26}ClN_4O_3$, 393.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.66\text{min}$ 。

[0725] 实施例67

[0726] (S)-1-((6-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

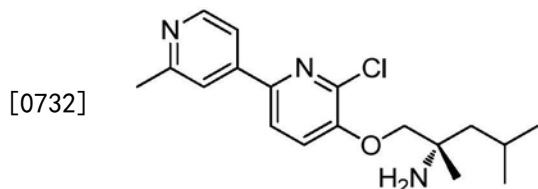


[0728] 如实施例32中所述制备。



[0730] 部分A: (S)-1-((6-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0731] 合成遵循前述程序。LCMS (ESI) m/e 434.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₃₃Cl₁N₃O₃, 434.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.96min。

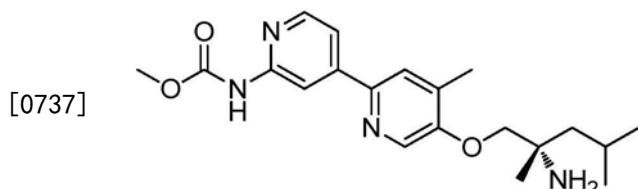


[0733] 部分B: (S)-1-((6-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0734] 获得(S)-1-((6-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.6mg, 0.013mmol, 30%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.82 (p, J=6.4Hz, 1H), 1.52-1.38 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.94 (t, J=6.3Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 334.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₅Cl₁N₃O₁, 334.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.48min。

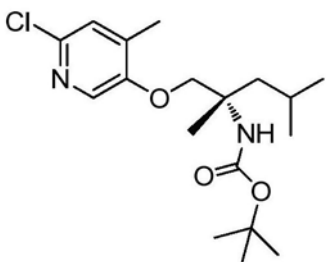
[0735] 实施例68

[0736] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



[0738] 如实施例32中所述制备。

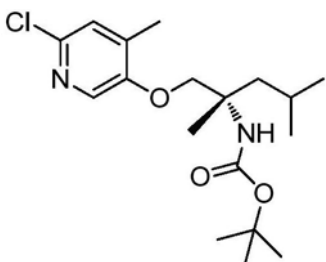
[0739]



[0740] 部分A: (S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯.

[0741] LCMS (ESI) m/e 357.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{18}H_{30}ClN_2O_3$, 357.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.23\text{min}$.

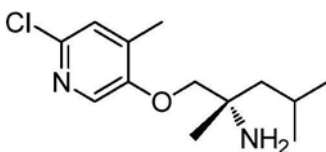
[0742]



[0743] 部分B: (S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯.

[0744] LCMS (ESI) m/e 357.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{18}H_{30}ClN_2O_3$, 357.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.23\text{min}$.

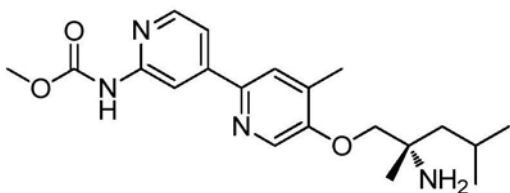
[0745]



[0746] 部分C: (S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺.

[0747] LCMS (ESI) m/e 257.0 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{13}H_{22}ClN_2O$, 257.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.70\text{min}$.

[0748]

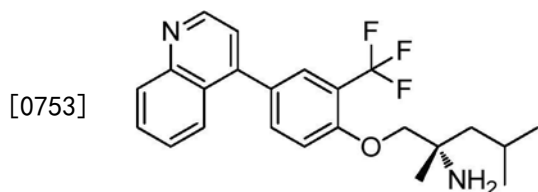


[0749] 部分D: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯.

[0750] 获得(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(1.1mg, 2.92 μmol , 5%收率), 为米色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.42 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 373.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{20}H_{29}N_4O_3$, 373.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.67\text{min}$.

[0751] 实施例69

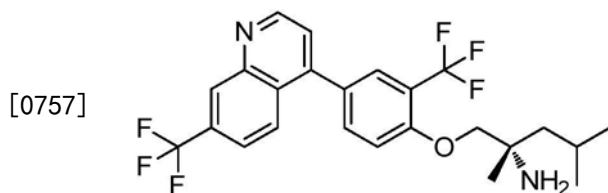
[0752] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



[0754] 如实施例32中所述制备。获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(50mg,0.123mmol,17%收率),为棕色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.96(d,J=4.5Hz,1H),8.20(d,J=8.5Hz,1H),7.87(dd,J=8.4,0.9Hz,1H),7.75(td,J=4.2,1.4Hz,2H),7.65(dd,J=8.5,2.0Hz,1H),7.58-7.52(m,1H),7.33(d,J=4.5Hz,1H),7.14(d,J=8.5Hz,1H),3.93-3.86(m,2H),1.82(d,J=6.5Hz,1H),1.68-1.59(m,2H),1.54(t,J=5.5Hz,2H),1.28(s,3H),1.06-0.98(m,6H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-62.29(s,3F);LCMS(ESI)m/e 403.2[(M+H)⁺,计算值C₂₃H₂₆F₃N₂O,403.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.73min。

[0755] 实施例70

[0756] (S)-2,4-二甲基-1-(2-(三氟甲基)-4-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)苯氧基)戊-2-胺

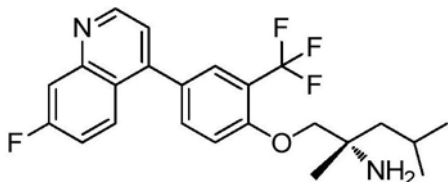


[0758] 如实施例32中所述制备。将2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(2.90mg,6.09μmol)、乙酸钾(0.090g,0.913mmol)、第二代Xphos前段催化剂(2.395mg,3.04μmol)、4-氯-8-(三氟甲基)喹啉(0.0705g,0.304mmol)和连二硼酸(0.041g,0.457mmol)于乙醇(4mL)中的混合物经由真空/N₂填充循环脱气三次。将反应混合物在80℃加热3h。将反应冷却至室温。在室温将于THF(4mL)中的(S)-1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.026g,0.073mmol)和第二代Xphos前段催化剂(2.395mg,3.04μmol)加入至反应混合物中,随后加入磷酸钾(3mL,1.500mmol)。将反应混合物经历真空/N₂填充循环三次,然后在80℃加热过夜。将反应冷却至rt,然后用乙酸乙酯稀释并用水(3X)洗涤。分离乙酸乙酯层,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。将粗品通过反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-(三氟甲基)-4-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)苯氧基)戊-2-胺(8.9mg,0.018mmol,5%收率),为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ9.11(d,J=4.3Hz,1H),8.46(s,1H),8.08(d,J=8.5Hz,1H),7.90(d,J=8.9Hz,1H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.83(s,1H),7.70(d,J=4.3Hz,1H),7.45(d,J=8.5Hz,1H),3.94-3.87(m,2H),1.82(d,J=6.1Hz,1H),1.42(d,J=5.5Hz,2H),1.15(s,3H),0.94(dd,J=6.4,2.1Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 471.3[(M+H)⁺,计算值C₂₄H₂₅F₆N₂O,471.2];LC/MS保留时间(方法A):t_R=2.28min。

[0759] 实施例71

[0760] (S)-1-(4-(7-氟喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0761]

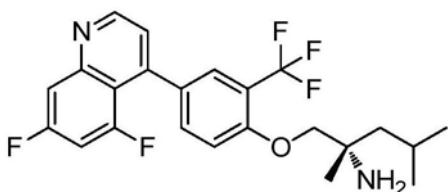


[0762] 如实施例32中所述制备。获得(S)-1-(4-(7-氟喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.2mg,9.89 μ mol,2%收率),为米色固体。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.96(d,J=4.0Hz,1H),7.97-7.79(m,3H),7.77(s,1H),7.60-7.53(m,1H),7.50(d,J=4.0Hz,1H),7.43(d,J=8.5Hz,1H),3.89(d,J=7.6Hz,2H),1.81(d,J=6.4Hz,1H),1.41(d,J=5.2Hz,2H),1.14(s,3H),0.93(d,J=4.9Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 404.2[(M-NH $_2$) $^+$],计算值C $_{23}$ H $_{22}$ F $_4$ N $_2$ O,404.2;LC/MS保留时间(方法B): t_R =1.88min。

[0763] 实施例72

[0764] (S)-1-(4-(5,7-二氟喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0765]

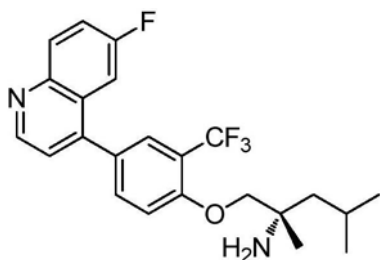


[0766] 如实施例32中所述制备。获得(S)-1-(4-(5,7-二氟喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(17.5mg,0.039mmol,23%收率),为米色固体。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 9.02-8.96(m,1H),7.82-7.76(m,1H),7.73(br.s.,2H),7.56(br.s.,1H),7.46(d,J=4.3Hz,1H),7.33(d,J=8.5Hz,1H),3.88(d,J=6.4Hz,2H),1.82(br.s.,1H),1.42(d,J=5.2Hz,2H),1.15(s,3H),0.93(d,J=6.6Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 439.4[(M+H) $^+$],计算值C $_{23}$ H $_{24}$ F $_5$ N $_2$ O,439.2;LC/MS保留时间(方法A): t_R =2.14min。

[0767] 实施例73

[0768] (S)-1-(4-(6-氟喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

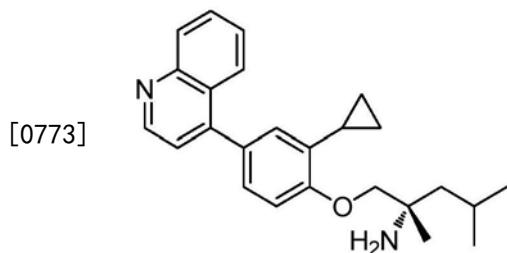
[0769]



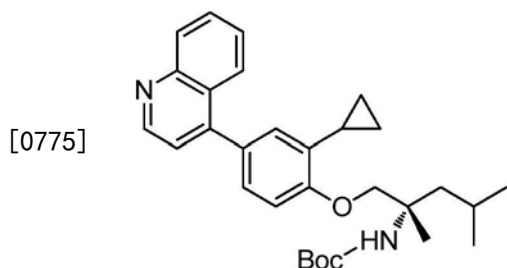
[0770] 如实施例32中所述制备。获得(S)-1-(4-(6-氟喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.6mg,0.023mmol,22%收率),为米色固体。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.95(d,J=4.4Hz,1H),8.21(dd,J=9.2,5.5Hz,1H),7.85(d,J=8.5Hz,1H),7.79(d,J=2.6Hz,1H),7.75(td,J=8.9,2.9Hz,1H),7.57(d,J=4.4Hz,1H),7.50(dd,J=10.3,3.0Hz,1H),7.44(d,J=8.6Hz,1H),3.92(q,J=8.9Hz,2H),1.83(dt,J=13.1,6.7Hz,1H),1.43(d,J=5.5Hz,2H),1.16(s,3H),0.94(dd,J=6.7,3.2Hz,6H); ^{19}F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -61.01,-244.69;LCMS(ESI)m/e 421.2[(M+H) $^+$],计算值C $_{23}$ H $_{25}$ F $_4$ N $_2$ O $_1$,421.2;LC/MS保留时间(方法B): t_R =1.80min。

[0771] 实施例74

[0772] (S)-1-(2-环丙基-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

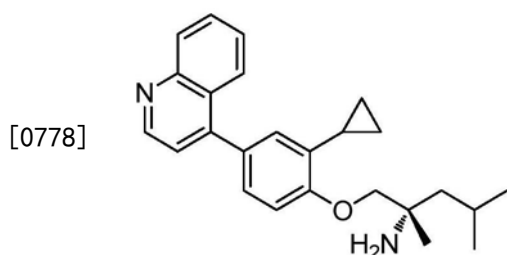


[0774] 如实施例32中所述制备。



[0776] 部分A: (S)-1-(2-环丙基-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯。

[0777] LCMS (ESI) m/e 475.1 [(M+H)⁺, 计算值C₃₀H₃₉N₂O₃, 475.3]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.21min。

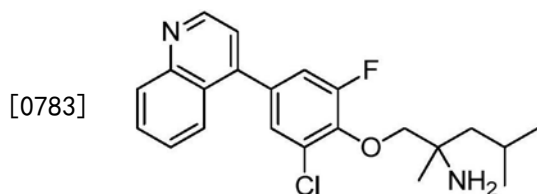


[0779] 部分B: (S)-1-(2-环丙基-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

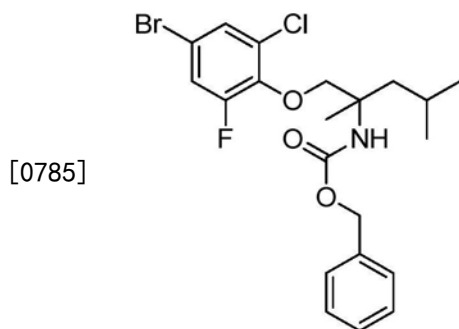
[0780] 获得(12.7mg, 0.032mmol, 33%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.78 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.60 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.42 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.27 (p, J=6.9Hz, 1H), 1.85 (dt, J=12.7, 6.6Hz, 1H), 1.47 (q, J=8.2, 7.0Hz, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.95 (q, J=7.9, 7.2Hz, 8H), 0.71 (t, J=4.1Hz, 2H); LCMS (ESI) m/e 375.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₅H₃₁N₂O₁, 375.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.69min。

[0781] 实施例75

[0782] 1-(2-氯-6-氟-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

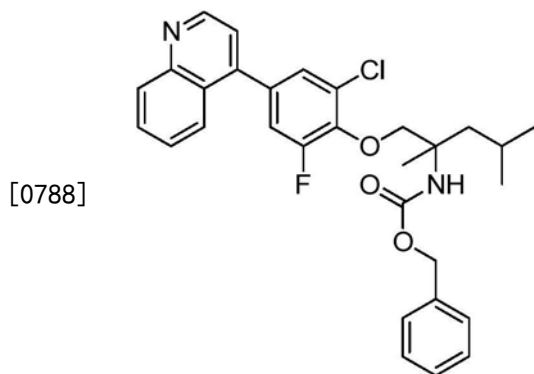


[0784] 如实施例29中所述制备。



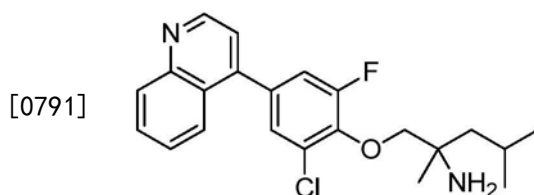
[0786] 部分A: (1-(4-溴-2-氯-6-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯.

[0787] 将4-溴-2-氯-6-氟苯酚 (23.00mg, 0.102mmol)、碳酸钠 (35mg, 0.330mmol) 和4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物 (0.0334g, 0.102mmol) 的NMP (0.3mL) 悬浮液在50°C加热过夜。将反应用乙酸乙酯稀释并用水 (3X) 洗涤。分离乙酸乙酯层,干燥 (Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。将粗制物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 496.0 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₁H₂₄ClBrFNO₃Na, 494.1]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=2.59min。



[0789] 部分B: (1-(2-氯-6-氟-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯.

[0790] LCMS (ESI) m/e 521.4 [(M+H)⁺, 计算值C₃₀H₃₁ClFN₂O₃, 521.2]; LC/MS保留时间 (方法A): t_R=2.38min。



[0792] 部分C: 1-(2-氯-6-氟-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

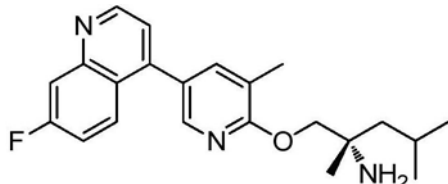
[0793] 在RT将三乙基甲硅烷 (0.1ml, 0.626mmol) 加入至乙酸钪 (II) (2mg, 8.91μmol) 和三乙胺 (0.1ml, 0.717mmol) 的CH₂Cl₂ (0.2mL) 悬浮液中。反应变黑。将该溶液在室温搅拌10min, 然后加入 (1-(2-氯-6-氟-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯 (0.0441g, 0.085mmol) 的CH₂Cl₂ (0.2mL) 溶液 (将含有 (1-(2-氯-6-氟-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯 (0.0441g, 0.085mmol) 的烧瓶用CH₂Cl₂ (0.2mL) 漂洗并加入至反应混合物中)。将反应在室温搅拌过夜。减压除去溶剂并将粗制物经由反相HPLC (乙腈/水/10mM乙酸铵) 纯化以获得1-(2-氯-6-氟-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (8.9mg, 0.022mmol, 26%收率。) ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, J=4.4Hz, 1H),

8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 3.98-3.90 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.44 (dd, J=14.9, 5.7Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.97 (dd, J=9.4, 6.8Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 387.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₅FC₁N₂O, 387.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.70min。

[0794] 实施例76

[0795] (S)-1-((5-(7-氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0796]

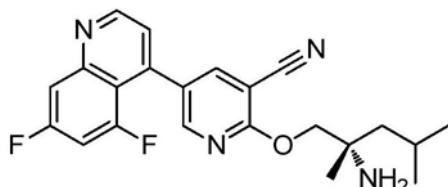


[0797] 中间体如实施例19中所述制备。将乙酸钾(0.026g, 0.266mmol)、(S)-1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.0267g, 0.089mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(0.027g, 0.106mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物经历真空/回填N₂(5X)。将PdCl₂(dppf)(1.946mg, 2.66μmol)加入至反应混合物中并将反应在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温。将于二噁烷(1.2mL)中的PdCl₂(dppf)(3.26mg, 4.45μmol)、碳酸钠(0.089mL, 0.178mmol, 2N)、4-氯-7-氟喹啉(16.16mg, 0.089mmol)和(S)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺(31.0mg, 0.089mmol)加入至容器混合物中并将混合物经由真空/N₂填充循环三次脱气。将反应混合物在130℃加热4h。将反应冷却至rt, 然后用乙酸乙酯稀释并先后用水(2X)和盐水洗涤。分离乙酸乙酯层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。将粗品经由反相HPLC(乙腈/水/10mM乙酸铵)纯化以获得(S)-1-((5-(7-氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(15.2mg, 0.041mmol, 47%收率), 为米色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.99-8.95 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.98 (dd, J=9.2, 6.2Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.49 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.11 (d, J=4.4Hz, 2H), 3.46 (br. s., 2H), 1.90 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.45 (t, J=6.2Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.95 (t, J=6.1Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 386.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₇FN₃O, 386.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.78min。

[0798] 实施例77

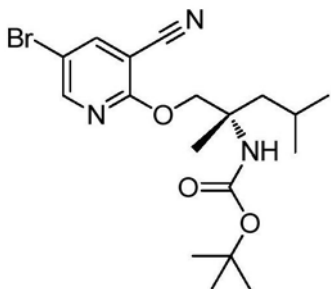
[0799] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)烟腈

[0800]



[0801] 如实施例53中所述制备。

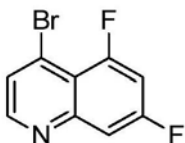
[0802]



[0803] 部分A: (S)-1-((5-溴-3-氰基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯.

[0804] LCMS (ESI) m/e 434.1 [(M+Na)⁺, 计算值 $C_{18}H_{26}BrN_3O_3Na$, 434.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.38\text{min}$.

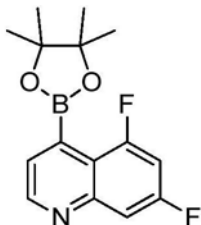
[0805]



[0806] 部分B: 4-溴-5,7-二氟喹啉

[0807] 在室温向20mL微波管中加入4-氯-5,7-二氟喹啉(0.159g, 0.795mmol)和丙腈(1mL), 随后加入TMS-Br(0.206mL, 1.59mmol)。形成沉淀。将管密封并加热至100℃过夜。将反应冷却至室温。将粗制的混合物倒入至冰冷的NaOH(1N, 3mL)中并将该管用水洗涤。将水层用乙醚(3X)萃取。将合并乙醚层, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并减压浓缩以得到4-溴-5,7-二氟喹啉(14.2mg, 0.582mmol, 73%收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 243.8 [(M+Na)⁺, 计算值 $C_9H_5BrNF_2$, 244.0]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.04\text{min}$ 。

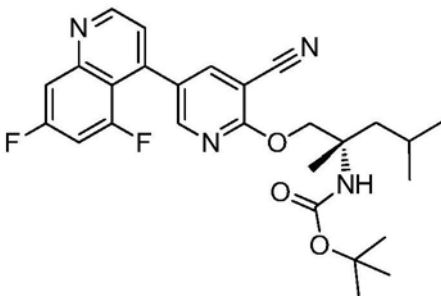
[0808]



[0809] 部分C: 5,7-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

[0810] 乙酸钾(0.122g, 1.242mmol)、4-溴-5,7-二氟喹啉(0.1010g, 0.414mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(0.126g, 0.497mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物经历真空/用氮气回填的循环5次。在室温将 $PdCl_2(dppf)$ (9.09mg, 0.012mmol)加入至反应混合物中并将反应在80℃加热过夜。将粗品原样用于下一步中。

[0811]

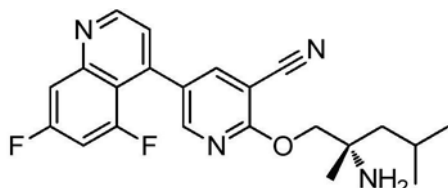


[0812] 部分D: (S)-1-((3-氰基-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基

戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0813] 将碳酸钠(0.138mL,0.276mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(7.89mg,9.66 μ mol)、5,7-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉(0.040g,0.138mmol)和(S)-1-((5-溴-3-氰基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.057g,0.138mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物(脱气)在100 $^{\circ}$ C加热3h。将反应用乙酸乙酯稀释并用水(3X)洗涤。将乙酸乙酯层干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-10-25%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-1-((3-氰基-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.0372g,0.075mmol,54%收率),为棕色固体。LCMS(ESI)m/e 519.0[(M+Na) $^+$],计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$,519.2;LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=2.38\text{min}$ 。

[0814]



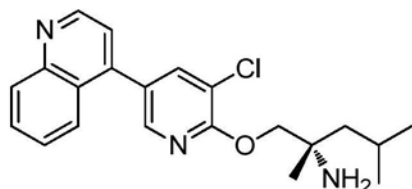
[0815] 部分E:(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)烟腈。

[0816] ^1H NMR(500MHz, DMSO-d_6) δ 9.04(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),8.59(s,1H),8.54(br.s.,1H),7.82(d, $J=9.2\text{Hz}$,1H),7.70-7.59(m,1H),7.54(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),4.30-4.17(m,2H),3.44(br.s.,2H),1.87-1.79(m,1H),1.50-1.36(m,2H),1.16(s,3H),0.96(d, $J=2.9\text{Hz}$,3H),0.94(d, $J=2.9\text{Hz}$,3H);LCMS(ESI)m/e 397.2[(M+H) $^+$],计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$,397.2;LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=2.39\text{min}$ 。

[0817] 实施例78

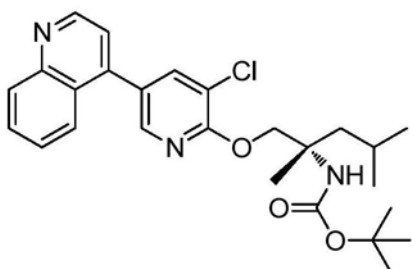
[0818] (S)-1-((3-氯-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0819]



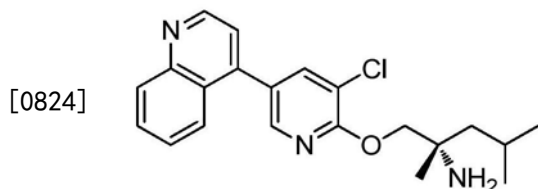
[0820] 如实施例77中所述制备。

[0821]



[0822] 部分A:Boc(S)-1-((3-氯-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[0823] (ESI)m/e 470.4[(M+H) $^+$],计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_3$,470.2;LC/MS保留时间(方法A): $t_{\text{R}}=2.45\text{min}$ 。

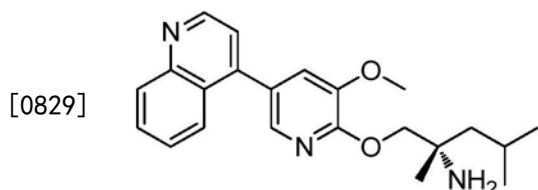


[0825] 部分B: (S)-1-((3-氯-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺.

[0826] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.99 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.67 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.59-4.42 (m, 2H), 1.94-1.61 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 0.98 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 370.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}$, 370.2]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.09\text{min}$.

[0827] 实施例79

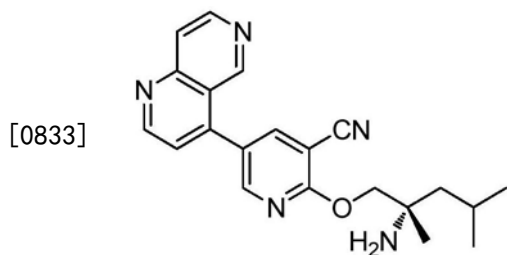
[0828] (S)-1-((3-甲氧基-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



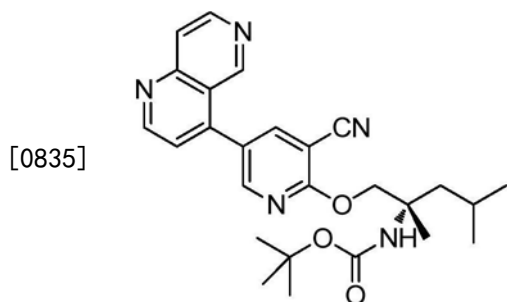
[0830] 如实施例77中所述制备。获得(S)-1-((3-甲氧基-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(5.4mg, 0.014mmol, 23%收率), 为米色固体。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.06 (m, 2H), 3.60 (br. s., 3H), 1.84 (dt, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 366.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$, 366.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.55\text{min}$.

[0831] 实施例80

[0832] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,6-萘啶-4-基)烟腈



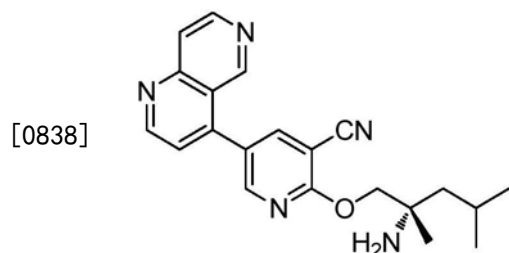
[0834] 如实施例77中所述制备。



[0836] 部分A: (S)-1-((3-氰基-5-(1,6-萘啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-

2-基) 氨基甲酸叔丁酯.

[0837] LCMS (ESI) m/e 484.2 $[(M+Na)^+]$, 计算值 $C_{26}H_{31}F_2N_5Na_1O_3$, 484.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.14\text{min}$ 。

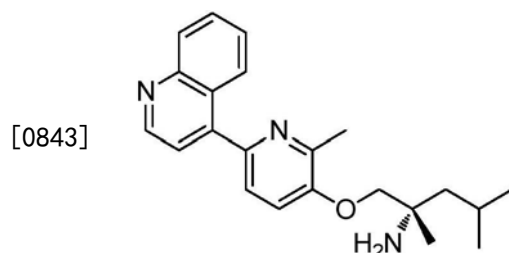


[0839] 部分B: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,6-萘啶-4-基)烟腈.

[0840] 获得 (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,6-萘啶-4-基)烟腈 (22mg, 0.058mmol, 66% 收率), 为米色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (s, 1H), 9.23 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.84 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.78 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.75 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.68 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 1.89 (dq, $J=12.7, 6.2\text{Hz}$, 1H), 1.81 (dd, $J=14.4, 5.5\text{Hz}$, 1H), 1.64 (dd, $J=14.4, 5.6\text{Hz}$, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.01 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 362.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{21}H_{24}N_5O_1$, 362.2]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.56\text{min}$ 。

[0841] 实施例81

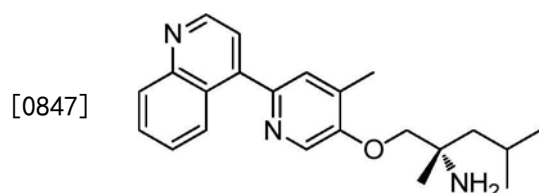
[0842] (S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺



[0844] 如实施例77中所述制备。获得 (S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺 (10.3mg, 0.028mmol, 43% 收率), 为米色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.79 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.51 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.81 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.84 (dq, $J=12.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 350.3 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{22}H_{28}N_3O_1$, 350.2]; LC/MS 保留时间 (方法A): $t_R=1.86\text{min}$ 。

[0845] 实施例82

[0846] (S)-2,4-二甲基-1-((4-甲基-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

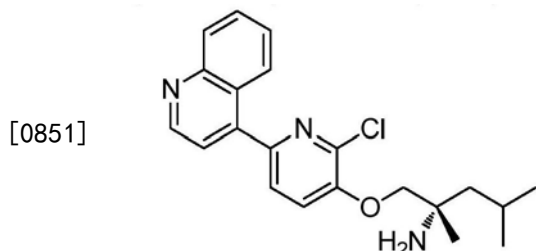


[0848] 如实施例77中所述制备。获得 (S)-2,4-二甲基-1-((4-甲基-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺 (11mg, 0.030mmol, 39% 收率), 为米色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ

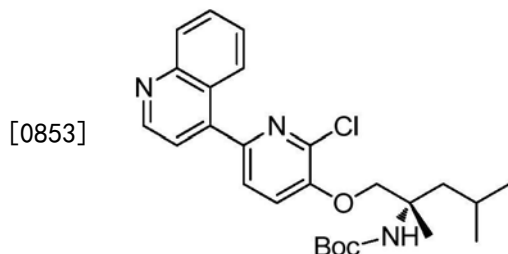
8.97 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.80 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 3.94 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.96 (t, J=6.8Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 350.1 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₂H₂₈N₃O, 350.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.67min。

[0849] 实施例83

[0850] (S)-1-((2-氯-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

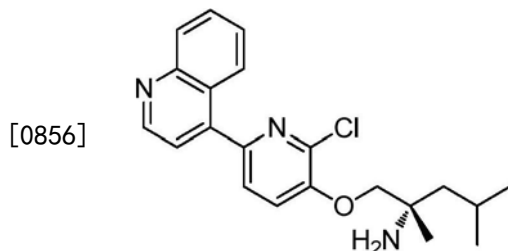


[0852] 如实施例77中所述制备。



[0854] 部分A: (S)-1-((2-氯-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯。

[0855] LCMS (ESI) m/e 470.0 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₆H₃₃Cl₁N₃O₃, 470.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=2.15min。

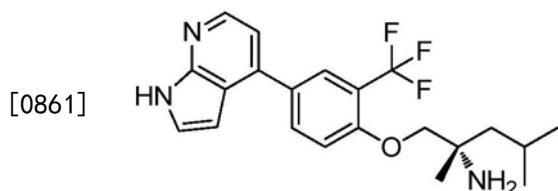


[0857] 部分B: (S)-1-((2-氯-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0858] 获得 (6.3mg, 0.016mmol, 36% 收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.86-7.77 (m, 3H), 7.69-7.60 (m, 2H), 3.97-3.87 (m, 2H), 1.85 (dt, J=12.8, 6.5Hz, 1H), 1.44 (t, J=4.8Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (t, J=6.0Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 370.0 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₁H₂₅Cl₁N₃O₁, 370.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.57min。

[0859] 实施例84

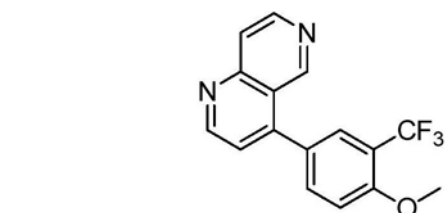
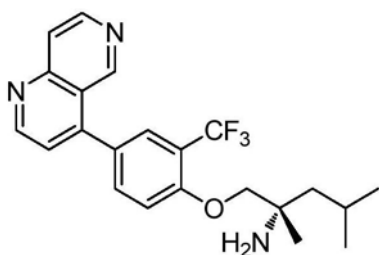
[0860] (S)-1-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0862] 如实施例19中所述制备以获得(S)-1-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(27mg, 0.069mmol, 79%收率), 为米色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.36 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.41 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H), 6.68 (d, J=3.5Hz, 1H), 3.92-3.84 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.01 (dd, J=9.0, 6.8Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -62.31 (s, 3F); LCMS (ESI) m/e 392.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₅F₃N₃O, 392.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.81min。

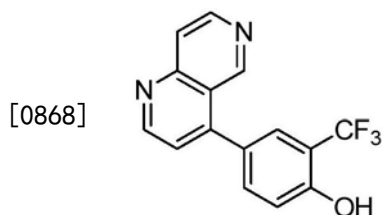
[0863] 实施例85

[0864] (S)-1-(4-(1,6-萘啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



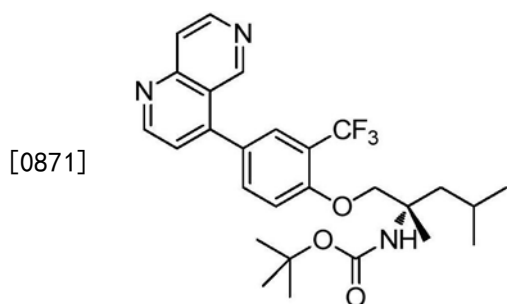
[0866] 部分A: 4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-1,6-萘啶.

[0867] 向20mL小瓶中加入于THF (2.5mL) 中的4-氯-1,6-萘啶(200mg, 1.215mmol)、(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)硼酸(321mg, 1.458mmol)和磷酸钾(4.86mL, 2.430mmol)以得到黄色悬浮液。用N₂脱气5min后,加入第二代XPHOS前段催化剂(19.12mg, 0.024mmol)。将混合物在氮气下密封并在40℃加热2h。将反应混合物冷却至rt并用水和EtOAc稀释。分离各层。将有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(至多8%MeOH/CH₂Cl₂)纯化以获得4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-1,6-萘啶(369mg, 1.213mmol, 定量收率), 为淡黄色固体:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.37 (d, J=0.9Hz, 1H), 9.14 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.83 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.03 (dd, J=6.0, 0.9Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.73 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.47 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.05 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -62.63; LCMS (ESI) m/e 305.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₆H₁₂F₃N₂O₁, 305.1]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.86min。



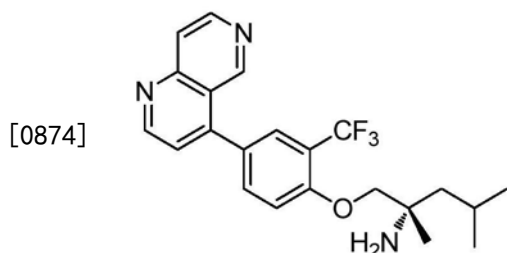
[0869] 部分B: 4-(1,6-萘啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯酚

[0870] 在氮气下向250mL圆底烧瓶中加入于CH₂Cl₂ (5mL) 中的4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)-1,6-萘啶 (369mg, 1.213mmol) 以得到黄色溶液。缓慢地加入BBr₃ (12.13mL, 12.13mmol)。将混合物在氮气下回流5h。将反应缓慢地用1N NaOH淬灭以将pH调节至~5。加入EtOAc。分离各层。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (至多8% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化以获得4-(1,6-萘啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯酚 (124mg, 0.427mmol, 35%), 为白色固体: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.45 (s, 1H), 9.21 (d, J=4.7Hz, 1H), 8.84 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.89-7.75 (m, 1H), 7.60 (q, J=3.4Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -62.58; LCMS (ESI) m/e 291.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₅H₁₀F₃N₂O₁, 291.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.59min。



[0872] 部分C: (S)-1-(4-(1,6-萘啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0873] LCMS (ESI) m/e 526.2 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₇H₃₂F₃N₃NaO₃, 526.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=2.31min。

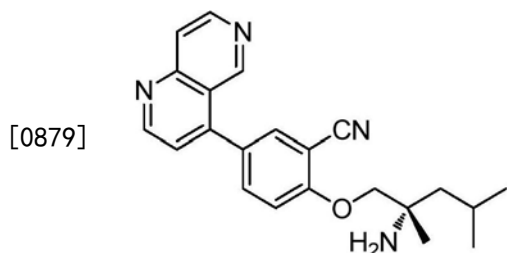


[0875] 部分D: (S)-1-(4-(1,6-萘啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

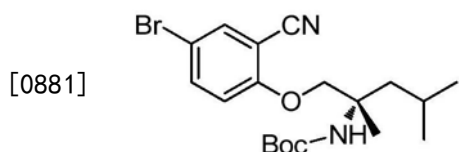
[0876] 获得 (35.7mg, 0.087mmol, 99% 收率), 为米色固体。 ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 9.17 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.80 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.94 (q, J=9.0Hz, 2H), 1.83 (dq, J=12.9, 6.4Hz, 1H), 1.44 (dd, J=5.8, 2.6Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.94 (dd, J=6.8, 3.3Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -61.02; LCMS (ESI) m/e 404.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O₁, 362.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.79min。

[0877] 实施例86

[0878] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,6-萘啶-4-基)苄腈

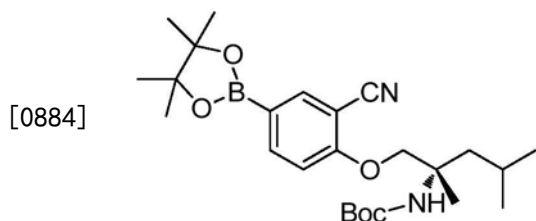


[0880] 如实施例51中所述制备。



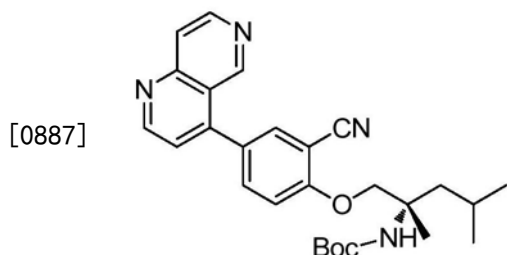
[0882] 部分A: (S)-(1-(4-溴-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0883] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ 7.63 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.31 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.09 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 1.90 (dd, $J=14.0, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.86-1.75 (m, 1H), 1.47 (dd, $J=14.0, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 0.99 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H), 0.97 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 432.9 [$(\text{M}+\text{Na})^+$], 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Br}_1\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_3$, 433.1; LC/MS保留时间 (方法B): $t_{\text{R}}=2.38\text{min}$ 。



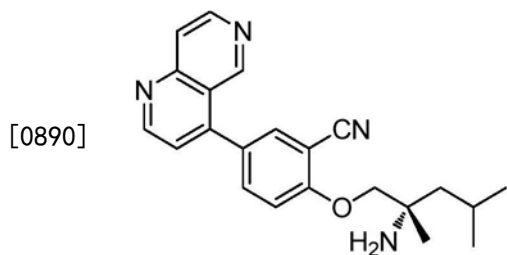
[0885] 部分B: (S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0886] LCMS (ESI) m/e 481.1 [$(\text{M}+\text{Na})^+$], 计算值 $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{BN}_2\text{NaO}_5$, 481.3; LC/MS保留时间 (方法B): $t_{\text{R}}=2.49\text{min}$ 。



[0888] 部分C: (S)-(1-(2-氰基-4-(1,6-萘啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[0889] LCMS (ESI) m/e 483.1 [$(\text{M}+\text{Na})^+$], 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{NaO}_3$, 483.2; LC/MS保留时间 (方法B): $t_{\text{R}}=2.10\text{min}$ 。

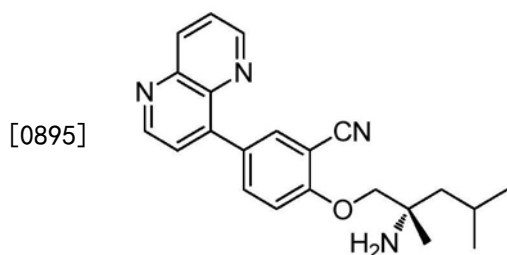


[0891] 部分D: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,6-萘啶-4-基) 苄腈.

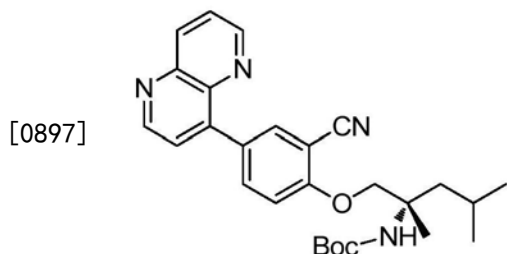
[0892] 获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,6-萘啶-4-基) 苄腈(6.7mg, 0.017mmol, 34%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.27 (s, 1H), 9.17 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.80 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.67 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 1.85 (dt, J=12.6, 6.3Hz, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.96 (dd, J=6.7, 4.3Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 361.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₅N₄O₁, 361.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.58min。

[0893] 实施例87

[0894] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,5-萘啶-4-基) 苄腈

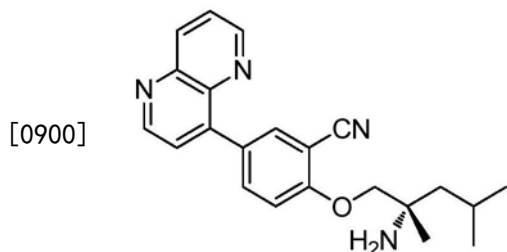


[0896] 如实施例51中所述制备。



[0898] 部分A: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,5-萘啶-4-基) 苄腈叔丁酯。

[0899] LCMS (ESI) m/e 483.1 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₇H₃₂N₄NaO₃, 483.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.22min。

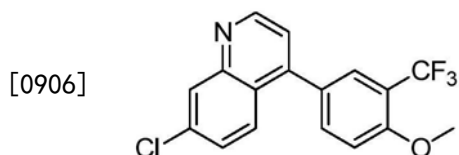
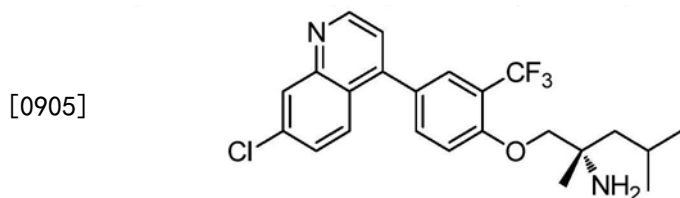


[0901] 部分B: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(1,5-萘啶-4-基) 苄腈.

[0902] 获得(5.5mg, 0.015mmol, 29%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (t, J=4.6Hz, 2H), 8.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.9Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 1.84 (dt, J=12.4, 6.5Hz, 1H), 1.45 (dd, J=5.6, 2.5Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.95 (dd, J=6.7, 3.9Hz, 6H)。 (OCH₂可能被掩盖在宽峰中); LCMS (ESI) m/e 361.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₅N₄O₁, 361.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.68min。

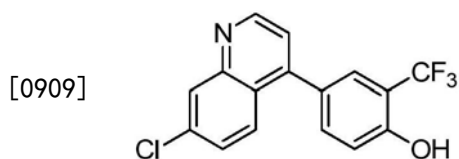
[0903] 实施例88

[0904] (S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0907] 部分A: 7-氯-4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)喹啉

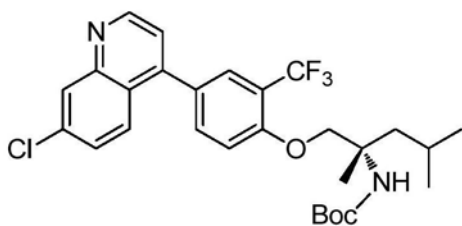
[0908] 将4,7-二氯喹啉(810mg, 4.09mmol)、(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)硼酸(900mg, 4.09mmol)、PdCl₂(dppf)(150mg, 0.205mmol)、碳酸铯(2000mg, 6.14mmol)和1,4-二噁烷(10mL)的混合物加入至20mL额定压力小瓶中并将氮气流鼓泡通过10分钟。将小瓶密封,用氧气净化,并在90℃搅拌过夜。将所得混合物真空过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(5-40%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)纯化以得到7-氯-4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)喹啉(1.04g, 3.08mmol, 75%收率),为白色固体。该物质未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 338.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₇H₁₂ClF₃NO, 338.1]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=1.13min。



[0910] 部分B: 4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯酚

[0911] 将7-氯-4-(4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯基)喹啉(0.51g, 1.510mmol)于二氯甲烷(10mL)中的0℃溶液用BBr₃(3.02mL, 3.02mmol)处理。除去冷却浴并将反应溶液在环境温度搅拌过夜。将所得物质冷却至0℃并用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。分离各层并将水层用乙酸乙酯(2x10 mL)萃取。将合并的有机物经硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩以得到橙色固体。将粗制的残余物吸附于硅胶上并通过硅胶色谱法(10-80%乙酸乙酯/己烷)纯化以获得4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯酚(195mg, 0.271mmol, 18%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 323.9 [(M+H)⁺, 计算值C₁₆H₁₀ClF₃NO, 324.0]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=1.00min。

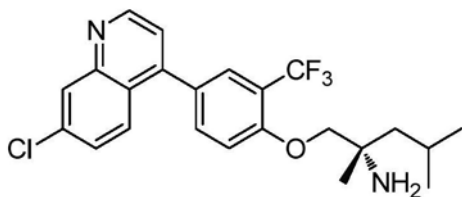
[0912]



[0913] 部分C: (S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0914] 将4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯酚(195mg, 0.602mmol)、(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(194mg, 0.663mmol)、碳酸铯(393mg, 1.205mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(4mL)的混合物加热至80℃过夜。将所得混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(40mL)稀释。将有机层用盐水(3x15 mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以获得(S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(160mg, 0.298mmol, 50%收率),为淡紫色油。LCMS (ESI) m/e 537.4 [(M+H)⁺, 计算值C₂₈H₃₃ClF₃N₂O₃, 537.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.60min; ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.95 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.19 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.81 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.9, 2.1Hz, 1H), 7.33 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.39-4.17 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.5Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0915]

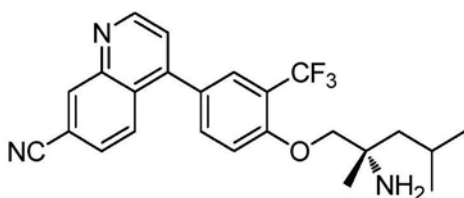


[0916] 部分D: (S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

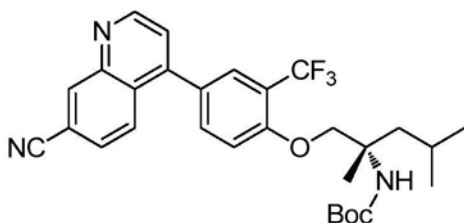
[0917] 将(S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.074mmol)用TFA(1mL, 12.98mmol)处理并在环境温度搅拌30min。将所得物质减压浓缩。将残余物经由制备型LC/MS(柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm; 流动相A:5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 流动相B:95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 梯度:45-85%B历经15分钟,然后在100%B保持5-分钟; 流速:20mL/min.)纯化。获得(S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺氨基甲酸盐(160mg, 0.298mmol, 50%收率),为无色固体。LCMS (ESI) m/e 437.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₂₅ClF₃N₂O, 437.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.97min; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.98 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (dd, J=9.2, 1.8Hz, 1H), 7.55 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.41 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0918] 实施例89

[0919] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲腈



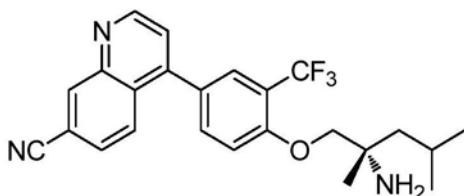
[0920]



[0921] 部分A: (S)-1-(4-(7-氰基喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0922] 将(S)-1-(4-(7-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(84mg, 0.156mmol) (如实施例88中所述制备)、氧化锌(20.20mg, 0.172mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(13.01mg, 0.023mmol)、Pd2(dba)3(7.16mg, 7.82μmol)、N,N-二甲基甲酰胺(1mL)和水(0.10mL)加入至额定压力小瓶中并将混合物用氮气鼓泡5分钟。将小瓶密封,用氧气净化,并在氮气下在115℃加热过夜。将所得混合物冷却至环境温度,真空过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(10-80%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)纯化以获得(S)-1-(4-(7-氰基喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(22.5mg, 0.043mmol, 27%收率),为接近无色的薄膜。LCMS(ESI)m/e 528.2[(M+H)⁺, 计算值C₂₉H₃₃F₃N₃O₃, 528.3];LC/MS保留时间(方法D):t_R=1.30min。

[0923]

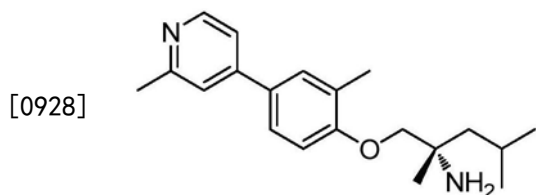


[0924] 部分B: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲腈

[0925] 将(S)-1-(4-(7-氰基喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(22mg, 0.042mmol)用TFA(964μL, 12.51mmol)处理并在室温搅拌30分钟。将所得物质减压浓缩。将残余物经由制备型LC/MS(柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm;流动相A:5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水;梯度:45-85%B历经15分钟,然后在100%B保持5-分钟;流速:20mL/min.)纯化。获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)喹啉-7-甲腈(13.3mg, 0.031mmol, 75%收率),为无色固体。LCMS(ESI)m/e 428.2[(M+H)⁺, 计算值C₂₄H₂₅F₃N₃O, 428.2];LC/MS保留时间(方法D):t_R=0.97min;¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆)δ 9.11(d, J=4.4Hz, 1H), 8.68(s, 1H), 8.06-7.98(m, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 7.84(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.70(d, J=4.4Hz, 1H), 7.45(d, J=8.8Hz, 1H), 4.00-3.77(m, 2H), 1.82(dt, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.41(d, J=5.5Hz, 2H), 1.14(s, 3H), 0.94(d, J=6.5Hz, 3H), 0.93(d, J=6.5Hz, 3H)。

[0926] 实施例90

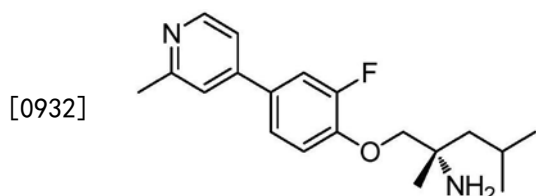
[0927] (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)戊-2-胺



[0929] 如实施例32中所述制备以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)戊-2-胺甲腈(17mg,0.054mmol,98%收率(最终步骤)),为无色固体。LCMS (ESI) m/e 313.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₉N₂O, 313.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.65min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.44 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.88-3.29 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.81 (dt, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0930] 实施例91

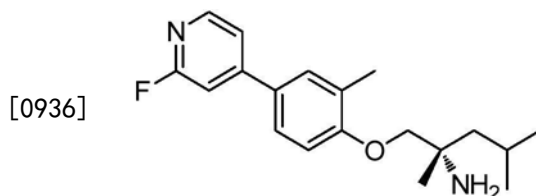
[0931] (S)-1-(2-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0933] 如实施例32中所述制备以获得(S)-1-(2-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(12mg,0.037mmol,96%收率(最终步骤)),为无色固体。LCMS (ESI) m/e 317.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₆FN₂O, 317.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.62min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.57 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.13 (br. s., 2H), 7.87 (d, J=12.5Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.70 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.6Hz, 1H), 4.23-4.08 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.82 (dt, J=12.7, 6.1Hz, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.60 (dd, J=14.3, 5.1Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.97 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.2Hz, 3H)。

[0934] 实施例92

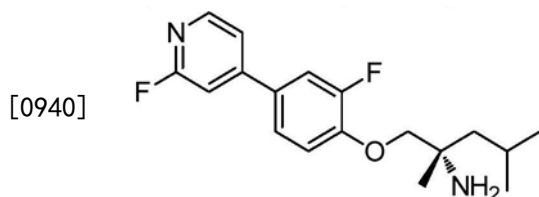
[0935] (S)-1-(4-(2-氟吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0937] 如实施例32中所述制备以获得(S)-1-(4-(2-氟吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.8mg,0.015mmol,90%收率(最终步骤)),为无色固体。LCMS (ESI) m/e 317.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₆FN₂O, 317.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.96min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.24 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.66 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.80-3.38 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (t, J=6.2Hz, 6H)。

[0938] 实施例93

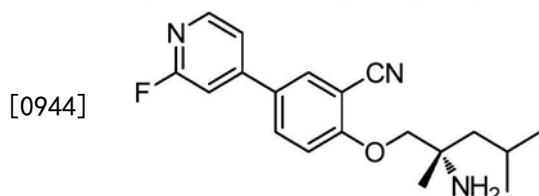
[0939] (S)-1-(2-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[0941] 如实施例32中所述制备以获得(S)-1-(2-氟-4-(2-氟吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(10.8mg, 0.034mmol, 75%收率(最终步骤)), 为无色固体。LCMS (ESI) m/e 321.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₃F₂N₂O, 321.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.90min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.27 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.86 (dd, J=12.7, 2.0Hz, 1H), 7.72 (d, J=5.9Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (t, J=8.8Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 2H), 1.81 (dq, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.48-1.31 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (t, J=7.2Hz, 6H)。

[0942] 实施例94

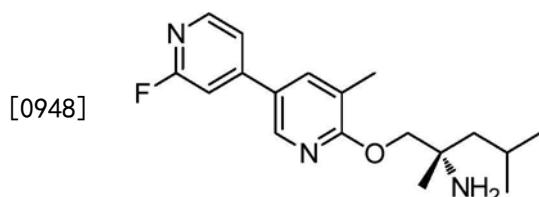
[0943] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-氟吡啶-4-基)苄腈



[0945] 如实施例32中所述制备以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-氟吡啶-4-基)苄腈(16.9mg, 0.051mmol, 80%收率(最终步骤)), 为无色固体。LCMS (ESI) m/e 328.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₃FN₃O, 328.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.94min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.37 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.31 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.78 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.12-3.99 (m, 2H), 1.83 (dt, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.95 (t, J=6.4Hz, 6H)。

[0946] 实施例95

[0947] (S)-1-((2'-氟-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

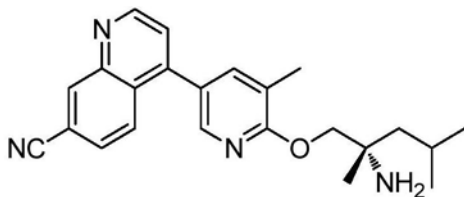


[0949] 如实施例32中所述制备以获得(S)-1-((2'-氟-5-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6.5mg, 0.020mmol, 57%收率(最终步骤)), 为无色固体。LCMS (ESI) m/e 318.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₅FN₃O, 318.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.95min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.54 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.29 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.73 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.22-4.08 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.81 (dq, J=12.7, 6.2Hz, 1H), 1.55-1.39 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.93 (dd, J=8.8, 6.6Hz, 6H)。

[0950] 实施例96

[0951] (S)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)喹啉-7-甲腈

[0952]

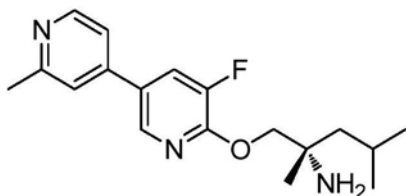


[0953] 如实施例88中所述制备以获得(S)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)喹啉-7-甲腈(9.9mg, 0.026mmol, 35%收率(最终步骤)), 为无色固体。LCMS (ESI) m/e 375.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₂₇N₄O, 375.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.94min; ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ9.10 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.68 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.17-4.05 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.90-1.79 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.95 (t, J=6.2Hz, 6H)。

[0954] 实施例97

[0955] (S)-1-((5-氟-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0956]

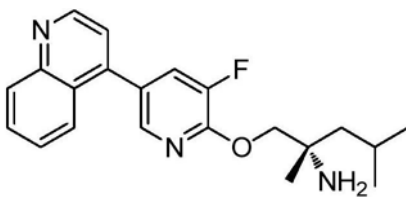


[0957] 如实施例32中所述制备以获得(S)-1-((5-氟-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.8mg, 0.015mmol, 90%收率(最终步骤)), 为无色固体。LCMS (ESI) m/e 318.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₅FN₃O, 318.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.60min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.51 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23 (d, J=11.4Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.32-4.21 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.57-1.41 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0958] 实施例98

[0959] (S)-1-((3-氟-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[0960]

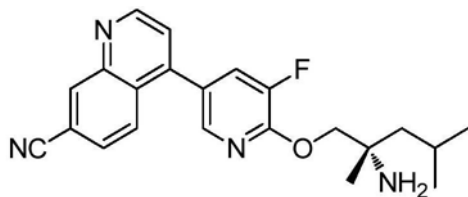


[0961] 如实施例32中所述制备以获得(S)-1-((3-氟-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(8.4mg, 0.024mmol, 59%收率(最终步骤)), 为无色固体。LCMS (ESI) m/e 354.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₅FN₃O, 354.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.74min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.98 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.18 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.03 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.54 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.27-4.17 (m, 2H), 1.85 (dt, J=12.7, 6.1Hz, 1H), 1.53-1.38 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.96 (t, J=7.0Hz, 6H)。

[0962] 实施例99

[0963] (S)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)喹啉-7-甲腈

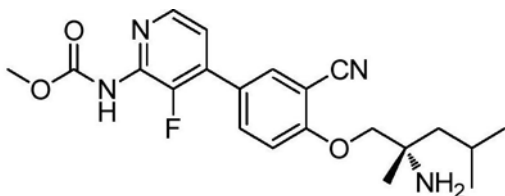
[0964]



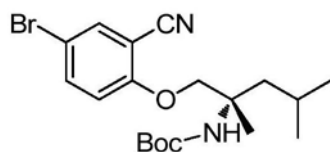
[0965] 如实施例88中所述制备成(S)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)喹啉-7-甲腈(5.6mg, 0.014mmol, 62%收率(最终步骤)), 为无色固体。LCMS (ESI) m/e 379.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₄FN₄O, 379.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.91min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.19 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.73 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 1.85 (dt, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (t, J=6.6Hz, 6H)。

[0966] 实施例100

[0967] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-3-氟吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



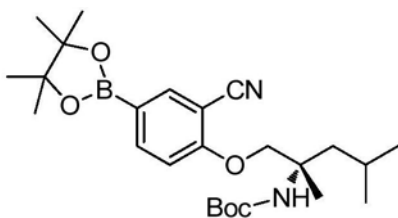
[0968]



[0969] 部分A: (S)-(1-(4-溴-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0970] 如实施例32步骤A-F中所述制备以获得(S)-(1-(4-溴-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。LC/MS保留时间(方法D): t_R=1.29min。

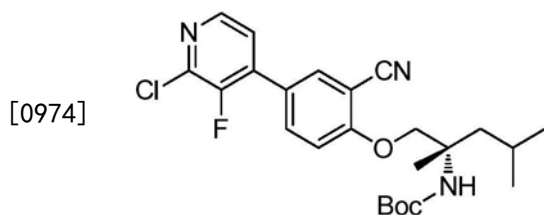
[0971]



[0972] 部分B: (S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

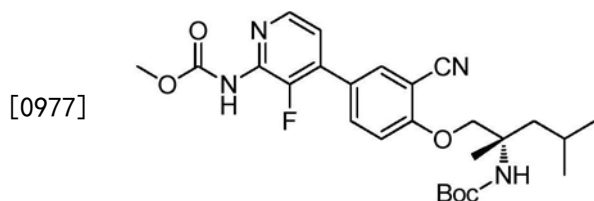
[0973] 将(S)-(1-(4-溴-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.57g, 1.386mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(0.422g, 1.663mmol)、PdCl₂(dppf)(0.051g, 0.069mmol)、乙酸钾(0.408g, 4.16mmol)和二噁烷(5mL)加入至额定压力小瓶中。将小瓶用氧气净化并将混合物在氮气下在80℃搅拌过夜。将混合物冷却至环境温度, 真空过滤, 并减压浓缩。获得(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,

1.30mmol, 100% crude 收率), 为棕色油, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 481.1 [(M+Na)⁺, 计算值 $C_{25}H_{39}BN_2NaO_5$, 481.3]; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=2.49$ min。



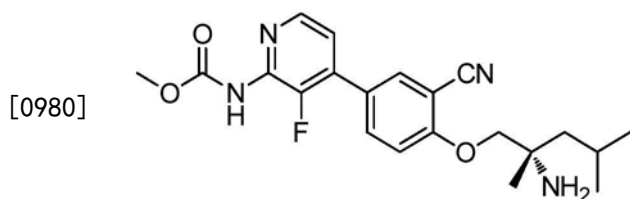
[0975] 部分C: (S)-1-(4-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0976] 将在额定压力1打兰小瓶中的2-氯-3-氟-4-碘吡啶 (105mg, 0.408mmol)、(S)-1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯 (374mg, 0.816mmol)、碳酸钾 (169mg, 1.224mmol) 和 $Pd(Ph_3P)_4$ (14.14mg, 0.012mmol) 于甲苯 (1mL)、水 (0.050mL) 和乙醇 (0.100mL) 中的混合物用氧气净化, 并在氮气下在 80℃ 搅拌过夜。将混合物经由注射器尖端过滤器过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (10-80% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱) 纯化以获得 (S)-1-(4-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯 (49mg, 0.106mmol, 26% 收率), 为淡黄色薄膜。LCMS (ESI) m/e 462.0 (M+H)⁺, 计算值 $C_{23}H_{30}ClFN_3O_3$, 462.2]; LC/MS 保留时间 (方法D): $t_R=1.30$ min; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.28 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.82 (dd, J=2.0, 1.0Hz, 1H), 7.77 (dt, J=8.8, 1.9Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.18 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.45 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.22 (d, J=9.0Hz, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 6H)。



[0978] 部分D: (S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-3-氟吡啶-2-基氨基甲酸甲酯

[0979] 向冷却至 0℃ 的 (S)-1-(4-(2-氨基-3-氟吡啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯 (40mg, 0.090mmol) 的溶液中加入氯甲酸甲酯 (0.035mL, 0.452mmol) 和吡啶 (0.073mL, 0.904mmol), 随后加入 DMAP (1.104mg, 9.04 μ mol)。除去冷却浴并将混合物搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩。获得 (S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-3-氟吡啶-2-基氨基甲酸甲酯 (20mg, 0.040mmol, 44% 粗收率), 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 501.1 (M+H)⁺, 计算值 $C_{23}H_{30}ClFN_3O_3$, 501.3]; LC/MS 保留时间 (方法D): $t_R=1.17$ min。

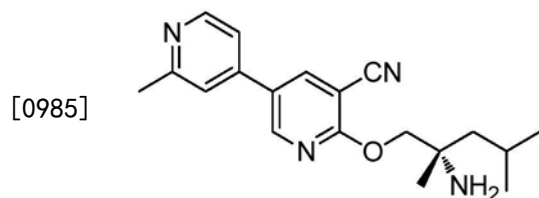


[0981] 部分E: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-3-氟吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[0982] 将(S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-3-氟吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(20mg, 0.040mmol)和TFA(1mL, 12.98mmol)在环境温度储存2小时。将所得物质减压浓缩。将残余物经由制备型LC/MS(柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5- μ m; 流动相A:5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 流动相B:95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 梯度:45-85%B历经15分钟, 然后在100%B保持5-分钟; 流速:20mL/min.)纯化。获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-3-氟吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(4.1mg, 10.14 μ mol, 25%收率(2步)), 为无色固体。LCMS (ESI) m/e 401.0 (M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₆FN₄O₃, 401.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.82min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.50 (t, J=5.1Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.13-3.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.94 (t, J=5.9Hz, 6H)。

[0983] 实施例101

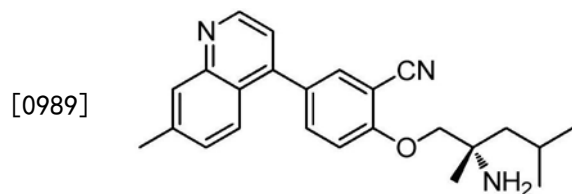
[0984] (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈



[0986] 如实施例32中所述制备以获得(S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈(16mg, 0.054mmol, 44%收率(最终步骤)), 为淡黄色油。LCMS (ESI) m/e 325.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₅N₄O, 325.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.58min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.68 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.42 (br. s., 2H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.74-4.47 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.89 (dt, J=12.6, 6.4Hz, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.65 (dd, J=14.3, 5.5Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 0.98 (d, J=1.8Hz, 3H), 0.96 (d, J=1.8Hz, 3H)。

[0987] 实施例102

[0988] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(7-甲基喹啉-4-基)苄腈

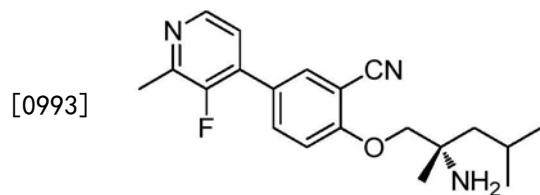


[0990] 如实施例32中所述制备以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(7-甲基喹啉-4-基)苄腈(76mg, 0.195mmol, 53%收率(最终步骤)), 为无色薄膜。LCMS (ESI) m/e 374.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₄H₂₈N₃O, 374.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.76min; ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.1, 4.8Hz, 2H), 7.42 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.29-4.09 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.86 (dt, J=12.3, 6.3Hz, 1H), 1.72 (dd, J=13.9, 5.1Hz,

1H), 1.58 (dd, J=14.1, 5.7Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.97 (t, J=6.2Hz, 6H)。

[0991] 实施例103

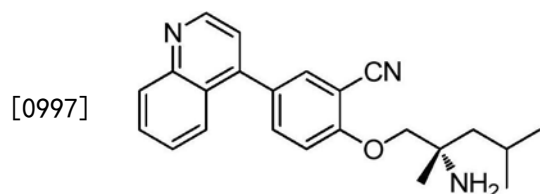
[0992] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)苄腈



[0994] 如实施例32中所述制备以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(3-氟-2-甲基吡啶-4-基)苄腈(7.7mg, 0.022mmol, 74%收率(最终步骤)), 为无色薄膜。LCMS (ESI) m/e 342.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₅FN₃O, 342.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.79min; ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.39 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.96-3.83 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.82 (dt, J=12.1, 6.1Hz, 1H), 1.52-1.37 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (t, J=5.0Hz, 6H)。

[0995] 实施例104

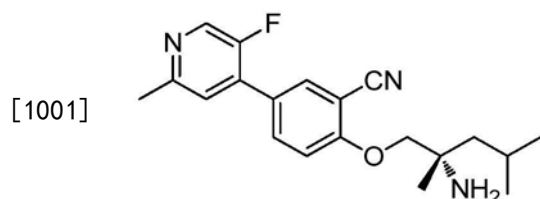
[0996] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(喹啉-4-基)苄腈



[0998] 如实施例32中所述制备以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(喹啉-4-基)苄腈(23mg, 0.061mmol, 14%收率(最终步骤)), 为无色薄膜。LCMS (ESI) m/e 360.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₂₆N₃O, 360.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.69min; ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.90-7.79 (m, 3H), 7.64 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.50 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.11-3.98 (m, 2H), 1.86 (dq, J=12.5, 6.4Hz, 1H), 1.63-1.45 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.97 (t, J=6.2Hz, 6H)。

[0999] 实施例105

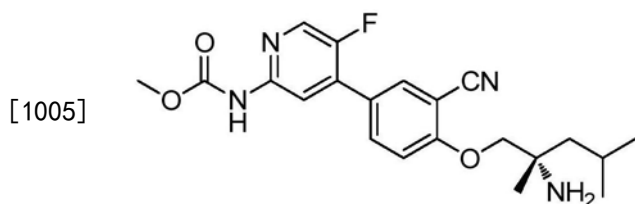
[1000] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)苄腈



[1002] 如实施例32中所述制备以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)苄腈(9.5mg, 0.026mmol, 25%收率(最终步骤)), 为淡黄色薄膜。LCMS (ESI) m/e 342.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₅FN₃O, 342.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.80min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.56 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (d, J=3.7Hz, 3H), 0.93 (d, J=3.7Hz, 3H)。

[1003] 实施例106

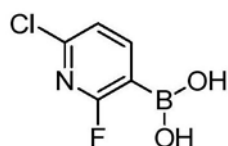
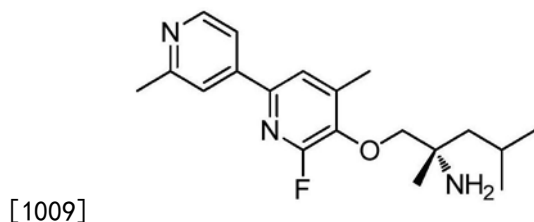
[1004] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-5-氟吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[1006] 如实施例100中所述制备以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)-5-氟吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(20.5mg,0.050mmol,36%收率(最终步骤)),为无色薄膜。LCMS (ESI) m/e 401.0 (M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₆FN₄O₃, 401.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R =0.91min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.38 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.82 (dt, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.49-1.34 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (d, J=3.7Hz, 3H), 0.93 (d, J=3.7Hz, 3H)。

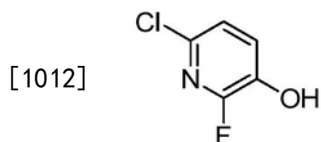
[1007] 实施例107

[1008] (S)-1-((6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1010] 部分A: (6-氯-2-氟吡啶-3-基)硼酸

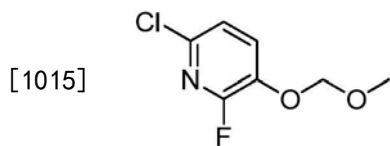
[1011] 在-78℃将LDA的溶液(1M于THF中的溶液)(8.36ml,8.36mmol)用2-氯-6-氟吡啶(1.0g,7.60mmol)于THF(2mL)中的溶液逐滴处理。将混合物在-78℃维持1h,然后用硼酸三异丙酯(1.765ml,7.60mmol)于THF(1mL)中的溶液处理。将反应混合物用水(4mL)处理并减压浓缩以获得(6-氯-2-氟吡啶-3-基)硼酸(1.33g,7.60mmol,100%粗收率),为淡橙色蜡状固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 176.0 (M+H)⁺, 计算值C₅H₅BClFNO₂, 176.0]; LC/MS保留时间(方法D): t_R =0.71min。



[1013] 部分B: 6-氯-2-氟吡啶-3-醇

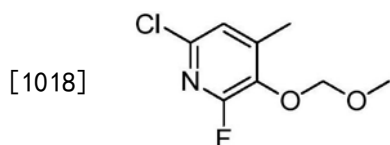
[1014] 在0℃将(6-氯-2-氟吡啶-3-基)硼酸(1.3g,7.41mmol)于NaOH(4.45ml,22.24mmol)中的悬浮液突然用过氧化氢(0.500ml,8.15mmol)处理。将混合物在环境温度搅

拌过夜。将所得溶液用冰水淬灭,用3N盐酸水溶液酸化至pH=5,并用乙酸乙酯萃取三次。将混合的有机物经硫酸钠干燥并减压浓缩以获得6-氯-2-氟吡啶-3-醇(1.08g,7.32mmol,99%粗收率),为蜡状固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 148.0 (M+H)⁺,计算值C₅H₄ClFN₀,148.0];LC/MS保留时间(方法D):t_R=0.83min。



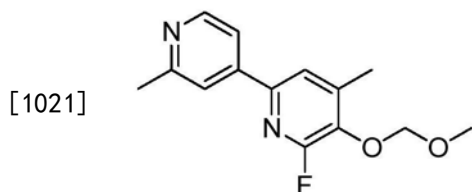
[1016] 部分C:6-氯-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)吡啶

[1017] 将6-氯-2-氟吡啶-3-醇(0.49g,3.32mmol)、MOM-Cl(0.277mL,3.65mmol)、碳酸钾(0.551g,3.99mmol)于丙酮(20mL)中的溶液在60℃搅拌3h。将混合物冷却至环境温度并真空过滤。将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(5-30%乙酸乙酯/己烷)纯化以获得6-氯-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)吡啶(0.24g,1.25mmol,38%收率(3步)),为接近无色的油。LCMS (ESI) m/e 192.0 (M+H)⁺,计算值C₇H₈ClFN₀2,192.0];LC/MS保留时间(方法D):t_R=1.20min;¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.57(dd,J=9.8,8.3Hz,1H),7.16(d,J=8.3Hz,1H),5.24(s,2H),3.56-3.52(m,3H)。



[1019] 部分D:6-氯-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-甲基吡啶

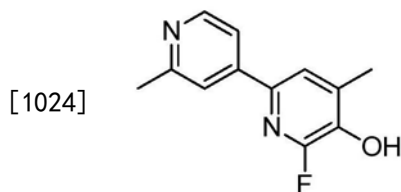
[1020] 在-78℃将6-氯-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)吡啶(0.24g,1.253mmol)于四氢呋喃(9mL)中的溶液用LDA(1.378mL,1.378mmol)逐滴处理。将所得橙色溶液在-78℃维持1h,然后用甲基碘(0.094mL,1.503mmol)于THF(0.5mL)中的溶液逐滴处理。将所得溶液在-78℃搅拌30min。将所得溶液温热至环境温度,用饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭,并搅拌过夜。分离各层并将水层用乙酸乙酯萃取。将混合的有机物经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(5-30%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到6-氯-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-甲基吡啶(0.22g,1.07mmol,85%收率),为无色油。LCMS (ESI) m/e 206.1 (M+H)⁺,计算值C₈H₁₀ClFN₀2,206.0];LC/MS保留时间(方法D):t_R=1.05min;¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.07(s,1H),5.21-5.10(m,2H),3.64-3.54(m,3H),2.37(d,J=1.0Hz,3H)。



[1022] 部分E:6-氟-5-(甲氧基甲氧基)-2',4'-二甲基-2,4'-联吡啶

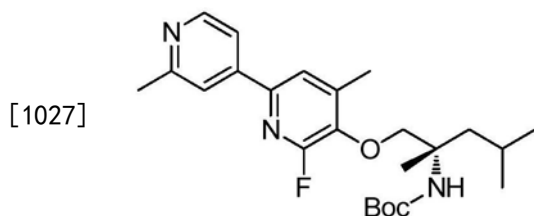
[1023] 向额定压力小瓶中加入6-氯-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-甲基吡啶(110mg,0.535mmol)、(2-甲基吡啶-4-基)硼酸(81mg,0.588mmol)、碳酸铯(349mg,1.070mmol)、甲苯(1mL)和乙醇(0.200mL)。将该溶液用氮气流鼓泡5min。加入四(三苯基膦)钯(0)(43.3mg,0.037mmol)并将小瓶密封,用氧气净化,并在氮气下在85℃搅拌过夜。将所得悬浮液真空过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(5-40%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)纯化以获得6-

氟-5-(甲氧基甲氧基)-2',4-二甲基-2,4'-联吡啶 (40mg, 0.153mmol, 29% 收率), 为接近无色的油。LCMS (ESI) m/e 263.1 (M+H)⁺, 计算值C₁₄H₁₆FN₂O₂, 263.1]; LC/MS保留时间(方法D): t_R = 0.80min; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.59 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (dd, J=5.3, 1.3Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.24 (d, J=1.0Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。



[1025] 部分F: 6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-醇

[1026] 将6-氟-5-(甲氧基甲氧基)-2',4-二甲基-2,4'-联吡啶 (40mg, 0.153mmol) 于甲醇 (5mL) 和HCl (浓) (0.05mL, 0.600mmol) 中的溶液在65°C搅拌1h并且然后减压浓缩以获得6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-醇 (30mg, 0.137mmol, 90% 收率), 为淡黄褐色固体。未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 219.1 (M+H)⁺, 计算值C₁₂H₁₂FN₂O, 219.1]; LC/MS保留时间(方法D): t_R = 0.59min。



[1028] 部分G: (S)-1-((6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1029] 将于额定压力小瓶中的6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-醇 (30mg, 0.137mmol)、(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物 (48.4mg, 0.165mmol) 和碳酸铯 (134mg, 0.412mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 中的溶液在80°C搅拌过夜。将混合物冷却至环境温度并通过注射器尖端过滤器过滤。获得(S)-1-((6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (38.6mg, 0.089mmol, 65% 粗收率), 为无色油, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 432.2 (M+H)⁺, 计算值C₂₄H₃₅FN₃O₃, 432.3]; LC/MS保留时间(方法D): t_R = 1.08min。



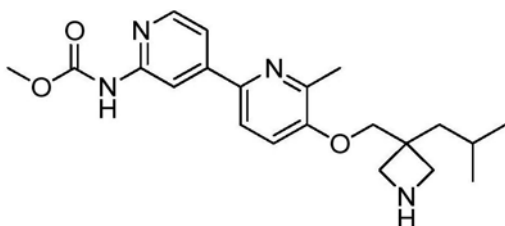
[1031] 部分H: (S)-1-((6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1032] 将(S)-1-((6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (38mg, 0.088mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液用TFA (1mL, 12.98mmol) 处理并在环境温度搅拌过夜。将该溶液减压浓缩。将粗制物经由制备型LC/MS (柱: XBridge C18,

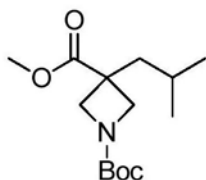
19x200mm, 5- μ m; 流动相A: 5:95乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈:含有10-mM乙酸铵的水; 梯度: 20-60%B历经15分钟, 然后在100%B保持5-分钟; 流速: 20mL/min) 纯化。获得(S)-1-((6-氟-2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(20mg, 0.060mmol, 68%粗收率), 为无色油, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 332.3 (M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₇FN₃O, 332.2; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.64min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.84-3.80 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.49-1.31 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.00-0.90 (m, 6H)。

[1033] 实施例108

[1034] (5-((3-异丁基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



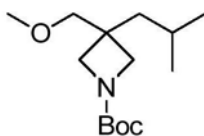
[1035]



[1036] 部分A: 3-甲基3-异丁基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯

[1037] 在-78 $^{\circ}$ C将3-甲基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯(5.0g, 23.23mmol)和1-碘-2-甲基丙烷(21.37g, 116mmol)于四氢呋喃(100mL)中的溶液用KHMDs(69.7mL, 34.8mmol)逐滴处理。将该溶液在环境温度搅拌过夜。将所得悬浮液用乙酸乙酯(500mL)稀释, 用0.5N盐酸水溶液(2x100 mL)和盐水(1x100 mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(2-20%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)纯化以获得3-甲基3-异丁基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯(3.37g, 12.42mmol, 54%收率), 为琥珀色油。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.22 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.82-3.70 (m, 5H), 1.87 (d, J=7.0Hz, 2H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.89 (d, J=6.8Hz, 6H)。

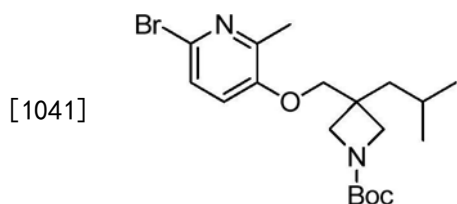
[1038]



[1039] 部分B: 3-异丁基-3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

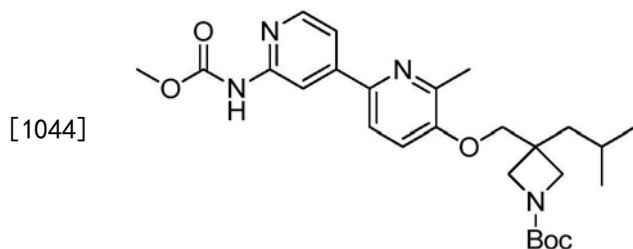
[1040] 在环境温度将3-甲基3-异丁基氮杂环丁烷-1,3-二甲酸1-叔丁酯(2.51g, 9.25mmol)于四氢呋喃(40mL)中的溶液用硼氢化锂(0.403g, 18.50mmol)处理并在70 $^{\circ}$ C搅拌3h。TLC指示起始原料的50%消耗。将反应混合物用额外的硼氢化锂(0.302g, 13.97mmol)处理并在70 $^{\circ}$ C搅拌1.5h。TLC指示起始原料的完全消耗。将反应混合物冷却至0 $^{\circ}$ C, 用0.1N盐酸水溶液淬灭, 并且然后用乙酸乙酯稀释。分离各层并将水层用乙酸乙酯(2x)萃取。将混合的有机物经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(10-80%乙酸乙酯/己

烷梯度洗脱)纯化以获得3-异丁基-3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.07g, 8.51mmol, 92%收率),为无色油。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ3.81-3.70(m, 4H), 3.64(d, J=8.5Hz, 2H), 1.74(tt, J=13.5, 6.7Hz, 2H), 1.60(d, J=7.0Hz, 2H), 1.46(s, 9H), 0.91(d, J=6.5Hz, 6H)。



[1042] 部分C:3-(((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-异丁基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

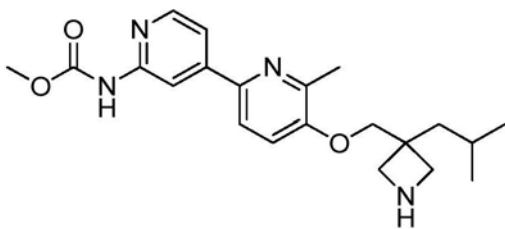
[1043] 将3-(羟基甲基)-3-异丁基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.582g, 2.392mmol)于四氢呋喃(4mL)中的溶液加入至额定压力小瓶中并用KOtBu(1M于THF中的溶液)(2.392mL, 2.392mmol)逐滴处理。5分钟后,一次性加入6-溴-3-氟-2-甲基吡啶(0.50g, 2.63mmol)于THF(2mL)中的溶液。将小瓶密封并加热至80℃过夜。将混合物在乙酸乙酯和盐水之间分配。分离各层并将水层用乙酸乙酯(2x)萃取。将混合的有机物经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法纯化以获得3-(((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-异丁基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(50mg, 0.121mmol, 5%收率),为接近无色的油。LCMS(ESI)m/e 313.0 (M-Boc+H)⁺, 计算值C₁₄H₂₂BrN₂O, 313.1];LC/MS保留时间(方法D):t_R=092min。



[1045] 部分D:3-异丁基-3-(((2'-((甲氧基羰基)氨基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1046] 将(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(50mg, 0.255mmol)、3-(((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)-3-异丁基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(70.3mg, 0.170mmol)、Pd(Ph₃P)₄(13.76mg, 0.012mmol)和碳酸铯(111mg, 0.340mmol)于甲苯(1mL)和乙醇(0.1mL)中的溶液加入至额定压力小瓶中并用氮气流鼓泡5min。将小瓶密封,用氧气净化,并在氮气下在80℃搅拌过夜。将混合物冷却至环境温度并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(10-80%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)纯化以获得3-异丁基-3-(((2'-((甲氧基羰基)氨基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(29mg, 0.060mmol, 35%收率),为淡黄色薄膜。LCMS(ESI)m/e 485.1 (M+H)⁺, 计算值C₂₆H₃₇N₄O₅, 485.3];LC/MS保留时间(方法D):t_R=1.14min。

[1047]

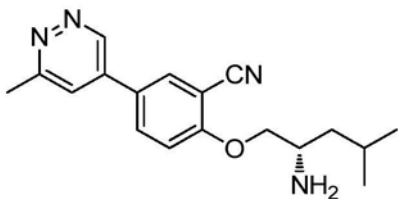


[1048] 部分D: (5-((3-异丁基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

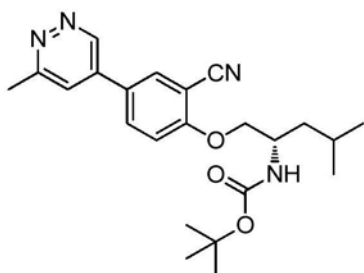
[1049] 将3-异丁基-3-(((2'-((甲氧基羰基)氨基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(29mg, 0.060mmol)和TFA(1mL, 12.98mmol)在环境温度搅拌3h。将该溶液减压浓缩。将粗制物经由制备型HPLC(柱:XBridge C18, 19x 200mm, 5- μ m; 流动相A:5:95甲醇:含有10-mM乙酸铵的水; 流动相B:95:5甲醇:含有10-mM乙酸铵的水; 梯度:40-80%B历经40分钟, 然后在100%B保持5-分钟; 流速:20mL/min)纯化。获得(5-((3-异丁基氮杂环丁烷-3-基)甲氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(11.5mg, 0.030mmol, 50%收率), 为无色薄膜。LCMS (ESI) m/e 385.1 (M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₉N₄O₃, 385.3; LC/MS保留时间(方法D): t_R=0.76min; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.54-3.38 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.86 (m, 3H), 1.73-1.59 (m, 3H), 0.86 (d, J=5.9Hz, 6H)。

[1050] 实施例109

[1051] (S)-2-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-5-(6-甲基哒嗪-4-基)苄腈



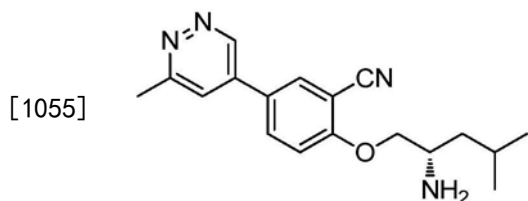
[1052]



[1053] 部分A: (S)-(1-(2-氰基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1054] 在氮气下向2mL小瓶中加入于二噁烷(0.5mL)中的(6-甲基哒嗪-4-基)硼酸(20.56mg, 0.149mmol)、(S)-(1-(4-溴-2-氰基苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(42.3mg, 0.106mmol)和Na₂CO₃(0.160mL, 0.319mmol)以得到无色悬浮液。在氮气下加入1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钡(II), 甲苯(4.38mg, 5.32 μ mol)。将小瓶密封并在100 $^{\circ}$ C(浴:108 $^{\circ}$ C)加热2h。将混合物用EtOAc稀释, 用Na₂SO₄干燥, 并通过Na₂SO₄塞子。将有机溶液

浓缩以获得所需的产物 (70mg, 100% 粗收率), 为黄褐色油, 其直接用于下一步。LCMS (ESI) m/e 411.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{23}H_{31}N_4O_3$, 411.2。

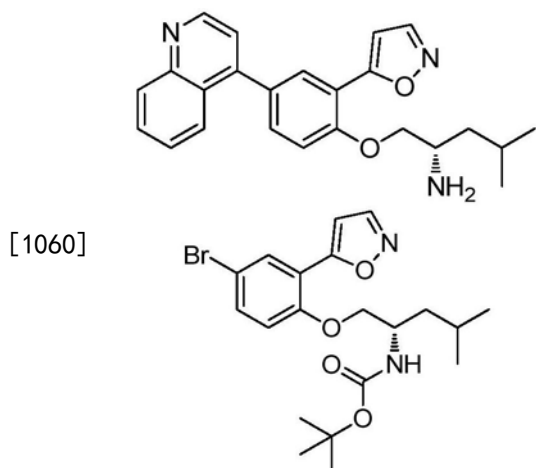


[1056] 部分B: (S)-2-((2-((4-甲基咪唑-4-基)苄基)氧基)-5-(6-甲基吡啶-4-基)苄基)胺

[1057] 如先前在实施例7, 部分B中所述制备以获得 (S)-2-((2-((4-甲基咪唑-4-基)苄基)氧基)-5-(6-甲基吡啶-4-基)苄基)胺 (20.8mg, 63% (2步)), 为无色固体。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J=8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J=9.7, 5.1$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J=9.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.17 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.84 (p, $J=6.6$ Hz, 1H), 1.38 (ddd, $J=13.5, 8.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.30 (dq, $J=13.9, 7.0, 6.4$ Hz, 1H), 0.93 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=6.6$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 311.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{18}H_{23}N_4O$, 311.2; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R=1.46$ min。

[1058] 实施例110

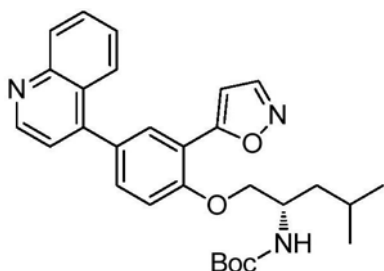
[1059] (S)-1-(2-((4-((5-基)咪唑-5-基)苄基)氧基)-4-((4-基)喹啉-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-胺



[1061] 部分A: (S)-1-(4-溴-2-((5-基)咪唑-5-基)苄基)氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1062] 向15mL小瓶中加入于四氢呋喃 (3mL) 中的 (S)-1-(4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (204mg, 0.939mmol)、 Ph_3P (320mg, 1.220mmol) 和4-溴-2-((5-基)咪唑-5-基)苯酚 (225mg, 0.939mmol) 以得到黄褐色溶液。在RT加入DIAD (0.256mL, 1.314mmol)。将所得澄清的黄褐色溶液在RT搅拌过夜18h。将该溶液浓缩成稠厚的油并通过硅胶色谱法 (至多40% EtOAc/己烷) 直接纯化以获得 (S)-1-(4-溴-2-((5-基)咪唑-5-基)苄基)氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (319mg, 77%), 为白色固体: 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=9.1, 2.6$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.02 (qd, $J=9.2, 5.2$ Hz, 2H), 1.75 (dq, $J=13.6, 6.7$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J=12.0$ Hz, 11H), 0.98 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

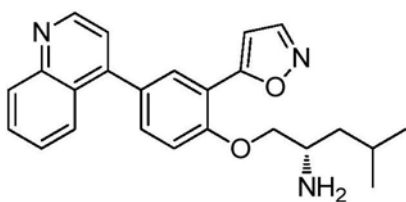
[1063]



[1064] 部分B: (S)-1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1065] 如先前在实施例109中所述制备以获得(S)-1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。LCMS (ESI) m/e 488.4 [(M+H)⁺, 计算值 $C_{29}H_{34}N_3O_4$, 488.2]; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.27$ min。

[1066]



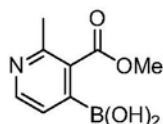
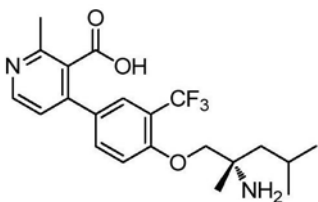
[1067] 部分C: (S)-1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-胺

[1068] 如先前在实施例7, 部分B中所述制备以获得(S)-1-(2-(异噁唑-5-基)-4-(喹啉-4-基)苯氧基)-4-甲基戊-2-胺(12.9mg, 44% (2步)): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.72 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.82 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.64 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.54 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.06 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.13 (dd, J=9.4, 4.9Hz, 1H), 4.05 (dd, J=9.4, 6.2Hz, 1H), 3.25 (dq, J=10.4, 5.6Hz, 1H), 1.85 (dt, J=13.4, 7.5Hz, 1H), 1.41 (ddd, J=13.4, 8.4, 4.7Hz, 1H), 1.32 (ddd, J=13.8, 8.7, 5.6Hz, 1H), 0.93 (dd, J=9.2, 6.6Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 388.1 [(M+H)⁺, 计算值 $C_{24}H_{26}N_3O_2$, 388.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.59$ min。

[1069] 实施例111

[1070] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基烟酸

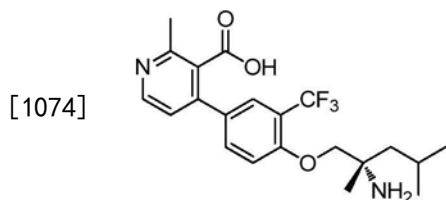
[1071]



[1072] 部分A: (3-(甲氧基羰基)-2-甲基吡啶-4-基)硼酸

[1073] 向小瓶中加入于乙醇(2.6mL)中的4-氯-2-甲基盐酸甲酯(52mg, 0.280mmol)、连二硼酸(37.7mg, 0.420mmol)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(2.67mg, 5.60 μ

mol)、Xphos前段催化剂(2.204mg, 2.80 μ mol)和乙酸钾(82mg, 0.840mmol)以得到黄褐色悬浮液(在加入试剂之前脱气)。将小瓶盖帽并在80 $^{\circ}$ C加热1h。LCMS显示起始原料向新的极性峰的转化,但没有母离子。将混合物直接用于下一步。

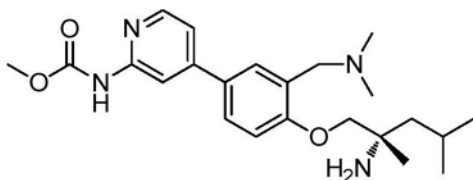


[1075] 部分B: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基烟酸

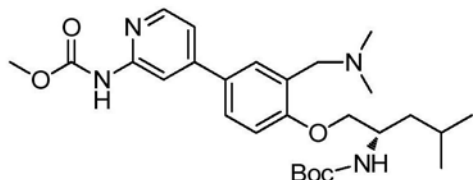
[1076] 向20mL小瓶中加入(3-(甲氧基羰基)-2-甲基吡啶-4-基)硼酸(48.9mg, 0.251mmol)(先前的反应容器)加入磷酸钾(2.2mL, 1.100mmol)。脱气5min后,加入Xphos前段催化剂(4.5mg, 5.72 μ mol)和(S)-1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(33mg, 0.084mmol)和四氢呋喃(2.2mL)。将小瓶密封并在80 $^{\circ}$ C加热过夜18h。吹干挥发物。将残余物在EtOAc和水之间分配。将有机层干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解于MeOH中并通过制备型HPLC纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基烟酸(18.8mg, 53%): ^1H NMR(600MHz, DMSO- d_6) δ 8.27(d, J=5.1Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.83(d, J=8.6Hz, 1H), 7.08(d, J=5.2Hz, 1H), 6.96(d, J=8.6Hz, 1H), 3.99-3.92(m, 2H), 2.47(s, 3H), 1.88-1.72(m, 1H), 1.60-1.45(m, 2H), 1.24(s, 3H), 0.89(d, J=6.5Hz, 6H); LCMS(ESI) m/e 433.2[(M+Na) $^+$], 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$, 433.2; LC/MS保留时间(方法C): t_{R} =2.60min。

[1077] 实施例112

[1078] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-((二甲基氨基)甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



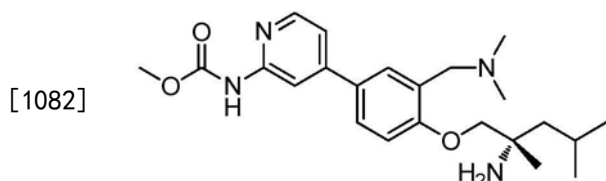
[1079]



[1080] 部分A: (S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-((二甲基氨基)甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[1081] 向2mL小瓶中加入粗制的于 CH_2Cl_2 (0.5mL)中的(S)-4-(4-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-羰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯醛(如实施例32, 部分G中所述制备)(10.68mg, 0.022mmol)以得到黄褐色溶液。加入二甲基胺(0.110mL, 0.220mmol)(2.0min THF, 过量), 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.019g, 0.088mmol)。将混合物在RT搅拌过夜

16h。LCMS显示完全转化成所需的产物(M+H=515.2)。将混合物在水和EtOAc之间分配。分离各层。将有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩。将黄褐色残余物直接运用到下一反应。

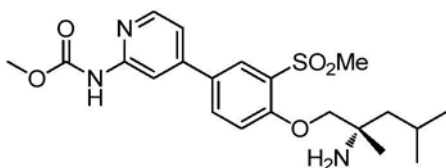


[1083] 部分B: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-((二甲基氨基)甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

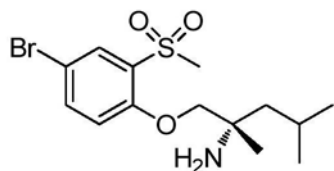
[1084] 如先前在实施例7,部分B中所述制备以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-((二甲基氨基)甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(5.5mg,60%(3步)): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.81 (dt, $J=12.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.46 (qd, $J=14.0, 5.6\text{Hz}$, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.94 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 415.1 [(M+H) $^+$, 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3$, 415.3]; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.43\text{min}$ 。

[1085] 实施例113

[1086] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(甲基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

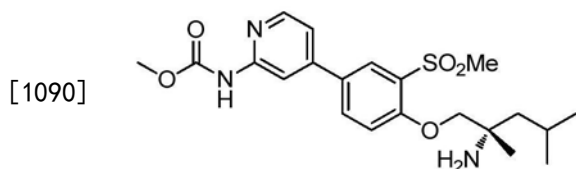


[1087]



[1088] 部分A: (S)-1-(4-溴-2-(甲基磺酰基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1089] 向5mL小瓶中加入于四氢呋喃(1.2mL)中的(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(120mg, 0.915mmol)以得到无色溶液。在氮气下逐滴加入叔丁醇钾(1.097mL, 1.097mmol)(1.0M于THF中的溶液)。5min后,一次性加入4-溴-1-氟-2-(甲基磺酰基)苯(243mg, 0.960mmol)。将瓶密封并将混合物在70°C搅拌18h。将混合物在水和EtOAc之间分配。分离各层。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤,干燥并浓缩成红色油(313mg, 94%): ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.10 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.90 (q, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.52 (dd, $J=5.7, 3.5\text{Hz}$, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.01 (dd, $J=10.6, 6.7\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 363.9 [(M+H) $^+$, 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}$, 364.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.64\text{min}$ 。

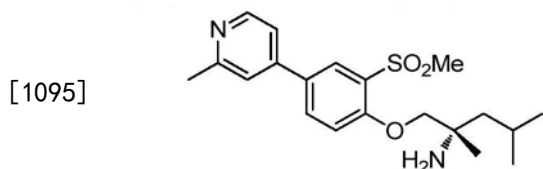


[1091] 部分B: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(甲基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[1092] 如先前在实施例109中所述制备以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(甲基磺酰基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(25.6mg,75%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.34(d,J=5.2Hz,1H),8.14(s,1H),8.12-8.03(m,2H),7.45(d,J=8.6Hz,1H),7.38(d,J=5.3Hz,1H),3.97(s,2H),3.71(s,3H),3.42(s,3H),1.83(dt,J=12.2,6.2Hz,1H),1.49-1.37(m,2H),1.17(s,3H),0.94(dd,J=8.7,6.6Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 436.0[(M+H)⁺,计算值C₂₁H₃₀N₃O₅S,436.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.52min.

[1093] 实施例114

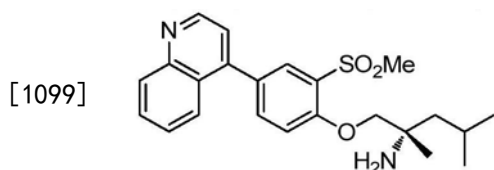
[1094] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)苯氧基)戊-2-胺



[1096] 如实施例113中所述制备以获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(甲基磺酰基)苯氧基)戊-2-胺(19mg,0.049mmol,83%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.51(d,J=5.3Hz,1H),8.17-8.10(m,2H),7.59(s,1H),7.52-7.46(m,1H),7.43(d,J=9.2Hz,1H),3.97(s,2H),3.55(s,3H),2.55(s,3H),1.83(dt,J=13.0,6.3Hz,1H),1.50-1.37(m,2H),1.17(s,3H),0.94(dd,J=8.8,6.5Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 377.0[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₉N₂O₃S,377.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.32min.

[1097] 实施例115

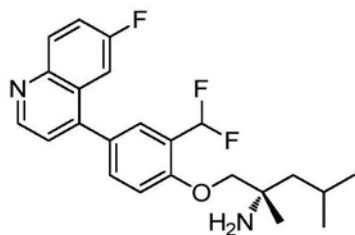
[1098] (S)-2,4-二甲基-1-(2-(甲基磺酰基)-4-(喹啉-4-基)苯氧基)戊-2-胺



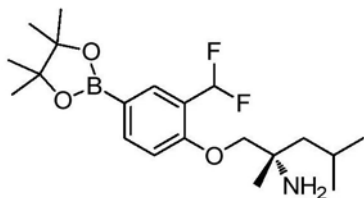
[1100] 如实施例113中所述制备以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-(甲基磺酰基)-4-(喹啉-4-基)苯氧基)戊-2-胺(12.2mg,0.029mmol,58%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.97(d,J=4.4Hz,1H),8.14(d,J=8.3Hz,1H),7.95-7.87(m,3H),7.83(t,J=7.7Hz,1H),7.65(t,J=7.7Hz,1H),7.55-7.47(m,2H),4.01(s,2H),3.49(s,3H),1.85(dt,J=12.9,6.5Hz,1H),1.53-1.39(m,2H),1.19(s,3H),0.97(dd,J=8.4,6.6Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 413.0[(M+H)⁺,计算值C₂₃H₂₉N₂O₃S,413.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.41min.

[1101] 实施例116

[1102] (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(6-氟喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

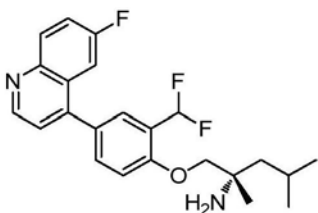


[1103]



[1104] 部分A: (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1105] 在氮气鼓泡下向5mL小瓶中加入于二噁烷(0.5mL)中的(S)-1-(4-溴-2-(二氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(16.2mg, 0.048mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(14.68mg, 0.058mmol)和乙酸钾(14.19mg, 0.145mmol)以得到无色悬浮液。在氮气下加入PdCl₂(dppf)(1.058mg, 1.446μmol)。将小瓶密封并将混合物在80°C加热4h。LCMS显示大多数起始原料消失和几个峰。将其直接用于下一步。



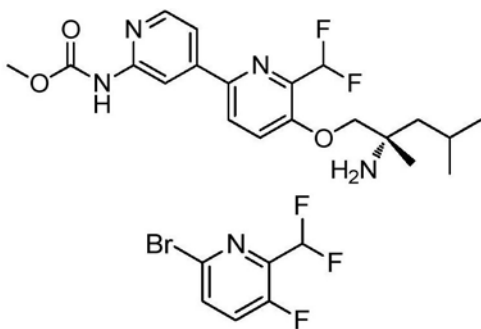
[1106]

[1107] 部分B: (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(6-氟喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1108] 将(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(18.40mg, 0.048mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨(II), 二氯甲烷络合物(2.74mg, 3.36μmol)、Na₂CO₃(0.096mL, 0.192mmol)和4-氯-6-氟喹啉(8.72mg, 0.048mmol)于二噁烷(0.5mL)中的混合物(脱气)(先前的小瓶)在120°C加热16h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。将残余物溶解于MeOH中并通过制备型HPLC纯化以获得(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(6-氟喹啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6.7mg, 35%(2步)): ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.95(d, J=4.5Hz, 1H), 8.20(dd, J=9.2, 5.7Hz, 1H), 7.74(ddd, J=13.0, 8.0, 3.4Hz, 2H), 7.68(d, J=2.3Hz, 1H), 7.54(d, J=4.4Hz, 1H), 7.50(dd, J=10.3, 2.9Hz, 1H), 7.44-7.17(m, 2H), 3.61(s, 2H), 1.82(dq, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 1.50-1.37(m, 2H), 1.16(s, 3H), 0.95(dd, J=10.2, 6.6Hz, 6H); LCMS(ESI) m/e403.0[(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₂₆F₃N₂O, 403.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.78min。

[1109] 实施例117

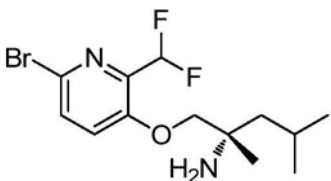
[1110] (S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



[1111]

[1112] 部分A:6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶

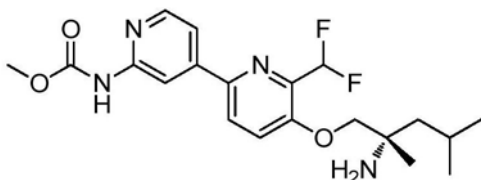
[1113] 向100mL圆底烧瓶中加入于CH₂Cl₂ (10mL) 中的6-溴-3-氟吡啶-2-甲醛 (459.8mg, 2.254mmol) 以得到黄褐色溶液。冷却至-20℃后,在氮气下逐滴加入DAST (0.596mL, 4.51mmol)。将混合物逐渐地温热至rt。将混合物在RT搅拌3h。TLC (3/1己烷/EtOAc) 显示完全转化成极性更低的斑点。将反应通过饱和NaHCO₃溶液缓慢地淬灭并用乙醚稀释。分离各层。将有机层用水、盐水洗涤,干燥并浓缩成6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶 (509mg, 100%), 为黄褐色固体:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.65 (ddt, J=8.6, 3.5, 1.0Hz, 1H), 7.46 (t, J=8.7Hz, 1H), 6.73 (t, J=53.4Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-116.97, -127.89。



[1114]

[1115] 部分B: (S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1116] 向5mL耐压瓶中加入于四氢呋喃 (1.3mL) 中的 (S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇 (140mg, 1.067mmol) 以得到无色溶液。在氮气下逐滴加入叔丁醇钾 (1.280mL, 1.280mmol) (1.0M于THF中的溶液)。5min后,一次性加入6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶 (241mg, 1.067mmol)。将瓶密封并将混合物在80℃搅拌18h。将混合物在水和EtOAc之间分配。分离各层。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤,干燥并浓缩成黄褐色油 (338mg, 94%): ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.54 (dt, J=9.0, 1.1Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.74 (t, J=53.9Hz, 1H), 3.79 (d, J=1.7Hz, 2H), 1.80 (dtd, J=13.3, 6.7, 1.1Hz, 1H), 1.54 (s, 2H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.00 (dd, J=8.3, 6.6Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-117.98.; LCMS (ESI) m/e 336.9 [(M+H)⁺, 计算值C₁₃H₂₀BrF₂N₂O, 337.1]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.67min。



[1117]

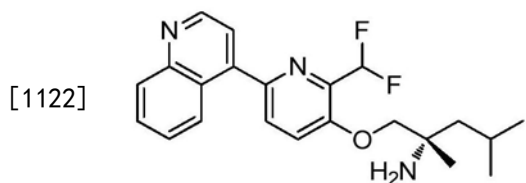
[1118] 部分C: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1119] 在氮气下向2mL小瓶中加入于二噁烷 (0.6mL) 中的 (S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (28.4mg, 0.084mmol)、(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-

4-基) 硼酸 (41.3mg, 0.211mmol) 和 Na_2CO_3 (0.126mL, 0.253mmol) 以得到无色悬浮液。在氮气下加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钡(II), 甲苯 (3.46mg, 4.21 μmol)。将小瓶密封并在 100 $^\circ\text{C}$ (浴温: 110 $^\circ\text{C}$) 加热 3h。将混合物用 EtOAc 稀释并通过 Na_2SO_4 塞子。将有机溶液浓缩。将残余物通过制备型 HPLC 纯化两次以获得 (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基) 氨基甲酸甲酯 (12.6mg, 37%): ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J=5.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.22 (t, $J=53.6\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.93 (dd, $J=10.0, 6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 409.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 409.2; LC/MS 保留时间 (方法 B): $t_{\text{R}}=1.66\text{min}$ 。

[1120] 实施例 118

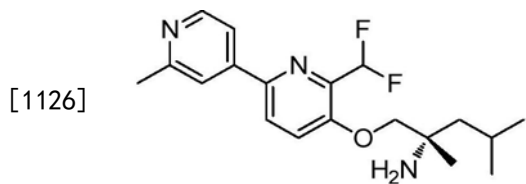
[1121] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1123] 如实施例 117 中所述制备以获得 (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (10.6mg, 0.027mmol, 60% 收率 (3步)): ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.01 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.82 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=9.5, 6.0\text{Hz}$, 2H), 7.28 (t, $J=53.6\text{Hz}$, 1H), 3.53 (s, 2H), 1.83 (dt, $J=13.2, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.95 (dd, $J=10.0, 6.7\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 386.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$, 386.2; LC/MS 保留时间 (方法 B): $t_{\text{R}}=1.54\text{min}$ 。

[1124] 实施例 119

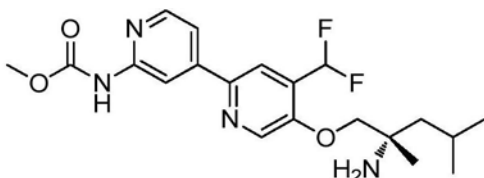
[1125] (S)-1-((6-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



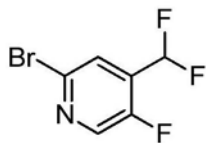
[1127] 如实施例 117 中所述制备以获得 (S)-1-((6-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (18.3mg, 0.051mmol, 92% 收率 (3步)): ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=53.6\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.81 (dq, $J=12.8, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.34 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.92 (dd, $J=10.5, 6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 350.0 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$, 350.2; LC/MS 保留时间 (方法 B): $t_{\text{R}}=1.45\text{min}$ 。

[1128] 实施例 120

[1129] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基) 氨基甲酸甲酯

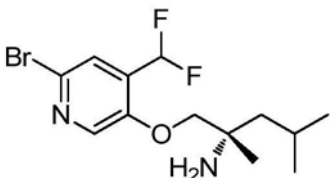


[1130]



[1131] 部分A: 2-溴-4-(二氟甲基)-5-氟吡啶

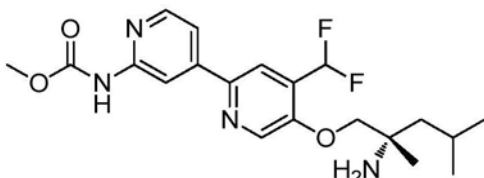
[1132] 向100mL圆底烧瓶中加入于CH₂Cl₂ (12mL) 中的2-溴-5-氟异烟醛 (605mg, 2.97mmol) 以得到黄褐色溶液。冷却至-20℃后,在氮气下逐滴加入DAST (0.705mL, 5.34mmol)。将混合物逐渐地温热至rt。将混合物在RT搅拌3h。TLC (3/1己烷/EtOAc) 显示完全转化成极性更低的斑点。将反应通过饱和NaHCO₃溶液缓慢地淬灭并用乙醚稀释。分离各层。将有机层用水、盐水洗涤,干燥并浓缩以获得2-溴-4-(二氟甲基)-5-氟吡啶 (639mg, 95%), 为黄褐色油: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.39 (q, J=1.2Hz, 1H), 7.77-7.68 (m, 1H), 6.86 (t, J=54.0Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -117.92, -135.51。



[1133]

[1134] 部分B: (S)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1135] 向20mL耐压瓶中加入于四氢呋喃 (1.5mL) 中的 (S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇 (146mg, 1.113mmol) 和2-溴-4-(二氟甲基)-5-氟吡啶 (251mg, 1.113mmol) 以得到黄褐色溶液。在氮气下逐滴加入叔丁醇钾 (1.335mL, 1.335mmol) (1.0M于THF中的溶液)。在RT搅拌5min后,将瓶密封并将混合物在80℃搅拌18h。将混合物在水和EtOAc之间分配。分离各层。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤,干燥并浓缩成黄褐色油 (361mg, 96%): ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.85 (t, J=54.4Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 1.80 (dtd, J=13.2, 6.7, 1.0Hz, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 1.00 (dd, J=7.4, 6.7Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -119.58; LC/MS (ESI) m/e 336.9 [(M+H)⁺, 计算值C₁₃H₂₀BrF₂N₂O, 337.1]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.79min。



[1136]

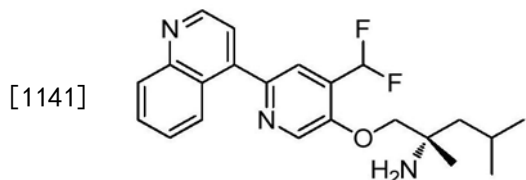
[1137] 部分C: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1138] 如实施例117中所述制备以获得 (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯 (2.5mg, 0.006mmol, 6%收率 (3步)): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (d,

$J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.82 (dt, $J=12.9$, 6.4Hz, 1H), 1.53 (dd, $J=14.2, 5.3\text{Hz}$, 1H), 1.46 (dd, $J=14.2, 5.8\text{Hz}$, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 408.9 (M+H)⁺, 计算值 $C_{20}H_{27}F_2N_4O_3$, 409.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.66\text{min}$ 。

[1139] 实施例121

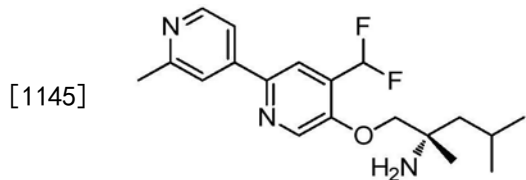
[1140] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1142] 如实施例117中所述制备以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(11.7mg, 0.030mmol, 69%收率(3步)): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.39 (t, $J=53.8\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.84 (dt, $J=12.9, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.51-1.37 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (dd, $J=11.7, 6.7\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 386.0 [(M+H)⁺, 计算值 $C_{22}H_{26}F_2N_3O$, 386.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.58\text{min}$ 。

[1143] 实施例122

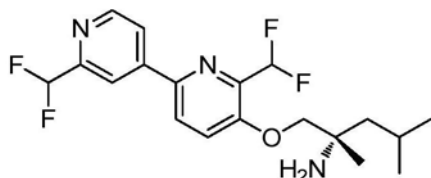
[1144] (S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



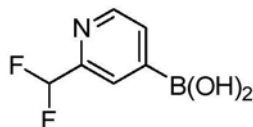
[1146] 如实施例117中所述制备以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13.6mg, 0.039mmol, 74%收率(3步)): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.54 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.81 (dt, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.45 (qd, $J=14.2, 5.7\text{Hz}$, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.94 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 350.0 [(M+H)⁺, 计算值 $C_{19}H_{26}F_2N_3O$, 350.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.46\text{min}$ 。

[1147] 实施例123

[1148] (S)-1-((2',6'-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

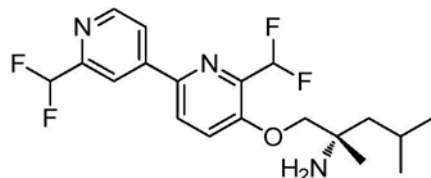


[1149]



[1150] 部分A: (2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸

[1151] 向20mL小瓶中加入于乙醇(8.5mL)中的4-氯-2-(二氟甲基)吡啶盐酸盐(180mg, 0.900mmol)、连二硼酸(121mg, 1.350mmol)、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯(8.58mg, 0.018mmol)、Xphos前段催化剂(7.08mg, 9.00 μ mol)和乙酸钾(265mg, 2.70mmol)以得到黄褐色悬浮液(在加入试剂之前脱气)。将瓶子盖帽并在80 $^{\circ}$ C加热1.5h。LCMS显示起始原料的消耗和新斑点的形成:(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸。将混合物拆分成部分并直接用于不同反应的下一步。



[1152]

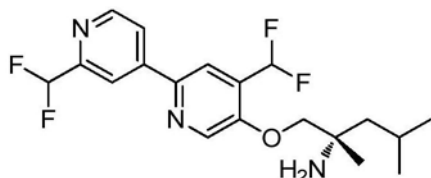
[1153] 部分B: (S)-1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1154] 向5mL小瓶中加入(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸(25.9mg, 0.15mmol)、加入磷酸钾(1mL, 0.500mmol)。脱气5min后,加入Xphos前段催化剂(4mg, 5.08 μ mol)和(S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(26.5mg, 0.079mmol)和四氢呋喃(1mL)。将小瓶密封并在80 $^{\circ}$ C加热过夜18h。吹干挥发物。将残余物在EtOAc和水之间分配。将有机层干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解于MeOH中并通过制备型HPLC纯化以获得(S)-1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(29.8mg, 98%),为无色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.40 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.31 (t, J=53.5Hz, 1H), 7.04 (t, J=54.9Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.80 (dp, J=12.5, 6.7, 6.3Hz, 1H), 1.45 (qd, J=14.1, 5.6Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.92 (dd, J=13.6, 6.6Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -115.43 (d, J=55.2Hz), -117.78--119.55 (m); LCMS (ESI) m/e 386.0 [(M+H)⁺, 计算值 C₁₉H₂₄F₄N₃O, 386.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.85min。

[1155] 实施例124

[1156] (S)-1-((2',4-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

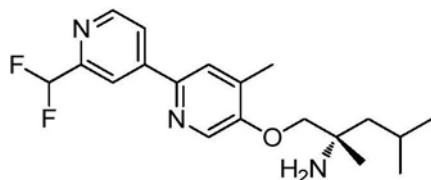
[1157]



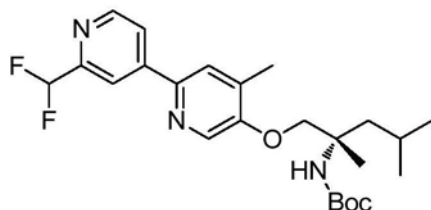
[1158] 如实施例123中所述制备以获得(S)-1-((2',4'-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(25.9mg,0.067mmol,77%收率),为无色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.79(d,J=5.2Hz,1H),8.71(s,1H),8.36(s,1H),8.32(s,1H),8.25(d,J=5.1Hz,1H),7.35(t,J=53.9Hz,1H),7.04(t,J=54.9Hz,1H),4.03(s,2H),1.81(dt,J=12.8,6.4Hz,1H),1.48-1.33(m,2H),1.14(s,3H),0.93(dd,J=12.3,6.6Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-115.44(d,J=54.7Hz),-116.34--119.67(m);LCMS(ESI)m/e 386.0 [(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₄F₄N₃O,386.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.83min。

[1159] 实施例125

[1160] (S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



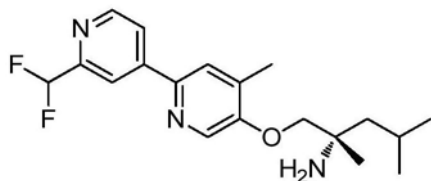
[1161]



[1162] 部分A:(S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1163] 如实施例123中所述制备以获得(S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(38.5mg,0.086mmol,80%收率),为无色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.71(d,J=5.2Hz,1H),8.31(s,1H),8.18(d,J=1.7Hz,1H),7.98(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.66(s,1H),6.72(t,J=55.5Hz,1H),4.63(s,1H),4.32(d,J=8.7Hz,1H),4.14(d,J=8.8Hz,1H),2.36(s,3H),1.96-1.77(m,2H),1.65-1.54(m,1H),1.44(s,3H),1.42(s,9H),1.01(dd,J=6.6,3.5Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ-115.81;LCMS(ESI)m/e 450.1 [(M+H)⁺,计算值C₂₄H₃₄F₂N₃O₃,450.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.31min。

[1164]



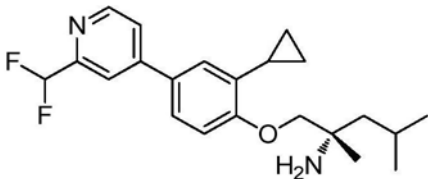
[1165] 部分B:(S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲

基戊-2-胺

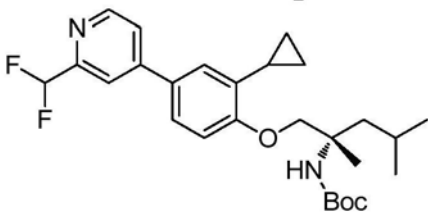
[1166] 如先前在实施例7,部分B中所述制备(34.9mg,100%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.76(d,J=5.1Hz,1H),8.42(s,1H),8.31(s,1H),8.22-8.15(m,1H),8.12(s,1H),7.03(t,J=55.0Hz,1H),4.13-4.00(m,2H),2.36(s,3H),1.83(dp,J=12.7,6.5Hz,1H),1.60(dd,J=14.1,5.5Hz,1H),1.52(dd,J=14.1,5.6Hz,1H),1.27(s,3H),0.95(d,J=6.6Hz,3H),0.92(d,J=6.6Hz,3H);¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-115.37(d,J=54.8Hz);LCMS(ESI)m/e 350.0[(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₆F₂N₃O,350.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.80min。

[1167] 实施例126

[1168] (S)-1-(2-环丙基-4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



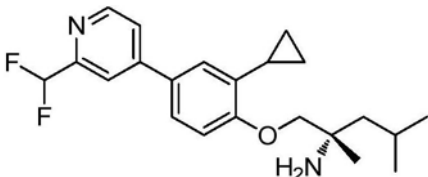
[1169]



[1170] 部分A:(S)-(1-(2-环丙基-4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1171] 如实施例123中所述制备以获得(S)-(1-(2-环丙基-4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(31.4mg,0.066mmol,79%收率),为无色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.65(d,J=5.1Hz,1H),7.79(d,J=1.7Hz,1H),7.56(dd,J=5.2,1.8Hz,1H),7.47(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),7.23(d,J=2.3Hz,1H),6.97(d,J=8.4Hz,1H),6.71(t,J=55.5Hz,1H),4.73(s,1H),4.21(d,J=8.8Hz,1H),4.05(d,J=8.8Hz,1H),2.19(tt,J=8.6,5.4Hz,1H),1.87(ddt,J=13.1,11.4,6.8Hz,2H),1.72-1.62(m,1H),1.47(s,3H),1.43(s,9H),1.01(dt,J=5.5,2.7Hz,8H),0.74(td,J=5.7,4.0Hz,2H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ-115.77;LCMS(ESI)m/e 475.0[(M+H)⁺,计算值C₂₇H₃₇F₂N₂O₃,475.3];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.48min。

[1172]



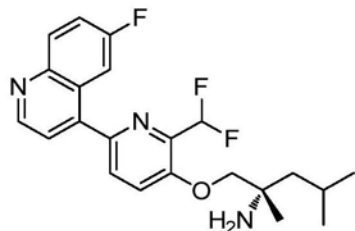
[1173] 部分B:(S)-1-(2-环丙基-4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1174] 如先前在实施例7,部分B中所述制备(25.8mg,100%),为无色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.66(d,J=5.3Hz,1H),7.94(s,1H),7.86(d,J=5.3Hz,1H),7.66(dd,J=8.6,2.3Hz,1H),7.32(d,J=2.4Hz,1H),7.11-6.84(m,2H),3.90-3.79(m,2H),2.26(td,J=8.5,4.2Hz,1H),1.82(hept,J=6.4Hz,1H),1.50(qd,J=14.1,5.6Hz,2H),1.21(s,3H),

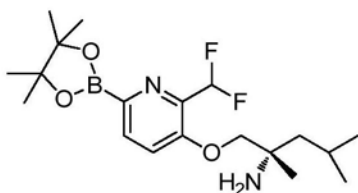
0.98-0.88 (m, 8H), 0.86-0.73 (m, 2H); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -115.05 (d, J=54.9Hz); LCMS (ESI) m/e 375.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₉F₂N₂O, 375.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.97min。

[1175] 实施例127

[1176] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

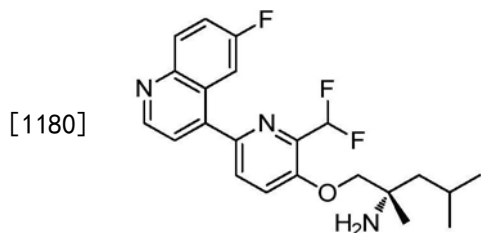


[1177]



[1178] 部分A: (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1179] 在氮气鼓泡下向5mL小瓶中加入于二噁烷(2.4mL)中的(S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(79.5mg, 0.236mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(71.8mg, 0.283mmol)和乙酸钾(69.4mg, 0.707mmol)以得到无色悬浮液。在氮气下加入PdCl₂(dppf)(5.18mg, 7.07 μ mol)。将小瓶密封并将混合物在80 $^{\circ}$ C加热20h。LC/MS显示完全转化成一个新的峰。将其拆分成部分并直接用于下一步。LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.52min。

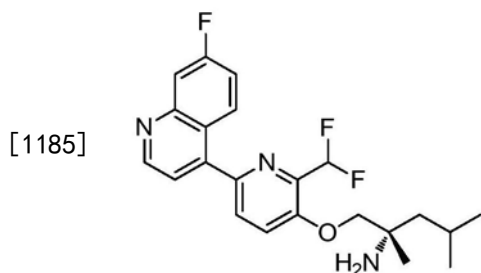


[1181] 部分B: (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1182] 如先前在实施例118中所述制备以获得(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(5.3mg, 16%(2步)), 为无色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.97 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.19 (dd, J=9.3, 5.5Hz, 1H), 7.85 (dd, J=10.4, 2.9Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.59-7.43 (m, 3H), 7.09-6.72 (t, J=54.0Hz, 1H), 4.01-3.84 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.03 (app t, J=7.0Hz, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 404.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.81min。

[1183] 实施例128

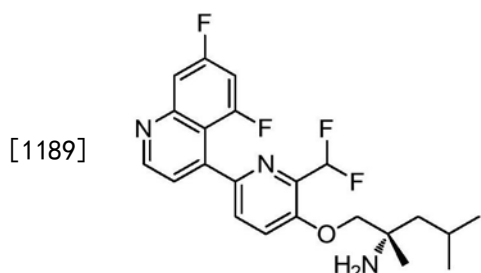
[1184] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1186] 如先前在实施例118中所述制备以获得(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(11.1mg,35%(2步)),为无色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.98(d,J=4.5Hz,1H),8.21(dd,J=9.3,6.0Hz,1H),7.81(dd,J=9.9,2.6Hz,1H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),7.50(d,J=8.8Hz,1H),7.45(d,J=4.5Hz,1H),7.35(ddd,J=9.3,8.0,2.8Hz,1H),6.98(t,J=55.0Hz,1H),3.98(s,2H),1.85(tt,J=12.7,6.4Hz,1H),1.68-1.56(m,2H),1.36(s,3H),1.03(d,J=6.8Hz,3H),1.01(d,J=6.8Hz,3H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 404.0[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O,404.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.68min。

[1187] 实施例129

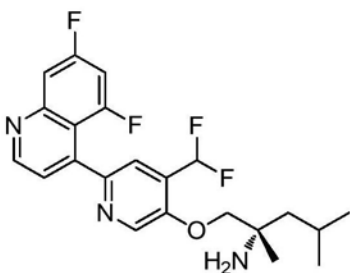
[1188] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



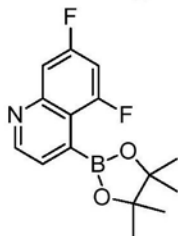
[1190] 如先前在实施例118中所述制备以获得(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(25.9mg,75%(2步)),为无色固体。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ9.13-9.02(m,1H),7.93-7.73(m,3H),7.56(dt,J=23.8,6.1Hz,2H),7.38-7.09(m,1H),3.95(d,J=22.2Hz,2H),1.84(dt,J=18.4,6.3Hz,1H),1.45(dtd,J=23.9,14.0,11.7,5.4Hz,2H),1.27-1.14(m,3H),0.96(ddd,J=23.9,13.5,6.6Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 421.9[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₄F₄N₃O,422.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.82min。

[1191] 实施例130

[1192] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

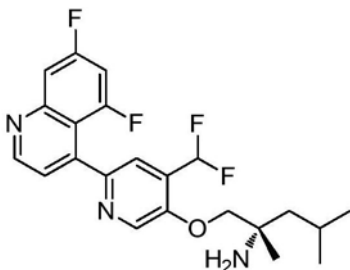


[1193]



[1194] 部分A: 5,7-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

[1195] 如先前在实施例127中所述制备。获得5,7-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉,将其拆分成部分并直接用于下一步。LC/MS保留时间(方法A): $t_R = 1.93\text{min}$ 。



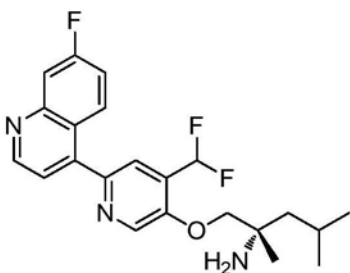
[1196]

[1197] 部分B: (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

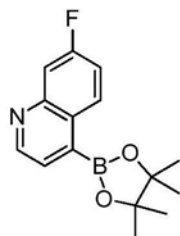
[1198] 如先前在实施例121中所述制备以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(14.7mg, 49% (2步)), 为无色固体。 ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 7.56 (qd, $J = 8.5, 7.9, 4.9\text{Hz}$, 2H), 7.36 (t, $J = 53.9\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 2H), 1.82 (q, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.43 (qd, $J = 14.0, 5.9\text{Hz}$, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (dd, $J = 14.6, 6.7\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO-d_6) δ -102.43 (d, $J = 9.6\text{Hz}$), -107.91 (d, $J = 9.0\text{Hz}$), -116.03--119.87 (m); LCMS (ESI) m/e 422.0 $[(M+H)^+]$, 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, 422.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R = 1.88\text{min}$ 。

[1199] 实施例131

[1200] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

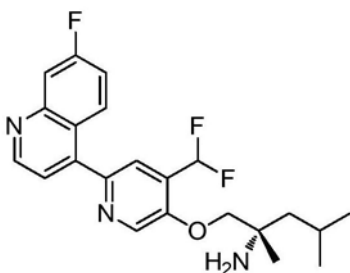


[1201]



[1202] 部分A:7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

[1203] 如先前在实施例127中所述制备。获得7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉,将其拆分成部分并直接用于下一步。LC/MS保留时间(方法A): $t_R=1.19\text{min}$ 。



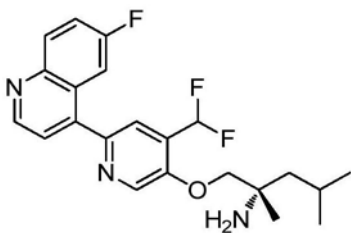
[1204]

[1205] 部分B:(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

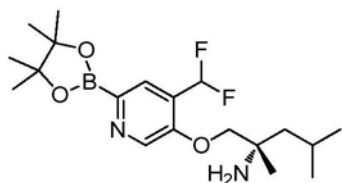
[1206] 如先前在实施例121中所述制备以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(11.1mg,39%(2步)),为无色固体。 ^1H NMR (600MHz,DMSO- d_6) δ 9.02(d, $J=4.3\text{Hz}$,1H),8.77(s,1H),8.30(ddd, $J=9.0,6.3,2.4\text{Hz}$,1H),7.90(s,1H),7.86(dd, $J=10.2,2.7\text{Hz}$,1H),7.67(d, $J=4.3\text{Hz}$,1H),7.58(td, $J=8.8,2.7\text{Hz}$,1H),7.37(t, $J=53.9\text{Hz}$,1H),4.05(s,2H),1.83(p, $J=6.5\text{Hz}$,1H),1.43(qd, $J=14.0,5.4\text{Hz}$,2H),1.16(s,3H),0.95(ddd, $J=13.9,6.8,2.1\text{Hz}$,6H); ^{19}F NMR (376MHz,DMSO- d_6) δ -110.25,-115.90--119.14(m);LCMS(ESI) m/e 404.0[(M+H) $^+$],计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$,404.2;LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.78\text{min}$ 。

[1207] 实施例132

[1208] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

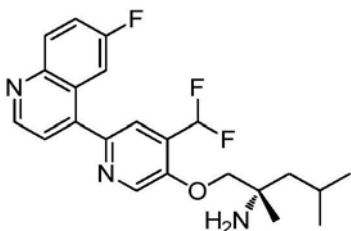


[1209]



[1210] 部分A: (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1211] 在氮气鼓泡下向5mL小瓶中加入于二噁烷(2.4mL)中的(S)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(82.5mg, 0.245mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(74.6mg, 0.294mmol)和乙酸钾(72.0mg, 0.734mmol)以得到无色悬浮液。在氮气下加入PdCl₂(dppf)(5.37mg, 7.34μmol)。将小瓶密封并将混合物在80℃加热20h。LCMS显示主要是起始原料(深红色混合物)。将温度提高至100℃。4h后, LCMS显示稍微更好的转化。将反应在100℃持续另外16h。LCMS显示更好的转化, 但仍然剩余一些起始原料。将温度提高至110℃并将反应持续5h。LCMS显示仅剩下一点起始原料。将反应在110℃持续另外5h。冷却后, 将反应混合物拆分成部分并直接用于下一步。



[1212]

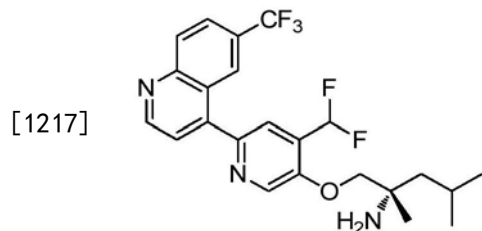
[1213] 部分B: (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1214] 如先前在实施例121中所述制备以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.6mg, 5%(2步)), 为无色固体。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ8.99(d, J=4.4Hz, 1H), 8.80(s, 1H), 8.20(dd, J=9.3, 5.6Hz, 1H), 8.01(dd, J=11.0, 2.9Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.79-7.70(m, 2H), 7.40(t, J=53.9Hz, 1H), 4.09(s, 2H), 1.84(dt, J=12.8, 6.5Hz, 1H), 1.46(qd, J=14.0, 5.6Hz, 2H), 1.19(s, 3H), 0.97(d, J=6.6Hz, 3H), 0.94(d, J=6.6Hz, 3H); ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ-112.45, -118.42(dd, J=134.0, 57.0Hz); LCMS(ESI) m/e 404.0[(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.79min。

[1215] 实施例133

[1216] ((S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二

甲基戊-2-胺



[1218] 如先前在实施例132中所述制备以获得((S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(2.1mg,6%(2步)),为无色固体。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆)δ9.17(d,J=4.4Hz,1H),8.85(s,1H),8.75(s,1H),8.34(d,J=8.8Hz,1H),8.08(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),8.02(s,1H),7.88(d,J=4.3Hz,1H),7.43(t,J=53.9Hz,1H),4.13(d,J=3.0Hz,2H),1.84(p,J=6.2Hz,1H),1.57-1.41(m,2H),1.21(s,3H),0.97(d,J=6.6Hz,3H),0.94(d,J=6.5Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 454.0[(M+H)⁺,计算值C₂₃H₂₅F₅N₃O,454.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.02min。

[1219] 实施例134

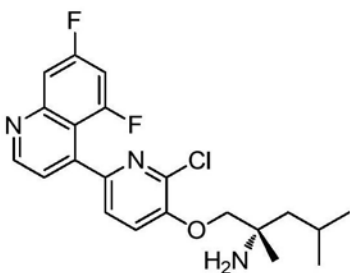
[1220] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-(三氟甲氧基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



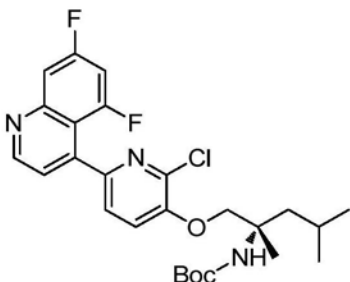
[1222] 如先前在实施例132中所述制备以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-(三氟甲氧基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.5mg,4%(2步)),为无色固体。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆)δ9.07(d,J=4.4Hz,1H),8.80(s,1H),8.29(s,1H),8.27(d,J=9.2Hz,1H),7.97(s,1H),7.83(dd,J=8.7,3.2Hz,2H),7.38(t,J=53.9Hz,1H),4.06(s,2H),1.84(dt,J=12.7,6.3Hz,1H),1.42(qd,J=14.0,5.6Hz,2H),1.16(s,3H),0.96(d,J=6.5Hz,3H),0.94(d,J=6.6Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 470.0[(M+H)⁺,计算值C₂₃H₂₅F₅N₃O₂,470.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.00min。

[1223] 实施例135

[1224] (S)-1-((2-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



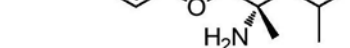
[1225]



[1226] 部分A: (S)-1-((2-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1227] 如先前在实施例66中所述制备。中间体如实施例66和施例130中所述以获得(S)-1-((2-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12.1mg, 34%), 为无色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.97 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.68 (ddd, J=9.5, 2.6, 1.5Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.05 (ddd, J=11.5, 8.8, 2.6Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.37 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.18 (d, J=8.9Hz, 1H), 1.96 (dd, J=13.9, 6.4Hz, 1H), 1.87 (ddd, J=13.1, 6.5, 4.9Hz, 1H), 1.58 (dd, J=13.9, 4.9Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-102.47, -107.56.; LCMS (ESI) m/e 506.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₆H₃₁ClF₂N₃O₃, 506.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.36min。

[1228]



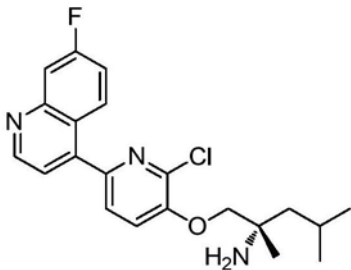
[1229] 部分B: (S)-1-((2-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1230] 如先前在实施例7, 部分B中所述制备以获得(S)-1-((2-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(10.6mg, 100%), 为无色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.97 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.77-7.62 (m, 1H), 7.40 (d, J=4.3Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.05 (ddd, J=11.6, 8.8, 2.6Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 1H), 1.66-1.50 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.04 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.5Hz, 3H), 没有观察到两个可交换的质子; ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-101.38--103.03 (m), -105.03--107.99 (m); LCMS (ESI) m/e 405.9 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₃ClF₂N₃O, 406.1]; LC/MS保留时间(方

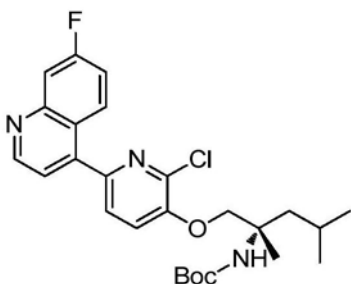
法B): $t_R=1.84\text{min}$ 。

[1231] 实施例136

[1232] (S)-1-((2-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



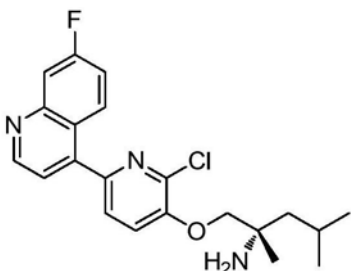
[1233]



[1234] 部分A: (S)-1-((2-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1235] 如先前在实施例66中所述制备。中间体如实施例66和实施例131中所述以获得(S)-1-((2-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12.4mg, 36%), 为无色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.98 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J=9.4, 6.1\text{Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J=9.9, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.37 (ddd, $J=9.3, 8.0, 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.41 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.21 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 2.01-1.82 (m, 2H), 1.58 (dd, $J=13.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.05 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -109.85; LCMS (ESI) m/e 488.0 [(M+H) $^+$], 计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClFN}_3\text{O}_3$ 488.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.28\text{min}$ 。

[1236]



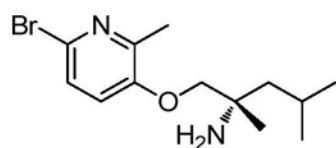
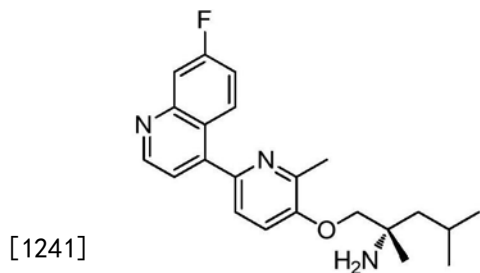
[1237] 部分B: (S)-1-((2-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1238] 如先前在实施例7, 部分B中所述制备以获得(S)-1-((2-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(11.1mg, 100%), 为无色固体。 ^1H NMR (600MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.32 (dd, $J=9.4, 6.1\text{Hz}$, 1H), 7.88-7.77 (m, 3H), 7.63 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 7.60 (td, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.98-3.89 (m, 2H), 1.85 (dq, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.95 (dd, $J=7.5, 5.4\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO-d_6) δ -110.18; LCMS (ESI) m/e 388.0 [(M+H) $^+$], 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClFN}_3\text{O}$, 388.2; LC/MS保留时间(方法

B) : $t_R=1.76\text{min}$ 。

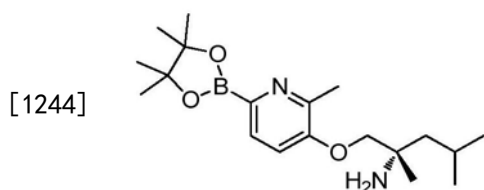
[1239] 实施例137

[1240] (S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1242] 部分A: (S)-1-((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

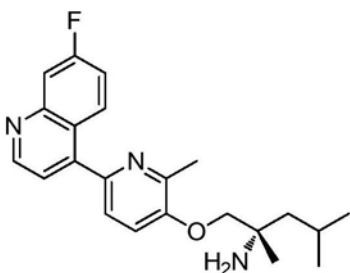
[1243] 向20mL耐压瓶中加入于四氢呋喃(2.2mL)中的(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(214.8mg, 1.637mmol)以得到无色溶液。在氮气下逐滴加入叔丁醇钾(2.128mL, 2.128mmol)(1.0M于THF中的溶液)。5min后, 一次性加入6-溴-3-氟-2-甲基吡啶(311mg, 1.637mmol)。将瓶密封并将混合物在80℃搅拌20h。将混合物在水和EtOAc之间分配。分离各层。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤, 干燥并浓缩成黄褐色油。将其通过硅胶色谱法纯化(至多10%MeOH(2N NH₃)于CH₂Cl₂中的溶液)以获得(S)-1-((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(220mg, 45%, 具有一种未知的杂质, 可能在Br处取代)。LCMS (ESI) m/e 283.9 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₃H₁₉BrNO, 284.1]; LC/MS保留时间(方法B) : $t_R=1.70\text{min}$ (杂质: 1.81min)。



[1245] 部分B: (S)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

[1246] 在氮气鼓泡下向5mL小瓶中加入于二噁烷(2.8mL)中的(S)-1-((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(89.5mg, 0.267mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(81mg, 0.321mmol)和乙酸钾(79mg, 0.802mmol)以得到无色悬浮液。在氮气下加入PdCl₂(dppf)(5.87mg, 8.02μmol)。将小瓶密封并将混合物在80℃加热18h。LCMS显示有大量起始原料。将反应混合物在100℃加热4h。LCMS显示主要的起始原料消失了(来自先前的反应的副产物残留)。将其拆分成部分并直接用于下一步。

[1247]



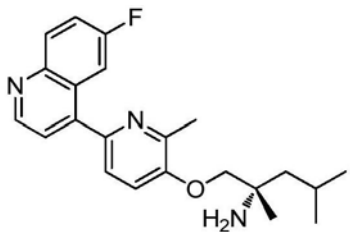
[1248] 部分C: (S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1249] 如先前在实施例132中所述制备以获得(S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.0mg, 3%), 为无色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.37 (dd, $J=9.3, 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J=10.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 3.98 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.61 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 1.53 (dd, $J=14.0, 5.5\text{Hz}$, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.98 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.96 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。LCMS (ESI) m/e 368.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}$, 368.2]

[1250] 实施例138

[1251] (S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1252]

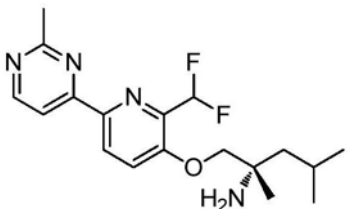


[1253] 如先前在实施例132中所述用来自实施例137的中间体制备以获得(S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.5mg, 3%, 64%分析型HPLC测定的纯度): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.17 (dd, $J=9.4, 5.7\text{Hz}$, 1H), 8.07 (dd, $J=10.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.51 (m, 5H), 6.70 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.77 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.58-1.30 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.00-0.83 (m, 6H) LCMS (ESI) m/e 368.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}$, 368.2]。

[1254] 实施例139

[1255] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1256]

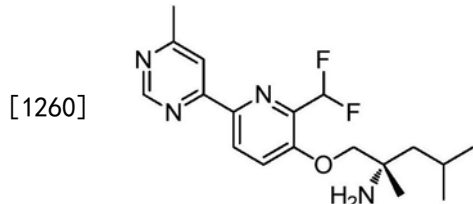


[1257] 如先前在实施例127中所述用实施例127中所述的中间体和4-溴-2-甲基嘧啶制备以获得(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(15.9mg, 45%): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J=53.6\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 2H),

2.71 (s, 3H), 1.81 (dd, $J=12.9, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (dd, $J=11.0, 6.8\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 373.1 [$(M+Na)^+$], 计算值 $C_{18}H_{24}F_2N_4NaO$, 373.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.73\text{min}$ 。

[1258] 实施例140

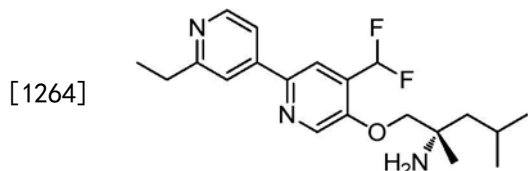
[1259] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1261] 如先前在实施例127中所述用实施例127中所述的中间体和4-溴-6-甲基嘧啶制备以获得(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (3.5mg, 6.8%): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ 9.11 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.58 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.10-6.72 (t, $J=53.0\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.01 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.98 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 334.1 [$(M-NH_2)^+$], 计算值 $C_{18}H_{22}F_2N_3O$, 334.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.78\text{min}$ 。

[1262] 实施例141

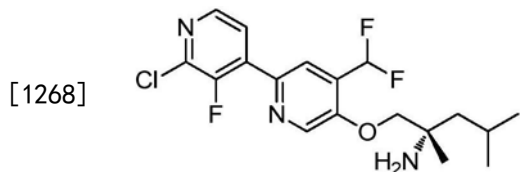
[1263] (S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-乙基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1265] 如先前在实施例117中所述用实施例120中所述的中间体和(2-乙基吡啶-4-基)硼酸制备以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-乙基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (8.0mg, 39%): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.57 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (dd, $J=5.2, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.34 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.84 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.80 (dq, $J=12.5, 6.2\text{Hz}$, 1H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.28 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (dd, $J=12.6, 6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 364.2 [$(M+H)^+$], 计算值 $C_{20}H_{28}F_2N_3O$, 364.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.54\text{min}$ 。

[1266] 实施例142

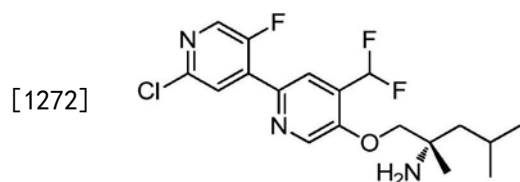
[1267] (S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1269] 如先前在实施例117中所述用实施例120中所述的中间体和(2-氯-3-氟-吡啶-4-基)硼酸制备以获得(S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(10.8mg, 13%): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.38 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.81 (dt, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (dd, $J=12.4, 6.7\text{Hz}$, 7H); LCMS (ESI) m/e 371.1 [$(\text{M}-\text{NH}_2)^+$, 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$, 371.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.98\text{min}$ 。

[1270] 实施例143

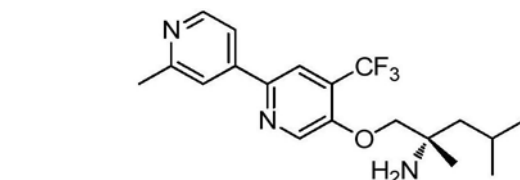
[1271] (S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-5'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



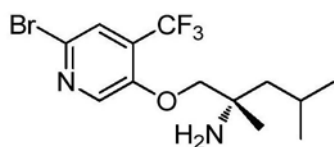
[1273] 如先前在实施例117中所述用实施例120中所述的中间体和(2-氯-5-氟-吡啶-4-基)硼酸制备以获得(S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-5'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.6mg, 11%): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.61 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.81 (dt, $J=12.6, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (dd, $J=12.8, 6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 371.1 [$(\text{M}-\text{NH}_2)^+$, 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$, 371.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.97\text{min}$ 。

[1274] 实施例144

[1275] (S)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺



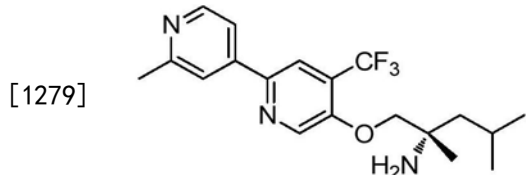
[1276]



[1277] 部分A: (S)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1278] 向20mL耐压小瓶中加入于四氢呋喃(3.3mL)中的(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(323mg, 2.462mmol)和2-溴-5-氟-4-(三氟甲基)吡啶(601mg, 2.462mmol)以得到黄褐色溶液。在氮气下逐滴加入叔丁醇钾(2.95mL, 2.95mmol)(1.0M于THF中的溶液)。在RT搅拌5min后,将小瓶密封并将混合物在80°C搅拌18h。将混合物在水和EtOAc之间分配。分离各层。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤,干燥并浓缩成黄褐色油。将粗品通过硅

胶色谱法纯化(至多10%MeOH/CH₂Cl₂)以获得(S)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.42g,48%),为黄褐色油:¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.19(s,1H),7.64(s,1H),3.95-3.86(m,2H),1.80(dt,J=12.8,6.4Hz,1H),1.65(s,2H),1.50(dd,J=5.7,4.0Hz,2H),1.25(s,3H),0.99(dd,J=9.1,6.6Hz,6H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-64.37;LCMS(ESI)m/e 338.0[(M+H)⁺,计算值C₁₃H₁₆BrF₃N₂O,338.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.88min。

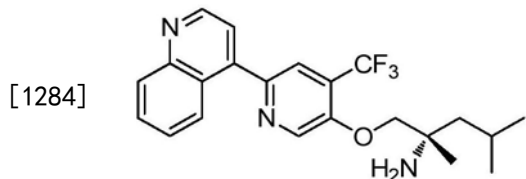


[1280] 部分B:(S)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺

[1281] 如实施例117中所述制备以获得(S)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺(25.2mg,0.066mmol,61%收率):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ8.79(s,1H),8.55(d,J=5.2Hz,1H),8.28(s,1H),7.96(s,1H),7.87(d,J=5.4Hz,1H),4.05(d,J=5.5Hz,2H),2.56(s,3H),1.81(dt,J=12.6,6.3Hz,1H),1.45-1.33(m,2H),1.12(s,3H),0.92(dd,J=6.6,3.0Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 368.2(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₅F₃N₃O,368.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.48min。

[1282] 实施例145

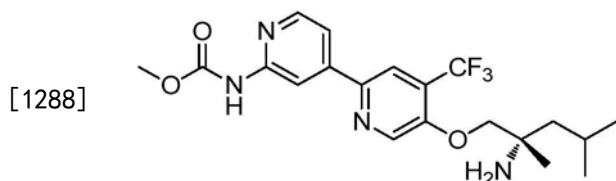
[1283] (S)-2,4-二甲基-1-((6-(喹啉-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺



[1285] 如实施例117中所述制备以获得(S)-2,4-二甲基-1-((6-(喹啉-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺(16.2mg,0.038mmol,58%收率):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ9.01(d,J=4.6Hz,1H),8.92(s,1H),8.17(d,J=8.3Hz,1H),8.13(d,J=8.5Hz,1H),8.03(s,1H),7.82(t,J=7.6Hz,1H),7.70(d,J=4.4Hz,1H),7.64(t,J=7.7Hz,1H),4.20(d,J=3.9Hz,2H),1.84(d,J=10.3Hz,1H),1.50(qd,J=14.1,5.5Hz,2H),1.23(s,3H),0.95(t,J=6.1Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 404.2(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O,404.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.71min。

[1286] 实施例146

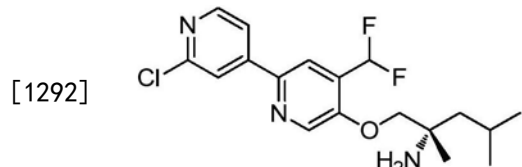
[1287] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



[1289] 如实施例117中所述制备以获得(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(4.4mg, 0.010mmol, 18%收率): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.12-3.99 (m, 2H), 3.71 (s, 3H-在溶剂峰下), 1.81 (dt, J=13.2, 6.6Hz, 1H), 1.39 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.92 (dd, J=6.6, 2.9Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 449.2 (M+Na) $^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_3$, 449.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_{R} =1.79min。

[1290] 实施例147

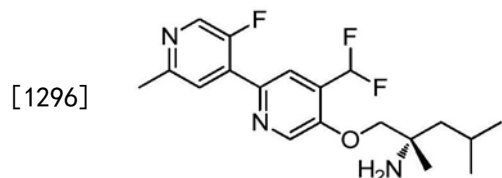
[1291] (S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1293] 如先前在实施例117中所述用实施例120中所述的中间体和(2-氯-吡啶-4-基)硼酸制备以获得(S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13.5mg, 53%): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.33 (t, J=53.8Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 1.80 (p, J=6.2Hz, 1H), 1.41 (qd, J=14.0, 5.5Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.92 (dd, J=13.2, 6.6Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 370.1 [(M+H) $^+$, 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}$, 370.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_{R} =1.91min。

[1294] 实施例148

[1295] (S)-1-((4-(二氟甲基)-5'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1297] 在氮气下向2mL小瓶中加入于二噁烷(0.2mL)和水(0.1mL)中的(S)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-5'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(实施例168)(7.42mg, 0.019mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(2.402mg, 0.019mmol)和 Cs_2CO_3 (9.35mg, 0.029mmol)以得到无色悬浮液(脱气5min)。在氮气下加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钾(II), 甲苯(0.787mg, 0.957 μmol)。将小瓶密封并在100 $^\circ\text{C}$ 加热20h。将混合物干燥,并用MeOH稀释,过滤并通过制备型HPLC纯化以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-5'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.8mg, 26%): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.38 (t, J=53.9Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.79 (dq, J=12.6, 6.2Hz, 1H), 1.44 (qd, J=14.0, 5.6Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.6Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 351.1 [(M-NH $_2$) $^+$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$, 351.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_{R} =1.81min。

[1298] 实施例149

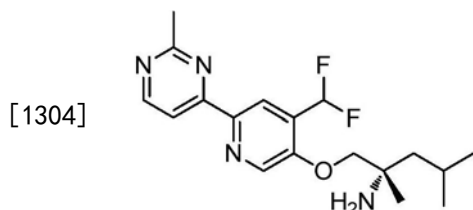
[1299] (S)-1-((4-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1301] 如先前在实施例148中所述用实施例142作为起始原料制备以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(2.0mg, 25%) :¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.74 (s, 1H), 8.39 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.38 (t, J=53.9Hz, 1H), 4.06 (d, J=3.0Hz, 2H), 2.54 (d, J=3.4Hz, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.7Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 351.1 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₉H₂₂F₃N₂O, 351.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 1.78min。

[1302] 实施例150

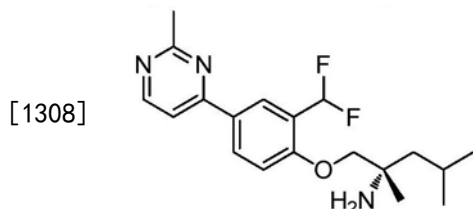
[1303] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1305] 如先前在实施例132中所述制备以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.8mg, 2.3% (2步)), 为无色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.83 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.08 (d, J=2.2Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.81 (dt, J=12.9, 6.5Hz, 1H), 1.44 (qd, J=14.0, 5.5Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.7Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 334.1 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₈H₂₂F₂N₃O, 334.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 1.83min。

[1306] 实施例152

[1307] (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

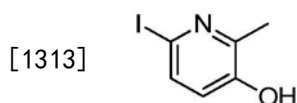
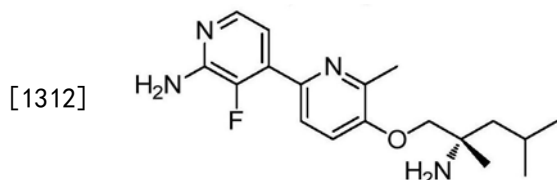


[1309] 如先前在实施例116中所述用4-溴-2-甲基嘧啶制备以获得(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(32.2mg, 56% (2步)), 为无色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.72 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.35 (dd, J=

8.8, 2.3Hz, 1H), 7.89 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.43-7.16 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.80 (dp, J=12.8, 6.3Hz, 1H), 1.48-1.35 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.7Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 333.2 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₉H₂₃F₂N₂O, 333.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.85min。

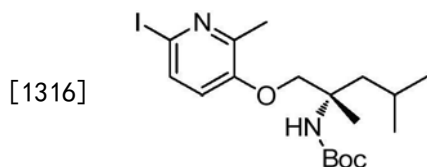
[1310] 实施例153

[1311] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-胺



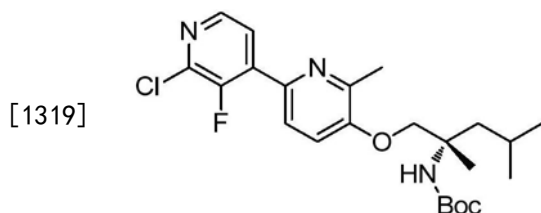
[1314] 部分A:6-碘-2-甲基吡啶-3-醇

[1315] 向500mL圆底烧瓶中加入于水(100mL)中的2-甲基吡啶-3-醇(4.0g, 36.7mmol)和Na₂CO₃(7.8g, 73.6mmol)以得到微黄褐色溶液/悬浮液。一次性加入I₂(9.6g, 37.8mmol)。将混合物在RT搅拌3h。没有显著的I₂残留。将混合物搅拌过夜并且仍有I₂残留。将反应混合物在42°C(浴温)加热5h(大多数I₂消失)。将反应用1N HCl(150mL)缓慢地中和至pH~5。通过过滤收集沉淀,用水、亚硫酸氢钠水溶液冲洗,并在真空下干燥以获得微黄灰色粉末(7g)。将固体通过硅胶色谱法纯化(至多30%EtOAc/己烷)以获得6-碘-2-甲基吡啶-3-醇(4.58g, 53%),为淡黄色固体:¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.42 (dd, J=8.3, 0.7Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.3Hz, 1H), 2.48 (s, 3H); LCMS (ESI) m/e 235.8 [(M+H)⁺, 计算值C₆H₇INO, 236.0]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.14min。



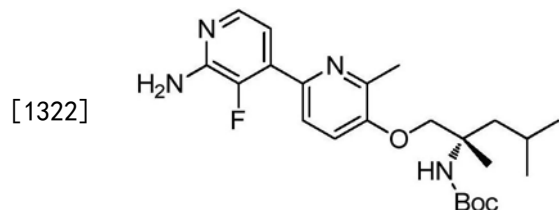
[1317] 部分B:(S)-(1-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊烷-2基)氨基甲酸叔丁酯

[1318] 如先前在实施例32中所述制备以获得(S)-(1-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊烷-2基)氨基甲酸叔丁酯(528mg, 100%),为黄褐色油:¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.14 (d, J=8.9Hz, 1H), 3.96 (d, J=8.9Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.83 (tdt, J=13.2, 11.6, 6.5Hz, 2H), 1.53 (d, J=4.7Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.00 (d, J=3.0Hz, 3H), 0.98 (d, J=3.0Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 448.9 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₃₀IN₂O₃, 449.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.38min。



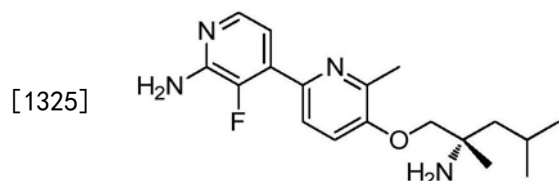
[1320] 部分C: (S)-1-((2'-氯-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1321] 如先前在实施例66中所述制备以获得(S)-1-((2'-氯-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(18.9mg, 17%): LCMS (ESI) m/e 452.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₃₂ClFN₃O₃, 452.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.46min。



[1323] 部分D: (S)-1-((2'-氨基-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1324] 向20mL耐压小瓶中加入于1,4-二噁烷(0.4mL)中的(S)-1-((2'-氯-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(18.9mg, 0.042mmol)和氨基甲酸甲酯(4.39mg, 0.059mmol)以得到无色溶液。在脱气过程中,加入PdOAc₂(0.939mg, 4.18μmol)、XANTPHOS(4.84mg, 8.36μmol)、Cs₂CO₃(20.44mg, 0.063mmol)。将小瓶在氮气下密封并在90°C加热20h。LCMS显示部分转化,但是氨基甲酸酯被完全水解。将混合物用EtOAc稀释,干燥,过滤,并浓缩。将残余物(含有起始原料氯化物和水解的胺产物的混合物)直接用于下一步。胺:LCMS (ESI) m/e 433.3 (M+H)⁺, 计算值C₂₃H₃₄FN₄O₃, 433.3]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.99min; 氯化物:LCMS (ESI) m/e 452.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₃₂ClFN₃O₃, 452.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.48min。

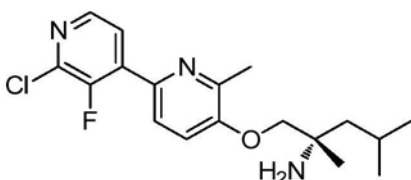


[1326] 部分E: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-胺

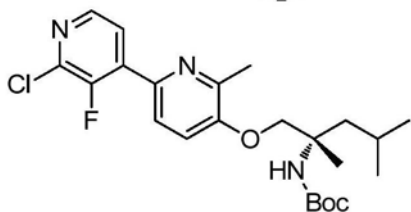
[1327] 如先前在实施例7,部分B中所述制备以获得胺和氯化物的混合物。将混合物通过制备型HPLC纯化以获得(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-胺(4.3mg, 31% (2步)): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.02 (t, J=5.2Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.81 (dq, J=12.8, 6.5Hz, 1H), 1.56-1.42 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.94 (dd, J=10.3, 6.7Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 333.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₂₆FN₄O, 333.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.48min。

[1328] 实施例154

[1329] (S)-1-((2'-氯-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

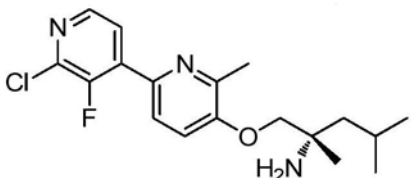


[1330]



[1331] 部分A: (S)-1-((2'-氨基-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1332] 作为与来自实施例153,部分D的胺的混合物获得。LCMS (ESI) m/e 452.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₃₂ClFN₃O₃, 452.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.48min。



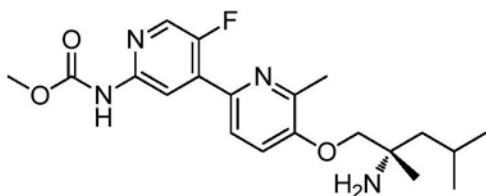
[1333]

[1334] 部分B: (S)-1-((2'-氯-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

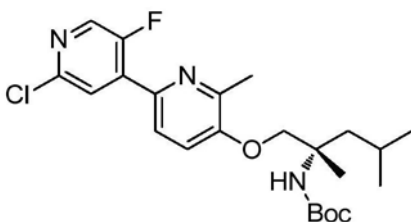
[1335] 如实施例7,部分B先前所述的那样将来自实施例153,部分D的粗制的混合物脱保护以获得胺和氯化物的混合物。将混合物分离并通过制备型HPLC纯化以获得(S)-1-((2'-氯-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺:(2.6mg, 17% (2步)) :¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, J=5.0Hz, 1H), 7.99 (t, J=5.3Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.51 (s, 3H-OCH₃质子(在DMSO峰下)-预测的位移=2.47ppm), 1.82 (p, J=6.2Hz, 1H), 1.53-1.38 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.94 (t, J=7.2Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 335.1 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₈H₂₁ClFN₂O, 335.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.91min。

[1336] 实施例155

[1337] (S)-1-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



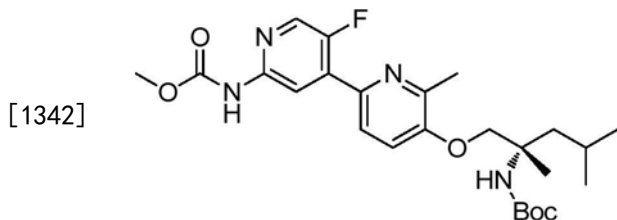
[1338]



[1339]

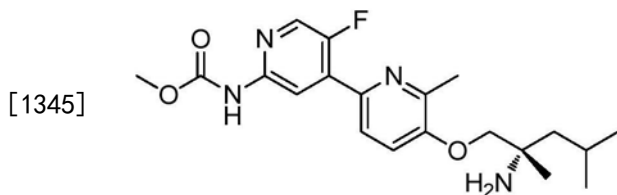
[1340] 部分A: (S)-1-((2'-氯-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1341] 如先前在实施例66中所述用来自实施例153的中间体和(2-氯-5-氟-吡啶-4y1)硼酸制备以获得(S)-1-((2'-氯-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(13.4mg, 13%):LCMS (ESI) m/e 452.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₃H₃₂ClFN₃O₃, 452.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.49min。



[1343] 部分B: (S)-5-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1344] 如先前在实施例153中所述制备以获得被剩余的起始原料((S)-1-((2'-氯-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯)污染的(S)-5-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(没有观察到氨基甲酸酯水解)。将粗制的混合物未经进一步纯化地使用。氨基甲酸酯:LCMS (ESI) m/e 491.2 (M+H)⁺, 计算值C₂₅H₃₆FN₄O₅, 491.3];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.30min。

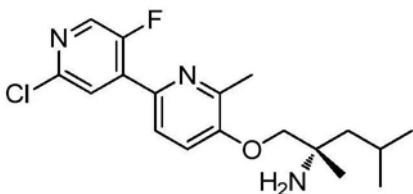


[1346] 部分C: (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

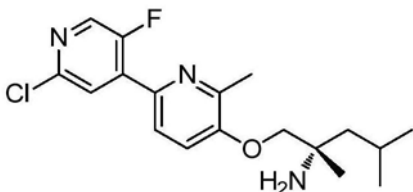
[1347] 如先前在实施例7, 部分B中所述制备。将粗制的混合物分离并通过制备型HPLC纯化以获得(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(0.3mg, 2.5% (2步)), 为无色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.45 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.87 (dt, J=12.5, 6.4Hz, 1H), 1.73 (dd, J=14.3, 5.6Hz, 1H), 1.62 (dd, J=14.2, 5.5Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.04 (dd, J=10.9, 6.6Hz, 6H);LCMS (ESI) m/e 391.4 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₈FN₄O₃, 391.2]。

[1348] 实施例156

[1349] (S)-1-((2'-氯-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1350]

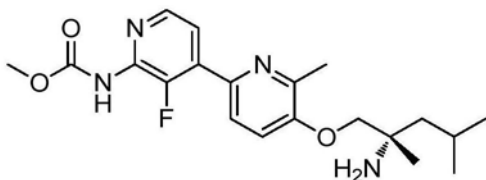


[1351] 部分C: (S)-1-((2'-氯-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

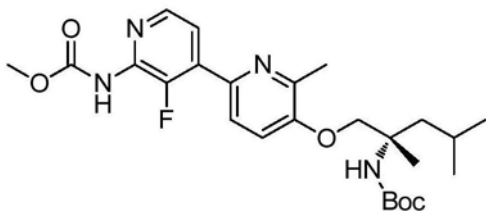
[1352] 从实施例155,部分C中获得的混合物回收。将混合物分离并通过制备型HPLC纯化以获得(S)-1-((2'-氯-5'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(5.2mg, 49% (2步)), 为无色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.54 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.51 (s, 3H-OCH₃质子(在DMSO峰下)-预测的位移=2.47ppm), 1.81 (dq, J=12.6, 6.5Hz, 1H), 1.49-1.36 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.93 (t, J=6.3Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 335.1 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₈H₂₁ClFN₂O, 335.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.93min。

[1353] 实施例157

[1354] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



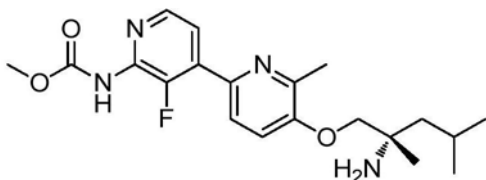
[1355]



[1356] 部分A: (S)-5-((2-Boc-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1357] 如先前在实施例153中所述制备:在80℃运行反应30h,在制备型HPLC纯化后得到氨基甲酸酯(7.1mg, 19%): LCMS (ESI) m/e 491.4 (M+H)⁺, 计算值C₂₅H₃₆FN₄O₅, 491.3]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.99min。

[1358]



[1359] 部分B: (S)-5-(2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1360] 如先前在实施例7,部分B中所述制备以获得(S)-5-(2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-氟-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(5.2mg,90%):¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.25(d,J=5.1Hz,1H),7.79(t,J=5.2Hz,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),7.46(d,J=8.7Hz,1H),3.80(s,2H),3.68(s,3H),2.50(s,3H),1.81(dt,J=12.5,6.5Hz,1H),1.48-1.38(m,2H),1.15(s,3H),0.93(t,J=6.3Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 413.1[(M+Na)⁺,计算值C₂₀H₂₇FN₄NaO₃,413.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.66min。

[1361] 实施例158

[1362] (S)-1-((2'-氯-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1363]

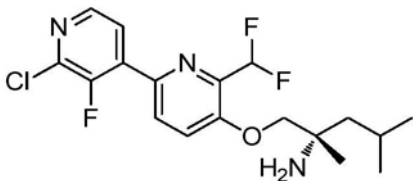


[1364] 如实施例117中所述用(2-氯吡啶-4-基)硼酸制备以获得(S)-1-((2'-氯-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(26.3mg,0.068mmol,49%):¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.52(d,J=5.2Hz,1H),8.37(d,J=8.8Hz,1H),8.13(s,1H),8.07(d,J=5.2Hz,1H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.27(t,J=53.6Hz,1H),3.94(s,2H),1.79(dt,J=12.6,6.4Hz,1H),1.43(qd,J=14.1,5.6Hz,2H),1.16(s,3H),0.92(dd,J=12.8,6.6Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 370.1[(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₆F₂N₃O,370.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.91min。

[1365] 实施例159

[1366] (S)-1-((2'-氯-6-(二氟甲基)-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1367]

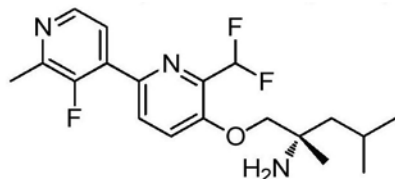


[1368] 如实施例117中所述用(2-氯-3-氟吡啶-4-基)硼酸制备以获得(S)-1-((2'-氯-6-(二氟甲基)-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(25mg,0.064mmol,9.6%):¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.38(dd,J=5.3,2.4Hz,1H),8.12(d,J=8.9Hz,1H),7.96(td,J=5.3,2.2Hz,1H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),7.25(t,J=53.5Hz,1H),3.91(d,J=2.0Hz,2H),1.86-1.75(m,1H),1.40(t,J=6.2Hz,2H),1.14(d,J=2.2Hz,3H),0.92(ddd,J=9.7,6.8,2.3Hz,6H);LCMS(ESI)m/e 388.1[(M+H)⁺,计算值C₁₈H₂₂ClF₃N₃O,388.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.94min。

[1369] 实施例160

[1370] (S)-1-((6-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

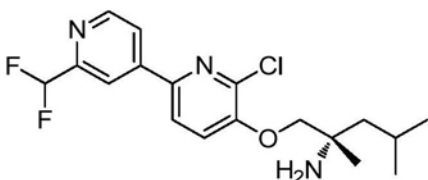
[1371]



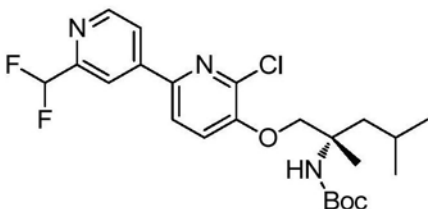
[1372] 如实施例148中所述制备以获得(S)-1-((6-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(12.8mg, 0.033mmol, 55%): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.75 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=53.5\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.54 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 3H), 1.80 (dt, $J=12.6, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.92 (dd, $J=11.5, 6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 368.2 [(M+H) $^+$], 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, 368.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.72\text{min}$ 。

[1373] 实施例161

[1374] ((S)-1-((6-氯-2'-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

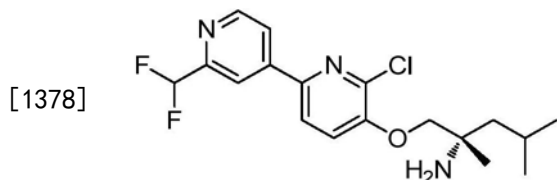


[1375]



[1376] 部分A: (S)-1-((6-氯-2'-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1377] 如先前在实施例66中所述用如实施例66中所述的中间体碘化物和如实施例123中所述的(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸(浓缩至干并原样使用)制备以获得(S)-1-((6-氯-2'-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(70mg, 19%): ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.74 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.77 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.73 (t, $J=55.5\text{Hz}$, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.38 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.18 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.03 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿- d) δ -115.83; LCMS (ESI) m/e 470.2 [(M+H) $^+$], 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$, 470.2; LC/MS保留时间(方法A): $t_R=2.50\text{min}$ 。

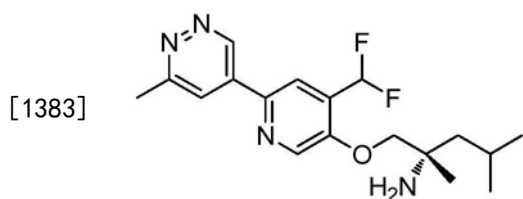


[1379] 部分B: ((S)-1-((6-氯-2'-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1380] 如先前在实施例7中所述制备以获得((S)-1-((6-氯-2'-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(40.6mg, 74%): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 8.13 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.01 (t, $J=55.0\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 2H), 1.79 (dt, $J=12.5, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.44 (qd, $J=14.1, 5.5\text{Hz}$, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.91 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 6H); $^{19}\text{F NMR}$ (376MHz, DMSO- d_6) δ -115.46 (d, $J=55.0\text{Hz}$); LCMS (ESI) m/e 392.1 [$(\text{M}+\text{Na})^+$], 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{NaO}$, 392.1; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.94\text{min}$ 。

[1381] 实施例162

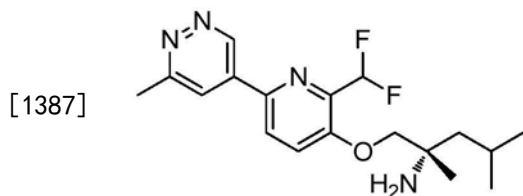
[1382] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-甲基哒嗪-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1384] 如实施例117中所述用3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)哒嗪制备以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-甲基哒嗪-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(23.6mg, 0.066mmol, 48%): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=54.0\text{Hz}$, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.42 (qd, $J=13.7, 5.3\text{Hz}$, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.92 (dd, $J=13.3, 6.7\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 373.2 [$(\text{M}+\text{Na})^+$], 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{NaO}$, 373.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.59\text{min}$ 。

[1385] 实施例163

[1386] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-甲基哒嗪-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

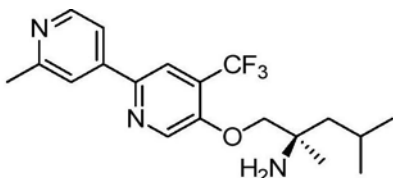


[1388] 如实施例117中所述用3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)哒嗪制备以获得(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(6-甲基哒嗪-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(37.2mg, 0.105mmol, 85%): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=$

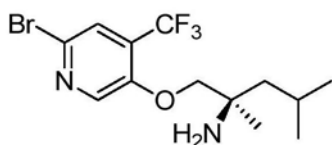
53.6Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.80 (dt, J=13.2, 6.3Hz, 1H), 1.46-1.34 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, J=10.5, 6.6Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 373.2 [(M+Na)⁺, 计算值 C₁₈H₂₄F₂N₄NaO, 373.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.62min。

[1389] 实施例164

[1390] (R)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺



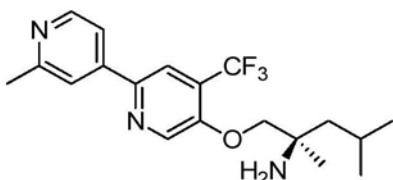
[1391]



[1392] 部分A: (R)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1393] 如先前在实施例144中所述用氨基醇的R-对映异构体制备以获得 (R)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (0.58g, 97%), 为黄褐色油: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.19 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 3.97-3.83 (m, 2H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.49 (dd, J=5.7, 4.0Hz, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.99 (dd, J=9.3, 6.6Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -64.39; LCMS (ESI) m/e 338.0 [(M+H)⁺, 计算值 C₁₃H₁₆BrF₃NO, 338.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.87min。

[1394]

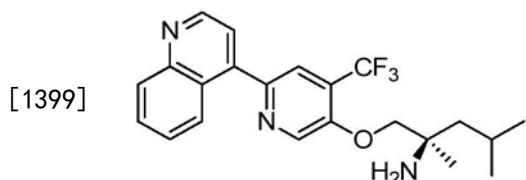


[1395] 部分B: (R)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺

[1396] 如实施例144中所述制备以获得 (R)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺 (7.6mg, 0.020mmol, 23%收率): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.55 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.81 (dt, J=12.9, 6.5Hz, 1H), 1.40 (dd, J=5.6, 2.8Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (dd, J=6.6, 3.2Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 368.2 (M+H)⁺, 计算值 C₁₉H₂₅F₃N₃O, 368.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.44min。

[1397] 实施例165

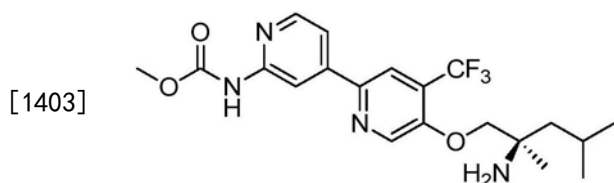
[1398] (R)-2,4-二甲基-1-((6-(喹啉-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺



[1400] 如实施例145中所述制备以获得 (R)-2,4-二甲基-1-((6-(喹啉-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺 (14.9mg, 0.037mmol, 45% 收率) : $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 1.83 (dq, $J=12.6, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.42 (dd, $J=5.7, 2.0\text{Hz}$, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.95 (dd, $J=6.6, 3.5\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 404.2 (M+H) $^+$, 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, 404.2; LC/MS 保留时间 (方法B) : $t_{\text{R}}=1.66\text{min}$ 。

[1401] 实施例166

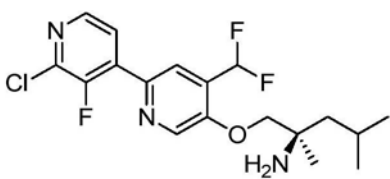
[1402] (R)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



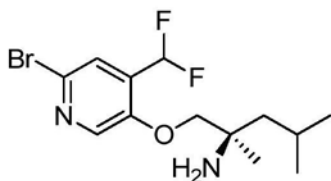
[1404] 如实施例144中所述制备以获得 (R)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯 (7.8mg, 0.018mmol, 35% 收率) : $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74 (dd, $J=5.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.81 (hept, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.92 (dd, $J=6.8, 2.7\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 449.1 (M+Na) $^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_3$, 449.2; LC/MS 保留时间 (方法B) : $t_{\text{R}}=1.72\text{min}$ 。

[1405] 实施例167

[1406] (R)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-3'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



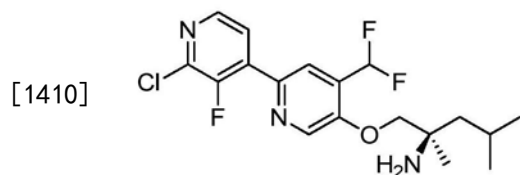
[1407]



[1408] 部分A: (R)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1409] 如先前在实施例142中所述用氨基醇的R-对映异构体制备以获得 (R)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (740mg, 95%) : LCMS (ESI) m/e 336.9

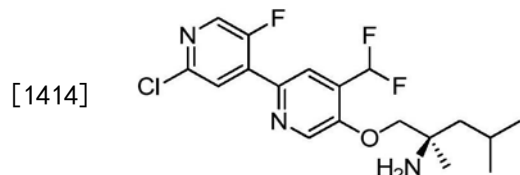
[(M+H)⁺, 计算值C₁₃H₂₀BrF₂N₂O, 337.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.83min。将该物质原样使用。



[1411] 如先前在实施例142中所述用上述中间体和(2-氯-3-氟-吡啶-4-基)硼酸制备(6.7mg, 11%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.76 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (t, J=5.4Hz, 1H), 7.38 (t, J=53.9Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 1.81 (dt, J=12.9, 6.4Hz, 1H), 1.42 (tt, J=14.1, 6.8Hz, 2H), 1.15 (d, J=3.5Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.6Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 371.1 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₈H₁₉C₁F₃N₂O, 371.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.02min。

[1412] 实施例168

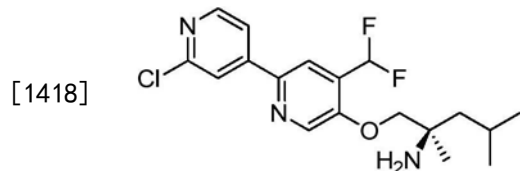
[1413] (R)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-5'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1415] 如先前在实施例142中所述用实施例167中所述的中间体和(2-氯-5-氟-吡啶-4-基)硼酸制备以获得(R)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-5'-氟-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(14mg, 20%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.75 (s, 1H), 8.60 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.36 (t, J=53.9Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.81 (hept, J=6.4Hz, 1H), 1.48-1.35 (m, 2H), 1.14 (d, J=3.3Hz, 3H), 0.93 (dd, J=12.6, 6.6Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 371.1 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₈H₁₉C₁F₃N₂O, 371.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.98min。

[1416] 实施例169

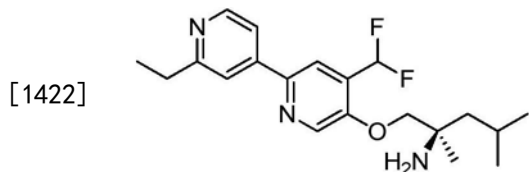
[1417] (R)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1419] 如先前在实施例142中所述用实施例167中所述的中间体和(2-氯-吡啶-4-基)硼酸制备以获得(R)-1-((2'-氯-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(10.2mg, 49%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.70 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.33 (t, J=53.9Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 1.80 (q, J=6.3Hz, 1H), 1.40 (tt, J=14.0, 7.4Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (dd, J=12.5, 6.6Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 353.1 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₈H₂₀C₁F₂N₂O, 353.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.90min。

[1420] 实施例170

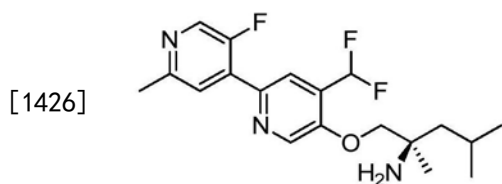
[1421] (R)-1-((4-(二氟甲基)-2'-乙基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1423] 如先前在实施例141中所述用实施例167中所述的中间体和(2-乙基吡啶-4-基)硼酸制备以获得(R)-1-((4-(二氟甲基)-2'-乙基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(12.3mg, 60%) : $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.57 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.35 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.02 (s, 2H), 2.84 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.81 (dt, $J=12.7, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.42 (qd, $J=14.0, 5.5\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (dd, $J=13.5, 6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 364.2 [(M+H) $^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}$, 364.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.48\text{min}$ 。

[1424] 实施例171

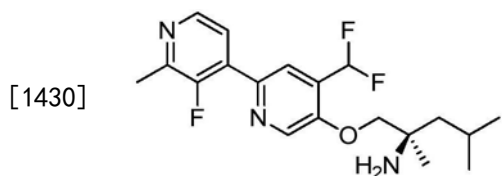
[1425] (R)-1-((4-(二氟甲基)-5'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1427] 如先前在实施例148中所述用实施例168作为起始原料制备以获得(R)-1-((4-(二氟甲基)-5'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.2mg, 10%) : $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.55 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (t, $J=53.8\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.81 (dt, $J=12.8, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.54-1.39 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 351.1 [(M-NH $_2$) $^+$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$, 351.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.80\text{min}$ 。

[1428] 实施例172

[1429] (R)-1-((4-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

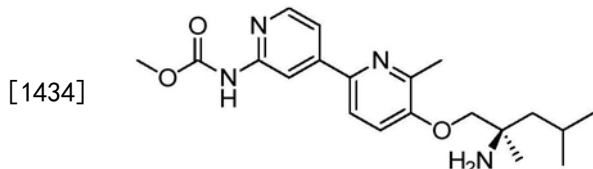


[1431] 如先前在实施例148中所述用实施例167作为起始原料制备以获得(R)-1-((4-(二氟甲基)-3'-氟-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.1mg, 24%) : $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.13 (q, $J=9.5\text{Hz}$, 2H), 2.54 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 3H), 1.81

(dt, $J=12.9, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.57–1.41 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.95 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 351.1 $[(M-NH_2)^+]$, 计算值 $C_{19}H_{22}F_3N_2O$, 351.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.79\text{min}$ 。

[1432] 实施例173

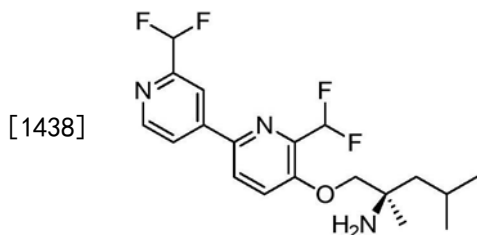
[1433] (R)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



[1435] 如先前在实施例64中所述使用氨基醇的R-对映异构体制备以获得(R)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(26mg, 0.050mmol, 26%),为淡黄色薄膜。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.36 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.58 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.09 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 1.04 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 373.4 (M+H) $^+$, 计算值 $C_{20}H_{29}N_4O_3$, 373.2; LC/MS 保留时间 (方法D): $t_R=1.81\text{min}$ 。

[1436] 实施例174

[1437] (R)-1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1439] 如先前在实施例123中所述使用氨基醇的R-对映异构体制备以获得(R)-1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6.6mg, 0.017mmol, 15%),为薄膜。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=53.5\text{Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=54.9\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.36 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.94 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.92 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 386.4 (M+H) $^+$, 计算值 $C_{19}H_{24}F_4N_3O$, 386.2; LC/MS 保留时间 (方法D): $t_R=2.62\text{min}$ 。

[1440] 实施例175

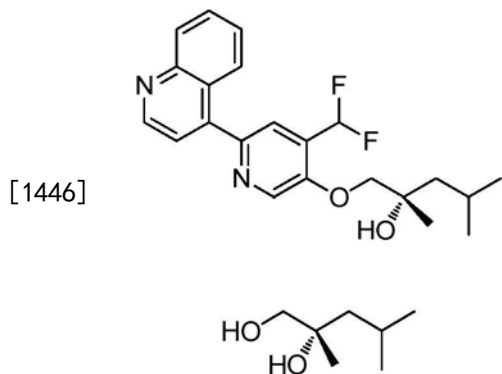
[1441] (R)-1-((2',4-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1443] 如先前在实施例124中所述使用氨基醇的R-对映异构体制备以获得(R)-1-((2',4-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.3mg,0.024mmol,21%),为薄膜。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.79(d,J=5.1Hz,1H),8.71(s,1H),8.37(s,1H),8.32(s,1H),8.25(d,J=4.8Hz,1H),7.33(t,J=53.5Hz,1H),7.04(t,J=54.9Hz,1H),4.01(s,2H),3.32(m,2H),1.81(m,1H),1.40(m,2H),1.13(s,3H)0.94(d,J=6.5Hz,3H),0.92(d,J=6.4Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 386.4(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₄F₄N₃O,386.2;LC/MS保留时间(方法D):t_R=2.66min。

[1444] 实施例176

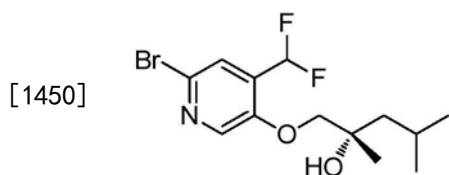
[1445] (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇



[1447] 部分A:(S)-2,4-二甲基戊烷-1,2-二醇

[1448] 在剧烈搅拌下向500mL圆底烧瓶中加入于BuOH(13mL)和水(13mL)中的AD-MIX-ALPHA(3.60g,2.60mmol)以得到黄色溶液。将所得混合物在RT搅拌30min并且然后冷却至0℃。出现沉淀并一次性加入2,4-二甲基戊-1-烯(0.364mL,2.60mmol)。将所得混合物在0℃剧烈搅拌6h并加入3.86g(30.6mmol)亚硫酸钠。使混合物温热至rt并搅拌30min。然后接连地加入CH₂Cl₂(40mL)和水(80mL)并分离各层。将水层用CH₂Cl₂萃取两次。将合并的有机相干燥,过滤,并浓缩以获得(S)-2,4-二甲基戊烷-1,2-二醇(308mg,90%),为无色油:¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ3.52-3.38(m,2H),1.85-1.79(m,1H),1.42(dd,J=6.0,2.0Hz,2H),1.22(s,3H),0.99(dd,J=11.7,6.6Hz,6H)。

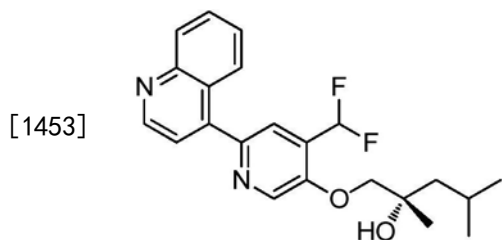
[1449] 参考文献:S.J.Leiris等人Bioorg.Med.Chem.2010,18,3481-3493。



[1451] 部分B:(S)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇

[1452] 向20mL耐压瓶中加入于四氢呋喃(1.3mL)中的(S)-2,4-二甲基戊烷-1,2-二醇(125mg,0.946mmol)和2-溴-4-(二氟甲基)-5-氟吡啶(214mg,0.946mmol)以得到黄褐色溶液。在氮气下逐滴加入叔丁醇钾(1.229mL,1.229mmol)(1.0M于THF中的溶液)。在RT搅拌5min后,将瓶密封并将混合物在80℃搅拌18h。将混合物在水和EtOAc之间分配。分离各层。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤,干燥并浓缩以获得(S)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇(300mg,94%),为黄褐色油。将该物质原样使用。LCMS(ESI)m/e 338.0[(M+H)⁺,计算值C₁₃H₁₉BrF₂NO₂,338.0;LC/MS保留时间(方法

B) : $t_R=2.30\text{min}$ 。

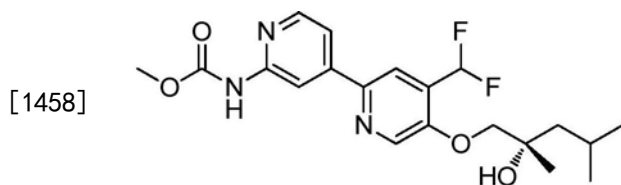


[1454] 部分C: (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇

[1455] 如先前在实施例117中所述制备以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇(3.6mg, 14%) : $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.09 (q, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 1.86 (dt, $J=12.7, 6.5\text{Hz}$, 1H), 1.50 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.96 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 387.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$, 387.2; LC/MS保留时间(方法B) : $t_R=2.06\text{min}$ 。

[1456] 实施例177

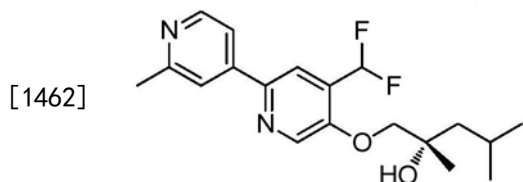
[1457] (S)-1-((4-(二氟甲基)-5-((2-羟基-2,4-二甲基戊基)氧基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



[1459] 如先前在实施例117中所述用来自实施例176的中间体制备(1.8mg, 6.5%) : $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.05 (q, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.83 (dt, $J=12.6, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.47 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.94 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); LCMS (ESI) m/e 410.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$, 410.2; LC/MS保留时间(方法B) : $t_R=2.07\text{min}$ 。

[1460] 实施例178

[1461] (S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇

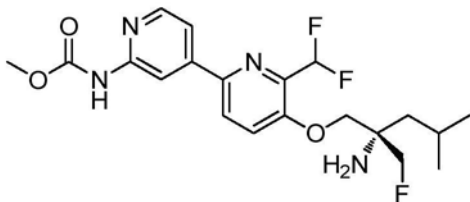


[1463] 如先前在实施例117中所述用来自实施例176的中间体制备以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-醇(2.2mg, 7.2%) : $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.54 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.30 (t, $J=54.1\text{Hz}$, 1H), 4.04 (q, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.83 (dt, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.46 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.94 (dd, $J=6.7, 1.6\text{Hz}$, 6H); LCMS

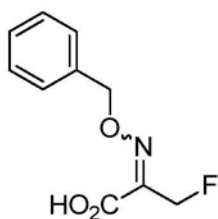
(ESI) m/e 351.1 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₅F₂N₂O₂, 351.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 1.91min。

[1464] 实施例179

[1465] (S)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



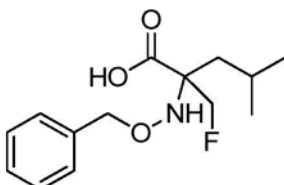
[1466]



[1467] 部分A: (E/Z)-2-((苄基氧基)亚氨基)-3-氟丙酸

[1468] 向250mL圆底烧瓶中加入于乙醇(36mL)中的O-苄基羟基胺(1.5338g, 12.45mmol)和3-氟-2-氧代丙酸钠(1.595g, 12.45mmol)以得到白色悬浮液。将混合物在80°C加热15h。将乙醇除去。将米色固体溶解于EtOAc和15mL 1N HCl中。分离层。将水层用EtOAc萃取三次。将合并的有机溶液干燥并浓缩以获得(E/Z)-2-((苄基氧基)亚氨基)-3-氟丙酸(2.51g, 96%), 为黄褐色固体。LCMS指示可能是E/Z异构体(约1/4比率)。将该物质原样使用。

[1469]

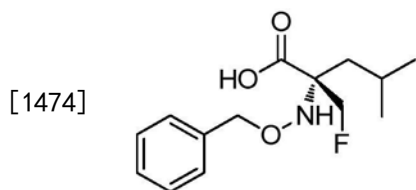


[1470] 部分B: 2-((苄基氧基)氨基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-4-烯酸

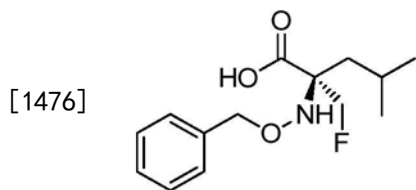
[1471] 向250mL圆底烧瓶中加入于THF(10.00mL)和NH₄Cl水溶液(50mL)中的(E/Z)-2-((苄基氧基)亚氨基)-3-氟丙酸(2.32g, 10.99mmol)和3-溴-2-甲基丙烯(4.43mL, 43.9mmol)以得到黄褐色溶液。分批加入锌(3.59g, 54.9mmol)。将混合物在RT搅拌30min。将混合物用水和EtOAc稀释。分离各层。将水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥并浓缩成稠厚的半固体。第一次硅胶色谱法(至多50%EtOAc/己烷)并未纯化所需的产物并且第二次硅胶色谱法(至多10%MeOH/CH₂Cl₂ (R_f ~ 0.3))得到2-((苄基氧基)氨基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-4-烯酸(2.33g, 76%), 为白色固体: ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.44-7.31(m, 5H), 6.94(s, 1H), 4.98(p, J=1.6Hz, 1H), 4.88(d, J=2.3Hz, 1H), 4.87-4.61(m, 4H), 2.40(d, J=1.2Hz, 2H), 1.77(s, 3H); ¹⁹F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -233.34; LCMS(ESI) m/e 290.1 [(M+Na)⁺, 计算值C₁₄H₁₈FNNaO₃, 290.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 2.04min。

[1472] 将外消旋化合物(2g)通过手性超临界流体色谱法(柱: ChiralPak AD-H, 30x250mm, 5μm); 流动相: 10%EtOH/90%CO₂)分离以得到两种对映异构体。

[1473] 分析型超临界流体色谱法条件:柱:ChiralPak AD-H,4.6x 250mm,5 μ m;BPR压强:100巴;温度:35 $^{\circ}$ C;流速:2.0mL/min;流动相:20%EtOH/80%CO₂;检测器波长:UV 205nm。

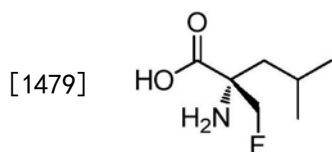


[1475] 对映异构体1 (0.9g, 90%回收率, e. e. % > 99.9%, $\alpha_D = +7.87^{\circ}$ (CHCl₃, 3.05mg/ml)): (S)-4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物HPLC保留时间=3.00min。



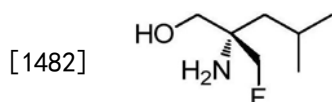
[1477] 对映异构体2 (0.9g, 90%回收率, e. e. % = 92.6%, $\alpha_D = -9.20^{\circ}$ (CHCl₃, 3.15mg/ml)): (R)-4-甲基-4-(2-甲基烯丙基)-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸苄酯2,2-二氧化物HPLC保留时间=3.52min。

[1478] 基于下面的游离氨基醇与脱-F类似物的旋光度的比较指定绝对的结构并通过最终的实施例的生物学数据进一步证实(如用其它实施例所见的那样,用S-对映异构体(1)制备的类似物比用R-对映异构体(2)制备的类似物更有效)。



[1480] 部分C: (S)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊酸

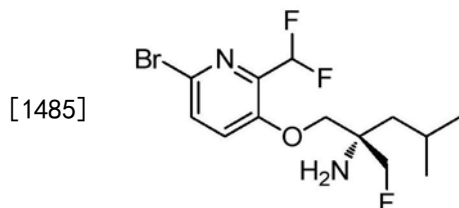
[1481] 向1L圆底烧瓶中加入于MeOH (30mL) 中的(S)-2-((苄基氧基)氨基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-4-烯酸(0.89g, 3.33mmol)以得到无色溶液。加入Pd-C (0.709g, 0.666mmol)。将混合物在氢气(气囊)下搅拌16h。LCMS显示起始原料完全消失。将混合物过滤并用MeOH冲洗。将过滤的澄清的溶液浓缩以获得(S)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊酸(510mg, 94%),为白色固体:¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 4.62 (ddd, J = 62.0, 47.4, 10.0Hz, 2H), 1.94-1.66 (m, 3H), 1.01 (dd, J = 6.3, 3.9Hz, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄) δ -229.19; $\alpha_D = +21.61^{\circ}$ (MeOH, 2.85mg/mL)。



[1483] 部分D: (S)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊-1-醇

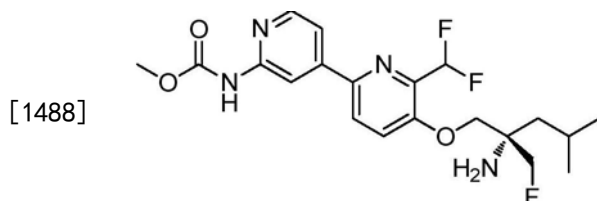
[1484] 在氮气下向250mL圆底烧瓶中加入于四氢呋喃(15mL)中的(S)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊酸(496mg, 3.04mmol)以得到无色溶液。在氮气下加入BH₃.THF (12.16mL, 12.16mmol)。将混合物在RT搅拌过周末66h。TLC显示(10%MeOH/CH₂Cl₂, I₂污染)在基线上的一个新峰。将反应用MeOH淬灭。除去挥发物。将残余物用30mL 1N HCl处理并在50 $^{\circ}$ C加热1h。

冷却后,然后将混合物用40mL 1N NaOH碱化并用CH₂Cl₂萃取三次。将合并的有机溶液干燥并浓缩以得到(S)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊-1-醇(377mg,83%),为无色油:¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ4.31 (dd, J=47.7,0.9Hz,2H),3.53 (dd, J=10.8,1.3Hz,1H),3.42 (dd, J=10.8,3.0Hz,1H),1.79 (m,4H),1.44-1.32 (m,2H),1.00 (d, J=1.8Hz,3H),0.99 (d, J=1.8Hz,3H);¹⁹F NMR (376MHz,氯仿-d) δ-227.90;α_D=-1.00° (CHCl₃,2.40mg/mL)。



[1486] 部分E:(S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

[1487] 向2mL耐压瓶中加入于四氢呋喃(0.6mL)中的(S)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊-1-醇(65.7mg,0.440mmol)和6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶(100mg,0.440mmol)以得到无色溶液。在氮气下加入叔丁醇钾(0.528mL,0.528mmol)(1.0M于THF中的溶液)。将瓶密封并将混合物在70℃搅拌16h。将混合物在水和EtOAc之间分配。分离各层。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤,干燥并浓缩成黄褐色油(140mg,90%):¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ7.56 (dt, J=8.7,1.0Hz,1H),7.26 (d, J=8.8Hz,1H),6.68 (t, J=53.8Hz,1H),4.50-4.25 (m,2H),3.93 (ddd, J=32.5,8.5,1.8Hz,2H),1.87 (dq, J=12.7,6.3Hz,1H),1.52-1.44 (m,2H),1.03 (d, J=6.7Hz,3H),1.00 (d, J=6.7Hz,3H);¹⁹F NMR (376MHz,氯仿-d) δ-117.34,-225.58;LCMS (ESI) m/e 355.1 [(M+H)⁺,计算值C₁₃H₁₉BrF₃N₂O,355.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.69min。



[1489] 部分F.(S)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

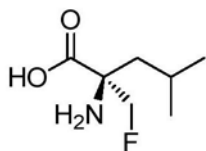
[1490] 如先前针对实施例117所述制备(但在80℃保持5h)以获得标题产物(9.7mg,36%):¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ8.50 (s,1H),8.36 (d, J=5.2Hz,1H),8.18 (d, J=8.8Hz,1H),7.83 (d, J=8.8Hz,1H),7.67 (d, J=5.3Hz,1H),7.23 (t, J=53.5Hz,1H),4.33 (dq, J=47.8,8.9Hz,2H),4.07-3.92 (m,2H),3.71 (s,3H),1.89 (dd, J=12.7,6.5Hz,1H),1.50-1.31 (m,2H),0.96 (d, J=6.6Hz,3H),0.93 (d, J=6.6Hz,3H);LCMS (ESI) m/e 427.3 [(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₆F₃N₄O₃,427.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.66min。

[1491] 实施例180

[1492] (R)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



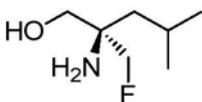
[1493]



[1494] 部分A: (R)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊酸

[1495] 如先前在实施例179,部分C中所述制备以获得 (R)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊酸 (512mg, 94%), 为白色固体: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.62 (ddd, $J=62.0, 47.4, 10.0\text{Hz}$, 2H), 1.94-1.66 (m, 3H), 1.01 (dd, $J=6.3, 3.9\text{Hz}$, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4) δ -229.19; $\alpha_D = -20.29^\circ$ (MeOH, 2.70mg/mL)。

[1496]



[1497] 部分B: (R)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊-1-醇

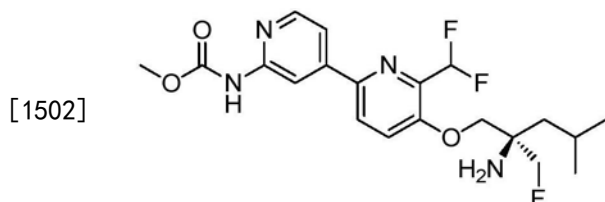
[1498] 如先前在实施例179,部分D中所述制备以获得 (R)-2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊-1-醇 (362mg, 80%), 为无色油: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 4.31 (d, $J=47.7\text{Hz}$, 2H), 3.53 (dd, $J=10.8, 1.3\text{Hz}$, 1H), 3.42 (dd, $J=10.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 1.79 (tt, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 4H), 1.38 (td, $J=5.6, 1.8\text{Hz}$, 2H), 1.00 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 3H), 0.99 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿- d) δ -227.87; $\alpha_D = +1.11^\circ$ (CHCl_3 , 2.70mg/mL)。

[1499]



[1500] 部分C: (R)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

[1501] 如先前在实施例179,部分E中所述制备以获得 (R)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺 (145mg, 96%), 为无色油: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.56 (dt, $J=8.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.69 (t, $J=53.8\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.26 (m, 2H), 3.93 (ddd, $J=32.8, 8.6, 1.8\text{Hz}$, 2H), 1.88 (dp, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.56-1.41 (m, 4H), 1.03 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.00 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿- d) δ -117.50, -225.55; LCMS (ESI) m/e 355.1 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$, 355.1]; LC/MS保留时间 (方法B): $t_R = 1.68\text{min}$ 。

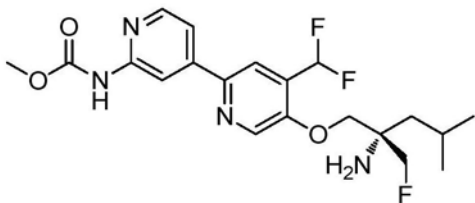


[1503] 部分D: (R)-5-(2-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

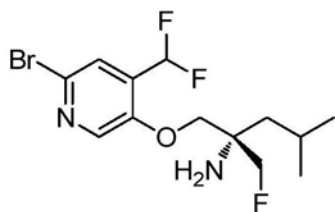
[1504] 如先前在实施例179中所述制备以获得 (R)-5-(2-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯 (8.8mg, 33%): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=53.5\text{Hz}$, 1H), 4.33 (dq, $J=47.7, 9.0\text{Hz}$, 2H), 4.11-3.93 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.89 (p, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.50-1.32 (m, 2H), 0.96 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 427.3 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 427.2]; LC/MS保留时间 (方法B): $t_{\text{R}}=1.62\text{min}$ 。

[1505] 实施例181

[1506] (S)-5-(2-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

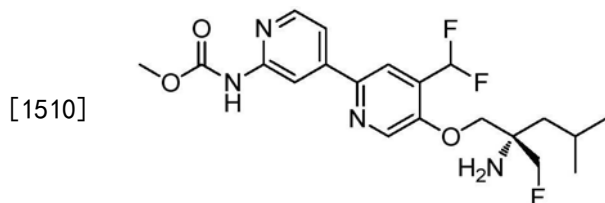


[1507]



[1508] 部分A: (S)-1-(6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

[1509] 如先前在实施例19中所述制备以获得 (S)-1-(6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺 (157mg, 98%), 为黄褐色油: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.16 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.80 (t, $J=54.4\text{Hz}$, 1H), 4.35 (ddd, $J=47.4, 36.8, 9.0\text{Hz}$, 2H), 4.01 (qd, $J=8.7, 1.7\text{Hz}$, 2H), 1.87 (dp, $J=12.9, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.48-1.43 (m, 2H), 1.03 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.00 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿- d) δ -119.66, -226.04; LCMS (ESI) m/e 355.1 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$, 355.1]; LC/MS保留时间 (方法B): $t_{\text{R}}=1.78\text{min}$ 。



[1511] 部分B: (S)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

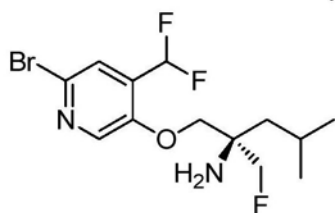
[1512] 如先前针对实施例179所述制备以获得标题产物(4.0mg, 17%): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.23 (m, 2H), 4.20-4.05 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.90 (p, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 1.40 (qd, $J=13.9, 5.7\text{Hz}$, 2H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 427.3 [(M+H) $^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 427.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.67\text{min}$ 。

[1513] 实施例182

[1514] (R)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

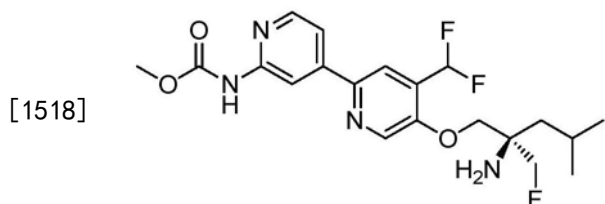


[1515]



[1516] 部分A: (R)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

[1517] 如先前在实施例19中所述制备以获得(R)-1-((6-溴-4-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(163mg, 100%), 为黄褐色油: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.80 (t, $J=54.4\text{Hz}$, 1H), 4.35 (ddd, $J=47.5, 36.9, 9.0\text{Hz}$, 2H), 4.01 (qd, $J=8.7, 1.7\text{Hz}$, 2H), 1.87 (dp, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.03 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.00 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿- d) δ -119.62, -226.06; LCMS (ESI) m/e 355.1 [(M+H) $^+$, 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}$, 355.1]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.79\text{min}$ 。

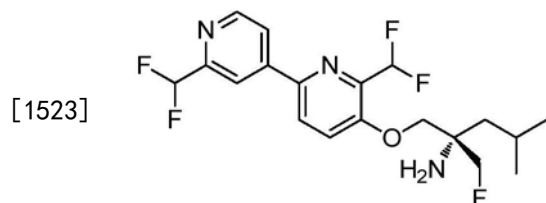


[1519] 部分B: (R)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

[1520] 如先前针对实施例179所述制备以获得(R)-5-((2-氨基-2-(氟甲基)-4-甲基戊基)氧基)-4-(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(3.4mg, 13%): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.24 (m, 2H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.90 (dt, $J=12.6, 6.2\text{Hz}$, 1H), 1.40 (qd, $J=14.4, 5.7\text{Hz}$, 2H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 427.3 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 427.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.65\text{min}$ 。

[1521] 实施例183

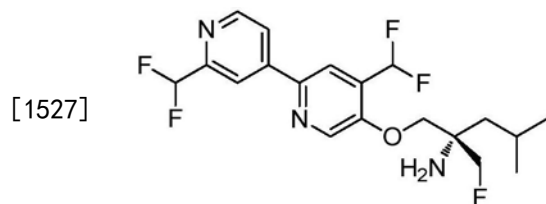
[1522] (S)-1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺



[1524] 如先前针对实施例179所述制备(但持续3h)以获得(S)-1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(10mg, 28%): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.14 (m, 1H), 7.00 (d, $J=54.8\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.23 (m, 2H), 4.10-3.96 (m, 2H), 1.90 (dt, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.49-1.32 (m, 2H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 404.3 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$, 404.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.90\text{min}$ 。

[1525] 实施例184

[1526] (S)-1-((2',4-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

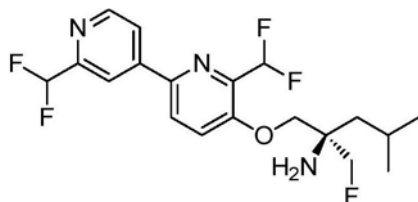


[1528] 如先前针对实施例179所述制备(但持续3h)以获得(S)-1-((2',4-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(15.1mg, 45%): $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=53.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=54.9\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.25 (m, 2H), 4.21-4.04 (m, 2H), 1.90 (dt, $J=12.8, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.48-1.33 (m, 2H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 404.3 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$, 404.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.86\text{min}$ 。

[1529] 实施例185

[1530] (R)-1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

[1531]



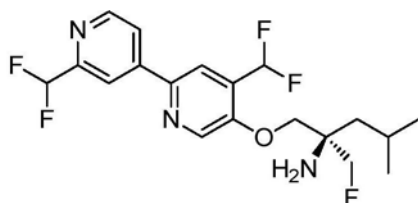
[1532] 如先前针对实施例179所述制备(但持续3h)以获得(R)-1-((2',6-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(10mg,28%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.80(d,J=5.1Hz,1H),8.41(d,J=8.8Hz,1H),8.33(s,1H),8.22(d,J=5.2Hz,1H),7.87(d,J=8.8Hz,1H),7.40-7.15(m,1H),6.99(d,J=54.9Hz,1H),4.44-4.23(m,2H),4.11-3.95(m,2H),1.90(dt,J=12.7,6.3Hz,1H),1.49-1.32(m,2H),0.96(d,J=6.7Hz,3H),0.93(d,J=6.6Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 404.3[(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₃F₅N₃O,404.2];

[1533] LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.87min。

[1534] 实施例186

[1535] (R)-1-((2',4-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

[1536]

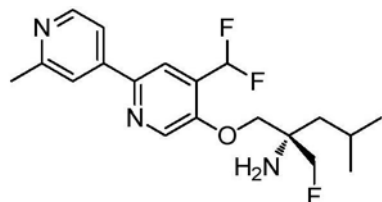


[1537] 如先前针对实施例179所述制备以获得(R)-1-((2',4-双(二氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(7.7mg,16%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.79(d,J=5.1Hz,1H),8.76(s,1H),8.37(s,1H),8.33(s,1H),8.26(d,J=5.3Hz,1H),7.35(t,J=53.8Hz,1H),7.05(t,J=54.8Hz,1H),4.45-4.24(m,2H),4.21-4.03(m,2H),1.90(p,J=6.4Hz,1H),1.50-1.33(m,2H),0.97(d,J=6.6Hz,3H),0.94(d,J=6.6Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 404.3[(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₃F₅N₃O,404.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.87min。

[1538] 实施例187

[1539] (S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺

[1540]

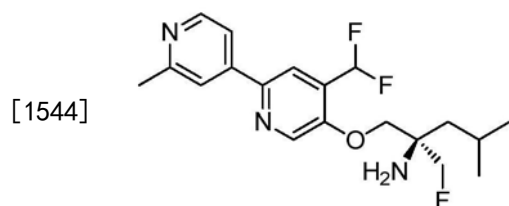


[1541] 如先前针对实施例179所述制备以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(16.8mg,50%):¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.71(s,1H),8.54(d,J=5.4Hz,1H),8.19(s,1H),7.94(s,1H),7.84(d,J=5.2Hz,1H),7.34(t,J=53.9Hz,1H),4.42-4.25(m,2H),4.18-4.03(m,2H),2.56(s,3H),1.90(dt,J=13.1,6.5Hz,1H),1.40(qd,J=14.3,5.7Hz,2H),0.96(d,J=6.6Hz,3H),0.94(d,J=6.7Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 368.3[(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₅F₃N₃O,368.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=

1.39min。

[1542] 实施例188

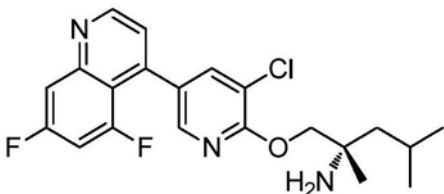
[1543] (R)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺



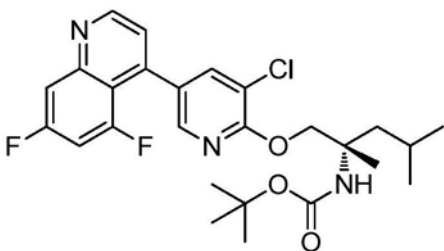
[1545] 如先前针对实施例179所述制备以获得(R)-1-((4-(二氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2-(氟甲基)-4-甲基戊-2-胺(20.5mg, 59%) : ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.54 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (t, $J=53.9\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.24 (m, 2H), 4.18-4.02 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.90 (dt, $J=12.9, 6.3\text{Hz}$, 1H), 1.40 (qd, $J=14.2, 5.8\text{Hz}$, 2H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 368.3 [$M+H$] $^+$, 计算值 $C_{19}H_{25}F_3N_3O$, 368.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.47\text{min}$ 。

[1546] 实施例189

[1547] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺



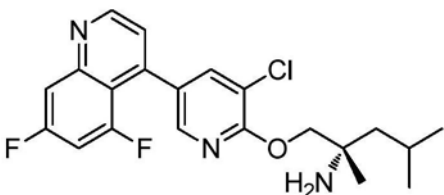
[1548]



[1549] 部分A: (S)-1-((3-氯-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1550] 如实施例179中所述制备。获得(S)-1-((3-氯-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(33.4mg, 48%)。LCMS (ESI) m/e 506.0 [$M+H$] $^+$, 计算值 $C_{26}H_{31}F_2N_3Cl_1O_3$, 506.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.48\text{min}$ 。

[1551]

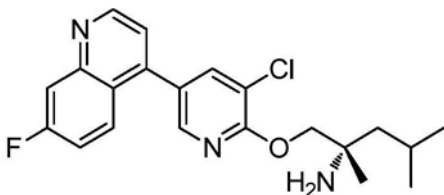


[1552] 部分B: (S)-N-(4-(4-((2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺

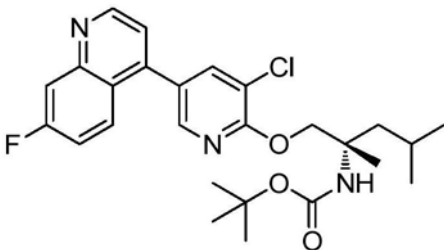
[1553] TFA脱保护如实施例32中所述进行。获得(S)-N-(4-(4-(2-氨基-4-甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)乙酰胺(27mg, 100%), 为无色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.33 (d, J=4.9Hz, 2H), 7.61 (dd, J=12.5, 2.2Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.32 (t, J=8.7Hz, 1H), 3.97 (dd, J=9.5, 4.9Hz, 1H), 3.90 (dd, J=9.5, 6.5Hz, 1H), 3.12 (dt, J=11.9, 5.4Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.81 (dq, J=13.0, 6.5Hz, 1H), 1.33 (ddd, J=13.5, 8.5, 5.0Hz, 1H), 1.26 (ddd, J=13.5, 8.5, 5.5Hz, 1H), 0.92 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.5Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 406.0 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₁H₂₃F₂N₃Cl₁O₁, 406.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.03min。

[1554] 实施例190

[1555] (S)-1-((3-氯-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



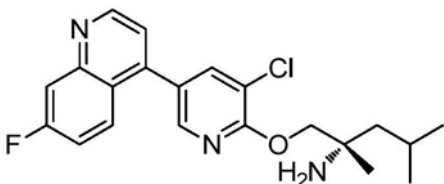
[1556]



[1557] 部分A: (S)-1-((3-氯-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1558] 中间体7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉如实施例131, 部分A中所述制备。Suzuki偶联如实施例131, 部分D中所述进行。获得(S)-1-((3-氯-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10.6mg, 76%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.97 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.91-7.80 (m, 3H), 7.37 (ddd, J=9.3, 8.0, 2.5Hz, 1H), 7.30 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.63 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.47 (d, J=10.5Hz, 1H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.68 (d, J=8.8Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.02 (m, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -109.18 (s, 1F)。LCMS (ESI) m/e 488.0 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₆H₃₂F₁N₃Cl₁O₃, 488.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.39min。

[1559]



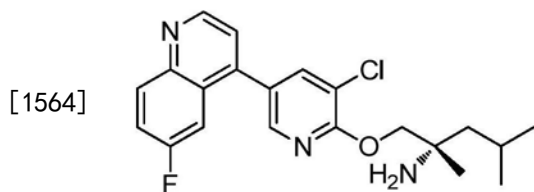
[1560] 部分B: (S)-1-((3-氯-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1561] TFA脱保护如实施例32中所述进行。获得(S)-1-((3-氯-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.4mg, 50%收率)。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 9.06-8.97 (m, 1H), 8.38-8.29 (m, 1H), 8.25-8.16 (m, 1H), 8.04-7.83 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 2H), 4.27-

4.13 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 3H), 1.03-0.91 (m, 6H)。LCMS (ESI) m/e 409.9 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₁H₂₃F₁N₃C₁O₁Na₁, 410.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.85min。

[1562] 实施例191

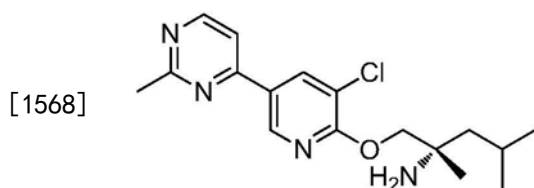
[1563] (S)-1-((3-氯-5-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1565] 如实施例190中所述制备以获得(S)-1-((3-氯-5-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.4mg, 0.024mmol, 50%收率(最终步骤)), 为无色固体。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ9.06-8.97 (m, 1H), 8.38-8.29 (m, 1H), 8.25-8.16 (m, 1H), 8.04-7.83 (m, 2H), 7.65-7.51 (m, 2H), 4.27-4.13 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.26-1.16 (m, 3H), 1.03-0.91 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 388.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₄FN₃C₁O, 388.2]; LC/MS保留时间(方法E): t_R=1.82min。

[1566] 实施例192

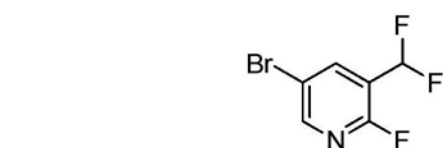
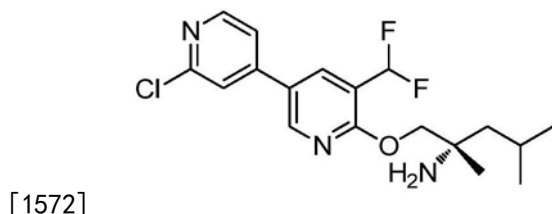
[1567] (S)-1-((3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1569] 如实施例59中所述制备以获得(S)-1-((3-氯-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺10.1mg, 0.030mmol, 51%收率(2步))。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.76 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.63 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.42 (dd, J=9.0, 5.3Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.92 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 318.1 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₇H₂₁N₃C₁O, 318.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.83min。

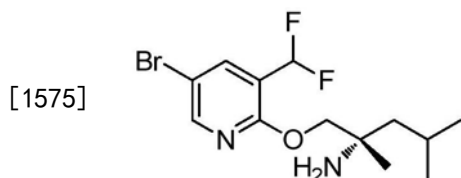
[1570] 实施例193

[1571] (S)-1-((2'-氯-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



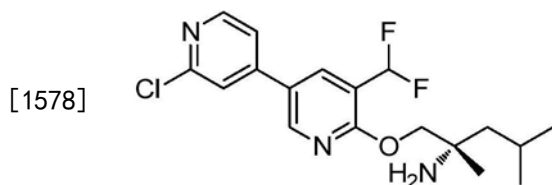
[1573] 部分A: 5-溴-3-(二氟甲基)-2-氟吡啶

[1574] 在0℃向5-溴-2-氟烟醛(0.8212g, 4.03mmol)于CH₂Cl₂(15mL)中的溶液中加入DAST(1.064mL, 8.05mmol)。将反应在0℃搅拌1h, 然后温热至室温。将搅拌持续3h。将反应倒入冰冷的1N NaOH溶液中。将有机层分离并将水层用DCM(2x)萃取。合并DCM层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩以得到粗制的5-溴-3-(二氟甲基)-2-氟吡啶(0.81g, 3.58mmol, 89%收率), 为棕色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.43-8.38(m, 1H), 8.18-8.13(m, 1H), 6.82(t, J=52.0Hz, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ-74.33(br. s., 1F), -115.87(s, 2F); LCMS(ESI) m/e 205.9[(M-F)⁺, 计算值C₆H₃BrNF₂, 205.9]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.88min。



[1576] 部分B: (S)-1-((5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1577] 在室温向于THF(5mL)中的(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(0.3359g, 2.56mmol)和5-溴-3-(二氟甲基)-2-氟吡啶(0.579g, 2.56mmol)中加入叔丁醇钾(3.07mL, 3.07mmol)。将反应在室温搅拌过夜。通过加入水将反应淬灭并将粗制的溶液用乙酸乙酯稀释。将乙酸乙酯层分离并用水(3x)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。将产物通过硅胶色谱法(用0-10%甲醇于CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化以获得(S)-1-((5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.63g, 0.923mmol, 73%收率), 为黄色液体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.31-8.27(m, 1H), 7.96-7.93(m, 1H), 6.97-6.64(m, 1H), 4.15(s, 2H), 1.85-1.74(m, 1H), 1.45(t, J=5.8Hz, 2H), 1.20(s, 3H), 0.98(m, 6H)。¹⁹F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ-117.61(s, 2F); LCMS(ESI) m/e 320.1[(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₃H₁₇BrNF₂O, 320.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.99min。

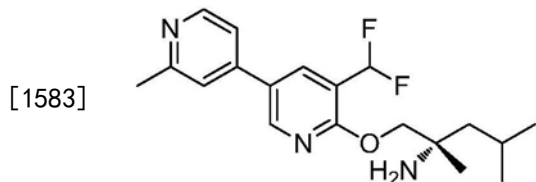


[1579] 部分C: (S)-1-((2'-氯-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1580] 将2N碳酸钠溶液(0.050mL, 0.099mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(2.022mg, 2.476μmol)、2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶(0.018g, 0.074mmol)和(S)-1-((5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.0167g, 0.050mmol)于二噁烷(0.8mL)中的混合物(脱气)在80℃加热2h。将反应通过硅藻土(Celite[®])过滤并通过反相制备型HPLC纯化。获得(S)-1-((2'-氯-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13.1mg, 0.035mmol, 72%收率), 为米色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.83(s, 1H), 8.48(d, J=5.1Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.84(d, J=4.8Hz, 1H), 7.27(t, J=55.0Hz, 1H), 4.22-4.14(m, 2H), 1.83-1.73(m, 1H), 1.48-1.37(m, 2H), 1.15(s, 3H), 0.91(m, 6H)。LCMS(ESI) m/e 353.1[(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₈H₂₀N₂ClF₂O, 353.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.96min。

[1581] 实施例194

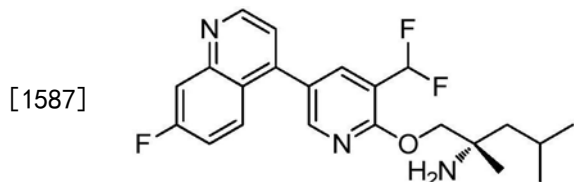
[1582] (S)-1-((5-(二氟甲基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1584] 如实施例193中所述制备以获得(S)-1-((5-(二氟甲基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.2mg,0.026mmol,45%收率(最终步骤)),为无色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.76(s,1H),8.50(d,J=5.2Hz,1H),8.33(s,1H),7.66(s,1H),7.57(d,J=4.9Hz,1H),7.45-7.11(m,1H),4.24-4.11(m,2H),2.53(s,3H),1.82-1.72(m,1H),1.44(qd,J=13.9,5.5Hz,2H),1.16(s,3H),0.92(d,J=6.7Hz,3H),0.89(d,J=6.4Hz,3H)没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 350.0[(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₆F₂N₃O,350.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=2.62min。

[1585] 实施例195

[1586] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

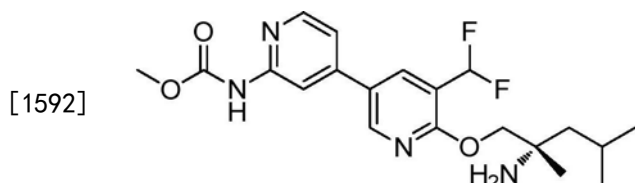


[1588] 部分A:(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1589] 中间体7-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉如实施例131,部分A中所述制备。最终产物如实施例193中所述制备以获得(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13.9mg,0.034mmol,34%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.00(d,J=4.4Hz,1H),8.51(s,1H),8.15(s,1H),7.97-7.85(m,2H),7.59(td,J=8.8,2.6Hz,1H),7.56(d,J=4.4Hz,1H),7.28(t,J=55.0Hz,1H),4.18(s,2H),1.86-1.76(m,1H),1.48-1.36(m,2H),1.15(s,3H),0.94(m,6H);LCMS(ESI)m/e 387.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₂₂H₂₂N₂F₃O,387.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.86min。

[1590] 实施例196

[1591] (S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

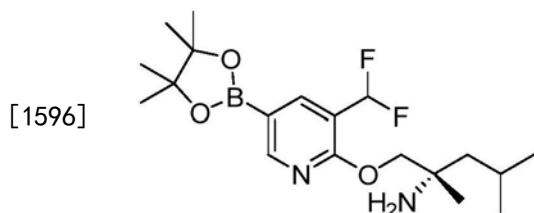


[1593] 如实施例193中所述制备。获得(S)-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(二

氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(8.0mg,0.018mmol,40%收率)。¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ8.56 (br.s.,1H),8.34 (d,J=4.8Hz,1H),8.24 (br.s.,1H),8.13 (br.s.,2H),7.19 (d,J=3.8Hz,1H),7.11-6.73 (m,1H),4.26 (br.s.,2H),3.85 (s,3H),1.77 (m,1H),1.50 (br.s.,2H),1.25 (br.s.,3H),1.00 (t,J=7.4Hz,6H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS (ESI) m/e 431.1 [(M+Na)⁺,计算值C₂₀H₂₆N₄F₂O₃Na,431.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.78min。

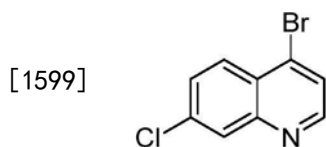
[1594] 实施例197

[1595] (S)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



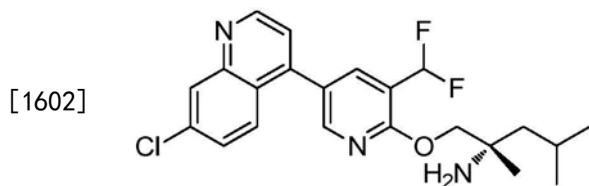
[1597] 部分A:(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1598] 将乙酸钾(0.018g,0.181mmol)、(S)-1-((5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.0204g,0.060mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(0.023g,0.091mmol)于1,4-二噁烷(0.55mL)中的混合物用氮气净化10min。将PdCl₂(dppf)(1.328mg,1.815μmol)加入至反应混合物中,然后将反应在80℃加热2h。将粗制的反应混合物减压浓缩并原样使用。



[1600] 部分B:4-溴-7-氯喹啉

[1601] 在室温向20mL微波管中加入4,7-二氯喹啉(0.3315g,1.674mmol)和丙腈(3mL),随后加入TMS-Br(0.434mL,3.35mmol)。沉淀形成。将管密封并加热至100℃保持12h。将反应冷却至室温。将粗制的混合物倒入至冰冷的NaOH(1N,3mL)中并将管用水冲洗。将水层用乙醚(3x5 mL)萃取。合并乙醚层,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩以得到4-溴-7-氯喹啉(300mg,1.126mmol,67%收率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.70 (d,J=4.6Hz,1H),8.17 (d,J=8.8Hz,1H),8.14 (d,J=2.0Hz,1H),7.73 (d,J=4.6Hz,1H),7.63 (dd,J=9.0,2.0Hz,1H);LCMS (ESI) m/e 241.9 [(M+H)⁺,计算值C₉H₅BrClN,241.9]。



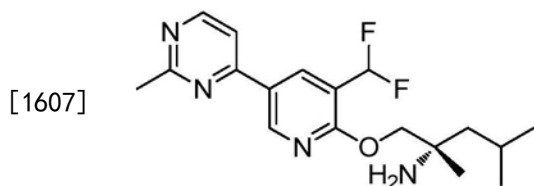
[1603] 部分C:(S)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1604] 4-溴-7-氯喹啉(13.34mg,0.055mmol)和(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(21.13mg, 0.055mmol)之间的Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(7.8mg, 0.019mmol, 34%收率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.02(d, J=4.6Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.20(d, J=1.8Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.88(d, J=9.2Hz, 1H), 7.69(dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 7.61(d, J=4.3Hz, 1H), 7.29(t, J=55.0Hz, 1H), 4.22-4.16(m, 2H), 1.83(dt, J=12.5, 6.3Hz, 1H), 1.49-1.38(m, 2H), 1.17(s, 3H), 0.97-0.92(m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 442.0[(M+Na)⁺, 计算值C₂₂H₂₄ClN₃F₂O₂Na, 442.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.09min。

[1605] 实施例198

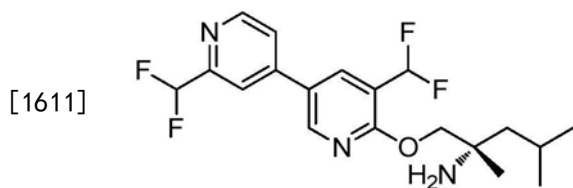
[1606] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1608] 中间体(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺如实施例197,部分A中所述制备。Suzuki反应如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(7.7mg, 0.036mmol, 37%收率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.13(s, 1H), 8.78(d, J=5.2Hz, 1H), 8.69(s, 1H), 7.99(d, J=5.2Hz, 1H), 7.29(t, J=55.0Hz, 1H), 4.19(d, J=1.8Hz, 2H), 2.70(s, 3H), 1.85-1.76(m, 1H), 1.46-1.36(m, 2H), 1.14(s, 3H), 0.92(m, 6H);LCMS(ESI)m/e 334.1[(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₈H₂₂N₃F₂O, 334.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.91min。

[1609] 实施例199

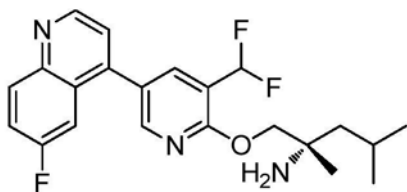
[1610] (S)-1-((2',5-双(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



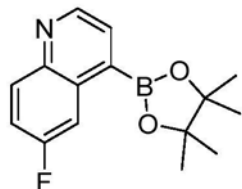
[1612] 中间体(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺如实施例197,部分A中所述制备。Suzuki反应如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((2',5-双(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.2mg, 0.023mmol, 39%收率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.86(s, 1H), 8.77(d, J=5.2Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.00(d, J=4.6Hz, 1H), 7.26(t, J=55.0Hz, 1H), 7.02(t, J=55.0Hz, 1H), 4.18(d, J=1.8Hz, 2H), 1.85-1.75(m, 1H), 1.48-1.36(m, 2H), 1.15(s, 3H), 0.94(d, J=6.7Hz, 3H), 0.92(d, J=6.7Hz, 3H), 没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 369.1[(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₉H₂₁N₂F₄O, 369.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.91min。

[1613] 实施例200

[1614] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

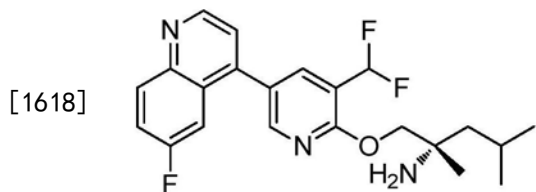


[1615]



[1616] 部分A:6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

[1617] 将乙酸钾(0.060g,0.610mmol)、4-溴-7-氟喹啉(0.046g,0.203mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(0.062g,0.244mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物用氮气净化10min。加入PdCl₂(dppf)(4.47mg,6.10μmol)并将反应在80℃加热5小时。将反应冷却至室温并原样使用(假定定量收率)。



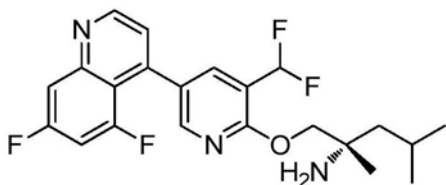
[1619] 部分B:(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1620] 将碳酸钠(0.171ml,0.342mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(6.98mg,8.55μmol)、(S)-1-((5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.0272g,0.081mmol)和6-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉(0.047g,0.171mmol)于1,4-二噁烷(0.8ml)中的混合物(脱气)在80℃加热2h。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤。将滤液减压浓缩。将残余物通过反相HPLC(XBridge C18柱,流动相:乙腈,水,10-mM乙酸铵)纯化以获得(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(27.2mg,0.067mmol,39%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.97(d,J=4.4Hz,1H),8.52(s,1H),8.22(dd,J=9.2,5.9Hz,1H),8.16(s,1H),7.81-7.72(m,1H),7.61(d,J=4.4Hz,1H),7.51(dd,J=10.1,2.8Hz,1H),7.28(t,J=55.0Hz,1H),4.19(s,2H),1.86-1.77(m,1H),1.49-1.37(m,2H),1.16(s,3H),0.94(m,6H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 426.2[(M+Na)⁺,计算值C₂₂H₂₄N₃F₃O₃Na,426.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.93min。

[1621] 实施例201

[1622] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1623]



[1624] 将中间体(S)-1-((3-氯-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯如实施例189中所述制备。Suzuki反应如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13.0mg,0.031mmol,37%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.02(d,J=4.4Hz,1H),8.43(s,1H),8.10(br.s.,1H),7.80(d,J=8.4Hz,1H),7.63-7.55(m,1H),7.51(d,J=4.4Hz,1H),7.25(t,J=55.0Hz,1H),4.16(s,2H),1.81(dt,J=12.5,6.2Hz,1H),1.41(t,J=6.4Hz,2H),1.14(s,3H),0.93(m,6H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 405.7[(M-NH₂)⁺,计算值C₂₂H₂₁N₂F₄O,405.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.02min。

[1625] 实施例202

[1626] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1627]

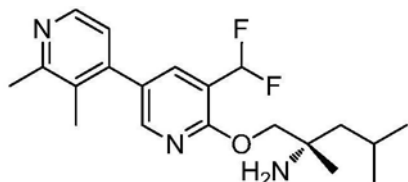


[1628] 如实施例193中所述制备。获得(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(25.3mg,0.055mmol,37%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.14(d,J=4.4Hz,1H),8.56(s,1H),8.48(s,1H),8.20(s,1H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),7.92(d,J=8.8Hz,1H),7.75(d,J=4.4Hz,1H),7.29(t,J=55.0Hz,1H),4.20(s,2H),1.87-1.79(m,1H),1.49-1.38(m,2H),1.16(s,3H),0.95(m,6H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 437.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₂₃H₂₂N₂F₅O,437.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.13min。

[1629] 实施例203

[1630] (S)-1-((5-(二氟甲基)-2',3'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1631]

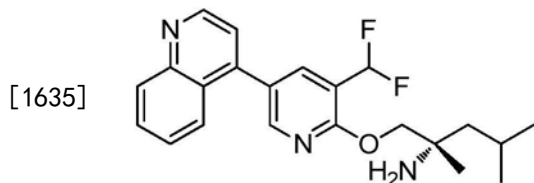


[1632] 如实施例193中所述制备。获得(S)-1-((5-(二氟甲基)-2',3'-二甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(20.4mg,0.056mmol,26%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.32(d,J=4.0Hz,2H),7.95(s,1H),7.38-7.11(m,2H),4.15(s,2H),2.52(br.s.,3H),2.17(s,3H),1.84-1.75(m,1H),1.42(dd,J=10.5,5.3Hz,2H),1.15(s,3H),0.93(m,6H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 347.1[(M-NH₂)⁺,计算值

$C_{20}H_{25}N_2F_2O$, 347.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.48\text{min}$ 。

[1633] 实施例204

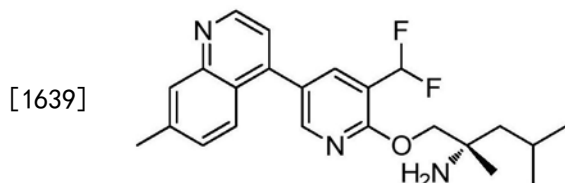
[1634] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1636] Suzuki反应如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(17.4mg, 0.045mmol, 66%收率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.57 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 2H), 8.21 (br. s., 1H), 8.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.89 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.70 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.40 (m, 1H), 4.64-4.39 (m, 2H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.65 (dd, $J=13.7, 4.6\text{Hz}$, 1H), 1.42 (s, 3H), 0.97 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.93 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H); LCMS (ESI) m/e 386.1 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $C_{22}H_{26}N_3F_2O$, 386.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.68\text{min}$ 。

[1637] 实施例205

[1638] (S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-甲基喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

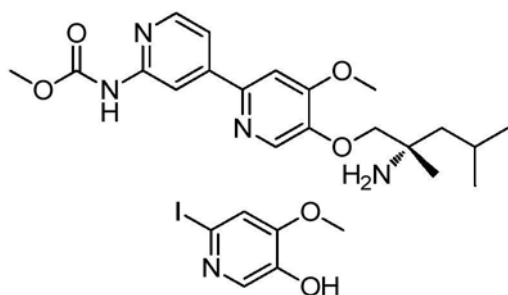


[1640] 将2N碳酸钠溶液(0.146mL, 0.291mmol)、(S)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.0611g, 0.146mmol)(实施例197)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(0.018g, 0.146mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钪(II)二氯甲烷络合物(5.94mg, 7.28 μmol)于二噁烷(1mL)中的混合物(脱气)在110 $^{\circ}\text{C}$ 加热3h。将反应用乙酸乙酯稀释并用水洗涤三次。分离乙酸乙酯层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将产物通过反相制备型HPLC纯化以获得(S)-1-((3-(二氟甲基)-5-(7-甲基喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.1mg, 2.5 μmol , 2%收率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.32 (t, $J=55.0\text{Hz}$, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.95 (m, 6H)。(NMR水抑制也抑制了 OCH_2 醚信号); LCMS (ESI) m/e 400.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$], 计算值 $C_{23}H_{28}N_3F_2O$, 400.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.72\text{min}$ 。

[1641] 实施例206

[1642] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

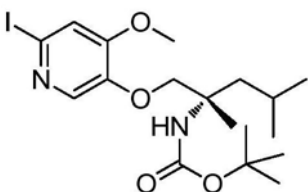
[1643]



[1644] 部分A:6-碘-4-甲氧基吡啶-3-醇

[1645] 在-78℃将n-BuLi (0.319mL, 0.797mmol) 加入至二乙基氨基甲酸2,6-二碘-4-甲氧基吡啶-3-酯 (0.316g, 0.664mmol) (Ref: J. Org. Chem. 2002, 67, 3272-3276) 的THF (4mL) 溶液中。在-78℃搅拌20min后, 通过加入NH₄Cl (饱和) 将反应淬灭。将反应温热至室温并搅拌另外30min。减压除去挥发物并将粗制物在乙酸乙酯和水之间分配。分离乙酸乙酯层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法 (用0-25% 乙酸乙酯于己烷中的溶液洗脱) 纯化以得到6-碘-4-甲氧基吡啶-3-醇 (0.033g, 0.131mmol, 20% 收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 没有观察到一个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 251.9 [(M+H)⁺, 计算值C₆H₇INO₂, 252.0]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R = 0.85min。

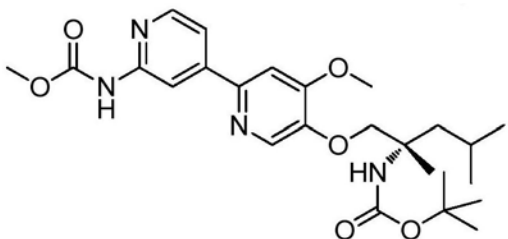
[1646]



[1647] 部分B: (S) - (1 - ((6-碘-4-甲氧基吡啶-3-基) 氧基) - 2, 4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

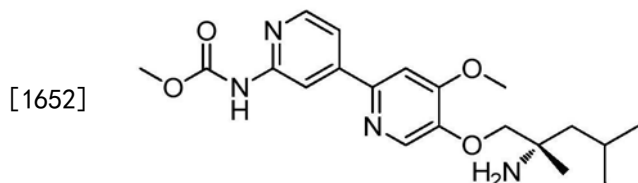
[1648] 如实施例53, 部分A所述制备。将粗制物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 465.0 [(M+H)⁺, 计算值C₁₈H₃₀IN₂O₄, 465.1]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R = 2.24min。

[1649]



[1650] 部分C: Boc保护的 (S) - (5 - ((2-氨基-2, 4-二甲基戊基) 氧基) - 4-甲氧基 - [2, 4'-联吡啶] - 2'-基) 氨基甲酸甲酯

[1651] Suzuki反应如实施例193中所述进行。获得Boc保护的 (S) - (5 - ((2-氨基-2, 4-二甲基戊基) 氧基) - 4-甲氧基 - [2, 4'-联吡啶] - 2'-基) 氨基甲酸甲酯 (2.3mg, 4.71μmol, 22% 收率 (2步))。LCMS (ESI) m/e 489.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₅H₃₇N₄O₆, 489.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R = 2.14min。

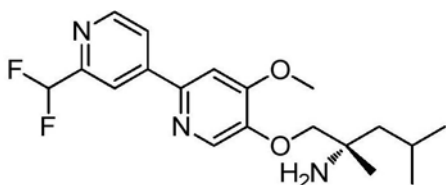


[1653] 部分D: (S)-5-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯

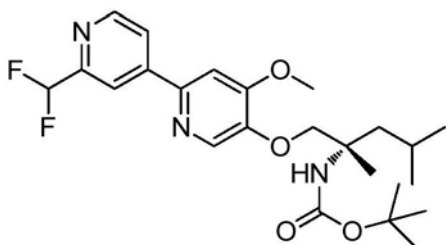
[1654] TFA脱保护如实施例32中所述进行。获得(S)-5-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(1.2mg, 3.09 μ mol, 66%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.69 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.41 (br. s., 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.39 (dd, J=9.0, 5.7Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.93 (m, 6H), 没有观察到一个可交换的质子。LCMS (ESI) m/e 389.3 [(M+H)⁺, 计算值C₂₀H₂₉N₄O₄, 389.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.56min。

[1655] 实施例207

[1656] (S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

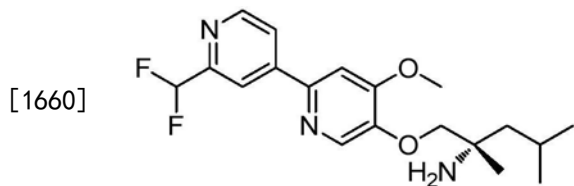


[1657]



[1658] 部分A: (S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1659] Suzuki反应如实施例193中所述进行以获得(S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12.9mg, 0.028mmol, 13%收率)。LCMS (ESI) m/e 466.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₄H₃₄F₂N₃O₄, 466.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.65min。

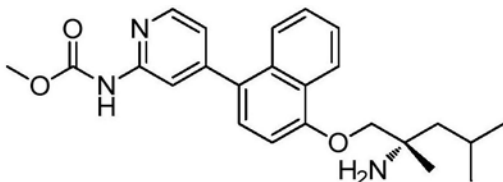


[1661] 部分B: (S)-1-((2'-(二氟甲基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

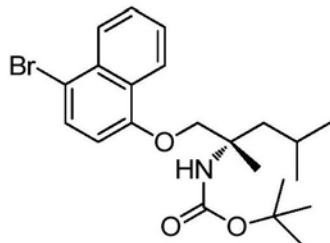
[1662] TFA脱保护如实施例32中所述进行。获得(S)-1-((2'-((二氟甲基)-4-甲氧基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)胺(5.0mg, 0.014mmol, 53%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.78 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.26 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.03 (t, J=1.0Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.56-1.42 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.94 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子。LCMS (ESI) m/e 366.2 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₆F₂N₃O₂, 366.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.70min。

[1663] 实施例208

[1664] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)萘-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

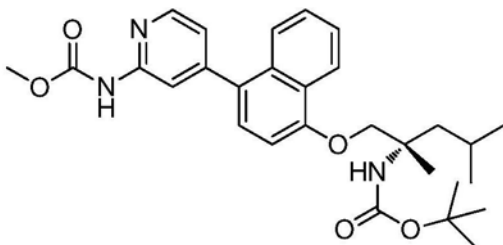


[1665]



[1666] 部分A: (S)-1-((4-溴萘-1-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1667] 将碳酸钾(0.124g, 0.897mmol)、(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(0.132g, 0.448mmol)和4-溴萘-1-醇(0.1g, 0.448mmol)于DMF(1mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应用乙酸乙酯稀释并用NaOH(1N)洗涤一次,随后用水洗涤2次。分离乙酸乙酯层,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0至5%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-1-((4-溴萘-1-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(37mg, 0.085mmol, 19%收率),为黄色油。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.29 (dd, J=7.8, 0.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.67-7.35 (m, 3H), 6.73 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.28 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.13 (d, J=9.0Hz, 1H), 1.86 (d, J=6.5Hz, 2H), 1.69 (dd, J=13.9, 5.1Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.42-1.38 (m, 9H), 1.01 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 458.1, 460.1 Br模式 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₂H₃₀BrNNaO₃, 458.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.60min。



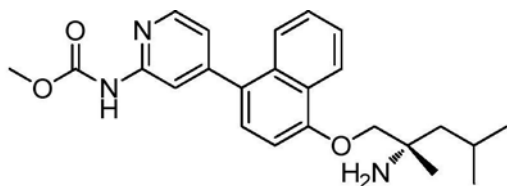
[1668]

[1669] 部分B: Boc保护的(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)萘-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[1670] 将碳酸钠(0.034ml, 0.069mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II)二氯甲烷络合物(1.965mg, 2.406μmol)、(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(0.013g,

0.069mmol) 和 (S)-1-((4-溴萘-1-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.015g, 0.034mmol) 于 1,4-二噁烷 (0.3mL) 中的混合物 (脱气) 在 80°C 加热 2h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水 (3X) 洗涤。将乙酸乙酯层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (0 至 25% 乙酸乙酯于己烷中的溶液) 纯化以获得 Boc 保护的 (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)萘-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (12.0mg, 0.024mmol, 69% 收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.37 (d, J=5.8Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.15 (dd, J=5.1, 1.4Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.33 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.73 (br. s., 2H), 1.42 (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 1.03 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子。LCMS (ESI) m/e 508.2 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₉H₃₈N₃O₅, 508.3]; LC/MS 保留时间 (方法 B): t_R=2.30min。

[1671]



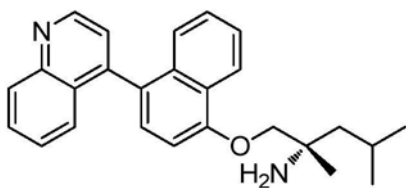
[1672] 部分 C: (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)萘-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[1673] TFA 脱保护如实施例 32 中所述进行。获得 (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)萘-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (9.2mg, 0.022mmol, 95% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.37 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.59 (t, J=8.4Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.16 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.1Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.86 (d, J=6.6Hz, 1H), 1.54 (dd, J=9.7, 5.7Hz, 2H), 1.25 (s, 3H), 0.94 (m, 6H), 没有观察到三个可交换的质子。LCMS (ESI) m/e 408.2 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₄H₃₀N₃O₃, 408.2]; LC/MS 保留时间 (方法 B): t_R=1.78min。

[1674] 实施例 209

[1675] (S)-2,4-二甲基-1-((4-(喹啉-4-基)萘-1-基)氧基)戊-2-胺

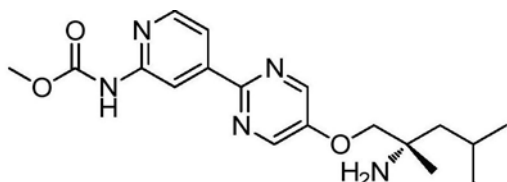
[1676]



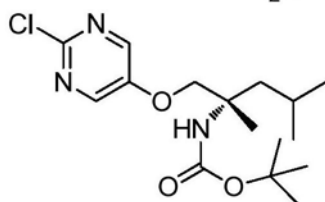
[1677] 如实施例 208 中所述制备。获得 (S)-2,4-二甲基-1-((4-(喹啉-4-基)萘-1-基)氧基)戊-2-胺 (6.3mg, 0.016mmol, 98% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.44 (d, J=6.2Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.78 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.52 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.01-0.94 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 385.2 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₆H₂₉N₂O, 385.2]; LC/MS 保留时间 (方法 B): t_R=1.70min。

[1678] 实施例 210

[1679] (S)-4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)咪啶-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

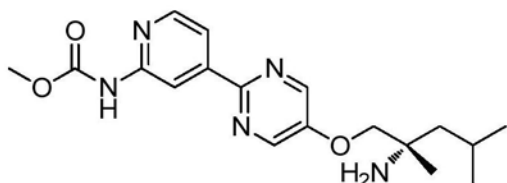


[1680]



[1681] 部分A: (S)-1-((2-氯嘧啶-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[1682] 如实施例53,部分A中所述制备。获得(S)-1-((2-氯嘧啶-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(25.0mg,0.073mmol,49%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.32(s,2H),4.50(s,1H),4.30(d,J=8.5Hz,1H),4.06(d,J=8.8Hz,1H),1.93-1.74(m,2H),1.44(dd,J=13.9,4.9Hz,1H),1.39(s,9H),1.36(s,3H),0.99(dd,J=6.5,4.5Hz,6H)。



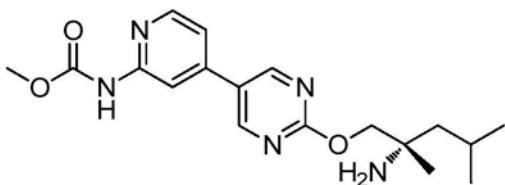
[1683]

[1684] 部分B: (S)-4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯

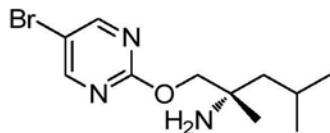
[1685] 将2N碳酸钠溶液(0.073mL,0.145mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(2.97mg,3.64 μ mol)、(S)-1-((2-氯嘧啶-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯和(2-((甲氧基羰基)氨基)吡啶-4-基)硼酸(0.025g,0.128mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物(脱气)在120℃加热4h。将反应用乙酸乙酯稀释并用水洗涤三次。将乙酸乙酯层干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。在室温将粗制物用DCM(3mL)稀释并加入TFA(2mL,26.0mmol)。将混合物在室温搅拌0.5h。减压除去溶剂并将粗品通过反相制备型HPLC纯化。获得(S)-4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)嘧啶-2-基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯(1.9mg,5.07 μ mol,7%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.76(s,1H),8.73(s,2H),8.39(d,J=5.5Hz,1H),7.86(d,J=5.1Hz,1H),3.96(s,2H),3.71(s,3H),1.86-1.78(m,1H),1.46-1.36(m,2H),1.15(s,3H),0.94(m,6H),没有观察到三个可交换的质子。LCMS(ESI)m/e 360.1[(M+H)⁺,计算值C₁₈H₂₆N₅O₃,360.4];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.55min。

[1686] 实施例211

[1687] (S)-4-(2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)嘧啶-5-基)吡啶-2-基氨基甲酸甲酯

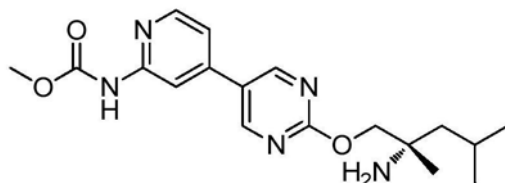


[1688]



[1689] 部分A: (S)-1-((5-溴咪唑-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1690] 在室温将叔丁醇钾(0.242mL,0.242mmol)加入至(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(0.0265g,0.202mmol)于THF(0.8mL)中的溶液中。5min后,将5-溴-2-氯咪唑(0.047g,0.242mmol)加入至反应混合物中。将反应在室温搅拌过夜。通过加入水将反应淬灭。减压除去挥发物。将残余物用乙酸乙酯和水稀释。将乙酸乙酯层分离并将水层用乙酸乙酯萃取。合并乙酸乙酯层,干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(用0至10%的甲醇于DCM中的溶液洗脱)纯化。获得(S)-1-((5-溴咪唑-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.014g,0.050mmol,25%收率)。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.53(s,2H),4.11(d,J=2.8Hz,2H),1.87-1.75(m,1H),1.66-1.56(m,2H),1.48(dd,J=5.6,3.9Hz,2H),1.22(s,3H),0.98(m,6H)。LCMS(ESI)m/e 310.1[$(\text{M}+\text{Na})^+$,计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{ONa}$,310.1];LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.67\text{min}$ 。



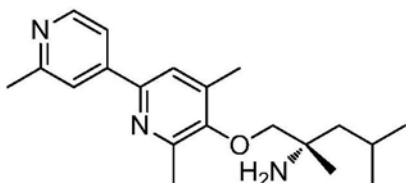
[1691]

[1692] 部分B: (S)-4-(2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)咪唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[1693] Suzuki反应如实施例193中所述进行。获得(S)-4-(2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)咪唑-5-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(8.4mg,0.023mmol,47%收率)。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.60(s,2H),8.49(s,1H),8.31(dd,J=5.3,0.5Hz,1H),8.18(s,1H),7.11(dd,J=5.4,1.6Hz,1H),3.85(s,3H),3.84-3.69(m,2H),2.00-1.92(m,1H),1.91-1.78(m,1H),1.56(dd,J=14.3,5.0Hz,1H),1.36(s,3H),1.02(d,J=6.5Hz,3H),0.92(d,J=6.5Hz,3H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 359.9[$(\text{M}+\text{H})^+$,计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3$,360.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.76\text{min}$ 。

[1694] 实施例212

[1695] (S)-2,4-二甲基-1-((2',4,6-三甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺

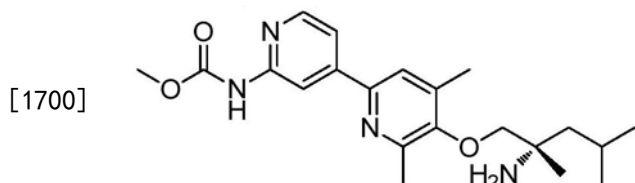


[1696]

[1697] Suzuki反应如实施例193中所述进行。获得(S)-2,4-二甲基-1-((2',4,6-三甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺(10.3mg,0.031mmol,57%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.57(d,J=5.3Hz,1H),7.75(s,1H),7.62(dd,J=5.1,1.4Hz,1H),7.46(s,1H),3.66-3.55(m,2H),2.64(s,3H),2.60(s,3H),2.39(s,3H),2.08(br.s,2H);1.88(tt,J=12.7,6.4Hz,1H),1.54(d,J=5.8Hz,2H),1.34(s,3H),1.04(d,J=6.5Hz,3H),1.02(d,J=6.8Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 328.1[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₃₀N₃O,328.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.44min。

[1698] 实施例213

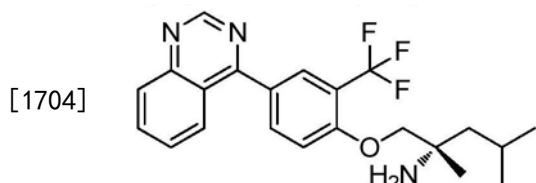
[1699] (S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4,6-二甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



[1701] Suzuki反应如实施例193中所述进行。获得(S)-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4,6-二甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(8.0mg,0.021mmol,38%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.52(br.s,2H),8.33-8.17(m,1H),7.68(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),7.53(s,1H),3.85(s,3H),3.65-3.52(m,2H),2.60(s,3H),2.56(br.s,2H),2.38(s,3H),1.88(dquin,J=12.7,6.4Hz,1H),1.54(d,J=5.3Hz,2H),1.34(s,3H),1.04(d,J=6.8Hz,3H),1.02(d,J=6.5Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 387.1[(M+H)⁺,计算值C₂₁H₃₁N₄O₃,387.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.54min。

[1702] 实施例214

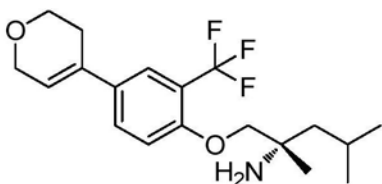
[1703] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



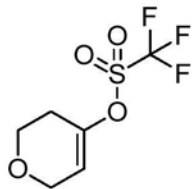
[1705] 如实施例19中所述制备。获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(8.5mg,0.020mmol,19%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.34(s,1H),8.17-8.03(m,5H),7.79(t,J=7.5Hz,1H),7.47(d,J=8.4Hz,1H),3.94(d,J=7.3Hz,2H),1.85-1.76(m,1H),1.43(m,2H),1.16(s,3H),0.97-0.89(m,6H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 404.2[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O,404.4];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.01min。

[1706] 实施例215

[1707] (S)-1-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

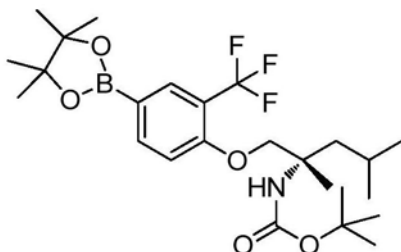


[1708]



[1709] 部分A:三氟甲磺酸3,6-二氢-2H-吡喃-4-酯

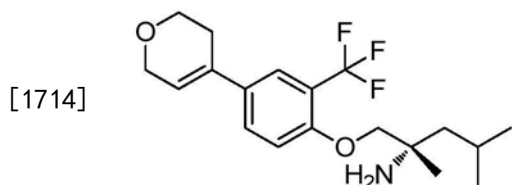
[1710] 在-78℃将KHMDs (6.66mL, 3.33mmol) 加入至二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(0.2224g, 2.221mmol) 和1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(0.952g, 2.67mmol) 的THF (7mL) 溶液中。将反应搅拌30min。将反应用乙醚稀释并用水(3X) 洗涤。分离乙醚层,干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。将粗制物未经进一步纯化地使用。



[1711]

[1712] 部分B: (S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1713] 将(S)-(1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(6.5g, 14.31mmol)、双(频那醇合)二硼(7.27g, 28.6mmol)、乙酸钾(4.21g, 42.9mmol) 于1,4-二噁烷(100mL) 中的溶液用氩气净化5min。在氩气下将PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(1.168g, 1.431mmol) 加入至反应混合物中并在84℃加热14h。将反应混合物通过celite过滤并将celite床用乙酸乙酯(200mL) 洗涤。将有机层用水(100mL) 洗涤。将水层用乙酸乙酯(2X100 mL) 再萃取。收集有机层,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩,这得到粗制的(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。将粗产物溶解于50mL DCM中,吸附在硅胶(60-120) 上,硅胶色谱法(0-15%乙酸乙酯/己烷) 纯化以得到(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(6.01g, 11.99mmol, 84%收率), 为米色半固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.87-7.90 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.40Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.07-4.25 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.45-1.50 (m, 1H), 1.26-1.35 (m, 9H), 1.08-1.20 (m, 12H), 0.82-0.91 (m, 6H) ppm。

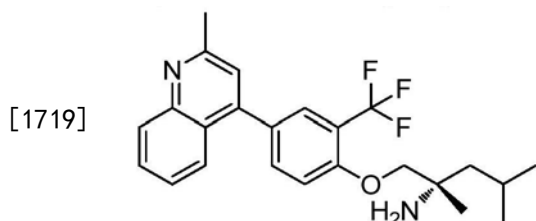


[1715] 部分C: (S)-1-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1716] 将2N碳酸钠溶液(0.106mL,0.212mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钡(II)二氯甲烷络合物(6.06mg,7.42 μ mol)、三氟甲磺酸3,6-二氢-2H-吡喃-4-酯(98mg,0.424mmol)和(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(53.1mg,0.106mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物(脱气)在120 $^{\circ}$ C加热5h。将反应用乙酸乙酯稀释并用水洗涤三次。将乙酸乙酯层干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。在室温将残余物用DCM(3mL)稀释并加入TFA(2mL,26.0mmol)。将反应在室温搅拌0.5h。减压除去溶剂并将残余物通过反相制备型HPLC纯化以得到(S)-1-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(2.7mg,0.213mmol,7%收率(经三步))。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.61(s,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),6.24(m,1H),4.21(d,J=2.6Hz,2H),3.83-3.79(m,4H),2.42(br.s.,2H),1.80-1.72(m,1H),1.42-1.37(m,2H),1.12(s,3H),0.89(m,6H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 358.3[$(\text{M}+\text{H})^+$,计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_2$,358.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=1.99\text{min}$ 。

[1717] 实施例216

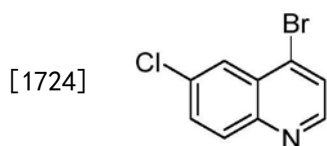
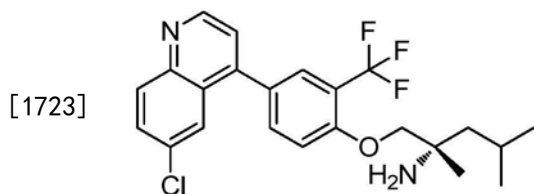
[1718] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



[1720] 将2N碳酸钠溶液(0.157mL 0.314mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钡(II)二氯甲烷络合物(8.97mg,10.99 μ mol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.079g,0.157mmol)(在实施例215,部分B中制备)和4-氯-2-甲基喹啉(0.05mL,0.248mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物(脱气)在120 $^{\circ}$ C加热5h。将反应用乙酸乙酯稀释并用水洗涤三次。将乙酸乙酯层干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。在室温将残余物用DCM(3mL)稀释并加入TFA(2mL,26.0mmol)。将反应在室温搅拌0.5h。减压除去溶剂并将该物质通过反相HPLC/MS纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(14.8mg,0.035mmol,22%收率)。 ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ 8.02(d,J=8.4Hz,1H),7.83-7.73(m,4H),7.55(t,J=7.5Hz,1H),7.44-7.41(m,2H),3.94-3.87(m,2H),3.47(br.s.,2H),2.70(s,3H),1.87-1.79(m,1H),1.42(d,J=5.5Hz,2H),1.15(s,3H),0.95(d,J=2.9Hz,3H),0.93(d,J=2.9Hz,3H);LCMS(ESI)m/e 417.3[$(\text{M}+\text{H})^+$,计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$,417.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_{\text{R}}=2.26\text{min}$ 。

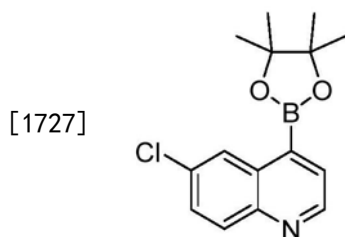
[1721] 实施例217

[1722] (S)-1-(4-(6-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



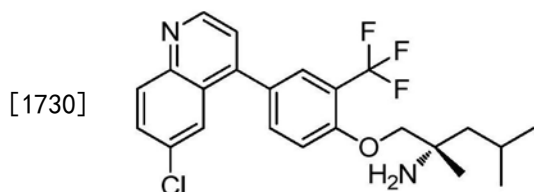
[1725] 部分A:4-溴-6-氯喹啉

[1726] 在室温向20mL微波管中加入4,7-二氯喹啉(0.3315g,1.674mmol)和丙腈(3mL),随后加入TMS-Br(0.434mL,3.35mmol)。形成沉淀。将管密封并加热至100℃保持16h。将反应混合物冷却至室温,然后倒入冰冷的NaOH(1N,3mL)中并将管用冲洗。将水层用乙醚(3x5mL)萃取。合并乙醚层,干燥(Na2SO4),过滤并浓缩以得到粗产物,为黄色固体。将该物质通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得4-溴-6-氯喹啉(300mg,1.126mmol,67%收率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.70(d,J=4.6Hz,1H),8.17(d,J=8.8Hz,1H),8.14(d,J=2.0Hz,1H),7.73(d,J=4.6Hz,1H),7.63(dd,J=9.0,2.0Hz,1H)。



[1728] 部分B:6-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

[1729] 将乙酸钾(0.136g,1.382mmol)、4-溴-7-氯喹啉(0.1117g,0.461mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(0.140g,0.553mmol)于1,4-二噁烷(0.5mL)中的混合物用氮气净化10min。在室温将PdCl2(dppf)(10.11mg,0.014mmol)加入至反应混合物中并将反应在80℃加热5h。将反应冷却至室温并未经纯化地使用(假定定量收率)。LCMS(ESI)m/e 290.1[(M+H)⁺,计算值C₁₅H₁₈Bc₁N₂O₂,290.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.17min。



[1731] 部分C:(S)-1-(4-(6-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1732] 如实施例19所述制备。获得(S)-1-(4-(6-氯喹啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(3.9mg,8.66μmol,7%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.98(d,J=4.4Hz,1H),8.16(d,J=8.8Hz,1H),7.85(dd,J=9.0,2.4Hz,2H),7.79(d,J=2.6Hz,2H),7.59(d,J=4.4Hz,1H),7.45(d,J=8.8Hz,1H),3.97-3.89(m,2H),1.83(dt,J=12.7,

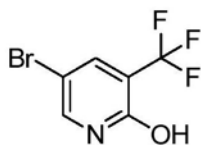
6.1Hz, 1H), 1.43 (d, J=4.8Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 419.9 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₂₃H₂₂ClF₃NO, 420.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.07min。

[1733] 实施例218

[1734] (S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

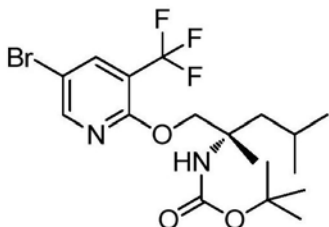


[1735]



[1736] 部分A: 5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-醇

[1737] 在室温将NBS (2.334g, 13.11mmol) 分批加入至3-(三氟甲基)吡啶-2-醇 (1.6449g, 10.09mmol) 于THF (15mL) 中的溶液中。将反应在室温搅拌过周末。将反应用乙酸乙酯稀释并用水洗涤三次。分离乙酸乙酯层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩以得到粗制的5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-醇 (2.12g, 6.57mmol, 65% 收率), 为黄色固体。该物质未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 241.8 [(M+H)⁺, 计算值C₆H₄BrF₃NO, 241.9]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.57min。



[1738]

[1739] 部分B: (S)-1-((5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1740] 将碳酸钾 (0.113g, 0.814mmol)、(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物 (0.1593g, 0.543mmol) 和5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-醇 (0.197g, 0.814mmol) 于DMF (2mL) 中的混合物在80°C 加热过夜。将反应用乙酸乙酯稀释并用水洗涤三次。分离乙酸乙酯层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(用0至10% 的乙酸乙酯于己烷中的溶液洗脱) 纯化以得到(S)-1-((5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.059g, 0.111mmol, 20% 收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.34 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.5Hz, 1H), 4.59-4.52 (m, 2H), 4.39 (d, J=10.3Hz, 1H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.54 (d, J=8.8Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 0.97 (m, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -64.11 (s, 3F)。LCMS (ESI) m/e 476.9 [(M+Na)⁺, 计算值C₁₈H₂₆BrF₃N₂O₃Na, 477.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.54min。

[1741]



[1742] 部分C: (S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1743] 如实施例193中所述制备。获得(S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(26.0mg, 0.048mmol, 80%收率)。LCMS (ESI) m/e 540.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₇H₃₁F₅N₃O₃, 540.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 2.53min。

[1744]



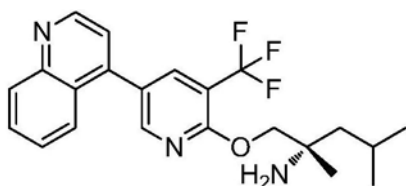
[1745] 部分D: (S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)胺

[1746] TFA脱保护如实施例32中所述进行。获得(S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)胺(12.5mg, 0.025mmol, 56%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.17-8.03 (m, 5H), 7.79 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.94 (d, J=7.3Hz, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.97-0.89 (m, 6H)。LCMS (ESI) m/e 440.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₃F₅N₃O, 440.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 2.04min。

[1747] 实施例219

[1748] (S)-2,4-二甲基-1-((5-(喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-基)胺

[1749]

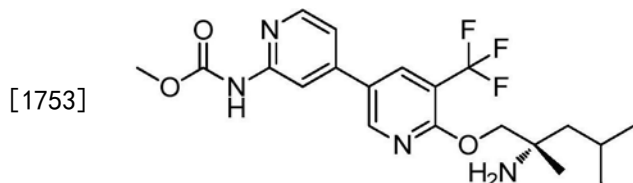


[1750] 如实施例218中所述制备。获得(S)-2,4-二甲基-1-((5-(喹啉-4-基)-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-基)胺(6.1mg, 0.015mmol, 60%收率), 为米色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.66 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 1.84 (dt, J=12.7, 6.1Hz, 1H), 1.42 (d, J=5.5Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 404.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₅F₃N₃O, 404.4]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 1.77min。

[1751] 实施例220

[1752] (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-

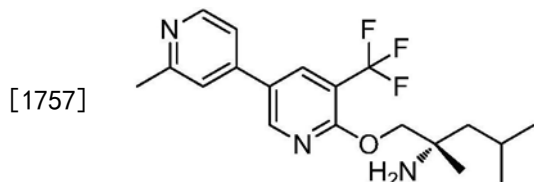
基) 氨基甲酸甲酯



[1754] 如实施例218中所述制备。获得(S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(13.8mg,0.032mmol,96%收率),为米色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.35(br.s.,1H),8.79(s,1H),8.38-8.32(m,2H),8.11(s,1H),7.48(d,J=5.1Hz,1H),4.17(q,J=10.3Hz,2H),3.38(br.s.,3H),1.85-1.74(m,1H),1.38(d,J=5.5Hz,2H),1.11(s,3H),0.91(m,6H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 427.0[(M+H)⁺,计算值C₂₀H₂₆F₃N₄O₃,427.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.84min。

[1755] 实施例221

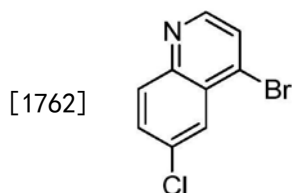
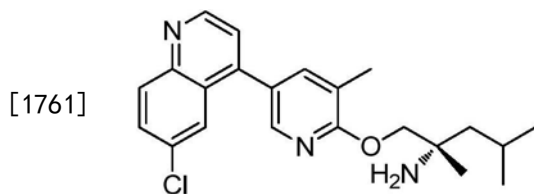
[1756] (S)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-5-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)戊-2-胺



[1758] 如实施例218中所述制备。获得(S)-2,4-二甲基-1-((2'-甲基-5-(三氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)戊-2-胺(4.6mg,0.012mmol,68%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.87(s,1H),8.52(d,J=5.1Hz,1H),8.46(s,1H),7.72(s,1H),7.62(d,J=4.0Hz,1H),4.16(q,J=10.1Hz,2H),2.54(s,3H),1.84-1.75(m,1H),1.37(d,J=5.5Hz,2H),1.10(s,3H),0.91(m,6H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 368.0[(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₅F₃N₃O,368.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.57min。

[1759] 实施例222

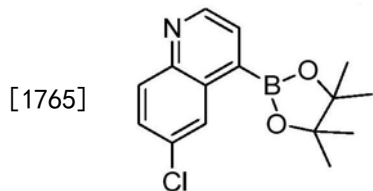
[1760] (S)-1-((5-(6-氯喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1763] 部分A:4-溴-6-氯喹啉

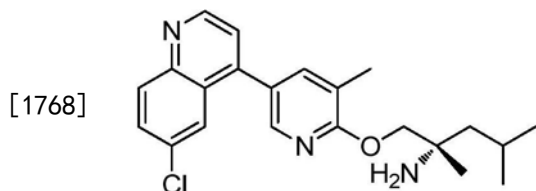
[1764] 在室温向20mL微波管中加入4,6-二氯喹啉(0.3446g,1.740mmol)和丙腈(1ml),随后加入TMS-Br(0.451ml,3.48mmol)。形成沉淀。将管密封并加热至100℃过夜。将反应冷却

至室温。将粗品倒入冰冷的NaOH (1N, 3mL) 溶液中并将管用水洗涤。将水相用乙醚萃取三次。合并乙醚层,干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩以得到4-溴-6-氯喹啉 (0.322g, 1.33mmol, 76%收率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.68 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H)。LCMS (ESI) m/e 243.7 [(M+H)⁺, 计算值C₉H₅BrNCl, 243.5]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=2.07min。



[1766] 部分B: 7-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

[1767] 将乙酸钾 (0.136g, 1.382mmol)、4-溴-7-氯喹啉 (0.1117g, 0.461mmol) 和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (0.140g, 0.553mmol) 于1,4-二噁烷 (0.5mL) 中的混合物用氮气净化10min。加入PdCl₂(dppf) (10.11mg, 0.014mmol) 并将反应在80°C加热5h。将反应冷却至室温并未经进一步纯化地使用 (假定定量收率)。LCMS (ESI) m/e 207.9 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₉H₇BNClO₂, 207.0]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.21min。

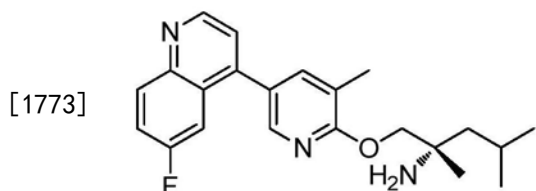


[1769] 部分C: (S)-1-((5-(6-氯喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1770] 中间体 (S)-1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺如实施例52, 部分A中所述制备。Suzuki反应如实施例193中所述进行。获得 (S)-1-((5-(6-氯喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (56.7mg, 0.143mmol, 26%收率 (经2步))。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.94 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.14 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.82 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.32 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.64-4.42 (m, 2H), 1.93-1.75 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.03 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.3Hz, 3H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 366.9 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₂₂H₂₄N₂ClO, 367.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=1.88min。

[1771] 实施例223

[1772] (S)-1-((5-(6-氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

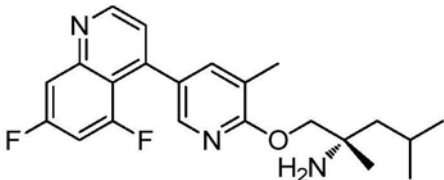


[1774] 如实施例193中所述制备。获得 (S)-1-((5-(6-氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (9.7mg, 0.026mmol, 14%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.92 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.31-8.16 (m, 1H), 8.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.61-7.49 (m, 3H), 7.34 (d, J

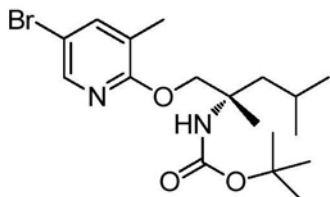
=4.3Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.93-1.78 (m, 1H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.03 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.8Hz, 3H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 368.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₇N₃F₂O, 368.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.78min。

[1775] 实施例224

[1776] (S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



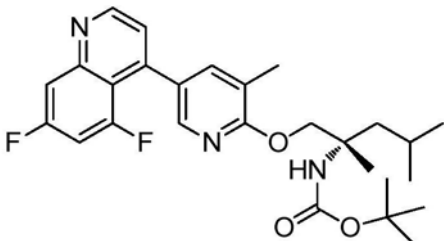
[1777]



[1778] 部分A: (S)-1-((5-溴-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1779] 如实施例53, 部分A中所述制备。获得(S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(3.06g, 7.32mmol, 86%收率)。LCMS (ESI) m/e 422.9 [(M+Na)⁺, 计算值C₁₈H₂₉BrN₂O₃Na, 423.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.48min。

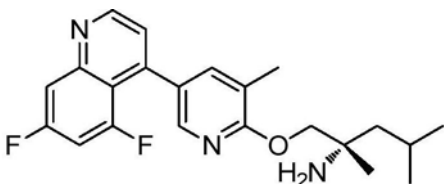
[1780]



[1781] 部分B: (S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1782] Suzuki反应如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(43.8mg, 0.090mmol, 59%收率)。LCMS (ESI) m/e 486.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₇H₃₄N₃F₂O₃, 486.3]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.44min。

[1783]



[1784] 部分C: (S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

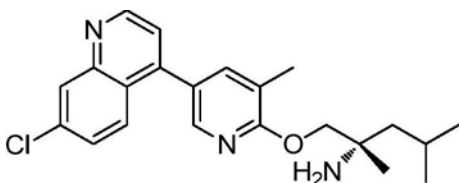
[1785] TFA脱保护如实施例32中所述进行。获得(S)-1-((5-(5,7-二氟喹啉-4-基)-3-甲

基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(33.9mg,0.088mmol,98%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.00(d,J=4.4Hz,1H),8.10(s,1H),7.79(d,J=9.5Hz,1H),7.75(br.s.,1H),7.61-7.52(m,1H),7.45(d,J=4.4Hz,1H),4.45-4.31(m,2H),2.33(s,3H),1.89-1.74(m,2H),1.66(dd,J=14.1,5.3Hz,1H),1.42(s,3H),0.98(d,J=6.6Hz,3H),0.94(d,J=6.6Hz,3H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 386.3[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₆N₃F₂O,386.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.84min。

[1786] 实施例225

[1787] (S)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1788]

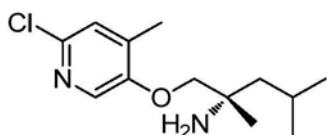
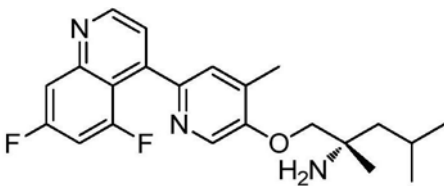


[1789] 如实施例193中所述制备。获得(S)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(22.5mg,0.058mmol,51%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.98(d,J=4.4Hz,1H),8.17(s,2H),7.96-7.91(m,1H),7.81(s,1H),7.66(dd,J=9.0,2.0Hz,1H),7.53(d,J=4.4Hz,1H),4.15-4.07(m,2H),2.30(s,3H),1.87-1.79(m,1H),1.45(t,J=6.4Hz,2H),1.17(s,3H),0.95(m,6H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 384.3[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₇N₃ClO,384.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.98min。

[1790] 实施例226

[1791] (S)-1-((6-(5,7-二氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

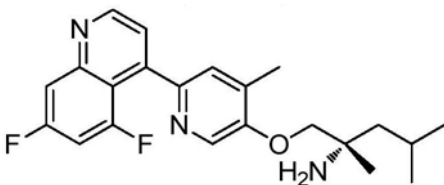
[1792]



[1793] 部分A:(S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1794] 将TFA(0.4mL,5.19mmol)和(S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.064g,0.179mmol,0.179mmol)于CH₂Cl₂(4mL)中的混合物在室温搅拌4h.LCMS显示完全转化成(S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。真空除去溶剂并将该物质未经进一步纯化地使用.LCMS(ESI)m/e 257.1[(M+H)⁺,计算值C₁₃H₂₂ClN₂O,257.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.64min。

[1795]

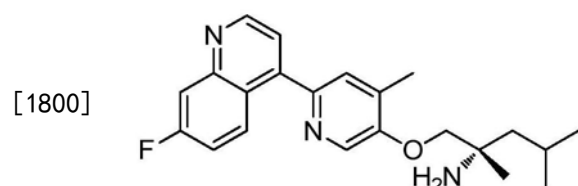


[1796] 部分B: (S)-1-((6-(5,7-二氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1797] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((6-(5,7-二氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(12.2mg, 0.031mmol, 43%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.01 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.49 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.48 (dd, J=13.0, 5.3Hz, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.95 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 386.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₆F₂N₃O, 386.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.79min。

[1798] 实施例227

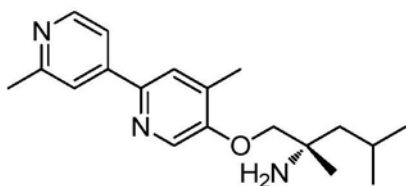
[1799] (S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



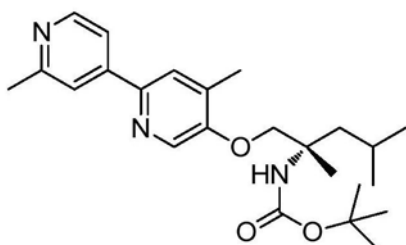
[1801] 如实施例226中所述制备。获得(S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6.0mg, 0.016mmol, 63%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.98 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (dd, J=9.3, 6.3Hz, 1H), 7.82 (dd, J=10.3, 2.8Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.55 (td, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.63 (br. s., 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.95 (dd, J=11.7, 6.7Hz, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 368.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₇FN₃O, 368.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.67min。

[1802] 实施例228

[1803] (S)-1-((2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

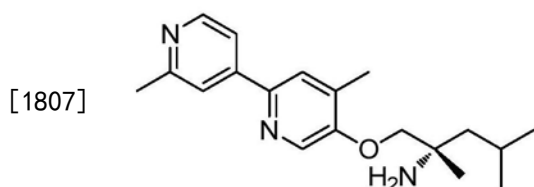


[1804]



[1805] 部分A: (S)-1-((2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1806] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。将粗品未经纯化地用于下一反应。LCMS (ESI) m/e 414.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₄H₃₆N₃O₃, 414.3]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.02min。

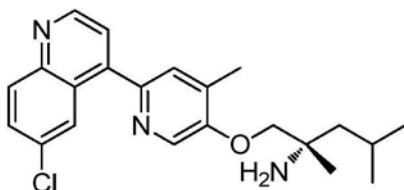


[1808] 部分B: (S)-1-((2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

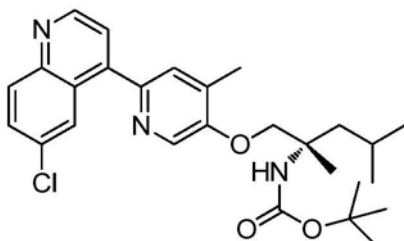
[1809] TFA脱保护如实施例32中所述。获得(S)-1-((2',4-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(2.2mg, 6.95 μ mol, 17%收率(经2步))。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.88 (br. s., 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.82 (br. s., 1H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.93 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 314.1 [(M+H)⁺, 计算值 C₁₉H₂₈N₃O, 314.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.50min。

[1810] 实施例229

[1811] (S)-1-((6-(6-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

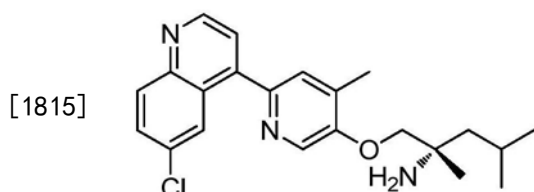


[1812]



[1813] 部分A: (S)-1-((6-(6-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1814] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。将粗品未经纯化地用于下一反应。LCMS (ESI) m/e 483.9 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₇H₃₅ClN₃O₃, 484.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.24min。



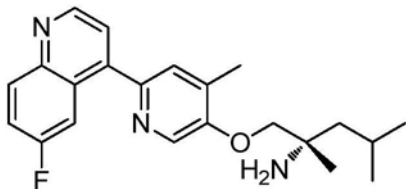
[1816] 部分B: (S)-1-((6-(6-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1817] TFA脱保护如实施例32中所述。获得(S)-1-((6-(6-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6.8mg, 0.017mmol, 16%收率(经2步))。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.12 (d, J=9.2Hz,

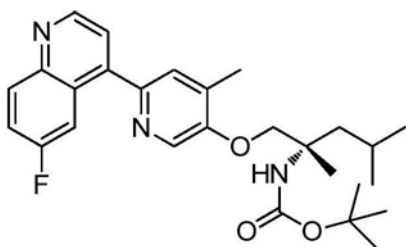
1H), 7.82 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (d, J=4.8Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.84 (d, J=6.2Hz, 1H), 1.45 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.95 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 383.9 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₇ClN₃O, 384.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.81min。

[1818] 实施例230

[1819] (S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

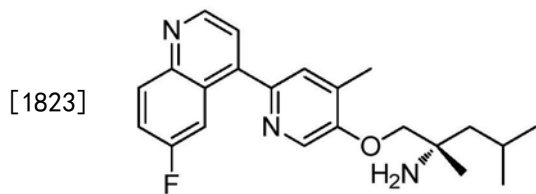


[1820]



[1821] 部分A: (S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1822] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(33.2mg, 0.035mmol, 35%收率)。LCMS (ESI) m/e 468.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₇H₃₅FN₃O₃, 468.3]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.22min。



[1823]

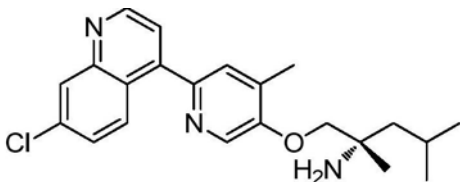
[1824] 部分B: (S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1825] TFA脱保护如实施例32中所述。获得(S)-1-((6-(6-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(21.7mg, 0.058mmol, 82%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (dd, J=9.2, 5.5Hz, 1H), 8.07 (dd, J=11.0, 2.9Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.69 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.15 (d, J=4.4Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.66 (d, J=5.1Hz, 1H), 1.56 (dd, J=14.1, 5.3Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.99 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.96 (d, J=6.6Hz, 3H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 368.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₇FN₃O, 368.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.67min。

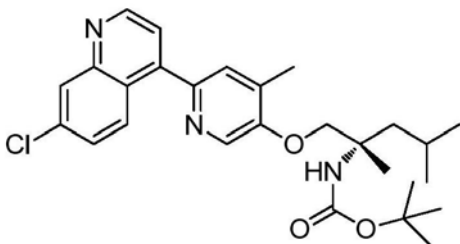
[1826] 实施例231

[1827] (S)-1-((6-(7-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1828]



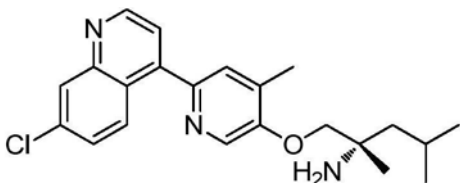
[1829]



[1830] 部分A: (S)-1-((6-(7-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1831] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。将粗品未经纯化地用于下一反应。LCMS (ESI) m/e 484.2 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{27}H_{35}ClN_3O_3$, 484.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=2.32\text{min}$ 。

[1832]



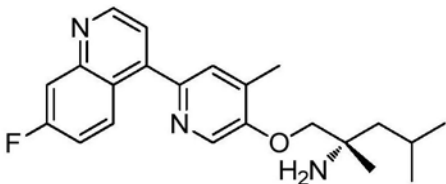
[1833] 部分B: (S)-1-((6-(7-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1834] TFA脱保护如实施例32中所述。获得(S)-1-((6-(7-氯喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(15.5mg, 0.039mmol, 34%收率(经2步))。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (dd, $J=9.2, 5.5\text{Hz}$, 1H), 8.07 (dd, $J=11.0, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.69 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.15 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.66 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 1.56 (dd, $J=14.1, 5.3\text{Hz}$, 1H), 1.33 (s, 3H), 0.99 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.96 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 384.1 $[(M+H)^+]$, 计算值 $C_{22}H_{27}ClN_3O$, 384.2; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.84\text{min}$ 。

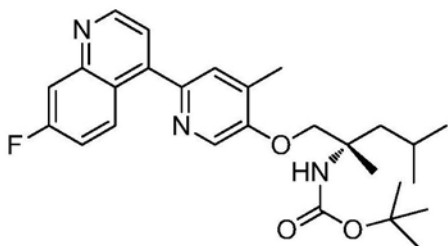
[1835] 实施例232

[1836] (S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1837]



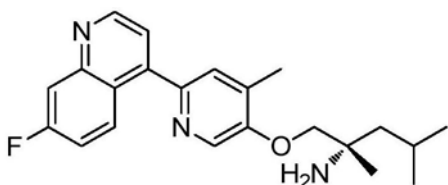
[1838]



[1839] 部分A: (S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1840] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(56mg, 0.055mmol, 27%收率)。LCMS (ESI) m/e 468.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₇H₃₅FN₃O₃, 468.3]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.24min。

[1841]

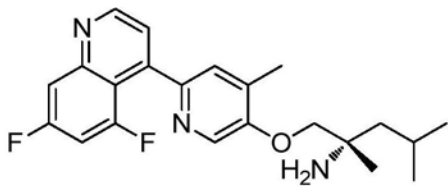


[1842] 部分B: (S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

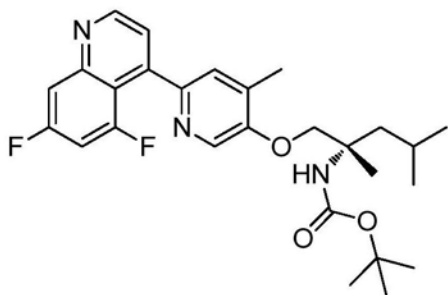
[1843] TFA脱保护如实施例32中所述。获得(S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(36.4mg, 0.095mmol, 89%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, J=4.5Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (dd, J=9.3, 6.3Hz, 1H), 7.82 (dd, J=10.3, 2.8Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.55 (td, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.63 (br. s., 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.95 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 368.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₂₇FN₃O, 368.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.67min。

[1844] 实施例233

[1845] (S)-1-((4-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



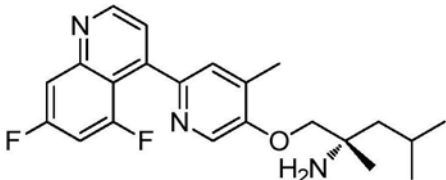
[1846]



[1847] 部分A: (S)-1-((4-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1848] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((4-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(50.6mg, 0.062mmol, 62%收率)。LCMS (ESI) m/e 506.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₆H₃₁ClF₂N₃O₃, 506.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.43min。

[1849]

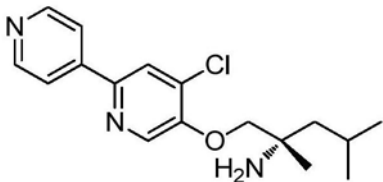


[1850] 部分B: (S)-1-((4-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

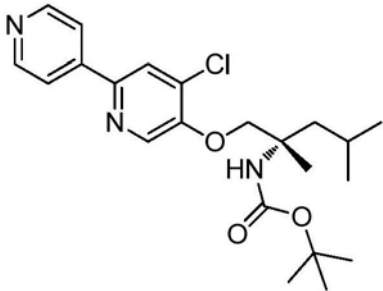
[1851] TFA脱保护如实施例32中所述。获得(S)-1-((4-氯-6-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(16.2mg, 0.040mmol, 40%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.04 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.95 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 406.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₃ClF₂N₃O, 406.1]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=1.82min。

[1852] 实施例234

[1853] (S)-1-((4-氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



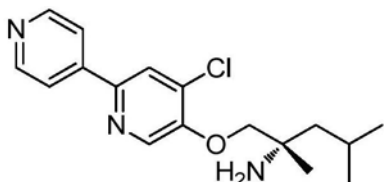
[1854]



[1855] 部分A: (S)-1-((4-氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1856] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((4-氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(24.6mg, 0.059mmol, 25%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.72 (br. s., 2H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (s, 3H), 4.59 (s, 1H), 4.41 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.21 (d, J=8.8Hz, 1H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.56 (dd, J=13.9, 4.9Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.01 (m, 6H)。LCMS (ESI) m/e 420.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₂H₃₁ClN₃O₃, 420.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.07min。

[1857]

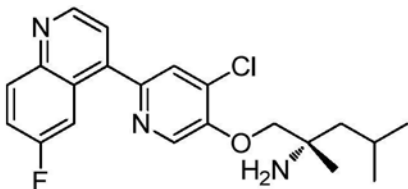


[1858] 部分B: (S)-1-((4-氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

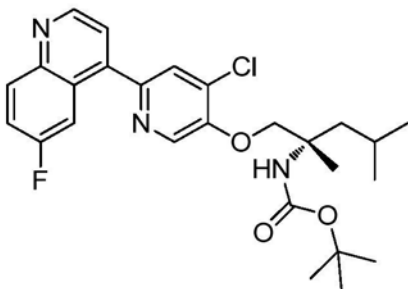
[1859] TFA脱保护如实施例32中所述。获得(S)-1-((4-氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(7.2mg, 0.022mmol, 96%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J=5.9Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.52 (dd, J=14.1, 5.3Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.6Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 303.1 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₇H₂₀ClN₂O, 303.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.44min。

[1860] 实施例235

[1861] (S)-1-((4-氯-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



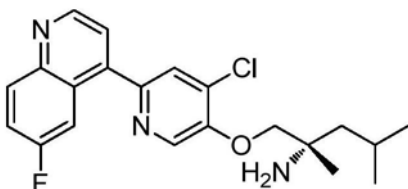
[1862]



[1863] 部分A: (S)-1-((4-氯-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1864] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((4-氯-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(62.0mg, 0.109mmol, 45%收率)。LCMS (ESI) m/e 488.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₆H₃₂ClFN₃O₃, 488.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.37min。

[1865]



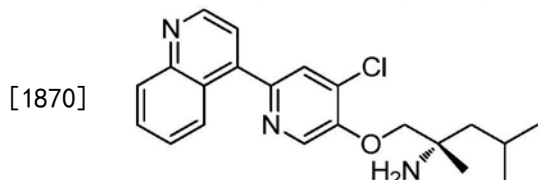
[1866] 部分B: (S)-1-((4-氯-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1867] TFA脱保护如实施例32中所述。获得(S)-1-((4-氯-6-(6-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(42.3mg, 0.109mmol, 86%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.19 (dd, J=9.2, 5.9Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (dd, J=

=11.0, 2.9Hz, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 1.86 (dt, J=12.5, 6.2Hz, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.60 (dd, J=14.1, 5.7Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 0.97 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 388.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₄ClFN₃O, 388.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.75min。

[1868] 实施例236

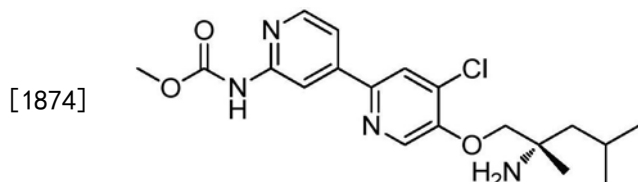
[1869] (S)-1-((4-氯-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1871] 如实施例233中所述制备。获得(S)-1-((4-氯-6-(喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(2.6mg, 6.82μmol, 16%收率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.00 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.86 (dt, J=13.0, 6.3Hz, 1H), 1.49 (qd, J=13.9, 5.5Hz, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.96 (t, J=6.8Hz, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 370.0 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₅ClN₃O, 370.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.75min。

[1872] 实施例237

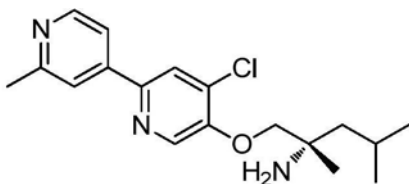
[1873] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



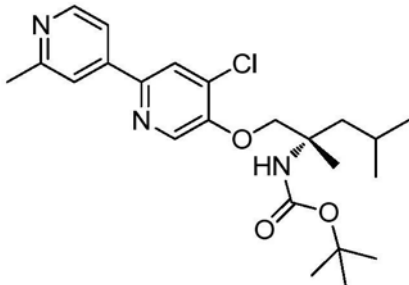
[1875] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-4-氯-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(8.1mg, 0.020mmol, 35%收率)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 6H), 没有观察到三个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 393.0 [(M+H)⁺, 计算值C₁₉H₂₆ClN₄O₃, 393.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.63min。

[1876] 实施例238

[1877] (S)-1-((4-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



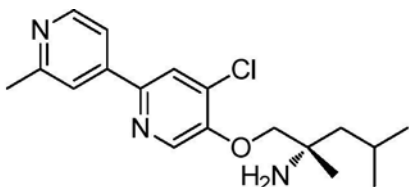
[1878]



[1879] 部分A: (S)-1-((4-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1880] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((4-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(107.4mg, 0.247mmol, 49%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.57 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J=0.5Hz, 1H), 7.59 (dd, J=5.3, 1.3Hz, 1H), 4.39 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.19 (d, J=8.8Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.55 (dd, J=13.9, 4.9Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.00 (m, 6H), 没有观察到一个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 434.2 [(M+H)⁺, 计算值 C₂₃H₃₃ClN₃O₃, 433.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.07min。

[1881]

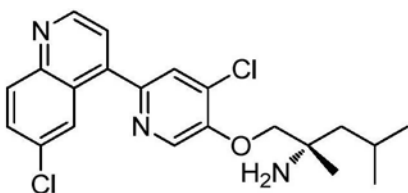


[1882] 部分B: (S)-1-((4-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

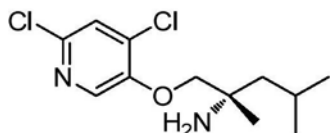
[1883] TFA脱保护如实施例32中所述。获得(S)-1-((4-氯-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(271.7mg, 0.806mmol, 81%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.59 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.60 (dd, J=5.3, 1.3Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.83 (dt, J=12.7, 6.1Hz, 1H), 1.53 (t, J=5.5Hz, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.04-0.96 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 334.3 [(M+H)⁺, 计算值 C₁₈H₂₅ClN₃O, 334.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.49min。

[1884] 实施例239

[1885] (S)-1-((4-氯-6-(6-氯喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

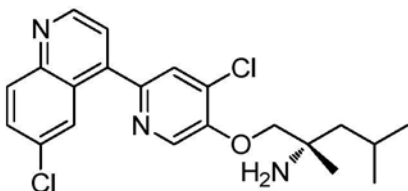


[1886]



[1887] 部分A: (S)-1-((4,6-二氯吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺双(2,2,2-三氟乙酸盐)

[1888] 在室温将TFA (2mL, 26.0mmol) 加入至(S)-1-((4,6-二氯吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.146g, 0.387mmol) 于DCM (4mL) 中的溶液中。将反应在室温搅拌1.5h。减压除去溶剂并将粗制物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 259.9 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₂H₁₆N₂O, 260.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.73min。



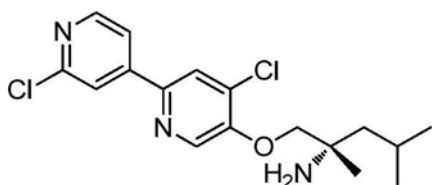
[1889]

[1890] 部分B: (S)-1-((4-氯-6-(6-氯喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

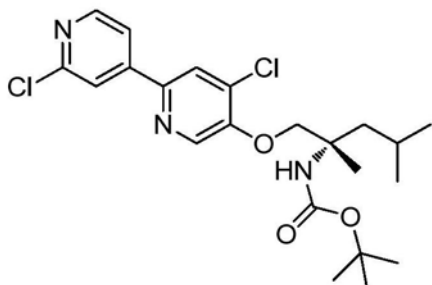
[1891] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((4-氯-6-(6-氯喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (8.4(S)-1-((4-氯-6-(6-氯喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (mg, 0.020mmol, 22%收率(经2步))。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.14 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.74 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.95 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 403.8 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₄Cl₂N₃O, 404.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.91min。

[1892] 实施例240

[1893] (S)-1-((2',4'-二氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



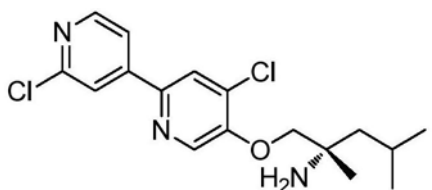
[1894]



[1895] 部分A: (S)-1-((2',4-二氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1896] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((2',4-二氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12.6mg, 0.014mmol, 7%收率)。LCMS (ESI) m/e 476.1 [(M+Na)⁺, 计算值C₂₂H₂₉Cl₂N₃O₃Na, 476.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.52min。

[1897]



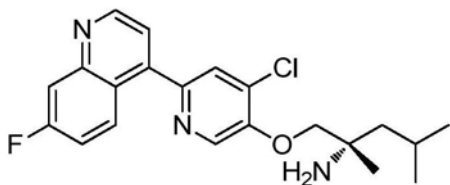
[1898] 部分B: (S)-1-((2',4-二氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1899] TFA脱保护如实施例32中所述。获得(S)-1-((2',4-二氯-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.9mg, 0.014mmol, 100%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (dd, J=5.1, 1.5Hz, 1H), 1.82 (dq_{in}, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 1.41 (t, J=5.3Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 337.0 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₁₇H₁₉Cl₂N₂O, 337.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.98min。

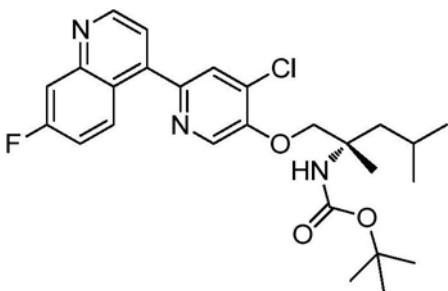
[1900] 实施例241

[1901] (S)-1-((4-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1902]



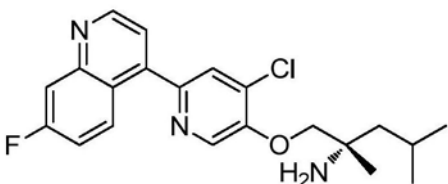
[1903]



[1904] 部分A: (S)-1-((4-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1905] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((4-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30.5mg, 0.021mmol, 20%收率)。LCMS (ESI) m/e 488.2 [(M+H)⁺, 计算值C₂₆H₃₂ClFN₃O₃, 488.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 2.37min。

[1906]



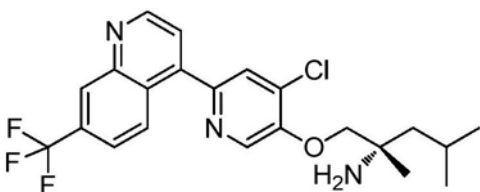
[1907] 部分B: (S)-1-((4-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1908] TFA脱保护如实施例32中所述。获得(S)-1-((4-氯-6-(7-氟喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.4mg, 0.011mmol, 18%收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (dd, J=9.4, 6.4Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85 (dd, J=10.5, 2.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 1.85 (dt, J=12.7, 6.5Hz, 1H), 1.45 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.96 (m, 6H), 没有观察到两个可交换的质子; LCMS (ESI) m/e 388.1 [(M+H)⁺, 计算值C₂₁H₂₄ClFN₃O, 388.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 1.82min。

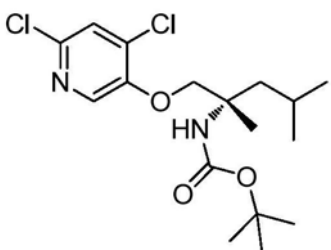
[1909] 实施例242

[1910] (S)-1-((4-氯-6-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1911]



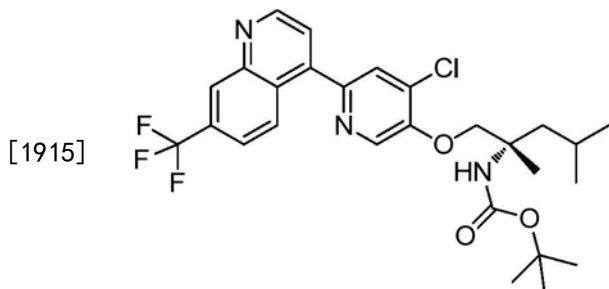
[1912]



[1913] 部分A: (S)-1-((4,6-二氯吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁

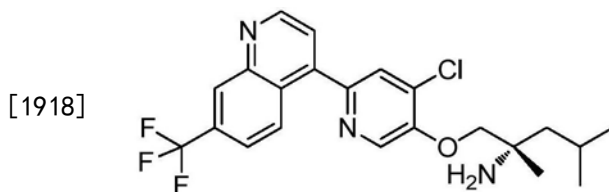
酯

[1914] 如实施例53,部分A中所述制备。获得(S)-1-((4,6-二氯吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(765.6mg,2.03mmol,74%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.05-8.02(m,1H),7.35(s,1H),4.55(s,1H),4.30(d,J=8.8Hz,1H),4.11(d,J=8.8Hz,1H),1.91-1.75(m,2H),1.58-1.48(m,1H),1.41-1.38(m,12H),0.98(m,6H)。LCMS(ESI)m/e 399.0[M+Na]⁺,计算值C₁₇H₂₆Cl₂NaN₂O₃,399.1;LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.41min。



[1916] 部分B:(S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1917] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((6-(7-氟喹啉-4-基)-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(26.3mg,0.049mmol,33%收率)。LCMS(ESI)m/e 538.1[M+H]⁺,计算值C₂₇H₃₂ClF₃N₃O₃,538.2;LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.51min。

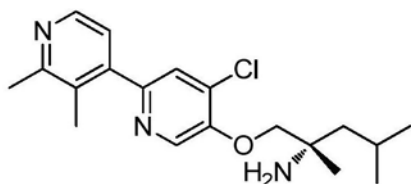


[1919] 部分C:(S)-1-((4-氯-6-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

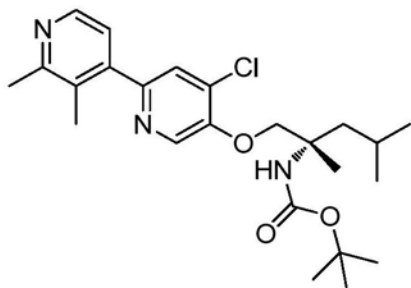
[1920] TFA脱保护如实施例32中所述。获得(S)-1-((4-氯-6-(7-(三氟甲基)喹啉-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(17.7mg,0.040mmol,83%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 9.14(d,J=4.3Hz,1H),8.69(s,1H),8.49(d,J=8.5Hz,1H),8.45(s,1H),8.06(s,1H),7.90(d,J=8.9Hz,1H),7.85(d,J=4.6Hz,1H),4.04(s,2H),1.85(dt,J=12.5,6.3Hz,1H),1.45(t,J=5.8Hz,2H),1.18(s,3H),0.95(m,6H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 438.3[M+H]⁺,计算值C₂₂H₂₄ClF₃N₃O,438.1;LC/MS保留时间(方法A):t_R=1.66min。

[1921] 实施例243

[1922] (S)-1-((4-氯-2',3'-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



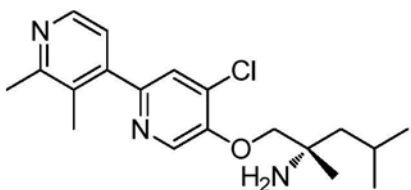
[1923]



[1924] 部分A: (S)-1-((4-氯-2',3'-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1925] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((4-氯-2',3'-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(23mg,0.014mmol,7%收率)。LCMS(ESI)m/e 448.2[(M+H)⁺,计算值C₂₄H₃₅ClN₃O₃,448.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.14min。

[1926]



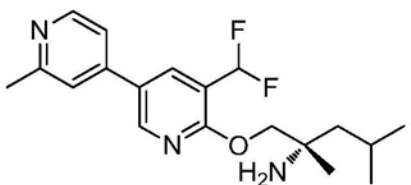
[1927] 部分B: (S)-1-((4-氯-2',3'-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1928] TFA脱保护如实施例32中所述。获得(S)-1-((4-氯-2',3'-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1.5mg,4.14μmol,8%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ8.46(d,J=5.1Hz,1H),8.42(s,1H),7.46(s,1H),7.28(br.s.,1H),4.08(br.s.,2H),2.57(s,3H),2.07(s,3H),1.61(br.s.,1H),1.43-1.25(m,2H),1.15(br.s.,3H),0.91-0.66(m,6H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 348.2[(M+H)⁺,计算值C₁₉H₂₇ClN₃O,348.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.34min。

[1929] 实施例244

[1930] (S)-1-((5-(二氟甲基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1931]

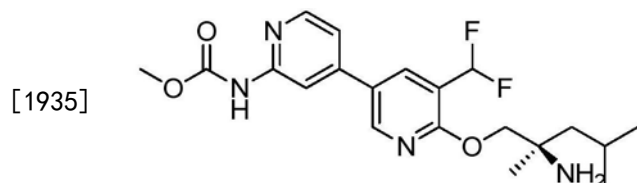


[1932] Suzuki反应如实施例193中所述进行。获得(S)-1-((5-(二氟甲基)-2'-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(9.8mg,0.028mmol,49%收率)。¹H NMR

(500MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=1.0$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.44 (qd, $J=13.9, 5.5$ Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.92 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); LCMS (ESI) m/e 333.2 [(M-NH $_2$) $^+$], 计算值 C $_{19}$ H $_{23}$ N $_2$ F $_2$ O, 333.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.46$ min。

[1933] 实施例245

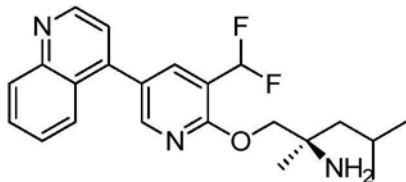
[1934] (R)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



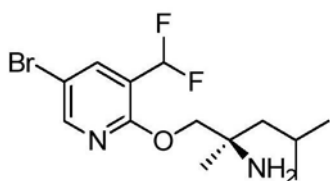
[1936] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(R)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(二氟甲基)-[3,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(13.3mg, 0.032mmol, 54%收率)。 1 H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.35 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 7.39-7.14 (t, $J=44.0$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J=2.6$ Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.40 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.92 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 392.2 [(M-NH $_2$) $^+$], 计算值 C $_{20}$ H $_{24}$ F $_2$ N $_3$ O $_3$, 392.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.70$ min。

[1937] 实施例246

[1938] (R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

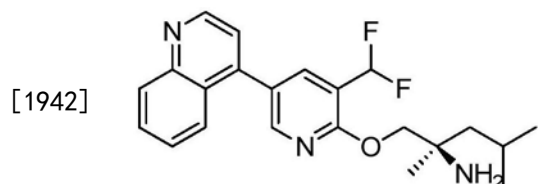


[1939]



[1940] 部分A: (R)-1-((5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[1941] 如实施例193中所述制备。获得(R)-1-((5-溴-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(275mg, 0.465mmol, 55%收率)。LCMS (ESI) m/e 320.1 [(M-NH $_2$) $^+$], 计算值 C $_{13}$ H $_{17}$ BrF $_2$ NO, 320.1; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.95$ min。



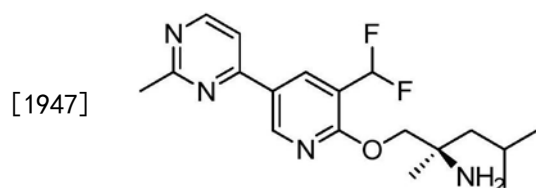
[1943] 部分B: (R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-

2-胺

[1944] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6.3mg,0.016mmol,24%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.98(d,J=4.4Hz,1H),8.52(s,1H),8.16-8.12(m,2H),7.87-7.80(m,2H),7.69-7.62(m,1H),7.56(d,J=4.4Hz,1H),7.29(t,J=1.0Hz,1H),4.19(s,2H),1.87-1.78(m,1H),1.49-1.38(m,2H),1.16(s,3H),0.94(m,6H),没有观察到两个可交换的质子;LCMS(ESI)m/e 386.2[(M+H)⁺,计算值C₂₂H₂₆F₂N₃O,386.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.65min。

[1945] 实施例247

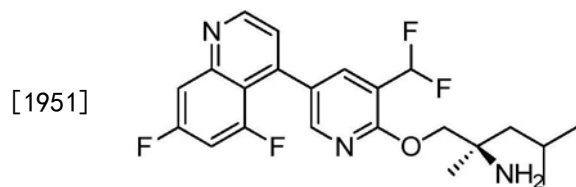
[1946] (R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[1948] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(7.7mg,0.022mmol,37%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.12(s,1H),8.77(d,J=5.1Hz,1H),8.68(s,1H),7.98(d,J=5.5Hz,1H),7.42-7.16(t,J=55.0Hz,1H),4.18(s,2H),2.69(s,3H),1.85-1.75(m,1H),1.41(dd,J=9.0,5.7Hz,2H),1.14(s,3H),0.92(m,6H);LCMS(ESI)m/e 334.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₁₈H₂₂F₂N₃O,334.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.81min。

[1949] 实施例248

[1950] (R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

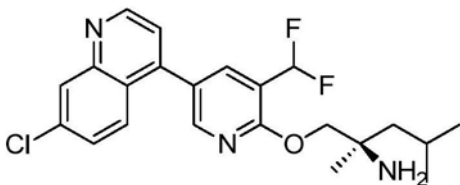


[1952] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(R)-1-((3-(二氟甲基)-5-(5,7-二氟喹啉-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(8.4mg,0.020mmol,21%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.02(d,J=4.4Hz,1H),8.44(s,1H),8.12(br.s.,1H),7.81(d,J=9.2Hz,1H),7.61(ddd,J=12.3,9.5,2.4Hz,1H),7.52(d,J=4.8Hz,1H),7.40-7.14(t,J=55.0Hz,1H),4.16(s,2H),1.86-1.77(m,1H),1.42(dd,J=7.9,5.7Hz,2H),1.15(s,3H),0.94(m,6H);LCMS(ESI)m/e 405.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₂₂H₂₁F₄N₂O,405.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.01min。

[1953] 实施例249

[1954] (R)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

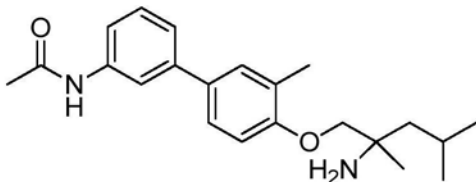
[1955]



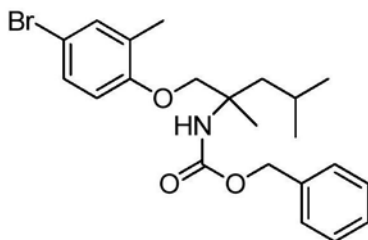
[1956] Suzuki偶联如实施例193中所述进行。获得(R)-1-((5-(7-氯喹啉-4-基)-3-(二氟甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(16.9mg,0.039mmol,34%收率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.01(d,J=4.4Hz,1H),8.52(s,1H),8.19(d,J=2.2Hz,1H),8.16(s,1H),7.87(d,J=9.2Hz,1H),7.69(dd,J=9.2,2.2Hz,1H),7.60(d,J=4.4Hz,1H),7.42-7.16(t,J=55.0Hz,1H),4.19(s,2H),1.85-1.77(m,1H),1.49-1.37(m,2H),1.16(s,3H),0.94(m,6H);LCMS(ESI)m/e 403.1[(M-NH₂)⁺,计算值C₂₂H₂₂ClF₂N₂O,403.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.97min。

[1957] 实施例250

[1958] N-(4'-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰胺



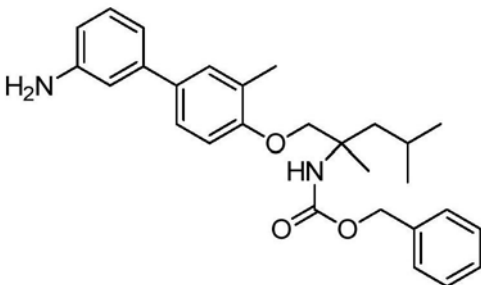
[1959]



[1960] 部分A:(1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯

[1961] 如实施例29,部分A中所述制备。获得(1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯(33mg,0.076mmol,27%收率)。LCMS(ESI)m/e 456.1[(M+Na)⁺,计算值C₂₂H₂₈BrNO₃Na,456.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=2.55min。

[1962]

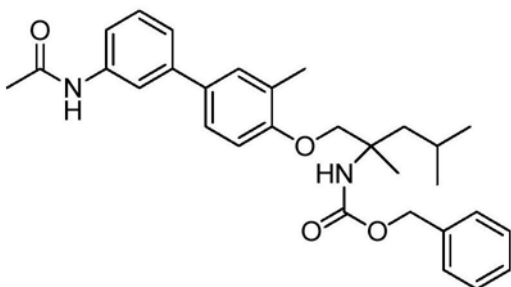


[1963] 部分B:(1-((3'-氨基-3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯

[1964] Suzuki反应如实施例193中所述进行。获得(1-((3'-氨基-3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯(21.1mg,0.047mmol,62%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.38-7.29(m,7H),7.21(t,J=7.8Hz,1H),6.99-6.94(m,1H),6.88(t,J

=1.9Hz, 2H), 6.65 (ddd, J=7.9, 2.3, 0.9Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.99 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.73 (br. s., 2H), 2.28 (s, 3H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 0.98 (m, 6H); LCMS (ESI) m/e 447.5 [(M+H)⁺, 计算值C₂₈H₃₅N₂O₃, 447.6]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.38min。

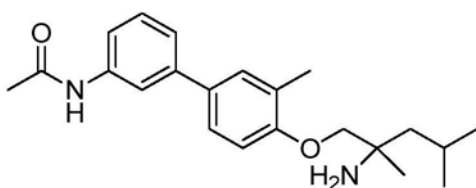
[1965]



[1966] 部分C: (1-((3'-乙酰氨基-3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯

[1967] 在室温将乙酰氯(1滴)加入至(1-((3'-氨基-3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯(0.0221g, 0.049mmol)于CH₂Cl₂(2mL)中的溶液中。将反应在室温搅拌10min, 然后加入三乙胺(1滴)。将反应搅拌2h, 减压浓缩。将残余物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 489.5 [(M+H)⁺, 计算值C₃₀H₃₇N₂O₄, 489.3]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.39min。

[1968]

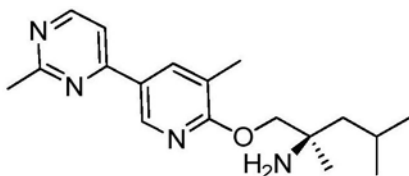


[1969] 部分D: N-(4'-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰胺

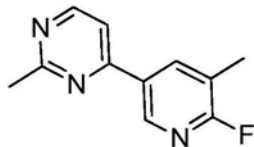
[1970] 将Pd/C(3mg, 2.82μmol)和(1-((3'-乙酰氨基-3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸苄酯(23.94mg, 0.049mmol)于乙醇(3mL)中的混合物经由H₂气囊在室温氢化过夜。将反应通过硅藻土垫(Celite[®])过滤并用DCM洗涤。将滤液浓缩并将残余物通过反相制备型HPLC纯化。获得N-(4'-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰胺(11.4mg, 0.031mmol, 64%收率), 为米色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.41-7.24 (m, 4H), 6.98 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.72 (d, J=3.1Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.93 (t, J=6.3Hz, 6H); LCMS (ESI) m/e 338.4 [(M-NH₂)⁺, 计算值C₂₂H₂₈N₂O₂, 338.2]; LC/MS保留时间(方法A): t_R=2.03min。

[1971] 实施例263

[1972] (R)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺

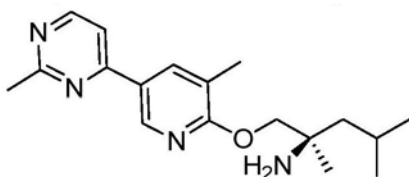


[1973]



[1974] 部分A: 4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-2-甲基咪唑

[1975] 将4-氯-2-甲基咪唑 (100mg, 0.778mmol)、 Cs_2CO_3 (507mg, 1.556mmol)、(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)硼酸 (121mg, 0.778mmol) 于1,4-二噁烷 (6mL) 和水 (0.5mL) 的混合物中的搅拌的溶液用氮气净化3min。一次性加入XPhos第二代前段催化剂 (61.2mg, 0.078mmol) 并将反应混合物加热至80℃并搅拌1h。使反应混合物冷却至室温。加入水 (20mL) 并将该溶液用EtOAc (2x 30mL) 萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (EtOAc于己烷中的溶液) 纯化以获得4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-2-甲基咪唑 (115mg, 0.521mmol, 67% 收率), 为米色固体。LCMS (ESI) m/e 204.2 [(M+H)⁺, $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FN}_3$ 的计算值, 204.1]; LC/MS保留时间 (方法A1) $t_R=1.90\text{min}$ 。



[1976]

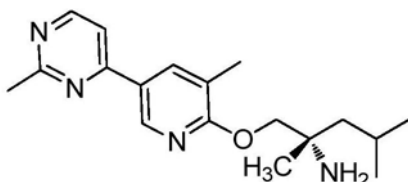
[1977] 部分B: (R)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺

[1978] 在氮气气氛下向4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-2-甲基咪唑 (15mg, 0.068mmol) 和 (R)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇 (8.91mg, 0.068mmol) 于DMF (0.6mL) 中的搅拌的溶液中加入碳酸铯 (22.13mg, 0.068mmol)。使反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用MeOH (2mL) 稀释并通过硅藻土 (Celite[®]) 过滤 (用MeOH洗涤)。将滤液减压浓缩。将粗制物经由制备型LC/MS纯化 (使用方法-A) 以获得 (R)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺 (3mg, 8.59 μmol , 13% 收率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.79 (dd, $J=0.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.37-8.27 (m, 1H), 7.77 (dd, $J=0.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.65 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.02 (m, 6H) ppm。LCMS (ESI) m/e 315.2 [(M+H)⁺, $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}$ 的计算值, 315.2]; LC/MS保留时间 (方法I) $t_R=1.05\text{min}$ 。LCMS (ESI) m/e 315.2 [(M+H)⁺, $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}$ 的计算值, 315.2]; LC/MS保留时间 (方法H) $t_R=1.26\text{min}$ 。

[1979] 实施例268

[1980] (S)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺

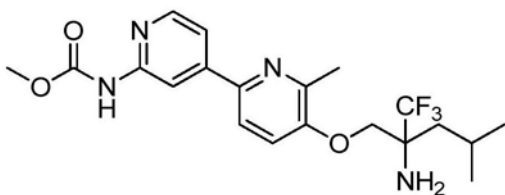
[1981]



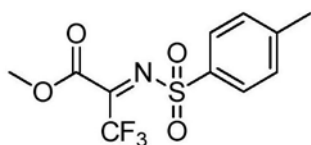
[1982] 在氮气气氛下向4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-2-甲基嘧啶 (50mg, 0.226mmol) (如实施例263中所述制备) 和 (S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇 (29.7mg, 0.226mmol) 于THF (3mL) 中的搅拌的溶液中逐滴加入叔丁醇钾 (1M于THF中的溶液) (0.453mL, 0.453mmol)。使反应混合物在环境温度搅拌5h。将该溶液减压浓缩。将残余物溶解于2mL MeOH中并经由制备型LC/MS纯化 (使用方法-A) 以获得 (S)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺 (25mg, 0.053mmol, 23%收率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.78 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.65 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 7.76 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.58 (dd, J=5.3, 14.8Hz, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.01 (m, 6H)。LCMS (ESI) m/e 315.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₇N₄O 的计算值, 315.2]; LC/MS保留时间 (方法H) t_R=1.94min。LCMS (ESI) m/e 315.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₇N₄O 的计算值, 315.2]; LC/MS保留时间 (方法I) t_R=1.57min。

[1983] 实施例273

[1984] 5-(2-氨基-4-甲基-2-(三氟甲基)戊基氧基)-6-甲基-2,4'-联吡啶-2'-基氨基甲酸甲酯



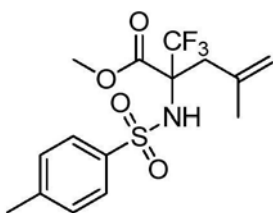
[1985]



[1986] 部分A: (Z)-3,3,3-三氟-2-(甲苯磺酰基氨基)丙酸甲酯

[1987] 向冷却至0℃的4-甲基苯磺酰胺 (5.49g, 32.0mmol) 于苯 (50mL) 中的搅拌的溶液中加入3,3,3-三氟-2-氧代丙酸甲酯 (5g, 32.0mmol), 搅拌1h。在氮气气氛下逐滴加入SOCl₂ (2.81mL, 38.4mmol)。将反应混合物在0℃搅拌20min。在0℃将吡啶 (5.18mL, 64.1mmol) 于苯 (5mL) 中的溶液逐滴加入至反应混合物中并使反应混合物温热至室温并持续搅拌2h。滤出吡啶盐酸盐, 将溶剂减压蒸发并将残余物未经纯化地用于下一步。(8g, 25.9mmol, 81%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.71-7.73 (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.38 (s, 3H) ppm。

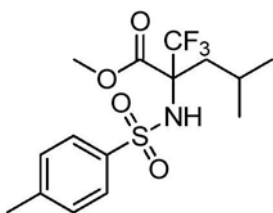
[1988]



[1989] 部分B: 4-甲基-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)-2-(三氟甲基)戊-4-烯酸甲酯

[1990] 向氮气吹扫的1L三颈圆底烧瓶中加入(E)-3,3,3-三氟-2-(甲苯磺酰基亚氨基)丙酸甲酯(5g, 16.17mmol)和THF(40mL)。将悬浮液用冰/IPA浴冷却至-5℃并用氮气净化5min。缓慢地加入(2-甲基烯丙基)氯化镁于THF(42.0mL, 21.02mmol)中的溶液,保持温度低于5℃。历经3h的时间使反应混合物温热至室温。将反应混合物用NH₄Cl的饱和溶液(100mL)淬灭。将有机层分离,用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,在真空中浓缩并将残余物通过硅胶色谱法(0-20%石油醚/乙酸乙酯)纯化以得到4-甲基-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)-2-(三氟甲基)戊-4-烯酸甲酯(2.5g, 6.84mmol, 42%收率),为米色半固体,将其未经进一步纯化地用于下一步。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.77(s, 1H), 7.69(d, J=8.40Hz, 2H), 7.38(d, J=8.00Hz, 2H), 4.74-4.85(m, 2H), 3.63(s, 3H), 2.64-2.70(m, 2H), 2.39(s, 3H), 1.57(s, 3H) ppm。

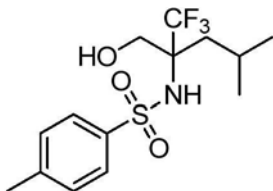
[1991]



[1992] 部分C: 4-甲基-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)-2-(三氟甲基)戊酸酯

[1993] 在氮气气氛下向4-甲基-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)-2-(三氟甲基)戊-4-烯酸甲酯(1g, 2.63mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌的溶液中,将Pd/C(0.280g, 2.63mmol)分批加入至反应混合物中。将反应混合物在氢气气氛下(1atm)在室温搅拌16h。将反应混合物用甲醇(50mL)稀释,通过硅藻土(Celite[®])过滤,并将床用甲醇(30mL)洗涤。将滤液减压浓缩以获得4-甲基-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)-2-(三氟甲基)戊酸甲酯(0.92g, 2.454mmol, 93%收率),为无色油,其未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI) m/e 366.0 [(M-H)⁻, C₁₅H₁₉F₃N₀S₄的计算值366.1]; LC/MS保留时间(方法A2): t_R=2.34min。

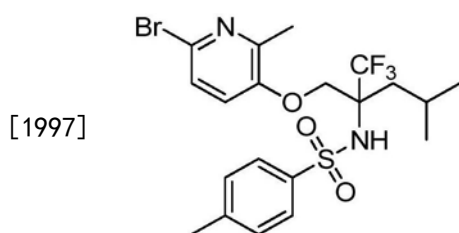
[1994]



[1995] 部分D: 4-甲基-N-(1,1,1-三氟-2-(羟基甲基)-4-甲基戊-2-基)苯磺酰胺

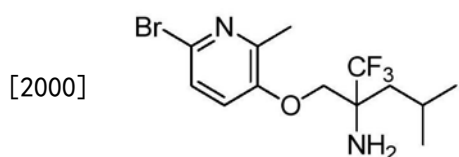
[1996] 将4-甲基-2-(4-甲基苯基磺酰氨基)-2-(三氟甲基)戊酸甲酯(0.15g, 0.408mmol)于THF(5mL)中的溶液在0℃冷却。逐滴加入LAH的THF溶液(0.163mL, 0.408mmol)并将混合物搅拌10min。将反应混合物温热至室温并搅拌4h。使反应混合物冷却至0℃并逐滴加入饱和硫酸钠溶液,直到沸腾完毕。将反应混合物过滤并将滤液经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩以获得4-甲基-N-(1,1,1-三氟-2-(羟基甲基)-4-甲基戊-2-基)苯磺酰胺,为无色油,其未经

进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 338.2 [(M-H)⁻, C₁₄H₁₉F₃N₃O₃S 的计算值 338.1]; LC/MS 保留时间 (方法 A2): $t_R = 2.07 \text{ min}$ 。



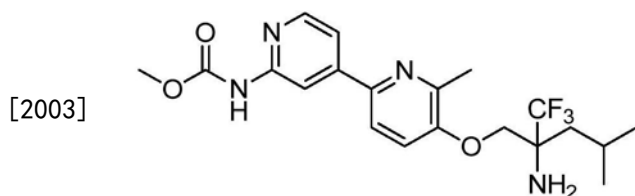
[1998] 部分 E: N-(2-(((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)-1,1,1-三氟-4-甲基戊-2-基)-4-甲基苯磺酰胺

[1999] 向在 0℃ 冷却的 4-甲基-N-(1,1,1-三氟-2-(羟基甲基)-4-甲基戊烷-2-基)苯磺酰胺 (0.1g, 0.295mmol) 于 DMF (4mL) 中的溶液中加入 NaH (7.07mg, 0.295mmol), 随后缓慢加入 6-溴-3-氟-2-甲基吡啶 (0.062g, 0.324mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 5min, 然后使其在 80℃ 搅拌 4h。将反应混合物用水 (20mL) 淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释并分离出有机层。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥并减压蒸发以得到棕色固体, 将其通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯) 纯化以获得 N-(2-(((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)-1,1,1-三氟-4-甲基戊-2-基)-4-甲基苯磺酰胺 (70mg, 0.137mmol, 47% 收率), 为棕色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 509.1 (溴模式) [(M+H)⁺, C₂₀H₂₅BrF₃N₂O₃S 的计算值 509.1]; LC/MS 保留时间 (方法 A2): $t_R = 2.45 \text{ min}$ 。



[2001] 部分 F: 2-(((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)-1,1,1-三氟-4-甲基戊-2-胺

[2002] 将含有 N-(2-(((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)-1,1,1-三氟-4-甲基戊-2-基)-4-甲基苯磺酰胺 (45mg, 0.088mmol) 的 50mL 圆底烧瓶在 0℃ 冷却并将硫酸 (2mL, 37.5mmol) 逐滴加入至反应混合物中。使反应混合物在 0℃ 搅拌 2h。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液 (pH ~ 8-9) 中并用乙酸乙酯 (3x 20mL) 萃取。将合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩以获得粗制的 2-(((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)-1,1,1-三氟-4-甲基戊-2-胺 (粗收率) (25mg, 0.070mmol, 80% 收率), 为棕色半固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 355.0 [(M+H)⁺, C₁₃H₁₉BrF₃N₂O 的计算值 355.1]; LC/MS 保留时间 (方法 A2): $t_R = 2.84 \text{ min}$ 。



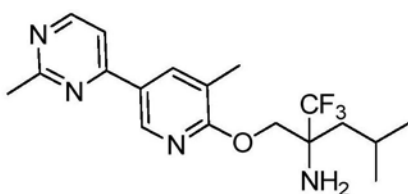
[2004] 部分 G: 5-(2-氨基-4-甲基-2-(三氟甲基)戊基氧基)-6-甲基-2,4'-联吡啶-2'-基氨基甲酸甲酯

[2005] 将 (4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (30mg, 0.108mmol)、2-(((6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氧基)甲基)-1,1,1-三氟-4-甲基戊-2-

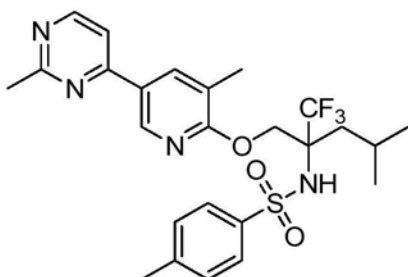
胺 (38.3mg, 0.108mmol) 和 Cs_2CO_3 于水 (0.108mL, 0.216mmol) 和 1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液用氮气净化 10min。将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (8.81mg, 10.79 μmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化 10min。将反应混合物在 80°C 加热 12h。将反应混合物浓缩, 溶解于乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 中。将两相混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用乙酸乙酯 (25mL) 洗涤。将有机层分离, 经 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩。将粗制物通过制备型 LC/MS (方法 A) 纯化以获得 5-(2-氨基-4-甲基-2-(三氟甲基)戊基氧基)-6-甲基-2,4'-联吡啶-2'-基氨基甲酸甲酯 (11mg, 0.025mmol, 24% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 427.2 [(M+H)⁺, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值 427.2]; LC/MS 保留时间 (方法 H): $t_{\text{R}}=2.68\text{min}$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇: δ 8.33 (d, J=6.40Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97-8.02 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.80Hz, 1H), 4.42-4.53 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.96-2.03 (m, 3H), 1.05-1.09 (m, 6H) ppm。

[2006] 实施例 274

[2007] 1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((3-甲基-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)戊-2-胺

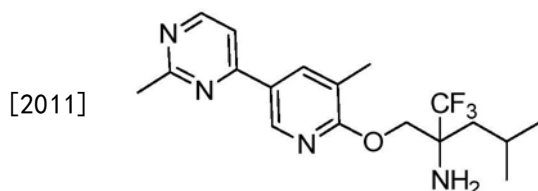


[2008]



[2009] 部分 A: 4-甲基-N-(1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((3-甲基-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)戊-2-基)苯磺酰胺

[2010] 在氮气气氛下向 4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-2-甲基嘧啶 (40mg, 0.197mmol) (如实施例 263 中所述制备) 和 4-甲基-N-(1,1,1-三氟-2-(羟基甲基)-4-甲基戊-2-基)苯磺酰胺 (66.8mg, 0.197mmol) (如实施例 273 中所述制备) 于四氢呋喃 (5mL) 中的搅拌的溶液中加入叔丁醇钾 (44.2mg, 0.394mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌 12h。将该溶液减压浓缩。加入水 (15mL) 并将该溶液用 EtOAc (2x 15mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过制备型 TLC 纯化 (使用 30% EtOAc 于己烷中的溶液) 的流动相。收集所需的产物带并在 DCM (25mL) 中搅拌, 通过硅藻土(Celite[®])垫并将该垫用 DCM (20mL) 洗涤。将合并的滤液减压蒸发至干以获得 4-甲基-N-(1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((3-甲基-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)戊-2-基)苯磺酰胺 (65mg, 0.037mmol, 19% 收率), 为黄色油。将产物未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 523.6 [(M+H)⁺, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 的计算值, 523.2]; LC/MS 保留时间 (方法 B) $t_{\text{R}}=1.12\text{min}$ 。

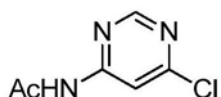
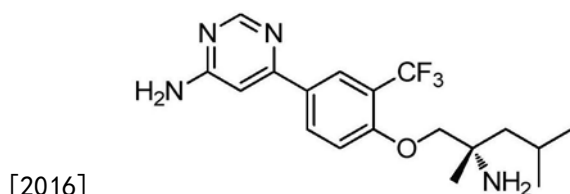


[2012] 部分B.1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((3-甲基-5-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)戊-2-胺

[2013] 将4-甲基-N-(1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((3-甲基-5-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)戊-2-基)苯磺酰胺(45mg,0.026mmol)于硫酸(2mL)中的搅拌的溶液搅拌2h。将反应混合物缓慢地倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并将pH调节至8,将该溶液用EtOAc(2x15mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物经由制备型LC/MS纯化(使用方法-B)以获得1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((3-甲基-5-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-2-基)氧基)甲基)戊-2-胺(5mg,0.013mmol,52%收率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δppm 8.76(s,1H),8.62(d,J=5.02Hz,1H),8.29(s,1H),7.74(d,J=5.52Hz,1H),4.46(m,2H)3.7(s,3H),2.2(s,3H),1.9(m,1H),1.8(m,1H),1.6(m,1H)0.9-1.1(m,6H) ppm。LCMS(ESI) m/e 369.2[(M+H)⁺,C₁₈H₂₄F₃N₄O的计算值,369.2];LC/MS保留时间(方法I) t_R=2.17min。LCMS(ESI) m/e 369.2[(M+H)⁺,C₁₈H₂₄F₃N₄O的计算值,369.2];LC/MS保留时间(方法H) t_R=2.88min。

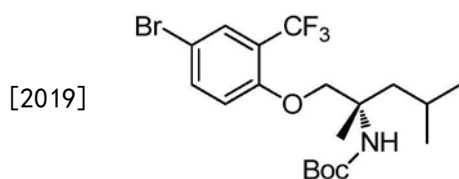
[2014] 实施例278

[2015] (S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)咪唑-4-胺



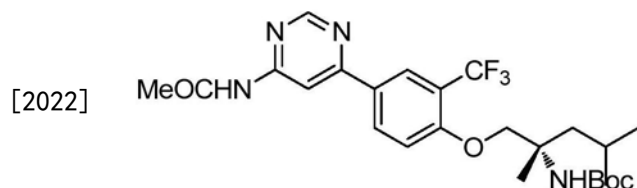
[2017] 部分A.N-(6-氯咪唑-4-基)乙酰胺

[2018] 将4,6-二氯咪唑(1.0g,6.71mmol)、乙酰胺(0.396g,6.71mmol)、Cs₂CO₃(4.37g,13.42mmol)、PdOAc₂(0.060g,0.268mmol)和XANTPHOS(0.350g,0.604mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在75°C加热过夜。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(2x20 mL)萃取。收集乙酸乙酯层,用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得N-(6-氯咪唑-4-基)乙酰胺(0.75g,4.24mmol,63%收率),为棕色固体。LCMS(ESI) m/e 172.0[(M+H)⁺,C₆H₇ClN₃O的计算值172.0];LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.57min。



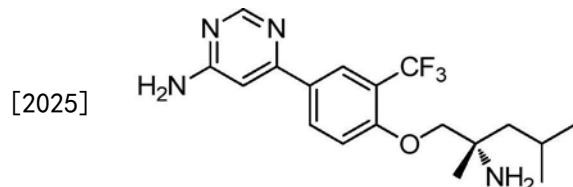
[2020] 部分B: (S)-(1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2021] 向在0℃冷却的4-溴-2-(三氟甲基)苯酚(4g, 16.60mmol)于DMF(50mL)中的混合物中分批加入K₂CO₃(6.88g, 49.8mmol), 随后缓慢加入于10mL DMF中的(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例32, 步骤A-E中所述制备)(5.36g, 18.26mmol)。使反应混合物缓慢地温热至室温, 然后在80℃搅拌12h。将反应混合物冷却至0℃并用氯化铵水溶液(100mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。将有机层用水(2x 50mL)、盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩以获得粗制的(S)-(1-(4-溴-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(6.5g, 13.16mmol, 79%收率), 为无色油, 其未经进一步纯化地使用。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.74-7.81(m, 2H), 7.19(d, J=8.80Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 4.02-4.24(m, 2H), 1.69-1.80(m, 2H), 1.41-1.50(m, 1H), 1.40(s, 9H), 1.25(s, 3H), 0.83-0.96(m, 6H) ppm。



[2023] 部分C: (S)-(1-(4-(6-乙酰氨基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2024] 将N-(6-氯嘧啶-4-基)乙酰胺(0.03g, 0.175mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例215, 步骤A和B中所述制备)(0.063g, 0.125mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(10.20mg, 0.012mmol)和Cs₂CO₃(0.122g, 0.375mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将该溶液冷却至室温并减压浓缩。加入水(50mL)并将该溶液用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩成(S)-(1-(4-(6-乙酰氨基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g, 0.076mmol, 61%收率), 为半固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI) m/e 511.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₄F₃N₄O₄的计算值, 511.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=2.54min。



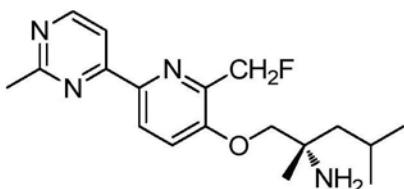
[2026] 部分D: (S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-胺

[2027] 在0℃向(S)-(1-(4-(6-乙酰氨基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g, 0.098mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.245mL, 0.979mmol)并搅拌1h。将反应混合物减压浓缩以获得(S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-胺(0.01g, 0.027mmol,

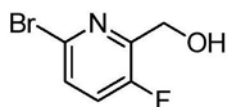
27%收率),为淡黄色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 369.0 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₄F₃N₄O的计算值,369.2];LCMS保留时间(方法F): $t_R=1.37$ min;LCMS保留时间(方法G): $t_R=0.81$ min。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.61 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.80Hz, 1H), 7.03 (d, J=0.80Hz, 1H), 4.29-4.37 (m, 2H), 1.85-1.92 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.02-1.08 (m, 6H) ppm。

[2028] 实施例279

[2029] (S)-1-((2-(氟甲基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

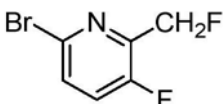


[2030]



[2031] 部分A. (6-溴-3-氟吡啶-2-基) 甲醇

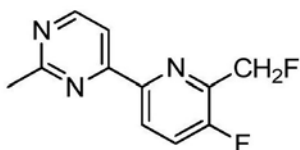
[2032] 在0℃向6-溴-3-氟吡啶-2-甲醛(1.7g, 8.33mmol)于甲醇(20mL)中的溶液中加入NaBH₄(0.473g, 12.50mmol)。使反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(1x20mL)、饱和NaCl(1x20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲醇(1.6g, 7.53mmol, 90%收率),其被分离为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 205.9 (溴模式) [(M+H)⁺, C₆H₆BrFNO的计算值,205.9];LC/MS保留时间(方法C): $t_R=0.56$ min。



[2033]

[2034] 部分B. 6-溴-3-氟-2-(氟甲基)吡啶

[2035] 将(6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲醇(800mg, 3.88mmol)于二氯甲烷(15mL)中的溶液冷却至-20℃并加入DAST(1.539mL, 11.65mmol)。使反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物冷却至0℃,用饱和碳酸氢钠(10mL)淬灭,用二氯甲烷(2x25mL)萃取。将二氯甲烷层用水(1x20mL)、饱和NaCl(1x20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物在硅胶色谱法(0-35%石油醚于乙酸乙酯中的溶液)上纯化以获得6-溴-3-氟-2-(氟甲基)吡啶(500mg, 2.40mmol, 62%收率),为棕色固体。GCMS (ESI) m/e 207.0 [(M)⁺, C₆H₇BrF₂N的计算值,207.0];GC/MS保留时间(方法E): $t_R=6.52$ min。

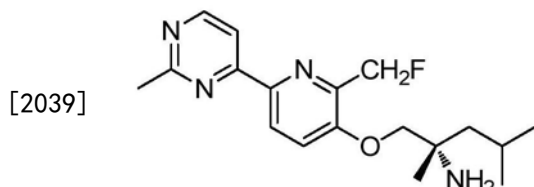


[2036]

[2037] 部分C. 4-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)-2-甲基嘧啶

[2038] 将4-氯-2-甲基嘧啶(100mg, 0.778mmol)、六甲基二锡(129μl, 0.622mmol)、四(三

苯基膦) 钯 (0) (44.9mg, 0.039mmol) 和6-溴-3-氟-2-(氟甲基)吡啶 (113mg, 0.544mmol) 于1,4-二噁烷中的溶液用氮气净化并在微波中在120℃照射1h。使反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯 (25mL) 稀释。将黑色悬浮液通过硅藻土(Celite®)过滤并将床用乙酸乙酯 (10mL) 洗涤。将滤液减压浓缩。将黑色残余物经由硅胶色谱法 (0-25%石油醚于乙酸乙酯中的溶液) 纯化以获得4-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)-2-甲基嘧啶 (35mg, 0.123mmol, 16%收率), 为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 222.9 [(M+H)⁺, C₁₁H₁₀F₂N₃ 的计算值, 222.1]; LC/MS保留时间 (方法C): t_R=0.81min。

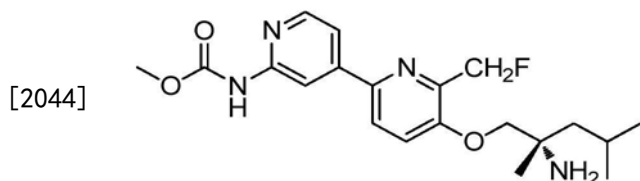


[2040] 部分D. (S)-1-((2-(氟甲基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2041] 在0℃向4-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)-2-甲基嘧啶 (35mg, 0.158mmol) 于THF (3mL) 中的溶液中加入1M叔丁醇钾的THF溶液 (0.237mL, 0.237mmol) 和(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇。使反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用水 (5mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。将乙酸乙酯层用水 (1x 10mL)、饱和NaCl (1x 10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将棕色半固体残余物用硅胶色谱法 (0-10%MeOH于DCM中的溶液) 纯化以获得(S)-1-((2-(氟甲基)-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (23mg, 0.062mmol, 39%收率), 为淡黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 333.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₆FN₄O 的计算值333.41]; LC/MS保留时间 (方法G) t_R=1.63min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.73 (d, J=5.40Hz, 1H) 8.57 (dd, J=8.72, 1.69Hz, 1H) 8.22 (dd, J=5.40, 0.50Hz, 1H) 7.65 (d, J=8.53Hz, 1H) 5.70 (d, J=1.95Hz, 1H) 5.58 (d, J=1.88Hz, 1H) 3.94-4.04 (m, 2H) 2.77 (s, 3H) 1.80-1.93 (m, 1H) 1.52-1.69 (m, 2H) 1.29-1.31 (m, 3H) 0.99-1.04 (m, 6H) ppm。

[2042] 实施例280

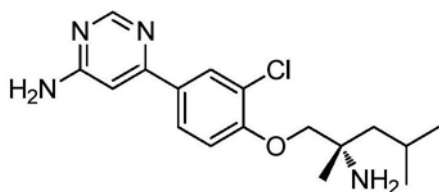
[2043] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯



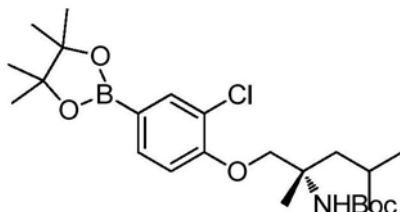
[2045] 以与如实施例279中所述的类似的方式制备。(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯。TFA (46mg, 0.089mmol, 58%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 391.3 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₈FN₄O₃ • TFA 的计算值391.2]; LC/MS保留时间 (方法H): t_R=1.32min; LC/MS保留时间 (方法I): t_R=1.36min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.43-8.29 (m, 2H), 8.22-8.14 (m, 1H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.71-7.73 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.84-5.56 (m, 2H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.90 (s, 2H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.13-1.00 (m, 6H) ppm。

[2046] 实施例285

[2047] (S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)嘧啶-4-胺



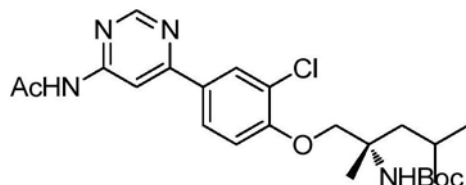
[2048]



[2049] 部分A. (S)-1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[2050] 将(S)-1-(4-溴-2-氯苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 2.85mmol)、双(频那醇合)二硼(0.797g, 3.14mmol)、乙酸钾(0.840g, 8.56mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.116g, 0.143mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在90℃加热过夜。将反应混合物通过celite过滤并将celite床用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将有机层用水(50mL)洗涤。将水层用乙酸乙酯(2x50 mL)再萃取。收集有机层,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩以获得(S)-1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 2.57mmol, 90%收率),为无色液体。¹H NMR(400MHz, CDC13): δ7.78(d, J=1.60Hz, 1H), 7.61-7.63(m, 1H), 6.91(d, J=8.00Hz, 1H), 4.10-4.19(m, 1H), 4.63(s, 1H), 4.02(d, J=8.80Hz, 1H), 1.79-1.87(m, 2H), 1.57-1.62(m, 1H), 1.51(s, 3H), 1.33-1.41(m, 12H), 0.96-0.98(m, 6H) ppm。

[2051]

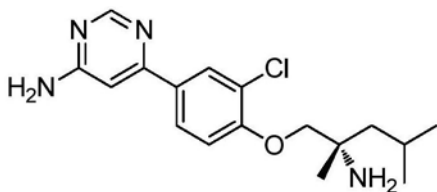


[2052] 部分B. (S)-1-(4-(6-乙酰氨基嘧啶-4-基)-2-氯苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[2053] 将N-(6-氯嘧啶-4-基)乙酰胺(如实施例278中所述制备)(0.03g, 0.175mmol)、(S)-1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.058g, 0.125mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(10.20mg, 0.012mmol)和Cs₂CO₃(0.122g, 0.375mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将该溶液减压浓缩。加入水(15mL)并将该溶液用EtOAc(2x 20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-1-(4-(6-乙酰氨基嘧啶-4-基)-2-氯苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.05g, 0.093mmol, 75%收率),为半固体。LCMS (ESI) m/e 475.9 [M-H]⁻, C₂₄H₃₂C1N₄O₄的计算值475.2; LC/MS保留时间(方法A2): t_R=

2.43min。

[2054]

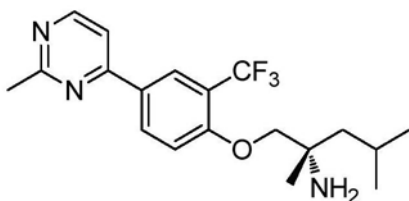


[2055] 部分C. (S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-4-胺

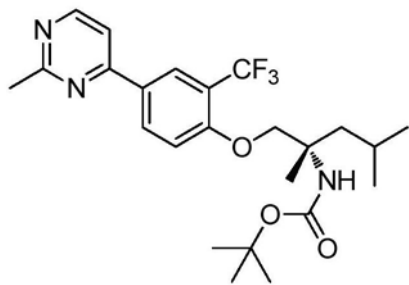
[2056] 向冷却至0℃的(S)-1-(4-(6-乙酰氨基吡啶-4-基)-2-氯苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g,0.105mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.262mL,1.048mmol)。将混合物在室温搅拌1h。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)吡啶-4-胺(0.026g,0.077mmol,73%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 335.0[(M+H)⁺,C₁₇H₂₄ClN₄O的计算值335.2];LCMS保留时间(方法F):t_R=1.17min;LCMS保留时间(方法G):t_R=0.73min。¹H(400MHz,CD₃OD):δ8.61(d,J=0.80Hz,1H),8.03(d,J=2.00Hz,1H),7.87(d,J=10.80Hz,1H),7.42(d,J=8.80Hz,1H),6.99(d,J=0.40Hz,1H),4.25-4.32(m,2H),1.87-1.98(m,2H),1.72-1.76(m,1H),1.55(s,3H),1.03-1.09(m,6H)ppm。

[2057] 实施例290

[2058] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



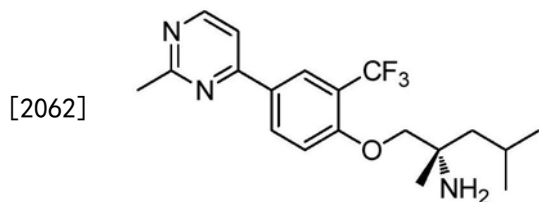
[2059]



[2060] 部分A:(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2061] 将4-氯-2-甲基吡啶(0.035g,0.272mmol)、(S)-2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例215,步骤A和B中所述制备)(0.137g,0.272mmol)、磷酸(三)钾(0.058g,0.272mmol)和KBr(0.032g,0.272mmol)的混合物溶解于1,4-二噁烷(10mL)中。将反应混合物用氮气净化30min并加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.022g,0.027mmol)。将反应混合物用氮气再次净化另外10min并在80℃加热2h。将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水(20mL)和乙酸乙酯(20mL)稀释。将两相混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用乙酸乙酯(25mL)洗涤

并分离乙酸乙酯层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.06g,0.128mmol,47%收率),为棕色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 468.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₃F₃N₃O₃的计算值468.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=3.51min。

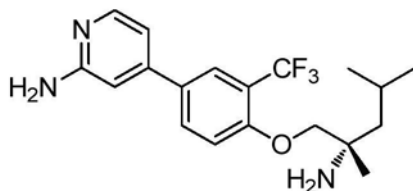


[2063] 部分B: (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺

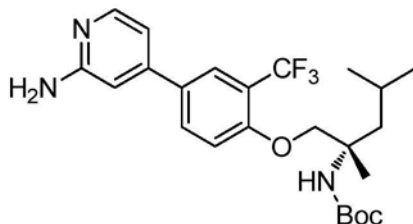
[2064] 在0℃向(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.06g,0.128mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入TFA(0.198mL,2.57mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(39.2mg,0.061mmol,47%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 368.0 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₅F₃N₃O的计算值368.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.67min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=1.12min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.71 (d, J=5.60Hz, 1H), 8.46-8.53 (m, 2H), 7.85 (d, J=5.60Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.80Hz, 1H), 4.25-4.33 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.01-1.06 (m, 6H) ppm。

[2065] 实施例297

[2066] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-胺



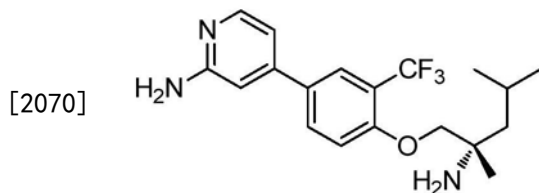
[2067]



[2068] 部分A: (S)-1-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2069] 向4-氯吡啶-2-胺(0.2g,1.556mmol)于THF(30mL)中的溶液中加入(S)-2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例215,步骤A和B中所述制备)(0.780g,1.56mmol)和磷酸氢二钾(2.33mL,4.67mmol)。将反应混合物用氩气净化10min并加入XPhos第二代前段催化剂(0.061g,0.078mmol)。将反应混合物用氩气再次净化10min并在65℃加热3h。将反应混合物

冷却至室温并用乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)稀释并分离有机层。将水层用乙酸乙酯(2x18mL)再次萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗产物通过制备型TLC(70%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化。收集所需的斑点,溶解于40mL5%MeOH的DCM溶液中,过滤并减压浓缩以获得(S)-(1-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.375g,0.798mmol,51%收率),为米色固体。LCMS(ESI)m/e 468.4[(M+H)⁺,C₂₄H₃₃F₃N₃O₃的计算值,468.2];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=2.38min。

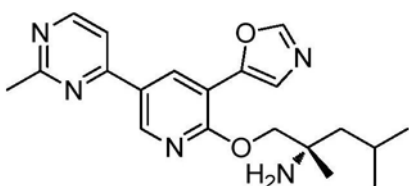


[2071] 部分B:(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-胺

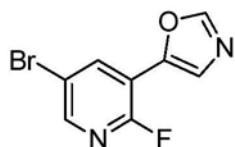
[2072] 在0℃向(S)-(1-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.050g,0.106mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中加入TFA(0.5μL,6.49μmol)。使反应混合物在室温搅拌2h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-胺(0.019g,0.051mmol,48%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 368.2[(M+H)⁺,C₁₉H₂₅F₃N₃O的计算值,368.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.54min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=0.99min。¹H NMR(400MHz,MeOD):δ7.95-7.88(m,3H),7.29(d,J=8.4Hz,1H),6.88-6.82(m,2H),4.03-3.97(m,2H),1.91-1.88(m,1H),1.86-1.79(m,2H),1.30(s,3H),1.0-0.9(m,6H)ppm。

[2073] 实施例298

[2074] (S)-2,4-二甲基-1-((5-(2-甲基咪唑-4-基)-3-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺



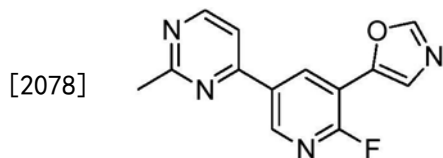
[2075]



[2076] 部分A:5-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)噁唑

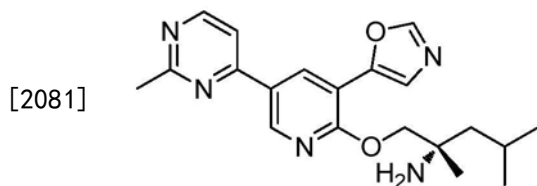
[2077] 向5-溴-2-氟烟醛(0.2g,0.980mmol)于甲醇(1.25mL)中的溶液中加入TOSMIC(0.191g,0.980mmol)和K₂CO₃(0.135g,0.980mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物通过高真空浓缩并将残余物用水(2mL)和乙酸乙酯(8mL)稀释。将有机层分离并将水层用乙酸乙酯(2x10 mL)再次萃取。将合并的乙酸乙酯层用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,经

Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗制物通过硅胶柱色谱法(40%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得5-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)噁唑(0.189g,0.732mmol,75%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 243.03 [(M+H)⁺, C₈H₅BrFN₂O的计算值,243.0]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=1.79min。



[2079] 部分B.5-(2-氟-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)噁唑

[2080] 将4-氯-2-甲基嘧啶(0.050g,0.389mmol)、5-(5-溴-2-氟吡啶-3-基)噁唑(0.100g,0.389mmol)和六甲基二锡(0.097mL,0.467mmol)于1,4-二噁烷(0.1mL)中的溶液用氩气净化15min并加入四(三苯基膦)钯(0)(0.045g,0.039mmol)。将反应混合物用氩气再次净化5min并在微波中在110℃加热1h。将反应混合物用乙酸乙酯(8mL)和水(5mL)稀释并分离有机层。将水层用乙酸乙酯(2x5 mL)再次萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将反应混合物通过制备型TLC(70%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化。收集所需的斑点,溶解于5%甲醇的二氯甲烷溶液(30mL)中,过滤并减压浓缩以获得5-(2-氟-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)噁唑(0.070g,0.098mmol,25%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 257.0 [(M+H)⁺, C₁₃H₁₀FN₄O的计算值,257.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.86min。

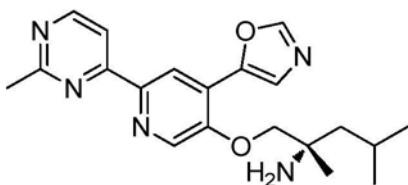


[2082] 部分C. (S)-2,4-二甲基-1-((5-(2-甲基嘧啶-4-基)-3-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺

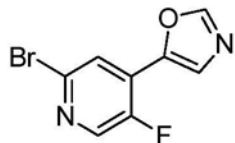
[2083] 向5-(2-氟-5-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)噁唑(0.076g,0.107mmol)于DMF(0.8mL)中的溶液中加入(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(0.014g,0.107mmol)和Cs₂CO₃(0.070g,0.214mmol)并将反应混合物在80℃加热16h。向反应混合物中加入冷冻的水和乙酸乙酯(4mL)并搅拌5min。将有机层分离并将水层用乙酸乙酯(2x3 mL)洗涤。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-((5-(2-甲基嘧啶-4-基)-3-(噁唑-5-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺,TFA(0.002g,4.04μmol,4%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 368.3 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₆N₅O₂的计算值,368.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.25min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=0.95min。¹H NMR(400MHz, MeOD): δ8.77(d, J=2.4Hz, 1H), 8.73(d, J=2.4Hz, 1H), 8.51(d, J=2.4Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.66(d, J=1.6Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 4.62(m, 2H), 2.56(s, 3H), 1.80-1.65(m, 2H), 1.48-1.55(m, 1H), 1.5(s, 3H), 0.9(m, 6H) ppm。

[2084] 实施例299

[2085] (S)-2,4-二甲基-1-((6-(2-甲基嘧啶-4-基)-4-(噁唑-5-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

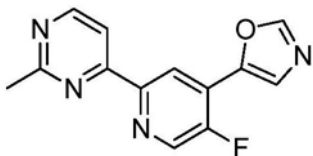


[2086]



[2087] 部分A.5-(2-溴-5-氟吡啶-4-基)噁唑

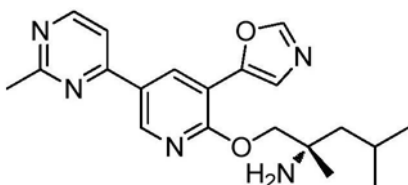
[2088] 向2-溴-5-氟异烟醛(0.1g,0.490mmol)于MeOH(2.5mL)中的溶液中加入TOSMIC(0.096g,0.490mmol)和 K_2CO_3 (0.068g,0.490mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h。将反应混合物通过高真空浓缩并将残余物用水(2mL)和乙酸乙酯(4mL)稀释。将有机层分离并将水层用乙酸乙酯(2x4 mL)再次萃取。将合并的乙酸乙酯层用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得5-(2-溴-5-氟吡啶-4-基)噁唑(0.098g,0.382mmol,78%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 243.0 [$(M+H)^+$, $C_8H_5BrFN_2O$ 的计算值243.0]; LC/MS 保留时间(方法H): $t_R=1.87min$ 。



[2089]

[2090] 部分B.5-(5-氟-2-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-4-基)噁唑

[2091] 将4-氯-2-甲基咪唑(0.050g,0.389mmol)、5-(2-溴-5-氟吡啶-4-基)噁唑(0.095g,0.389mmol)和六甲基二锡(0.097mL,0.467mmol)于1,4-二噁烷(0.2mL)中的溶液用氩气净化15min并加入四(三苯基膦)钯(0)(0.045g,0.039mmol)。将反应混合物用氩气再次净化5min并在微波小瓶中在110℃加热1h。将反应混合物用乙酸乙酯(8mL)和水(5mL)稀释,分离有机层并将水层用乙酸乙酯(2x5 mL)洗涤。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩。将反应混合物通过制备型TLC(70%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化。收集所需的斑点,溶解于5%甲醇的二氯甲烷溶液(30mL)中,过滤并减压浓缩以获得5-(5-氟-2-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-4-基)噁唑(0.098g,0.099mmol,26%收率),为无色固体。LCMS (ESI) m/e 257.0 [$(M+H)^+$, $C_{13}H_{10}FN_4O$ 的计算值257.1]; LC/MS 保留时间(方法B): $t_R=1.07min$ 。



[2092]

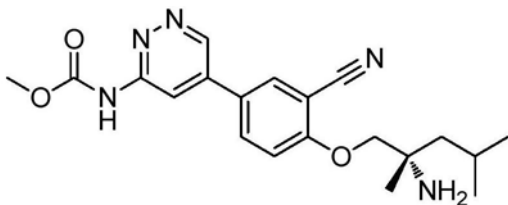
[2093] 部分C.(S)-2,4-二甲基-1-((6-(2-甲基咪唑-4-基)-4-(噁唑-5-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

[2094] 将5-(5-氟-2-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-4-基)噁唑(0.098g,0.099mmol)、(S)-2-

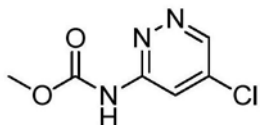
氨基-2,4-二甲基戊-1-醇 (0.013g, 0.099mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.065g, 0.199mmol) 于 DMF (0.8mL) 中的溶液在 80°C 加热 16h。向反应混合物中加入冷冻的水和乙酸乙酯 (4mL) 并将混合物搅拌 5min。将有机层分离并将水层用乙酸乙酯 (2x3 mL) 洗涤。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并减压浓缩。将粗制物通过制备型 LC/MS (方法 C) 纯化以获得 (S)-2,4-二甲基-1-((6-(2-甲基嘧啶-4-基)-4-(噁唑-5-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺, TFA (0.004g, 7.63 μmol , 8% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 368.3 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$ 的计算值 368.2]; LC/MS 保留时间 (方法 H): $t_R=1.29\text{min}$; LC/MS 保留时间 (方法 I): $t_R=0.91\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.89 (s, 1H), 8.75 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.2 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.90-1.65 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.05 (m, 6H) ppm。

[2095] 实施例 300

[2096] (S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-3-基)氨基甲酸甲酯

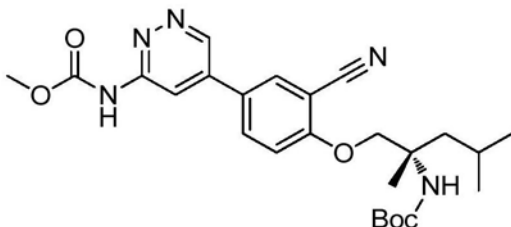


[2097]



[2098] 部分 A. (5-氯吡啶-3-基)氨基甲酸甲酯

[2099] 将 3,5-二氯吡啶 (1.5g, 10.07mmol)、氨基甲酸甲酯 (0.831g, 11.08mmol)、XANTPHOS (0.466g, 0.805mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.226g, 1.007mmol) 和 Cs_2CO_3 (6.56g, 20.14mmol) 的混合物溶解于 1,4-二噁烷 (40mL) 中并在 85°C 加热过夜。将反应混合物浓缩, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 (5-氯吡啶-3-基)氨基甲酸甲酯 (1.71g, 9.12mmol, 91% 收率), 为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 187.9 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClN}_3\text{O}_2$ 的计算值 188.0]; LC/MS 保留时间 (方法 C): $t_R=0.59\text{min}$ 。

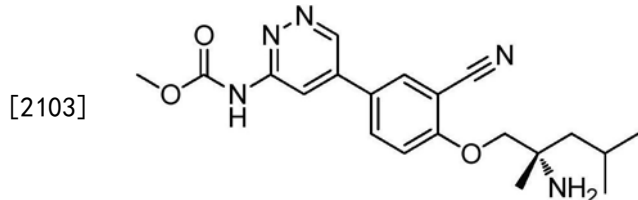


[2100]

[2101] 部分 B. Boc-(S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-3-基)氨基甲酸甲酯

[2102] 将 (5-氯吡啶-3-基)氨基甲酸甲酯 (0.03g, 0.160mmol)、(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (如实施例 86, 步骤 A 和 B 中所述制备) (0.073g, 0.160mmol)、KBr (0.019g, 0.160mmol)、磷酸

三钾 (0.056g, 0.320mmol) 和 Pd (Ph₃P)₄ (0.015g, 0.013mmol) 的混合物溶解于 1,4-二噁烷 (1mL) 中并在 100℃ 加热过夜。冷却后, 将反应混合物浓缩, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得粗制的 Boc-(S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)哒嗪-3-基)氨基甲酸甲酯 (70mg, 0.145mmol, 90% 收率), 为棕色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 484.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₄N₅O₅ 的计算值 484.2]; LC/MS 保留时间 (方法 B): t_R = 1.02min。

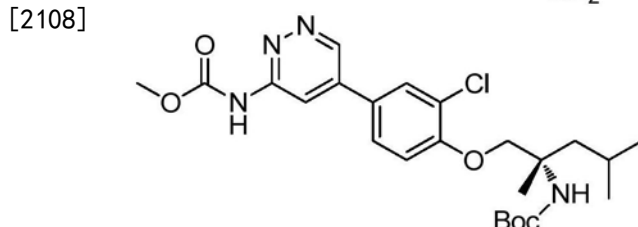
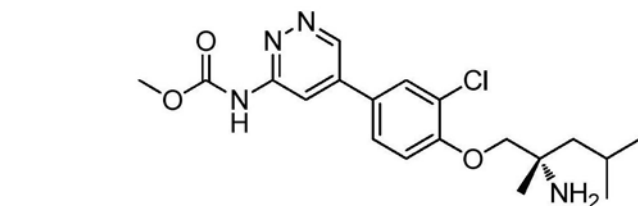


[2104] 部分 C. (S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)哒嗪-3-基)氨基甲酸甲酯

[2105] 在 0℃ 将 Boc-(S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)哒嗪-3-基)氨基甲酸甲酯 (0.07g, 0.145mmol) 于二氯甲烷 (1mL) 中的溶液用 4N 氯化氢的 1,4-二噁烷溶液 (0.362mL, 1.448mmol) 处理。将混合物在室温搅拌 1h。将反应混合物浓缩, 用 10% NaHCO₃ 水溶液和乙酸乙酯 (20mL) 淬灭。将有机层分离, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩以获得 (S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)哒嗪-3-基)氨基甲酸甲酯 (3.5mg, 8.67μmol, 6% 收率), 为棕色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 384.2 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₆N₅O₃ 的计算值 384.2]; LC/MS 保留时间 (方法 B): t_R = 0.65min; LC/MS 保留时间 (方法 D): t_R = 1.17min; LC/MS 保留时间 (方法 E): t_R = 0.93min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 9.22 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12-8.16 (m, 1H), 7.44-7.47 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.21-4.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.65-1.71 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.02-1.09 (m, 6H) ppm。

[2106] 实施例 301

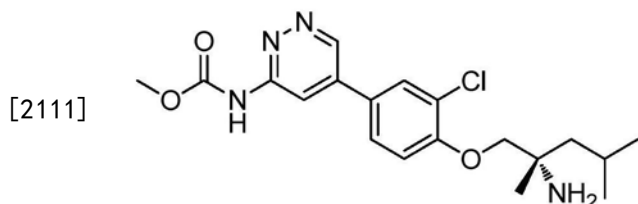
[2107] (S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)哒嗪-3-基)氨基甲酸甲酯



[2109] 部分 A. Boc-(S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)哒嗪-3-基)氨基甲酸甲酯

[2110] 将 (5-氯哒嗪-3-基)氨基甲酸甲酯 (如实施例 300 中所述制备) (0.05g,

0.267mmol)、(S)-(1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.137g,0.293mmol)(如实施例285,部分A中所述制备)、Cs₂CO₃(0.174g,0.533mmol)和PdCl₂(dppf)(9.75mg,0.013mmol)的混合物溶解于1,4-二噁烷(3mL)-水(0.5mL)中并在90℃加热5h。冷却后,将反应混合物浓缩,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得粗制的Boc-(S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)哒嗪-3-基)氨基甲酸甲酯(120mg,0.243mmol,92%收率),为棕色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI)m/e 493.2[(M+H)⁺,C₂₄H₃₄ClN₄O₅的计算值493.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.11min。

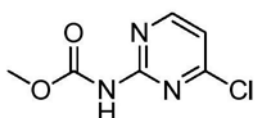
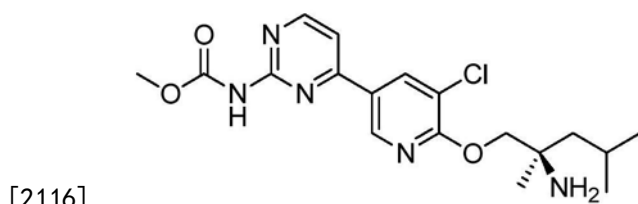


[2112] 部分B. (S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)哒嗪-3-基)氨基甲酸甲酯

[2113] 将Boc-(S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)哒嗪-3-基)氨基甲酸甲酯(0.12g,0.243mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液用4N氯化氢的1,4-二噁烷溶液(0.61mL,2.43mmol)处理。将混合物在室温搅拌1.5h。将反应混合物浓缩,用10%NaHCO₃水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以获得(S)-(5-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)哒嗪-3-基)氨基甲酸甲酯(6mg,0.015mmol,6%收率),为棕色固体。LCMS(ESI)m/e 393.1[(M+H)⁺,C₁₉H₂₆ClN₄O₃的计算值393.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=0.69min;LC/MS保留时间(方法D):t_R=1.22min;LC/MS保留时间(方法E):t_R=1.10min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ9.17(d,J=2.4Hz,1H),8.49(d,J=2.0Hz,1H),7.95(d,J=2.4Hz,1H),7.79-7.82(m,1H),7.34-7.36(d,J=8.8Hz,1H),4.18-4.27(m,2H),3.84(s,3H),1.85-1.96(m,2H),1.68-1.74(m,1H),1.53(s,3H),1.02-1.09(m,6H)ppm。

[2114] 实施例304

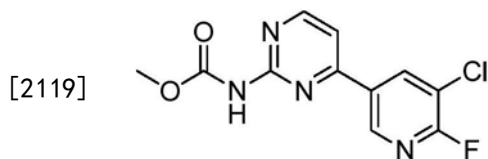
[2115] (R)-(4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[2117] 部分A:(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

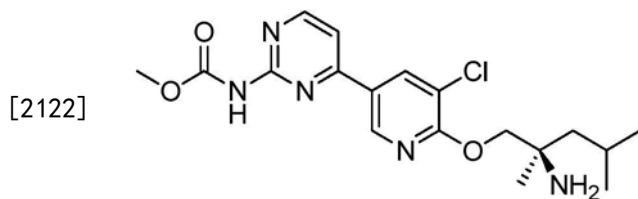
[2118] 在0℃向4-氯嘧啶-2-胺(1g,7.72mmol)于THF(20mL)中的搅拌的溶液中加入叔丁醇钾(2.60g,23.16mmol)并搅拌30min。向该混合物中逐滴加入氯甲酸甲酯(1.495mL,

19.30mmol) 并将混合物在室温搅拌另外16h。将反应混合物用10%碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。收集EtOAc层,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩以获得(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(900mg,4.51mmol,58%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 188.0 [(M+H)⁺, C₆H₇ClN₃O₂的计算值188.0]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=0.50min。



[2120] 部分B: (4-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2121] 将(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(75mg,0.400mmol)、(5-氯-6-氟吡啶-3-基)硼酸(70.1mg,0.400mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(16.33mg,0.020mmol)和Cs₂CO₃(391mg,1.199mmol)于1,4-二噁烷(2.5mL)-水(0.2mL)中的混合物用氮气净化并在100℃加热12h。将溶液冷却至室温并减压浓缩。加入水(50mL)并将该溶液用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得(4-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(55mg,0.144mmol,36%收率),为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 283.0 [(M+H)⁺, C₁₁H₉ClFN₄O₂的计算值283.0]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.01min。

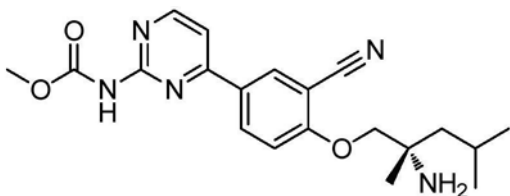


[2123] 部分C: (R)-(4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

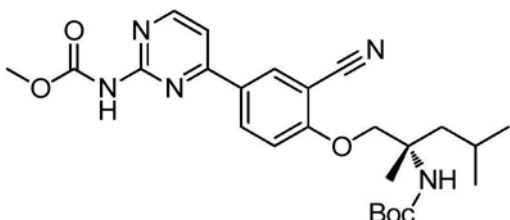
[2124] 在0℃向(R)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(23.21mg,0.177mmol)于DMF(2.5mL)中的搅拌的溶液中加入NaH(14.15mg,0.354mmol),随后加入于0.5mL DMF中的(4-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(50mg,0.177mmol)。将混合物在60℃加热12h。然后将混合物冷却至0℃,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。收集EtOAc层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(R)-(4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(3mg,0.724mmol,4%收率)。LCMS (ESI) m/e 394.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₅ClN₅O₃的计算值394.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=1.23min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄): δ8.94(d, J=2.13Hz, 1H), 8.68(d, J=2.13Hz, 1H), 8.64(d, J=5.27Hz, 1H), 7.65(d, J=5.33Hz, 1H), 4.61(d, J=3.14Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 1.87-1.96(m, 2H), 1.68-1.75(m, 1H), 1.54(s, 3H), 1.08(m, 6H) ppm。

[2125] 实施例305

[2126] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯



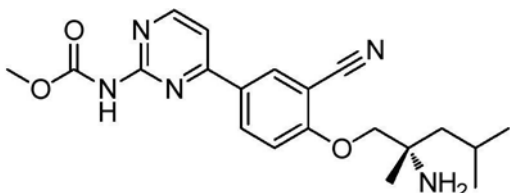
[2127]



[2128] 部分A. Boc-(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2129] 将(4-氯吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(如实施例304中所述制备)(0.05g, 0.267mmol)、(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例86,步骤A和B中所述制备)(0.122g, 0.267mmol)、PdCl₂(dppf)(0.016g, 0.021mmol)和Cs₂CO₃(0.174g, 0.533mmol)的混合物溶解于1,4-二噁烷(2mL)-水(0.5mL)中。将混合物在80℃搅拌过夜。将反应混合物浓缩,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以获得Boc-(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(110mg, 85%),为带棕色的固体。LCMS (ESI) m/e 484.3 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₄N₅O₅的计算值484.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.02min。

[2130]

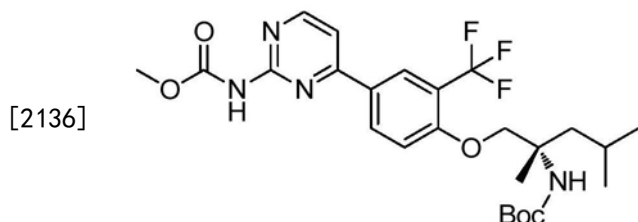
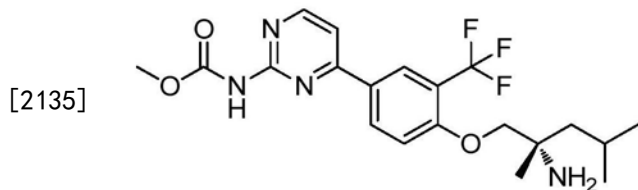


[2131] 部分B. (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2132] 将Boc-(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.1g, 0.207mmol)用4N氯化氢的1,4-二噁烷溶液(0.517mL, 2.068mmol)处理4h。将反应混合物减压浓缩,用NaHCO₃水溶液和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,这得到米色固体,为粗产物。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氰基苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(5mg, 0.013mmol, 6%收率),为白色固体。LCMS (ESI) m/e 384.2 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₆N₅O₃的计算值384.2]; LC/MS保留时间(方法A2): t_R=1.64min。HPLC保留时间(方法A): t_R=5.47min; HPLC保留时间(方法B): t_R=5.93min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.59 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.46-8.49 (m, 1H), 7.61 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.82-1.88 (m, 1H), 1.56-1.72 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 0.98-1.08 (m, 6H) ppm。

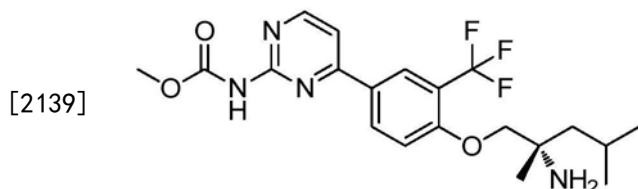
[2133] 实施例306

[2134] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[2137] 部分A. Boc-(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2138] 将(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(如实施例304中所述制备)(0.05g, 0.267mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例215,步骤A和B中所述制备)(0.147g,0.293mmol)、Cs₂CO₃(0.261g,0.800mmol)和PdCl₂(dppf)(9.75mg,0.013mmol)的混合物溶解于1,4-二噁烷(2mL)-水(0.5mL)中。将混合物在80C加热过夜。将其浓缩,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以获得Boc-(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(150mg,定量收率),为带棕色的固体。LCMS (ESI) m/e 527.3 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₄F₃N₄O₅的计算值527.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.13min。



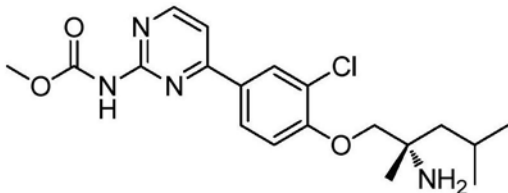
[2140] 部分B. (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2141] 在室温将Boc-(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(150mg,0.285mmol)用4N氯化氢(0.712mL,2.85mmol)处理过夜。将反应混合物减压浓缩,用NaHCO₃水溶液和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,这得到米色固体,为粗产物。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(35mg,0.080mmol,28%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 427.3 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₆F₃N₄O₃的计算值427.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.70min; LC/MS保留时间(方法D): t_R=1.52min; LC/MS保留时间(方法E): t_R=1.11min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.59 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H), 7.61 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 1H),

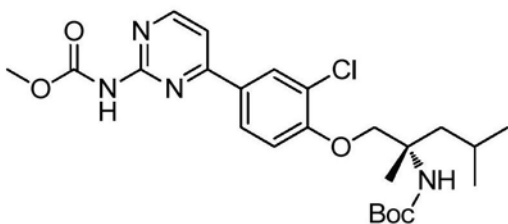
4.04-4.12 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.81-1.86 (m, 1H), 1.55-1.81 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.01-1.08 (m, 6H) ppm。

[2142] 实施例307

[2143] (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯



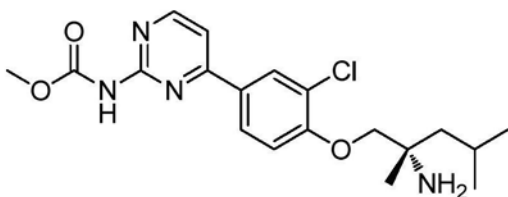
[2144]



[2145] 部分A. Boc-(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2146] 将(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(如实施例304中所述制备)(0.05g, 0.267mmol)、(S)-1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例285,部分A中所述制备)(0.137g, 0.293mmol)、Cs₂CO₃(0.261g, 0.800mmol)和PdCl₂(dppf)(9.75mg, 0.013mmol)的混合物溶解于1,4-二噁烷(2mL)-水(0.5mL)中。将混合物在80℃加热过夜。将其浓缩,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以获得Boc-(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(136mg,定量收率),为带棕色的固体。LCMS(ESI)m/e 493.2[(M+H)⁺, C₂₄H₃₄ClN₄O₅的计算值493.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.09min。

[2147]



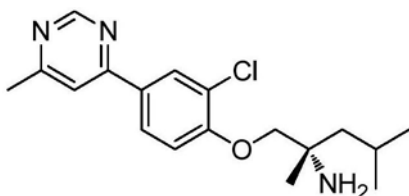
[2148] 部分B. (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2149] 将Boc-(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(136mg, 0.276mmol)用4N氯化氢(0.690mL, 2.76mmol)处理过夜。将反应混合物减压浓缩,用NaHCO₃水溶液和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,这得到米色固体,为粗产物。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氯苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(24mg, 0.057mmol, 21%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 393.2[(M+H)⁺, C₁₉H₂₆ClN₄O₃的计算值393.2];LC/MS保留

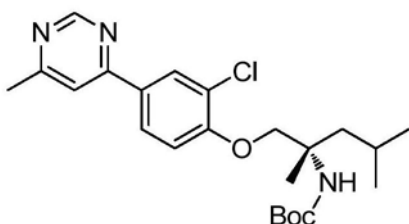
时间(方法B): $t_R=0.66\text{min}$;LC/MS保留时间(方法D): $t_R=1.29\text{min}$;LC/MS保留时间(方法E): $t_R=1.04\text{min}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 甲醇- d_4): $\delta 8.47$ (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), $8.02-8.05$ (m, 1H), 7.46 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), $3.95-4.02$ (m, 2H), 3.71 (s, 3H), $1.65-1.77$ (m, 2H), $1.50-1.55$ (m, 1H), 1.31 (s, 3H), $0.85-1.01$ (m, 6H) ppm。

[2150] 实施例308

[2151] (S)-1-(2-氯-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



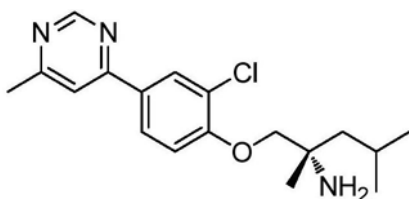
[2152]



[2153] 部分A. (S)-1-(2-氯-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[2154] 将4-氯-6-甲基嘧啶(0.05g, 0.389mmol)、(S)-1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(如实施例285, 部分A中所述制备)(0.182g, 0.389mmol)、 Cs_2CO_3 (0.253g, 0.778mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.014g, 0.019mmol)的混合物溶解于1,4-二噁烷(3mL)-水(0.3mL)中。将混合物在 90°C 加热3h。将其浓缩,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩以获得(S)-1-(2-氯-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(120mg, 0.277mmol, 71%收率),为带棕色的固体。LCMS(ESI) m/e 434.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 的计算值434.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.13\text{min}$ 。

[2155]



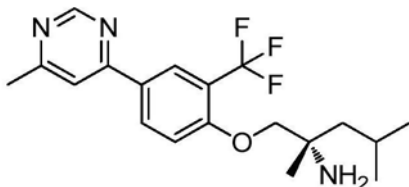
[2156] 部分B. (S)-1-(2-氯-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2157] 将(S)-1-(2-氯-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.12g, 0.277mmol)于DCM(2mL)中的溶液用4N氯化氢的1,4-二噁烷溶液(0.691mL, 2.77mmol)处理过夜。将反应混合物减压浓缩,用 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,这得到米色固体,为粗产物。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-1-(2-氯-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(16mg, 0.047mmol, 17%收率),为棕色固体。LCMS(ESI) m/e 334.1 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}$ 的计算值334.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=0.81\text{min}$;LC/MS保留时间(方法D): $t_R=1.50\text{min}$;

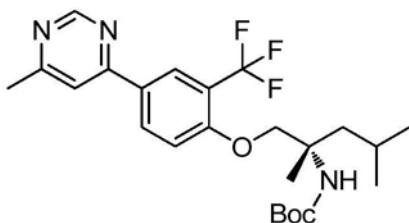
LC/MS保留时间(方法E): $t_R=1.16\text{min}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.04 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=2.0$, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 8.01 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.88 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.36-1.43 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 0.90-0.98 (m, 6H) ppm。

[2158] 实施例309

[2159] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(6-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



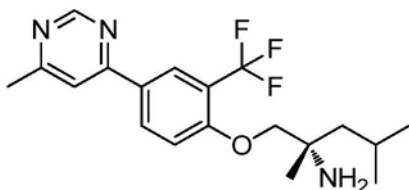
[2160]



[2161] 部分A. (S)-2,4-二甲基-1-(4-(6-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2162] 将4-氯-6-甲基嘧啶(0.05g, 0.389mmol)、(S)-2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例215中所述制备)(0.195g, 0.389mmol)、 Cs_2CO_3 (0.253g, 0.778mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.014g, 0.019mmol)于1,4-二噁烷(3mL)-水(0.3mL)中的混合物在 80°C 加热过夜。将其浓缩,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩以获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(6-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(98mg, 0.210mmol, 54%收率),为带棕色的固体。LCMS (ESI) m/e 468.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值, 468.2]; LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=2.87\text{min}$ 。

[2163]



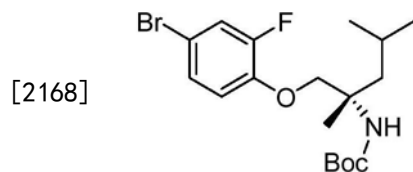
[2164] 部分B. (S)-2,4-二甲基-1-(4-(6-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺

[2165] 将(S)-2,4-二甲基-1-(4-(6-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.12g, 0.257mmol)用4N氯化氢的1,4-二噁烷溶液(0.642mL, 2.57mmol)处理12h。将反应混合物减压浓缩,用 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,这得到米色固体,为粗产物。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(6-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺(6mg, 0.015mmol, 6%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 368.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 的计算值,

368.2];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=0.96\text{min}$;LC/MS保留时间(方法D): $t_R=1.71\text{min}$;LC/MS保留时间(方法E): $t_R=1.26\text{min}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ 9.08(d, $J=0.8\text{Hz}$,1H),8.47-8.51(m,2H),8.08(d, $J=0.8\text{Hz}$,1H),7.43(d, $J=8.8\text{Hz}$,1H),3.96-4.02(m,2H),2.54(s,3H),1.78-1.86(m,1H),1.41-1.52(m,2H),1.20(s,3H),0.92-0.98(m,6H)ppm。

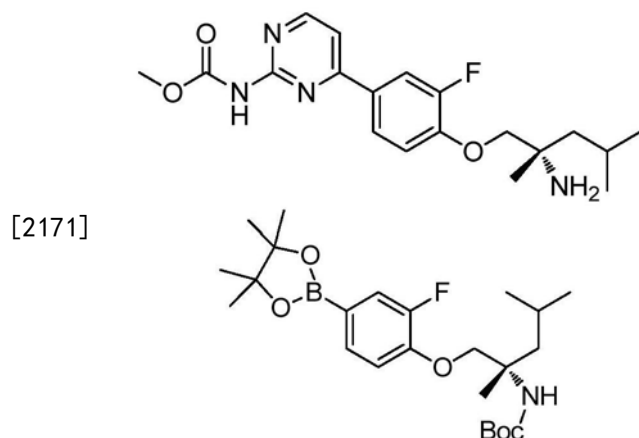
[2166] 实施例310

[2167] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[2169] 部分A. (S)-(1-(4-溴-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

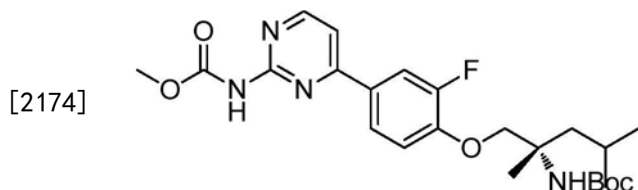
[2170] 将4-溴-2-氟苯酚(1.2g,6.28mmol)、 K_2CO_3 (2.60g,18.85mmol)和(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(2.212g,7.54mmol)于DMF(20mL)中的溶液加热至 80°C 保持16h。使反应混合物冷却至室温,将挥发物减压蒸发至干,加入水(10mL)并将混合物用EtOAc(2x 15mL)萃取。将合并的有机萃取物用10%氢氧化钠水溶液(10mL)洗涤,然后用水(20mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并将挥发物减压蒸发至干以获得(S)-(1-(4-溴-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(210mg,0.519mmol,83%收率),为淡棕色油,其未经进一步纯化地使用。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,氯仿- d) δ 7.24(dd, $J=10.4,2.4\text{Hz}$,1H),7.20-7.14(m,1H),6.89(t, $J=8.8\text{Hz}$,1H),4.58(br.s.,1H),4.18(d, $J=9.0\text{Hz}$,1H),4.00(d, $J=9.0\text{Hz}$,1H),1.95-1.73(m,2H),1.58-1.50(m,1H),1.39(s,3H),1.00(d, $J=2.8\text{Hz}$,3H),0.98(d, $J=2.8\text{Hz}$,3H)。



[2172] 部分B. (S)-(1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

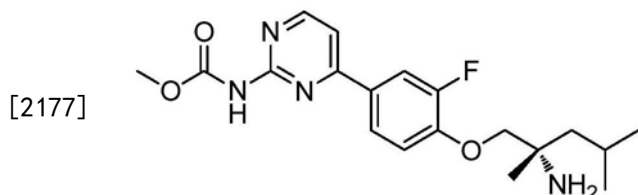
[2173] 将(S)-(1-(4-溴-2-氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.751g,4.33mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(1.1g,4.33mmol)和乙酸钾(0.850g,8.66mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在 90°C 加热过夜。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水和乙酸乙酯稀释。收集乙酸乙酯层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得微黄色半固体。将残余物通过硅胶色谱法(5-10% EtOAc-己烷)纯化以获得(S)-(1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-

基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯,为无色油(1.7g,3.77mmol,87%收率)。LCMS (ESI) m/e 352.2 [(M+H-Boc)⁺, C₂₄H₄₀BFNO₅的计算值452.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 1.33min。De-Boc质量通过LCMS检测。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.45-7.49 (m, 2H), 6.94-6.98 (m, 1H), 4.60 (bs, NH, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (s, 12H), 0.92-0.99 (m, 6H) ppm。



[2175] 部分C. Boc-(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯

[2176] 将(4-氯咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯(如实施例304中所述制备)(0.05g, 0.267mmol)、(S)-(1-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.120g, 0.267mmol)、Cs₂CO₃(0.174g, 0.533mmol)和PdCl₂(dppf)(9.75mg, 0.013mmol)于1,4-二噁烷(3mL)-水(0.3mL)中的混合物在90℃加热6h。将其浓缩,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以获得Boc-(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯(160mg, 定量收率),为带棕色的固体。LCMS (ESI) m/e 477.3 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₄FN₄O₅的计算值477.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 1.09min。



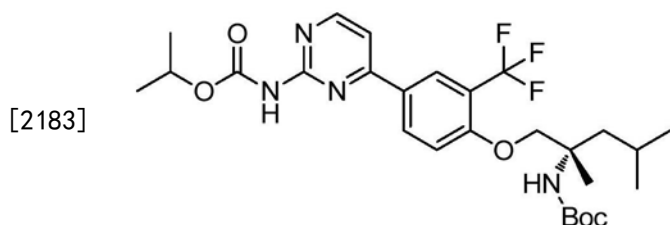
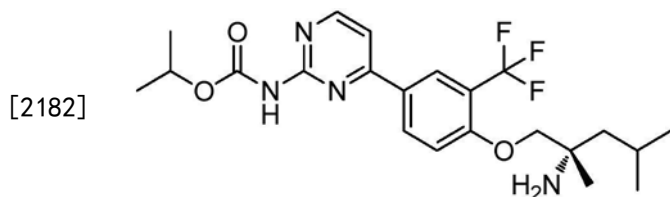
[2178] 部分D. (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯

[2179] 将Boc-(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯(160mg, 0.336mmol)用4N氯化氢(1.679mL, 3.36mmol)处理12h。将反应混合物减压浓缩,用NaHCO₃水溶液和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,这得到米色固体,为粗产物。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-氟苯基)咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯(11mg, 0.029mmol, 9%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 377.1 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₆FN₄O₃的计算值377.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R = 0.66min; LC/MS保留时间(方法D): t_R = 1.81min; LC/MS保留时间(方法E): t_R = 1.58min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.46 (s, NH, 1H), 8.65 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.13-8.17 (m, 2H), 8.10 (bs, NH₂, 2H), 7.72 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 4.14-4.21 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.79-1.83 (m, 1H), 1.69-1.75 (m, 1H), 1.56-1.58 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 0.92-0.98 (m, 6H) ppm。

[2180] 实施例311

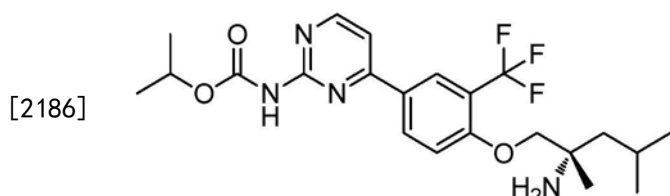
[2181] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)咪唑-2-基)氨

基甲酸异丙酯



[2184] 部分A. Boc-(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸异丙酯

[2185] 将(4-氯吡啶-2-基)氨基甲酸异丙酯(如实施例304中所述制备)(0.05g, 0.232mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例215,步骤A和B中所述制备)(0.116g, 0.232mmol)、 Cs_2CO_3 (0.151g, 0.464mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (8.48mg, 0.012mmol)于1,4-二噁烷(3mL)-水(0.3mL)中的混合物在90℃加热过夜。将其浓缩,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩以获得Boc-(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸异丙酯(84mg, 0.151mmol, 65%收率),为带棕色的固体。LCMS (ESI) m/e 555.7 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$ 的计算值555.6]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.20\text{min}$ 。



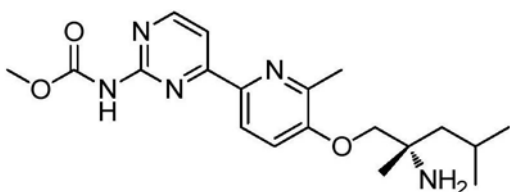
[2187] 部分B. (S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸异丙酯

[2188] 将Boc-(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸异丙酯(84mg, 0.151mmol)用2N氯化氢的1,4-二噁烷溶液(0.757mL, 1.515mmol)处理12h。将反应混合物减压浓缩,用 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,这得到米色固体,为粗产物。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)氨基甲酸异丙酯(16mg, 0.033mmol, 22%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 455.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值455.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=0.84\text{min}$; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=2.61\text{min}$; LC/MS保留时间(方法E): $t_R=1.97\text{min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 8.59 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.41-8.45 (m, 1H), 7.61 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.03-5.10 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 1H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.35-1.37 (m, 6H), 1.29 (s, 3H), 0.98-1.02 (m, 6H) ppm。 ^{19}F NMR

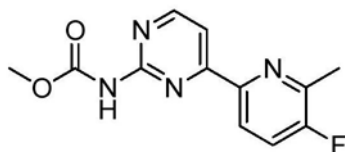
(400MHz, CD₃OD) : δ -63.58ppm。

[2189] 实施例312

[2190] (S)- (4- (5- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -6-甲基吡啶-2-基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯



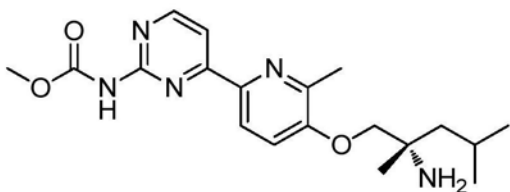
[2191]



[2192] 部分A. (4- (5- 氟-6-甲基吡啶-2-基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯

[2193] 在-78℃将6-溴-3-氟-2-甲基吡啶(0.1g, 0.526mmol)于THF(1mL)中的溶液用n-BuLi(0.289mL, 0.579mmol)处理。将混合物在-78℃搅拌1h并且然后加入溴化锌(0.178g, 0.789mmol)。将混合物在-78℃搅拌另外30min, 然后将其从冷却浴中去除并在室温搅拌1h。向所得混合物中缓慢地加入Pd₂(dba)₃(0.024g, 0.026mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二-异丙氧基-1,1'-联苯(0.020g, 0.042mmol)和(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(如实施例304中所述制备)(0.099g, 0.526mmol)于THF(0.5mL)中的溶液。将反应混合物在70℃加热过夜。将其用10%NaHCO₃水溶液淬灭并用乙酸乙酯(20mL)稀释。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以获得(4- (5- 氟-6-甲基吡啶-2-基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯(0.124g, 0.473mmol, 90%收率), 为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 263.0 [(M+H)⁺, C₁₂H₁₂FN₄O₂的计算值263.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.79min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, NH, 1H), 8.75 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.32-8.36 (m, 1H), 7.91 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.85-7.90 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.51 (s, 3H) ppm。¹⁹F NMR (400MHz, CDCl₃): δ -121.22ppm。

[2194]



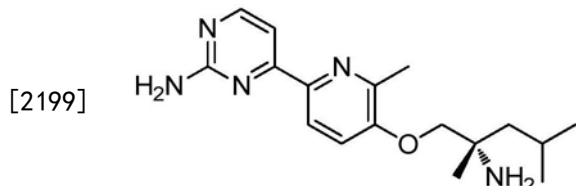
[2195] 部分B. (S)- (4- (5- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -6-甲基吡啶-2-基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯

[2196] 将(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(0.015g, 0.114mmol)溶解于THF(2mL)中, 冷却至0℃并加入氢氧化钠(7.32mg, 0.305mmol)。向所得混合物中缓慢地加入(4- (5- 氟-6-甲基吡啶-2-基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯(0.02g, 0.076mmol)于THF(1mL)中的溶液。将混合物在60℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 然后用冰-水淬灭, 用盐水和乙酸乙酯(20mL)稀释。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以获得(S)- (4- (5- ((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -6-甲基吡啶-2-基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯(1mg, 2.62 μ mol, 4%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 374.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₈N₅O₃的计算值374.2]; LC/MS保留时间(方法

A1) : $t_R = 2.02 \text{ min}$; LC/MS保留时间(方法D) : $t_R = 1.79 \text{ min}$; LC/MS保留时间(方法E) : $t_R = 1.47 \text{ min}$. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta 8.62$ (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H) , 8.38 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H) , 7.98 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H) , 7.49 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H) , 4.14 - 4.24 (m, 2H) , 3.82 (s, 3H) , 2.62 (s, 3H) , 1.85 - 1.92 (m, 2H) , 1.69 - 1.73 (m, 1H) , 1.53 (s, 3H) , 0.90 - 1.10 (m, 6H) ppm。

[2197] 实施例313

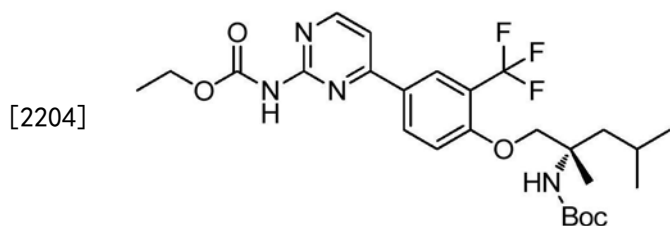
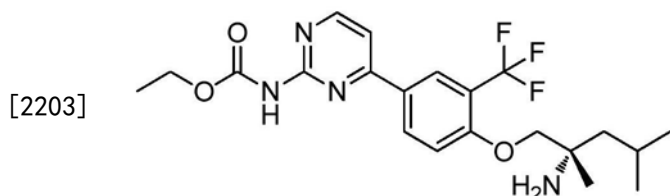
[2198] (S)-4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺



[2200] 如实施例312中所述制备。最终反应也得到氨基甲酸酯裂解的产物, (S)-4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (7mg, 0.022mmol, 28% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 316.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ 的计算值, 316.2]; LC/MS保留时间(方法A1) : $t_R = 1.96 \text{ min}$; LC/MS保留时间(方法D) : $t_R = 1.66 \text{ min}$; LC/MS保留时间(方法E) : $t_R = 1.29 \text{ min}$. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : $\delta 8.33$ (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H) , 8.28 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H) , 7.63 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H) , 7.50 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H) , 4.14 - 4.24 (m, 2H) , 2.62 (s, 3H) , 1.87 - 1.91 (m, 2H) , 1.70 - 1.73 (m, 1H) , 1.53 (s, 3H) , 0.90 - 1.09 (m, 6H) ppm。

[2201] 实施例314

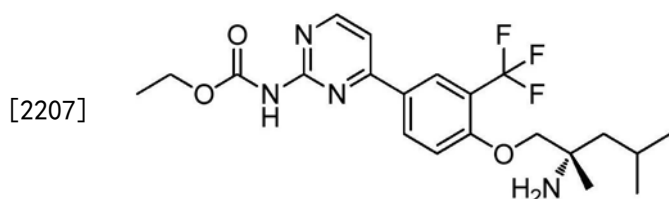
[2202] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸乙酯



[2205] 部分A. Boc-(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸乙酯

[2206] 将(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸乙酯(如实施例304中所述制备)(0.05g, 0.248mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例215, 步骤A和B中所述制备)(0.124g, 0.248mmol)、 Cs_2CO_3 (0.162g, 0.496mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (9.07mg, 0.012mmol) 于1,4-二噁烷(3mL)-水(0.3mL)中的混合物在90°C加热过夜。将其浓缩, 用盐水和乙酸乙酯(20mL)稀释。将有机层分离, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩以获得Boc-(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸乙酯(80mg, 0.148mmol,

60%收率),为带棕色的固体。LCMS (ESI) m/e 541.2 [(M+H)⁺, C₂₆H₃₆F₃N₄O₅的计算值541.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.18\text{min}$ 。

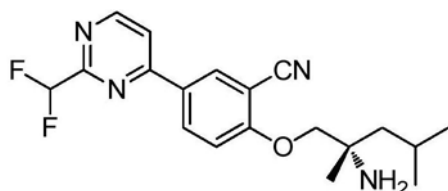


[2208] 部分B. (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)咪啉-2-基)氨基甲酸乙酯

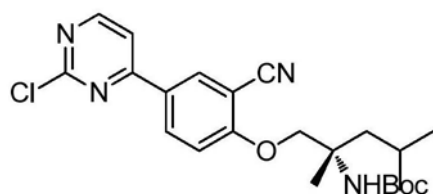
[2209] 将Boc-(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)咪啉-2-基)氨基甲酸乙酯(80mg, 0.148mmol)用2N氯化氢的1,4-二噁烷溶液(0.740mL, 1.480mmol)处理12h。将反应混合物减压浓缩,用NaHCO₃水溶液和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)咪啉-2-基)氨基甲酸乙酯(13mg, 0.029mmol, 20%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 441.2 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₈F₃N₄O₃的计算值441.2]; LC/MS保留时间(方法B): $t_R=0.80\text{min}$; LC/MS保留时间(方法D): $t_R=2.43\text{min}$; LC/MS保留时间(方法E): $t_R=2.04\text{min}$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.4 (s, NH, 1H), 8.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.56-8.50 (m, 2H), 8.05 (bs, NH, 2H), 7.79 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.24-4.14 (m, 4H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.29-1.25 (m, 3H), 0.99-0.90 (m, 6H) ppm。¹⁹F NMR (400MHz, CD₃OD): δ -63.34 and -63.54 ppm。

[2210] 实施例315

[2211] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-(二氟甲基)咪啉-4-基)苄腈



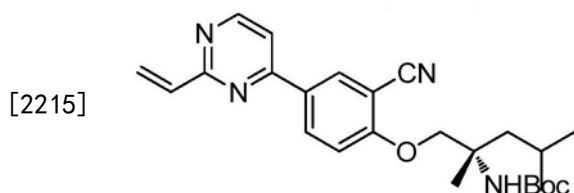
[2212]



[2213] 部分A. (S)-(1-(4-(2-氯咪啉-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

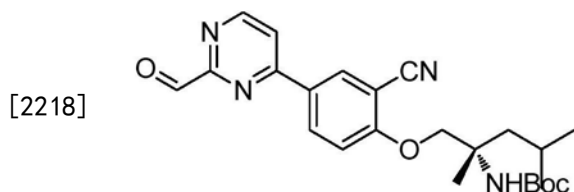
[2214] 将2,4-二氯咪啉(1.3g, 8.73mmol)、(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例86,步骤A和B中所述制备)(4.00g, 8.73mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.356g, 0.436mmol)和磷酸钾(4.01g, 26.2mmol)于1,4-二噁烷(30mL)和水(1mL)中的悬浮液用氮气净化并加热至90℃保持5h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释。将黑色悬浮液通过硅藻土(Celite[®])过滤并

将床用乙酸乙酯(10mL)洗涤。将滤液减压浓缩以获得黑色残余物,其经由硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯)纯化以获得(S)-(1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.2g,5.90mmol,67.6%收率),为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 445.2 [(M+H)⁺, C₂₃H₃₀ClN₄O₃的计算值445.2]; LC/MS保留时间(方法G): t_R=3.86min。



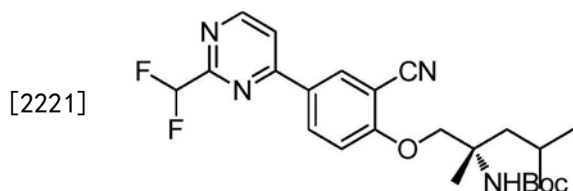
[2216] 部分B. (S)-(1-(2-氰基-4-(2-乙炔基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯。

[2217] 将(S)-(1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.2g,7.19mmol)、2,4,6-三乙炔基环硼氧烷吡啶络合物(1.904g,7.91mmol)、Cs₂CO₃(7.03g,21.58mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.294g,0.360mmol)于1,4-二噁烷(50mL)和水(1mL)中的溶液用氮气净化并加热至90℃保持5h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释。将黑色悬浮液通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将滤液减压浓缩以获得黑色残余物,其经由硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯)纯化以获得(S)-(1-(2-氰基-4-(2-乙炔基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.4g,4.51mmol,63%收率),为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 437.3 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₃N₄O₃的计算值437.2]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=1.27min。



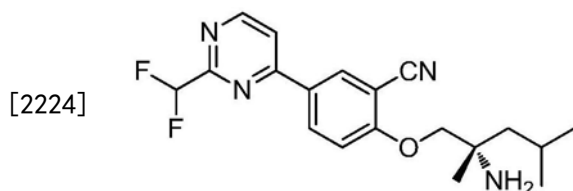
[2219] 部分C. (S)-(1-(2-氰基-4-(2-甲酰基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2220] 在0℃向(S)-(1-(2-氰基-4-(2-乙炔基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1g,2.291mmol)于1,4-二噁烷(30mL)和水(10mL)中的溶液中加入于叔丁醇(0.863mL,0.069mmol)中的2,6-二甲基吡啶(0.400mL,3.44mmol)和2.5%四氧化钨。将反应混合物在0℃搅拌10min并加入高碘酸钠(1.960g,9.16mmol)。使反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(1x 20mL)和饱和NaCl(1x 20mL)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯)纯化以获得(S)-(1-(2-氰基-4-(2-甲酰基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(450mg,0.954mmol,41.7%收率),为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 439.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₁N₄O₄的计算值,439.2]; LC/MS保留时间(方法G): t_R=2.79min。



[2222] 部分D. (S)-1-(2-氰基-4-(2-(二氟甲基)咪啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2223] 在-70℃向(S)-1-(2-氰基-4-(2-甲酰基咪啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(450mg,1.026mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入DAST(0.271mL,2.052mmol)。使反应混合物缓慢地温热至-30℃,搅拌1h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(25mL)淬灭并用二氯甲烷(2x50mL)萃取。将二氯甲烷层用水(1x20mL)和饱和NaCl(1x20mL)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯)纯化以获得(S)-1-(2-氰基-4-(2-(二氟甲基)咪啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.322mmol,31%收率),为淡黄色半固体。LCMS(ESI)m/e 461.2[(M+H)⁺,C₂₄H₃₁F₂N₄O₃的计算值,461.2];LC/MS保留时间(方法G):t_R=3.71min。

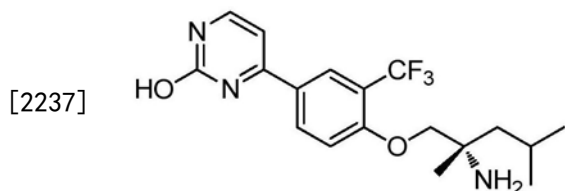


[2225] 部分E. (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-(二氟甲基)咪啉-4-基)吡啶。

[2226] 在0℃向(S)-1-(2-氰基-4-(2-(二氟甲基)咪啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.326mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入2M HCl的乙醚溶液(8.14mL,16.29mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物冷却至0℃,用饱和碳酸氢钠溶液(25mL)淬灭并用二氯甲烷(2x50mL)萃取。将二氯甲烷层用水(1x20mL)和饱和NaCl(1x20mL)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将黄色胶状固体与乙醚(2x10mL)研磨以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-(二氟甲基)咪啉-4-基)吡啶(65mg,0.173mmol,53%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 361.2[(M+H)⁺,C₁₉H₂₃F₂N₄O的计算值,361.2];LC/MS保留时间(方法G):t_R=2.66min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.96(d,J=5.3Hz,1H),8.58-8.69(m,2H),8.14(d,J=5.27Hz,1H),7.48(d,J=8.72Hz,1H),6.64-6.96(m,1H),4.36(s,2H),1.85-2.02(m,2H),1.74(dd,J=13.80,4.89Hz,1H),1.56(s,3H)1.08(m,6H)ppm。

[2227] 实施例316

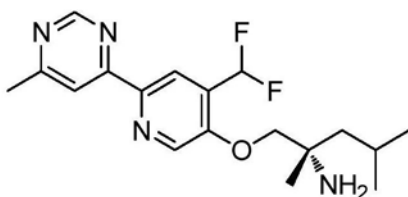
[2228] (S)-1-(4-(2-甲氧基咪啉-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



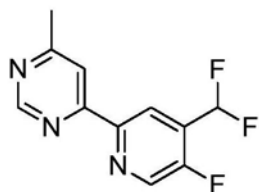
[2238] 将(S)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例316中所述制备)(0.05g,0.102mmol)溶解于5N氯化氢水溶液(2.049mL,10.25mmol)中并在100℃加热过夜。将反应混合物用10%NaHCO₃淬灭并用乙酸乙酯(20mL)稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以获得(S)-4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2-醇(35mg,0.093mmol,91%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 370.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₃F₃N₃O₂的计算值,370.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.69min; LC/MS保留时间(方法D): t_R=2.07min; LC/MS保留时间(方法E): t_R=0.87min。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.50 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.43-8.46 (m, 1H), 8.03 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.13 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.27-4.35 (m, 2H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 0.90-1.09 (m, 6H) ppm。

[2239] 实施例318

[2240] (S)-1-(4-(二氟甲基)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

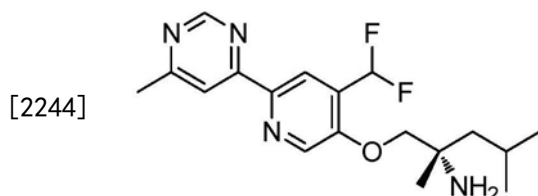


[2241]



[2242] 部分A.4-(4-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)-6-甲基嘧啶

[2243] 将4-氯-6-甲基嘧啶(50mg,0.389mmol)、2-溴-4-(二氟甲基)-5-氟吡啶(88mg,0.389mmol)、1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷(127mg,0.389mmol)和Pd(Ph₃P)₄(22.47mg,0.019mmol)的混合物在微波中在160℃加热1h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以获得带棕色的半固体。将粗制物通过硅胶色谱法(20-30%EtOAc-己烷)纯化以获得4-(4-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)-6-甲基嘧啶(25mg,0.073mmol,19%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 240.0 [(M+H)⁺, C₁₁H₉F₃N₃的计算值,240.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.88min且LC/MS保留时间(方法H): t_R=2.04min。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.17 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.75 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.80-7.08 (m, CHF₂, 1H), 2.64 (s, 3H) ppm。¹⁹F NMR (300MHz, CDCl₃): δ -117.21 and -130.70 ppm。

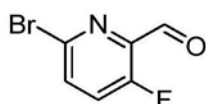
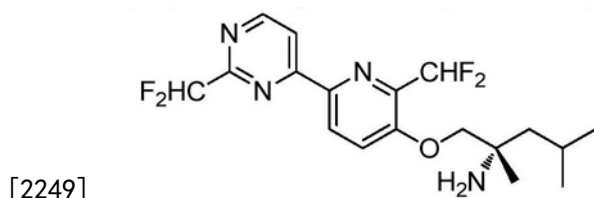


[2245] 部分B. (S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2246] 在0℃向(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(0.016g,0.125mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入氢化钠(8.03mg,0.334mmol)。向所得混合物中缓慢地加入4-(4-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2基)-6-甲基咪唑(0.02g,0.084mmol)于THF中的溶液。将混合物在60℃搅拌2h。将反应混合物用冰-水淬灭,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩以获得(S)-1-((4-(二氟甲基)-6-(6-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(2mg,5.14μmol,6%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 351.2[(M+H)⁺,C₁₈H₂₅F₂N₄O的计算值351.2];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=1.80min;LC/MS保留时间(方法D):t_R=1.40min;LC/MS保留时间(方法E):t_R=1.08min。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ9.09(d,J=1.2Hz,1H),8.67(d,J=4.4Hz,2H),8.30(s,1H),7.10-7.40(t,-CHF₂,1H),4.28-4.37(m,2H),2.64(s,3H),1.63-1.87(m,3H),1.45(s,3H),0.98-1.07(m,6H)ppm。¹⁹F NMR(400MHz,CD₃OD):δ-76.936ppm。

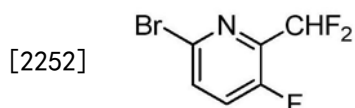
[2247] 实施例319

[2248] (S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-(二氟甲基)咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2250] 部分A:6-溴-3-氟吡啶-2-甲醛

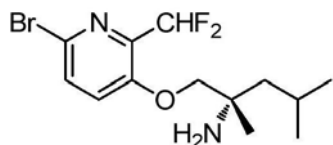
[2251] 向冷却至0℃的(6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲醇(4g,19.42mmol)于DCM(80mL)中的溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(12.35g,29.1mmol)。将混合物温热至室温并搅拌14h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)淬灭并用DCM(100mL)稀释。将混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用DCM(100mL)洗涤并将滤液转移至分液漏斗。将水层丢弃并将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩以获得6-溴-3-氟吡啶-2-甲醛(5.5g,27.0mmol,69.4%收率),为无色油。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ10.09(s,1H),7.71(dd,J=8.8,3.6Hz,1H),7.50-7.46(m,1H)。



[2253] 部分B:6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶

[2254] 历经10min向冷却至-20℃的6-溴-3-氟吡啶-2-甲醛(5g, 24.51mmol)于DCM(75mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入DAST(6.48mL, 49.0mmol)。使反应混合物逐渐地达到室温并搅拌3h。将反应混合物冷却至0℃并用饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)小心地淬灭。分离出有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并在30℃减压浓缩以获得6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶(4.2g, 18.58mmol, 76%收率),为暗黄色固体,其未经进一步纯化地使用。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.64-7.61(m, 1H), 7.48-7.41(m, 1H), 6.71(t, J=53.2Hz, 1H)。

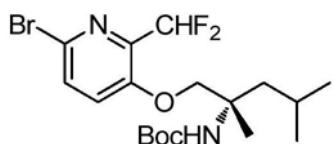
[2255]



[2256] 部分C: (S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2257] 在10℃历经5min向6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶(3g, 13.27mmol)和(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(1.742g, 13.27mmol)于THF(20mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入KOtBu 1M的THF溶液(26.5mL, 26.5mmol)。除去冷却浴并将所得溶液在RT搅拌2h。将反应混合物用盐水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(5g, 9.64mmol, 72.6%收率),为棕色半固体。LCMS(ESI)m/e 337.1[(M+H)⁺, C₁₃H₂₀BrF₂N₂O的计算值337.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=0.84min。

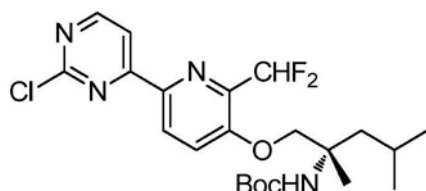
[2258]



[2259] 部分D: (S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2260] 向冷却至10℃的(S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4.5g, 8.67mmol)于THF(40mL)和水(40mL)的混合物中的搅拌的溶液中加入K₂CO₃(2.398g, 17.35mmol)并将混合物搅拌5min。加入BOC₂O(2.417mL, 10.41mmol)并将反应混合物在室温搅拌6h。将反应混合物用盐水(200mL)淬灭并用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(0-20%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.2g, 7.32mmol, 84%收率),为黄色油。LCMS(ESI)m/e 437.1[(M+H)⁺, C₁₈H₂₈BrF₂N₂O₃的计算值437.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.29min。

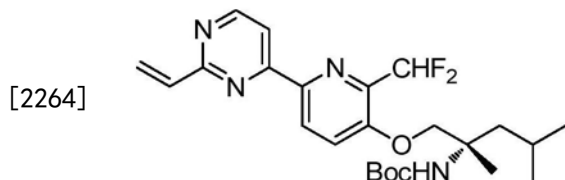
[2261]



[2262] 部分E: (S)-1-((6-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

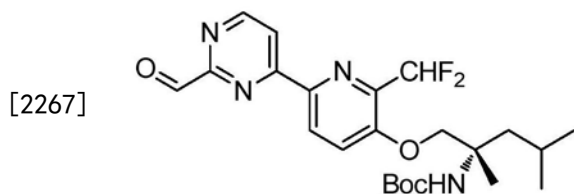
[2263] 将2,4-二氯嘧啶(200mg, 1.342mmol)和(S)-1-((6-溴-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)

氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(587mg,1.342mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的溶液用氮气净化5min。加入Pd(Ph₃P)₄(78mg,0.067mmol),随后加入双(三丁基锡)(0.677mL,1.342mmol)。将反应混合物在微波中在150℃加热1h。将反应混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释,通过硅藻土(Celite[®])过滤并减压浓缩以获得黑色残余物。将残余物通过硅胶色谱法(15%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-(1-((6-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.062mmol,20%收率),为无色半固体。LCMS(ESI)m/e 471.2[(M+H)⁺,C₂₂H₃₀ClF₂N₄O₃的计算值471.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.20min。



[2265] 部分F:(S)-(1-((2-(二氟甲基)-6-(2-乙烯基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

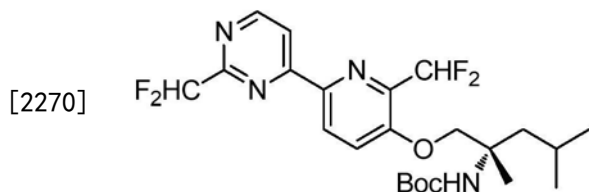
[2266] 向(S)-(1-((6-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(二氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.062mmol)和2,4,6-三乙烯基环硼氧烷吡啶络合物(256mg,1.062mmol)于1,4-二噁烷(12mL)中的溶液中加入于水(1.2mL)中的碳酸铯(865mg,2.65mmol)。将反应混合物用氮气净化5min并加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(87mg,0.106mmol)。将反应混合物加热至90℃保持6h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释,通过硅藻土(Celite[®])过滤并将滤液减压蒸发以获得棕色残余物。将残余物通过硅胶色谱法(20%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-(1-((2-(二氟甲基)-6-(2-乙烯基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(330mg,0.713mmol,67%收率),为黄色半固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.78(d,J=5.20Hz,1H),8.63(d,J=8.8Hz,1H),8.16(d,J=5.20Hz,1H),7.50(m,1H),7.00-6.69(m,3H),5.75(m,1H),4.38-4.36(m,1H),4.16-4.14(m,1H),1.88-1.75(m,2H),1.51-1.54(m,1H),1.40(s,3H),1.0-0.98(m,6H)ppm。



[2268] 部分G:(S)-(1-((2-(二氟甲基)-6-(2-甲酰基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

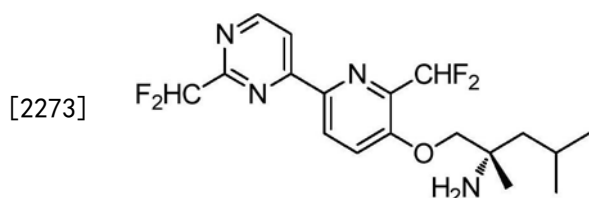
[2269] 将(S)-(1-((2-(二氟甲基)-6-(2-乙烯基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(330mg,0.713mmol)和2,6-二甲基吡啶(0.166mL,1.427mmol)于1,4-二噁烷(7mL):水(3mL)的混合物中的溶液冷却至0℃。加入四氧化钨,2.5%的叔丁醇溶液(0.269mL,0.021mmol)。将反应混合物在0℃搅拌5min并加入高碘酸钠(610mg,2.85mmol)。将反应混合物在室温搅拌5h。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释并通过硅藻

土(Celite[®])过滤。将滤液用水(25mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得棕色油。将残余物通过硅胶色谱法(0-40%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-甲酰基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.431mmol,60%收率),为黄色半固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 10.19(s,1H),9.04(d,J=5.20Hz,1H),8.72(d,J=8.8Hz,1H),8.52(d,J=5.20Hz,1H),7.51(d,J=8.8Hz,1H),6.88(t,J=54.4Hz,3H),5.75(m,1H),4.41-4.39(m,1H),4.19-4.17(m,1H),1.92-1.77(m,2H),1.51-1.54(m,1H),1.40(s,3H),1.0-0.98(m,6H)ppm。



[2271] 部分H:(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2272] 历经5min向冷却至-78°C的(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-甲酰基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.431mmol)于DCM(5mL)中的溶液中逐滴加入DAST(0.114mL,0.861mmol)。使反应混合物逐渐地达到0°C并在0°C搅拌1h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭并用DCM(25mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得暗红色残余物。将残余物通过硅胶色谱法(0-20%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.206mmol,48%收率),为黄色半固体。LCMS(ESI)m/e 487.2[(M+H)⁺,C₂₃H₃₁F₄N₄O₃的计算值487.2];LC/MS保留时间(方法G):t_R=3.73min。



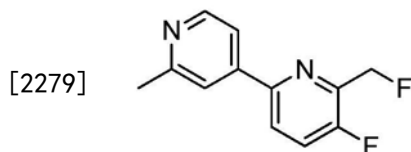
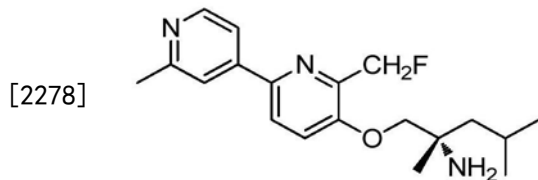
[2274] 部分I:(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)胺

[2275] 向冷却至0°C的(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg,0.247mmol)于DCM(1mL)中的溶液中加入HCl4M的1,4-二噁烷溶液(0.617mL,2.467mmol)并除去冷却浴。将反应混合物在室温搅拌5h。将反应混合物减压浓缩并将固体残余物用乙醚(10mL)洗涤。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)碱化并用乙酸乙酯(2x20 mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得黄色粘性固体。将获得的粘性固体溶解于乙腈:水(1:3)中并冻干过夜以获得(S)-1-((2-(二氟甲基)-6-(2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)胺(35mg,0.087mmol,35%收率),为黄色粘性固体。LCMS(ESI)m/e 387.2[(M+H)⁺,C₁₈H₂₃F₄N₄O的计算值387.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.27min;LC/MS保留时间(方法

NA) : $t_R = 2.03 \text{ min}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 甲醇- d_4) : δ 8.93 (d, $J = 5.20 \text{ Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J = 11.20 \text{ Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J = 5.20 \text{ Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J = 8.80 \text{ Hz}$, 1H), 6.58-7.01 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.98-1.01 (m, 6H) ppm。

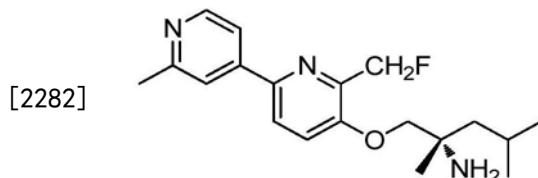
[2276] 实施例320

[2277] (S)-1-((6-(氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2280] 部分A.5-氟-6-(氟甲基)-2'-甲基-2,4'-联吡啶

[2281] 将(2-甲基吡啶-4-基)硼酸(0.05g, 0.365mmol)、6-溴-3-氟-2-(氟甲基)吡啶(如实施例279中所述制备)(0.076g, 0.365mmol)、 Cs_2CO_3 (0.238g, 0.730mmol)于1,4-二噁烷(3mL)和水(0.3mL)中的混合物用氮气净化10min。将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.013g, 0.018mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气净化另外10min。将反应混合物在90℃加热过夜。将反应混合物浓缩,溶解于乙酸乙酯(20mL)中并用盐水洗涤。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压浓缩以获得粗制的5-氟-6-(氟甲基)-2'-甲基-2,4'-联吡啶(62mg, 0.160mmol, 44%收率),为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 221.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_2$ 的计算值, 221.21]; LC/MS保留时间(方法A1) : $t_R = 1.80 \text{ min}$ 。

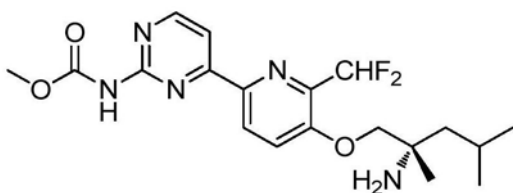


[2283] 部分B. (S)-1-((6-(氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

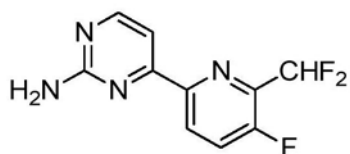
[2284] 在0℃向(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(0.045g, 0.341mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入氢氧化钠(0.022g, 0.908mmol)。向反应混合物中缓慢地加入5-氟-6-(氟甲基)-2'-甲基-2,4'-联吡啶(0.05g, 0.227mmol)于THF中的溶液并使混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用冰水淬灭,用盐水和乙酸乙酯稀释。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-1-((6-(氟甲基)-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(17mg, 0.048mmol, 21%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 332.3 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{FN}_3\text{O}$ 的计算值, 332.2]; LC/MS保留时间(方法H) : $t_R = 1.43 \text{ min}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 甲醇- d_4) : δ 8.48 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.08-8.10 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.56-5.78 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 0.98-1.07 (m, 6H) ppm。

[2285] 实施例323

[2286] (S)-4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯



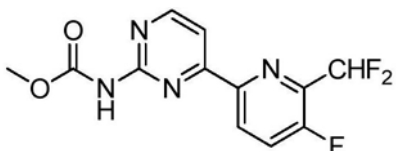
[2287]



[2288] 部分A. 4-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

[2289] 将4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(如实施例304中所述制备)(0.1g, 0.533mmol)、6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶(如实施例322中所述制备)(0.120g, 0.533mmol)和六甲基二锡(0.111mL, 0.533mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液用氮气吹扫10min。加入Pd(Ph₃P)₄(0.031g, 0.027mmol)并将反应混合物用氮气吹扫5min。将反应混合物在微波中在150℃加热90min。然后将反应混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将粗产物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯(50-100%))纯化以获得4-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(0.08g, 0.280mmol, 52%收率)。LCMS(ESI) m/e 241.2[(M+H)⁺, C₁₀H₈F₃N₄的计算值241.1]; LC/MS保留时间(方法G): t_R=1.66min。

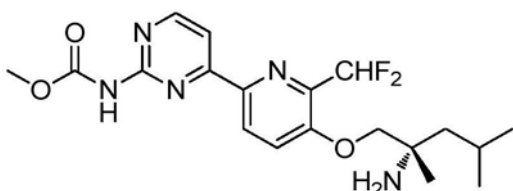
[2290]



[2291] 部分B. 4-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2292] 向4-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(0.08g, 0.280mmol)于CHCl₃(2mL)中的溶液中加入吡啶(0.226mL, 2.80mmol), 随后加入DMAP(3.42mg, 0.028mmol)和氯甲酸甲酯(0.043mL, 0.560mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水(50mL)稀释并用二氯甲烷(80mL)萃取。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得4-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.09g, 0.100mmol, 36%收率)。LCMS(ESI) m/e 299.0[(M+H)⁺, C₁₂H₁₀F₃N₄O₂的计算值299.1]; LC/MS保留时间(方法G): t_R=2.28min。

[2293]



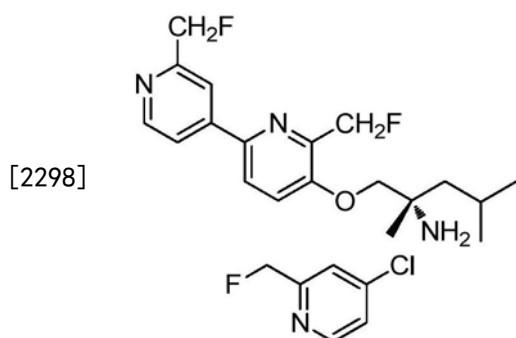
[2294] 部分C. (S)-4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2295] 向冷却至0℃的4-(6-(二氟甲基)-5-氟吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

(0.03g, 0.049mmol) 于DMF (3mL) 中的溶液中加入NaH (3.94mg, 0.099mmol), 随后加入(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇 (6.47mg, 0.049mmol)。然后将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤。将滤液减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法A) 纯化以获得(S)-(4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(二氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (0.006g, 0.014mmol, 28% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 410.3 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₆F₂N₅O₃ 的计算值410.2]; LC/MS保留时间 (方法H): t_R = 1.25min; LC/MS保留时间 (方法I): t_R = 1.01min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.66-8.69 (m, 2H), 8.04-8.06 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.80Hz, 1H), 7.03 (t, J=107.60Hz, 1H), 4.02-4.09 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.86-1.92 (m, 1H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.00-1.04 (m, 6H) ppm。

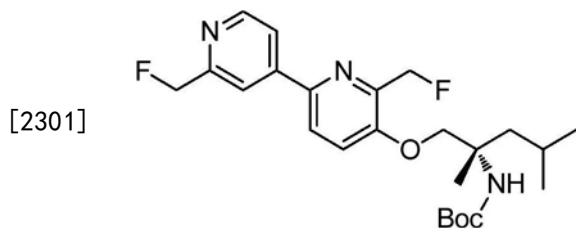
[2296] 实施例324

[2297] (S)-1-((2',6-双(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2299] 部分A. 4-氯-2-(氟甲基)吡啶

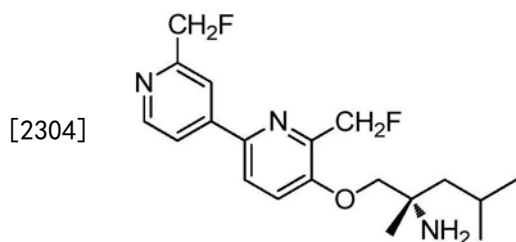
[2300] 在-78℃向(4-氯吡啶-2-基)甲醇 (1g, 6.97mmol) 于DCM (40mL) 中的溶液中缓慢地加入二乙基氨基三氟化硫 (2.245g, 13.93mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌10min。将反应混合物用10%NaHCO₃水溶液淬灭并用二氯甲烷 (50mL) 稀释。将有机层分离, 用二氯甲烷稀释, 通过celite过滤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在压力下浓缩以获得4-氯-2-(氟甲基)吡啶 (0.5g), 为紫色油。LCMS (ESI) m/e 146.4 [(M+H)⁺, C₆H₆ClFN 的计算值, 146.0]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R = 0.68min。



[2302] 部分B. (S)-(1-((2',6-双(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2303] 将4-氯-2-(氟甲基)吡啶 (50mg, 0.343mmol)、(S)-(1-((6-溴-2-(氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (144mg, 0.343mmol) 和1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷 (113mg, 0.343mmol) 于DMF (3mL) 中的混合物用氮气净化10min。将Pd (Ph₃P)₄ (19.85mg, 0.017mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气净化另外10min。将反应混合物在微波中在120℃照射1h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙

酯(20mL)中并用盐水洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-1-((2',6-双(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(58mg,0.129mmol,38%收率),为棕色油。LCMS(ESI)m/e 450.2[(M+H)⁺,C₂₄H₃₄F₂N₃O₃的计算值,450.3];LC/MS保留时间(方法G):t_R=3.80min。

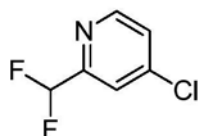
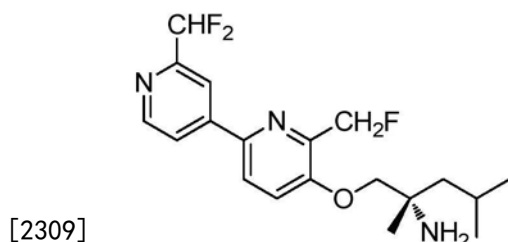


[2305] 部分C.(S)-1-((2',6-双(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2306] 向(S)-1-((2',6-双(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.200mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入氯化氢(0.501mL,2.002mmol)。使反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物浓缩,用10%NaHCO₃水溶液淬灭并用二氯甲烷(20mL)稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-1-((2',6-双(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(2mg,5.49μmol,3%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 350.3[(M+H)⁺,C₁₉H₂₆F₂N₃O的计算值,350.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.39min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=0.83min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.67(d,J=5.2Hz,1H),8.21-8.24(m,1H),8.15(s,1H),8.01(d,J=5.6Hz,1H),7.67(d,J=8.8Hz,1H),5.49-5.67(m,4H),3.88(s,2H),1.75-1.87(m,1H),1.39-1.46(m,2H),1.16(s,3H),0.89-0.98(m,6H)ppm。

[2307] 实施例325

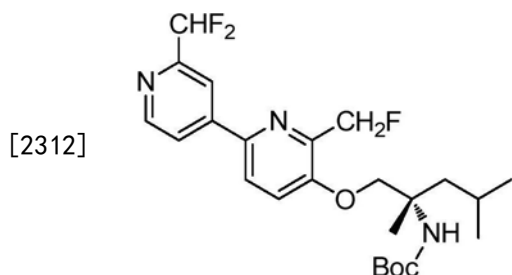
[2308] (S)-1-((2'-(二氟甲基)-6-(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2310] 部分A.4-氯-2-(二氟甲基)吡啶

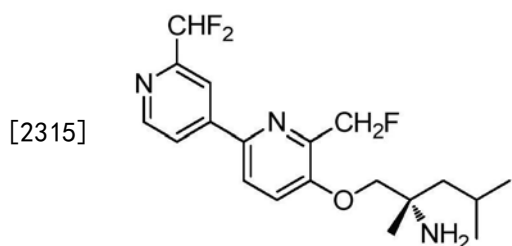
[2311] 在-78℃向4-氯吡啶-2-甲醛(2g,14.13mmol)于DCM(30mL)中的溶液中缓慢地加入二乙基氨基三氟化硫(4.55g,28.3mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌1h。将反应混合物用10%NaHCO₃水溶液淬灭并用二氯甲烷(20mL)稀释。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并在压力下浓缩以获得4-氯-2-(二氟甲基)吡啶(1.8g,11.01mmol,78%收率),为棕色油。LCMS

(ESI) m/e 164.0 $[(M+H)^+]$, $C_6H_5ClF_2N$ 的计算值, 164.0; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=0.81\text{min}$ 。



[2313] 部分B. (S)-1-((2'-(二氟甲基)-6-(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2314] 将4-氯-2-(二氟甲基)吡啶 (50mg, 0.306mmol)、(S)-1-((6-溴-2-(氟甲基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (128mg, 0.306mmol) 和1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷 (100mg, 0.306mmol) 于DMF (4mL) 中的混合物用氮气净化10min。将Pd (Ph₃P)₄ (17.66mg, 0.015mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气净化另外10min。将反应混合物在微波中在120℃照射1h。将反应混合物浓缩, 溶解于乙酸乙酯 (20mL) 中并用盐水洗涤。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (石油醚/乙酸乙酯 (20-40%)) 纯化以获得 (S)-1-((2'-(二氟甲基)-6-(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (86mg, 0.184mmol, 60% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 468.3 $[(M+H)^+]$, $C_{24}H_{33}F_3N_3O_3$ 的计算值, 468.2; LC/MS 保留时间 (方法B): $t_R=1.18\text{min}$ 。

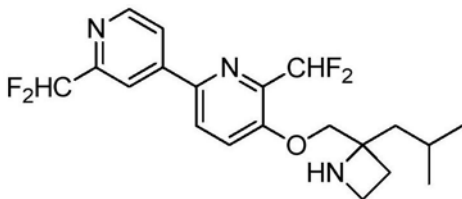


[2316] 部分C. (S)-1-((2'-(二氟甲基)-6-(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

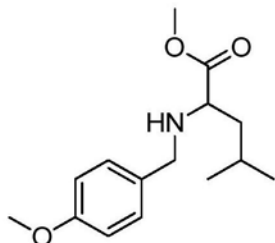
[2317] 向 (S)-1-((2'-(二氟甲基)-6-(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (130mg, 0.278mmol) 于二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中加入氯化氢 (0.695mL, 2.78mmol)。使反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物浓缩, 用10% NaHCO₃ 水溶液淬灭并用二氯甲烷 (20mL) 稀释。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS (方法A) 纯化以获得 (S)-1-((2'-(二氟甲基)-6-(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (6.3mg, 0.016mmol, 6% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 368.3 $[(M+H)^+]$, $C_{19}H_{25}F_3N_3O$ 的计算值368.40; LC/MS 保留时间 (方法H): $t_R=1.49\text{min}$; LC/MS 保留时间 (方法I): $t_R=1.19\text{min}$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.76 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.20-8.33 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 7.69 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.89-7.17 (t, -CHF₂, 1H), 5.55-5.68 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.73-1.87 (m, 1H), 1.37-1.48 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.89-0.97 (m, 6H) ppm。

[2318] 实施例326

[2319] 2',6-双(二氟甲基)-5-((2-异丁基氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-2,4'-联吡啶



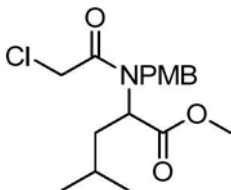
[2320]



[2321] 部分A. 2-((4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基戊酸甲酯

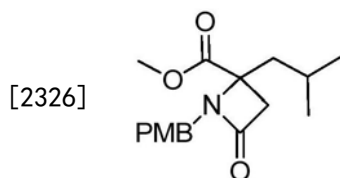
[2322] 将4-甲氧基苯甲醛 (4.18mL, 37.2mmol) 于甲醇 (40mL) 中的溶液冷却至0℃并加入 TEA (4.32mL, 31.0mmol), 随后加入4-甲氧基苯甲醛 (4.18mL, 37.2mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌90min。将反应混合物冷却至0℃并分批加入NaBH₄ (2.35g, 62.0mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌90min。将反应混合物再次冷却至0℃并分批加入额外的NaBH₄ (2.61g, 68.9mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌20min。将反应混合物冷却至0℃并用饱和氯化铵水溶液 (25mL) 淬灭。将混合物减压浓缩。将残余物用水稀释并用乙酸乙酯 (2x 50mL) 萃取。将乙酸乙酯层用水 (1x 20mL) 和盐水 (1x 20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。将粗产物经由硅胶色谱法 (0-20% 石油醚: 乙酸乙酯) 纯化以获得2-((4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基戊酸甲酯 (4.4g, 13.76mmol, 44% 收率), 为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 266.1 [(M+H)⁺, C₁₅H₂₄NO₃的计算值266.2]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=0.79min。

[2323]



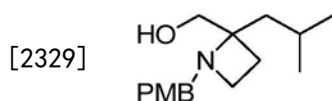
[2324] 部分B. 2-(2-氯-N-(4-甲氧基苄基)乙酰氨基)-4-甲基戊酸甲酯

[2325] 将2-((4-甲氧基苄基)氨基)-4-甲基戊酸甲酯 (8g, 30.1mmol) 于THF (50mL) 中的溶液冷却至0℃并加入环氧丙烷 (21.35mL, 301mmol), 随后逐滴加入2-氯乙酰氯 (3.60mL, 45.2mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物用水 (50mL) 稀释并萃取进乙酸乙酯 (2x 100mL) 中。将乙酸乙酯层用水 (1x 20mL) 和盐水 (1x 20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并减压浓缩以获得2-(2-氯-N-(4-甲氧基苄基)乙酰氨基)-4-甲基戊酸甲酯 (10g, 27.2mmol, 90% 收率), 为淡黄色液体。LCMS (ESI) m/e 342.1 [(M+H)⁺, C₁₇H₂₅ClNO₄的计算值342.1]; LC/MS保留时间 (方法C): t_R=1.09min。



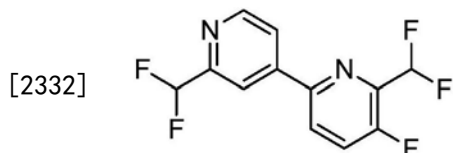
[2327] 部分C. 2-异丁基-1-(4-甲氧基苄基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸甲酯

[2328] 在室温向2-(2-氯-N-(4-甲氧基苄基)乙酰氨基)-4-甲基戊酸甲酯(3.0g, 8.78mmol)于乙腈(30mL)中的溶液中加入Cs₂CO₃(5.72g, 17.55mmol)。将反应混合物加热至75℃过夜。将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(1x 20mL)、盐水(1x 20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。将粗产物经由硅胶色谱法(20-50%石油醚:乙酸乙酯)纯化以获得2-异丁基-1-(4-甲氧基苄基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸甲酯(550mg, 1.801mmol, 21%收率),为无色液体。LCMS (ESI) m/e 306.1 [(M+H)⁺, C₁₇H₂₄N₂O₄的计算值306.2]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=1.03min。



[2330] 部分D. (2-异丁基-1-(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇

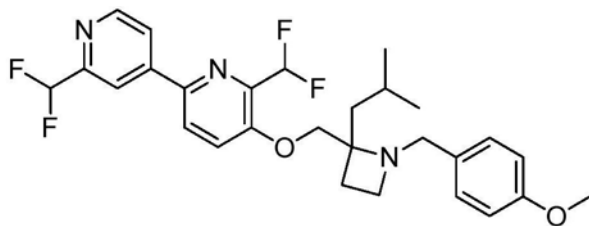
[2331] 向冷却至-30℃的2-异丁基-1-(4-甲氧基苄基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸甲酯(500mg, 1.637mmol)于THF(10mL)中的溶液中加入2.4M LAH的THF溶液(1.364mL, 3.27mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物冷却至0℃,用饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(1x 20mL)和盐水(1x 20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(2-异丁基-1-(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇(350mg, 1.329mmol, 81%收率),为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 264.2 [(M+H)⁺, C₁₆H₂₆N₂O₂的计算值264.2]; LC/MS保留时间(方法G): t_R=1.59min。



[2333] 部分E. 2',6-双(二氟甲基)-5-((2-异丁基-1-(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-2,4'-联吡啶

[2334] 向在密封管中的(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)硼酸(如实施例123中所述制备(509mg, 2.94mmol)于EtOH(20mL)和THF(10mL)中的溶液中加入磷酸三钾2M的水溶液(2.323mL, 4.65mmol)。将混合物用氩气净化5min。加入XPhos第二代前段催化剂(36.6mg, 0.046mmol)和6-溴-2-(二氟甲基)-3-氟吡啶(如实施例322中所述制备)(350mg, 1.549mmol)。将容器密封并加热至80℃保持12h。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(25mL)稀释。将该溶液通过硅藻土(Celite[®])过滤并将滤液减压蒸发以获得暗棕色残余物。将残余物经由硅胶色谱法(0-30%石油醚:乙酸乙酯)纯化以获得2',6-双(二氟甲基)-5-氟-2,4'-联吡啶(250mg, 0.912mmol, 59%收率),为暗黄色固体。LCMS (ESI) m/e 275.0 [(M+H)⁺, C₁₂H₅F₅N₂的计算值275.1]; LC/MS保留时间(方法G): t_R=2.54min。

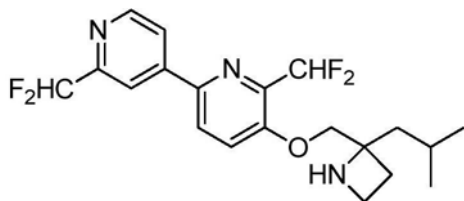
[2335]



[2336] 部分F.2',6-双(二氟甲基)-5-((2-异丁基-1-(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-2,4'-联吡啶

[2337] 在0℃向(2-异丁基-1-(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-2-基)甲醇(192mg, 0.729mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入KOt-Bu,1M的THF溶液(0.729mL,0.729mmol)。然后将混合物在0℃搅拌5min。加入2',6-双(二氟甲基)-5-氟-2,4'-联吡啶(200mg,0.729mmol)并将反应混合物在室温搅拌30min。将反应混合物用盐水(25mL)淬灭并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(20-60%EtOAc于己烷中的溶液)纯化。将获得的产物通过制备型HPLC(10mM乙酸铵于水和乙腈中的溶液)进一步纯化以获得2',6-双(二氟甲基)-5-((2-异丁基-1-(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-2,4'-联吡啶(150mg,0.145mmol,20%收率),为黄色油。LCMS(ESI)m/e 518.2[(M+H)⁺,C₂₈H₃₂F₄N₃O₂的计算值,518.2];LC/MS保留时间(方法G):t_R=3.57min。

[2338]

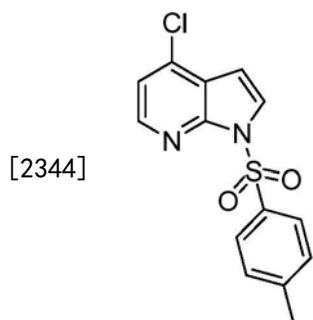
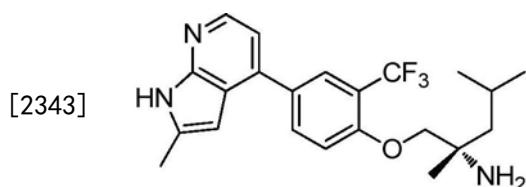


[2339] 部分G.2',6-双(二氟甲基)-5-((2-异丁基氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-2,4'-联吡啶

[2340] 向2',6-双(二氟甲基)-5-((2-异丁基-1-(4-甲氧基苄基)氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-2,4'-联吡啶(100mg,0.097mmol)于二氯甲烷(5mL)/水(2mL)中的溶液中加入DDQ(32.9mg,0.145mmol)。然后将混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用二氯甲烷(50mL)稀释并用10%Na₂CO₃溶液(50mL)淬灭。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(0-10%MeOH于DCM中的溶液)纯化以获得2',6-双(二氟甲基)-5-((2-异丁基氮杂环丁烷-2-基)甲氧基)-2,4'-联吡啶(17mg,0.042mmol,44%收率),为黄色粘性固体。LCMS(ESI)m/e 398.2[(M+H)⁺,C₂₀H₂₄F₄N₃O的计算值398.2];LC/MS保留时间(方法G):t_R=1.61min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.72(d,J=5.20Hz,1H),8.37(s,1H),8.28(d,J=8.80Hz,1H),8.20-8.22(m,1H),7.82(d,J=8.80Hz,1H),6.67-7.12(m,2H),4.30-4.43(m,2H),3.63-3.78(m,1H),3.57-3.61(m,1H),2.43-2.48(m,2H),1.93-1.98(m,1H),1.84-1.89(m,1H),1.72-1.75(m,1H),0.95-0.99(m,6H)ppm。

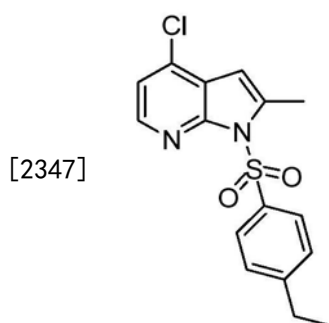
[2341] 实施例327

[2342] (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺



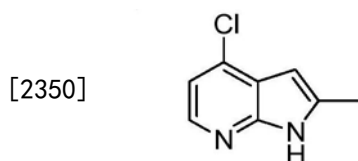
[2345] 部分A:4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[2346] 向4-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.82g, 5.37mmol) 于THF (16mL) 和DMF (8.00mL) 中的搅拌的溶液中加入叔丁醇钠 (1.291g, 13.44mmol) 和对甲苯磺酰氯 (2.049g, 10.75mmol)。将混合物在室温搅拌2.5h。将反应混合物用饱和氯化铵溶液 (60mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3x60mL) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物经硅胶色谱法 (乙酸乙酯和石油醚) 纯化以获得4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.6g, 4.85mmol, 90%收率), 为白色半固体。LCMS (ESI) m/e 307.0 [(M+H)⁺, C₁₄H₁₂ClN₂O₂S 的计算值, 307.0]; LC/MS保留时间 (方法A2); t_R=2.11min。



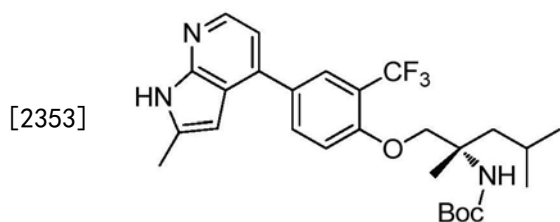
[2348] 部分B:4-氯-1-((4-乙基苯基)磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[2349] 将4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1.5g, 4.89mmol) 于THF (20mL) 中的溶液冷却至-78℃。在-78℃加入LDA (6.11mL, 12.22mmol) 并在该温度搅拌1h。然后加入甲基碘 (0.611mL, 9.78mmol) 并在-78℃搅拌1h。然后使反应混合物温热至室温并搅拌50min。将反应混合物冷却至0℃, 通过加入饱和氯化铵溶液 (10mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。将合并的有机物经硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗产物通过反相HPLC纯化以获得4-氯-1-((4-乙基苯基)磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (0.68g, 1.990mmol, 36%收率), 为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 335.0 [(M+H)⁺, C₁₆H₁₆ClN₂O₂S 的计算值335.1]; LC/MS保留时间 (方法A1); t_R=2.60min。



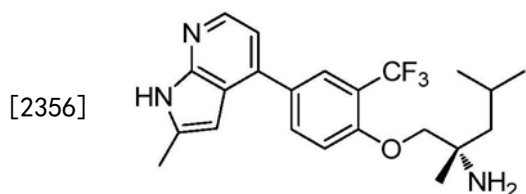
[2351] 部分C:4-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[2352] 在室温向4-氯-1-((4-乙基苯基)磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.2g, 0.585mmol)于MeOH(4mL)中的溶液中加入5M NaOH溶液(0.585mL, 2.93mmol)。将整个混合物在70℃加热5h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯(15mL)和水(10mL)稀释。将有机层用乙酸乙酯(2x 10mL)再萃取。将合并的有机物干燥并浓缩以获得4-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.1g, 0.504mmol, 86%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 167.2 [(M+H)⁺, C₈H₈ClN₂的计算值, 167.03]; LC/MS保留时间(方法A1); t_R=1.82min。



[2354] 部分D: (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[2355] 将4-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.028g, 0.141mmol)、(S)-2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(如实施例215, 步骤A和B中所述制备)(0.071g, 0.141mmol)和Cs₂CO₃(0.069g, 0.212mmol)于THF(2mL)和水(0.667mL)中的混合物用氮气净化15min。加入XPhos第二代前段催化剂(0.017g, 0.021mmol)并将氮气通过反应混合物鼓泡5min并在65℃搅拌4h。将反应混合物冷却至室温并用THF(10mL)稀释并通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用过量THF洗涤。将滤液减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯和石油醚)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.032g, 0.062mmol, 44%收率),为淡黄色油。LCMS (ESI) m/e 506.2 [(M+H)⁺, C₂₇H₃₆F₃N₃O₃的计算值, 506.26]; LC/MS保留时间(方法A1); t_R=2.80min。



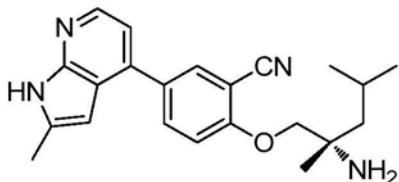
[2357] 部分E: (S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺

[2358] 将在氮气气氛下冷却至0℃的(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.032g, 0.062mmol)于MeOH(1.5mL)中的溶液搅拌10min。历经1min的时间逐滴加入TFA(1.5mL, 19.47mmol)并将混合物温热至室温并搅拌4h。将混合物减压在28℃浓缩。将该化合物通过反相HPLC纯化(方法D)以获得(S)-2,4-二甲基-1-(4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-胺, 2TFA(0.015g, 0.022mmol, 35%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 404.3 [(M-H)⁺, C₂₂H₂₅F₃N₃O的计算值, 404.20]; LC/MS保留时间(方法H); t_R=1.86min。¹H NMR

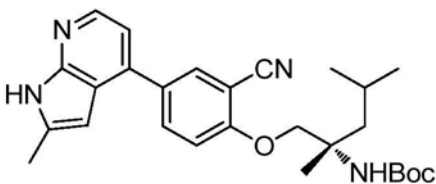
(400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.25 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.36 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.07 (m, 6H) ppm。

[2359] 实施例328

[2360] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苄腈



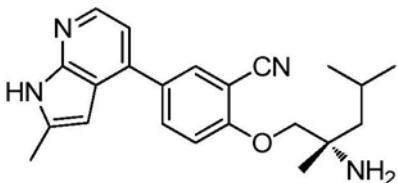
[2361]



[2362] 部分A: (S)-(1-(2-氰基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2363] 4-氯-2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(如实施例327中所述制备)(0.029g, 0.146mmol)、(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.074g, 0.161mmol)(如实施例86, 步骤A和B中所述制备)和 Cs_2CO_3 (0.071g, 0.219mmol)于THF(2mL)和水(0.667mL)中的混合物。将混合物用氮气净化15min。加入XPhos第二代前段催化剂(0.017g, 0.022mmol), 然后用氮气净化5min。然后将混合物在65℃搅拌5h。将反应混合物冷却至室温并用THF(10mL)稀释并通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用过量THF洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯和石油醚)纯化以获得(S)-(1-(2-氰基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.065g, 0.133mmol, 91%收率), 为淡黄色油。LCMS(ESI) m/e 463.2 [(M+H)⁺, $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3$ 的计算值, 463.26]; LC/MS保留时间(方法H); $t_{\text{R}}=2.65$ min。

[2364]



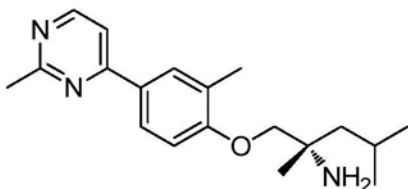
[2365] 部分B: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苄腈

[2366] 将在氮气气氛下冷却至0℃的(S)-(1-(2-氰基-4-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.065g, 0.133mmol)于MeOH(1.5mL)中的溶液搅拌10min。历经1min的时间逐滴加入TFA(1.5mL, 19.47mmol)并将混合物温热至室温并搅拌4h。将混合物减压在28℃浓缩。将残余物用乙醚(2x 10mL)洗涤, 然后在

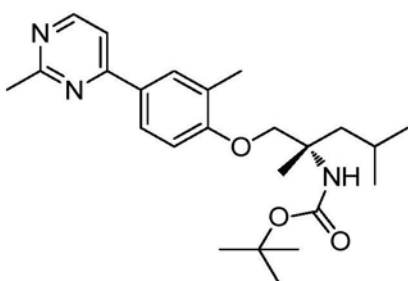
真空下干燥10min。将产物冻干以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯腈,TFA(0.025g,0.064mmol,48%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 363.2[(M+H)⁺,C₂₂H₂₇N₄O的计算值,363.21];LC/MS保留时间(方法H);t_R=2.01min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.13(d,J=5.0Hz,1H),8.07-8.04(m,2H),7.35(d,J=8.5Hz,1H),7.14(d,J=5.0Hz,1H),6.38(s,1H),4.08-4.03(m,2H),2.49(s,3H),1.90-1.86(m,1H),1.66-1.56(m,2H),1.35-1.23(s,3H),1.05-1.02(m,6H)ppm。

[2367] 实施例329

[2368] (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-胺



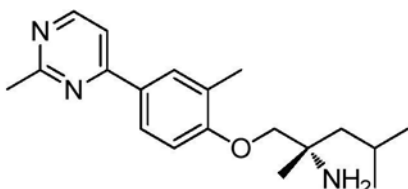
[2369]



[2370] 部分A:(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2371] 将(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(使用实施例285中所述的程序制备)(0.070g,0.156mmol)、4-氯-2-甲基嘧啶(0.02g,0.156mmol)和磷酸三钾(2M溶液)(0.5mL,1.00mmol)于THF(2mL)中的混合物用氮气净化15min。加入XPhos第二代前段催化剂(0.037g,0.047mmol)并将混合物净化另外5min。然后将反应混合物在75℃搅拌2.5h。将反应混合物冷却至室温并用THF(15mL)稀释并通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用过量THF洗涤。将滤液减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯和石油醚)纯化以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.018g,0.036mmol,23%收率),为黄色油。LCMS(ESI)m/e 414.4[(M+H)⁺,C₂₄H₃₆N₃O₃的计算值,414.26];LC/MS保留时间(方法A2);t_R=2.30min。

[2372]



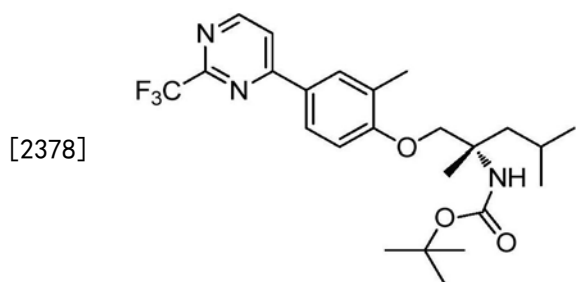
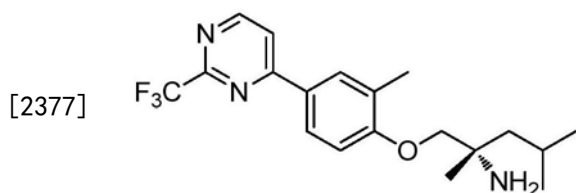
[2373] 部分B:(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-胺

[2374] 将在氮气气氛下冷却至0℃的(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.018g,0.036mmol)于MeOH(1.5mL)中的溶液搅拌

10min。历经1min的时间逐滴加入TFA (1.5mL, 19.47mmol) 并将混合物温热至室温并搅拌4h。将混合物减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法B) 纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-甲基嘧啶-4-基) 苯氧基) 戊-2-胺, TFA (5.5mg, 0.036mmol, 43% 收率)。LCMS (ESI) m/e 314.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₈N₃O 的计算值, 314.21]; LC/MS保留时间(方法E); t_R=1.02min。LC/MS保留时间(方法D); t_R=1.29min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.64 (d, J=5.60Hz, 1H), 8.07-8.09 (m, 2H), 7.81 (d, J=5.60Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 2H), 1.70-1.73 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.01-1.08 (m, 6H) ppm。

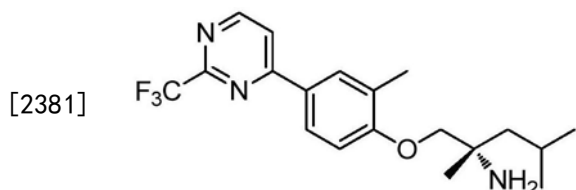
[2375] 实施例330

[2376] (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 苯氧基) 戊-2-胺



[2379] 部分A: (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 苯氧基) 戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[2380] 将4-氯-2-(三氟甲基) 嘧啶 (0.01g, 0.055mmol)、(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 苯氧基) 戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (如实施例367, 部分A中所述制备) (0.029g, 0.066mmol) 和KBr (6.52mg, 0.055mmol) 于1,4-二噁烷 (1mL) 中的混合物用氮气净化15min。加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (4.47mg, 5.48μmol), 净化另外5min, 然后将反应混合物在80℃微波下搅拌1.3h。将反应混合物冷却至室温并用THF (20mL) 稀释并通过硅藻土(Celite[®]) 过滤。将床用过量THF洗涤。将滤液减压浓缩。将粗产物经由硅胶色谱法 (30-40% 乙酸乙酯于石油醚中的溶液) 纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 苯氧基) 戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.015g, 0.024mmol, 44% 收率), 为淡黄色油。LCMS (ESI) m/e 468.3 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₃F₃N₃O₃ 的计算值, 468.24]; LC/MS保留时间(方法B); t_R=1.29min。

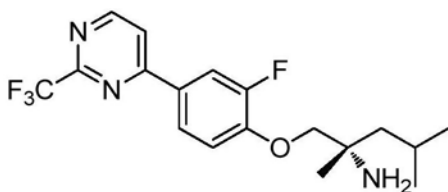


[2382] 部分B: (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 苯氧基) 戊-2-胺

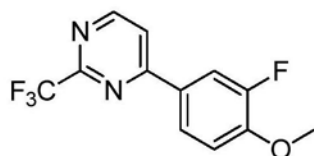
[2383] 将在氮气气氛下冷却至0℃的(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.015g,0.024mmol)于MeOH(1.5mL)中的溶液搅拌10min。历经1min的时间逐滴加入TFA(1.5mL,19.47mmol)并将混合物温热至室温并搅拌4h。将混合物减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-胺,TFA(9.5mg,0.024mmol,84%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 368.0[(M+H)⁺,C₁₉H₂₅F₃N₃O的计算值,368.18];LC/MS保留时间(方法D);t_R=1.83min。LC/MS保留时间(方法E);t_R=1.47min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₄):δ9.02(d,J=5.20Hz,1H),8.33(d,J=5.60Hz,1H),8.13-8.14(m,2H),8.05(bs,2H),7.19(d,J=8.40Hz,1H),4.08-4.11(m,2H),2.37(s,3H),1.75-1.83(m,2H),1.58-1.63(m,1H),1.39(s,3H),0.91-0.98(m,6H)ppm。

[2384] 实施例331

[2385] (S)-1-(2-氟-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

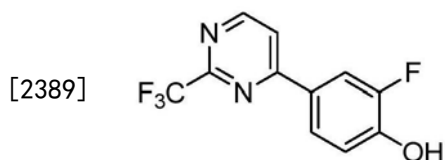


[2386]



[2387] 部分A:4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(三氟甲基)嘧啶

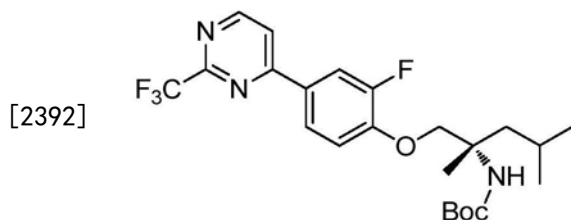
[2388] 将4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(0.06g,0.329mmol)、2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.099g,0.394mmol)、Cs₂CO₃(0.214g,0.657mmol)和KBr(0.039g,0.329mmol)于1,4-二噁烷(1.8mL)中的混合物用氮气净化15分钟。加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.027g,0.033mmol)并将混合物净化另外5min。将反应混合物在80℃加热1.3h。将反应混合物冷却至室温并用THF(20mL)稀释,然后通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用过量THF洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(乙酸乙酯和石油醚)纯化以获得4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(三氟甲基)嘧啶(0.115g,0.275mmol,53%收率),为无色半固体。LCMS(ESI)m/e 273.0[(M+H)⁺,C₁₂H₉F₄N₂O的计算值,273.05];LC/MS保留时间(方法B);t_R=0.98min。



[2390] 部分B:2-氟-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯酚

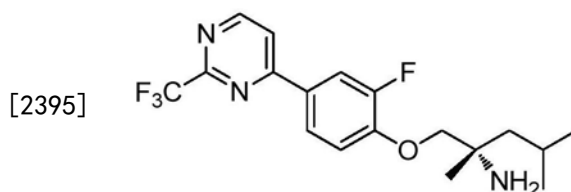
[2391] 向4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(三氟甲基)嘧啶(0.01g,0.024mmol)于DCM(1mL)中的冷却的溶液中加入BBr₃(4.52μL,0.048mmol)。然后将反应混合物温热至室温并搅拌16h。将反应混合物冷却至0℃并用甲醇淬灭并减压浓缩。将残余物用乙醚(2x10mL)洗涤,在高真

空下干燥以获得2-氟-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯酚(0.006g,0.022mmol,93%收率),为棕色固体。将粗产物未经进一步纯化地原样用于下一步。LCMS (ESI) m/e 259.0 [(M+H)⁺, C₁₁H₇F₄N₂O的计算值,259.04];LC/MS保留时间(方法A1);t_R=2.162。



[2393] 部分C: (S)-1-(2-氟-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2394] 将冷却至0℃的2-氟-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯酚(0.04g,0.130mmol)于DMF(2mL)中的搅拌的悬浮液搅拌10min。加入K₂CO₃(0.180g,1.301mmol)并将混合物在0℃搅拌5min,然后在室温搅拌10min。将反应混合物冷却至0℃并加入于DMF(2mL)中的(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(0.038g,0.130mmol)并搅拌10min。然后将混合物加热至80℃保持16h。将混合物冷却至室温并用水(10mL)稀释。将该溶液用乙酸乙酯(4x20mL)萃取。将合并的有机层用水(2x10mL)洗涤,然后用盐水(2x5mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(20-40%乙酸乙酯和石油醚)纯化以获得(S)-1-(2-氟-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g,0.062mmol,40.8%收率),为黄色油。LCMS (ESI) m/e 472.2 [(M+H)⁺, C₂₃H₃₀F₄N₃O₃的计算值,472.2];LC/MS保留时间(方法B);t_R=1.26min。

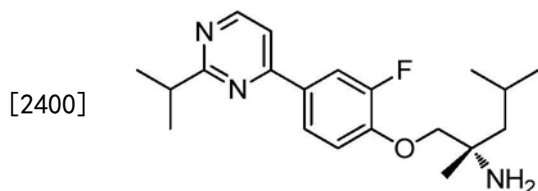


[2396] 部分D: (S)-1-(2-氟-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2397] 向在氮气气氛下冷却至0℃的(S)-1-(2-氟-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g,0.062mmol)于MeOH(1.5mL)中的溶液中历经1min的时间逐滴加入TFA(1.5mL,19.47mmol)。然后将混合物温热至室温并搅拌4h。将反应混合物减压在更低的温度(28℃)浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-1-(2-氟-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺,TFA(0.03g,0.059mmol,96%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 372.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₂F₄N₃O的计算值,372.2];LC/MS保留时间(方法E);t_R=1.42min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.95(d,J=5.20Hz,1H),8.11-8.16(m,3H),7.38(t,J=8.40Hz,1H),4.29(d,J=10.40Hz,1H),4.20(d,J=10.00Hz,1H),1.84-1.91(m,2H),1.67-1.72(m,1H),1.51(s,3H),0.96-1.08(m,6H)ppm。

[2398] 实施例337

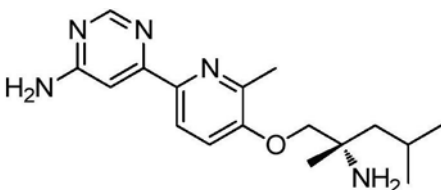
[2399] (S)-1-(2-氟-4-(2-异丙基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



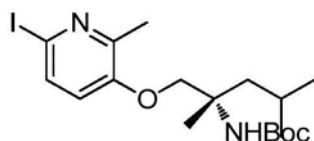
[2401] 如实施例285中所述制备以获得(S)-1-(2-氟-4-(2-异丙基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺, TFA (1mg, 0.017mmol, 13%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 346.2 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₉FN₃O的计算值, 346.2]; LC/MS保留时间(方法D); t_R=2.53. LC/MS保留时间(方法E); t_R=1.92min. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.68 (d, J=5.60Hz, 1H), 8.07 (t, J=10.00Hz, 2H), 7.75 (d, J=5.60Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.40Hz, 1H), 4.27 (d, J=10.40Hz, 1H), 4.18 (d, J=10.40Hz, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 1.86-1.88 (m, 2H), 1.67-1.72 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.38-1.40 (m, 6H), 1.02-1.08 (m, 6H) ppm。

[2402] 实施例343

[2403] (S)-6-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

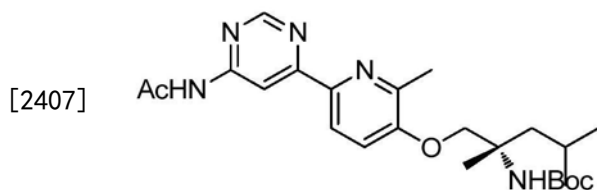


[2404]



[2405] 部分A. (S)-1-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

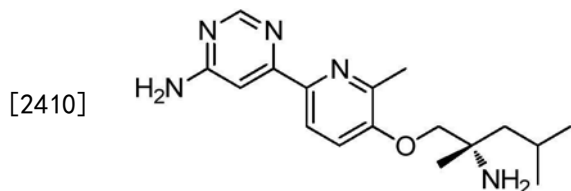
[2406] 将6-碘-2-甲基吡啶-3-醇(2.0g, 8.51mmol)、K₂CO₃(3.53g, 25.5mmol)和(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例32, 步骤A-E中所述制备)(2.75g, 9.36mmol)于DMF(25mL)中的混合物加热至80℃过夜16h。将混合物冷却至室温并用水(10mL)稀释。将该溶液用乙酸乙酯(4x20mL)萃取。将合并的有机层用水(2x20mL)洗涤, 然后用盐水(2x20mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(20-40%乙酸乙酯和石油醚)纯化以获得(S)-1-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(3.0g, 6.36mmol, 75%收率), 为苍白色半固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d): δ7.43 (s, 1H), 6.78-6.85 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.74-1.88 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.34-1.44 (m, 9H), 0.97 (m, 6H) ppm。



[2408] 部分B. (S)-1-((6-(6-乙酰氨基嘧啶-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲

基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2409] 将N-(6-氯嘧啶-4-基)乙酰胺(如实施例278中所述制备)(0.03g, 0.175mmol)、(S)-1-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.086g, 0.192mmol)、六甲基二锡(0.054mL, 0.262mmol)和Pd(Ph₃P)₄(0.020g, 0.017mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的混合物在微波下在150℃加热90min。冷却后,将反应混合物浓缩,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得粗制的(S)-1-((6-(6-乙酰氨基嘧啶-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.13g, 0.121mmol, 69%收率),为微黄色半固体。LCMS(ES-API)m/e 458.3[(M+H)⁺, C₂₄H₃₆N₅O₄的计算值458.3];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.07min。

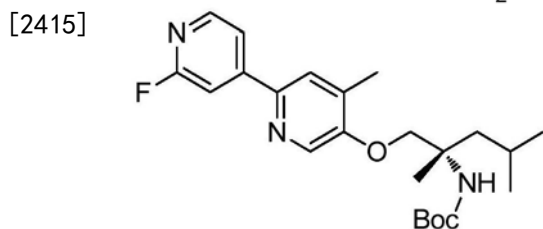
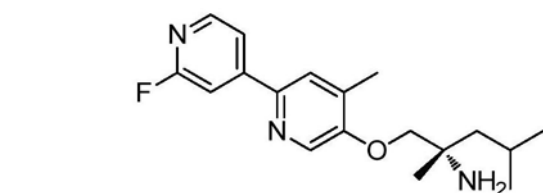


[2411] 部分C. (S)-6-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺

[2412] 向冷却至0℃的(S)-1-((6-(6-乙酰氨基嘧啶-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g, 0.219mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.546mL, 2.185mmol)并将混合物搅拌1h。将反应混合物减压浓缩以获得粗制的(S)-6-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基吡啶-2-基)嘧啶-4-胺(0.02g, 0.062mmol, 28%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 316.3[(M+H)⁺, C₁₇H₂₆N₅O的计算值316.2];LCMS保留时间(方法F):t_R=0.92min。¹H(400MHz, DMSO-d₆):δ8.59(s, 1H), 8.13-8.15(br. m, 3H), 7.62(d, J=8.40Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 4.12-4.19(m, 2H), 2.59(s, 3H), 1.74-1.86(m, 2H), 1.60-1.65(m, 1H), 1.41(s, 3H), 0.94-0.99(m, 6H) ppm。

[2413] 实施例344

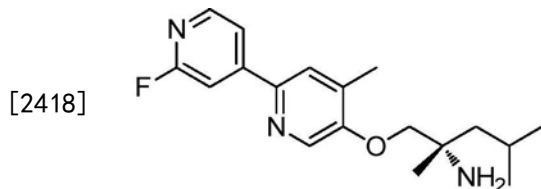
[2414] (S)-1-((2'-氟-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2416] 部分A: (S)-1-((2'-氟-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2417] (2-氟吡啶-4-基)硼酸(0.02g, 0.142mmol)、(S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(以与如实施例226中所述的类似的方式制备)

(0.051g, 0.142mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.116g, 0.355mmol) 于 1,4-二噁烷 (1mL) 和水 (0.2mL) 中的混合物。将混合物用氮气净化 15min。加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (0.012g, 0.014mmol) 并将混合物净化另外 5min, 然后将反应混合物加热至 100℃ 保持 14h。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯 (20mL) 稀释并通过硅藻土 (Celite[®]) 过滤。将床用 20mL 乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩以获得 (S)-1-((2'-氟-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.05g, 0.089mmol, 62% 收率), 为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 418.7 [(M+H)⁺, $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}_3$ 的计算值, 418.2]; LC/MS 保留时间 (方法B); $t_R=1.18\text{min}$ 。

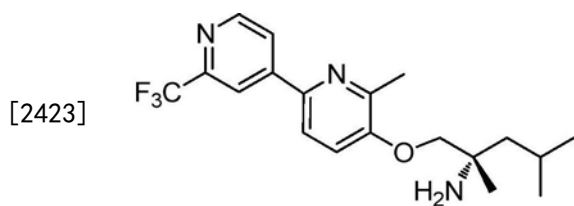


[2419] 部分B: (S)-1-((2'-氟-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2420] 向冷却至 0℃ 的 (S)-1-((2'-氟-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.05g, 0.089mmol) 于 MeOH (2mL) 中的搅拌的溶液中加入 4N HCl 的 1,4-二噁烷溶液 (0.546mL, 2.185mmol) 并将混合物搅拌 1h。将反应混合物减压浓缩并将其通过制备型 HPLC (方法B) 纯化以获得 (S)-1-((2'-氟-4-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺, TFA (13mg, 0.089mmol, 30% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 318.2 [(M+H)⁺, $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}$ 的计算值, 318.2]; LC/MS 保留时间 (方法D); $t_R=2.27$ 。LC/MS 保留时间 (方法E); $t_R=2.02\text{min}$ 。¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (td, $J=1.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.34-4.23 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.09-1.00 (m, 6H) ppm。

[2421] 实施例 348

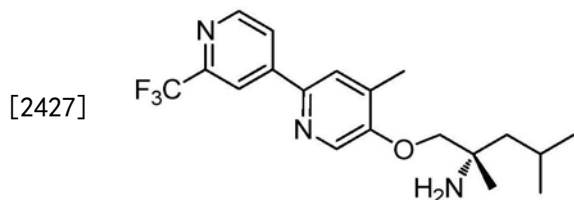
[2422] (S)-2,4-二甲基-1-((6-甲基-2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺



[2424] 如实施例 343 中所述制备。将粗制物通过制备型 HPLC (方法B) 纯化以获得 (S)-2,4-二甲基-1-((6-甲基-2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺, 2TFA (0.040g, 0.065mmol, 75%), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 368.3 [(M+H)⁺, $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 的计算值 368.2]; LC/MS 保留时间 (方法H); $t_R=1.75\text{min}$; LC/MS 保留时间 (方法I); $t_R=1.32\text{min}$ 。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.76 (d, $J=5.02\text{Hz}$, 1H) 8.45 (d, $J=1.00\text{Hz}$, 1H) 8.23 (dd, $J=5.02, 1.51\text{Hz}$, 1H) 7.97-8.01 (m, 1H) 7.53 (d, $J=8.53\text{Hz}$, 1H) 4.15-4.26 (m, 2H) 2.65 (s, 3H) 1.83-1.95 (m, 2H) 1.69-1.78 (m, 1H) 1.55 (s, 3H) 1.01-1.11 (m, 6H) ppm。

[2425] 实施例 349

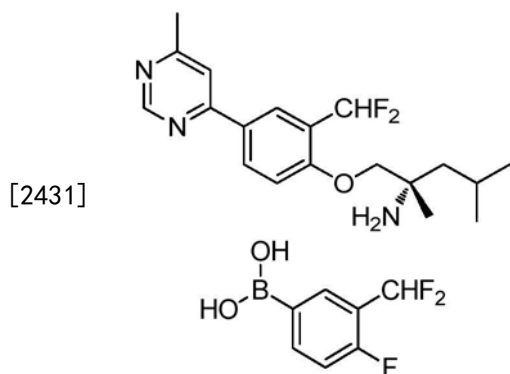
[2426] (S)-2,4-二甲基-1-((4-甲基-2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺



[2428] 如实施例343中所述制备。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化成(S)-2,4-二甲基-1-((4-甲基-2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)戊-2-胺, 2TFA (0.042g, 0.071mmol, 49%收率(最后一步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 368.3 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₅F₃N₃O的计算值368.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R = 1.68min; LC/MS保留时间(方法I): t_R = 1.30min。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.78 (d, J = 5.02Hz, 1H) 8.44 (s, 2H) 8.22 (dd, J = 5.02, 1.51Hz, 1H) 8.03 (s, 1H) 4.32-4.36 (m, 1H) 4.24-4.29 (m, 1H) 2.47 (s, 3H) 1.85-1.94 (m, 2H) 1.69-1.76 (m, 1H) 1.54 (s, 3H) 1.01-1.10 (m, 6H) ppm。

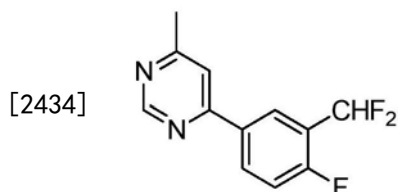
[2429] 实施例350

[2430] (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2432] 部分A. (3-(二氟甲基)-4-氟苯基)硼酸

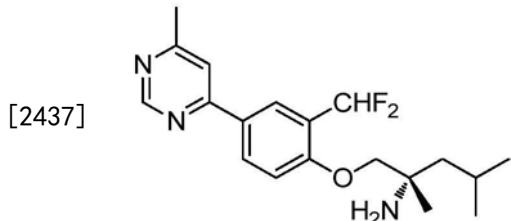
[2433] 将4-溴-2-(二氟甲基)-1-氟苯(1.2g, 5.33mmol)、双(频那醇合)二硼(1.490g, 5.87mmol)和乙酸钾(1.570g, 16.00mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液用氮气吹扫。加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.218g, 0.267mmol)并将反应混合物在90℃加热过夜。然后将反应混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤并用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将粗产物通过硅胶色谱法(0-25%EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)硼酸(1.2g, 4.17mmol, 78%收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.04 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.87 (t, J = 15.2Hz, 1H) ppm。



[2435] 部分B. 4-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-6-甲基嘧啶

[2436] 将2-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.085g, 0.311mmol)、4-氯-6-甲基嘧啶(0.04g, 0.311mmol)和磷酸氢二钾(0.778mL, 0.778mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液用N₂净化并加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物

(0.025g, 0.031mmol)。将反应混合物用N₂净化30min并在80°C加热3h。然后将反应混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩以获得4-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-6-甲基嘧啶(0.1g, 0.252mmol, 81%收率), 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 239.0 [(M+H)⁺, C₁₂H₁₀F₃N₂的计算值239.1]; LC/MS保留时间(方法G): t_R=2.37min。

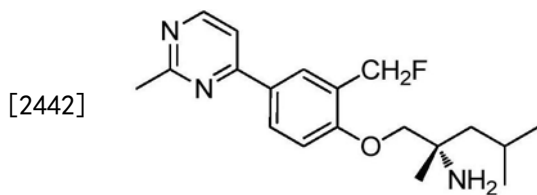


[2438] 部分C. (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2439] 将4-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-6-甲基嘧啶(0.1g, 0.420mmol)、(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(0.055g, 0.420mmol)和KOtBu(1.259mL, 1.259mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯(20mL)洗涤。将有机层减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.01g, 0.028mmol, 7%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 350.3 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₆F₂N₃O的计算值350.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.44min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=1.09min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ 9.03 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.38-7.11 (m, 2H), 4.29 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.20 (d, J=10.4Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.05 (m, 6H) ppm。

[2440] 实施例352

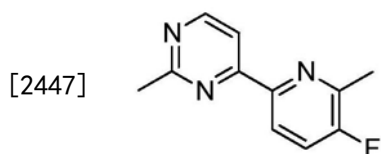
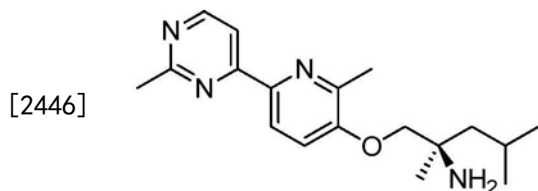
[2441] (S)-1-(2-(氟甲基)-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2443] 如实施例290中所述制备。将粗制的最终产物通过制备型HPLC(方法B)纯化成(S)-1-(2-(氟甲基)-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺, TFA(0.01g, 0.028mmol, 8%收率(最终的两步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 332.3 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₇FN₃O的计算值332.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.27min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=0.93min。¹H NMR(400MHz, MeOD): δ 8.66-8.71 (m, 1H), 8.25-8.34 (m, 2H), 7.84-7.91 (m, 1H), 7.26 (d, J=8.53Hz, 1H), 5.63-5.74 (m, 1H), 5.51-5.62 (m, 1H), 4.14-4.30 (m, 2H), 2.79 (m, 3H), 1.80-1.93 (m, 2H), 1.64-1.75 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 0.97-1.10 (m, 6H) ppm。

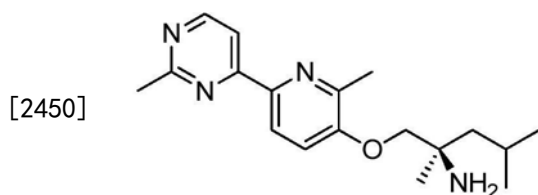
[2444] 实施例354

[2445] (R)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺



[2448] 部分A: 4-(5-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基嘧啶

[2449] 将4-氯-2-甲基嘧啶(100mg, 0.778mmol)、6-溴-3-氟-2-甲基吡啶(148mg, 0.778mmol)和1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷(255mg, 0.778mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液用氮气净化10min。将Pd(Ph₃P)₄(90mg, 0.078mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气净化另外10min。将反应混合物在微波中在150℃加热2h。将反应混合物浓缩,然后溶解于乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)中。将两相混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用乙酸乙酯(25mL)洗涤。将有机层从滤液分离,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将固体通过硅胶色谱法(0-40%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得4-(5-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基嘧啶(50mg, 0.246mmol, 32%收率),为米色固体。LCMS(ESI)m/e 204.2[(M+H)⁺, C₁₁H₁₁FN₃的计算值204.1];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=2.12min。

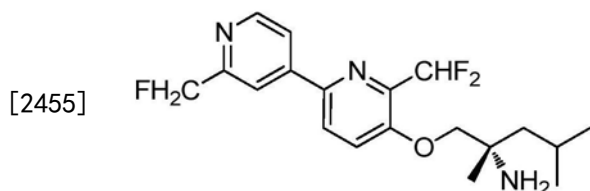


[2451] 部分B: (R)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

[2452] 将(R)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(0.021g, 0.162mmol)于THF(4mL)中的溶液冷却至0℃。将KOtBu(0.487mL, 0.487mmol)加入至反应混合物中,随后缓慢加入4-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基嘧啶(0.033g, 0.162mmol)。将反应混合物在0℃搅拌5min,然后在80℃搅拌4h。使反应混合物冷却至室温并用水(20mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL)萃取并将有机层经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(R)-2,4-二甲基-1-((2-甲基-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺(31mg, 0.072mmol, 44%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 315.3[(M+H)⁺, C₁₈H₂₇N₄O的计算值315.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.26min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=0.81min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄):δ 8.71(d, J=5.60Hz, 1H), 8.38(d, J=8.40Hz, 1H), 8.18(d, J=5.60Hz, 1H), 7.52(d, J=8.40Hz, 1H), 4.14-4.21(m, 2H), 2.76(s, 3H), 2.64(s, 3H), 1.85-1.91(m, 2H), 1.71-1.75(m, 1H), 1.51(s, 3H), 1.02-1.09(m, 6H) ppm。

[2453] 实施例355

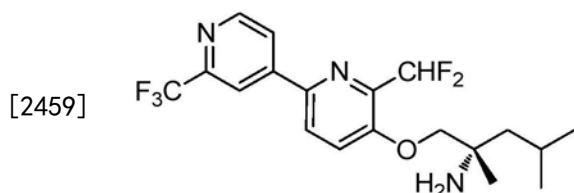
[2454] (S)-1-((6-(二氟甲基)-2'-(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2456] 如实施例324中所述制备。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-1-((6-(二氟甲基)-2'-(氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺, 2TFA (0.023g, 0.038mmol, 29%收率(最后两步)), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 368.3 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₅F₃N₃O 的计算值368.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.48min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=1.06min。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ8.64 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.28-8.18 (m, 2H), 8.07 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.80 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.29-7.00 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.33-4.21 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.10-1.03 (m, 6H) ppm。

[2457] 实施例356

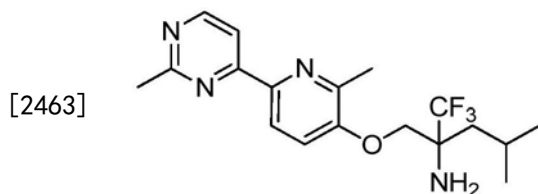
[2458] (S)-1-((6-(二氟甲基)-2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

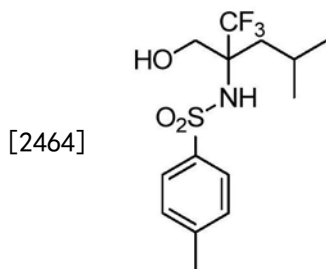


[2460] 如实施例343中所述制备。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-1-((6-(二氟甲基)-2'-(三氟甲基)-[2,4'-联吡啶]-5-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺, TFA (0.040g, 0.073mmol, 73%收率(最后一步)), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 404.3 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₃F₅N₃O 的计算值404.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.82min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=1.47min。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ8.81 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 2H), 7.83 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.31-7.02 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.09-0.99 (m, 6H) ppm。

[2461] 实施例359

[2462] 1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺



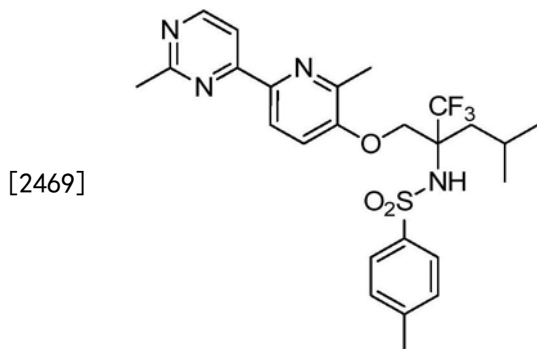


[2465] 部分A:4-甲基-N-(1,1,1-三氟-2-(羟基甲基)-4-甲基戊-2-基)苯磺酰胺

[2466] 外消旋的4-甲基-N-(1,1,1-三氟-2-(羟基甲基)-4-甲基戊-2-基)苯磺酰胺(如实施例273,步骤A-D中所述制备)(500mg,1.415mmol)通过手性SFC拆分。(方法:柱/量纲:Chiralpak AD-H(250X 30)mm,5 μ ; %CO₂:85%; %Co溶剂:15%(0.25%DEA与甲醇中的溶液);总流速:100g/min;背压:100巴;温度:25℃;UV:226nm)。

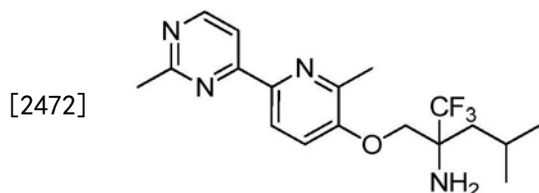
[2467] 减压浓缩异构体1以获得4-甲基-N-(1,1,1-三氟-2-(羟基甲基)-4-甲基戊-2-基)苯磺酰胺(0.1g,0.268mmol,12%收率),为黄色油。LCMS(ESI)m/e 338.2[(M-H)⁺, C₁₄H₁₉F₃N₃O₃S的计算值,338.1];LC/MS保留时间(方法G);t_R=2.47min

[2468] 减压浓缩异构体2以获得4-甲基-N-(1,1,1-三氟-2-(羟基甲基)-4-甲基戊-2-基)苯磺酰胺(0.1g,0.224mmol,10%收率),为黄色油。LCMS(ESI)m/e 338.0[(M-H)⁺, C₁₄H₁₉F₃N₃O₃S的计算值,338.3];LC/MS保留时间(方法G);t_R=2.51min。



[2470] 部分B:4-甲基-N-(1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-基)苯磺酰胺。

[2471] 将冷却至0℃的4-甲基-N-(1,1,1-三氟-2-(羟基甲基)-4-甲基戊-2-基)苯磺酰胺,异构体1(0.025g,0.074mmol)于DMF(2mL)中的搅拌的溶液搅拌10min。加入于DMF(1mL)中的NaH(8.86mg,0.221mmol)并搅拌5min。加入4-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基咪唑(如实施例354中所述制备)(0.015g,0.074mmol)并将混合物在80℃搅拌5h。将反应混合物冷却至0℃,用冰冷的水(10mL)淬灭,用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层用水(2x10mL)洗涤,然后用盐水(2x10mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,减压浓缩以获得4-甲基-N-(1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-基)苯磺酰胺(0.04g,0.041mmol,56%收率),为黄色半固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI)m/e 523.6[(M+H)⁺, C₂₅H₃₀F₃N₄O₃S的计算值,523.2];LC/MS保留时间(方法B);t_R=0.99min。

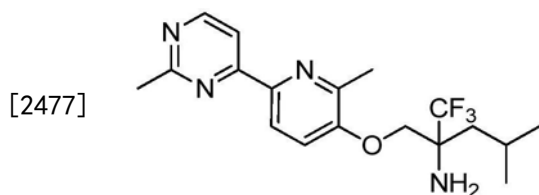


[2473] 部分C:1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺

[2474] 将4-甲基-N-(1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-基)苯磺酰胺(0.04g,0.077mmol)于H₂SO₄(98%)(1mL,18.76mmol)中的溶液在室温搅拌45min。将反应混合物倒入冷的饱和碳酸氢钠溶液中直到pH~8-9。将反应混合物用乙酸乙酯(3x20 mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺,TFA(0.002g,4.02μmol,5%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 369.2[(M+H)⁺,C₁₈H₂₄F₃N₄O的计算值369.3];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.98min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=1.21min。¹H NMR(400MHz,MeOD):δ8.74(d,J=5.5Hz,1H),8.41(d,J=8.5Hz,1H),8.24(d,J=5.5Hz,1H),7.58(d,J=8.5Hz,1H),4.57-4.47(m,2H),2.77(s,3H),2.61(s,3H),2.07-1.94(m,3H),1.09-1.08(m,6H)

[2475] 实施例360

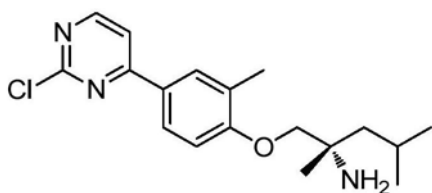
[2476] 1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺



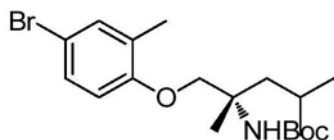
[2478] 如实施例359中所述使用部分A中的4-甲基-N-(1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-基)苯磺酰胺,异构体2(0.038g,0.073mmol)制备以获得1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺,TFA(0.006g,0.016mmol,22%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 369.3[(M+H)⁺,C₁₈H₂₄F₃N₄O的计算值369.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.96min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=1.19min。¹H NMR(400MHz,MeOD):δ8.67(d,J=5.5Hz,1H),8.34(d,J=8.5Hz,1H),8.15(d,J=4.5Hz,1H),7.45(d,J=8.5Hz,1H),4.21-4.14(m,2H),2.73(s,3H),2.54(s,3H),2.04-1.91(m,2H),1.88-1.81(m,1H),1.67-1.64(m,1H),1.08-0.95(m,6H)ppm。

[2479] 实施例367

[2480] (S)-1-(4-(2-氯咪唑-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

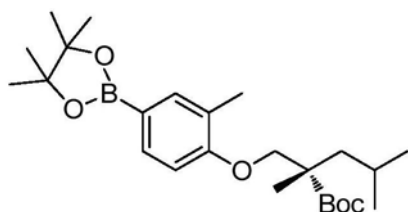


[2481]



[2482] 部分A. (S)-1-(4-(2-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

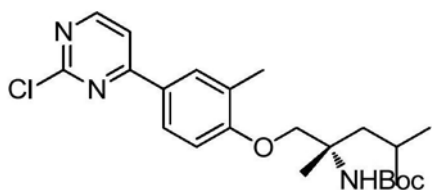
[2483] 将4-溴-2-甲基苯酚(0.2g, 1.069mmol)、 K_2CO_3 (0.443g, 3.21mmol)和(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例32,步骤A-E中所述制备)(0.376g, 1.283mmol)于DMF(5mL)中的混合物在80°C加热过夜。将反应混合物冷却至0°C并用氯化铵水溶液(50mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将有机层用水(2x50mL)、盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩以获得(S)-1-(4-(2-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g, 0.749mmol, 70%收率)。将该物质未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI)m/e 346.0[(M+H-^tBu)⁺, $C_{19}H_{31}BrNO_3$ 的计算值400.1];LC/MS保留时间(方法D): $t_R=3.27$ min。



[2484]

[2485] 部分B. (S)-1-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

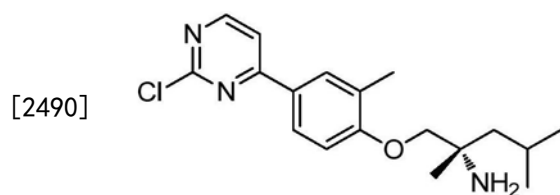
[2486] 将(S)-1-(4-(2-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g, 0.749mmol)、双(频那醇合)二硼(0.209g, 0.824mmol)、乙酸钾(0.221g, 2.248mmol)和 $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ 加合物(0.031g, 0.037mmol)于1,4-二噁烷(25mL)中的混合物在90°C加热过夜。将反应混合物通过celite过滤并将celite床用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将有机层用水(50mL)洗涤。将水层用乙酸乙酯(2x50mL)再萃取。收集有机层,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩以获得粗制的(S)-1-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g, 0.447mmol, 60%收率)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 7.61(t, $J=14.40$ Hz, 2H), 6.81(d, $J=10.80$ Hz, 1H), 4.61(bs, 1H), 4.08(d, $J=11.60$ Hz, 1H), 3.94(d, $J=11.60$ Hz, 1H), 2.24(s, 3H), 1.76-1.84(m, 2H), 1.61-1.66(m, 1H), 1.51(s, 3H), 1.33-1.43(m, 12H), 0.95-0.98(m, 6H) ppm。



[2487]

[2488] 部分C. (S)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2489] 将2,4-二氯嘧啶(50mg,0.336mmol)、(S)-1-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.336mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(13.70mg,0.017mmol)和2M磷酸钾水溶液(0.503mL,1.007mmol)于1,4-二噁烷(3mL)-水(0.2mL)中的混合物用氮气净化并在100℃加热12h。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并分离有机层。将水层用乙酸乙酯(2x5mL)萃取。将乙酸乙酯层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得粗制的(S)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.130mmol,39%收率),为棕色半固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 434.2 [(M+H)⁺, C₂₃H₃₃ClN₃O₃的计算值434.2]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=1.54min。

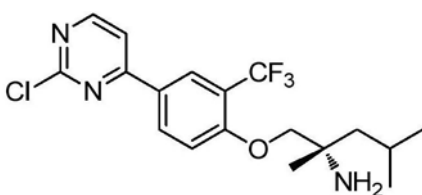


[2491] 部分D. (S)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

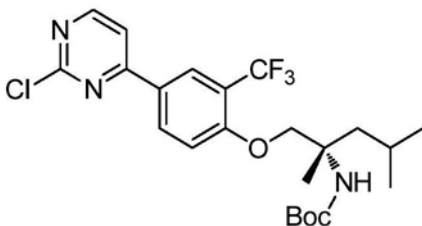
[2492] 在0℃向(S)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg,0.058mmol)于DCM中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL,8.00mmol)并将该溶液搅拌2h。将反应混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(3mg,0.0872mmol,15%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 334.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₅ClN₃O的计算值334.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=2.38min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.60 (d, J=5.40Hz, 1H), 8.02-8.10 (m, 2H), 7.88 (d, J=5.46Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.47Hz, 1H), 3.90-4.01 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.54-1.71 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 0.99-1.03 (m, 6H) ppm。

[2493] 实施例370

[2494] (S)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



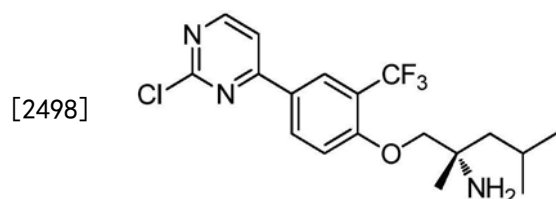
[2495]



[2496] 部分A: (S)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-

基)氨基甲酸叔丁酯

[2497] 将2,4-二氯嘧啶(60mg,0.403mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例215,步骤A和B中所述制备)(202mg,0.403mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(16.44mg,0.020mmol)和2N磷酸钾水溶液(0.604mL,1.208mmol)于1,4-二噁烷(3mL)-水(0.3mL)中的混合物用氮气净化并在80°C加热12h。将反应混合物冷却至室温,浓缩,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。收集乙酸乙酯层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(55mg,0.108mmol,27%收率),为棕色半固体。LCMS(ESI)m/e 488.2[(M+H)⁺,C₂₃H₃₀ClF₃N₃O₃的计算值488.2];LC/MS保留时间(方法B):t_R=1.29min。

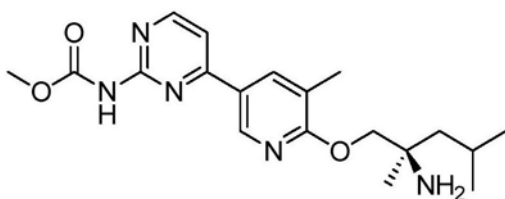


[2499] 部分B:(S)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2500] 在0°C向(S)-(1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(10mg,0.020mmol)于DCM(2mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL,8.00mmol)并在RT持续1h。将反应混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4mg,9.90μmol,48%收率),为米色固体。LCMS(ESI)m/e 388.2[(M+H)⁺,C₁₈H₂₂ClF₃N₃O的计算值388.1];LC/MS保留时间(方法D):t_R=2.28min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.71(d,J=5.33Hz,1H),8.45-8.53(m,2H),7.99(d,J=5.40Hz,1H),7.42(d,J=8.72Hz,1H),4.12-4.21(m,2H),1.70-1.91(m,2H),1.58-1.67(m,1H),1.41(s,3H),1.03(m,6H)ppm。

[2501] 实施例372

[2502] (R)-甲基(4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸酯



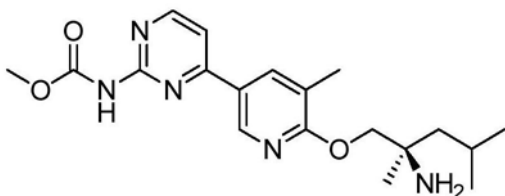
[2503]

[2504] 部分A:(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2505] 将(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(如实施例304中所述制备)(65mg,0.347mmol)、

2-氟-3-甲基吡啶-5-硼酸 (53.7mg, 0.347mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (14.15mg, 0.017mmol) 和Cs₂CO₃ (339mg, 1.040mmol) 于1,4-二噁烷(3mL)-水(0.3mL)中的混合物用氮气净化并在100℃加热6h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释。将黑色悬浮液通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将滤液减压浓缩以获得黑色残余物,其经由硅胶色谱法(石油醚:乙酸乙酯)纯化以获得(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(60mg, 0.169mmol, 49%收率),为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 263.0 [(M+H)⁺, C₁₂H₁₂FN₄O₂的计算值263.1]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=0.93min。

[2506]

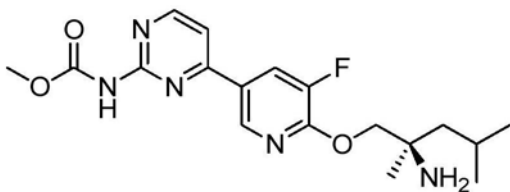


[2507] 部分B: (R)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

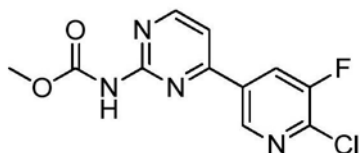
[2508] 在0℃向(R)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(23.78mg, 0.181mmol)于DMF(3mL)中的搅拌的溶液中加入NaH(13.18mg, 0.329mmol),随后加入(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(60mg, 0.165mmol)。将混合物在60℃加热12h。然后将混合物冷却至0℃,用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。收集EtOAc层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(R)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(11mg, 0.028mmol, 17%收率),为微黄色固体。LCMS (ESI) m/e 374.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₈N₅O₃的计算值374.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=1.10min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.81(dd, J=2.38, 0.56Hz, 1H), 8.58(d, J=5.33Hz, 1H), 8.33(dd, J=2.38, 0.88Hz, 1H), 7.59(d, J=5.40Hz, 1H), 4.29(s, 2H), 3.83(s, 3H), 2.36(s, 3H), 1.81-1.90(m, 1H), 1.52-1.69(m, 2H), 1.31(s, 3H), 1.00-1.04(m, 6H) ppm。

[2509] 实施例373

[2510] (R)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氟吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯



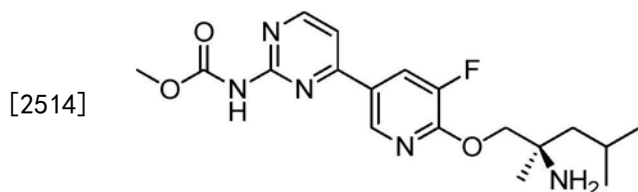
[2511]



[2512] 部分A: (4-(6-氯-5-氟吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2513] 将(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(如实施例304中所述制备)(65mg, 0.347mmol)、2-氯-3-氟吡啶-5-硼酸(60.8mg, 0.347mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂-加合物(14.15mg,

0.017mmol) 和 Cs_2CO_3 (339mg, 1.040mmol) 于 1,4-二噁烷 (1.5mL) - 水 (0.1mL) 中的混合物用氮气净化并在 100℃ 加热 6h。将反应混合物用乙酸乙酯 (25mL) 稀释。将黑色悬浮液通过硅藻土 (Celite[®]) 过滤并将床用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤。将滤液减压浓缩以获得黑色残余物, 其经由硅胶色谱法 (石油醚: 乙酸乙酯) 纯化以获得 (4-(6-氯-5-氟吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯 (50mg, 0.092mmol, 27% 收率), 为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 283.0 [(M+H)⁺, $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClFN}_4\text{O}_2$ 的计算值 283.0]; LC/MS 保留时间 (方法 C): $t_{\text{R}}=1.00\text{min}$ 。

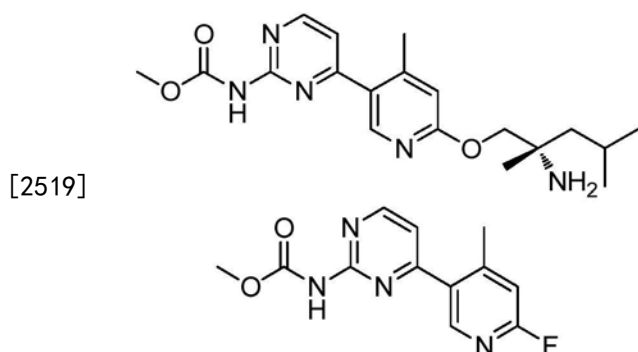


[2515] 部分 B: (R) - (4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5-氟吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯

[2516] 在 0℃ 向 (R) -2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇 (23.21mg, 0.177mmol) 于 DMF (2.5mL) 中的搅拌的溶液中加入 NaH (14.15mg, 0.354mmol), 随后加入于 0.5mL DMF 中的 (4-(6-氯-5-氟吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯 (50mg, 0.177mmol)。将混合物在 60℃ 加热 12h。然后将混合物冷却至 0℃, 用水 (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。收集 EtOAc 层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗制物通过制备型 HPLC (方法 B) 纯化以获得 (R) - (4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -5-氟吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯 (2mg, 0.0525mmol, 3% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 378.2 [(M+H)⁺, $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_3$ 的计算值 378.2]; LC/MS 保留时间 (方法 D): $t_{\text{R}}=1.77\text{min}$ 。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.79-8.82 (m, 1H), 8.75-8.78 (m, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.76-1.89 (m, 1H), 1.43 (dd, $J=5.52, 2.82\text{Hz}$, 2H), 1.17 (s, 3H), 0.91-0.96 (m, 6H) ppm。

[2517] 实施例 374

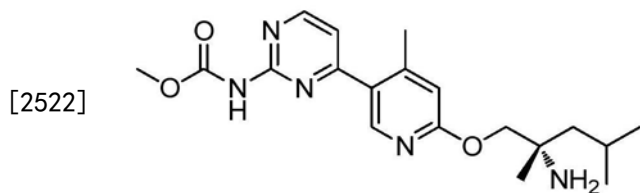
[2518] (S) - (4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基) 氧基) -4-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯



[2520] 部分 A: (4-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯

[2521] 将 (4-氯嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯 (如实施例 304 中所述制备) (75mg, 0.400mmol)、2-氟-4-甲基吡啶-5-硼酸 (68.1mg, 0.440mmol)、 PdCl_2 (dppf) - CH_2Cl_2 加合物 (16.33mg, 0.020mmol) 和 Cs_2CO_3 (391mg, 1.199mmol) 于 1,4-二噁烷 (2.5mL) - 水 (0.1mL) 中的混合物用氮气净化并在 100℃ 加热 12h。将反应混合物用乙酸乙酯 (25mL) 稀释并通过硅藻土 (Celite[®]) 过

滤。将滤液减压浓缩以获得 (4-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基甲酸甲酯 (75mg, 0.117mmol, 29% 收率), 为棕色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 263.5 [(M+H)⁺, C₁₂H₁₂FN₄O₂ 的计算值 263.1]; LC/MS 保留时间 (方法 B): t_R = 0.66min。

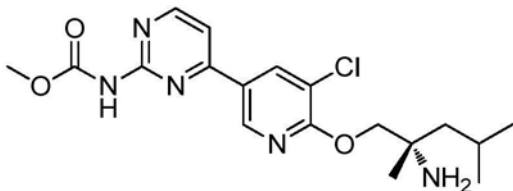


[2523] 部分 B: (S) - (4 - (6 - ((2 - 氨基 - 2, 4 - 二甲基戊基) 氧基) - 4 - 甲基吡啶 - 3 - 基) 嘧啶 - 2 - 基) 氨基甲酸甲酯

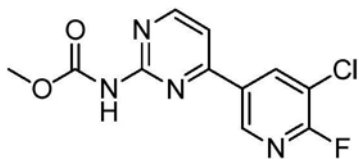
[2524] 在 0 °C 向 (4 - (6 - 氟 - 4 - 甲基吡啶 - 3 - 基) 嘧啶 - 2 - 基) 氨基甲酸甲酯 (40mg, 0.063mmol) 于 DMF (3mL) 中的搅拌的溶液中加入 NaH (5.00mg, 0.125mmol), 随后加入 (S) - 2 - 氨基 - 2, 4 - 二甲基戊 - 1 - 醇 (9.03mg, 0.069mmol)。使混合物温热至 RT, 并且然后在 60 °C 加热 3h。然后将混合物冷却至 0 °C, 用水 (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。收集 EtOAc 层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗制物通过制备型 HPLC (方法 B) 纯化以获得 (S) - (4 - (6 - ((2 - 氨基 - 2, 4 - 二甲基戊基) 氧基) - 4 - 甲基吡啶 - 3 - 基) 嘧啶 - 2 - 基) 氨基甲酸甲酯 (5mg, 0.013mmol, 20% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 374.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₈N₅O₃ 的计算值 374.2]; LC/MS 保留时间 (方法 D): t_R = 1.64min。¹H NMR (400MHz, 甲醇 - d₄): δ 8.65 (d, J = 5.21Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.14Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.38 - 4.51 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.78 - 1.94 (m, 2H), 1.65 - 1.71 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.05 (m, 6H) ppm。

[2525] 实施例 375

[2526] (S) - (4 - (6 - ((2 - 氨基 - 2, 4 - 二甲基戊基) 氧基) - 5 - 氯吡啶 - 3 - 基) 嘧啶 - 2 - 基) 氨基甲酸甲酯



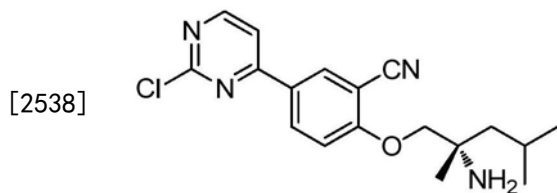
[2527]



[2528] 部分 A: (4 - (5 - 氯 - 6 - 氟吡啶 - 3 - 基) 嘧啶 - 2 - 基) 氨基甲酸甲酯

[2529] 将 (4 - 氯嘧啶 - 2 - 基) 氨基甲酸甲酯 (如实施例 304 中所述制备) (75mg, 0.400mmol)、(5 - 氯 - 6 - 氟吡啶 - 3 - 基) 硼酸 (77mg, 0.440mmol)、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 加合物 (16.33mg, 0.020mmol) 和 Cs₂CO₃ (391mg, 1.199mmol) 于 1, 4 - 二噁烷 (3.5mL) - 水 (0.3mL) 中的混合物用氮气净化并在 100 °C 加热 12h。将反应混合物用乙酸乙酯 (25mL) 稀释并通过硅藻土 (Celite[®]) 过滤。将滤液减压浓缩以获得棕色残余物。将残余物通过硅胶色谱法 (20% 乙酸乙酯于己烷中的溶液) 纯化以获得 (4 - (5 - 氯 - 6 - 氟吡啶 - 3 - 基) 嘧啶 - 2 - 基) 氨基甲酸甲酯 (50mg,

以获得(S)-(1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(130mg, 0.216mmol, 46%收率), 为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 445.6 [(M+H)⁺, C₂₃H₃₀ClN₄O₃的计算值445.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=1.25min。

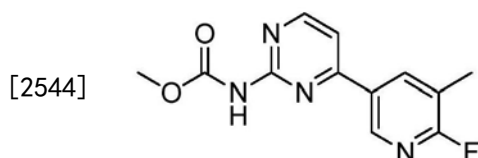
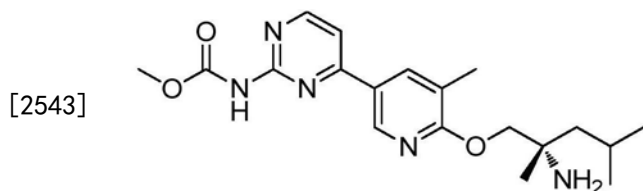


[2539] 部分B: (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)苜睛

[2540] 在0℃向(S)-(1-(4-(2-氯嘧啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(25mg, 0.056mmol)于DCM中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL, 8.00mmol)并将混合物搅拌1h。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。收集EtOAc层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(2-氯嘧啶-4-基)苜睛(6mg, 0.016mmol, 28%收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 345.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₂ClN₄O的计算值345.1]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=2.26min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.71 (d, J=5.33Hz, 1H), 8.46-8.55 (m, 2H), 7.97 (d, J=5.33Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.91Hz, 1H), 4.07 (d, J=1.69Hz, 2H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.53-1.69 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), δ0.98-1.05 (m, 6H) ppm。

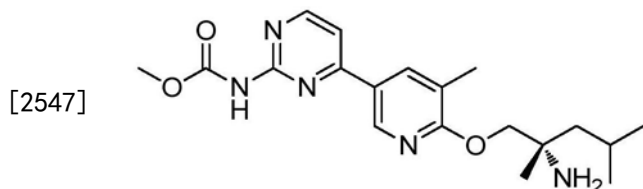
[2541] 实施例379

[2542] (S)-(4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯



[2545] 部分A. (4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2546] 将(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(如实施例304中所述制备)(75mg, 0.400mmol)、2-氟-3-甲基吡啶-5-硼酸(68.1mg, 0.440mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(16.33mg, 0.020mmol)和Cs₂CO₃(391mg, 1.199mmol)于1,4-二噁烷(3.5mL)-水(0.3mL)中的搅拌的溶液用氮气净化并在100℃加热12h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释并通过硅藻土(Celite[®])过滤。将滤液减压浓缩以获得棕色残余物。将残余物通过硅胶色谱法(20%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(60mg, 0.133mmol, 33%收率), 为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 263.1 [(M+H)⁺, C₁₂H₁₂FN₄O₂的计算值263.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.72min。

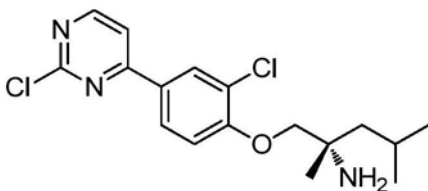


[2548] 部分B. (S)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯

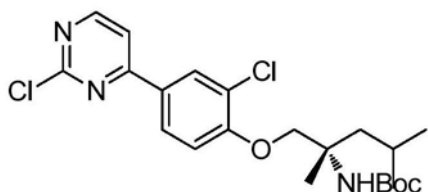
[2549] 在0℃向(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(60mg,0.133mmol)于DMF(3mL)中的搅拌的溶液中加入NaH(10.62mg,0.265mmol)并将混合物搅拌30min。向所得混合物中加入(4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(19.15mg,0.146mmol)并在60℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温并用冰-水淬灭并用乙酸乙酯(20mL)稀释。将有机层减压浓缩以获得棕色残余物,将其通过反相色谱法纯化以获得(S)-4-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基甲酸甲酯(3mg,0.0723mmol,5%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 374.2 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₈N₅O₃的计算值374.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R = 0.72min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.84 (d, J = 1.88Hz, 1H), 8.57-8.63 (m, 1H), 8.37 (d, J = 2.32Hz, 1H), 7.60 (d, J = 5.27Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.84-1.96 (m, 2H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.07 (m, 6H) ppm。

[2550] 实施例382

[2551] (S)-1-(2-氯-4-(2-氯嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

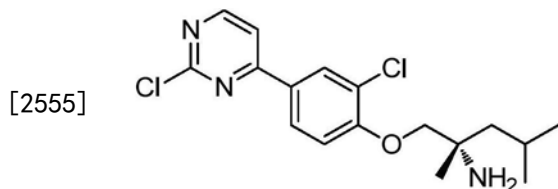


[2552]



[2553] 部分A. (S)-1-(2-氯-4-(2-氯嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2554] 将2,4-二氯嘧啶(75mg,0.503mmol)、(S)-1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例285,部分A中所述制备)(236mg,0.503mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(20.56mg,0.025mmol)和磷酸钾(232mg,1.510mmol)于1,4-二噁烷(3mL)-水(0.3mL)中的混合物用氮气净化并在80℃加热3h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释并通过硅藻土(Celite[®])过滤。将滤液减压浓缩以获得棕色残余物。将残余物通过硅胶色谱法(17%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-1-(2-氯-4-(2-氯嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(130mg,0.243mmol,48%收率),为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 454.1 [(M+H)⁺, C₂₂H₃₀Cl₂N₃O₃的计算值454.2]; LC/MS保留时间(方法C): t_R = 1.38min。

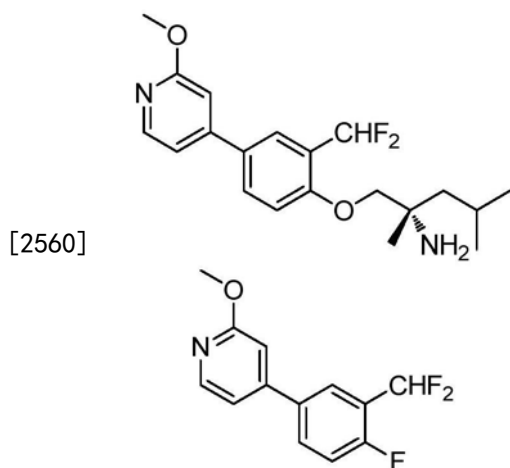


[2556] 部分B. (S)-1-(2-氯-4-(2-氯嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2557] 在0℃向(S)-1-(2-氯-4-(2-氯嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(15mg,0.033mmol)于DCM中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL,8.00mmol)并搅拌1h。将混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2x25mL)萃取。收集EtOAc层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗制物通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-1-(2-氯-4-(2-氯嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(1mg,0.0268mmol,8%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 354.0[(M+H)⁺,C₁₇H₂₂Cl₂N₃O的计算值,354.1];LC/MS保留时间(方法D):t_R=2.61min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.70(m,1H),8.33(d,J=2.20Hz,1H),8.16-8.23(m,1H),7.95(d,J=5.40Hz,1H),7.34(d,J=8.72Hz,1H),4.25(d,J=12.61Hz,2H),1.85-2.02(m,2H),1.68-1.79(m,1H),1.54(s,3H),1.03-1.10(m,6H)ppm。

[2558] 实施例383

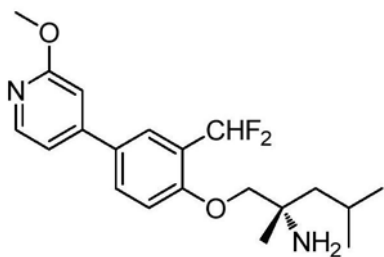
[2559] (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2561] 部分A.4-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲氧基吡啶

[2562] 将(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(75mg,0.490mmol)、4-溴-2-(二氟甲基)-1-氟苯(121mg,0.539mmol)、磷酸钾(312mg,1.471mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(20.02mg,0.025mmol)于1,4-二噁烷(3mL)和水(0.5mL)中的溶液用氮气净化并加热至90℃保持4h。将反应混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释。将黑色悬浮液通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯(10mL)洗涤。将残余物经由硅胶色谱法(15%石油醚:乙酸乙酯)纯化以获得4-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲氧基吡啶(100mg,0.363mmol,74%收率),为棕色固体。LCMS(ESI)m/e 254.0[(M+H)⁺,C₁₃H₁₁F₃N₂O的计算值254.1];LC/MS保留时间(方法C):t_R=1.02min。

[2563]

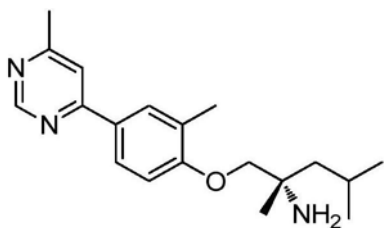


[2564] 部分B. (S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

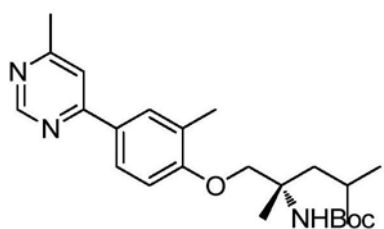
[2565] 在0℃向4-(3-(二氟甲基)-4-氟苯基)-2-甲氧基吡啶(25mg,0.099mmol)于THF(2mL)中的溶液中加入(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(14.25mg,0.109mmol)和1M叔丁醇钾的THF溶液(0.148mL,0.148mmol)。将反应混合物在80℃搅拌2h。将反应混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(1x10mL)、盐水(1x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以得到棕色半固体。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化以获得(S)-1-(2-(二氟甲基)-4-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6mg,0.016mmol,16%收率)。LCMS(ESI)m/e 365.3[(M+H)⁺,C₂₀H₂₇F₂N₂O₂的计算值365.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.75min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.20(dd,J=5.46,0.56Hz,1H),7.88-7.95(m,2H),7.20-7.40(m,3H),7.03-7.12(m,1H),4.15-4.32(m,2H),3.98(s,3H),1.83-1.94(m,2H),1.71(m,1H),1.54(br.s.,3H),1.01-1.09(m,6H)ppm。

[2566] 实施例384

[2567] (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-胺



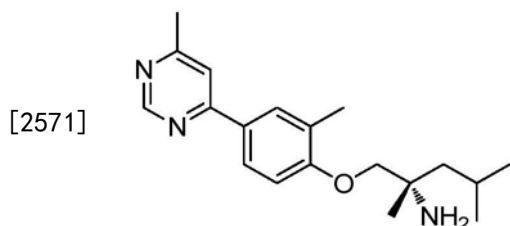
[2568]



[2569] 部分A. (S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2570] 将4-氯-6-甲基嘧啶(15mg,0.117mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例367,部分A中所述制备)(52.2mg,0.117mmol)、磷酸钾(74.2mg,0.350mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(4.76mg,5.83μmol)于1,4-二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的溶液用氮气净化并在80℃加热4h。将反应用乙酸乙酯(20mL)稀释。将黑色悬浮液通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯(10mL)洗涤。将滤液减压浓缩以获得黑色残余物,将其经由硅胶色谱法(0-

20%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.039mmol,34%收率),为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 414.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₆N₃O₃的计算值414.2]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=1.27min。

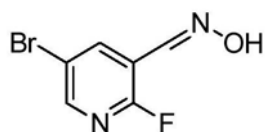
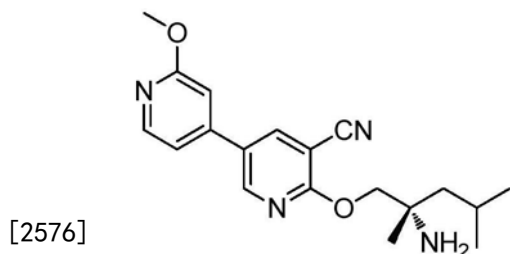


[2572] 部分B. (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-胺

[2573] 在0℃向(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(30mg,0.073mmol)于DCM中的溶液中加入4M HCl的1,4-二噁烷溶液(2mL,8.00mmol)。使反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物浓缩并用碳酸氢钠溶液(5mL)稀释。将反应混合物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(1x10mL)和盐水(1x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩以得到棕色半固体。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)戊-2-胺(8mg,0.025mmol,35%收率)。LCMS (ESI) m/e 314.3 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₈N₃O的计算值,314.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.32min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄): δ9.00(d, J=1.19Hz, 1H), 8.03-8.08(m, 2H), 7.87(s, 1H), 7.14(d, J=9.04Hz, 1H), 4.12-4.23(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.42(s, 3H), 1.82-1.96(m, 2H), 1.69-1.78(m, 1H), 1.54(s, 3H), 1.03-1.10(m, 6H) ppm。

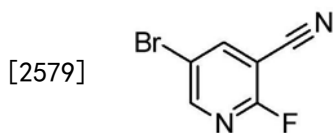
[2574] 实施例385

[2575] (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈



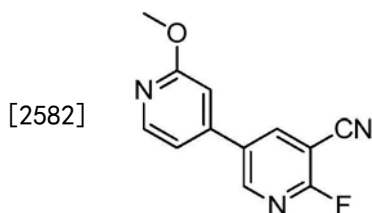
[2577] 部分A. 5-溴-2-氟烟醛肟

[2578] 向羟基胺盐酸盐(1.506g,21.67mmol)于乙醇(20mL)和水(10mL)中的溶液中加入5-溴-2-氟烟醛(3.4g,16.67mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(1x10mL)、盐水(1x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩以获得5-溴-2-氟烟醛肟(3.5g,15.98mmol,96%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 218.8 [(M+H)⁺, C₆H₅BrFN₂O的计算值218.9]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=0.78min。



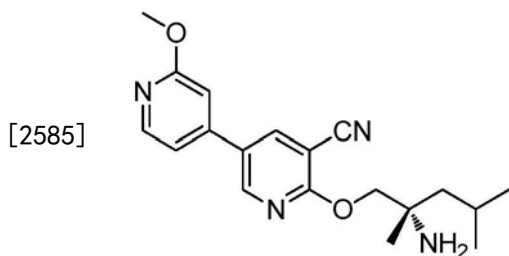
[2580] 部分B. 5-溴-2-氟烟腈

[2581] 在室温向5-溴-2-氟烟醛肟(3.5g, 15.98mmol)于氯仿(40mL)中的溶液中缓慢地逐滴加入POCl₃(11.92mL, 128mmol)。将反应混合物在75℃加热5h。将反应混合物减压浓缩。向残余物中加入10%碳酸氢钠溶液(10mL)并将该溶液用乙酸乙酯(2x250mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(1x10mL)、盐水(1x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得5-溴-2-氟烟腈(3.1g, 15.42mmol, 97%收率),为棕色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ8.92(dd, J=7.8, 2.4Hz, 1H), 8.75(dd, J=2.4Hz, 1H) ppm。



[2583] 部分C. 6-氟-2'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈

[2584] 将(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(75mg, 0.490mmol)、5-溴-2-氟烟腈(108mg, 0.539mmol)、磷酸钾(312mg, 1.471mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(20.02mg, 0.025mmol)于1,4-二噁烷(3mL)和水(0.5mL)中的悬浮液用氮气净化并加热至90℃保持4h。将反应混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释。将黑色悬浮液通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯(10mL)洗涤。将滤液减压浓缩以获得黑色残余物,将其经由硅胶色谱法(10-30%石油醚:乙酸乙酯)纯化以获得6-氟-2'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈(40mg, 0.150mmol, 31%收率),为棕色固体。LCMS(ESI) m/e 230.5[(M+H)⁺, C₁₂H₉FN₃O的计算值230.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=0.83min。



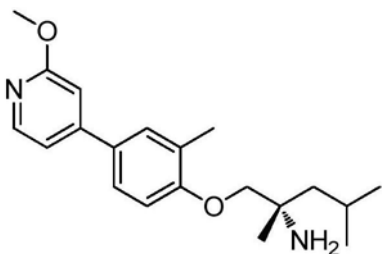
[2586] 部分D. (S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈

[2587] 在0℃向6-氟-2'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈(40mg, 0.175mmol)于THF(3mL)中的溶液中加入1M叔丁醇钾的THF溶液(0.262mL, 0.262mmol)和(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(25.2mg, 0.192mmol)。使反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(2x5mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(1x10mL)、盐水(1x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以得到棕色半固体。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化以获得(S)-6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2'-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-5-甲腈(36mg, 0.102mmol, 58%收率)。LCMS(ESI) m/e 341.2[(M+H)⁺, C₁₉H₂₅N₄O₂的计算值341.2]; LC/MS保

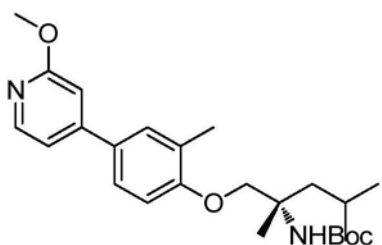
留时间(方法H): $t_R=2.43\text{min}$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 甲醇- d_4): δ 8.82(d, $J=2.51\text{Hz}$, 1H), 8.60(d, $J=2.51\text{Hz}$, 1H), 8.26(dd, $J=5.46, 0.63\text{Hz}$, 1H), 7.29(dd, $J=5.46, 1.63\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J=1.60\text{Hz}$, 1H), 4.60-4.75(m, 2H), 3.97-4.03(m, 3H), 1.87-2.00(m, 2H), 1.67-1.78(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.07-1.11(m, 6H) ppm。

[2588] 实施例386

[2589] (S)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



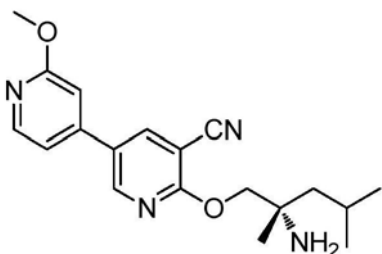
[2590]



[2591] 部分A. (S)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[2592] 将(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(40mg, 0.262mmol)、(S)-1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(如实施例367中所述制备)(105mg, 0.262mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(10.68mg, 0.013mmol)和磷酸钾(167mg, 0.785mmol)于1,4-二噁烷(3mL)和水(0.2mL)中的溶液用氮气净化并加热至 90°C 保持3h。将反应混合物用乙酸乙酯(25mL)稀释并通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用乙酸乙酯(10mL)洗涤并将滤液减压浓缩以获得黑色残余物,将其经由硅胶柱(20%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(65mg, 0.108mmol, 41%收率),为棕色半固体。LCMS(ESI)m/e 429.7[(M+H)⁺, $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$ 的计算值429.3];LC/MS保留时间(方法B): $t_R=1.11\text{min}$ 。

[2593]



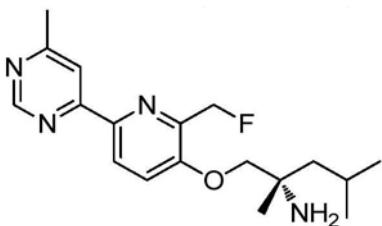
[2594] 部分B. (S)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2595] 在 0°C 向(S)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(65mg, 0.152mmol)于DCM中的溶液中加入4M HCl的1,4-二噁烷溶液(5mL, 20.00mmol)。使反应混合物搅拌1h。将反应混合物浓缩并用碳酸氢钠溶液(5mL)稀释。将反

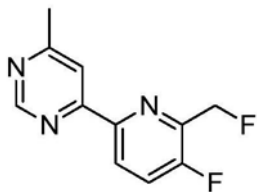
应混合物用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。将乙酸乙酯层用水 (1x10mL) 和饱和NaCl (1x10mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以得到棕色半固体。将粗制物通过制备型LC/MS (方法B) 纯化以获得 (S)-1-(4-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (29mg, 0.086mmol, 57% 收率), 为淡黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 329.3 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₉N₂O₂ 的计算值 329.2]; LC/MS保留时间 (方法H): t_R=1.69min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.18 (dd, J=5.77, 0.56Hz, 1H), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.37 (dd, J=5.77, 1.63Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, J=9.29Hz, 1H), 4.10-4.24 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.83-1.95 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.02-1.10 (m, 6H) ppm。

[2596] 实施例387

[2597] (S)-1-((2-(氟甲基)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

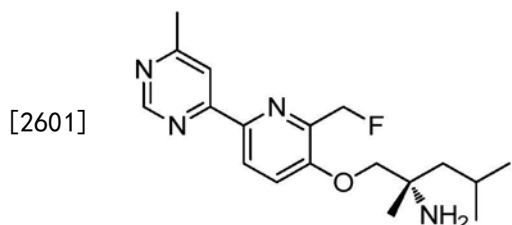


[2598]



[2599] 部分A. 4-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)-6-甲基嘧啶

[2600] 将4-氯-6-甲基嘧啶 (100mg, 0.778mmol)、六甲基二锡 (129μl, 0.622mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (44.9mg, 0.039mmol) 和6-溴-3-氟-2-(氟甲基)吡啶 (如实施例279中所述制备) (113mg, 0.544mmol) 于1,4-二噁烷中的溶液用氮气净化并在微波中在120℃照射1h。将反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释并将黑色悬浮液通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用乙酸乙酯 (10mL) 洗涤。将滤液减压浓缩以获得黑色残余物, 将其通过硅胶色谱法 (5-20% EtOAc 于石油醚中的溶液) 纯化以获得4-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)-6-甲基嘧啶 (90mg, 0.224mmol, 29% 收率), 为棕色半固体。LCMS (ESI) m/e 222.5 [(M+H)⁺, C₁₁H₁₀F₂N₃ 的计算值 222.1]; LC/MS保留时间 (方法B): t_R=0.77min。



[2601]

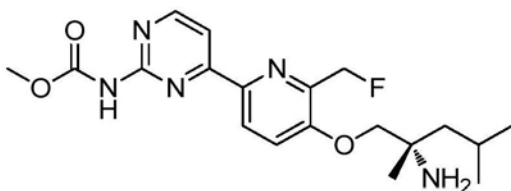
[2602] 部分B. (S)-1-((2-(氟甲基)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2603] 在0℃向4-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)-6-甲基嘧啶 (90mg, 0.224mmol) 于THF

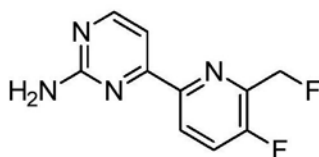
(3mL)中的溶液中加入1M叔丁醇钾的THF溶液(0.336mL,0.336mmol)和(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(32.3mg,0.246mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(1x10mL)和盐水(1x10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以得到棕色半固体。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化以获得(S)-1-((2-(氟甲基)-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(30mg,0.089mmol,40%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 333.3[(M+H)⁺,C₁₈H₂₆FN₄O的计算值333.2];LC/MS保留时间(方法I):t_R=0.99min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ9.05-9.12(m,1H),8.56-8.62(m,1H),8.30-8.39(m,1H),7.69-7.78(m,1H),5.58-5.84(m,2H),4.22-4.36(m,2H),2.65(s,3H),1.86-1.98(m,2H),1.70-1.78(m,1H),1.55(s,3H),1.02-1.11(m,6H)ppm。

[2604] 实施例388

[2605] (S)-4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯



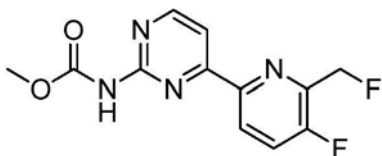
[2606]



[2607] 部分A.4-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

[2608] 将(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(如实施例304中所述制备)(200mg,1.066mmol)、6-溴-3-氟-2-(氟甲基)吡啶(如实施例279中所述制备)(133mg,0.640mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(123mg,0.107mmol)和双(三丁基锡)(619mg,1.07mmol)于1,4-二噁烷(1.5mL)中的溶液用氮气净化并在微波中在150℃照射1.5h。使反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(25mL)稀释。将黑色悬浮液通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯(10mL)洗涤。将滤液减压浓缩以获得黑色残余物,将其经由硅胶色谱法(0-10%MeOH于DCM中的溶液)纯化以获得4-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(120mg,0.162mmol,15%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 223.0[(M+H)⁺,C₁₀H₉F₂N₄的计算值223.1];LC/MS保留时间(方法C):t_R=0.72min。

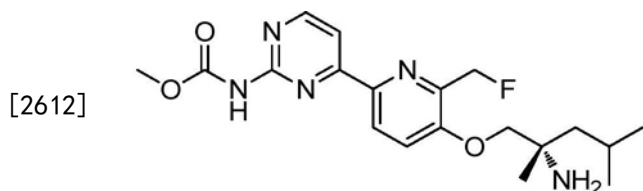
[2609]



[2610] 部分B.(4-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2611] 在0℃向4-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(120mg,0.162mmol)于氯仿(2.5mL)和吡啶(2.5mL)中的溶液中加入DMAP(1.979mg,0.016mmol)和氯甲酸甲酯(0.063mL,0.810mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水(10mL)稀释并用

乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。将乙酸乙酯层用水 (1x20mL)、盐水 (1x20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法 (10-40% EtOAc 于石油醚中的溶液) 纯化以获得 (4-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (22mg, 0.071mmol, 44% 收率), 为米色固体。LCMS (ESI) m/e 281.1 [(M+H)⁺, C₁₂H₁₁F₂N₄O₂ 的计算值 281.1]; LC/MS 保留时间 (方法 C): t_R = 0.76min。

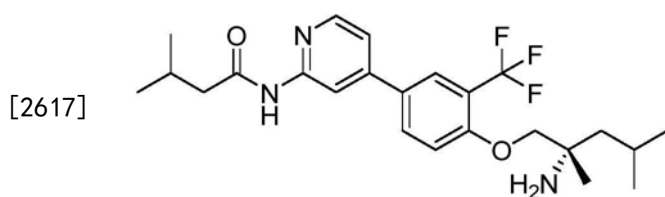


[2613] 部分 C. (S)-(4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2614] 在 0℃ 向 (4-(5-氟-6-(氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (22mg, 0.079mmol) 于 DMF (3mL) 中的溶液中加入 NaH (6.28mg, 0.157mmol) 和 (S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇 (11.33mg, 0.086mmol)。将反应混合物加热至 60℃ 过夜。将反应混合物冷却至 0℃, 用水 (5mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。将乙酸乙酯层用水 (1x10mL) 和饱和 NaCl (1x10mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。将粗制物通过制备型 LC/MS (方法 C) 纯化以获得 (S)-(4-(5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-(氟甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯 (4mg, 9.50μmol, 12% 收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 392.3 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₇FN₅O₃ 的计算值 392.2]; LC/MS 保留时间 (方法 H): t_R = 1.25min; LC/MS 保留时间 (方法 I): t_R = 0.83min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.67 (d, J = 5.27Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.72, 1.63Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.21Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.72Hz, 1H), 5.72 (d, J = 11.11Hz, 1H), 5.60 (d, J = 11.04Hz, 1H), 4.09-4.21 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 1H), 1.61-1.69 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.02-1.07 (m, 6H) ppm。

[2615] 实施例 395

[2616] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基丁酰胺

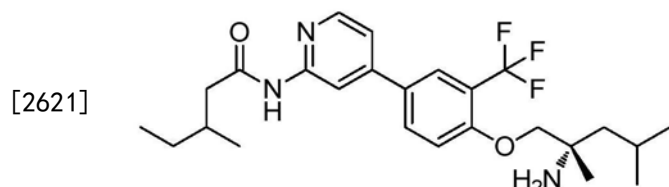


[2618] 向含有 (S)-(1-(4-(2-氨基吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (20mg, 0.043mmol) (如实施例 297 中所述制备) 的烧瓶中加入 3-甲基丁酸 (0.051mmol, 1.2 当量)、HATU (24.40mg, 0.064mmol)、DIPEA (0.022mL, 0.128mmol) 和 DMF (1mL)。将反应混合物在 60℃ 加热过夜。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。在 0℃ 向残余物中加入 30% TFA 的 DCM 溶液 (1mL) 并将混合物搅拌 30min。除去溶剂并将粗制物通过反相制备型 HPLC (方法 E) 纯化以获得 (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基丁酰胺 (6.0mg, 0.013mmol, 31% 收率 (2步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 452.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₃F₃N₃O₂ 的计算值 452.2]; LC/MS 保留时间 (方法 H): t_R =

2.81min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.51 (s, 1H), 8.40 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.37-8.34 (m, 1H), 7.99 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.94-3.86 (m, 2H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.09 (dq_{uin}, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 1.80 (dq_{uin}, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.97-0.88 (m, 12H) ppm。

[2619] 实施例396

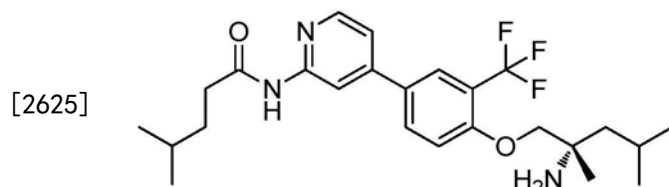
[2620] N-(4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基戊酰胺



[2622] 如实施例395中所述制备以获得N-(4-(4-(((S)-2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-3-甲基戊酰胺(6.0mg, 0.013mmol, 30%收率(2步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 466.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₅F₃N₃O₂的计算值466.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=2.98min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.52 (s, 1H), 8.40 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.35 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 7.89 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=5.3, 1.8Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.94-1.75 (m, 2H), 1.46-1.31 (m, 3H), 1.26-1.17 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.94-0.85 (m, 12H) ppm。

[2623] 实施例397

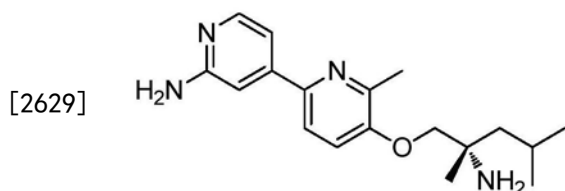
[2624] (S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4-甲基戊酰胺



[2626] 如实施例395中所述制备以获得(S)-N-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4-甲基戊酰胺(6.3mg, 0.014mmol, 32%收率(2步)), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 466.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₅F₃N₃O₂的计算值466.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=3.01min。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.55 (s, 1H), 8.41-8.36 (m, 2H), 8.02 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H), 1.82 (dt, J=12.7, 6.1Hz, 1H), 1.61-1.43 (m, 5H), 1.22 (s, 3H), 0.96-0.88 (m, 12H) ppm。

[2627] 实施例422

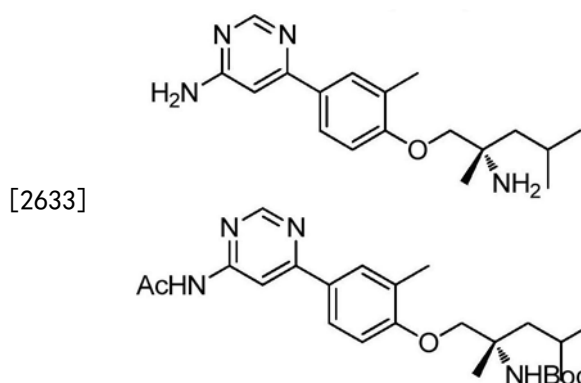
[2628] (S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-胺



[2630] 将(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-基)氨基甲酸甲酯(如实施例64中所述制备)(0.025g,0.067mmol)于乙醇(1mL)-H₂O(1mL)中的溶液用KOH(0.038g,0.671mmol)处理并加热至回流保持5h。将反应混合物冷却至室温并用水(50mL)稀释。将该溶液用二氯甲烷(80mL)萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-5-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-6-甲基-[2,4'-联吡啶]-2'-胺(0.005g,0.016mmol,24%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 315.2[(M+H)⁺,C₁₈H₂₇N₄O的计算值315.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=0.71min;LCMS保留时间(方法F):t_R=0.97min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ7.93(m,2H),7.69(d,J=1.00Hz,1H),7.51-7.57(m,2H),4.15-4.29(m,2H),2.65(s,3H),1.84-1.96(m,2H),1.73(d,J=9.04Hz,1H),1.55(s,3H),1.00-1.13(m,6H)ppm。

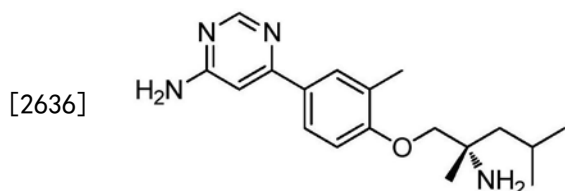
[2631] 实施例431

[2632] (S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-4-胺



[2634] 部分A.(S)-(1-(4-(6-乙酰氨基嘧啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2635] 将N-(6-氯嘧啶-4-基)乙酰胺(如实施例278中所述制备)(0.03g,0.175mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例367,部分A中所述制备)(0.056g,0.125mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(10.20mg,0.012mmol)和Cs₂CO₃(0.122g,0.375mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(1-(4-(6-乙酰氨基嘧啶-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯,为微黄色半固体。LCMS(ES-API)m/e 457.2[(M+H)⁺,C₂₅H₃₇N₄O₄的计算值,457.3];LC/MS保留时间(方法D):t_R=2.45min。

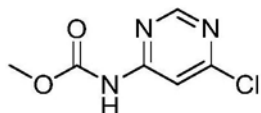
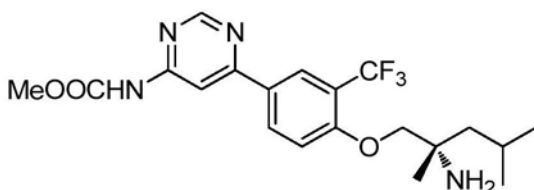


[2637] 部分B. (S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)咪唑-4-胺

[2638] 向冷却至0℃的(S)-(1-(4-(6-乙酰氨基咪唑-4-基)-2-甲基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g,0.110mmol)于MeOH(3mL)中的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.274mL,1.095mmol)。将反应混合物在RT搅拌1h。将反应混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法B)纯化以获得(S)-6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)咪唑-4-胺(0.016g,0.051mmol,46%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 315.2[(M+H)⁺,C₁₈H₂₆N₄O的计算值315.2];LCMS保留时间(方法F):t_R=1.08min;LCMS保留时间(方法G):t_R=0.73min。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ8.60(d,J=0.80Hz,1H),7.73-7.76(m,2H),7.24(d,J=8.40Hz,1H),6.96(d,J=0.80Hz,1H),4.17-4.26(m,2H),2.44(s,3H),1.89-1.95(m,2H),1.71-1.75(m,1H),1.55(s,3H),1.02-1.09(m,6H)ppm。

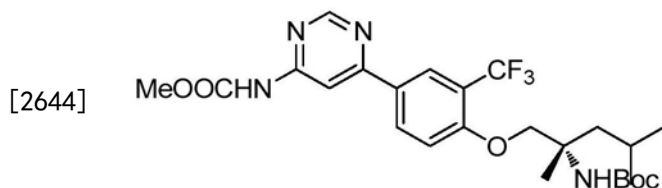
[2639] 实施例432

[2640] (S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)咪唑-4-基)氨基甲酸甲酯



[2642] 部分A.N-(6-氯咪唑-4-基)乙酰胺

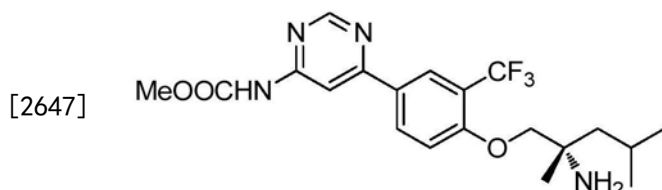
[2643] 将4,6-二氯咪唑(0.1g,0.671mmol)、氨基甲酸甲酯(0.050g,0.671mmol)、Cs₂CO₃(0.437g,1.342mmol)、PdOAc₂(6.03mg,0.027mmol)和XANTPHOS(0.035g,0.060mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在75℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(2x25mL)萃取。收集乙酸乙酯层,用盐水(25mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(6-氯咪唑-4-基)氨基甲酸甲酯(0.08g,0.418mmol,62%收率),为棕色固体。LCMS(ESI)m/e 186.0[(M-H)⁻,C₆H₅C₁N₃O₂的计算值186.0];LC/MS保留时间(方法D):t_R=1.26min。



[2645] 部分B.Boc-(S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)咪

啶-4-基)氨基甲酸甲酯

[2646] 将(6-氯嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯(0.03g,0.160mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例215,步骤A和B中所述制备)(0.057g,0.114mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(9.33mg,0.011mmol)和Cs₂CO₃(0.112g,0.343mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得Boc-(S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯(0.1g,0.103mmol,90%收率),为微黄色半固体。LCMS(ES-API)m/e 527.2[(M+H)⁺,C₂₅H₃₄F₃N₄O₅的计算值527.2];LC/MS保留时间(方法D):t_R=2.61min。

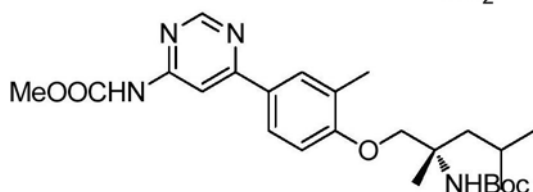
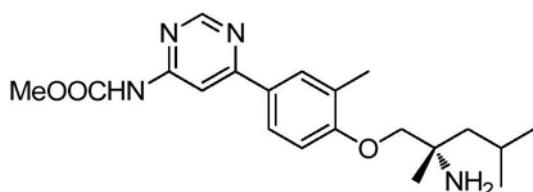


[2648] 部分C.(S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯

[2649] 向冷却至0℃的Boc-(S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯(0.08g,0.082mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.205mL,0.820mmol)并将混合物搅拌1h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。分离有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯(0.020g,0.044mmol,54%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 427.2[(M+H)⁺,C₂₀H₂₅F₃N₄O₃的计算值427.2];LCMS保留时间(方法F):t_R=2.34min;LCMS保留时间(方法G):t_R=1.82min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.88(d,J=1.00Hz,1H),8.31-8.38(m,3H),7.43(d,J=8.53Hz,1H),3.95(d,J=4.02Hz,2H),3.76(s,3H),1.76-1.87(m,1H),1.44(m,2H),1.13-1.20(m,3H),0.88-0.97(m,6H)ppm。

[2650] 实施例433

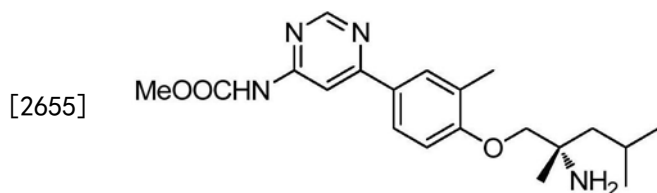
[2651] (S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯



[2653] 部分A.Boc-(S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-4-

基)氨基甲酸甲酯

[2654] 将(6-氯嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯(如实施例432中所述制备)(0.05g, 0.267mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例367,部分A中所述制备)(0.085g, 0.190mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.016g, 0.019mmol)和Cs₂CO₃(0.186g, 0.571mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(15mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得Boc-(S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯(0.08g, 0.113mmol, 60%收率),为微黄色半固体。LCMS(ES-API)m/e 471.2 [(M-H)⁻, C₂₅H₃₅N₄O₅的计算值471.3];LC/MS保留时间(方法D):t_R=2.59min。

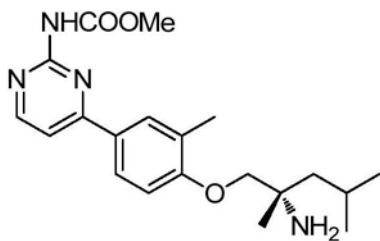


[2656] 部分B. (S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯

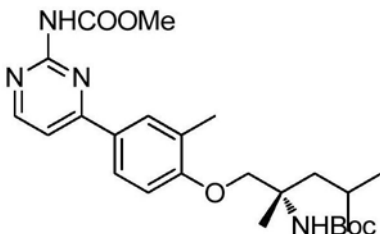
[2657] 向冷却至0℃的Boc-(S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯(0.1g, 0.142mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.35mL, 1.42mmol)并将混合物搅拌3h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。分离有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯(0.01g, 0.026mmol, 18%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 373.2 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₉N₄O₃的计算值373.2];LCMS保留时间(方法F):t_R=1.36min;LCMS保留时间(方法G):t_R=1.18min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄):δ8.75(d, J=1.51Hz, 1H), 8.35(d, J=1.00Hz, 1H), 7.91(s, 2H), 7.08(d, J=8.03Hz, 1H), 3.98(d, J=6.02Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 2.39(s, 3H), 1.81-1.88(m, 1H), 1.54-1.76(m, 2H), 1.37(s, 3H), 1.03(m, 6H) ppm。

[2658] 实施例434

[2659] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

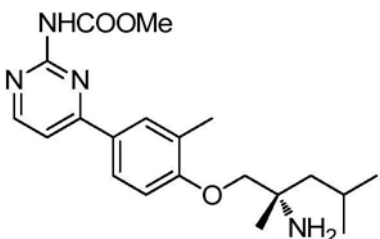


[2660]



[2661] 部分A. Boc-(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2662] 将(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(如实施例304中所述制备)(0.05g, 0.267mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例367,部分A中所述制备)(0.119g, 0.267mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.022g, 0.027mmol)和Cs₂CO₃(0.261g, 0.800mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得 Boc-(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.13g, 0.203mmol, 76%收率),为淡黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 473.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₇N₄O₅的计算值473.3]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.53min。



[2663]

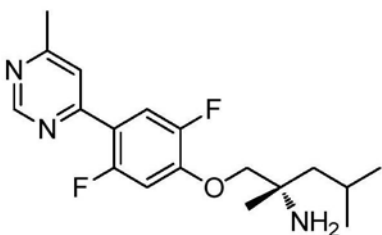
[2664] 部分B. (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2665] 向冷却至0℃的 Boc-(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.13g, 0.275mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.688mL, 2.75mmol)并将混合物搅拌4h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。分离有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-3-甲基苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(0.035g, 0.091mmol, 33%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 373.2 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₉N₄O₃的计算值373.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=1.89min。LCMS保留时间(方法G): t_R=1.61min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.53(d, J=5.20Hz, 1H), 8.05-8.07(m, 2H), 7.56(d, J=5.20Hz, 1H), 7.05(d, J=9.20Hz, 1H), 3.91-

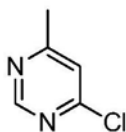
3.94 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.84-1.87 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.00-1.04 (m, 6H) ppm。

[2666] 实施例435

[2667] (S)-1-(2,5-二氟-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

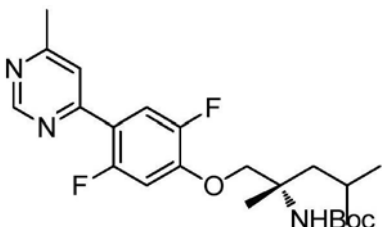


[2668]



[2669] 部分A. 4-氯-6-甲基嘧啶

[2670] 向4,6-二氯嘧啶(1.0g, 6.71mmol)于四氢呋喃(30mL)中的溶液中加入1-甲基-2-吡咯烷酮(3.2mL, 6.71mmol)、乙酰基丙酮酸铁(III)(0.119g, 0.336mmol)和甲基溴化镁(2.237mL, 6.71mmol)。将反应混合物在RT搅拌3h,然后将其用水淬灭并用乙酸乙酯(100mL)萃取。分离出有机层并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(20%乙酸乙酯-己烷)纯化以获得4-氯-6-甲基嘧啶(0.6g, 3.08mmol, 46%收率),为无色胶状液体。LCMS (ESI) m/e 129.0 [(M+H)⁺, C₅H₆ClN₂的计算值129.0]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=1.36min。

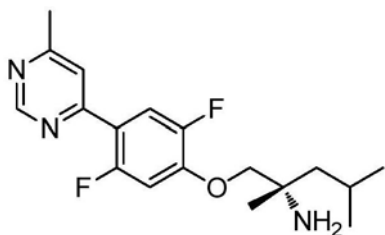


[2671]

[2672] 部分B. (S)-1-(2,5-二氟-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[2673] 将4-氯-6-甲基嘧啶(0.05g, 0.233mmol)、(S)-1-(2,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.110g, 0.233mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.019g, 0.023mmol)和CS₂CO₃(0.228g, 0.700mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-1-(2,5-二氟-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.03g, 0.038mmol, 16%收率),为微黄色半固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 436.2 [(M+H)⁺, C₂₃H₃₂F₂N₃O₃的计算值436.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.91min。

[2674]

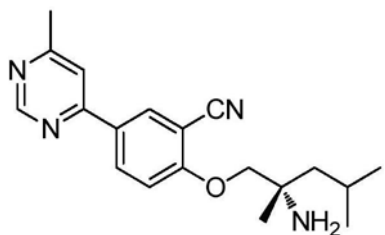


[2675] 部分C. (S)-1-(2,5-二氟-4-(6-甲基咪啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

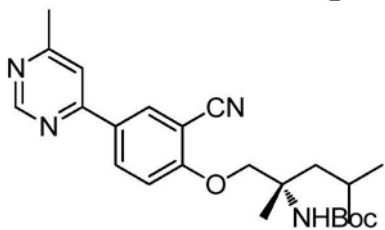
[2676] 在0℃向(S)-1-(2,5-二氟-4-(6-甲基咪啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.03g,0.069mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.172mL,0.689mmol)并将混合物搅拌2h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。分离有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-1-(2,5-二氟-4-(6-甲基咪啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.007g,0.021mmol,30%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 336.2[(M+H)⁺,C₁₈H₂₄F₂N₃O的计算值,336.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=1.69min;LCMS保留时间(方法F):t_R=2.09min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ9.08(d,J=1.51Hz,1H)8.02(dd,J=12.30,7.28Hz,1H),7.85(s,1H),7.19(dd,J=12.80,6.78Hz,1H),4.04-4.19(m,2H),2.61(s,3H),1.86(d,J=6.53Hz,1H),1.73(d,J=5.52Hz,1H),1.63(dd,J=14.06,5.52Hz,1H),1.41(s,3H),1.04(m,6H)ppm。

[2677] 实施例436

[2678] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-甲基咪啶-4-基)苄腈



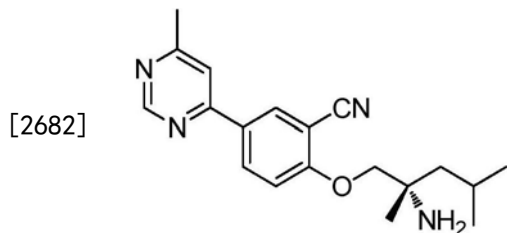
[2679]



[2680] 部分A. (S)-1-(2-氰基-4-(6-甲基咪啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2681] 将4-氯-6-甲基咪啶(0.05g,0.233mmol)、(S)-1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.107g,0.233mmol)(如实施例86,步骤A和B中所述制备),PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.019g,0.023mmol)和Cs₂CO₃(0.228g,0.700mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-1-(2-氰基-4-(6-甲基咪啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.12g,0.136mmol,58%收率),为微黄色半固体。LCMS(ESI)m/e 425.2[(M+H)⁺,C₂₄H₃₃N₄O₃的计算值425.2];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=

2.23min。

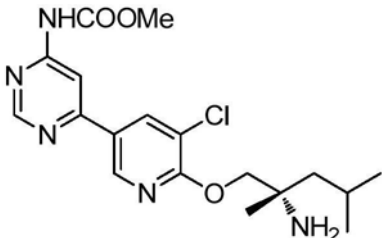


[2683] 部分B. (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-甲基嘧啶-4-基)苕腈

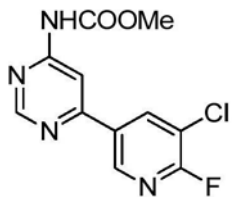
[2684] 在0℃向(S)-(1-(2-氰基-4-(6-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.12g,0.136mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.339mL,1.357mmol)并将混合物搅拌2h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。分离有机层,经硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-甲基嘧啶-4-基)苕腈(0.015g,0.045mmol,33%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 325.2[(M+H)⁺,C₁₉H₂₅N₄O的计算值325.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=1.60min;LCMS保留时间(方法F):t_R=1.92min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ9.04(m,1H),8.48-8.52(m,2H),7.92(s,1H),7.38(d,J=9.20Hz,1H),4.15(s,2H),2.60(s,3H),1.81-1.89(m,1H),1.73-1.78(m,1H),1.63-1.65(m,1H),1.60(s,3H),1.00-1.04(m,6H)ppm。

[2685] 实施例437

[2686] (S)-(6-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯

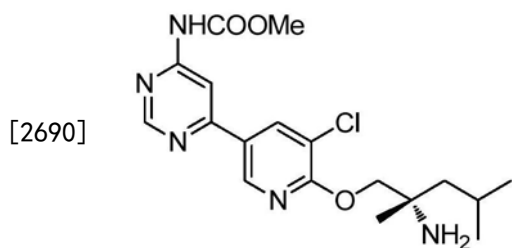


[2687]



[2688] 部分A. (6-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯

[2689] 将5-氯-6-氟吡啶-3-基硼酸(0.037g,0.213mmol)、(6-氯嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯(如实施例432中所述制备)(0.04g,0.213mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.017g,0.021mmol)和Cs₂CO₃(0.208g,0.640mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的混合物在80℃加热3h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(6-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基甲酸甲酯(0.03g,0.035mmol,17%收率),为米色固体。LCMS(ESI)m/e 281.0[(M-H)⁻,C₁₁H₇ClFN₄O₂的计算值281.0];LC/MS保留时间(方法D):t_R=2.11min。

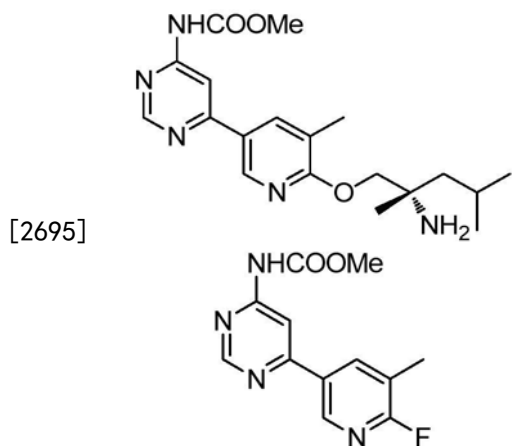


[2691] 部分B. (S)-6-(6-(6-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)吡啶-4-基)氨基甲酸甲酯

[2692] 将(6-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)吡啶-4-基)氨基甲酸甲酯(0.03g, 0.035mmol)、(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(4.63mg, 0.035mmol)和NaH(1.411mg, 0.035mmol)于DMF(5mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用乙酸乙酯(20mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(5%乙酸乙酯于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-6-(6-(6-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-氯吡啶-3-基)吡啶-4-基)氨基甲酸甲酯(0.005g, 0.013mmol, 36%收率), 为黄色固体。LCMS(ESI) m/e 394.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₅ClN₅O₃的计算值394.2]; LC/MS保留时间(方法E): t_R=1.74min; LCMS保留时间(方法F): t_R=2.09min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.83(t, J=1.51Hz, 2H), 8.54(d, J=2.01Hz, 1H), 8.40(d, J=1.51Hz, 1H), 4.61(d, J=4.52Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 1.90(d, J=9.54Hz, 2H), 1.72(s, 1H), 1.54(s, 3H), 1.07(m, 6H) ppm。

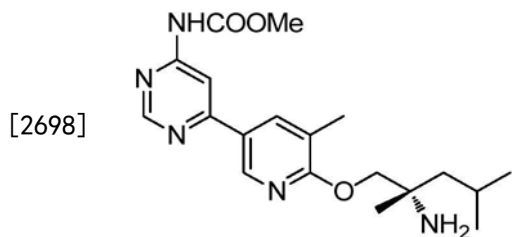
[2693] 实施例438

[2694] (S)-6-(6-(6-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)吡啶-4-基)氨基甲酸甲酯



[2696] 部分A. (6-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)吡啶-4-基)氨基甲酸甲酯

[2697] 将2-氟-3-甲基吡啶-5-硼酸(0.033g, 0.213mmol)、(6-氯吡啶-4-基)氨基甲酸甲酯(如实施例432中所述制备)(0.04g, 0.213mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.017g, 0.021mmol)和Cs₂CO₃(0.208g, 0.640mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的混合物在80℃加热3h。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用乙酸乙酯洗涤并将滤液减压浓缩以获得(6-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)吡啶-4-基)氨基甲酸甲酯(0.03g, 0.059mmol, 28%收率), 为米色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI) m/e 263.2 [(M+H)⁺, C₁₂H₁₂FN₄O₂的计算值263.1]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=2.00min。

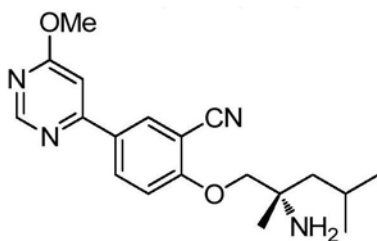


[2699] 部分B. (S)-6-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)吡啶-4-基)氨基甲酸甲酯

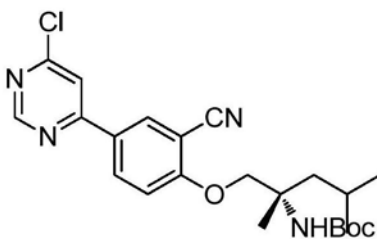
[2700] 将(6-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)吡啶-4-基)氨基甲酸甲酯(0.03g,0.063mmol)、(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(8.26mg,0.063mmol)和NaH(2.52mg,0.063mmol)于DMF(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用乙酸乙酯(20mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(5%乙酸乙酯于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-6-(6-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-甲基吡啶-3-基)吡啶-4-基)氨基甲酸甲酯(0.008g,0.020mmol,31%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 374.2[(M+H)⁺,C₁₉H₂₈N₅O₃的计算值374.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=1.71min;LCMS保留时间(方法F):t_R=1.91min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.76-8.81(m,1H),8.69(d,J=3.01Hz,1H),8.32-8.39(m,1H),8.17-8.23(m,1H),4.27(s,2H),3.85(s,3H),2.36(s,3H),1.81-1.92(m,1H),1.58(dd,J=14.06,5.52Hz,2H),1.29(s,3H),1.02(m,6H)ppm。

[2701] 实施例439

[2702] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-甲氧基吡啶-4-基)苄腈



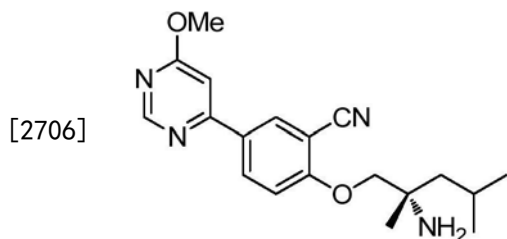
[2703]



[2704] 部分A. (S)-1-(4-(6-氯吡啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2705] 将4,6-二氯吡啶(0.05g,0.336mmol)、(S)-1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例86,步骤A和B中所述制备)(0.154g,0.336mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.027g,0.034mmol)和Cs₂CO₃(0.328g,1.007mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用乙酸乙酯(20mL)洗涤。将滤液减压浓缩。

将残余物通过硅胶色谱法(20%乙酸乙酯于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-(1-(4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.15g,0.246mmol,73%收率),为微黄色半固体。LCMS(ESI)m/e 389.2[(M+H-^tBu)⁺,C₂₃H₃₀ClN₄O₃的计算值445.2];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=2.89min。

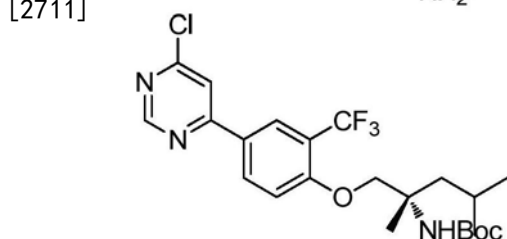
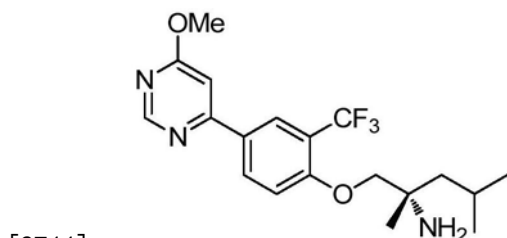


[2707] 部分B.(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苜睛

[2708] 在0℃向(S)-(1-(4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g,0.112mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.281mL,1.124mmol)。将混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-甲氧基嘧啶-4-基)苜睛(0.006g,0.018mmol,16%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 341.2[(M+H)⁺,C₁₉H₂₅N₄O₂的计算值341.2];LCMS保留时间(方法F):t_R=2.16min。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄):δ8.79(d,J=0.76Hz,1H),8.36-8.45(m,2H),7.30-7.37(m,2H),4.05(s,5H),1.77-1.93(m,1H),1.62(dd,J=11.90,5.48Hz,2H),1.32(s,3H),1.02(m,6H)ppm。

[2709] 实施例440

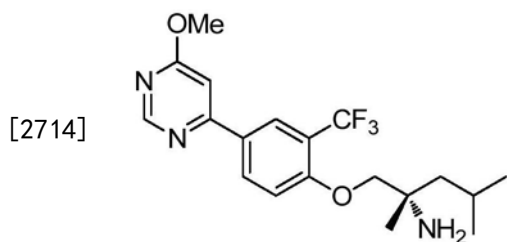
[2710] (S)-1-(4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2712] 部分A.(S)-(1-(4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2713] 将4,6-二氯嘧啶(0.1g,0.671mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例215中所述制备)(0.337g,0.671mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.055g,0.067mmol)和Cs₂CO₃(0.656g,2.014mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干

燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(1-(4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g,0.458mmol,68%收率),为微黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 432.2 $[(M+H-tBu)^+]$, $C_{23}H_{30}ClF_3N_3O_3$ 的计算值488.2;LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=3.15min$ 。

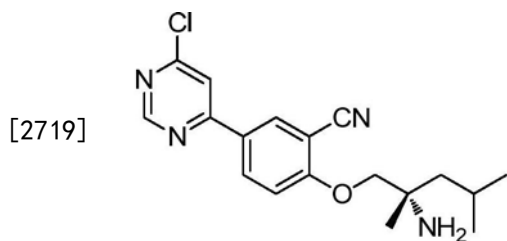


[2715] 部分B. (S)-1-(4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2716] 在0℃向(S)-(1-(4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g,0.102mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌的溶液中加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.256mL,1.025mmol)并将混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-1-(4-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.006g,0.015mmol,15%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 384.2 $[(M+H)^+]$, $C_{19}H_{25}F_3N_3O_2$ 的计算值384.2;LCMS保留时间(方法F): $t_R=2.66min$ 。 1H NMR(300MHz,甲醇- d_4): δ 8.79(d, $J=0.76Hz$,1H),8.41(d, $J=1.89Hz$,1H),8.30-8.37(m,1H),7.30-7.37(m,2H),4.00-4.12(m,5H),1.78-1.91(m,1H),1.61(dd, $J=12.65,5.48Hz$,2H),1.33(s,3H),1.00(m,6H),ppm。

[2717] 实施例441

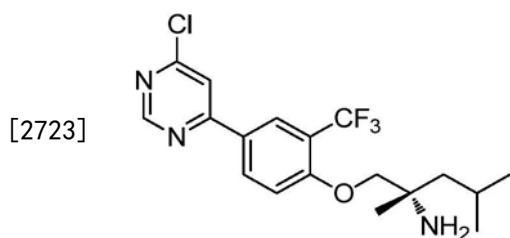
[2718] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-氯嘧啶-4-基)苄腈



[2720] 在0℃向(S)-(1-(4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例439中所述制备)(0.05g,0.112mmol)于DCM(2mL)中的搅拌的溶液中加入TFA(0.087mL,1.124mmol)并将混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-氯嘧啶-4-基)苄腈(0.006g,0.017mmol,15%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 345.2 $[(M+H)^+]$, $C_{18}H_{22}ClN_4O$ 的计算值345.1;LC/MS保留时间(方法E): $t_R=1.82min$;LCMS保留时间(方法F): $t_R=2.31min$ 。 1H NMR(400MHz,甲醇- d_4): δ 9.00(d, $J=1.00Hz$,1H),8.56(d, $J=2.01Hz$,1H),8.49-8.53(m,1H),8.13(d, $J=1.00Hz$,1H),7.37(d, $J=9.04Hz$,1H),4.06(d, $J=1.51Hz$,2H),1.86(s,1H),1.54-1.70(m,2H),1.31(s,3H),1.02(m,6H),ppm。

[2721] 实施例442

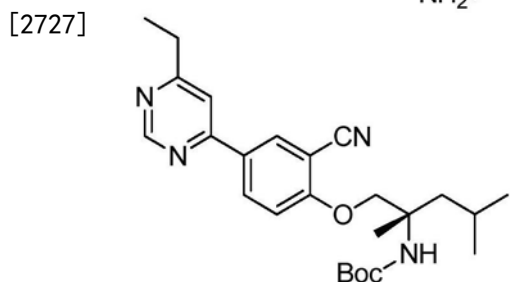
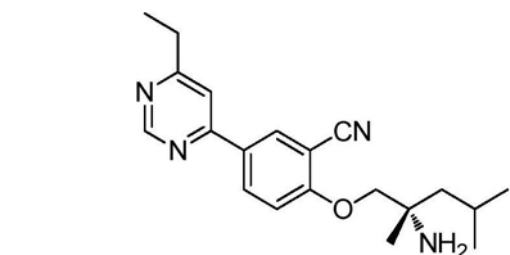
[2722] (S)-1-(4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2724] 在0℃向(S)-1-(4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例440中所述制备)(0.05g,0.102mmol)于DCM(2mL)中的搅拌的溶液中加入TFA(0.079mL,1.025mmol)并将混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法A)纯化以获得(S)-1-(4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.03g,0.077mmol,75%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 388.2[(M+H)⁺,C₁₈H₂₂C₁F₃N₃O的计算值388.1];LC/MS保留时间(方法E):t_R=2.08min;LCMS保留时间(方法F):t_R=2.83min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ9.00(d,J=1.00Hz,1H),8.53(d,J=2.01Hz,1H),8.45(dd,J=8.78,2.26Hz,1H),8.14(d,J=1.00Hz,1H),7.36(d,J=9.04Hz,1H),3.97-4.06(m,2H),1.84(s,1H),1.57(dd,J=10.54,5.52Hz,2H),1.28(s,3H),0.96-1.04(m,6H)ppm。

[2725] 实施例443

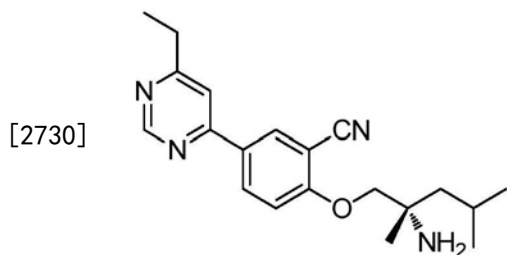
[2726] (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-乙基嘧啶-4-基)苕腈



[2728] 部分A.(S)-1-(2-氰基-4-(6-乙基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2729] 将(S)-1-(4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-氰基苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例439中所述制备)(0.1g,0.225mmol)、乙基硼酸(0.025g,0.337mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(9.18mg,0.011mmol)和Cs₂CO₃(0.220g,0.674mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,然后通过硅藻土(Celite[®])过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤床。将滤液减压浓缩并将残余物通过硅胶色谱法(20%乙酸

乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-(1-(2-氰基-4-(6-乙基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.11g,0.029mmol,13%收率),为微黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 439.2[(M+H)⁺,C₂₅H₃₅N₄O₃的计算值439.2];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=2.37min。

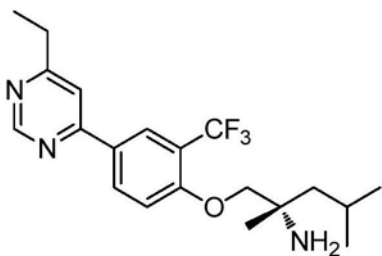


[2731] 部分B. (S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-乙基嘧啶-4-基)苄腈

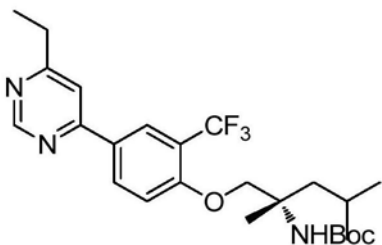
[2732] 在0℃向(S)-(1-(2-氰基-4-(6-乙基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.228mmol)于DCM(2mL)中的搅拌的溶液中加入TFA(0.176mL,2.280mmol)并将混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-2-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-5-(6-乙基嘧啶-4-基)苄腈(0.005g,0.014mmol,6%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 339.2[(M+H)⁺,C₂₀H₂₇N₄O的计算值339.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=1.77min。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ9.06-9.07(m,1H),8.49-8.55(m,2H),7.91(d,J=1.60Hz,1H),7.39(d,J=8.80Hz,1H),4.19-4.29(m,2H),2.87(q,J=23.20Hz,2H),1.00-1.04(m,6H),1.38-1.43(m,6H),1.62-1.67(m,1H),1.77-1.88(m,2H),ppm。

[2733] 实施例444

[2734] (S)-1-(4-(6-乙基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



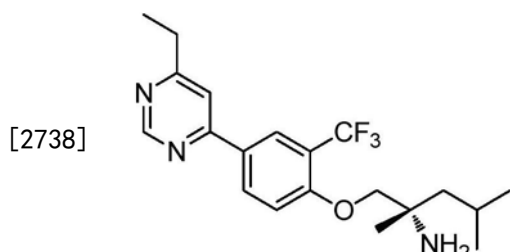
[2735]



[2736] 部分A. (S)-(1-(4-(6-乙基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2737] 将(S)-(1-(4-(6-氯嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例440中所述制备)(0.1g,0.232mmol)、乙基硼酸(0.026g,0.347mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(9.46mg,0.012mmol)和Cs₂CO₃(0.226g,0.695mmol)

于1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,然后通过硅藻土(Celite[®])过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤床。将滤液减压浓缩并将残余物通过硅胶色谱法(20%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-1-(4-(6-乙基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.12g,0.075mmol,32%收率),为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 482.2 [(M+H)⁺, C₂₅H₃₅F₃N₃O₃的计算值482.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.78min。

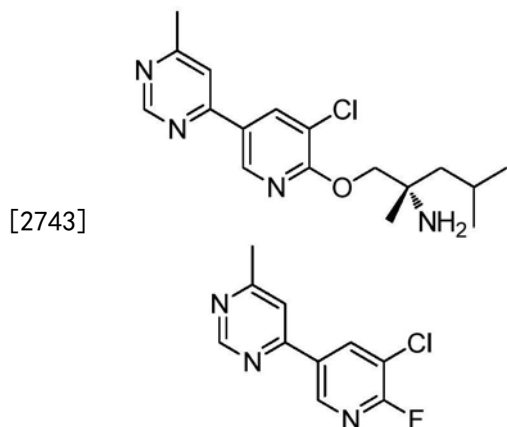


[2739] 部分B. (S)-1-(4-(6-乙基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2740] 在0℃向(S)-1-(4-(6-乙基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.208mmol)于DCM(2mL)中的搅拌的溶液中加入TFA(0.160mL,2.077mmol)并将混合物温热至室温并搅拌2h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层分离,经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将残余物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-1-(4-(6-乙基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.005g,0.013mmol,6%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 382.2 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₇F₃N₃O的计算值382.2]; LC/MS保留时间(方法E): t_R=2.22min; LCMS保留时间(方法F): t_R=2.78min。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 9.06 (d, J=1.20Hz, 1H), 8.43-8.50 (m, 2H), 7.91 (d, J=1.20Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.80Hz, 1H), 4.13-4.18 (m, 2H), 2.85-2.91 (m, 2H), 1.82-1.87 (m, 1H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.29-1.43 (m, 6H), 0.98-1.05 (m, 6H) ppm。

[2741] 实施例445

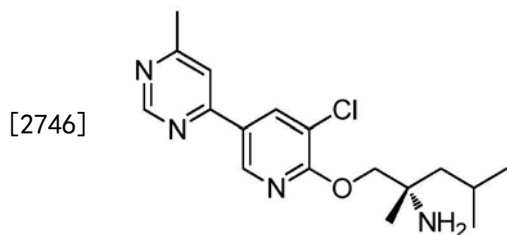
[2742] (S)-1-((3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2744] 部分A. 4-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶

[2745] 将(5-氯-6-氟吡啶-3-基)硼酸(0.055g,0.311mmol)、4-氯-6-甲基嘧啶(0.04g,0.311mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.025g,0.031mmol)和Cs₂CO₃(0.304g,0.933mmol)

于1,4-二噁烷(3mL)中的混合物在80℃加热3h。将反应混合物冷却至室温,然后通过硅藻土(Celite[®])过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤床。将滤液减压浓缩以获得4-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶(0.035g,0.090mmol,29%收率),为棕色固体。LCMS(ESI)m/e 224.5[(M+H)⁺,C₁₀H₈ClFN₃的计算值224.0];LC/MS保留时间(方法B):t_R=0.86min。

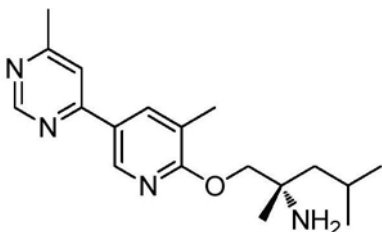


[2747] 部分B. (S)-1-((3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

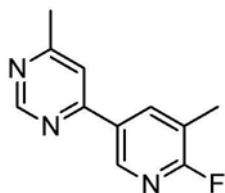
[2748] 将4-(5-氯-6-氟吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶(0.035g,0.157mmol)(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(0.021g,0.157mmol)和K^tBu(0.470mL 0.470mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物在RT搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,然后通过硅藻土(Celite[®])过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤床。将滤液减压浓缩以获得(S)-1-((3-氯-5-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.008g,0.024mmol,15%收率),为黄色固体。LCMS(ESI)m/e 335.2[(M+H)⁺,C₁₇H₂₄ClN₄O的计算值335.2];LC/MS保留时间(方法E):t_R=1.88min;LCMS保留时间(方法F):t_R=2.32min。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ9.07(d,J=1.20Hz,1H),8.93(d,J=2.00Hz,1H),8.64(d,J=2.40Hz,1H),7.95(d,J=0.40Hz,1H),4.60-4.64(m,2H),2.62(s,3H),1.88-1.93(m,2H),1.69-1.75(m,1H),1.54(s,3H),1.08-1.07(m,6H)ppm。

[2749] 实施例446

[2750] (S)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺



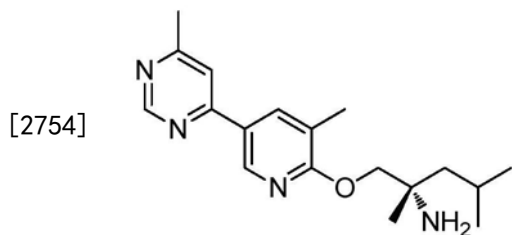
[2751]



[2752] 部分A.4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶

[2753] 向2-氟-3-甲基吡啶-5-硼酸(0.048g,0.311mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液中加入4-氯-6-甲基嘧啶(0.04g,0.311mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.025g,0.031mmol)和Cs₂CO₃(0.304g,0.933mmol)。将反应混合物在80℃加热3h。将反应混合物冷却至室温,然后通过硅藻土(Celite[®])过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤床。将滤液减压浓缩以获得

4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶 (0.04g, 0.160mmol, 52% 收率), 为棕色固体。LCMS (ESI) m/e 204.2 [(M+H)⁺, C₁₁H₁₁FN₃ 的计算值 204.1]; LC/MS 保留时间 (方法 A): $t_R = 2.30\text{min}$ 。

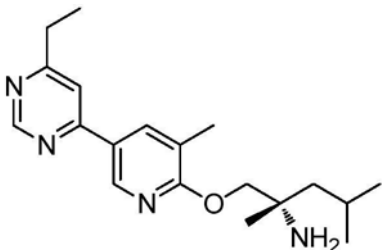


[2755] 部分 B. (S)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺

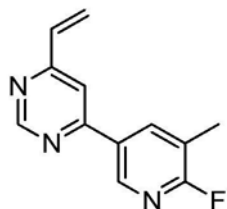
[2756] 将 4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-6-甲基嘧啶 (0.04g, 0.197mmol) K⁺Bu (0.591mL, 0.591mmol) 和 (S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇 (0.026g, 0.197mmol) 于四氢呋喃 (5mL) 中的混合物在 RT 搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 然后通过硅藻土 (Celite[®]) 过滤, 用乙酸乙酯 (20mL) 洗涤床。将滤液减压浓缩并通过制备型 LC/MS (方法 A) 纯化以获得 (S)-2,4-二甲基-1-((3-甲基-5-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-2-基)氧基)戊-2-胺 (0.049g, 0.152mmol, 77% 收率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 315.2 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₇N₄O 的计算值 315.2]; LC/MS 保留时间 (方法 E): $t_R = 1.81\text{min}$; LCMS 保留时间 (方法 F): $t_R = 1.87\text{min}$ 。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 9.03 (d, J=1.20Hz, 1H), 8.81-8.82 (m, 1H), 8.33-8.33 (m, 1H), 7.90 (d, J=0.80Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.88-1.93 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.03-1.08 (m, 6H) ppm。

[2757] 实施例 447

[2758] (S)-1-((5-(6-乙基嘧啶-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



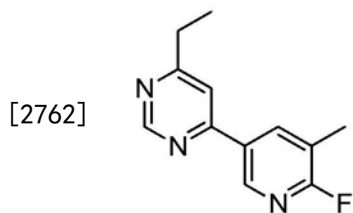
[2759]



[2760] 部分 A. 4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-6-乙基嘧啶

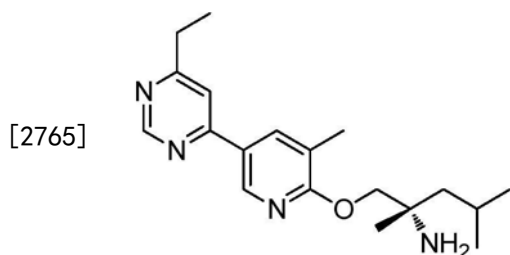
[2761] 将 4-氯-6-乙基嘧啶 (使用实施例 315, 部分 B 中所述的程序从 4,6-二氯嘧啶制备) (0.03g, 0.213mmol)、2-氟-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)吡啶 (0.051g, 0.213mmol) 和 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物 (0.017g, 0.021mmol) 和 Cs₂CO₃ (0.209g, 0.640mmol) 于 1,4-二噁烷 (2mL) 中的混合物在 80°C 加热过夜。将反应混合物冷却

至室温,然后通过硅藻土(Celite[®])过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤床。将滤液减压浓缩并将残余物通过硅胶色谱法(20%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-6-乙基嘧啶(0.05g,0.151mmol,71%收率),为微黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 216.2 [(M+H)⁺, C₁₂H₁₁FN₃的计算值216.1]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.38min。



[2763] 部分B. 4-乙基-6-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶

[2764] 向4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-6-乙基嘧啶(0.05g,0.232mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液中加入炭载钯(0.025g,0.023mmol)并在室温在1atm氢气下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,然后通过硅藻土(Celite[®])过滤,用乙酸乙酯(10mL)洗涤床。将滤液减压浓缩以获得4-乙基-6-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶(0.04g,0.121mmol,52%收率),为微黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 218.2 [(M+H)⁺, C₁₂H₁₃FN₃的计算值218.1]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=1.83min。

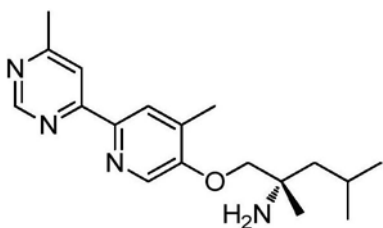


[2766] 部分C. (S)-1-((5-(6-乙基嘧啶-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

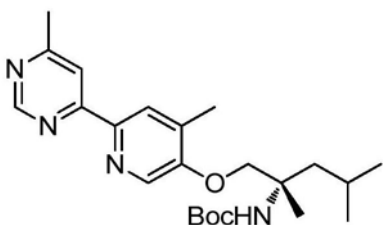
[2767] 将4-乙基-6-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)嘧啶(0.04g,0.184mmol)、(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(0.024g,0.184mmol)和K⁰tBu(0.552mL,0.552mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物在RT搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,然后通过硅藻土(Celite[®])过滤,用乙酸乙酯(20mL)洗涤床。将滤液减压浓缩并通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-1-((5-(6-乙基嘧啶-4-基)-3-甲基吡啶-2-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.008g,0.022mmol,12%收率),为黄色固体。LCMS (ESI) m/e 329.3 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₉N₄O的计算值329.2]; LC/MS保留时间(方法E): t_R=1.11min; LCMS保留时间(方法F): t_R=1.38min。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 9.05 (d, J=1.20Hz, 1H), 8.81-8.82 (m, 1H), 8.33-8.34 (m, 1H), 7.88 (d, J=1.20Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.87 (q, J=22.80Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.67-1.72 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.99-1.08 (m, 6H) ppm。

[2768] 实施例450

[2769] (S)-2,4-二甲基-1-((4-甲基-6-(6-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

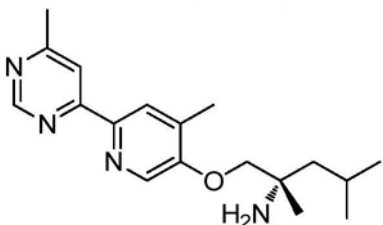


[2770]



[2771] 部分A. (S)-2,4-二甲基-1-((4-甲基-6-(6-甲基咪啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2772] 将于1,4-二噁烷(3mL)中的4-氯-6-甲基咪啶(0.1g,0.778mmol)、(S)-1-((6-氯-4-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(以与如实施例226中所述的类似的方式制备)(0.278g,0.778mmol)和六甲基二锡(0.242mL,1.167mmol)用氮气吹扫10min。加入Pd(Ph₃P)₄ 4(0.090g,0.078mmol)并将反应混合物用氮气吹扫5min。将反应混合物在微波中在150℃加热90min。然后将反应混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将粗产物通过硅胶色谱法(20%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-((4-甲基-6-(6-甲基咪啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.190mmol,25%收率)。LCMS(ESI)m/e 415.2[(M+H)⁺, C₂₃H₃₅N₄O₃的计算值415.2];LC/MS保留时间(方法G):t_R=3.83min。



[2773]

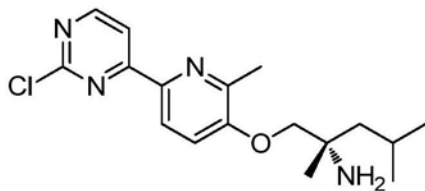
[2774] 部分B. (S)-2,4-二甲基-1-((4-甲基-6-(6-甲基咪啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

[2775] 将(S)-2,4-二甲基-1-((4-甲基-6-(6-甲基咪啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.08g,0.193mmol)于甲醇(2mL)中的溶液冷却至0℃并加入4M HCl的1,4-二噁烷溶液(0.482mL,1.930mmol)并将混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法C)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-((4-甲基-6-(6-甲基咪啶-4-基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺(0.039g,0.120mmol,62%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 315.3[(M+H)⁺, C₁₈H₂₇N₄O的计算值315.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.21min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=0.92min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ9.05(d,J=1.00Hz,1H),8.39(s,1H),8.35(s,1H),8.23(s,1H),4.25(d,J=10.54Hz,2H),2.62(s,3H),

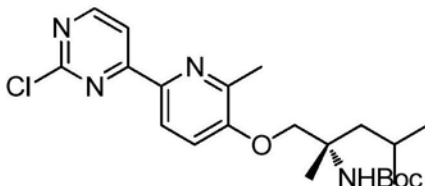
2.45 (s, 3H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.05 (m, 6H) ppm。

[2776] 实施例451

[2777] (S)-1-((6-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



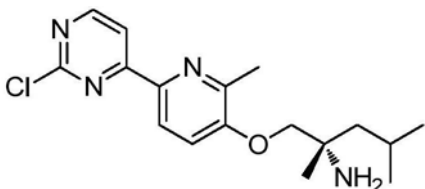
[2778]



[2779] 部分A. (S)-1-((6-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2780] 将2,4-二氯嘧啶(0.1g, 0.671mmol)、(S)-1-((6-碘-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(以与343所述的类似的方式制备)(0.301g, 0.671mmol)和六甲基二锡(0.139mL, 0.671mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液用氮气吹扫10min。加入Pd(Ph₃P)₄(0.039g, 0.034mmol)并将反应混合物用氮气吹扫5min。将反应混合物在微波中在150℃加热90min。然后将反应混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将粗产物通过硅胶色谱法(20%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-1-((6-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.02g, 0.043mmol, 7%收率)。LCMS(ESI)m/e 435.2[(M+H)⁺, C₂₂H₃₂C₁N₄O₃的计算值435.2];LC/MS保留时间(方法G):t_R=4.07min。

[2781]



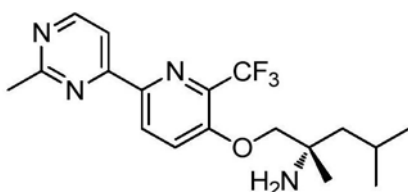
[2782] 部分B. (S)-1-((6-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2783] 将(S)-1-((6-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.02g, 0.046mmol)于DCM(5mL)中的溶液冷却至0℃并加入TFA(3.54μl, 0.046mmol)。将反应混合物在室温搅拌4h,然后将混合物用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-1-((6-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(0.008g, 0.022mmol, 49%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 335.3[(M+H)⁺, C₁₇H₂₄C₁N₄O的计算值,335.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.53min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=1.19min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.71-8.77(m, 1H), 8.31-8.40(m, 2H), 7.49-7.60(m, 1H), 4.14-4.30(m, 2H), 2.64(br. s., 3H), 1.82-1.97(m, 2H), 1.69-1.81(m, 1H),

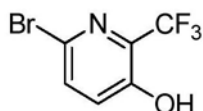
1.55 (s, 3H), 1.00-1.15 (m, 6H) ppm。

[2784] 实施例454

[2785] (S)-2,4-二甲基-1-((6-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

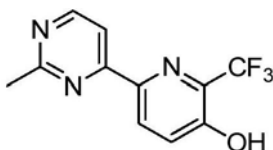


[2786]



[2787] 部分A. 6-溴-2-(三氟甲基)吡啶-3-醇

[2788] 在0℃向2-(三氟甲基)吡啶-3-醇(1.0g, 6.13mmol)于DMF(5mL)中的溶液中加入NBS(1.091g, 6.13mmol)并将混合物温热至室温并搅拌过夜。之后将反应混合物用水(50mL)稀释并用二氯甲烷(80mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法(12%乙酸乙酯于石油醚中的溶液)纯化以获得6-溴-2-(三氟甲基)吡啶-3-醇(0.5g, 1.984mmol, 32%收率)。LCMS (ESI) m/e 241.8 [(M+H)⁺, C₆H₄BrF₃NO的计算值241.9]; LC/MS保留时间(方法NA): t_R=1.99min。



[2789]

[2790] 部分B. 6-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-醇

[2791] 将4-氯-2-甲基嘧啶(0.1g, 0.778mmol)、6-溴-2-(三氟甲基)吡啶-3-醇(0.207g, 0.856mmol)和六甲基二锡(0.242mL, 1.167mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液用氮气吹扫。加入Pd(Ph₃P)₄(0.045g, 0.039mmol)并将混合物用氮气吹扫另外5min。将反应混合物在微波中在150℃加热90min。然后将反应混合物通过硅藻土(Celite[®])床过滤,用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液减压浓缩并将粗产物通过硅胶色谱法(20%乙酸乙酯于石油醚中的溶液)纯化以获得6-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-醇(0.06g, 0.207mmol, 27%收率)。LCMS (ESI) m/e 256.0 [(M+H)⁺, C₁₁H₉F₃N₃O的计算值256.1]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.50min。

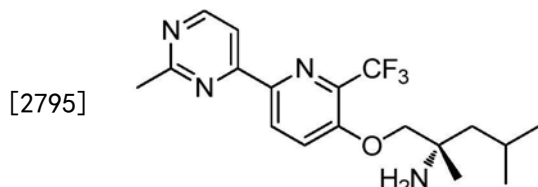


[2792]

[2793] 部分C. (S)-2,4-二甲基-1-((6-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2794] 向6-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-醇(0.09g, 0.166mmol)于DMF

(3mL)中的溶液中加入NaH(0.020g,0.497mmol)和(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例32,步骤A-E中所述制备)(0.049g,0.166mmol)。将棕色溶液在80℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土(Celite®)过滤。将床用乙酸乙酯(20mL)洗涤并将滤液减压浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(15%乙酸乙酯于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-(2,4-二甲基-1-((6-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.092mmol,55%收率)。LCMS(ESI)m/e 469.2[(M+H)⁺,C₂₃H₃₂F₃N₄O₃的计算值,469.2];LC/MS保留时间(方法G):t_R=1.35min。

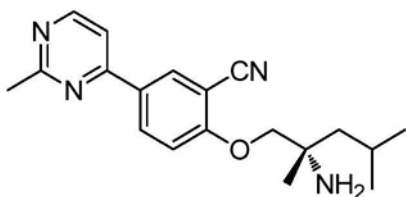


[2796] 部分D.(S)-2,4-二甲基-1-((6-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺

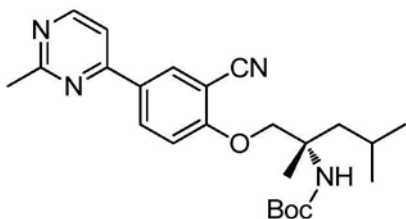
[2797] 向冷却至0℃的(S)-(2,4-二甲基-1-((6-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g,0.092mmol)于DCM(5mL)中的溶液中加入TFA(7.07μl,0.092mmol)并将反应混合物在室温搅拌1h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将乙酸乙酯层经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-((6-(2-甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)吡啶-3-基)氧基)戊-2-胺(0.005g,0.013mmol,14%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 369.3[(M+H)⁺,C₁₈H₂₄F₃N₄O的计算值369.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.76min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=1.16min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.75-8.82(m,2H),8.20(d,J=5.02Hz,1H),7.88(d,J=9.04Hz,1H),4.12(d,J=4.02Hz,2H),2.78(s,3H),1.86(s,1H),1.63(dd,J=16.06,5.52Hz,2H),1.35(s,3H),1.02(m,6H)ppm。

[2798] 实施例458

[2799] (S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苄腈



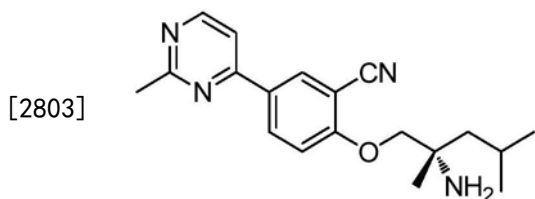
[2800]



[2801] 部分A:(S)-(1-(2-氰基-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2802] 将4-氯-2-甲基嘧啶(0.05g,0.389mmol)、(S)-(1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例86,步骤A和B中所述制备)(0.178g,0.389mmol)、磷酸三钾(0.083g,0.389mmol)和KBr(0.046g,0.389mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液用氮气净化10min。将PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.032g,0.039mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在80℃加热12h。将反应混合物减压浓缩,然后溶解于乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)中。将两相混合物通过硅藻土(Celite®)过滤。将床用乙酸乙酯(25mL)洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(1-(2-氰基-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.07g,0.122mmol,31%收率),为棕色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 425.2 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₂N₄O₃的计算值425.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.54min。

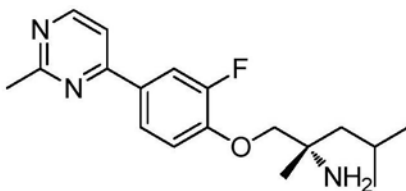


[2804] 部分B: (S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苜蓿

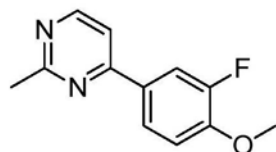
[2805] 在0℃向(S)-(1-(2-氰基-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(70mg,0.122mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.188mL,2.440mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法C)纯化以获得(S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-甲基嘧啶-4-基)苜蓿(48mg,0.108mmol,89%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 325.0 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₅N₄O的计算值325.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.27min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=0.92min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄): δ8.73(d, J=5.60Hz, 1H), 8.53-8.60(m, 2H), 7.85(d, J=5.60Hz, 1H), 7.45(d, J=9.20Hz, 1H), 4.32-4.38(m, 2H), 2.78(s, 3H), 1.89-2.00(m, 2H), 1.72-1.77(m, 1H), 1.57(s, 3H), 1.06-1.11(m, 6H) ppm。

[2806] 实施例462

[2807] (S)-1-(2-氟-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



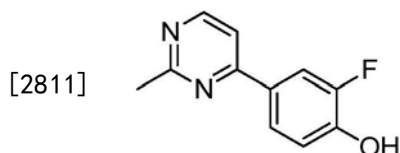
[2808]



[2809] 部分A: 4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基嘧啶

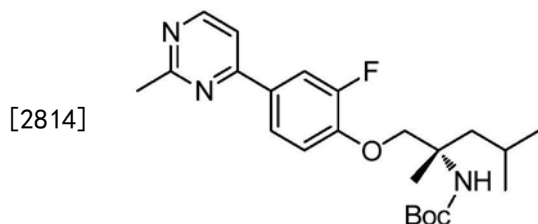
[2810] 将4-氯-2-甲基嘧啶(0.2g,1.556mmol)、(3-氟-4-甲氧基苯基)硼酸(0.264g,1.556mmol)和Cs₂CO₃(1.014g,3.11mmol)于1,4-二噁烷(5mL)和水(3mL)中的混合物用氮气

净化30min。向反应混合物中加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.127g,0.156mmol)并用氮气再次净化10min。将反应混合物在80℃加热12h。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(50mL)和水(40mL)中,然后将两相混合物通过celite过滤。将celite用乙酸乙酯(50mL)洗涤。分离出水层并将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发以获得棕色固体。将粗制的固体通过硅胶色谱法(EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基嘧啶(0.128g,0.587mmol,38%收率),为淡黄色固体,为米色固体。LCMS(ESI)m/e 219.1[(M+H)⁺,C₁₂H₁₂FN₂O的计算值219.1];LC/MS保留时间(方法B):t_R=0.69min。



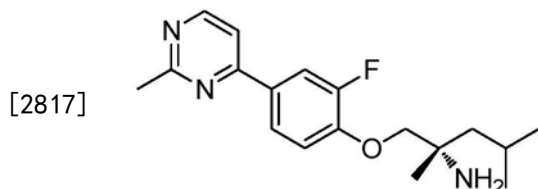
[2812] 部分B:2-氟-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯酚

[2813] 在0℃向4-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-甲基嘧啶(0.128g,0.587mmol)中加入HBr的AcOH溶液(34%)(5mL,92mmol)并使反应混合物温热至室温,然后在100℃加热12h。使反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将棕色残余物溶解于乙酸乙酯(5mL)和石油醚(10mL)中,过滤,并干燥以获得2-氟-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯酚(0.11g,0.269mmol,46%收率),为米色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI)m/e 205.2[(M+H)⁺,C₁₁H₁₀FN₂O的计算值205.1];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=1.59min。



[2815] 部分C:(S)-(1-(2-氟-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2816] 向冷却至0℃的2-氟-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯酚(0.11g,0.269mmol)于DMF(5mL)中的搅拌的溶液中,将K₂CO₃(0.112g,0.808mmol)分批加入至反应混合物中,随后缓慢加入于DMF(1mL)中的(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例32,步骤A-E中所述制备)(0.095g,0.323mmol)。使反应混合物缓慢地温热至RT并在88℃搅拌12h。将反应混合物冷却至0℃并用饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层用水(2x20mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发至干以获得(S)-(1-(2-氟-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(粗收率)(0.08g,0.088mmol,33%收率),为棕色半固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI)m/e 418.2[(M+H)⁺,C₂₃H₃₃FN₃O₃的计算值418.2];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=2.66min。

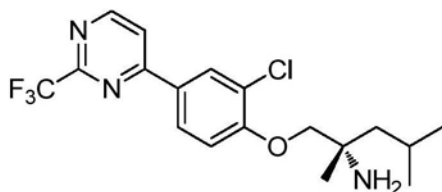


[2818] 部分D: (S)-1-(3-氟-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

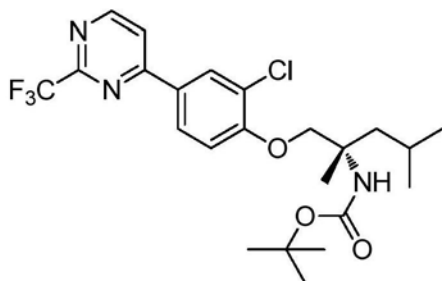
[2819] 将(S)-1-(2-氟-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.08g, 0.192mmol)于DCM(2mL)中的搅拌的溶液冷却至0℃并加入TFA(0.295mL, 3.83mmol)并将混合物搅拌5min。使反应混合物温热至室温并搅拌4h。将反应混合物减压蒸发。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-1-(3-氟-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(39.9mg, 0.129mmol, 61%收率), 为淡黄色固体。LCMS(ESI) m/e 318.0[(M+H)⁺, C₁₈H₂₅FN₃O的计算值318.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.27min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.64(d, J=5.60Hz, 1H), 7.99-8.05(m, 2H), 7.74(d, J=5.60Hz, 1H), 7.30(t, J=17.20Hz, 1H), 4.08-4.17(m, 2H), 2.73(s, 3H), 1.74-1.87(m, 2H), 1.61-1.64(m, 1H), 1.42(s, 3H), 1.00-1.05(m, 6H) ppm。

[2820] 实施例465

[2821] (S)-1-(2-氯-4-(2-(三氟甲基)咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



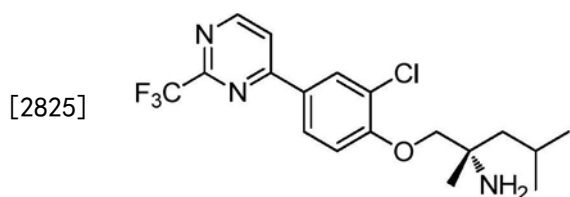
[2822]



[2823] 部分A: (S)-1-(2-氯-4-(2-(三氟甲基)咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[2824] 将4-氯-2-(三氟甲基)咪唑(0.05g, 0.274mmol)、(S)-1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(如实施例285, 部分A中所述制备)(0.128g, 0.274mmol)和Cs₂CO₃(0.179g, 0.548mmol)的混合物溶解于1,4-二噁烷(6mL)和水(1mL)中。将反应混合物用氮气净化30min并加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.022g, 0.027mmol)。将反应混合物用氮气再次净化另外10min并在80℃加热12h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水(30mL)和乙酸乙酯(30mL)稀释。将两相混合物通过celite过滤。将celite用乙酸乙酯(50mL)洗涤。分离乙酸乙酯层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得(S)-1-(2-氯-4-(2-(三氟甲基)咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(0.07g, 0.143mmol, 52%收率), 为棕色固体。LCMS

(ESI) m/e 489.2 $[(M+2H)^+]$, $C_{23}H_{31}ClF_3N_3O_3$ 的计算值 489.2]; LC/MS 保留时间 (方法 C): $t_R = 2.65 \text{ min}$ 。

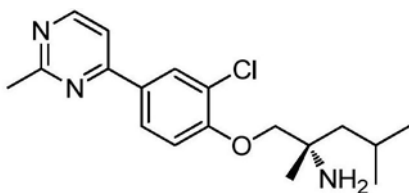


[2826] 部分 B: (S)-1-(2-氯-4-(2-(三氟甲基)咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

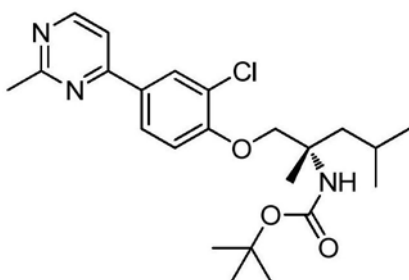
[2827] 在 0°C 向甲基 (S)-1-(2-氯-4-(2-(三氟甲基)咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.08g, 0.164mmol) 于二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中加入 TFA (0.253mL, 3.28mmol) 并将混合物在 0°C 搅拌 5min。使反应混合物在室温搅拌 4h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型 LC/MS (方法 A) 纯化以获得 (S)-1-(2-氯-4-(2-(三氟甲基)咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺 (46.5mg, 0.12mmol, 73% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 388.0 $[(M+H)^+]$, $C_{18}H_{22}ClF_3N_3O$ 的计算值 388.1]; LC/MS 保留时间 (方法 H): $t_R = 1.93 \text{ min}$; LC/MS 保留时间 (方法 I): $t_R = 1.45 \text{ min}$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.06 (d, $J = 4.00 \text{ Hz}$, 1H), 8.36-8.41 (m, 2H), 8.25-8.27 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.80 \text{ Hz}$, 1H), 3.88-3.91 (m, 2H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.91-0.94 (m, 6H) ppm。

[2828] 实施例 469

[2829] (S)-1-(2-氯-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



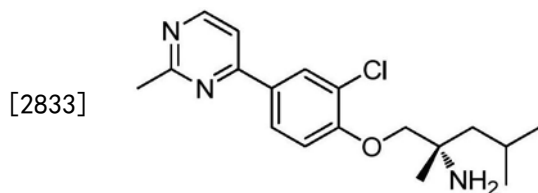
[2830]



[2831] 部分 A: (S)-1-(2-氯-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2832] 将 4-氯-2-甲基咪唑 (0.03g, 0.233mmol)、(S)-1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (如实施例 285, 部分 A 中所述制备) (0.120g, 0.257mmol)、 Cs_2CO_3 (0.228g, 0.700mmol) 和 KBr (0.028g, 0.233mmol) 于 1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物用氮气净化 30min。将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (0.019g, 0.023mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化另外 10min。将反应混合物在 80°C 加热 12h。将反应混合物浓缩, 溶解于乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 中并将两相混合物通过硅藻土 (Celite[®]) 过滤。将垫用乙酸乙酯 (25mL) 洗涤。将乙酸乙酯层分离并经

Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩,这得到粗制的产物(S)-1-(2-氯-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(粗收率)(0.06g,0.138mmol,59%收率),为棕色固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 434.2 [(M+H)⁺, C₂₃H₃₃ClN₃O₃的计算值434.2]; LC/MS保留时间(方法B): t_R=2.34min。

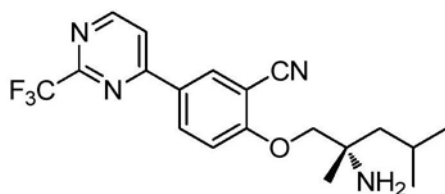


[2834] 部分B: (S)-1-(2-氯-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

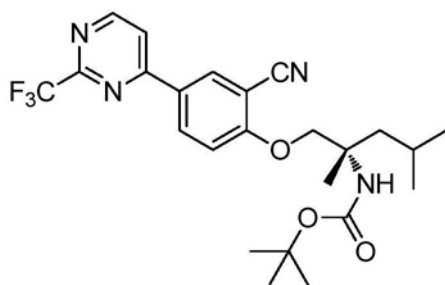
[2835] 在0℃向(S)-1-(2-氯-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.08g,0.184mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.284mL,3.69mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化,这得到(S)-1-(2-氯-4-(2-甲基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(22.5,0.067mmol,37%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 334.0 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₅ClN₃O的计算值334.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.48min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=1.10min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ8.68 (d, J=5.60Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.00Hz, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.80Hz, 1H), 4.20-4.27 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.88-1.97 (m, 2H), 1.70-1.75 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.03-1.09 (m, 6H) ppm。

[2836] 实施例474

[2837] (S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苜睛



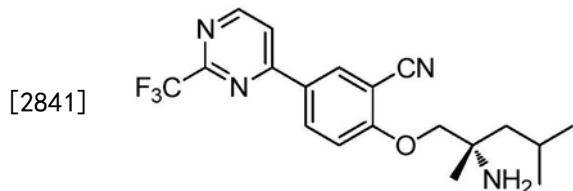
[2838]



[2839] 部分A: (S)-1-(2-氰基-4-(2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2840] 将4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶(0.025g,0.137mmol)、(S)-1-(2-氰基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例86,步骤A和B中所述制备)(0.063g,0.137mmol)和Cs₂CO₃(0.089g,0.274mmol)于1,4-二噁烷(6mL)和水(1mL)中的混合物用氮气净化30min。加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.011g,0.014mmol)。将反应混合物用氮气再次净化10min并在80℃加热12h。将反应混合

物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水 (30mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 稀释。将两相混合物通过 celite 过滤。将 celite 用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤。分离乙酸乙酯层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并减压浓缩以获得 (S)-1-(2-氰基-4-(2-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.042g, 0.088mmol, 64% 收率), 为棕色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 479.3 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₀F₃N₄O₃ 的计算值 479.2]; LC/MS 保留时间 (方法 B): t_R = 1.19min。

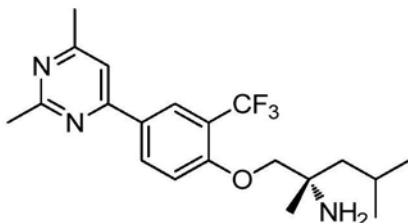


[2842] 部分 B: (S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 苕脒

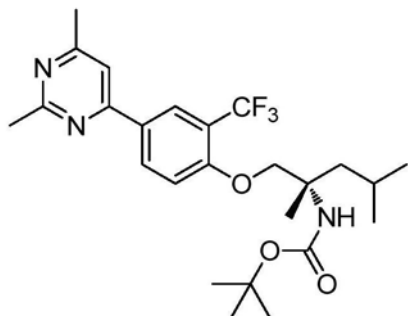
[2843] 在 0°C 向 (S)-1-(2-氰基-4-(2-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.035g, 0.073mmol) 于二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中加入 TFA (0.113mL, 1.463mmol) 并将混合物在 0°C 搅拌 5min。使反应混合物在室温搅拌 4h, 然后减压浓缩。将粗制物通过制备型 LC/MS (方法 C) 纯化以获得 (S)-2-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-5-(2-(三氟甲基) 嘧啶-4-基) 苕脒 (9mg, 0.023mmol, 32% 收率), 为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 379.0 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₂F₃N₄O 的计算值 379.2]; LC/MS 保留时间 (方法 H): t_R = 1.74min; LC/MS 保留时间 (方法 I): t_R = 1.33min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.98 (d, J = 5.20Hz, 1H), 8.58-8.61 (m, 2H), 8.20 (d, J = 5.60Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.80Hz, 1H), 4.18-4.23 (m, 2H), 1.77-1.90 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.04-1.06 (m, 6H) ppm。

[2844] 实施例 479

[2845] (S)-1-(4-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基) 苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



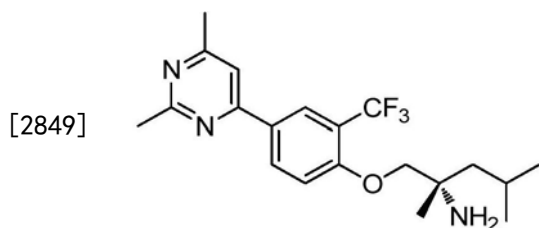
[2846]



[2847] 部分 A: (S)-1-(4-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基) 苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[2848] 将 4-氯-2,6-二甲基嘧啶 (0.03g, 0.210mmol)、(S)-2-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例215,步骤A和B中所述制备)(0.116g,0.231mmol)、 Cs_2CO_3 (0.206g,0.631mmol)和KBr(0.025g,0.210mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液用氮气净化30min。将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(0.017g,0.021mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在微波中在80℃加热12h。将反应混合物浓缩,溶解于乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)中。将两相混合物通过硅藻土(**Celite**[®])过滤。将床用乙酸乙酯(25mL)洗涤。将有机层分离,经 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩以获得(S)-1-(4-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.04g,0.083mmol,40%收率),为棕色半固体,其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 482.2 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值482.2]; LC/MS保留时间(方法A1): $t_{\text{R}}=2.97\text{min}$ 。

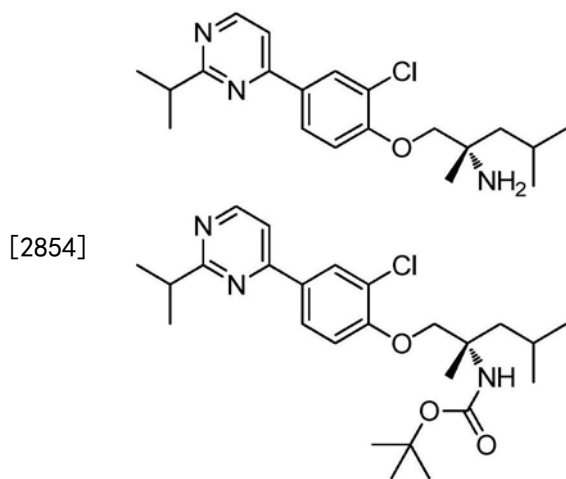


[2850] 部分B: (S)-1-(4-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2851] 在0℃向(S)-1-(4-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.083mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(0.128mL,1.661mmol)并将混合物在0℃搅拌5min。使反应混合物在室温搅拌4h,然后减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化以获得(S)-1-(4-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(43mg,0.075mmol,91%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 382.3 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 的计算值382.2]; LC/MS保留时间(方法H): $t_{\text{R}}=1.82\text{min}$; LC/MS保留时间(方法I): $t_{\text{R}}=1.07\text{min}$ 。¹H NMR(400MHz,甲醇- d_4): δ 8.49-8.55(m,2H),7.87(s,1H),7.46(d, $J=8.80\text{Hz}$,1H),4.27-4.35(m,2H),2.78(s,3H),2.63(s,3H),1.87-1.93(m,2H),1.72-1.77(m,1H),1.55(s,3H),1.02-1.09(m,6H)ppm。

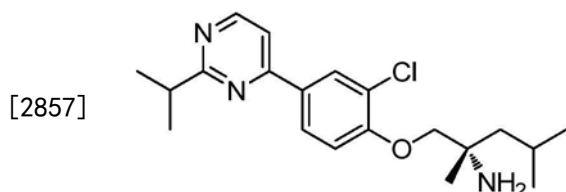
[2852] 实施例480

[2853] (S)-1-(2-氯-4-(2-异丙基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2855] 部分A: (S)-1-(2-氯-4-(2-异丙基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2856] 将4-氯-2-异丙基嘧啶(0.025g, 0.160mmol)、(S)-1-(2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(如实施例285, 部分A中所述制备)(0.075g, 0.160mmol)、Cs₂CO₃(0.104g, 0.319mmol)和KBr(0.019g, 0.160mmol)于1,4-二噁烷(6mL)中的溶液用氮气净化30min。将PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.013g, 0.016mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在80℃加热12h。将反应混合物浓缩, 溶解于乙酸乙酯(30mL)和水(30mL)中。将两相混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用乙酸乙酯(50mL)洗涤。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 并减压浓缩以获得(S)-1-(2-氯-4-(2-异丙基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.087mmol, 54%收率), 为棕色固体。将固体未经进一步纯化地使用。LCMS(ESI)m/e 462.2[(M+H)⁺, C₂₅H₃₇ClN₃O₃的计算值462.2]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=3.39min。

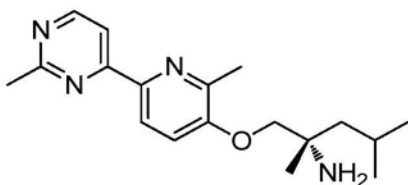


[2858] 部分B: (S)-1-(2-氯-4-(2-异丙基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

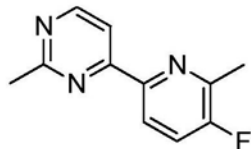
[2859] 将(S)-1-(2-氯-4-(2-异丙基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.044g, 0.095mmol)于DCM(2mL)中的溶液冷却至0℃。加入TFA(0.147mL, 1.905mmol)并在0℃搅拌5min。将反应混合物在室温搅拌4h。将反应混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化以获得(S)-1-(2-氯-4-(2-异丙基嘧啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(6mg, 0.011mmol, 12%收率), 为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 362.2[(M+H)⁺, C₂₀H₂₉ClN₃O的计算值362.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=2.73min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=1.93min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.69(d, J=5.60Hz, 1H), 8.31-8.34(m, 1H), 8.18-8.21(m, 1H), 7.77(d, J=5.60Hz, 1H), 7.31(d, J=8.80Hz, 1H), 4.19-4.27(m, 2H), 3.23-3.30(m, 1H), 1.84-1.91(m, 2H), 1.69-1.74(m, 1H), 1.53(s, 3H), 1.34-1.41(m, 6H), 1.01-1.08(m, 6H) ppm。

[2860] 实施例484

[2861] (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基氧基)戊-2-胺

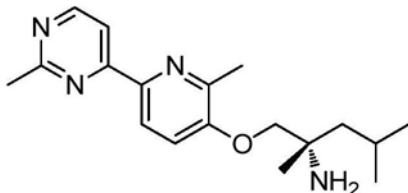


[2862]



[2863] 部分A: 4-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基嘧啶

[2864] 将4-氯-2-甲基嘧啶(100mg, 0.778mmol)、6-溴-3-氟-2-甲基吡啶(148mg, 0.778mmol)和1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷(255mg, 0.778mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液用氮气净化10min。将Pd(Ph₃P)₄(90mg, 0.078mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在微波中在150℃加热2h。将反应混合物浓缩,溶解于乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)中。将两相混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用乙酸乙酯(25mL)洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩以获得粗制的4-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基嘧啶,为棕色固体。将固体通过硅胶色谱法(0-40%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得4-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基嘧啶(50mg, 0.246mmol, 32%收率),为米色固体。LCMS (ESI) m/e 204.2 [(M+H)⁺, C₁₁H₁₁FN₃的计算值204.1]; LC/MS保留时间(方法A1): t_R=2.12min。



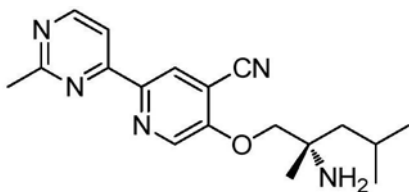
[2865]

[2866] 部分B: (S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基氧基)戊-2-胺

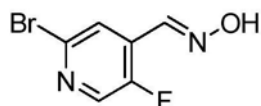
[2867] 将(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(19.37mg, 0.148mmol)于THF(4mL)中的溶液冷却至0℃。加入KOtBu(0.443mL, 0.443mmol),随后缓慢加入(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(19.37mg, 0.148mmol)。将反应混合物在0℃搅拌5min并且然后使其在80℃搅拌4h。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(20mL)萃取。分离出有机层,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法C)纯化以获得(S)-2,4-二甲基-1-(2-甲基-6-(2-甲基嘧啶-4-基)吡啶-3-基氧基)戊-2-胺(19mg, 0.057mmol, 39%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 315.3 [(M+H)⁺, C₁₈H₂₇N₄O的计算值315.2]; LC/MS保留时间(方法H): t_R=1.24min; LC/MS保留时间(方法I): t_R=0.83min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.73(d, J=5.20Hz, 1H), 8.39(d, J=8.80Hz, 1H), 8.22(d, J=5.20Hz, 1H), 7.53(d, J=8.80Hz, 1H), 4.16-4.26(m, 2H), 2.76(s, 3H), 2.63(s, 3H), 1.84-1.93(m, 2H), 1.69-1.75(m, 1H), 1.51(s, 3H), 1.01-1.08(m, 6H) ppm。

[2868] 实施例487

[2869] (S)-5-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-2-(2-甲基嘧啶-4-基)异烟腈

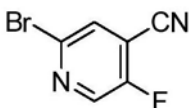


[2870]



[2871] 部分A:2-溴-5-氟异烟醛肟

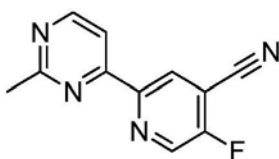
[2872] 将2-溴-5-氟异烟醛 (2g, 9.80mmol) 和羟基胺盐酸盐 (1.022g, 14.71mmol) 溶解于甲醇 (20mL) 和水 (20mL) 中。将反应混合物在60°C加热5h。将反应混合物减压浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层经硫酸镁干燥并减压浓缩以获得2-溴-5-氟异烟醛肟 (1.8g, 8.22mmol, 84%收率), 为米色固体, 其未经进一步纯化地使用。LCMS (ESI) m/e 219.0 [(M+H)⁺, C₆H₅BrFN₂O的计算值219.0]; LC/MS保留时间 (方法A1): t_R = 1.63min。



[2873]

[2874] 部分B:2-溴-5-氟异烟腈

[2875] 将2-溴-5-氟异烟醛肟 (1g, 4.57mmol) 溶解于氯仿 (20mL) 中并冷却至0°C。将POCl₃ (2.128mL, 22.83mmol) 逐滴加入至反应混合物中并在0°C搅拌5min。将反应混合物在65°C加热12h。将反应混合物减压浓缩以获得棕色残余物。将残余物用冰-水稀释, 用饱和碳酸钠水溶液碱化并用乙酸乙酯 (3x25 mL) 萃取。将乙酸乙酯层经Na₂SO₄干燥并蒸发以获得2-溴-5-氟异烟腈 (0.8g, 3.98mmol, 87%收率), 为棕色固体, 其未经进一步纯化地用于下一步。¹H NMR 400MHz, DMSO-d₆: δ 8.81 (d, J=4.40Hz, 1H), 8.41-8.43 (m, 1H) ppm。

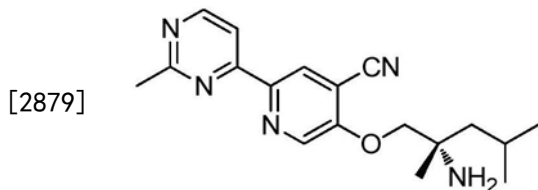


[2876]

[2877] 部分C:5-氟-2-(2-甲基嘧啶-4-基)异烟腈

[2878] 将4-氯-2-甲基嘧啶 (100mg, 0.778mmol)、2-溴-5-氟异烟腈 (156mg, 0.778mmol) 和1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷 (255mg, 0.778mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液用氮气净化10min。将Pd (Ph₃P)₄ (90mg, 0.078mmol) 加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在微波中在150°C加热2h。将反应混合物减压浓缩并将残余物溶解于乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 中。将两相混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤。将床用乙酸乙酯 (25mL) 洗涤。将有机层分离, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。将棕色固体通过硅胶色谱法 (0-40% EtOAc于石油醚中的溶液) 纯化以获得5-氟-2-(2-甲基嘧啶-4-基)异烟腈 (40mg, 0.187mmol, 24%收率), 为米色固体。LCMS (ESI) m/e 215.2 [(M+H)⁺, C₁₁H₈FN₄的计算值

215.2];LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=1.76\text{min}$ 。

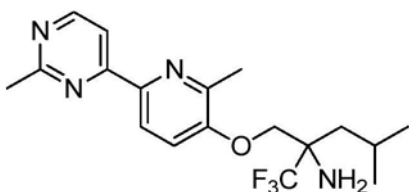


[2880] 部分D: (S)-5-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-2-(2-甲基咪唑-4-基)异烟腈

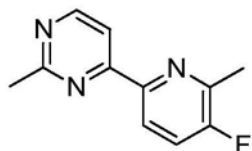
[2881] 将(S)-2-氨基-2,4-二甲基戊-1-醇(15.31mg,0.117mmol)于DMF(4mL)中的溶液冷却至0℃。将5-氟-2-(2-甲基咪唑-4-基)异烟腈(25mg,0.117mmol)加入至反应混合物中,随后逐滴加入NaH(8.40mg,0.350mmol)并将混合物在0℃搅拌5min,然后在25℃搅拌4h。将反应混合物冷却至0℃,用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(20mL)萃取。分离出有机层,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法B)纯化以获得(S)-5-(2-氨基-2,4-二甲基戊基氧基)-2-(2-甲基咪唑-4-基)异烟腈(4mg,9.10μmol,8%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 326.2[(M+H)⁺,C₁₈H₂₄N₅O的计算值326.2];LC/MS保留时间(方法H): $t_R=2.40\text{min}$;LC/MS保留时间(方法I): $t_R=2.01\text{min}$ 。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.68(d,J=5.20Hz,1H),8.64(d,J=0.40Hz,1H),8.50(d,J=0.40Hz,1H),8.06(d,J=5.20Hz,1H),3.57-3.81(m,2H),2.74(s,3H),1.79-1.90(m,3H),1.50(s,3H),0.98-1.02(m,6H)ppm。

[2882] 实施例491

[2883] 1,1,1-三氟-4-甲基-2-(((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺



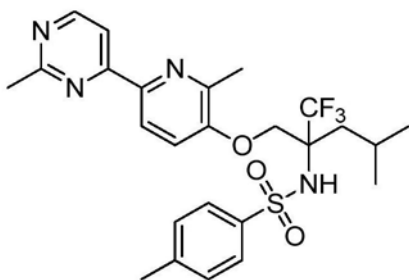
[2884]



[2885] 部分A:4-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基咪唑

[2886] 将4-氯-2-甲基咪唑(100mg,0.778mmol)、6-溴-3-氟-2-甲基吡啶(148mg,0.778mmol)和1,1,1,2,2,2-六甲基二锡烷(255mg,0.778mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液用氮气净化20min。将Pd(Ph₃P)₄(90mg,0.078mmol)加入至反应混合物中并将该溶液用氮气再次净化10min。将反应混合物在微波中在150℃加热2h。将反应混合物浓缩并将获得的残余物溶解于乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)中。将两相混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯(25mL)洗涤。分离乙酸乙酯层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得棕色固体,将其通过硅胶色谱法(0-40%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得4-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基咪唑(42mg,0.207mmol,27%收率),为米色半固体。LCMS(ESI)m/e 204.2[(M+H)⁺,C₁₁H₁₁FN₃的计算值204.1];LC/MS保留时间(方法A1): $t_R=2.41\text{min}$ 。

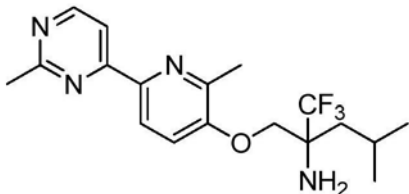
[2887]



[2888] 部分B:4-甲基-N-(1,1,1-三氟-4-甲基-2-((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-基)苯磺酰胺

[2889] 将4-甲基-N-(1,1,1-三氟-2-(羟基甲基)-4-甲基戊-2-基)苯磺酰胺(如实施例273中所述制备)(66.8mg,0.197mmol)于DMF(4mL)中的溶液冷却至0℃。将NaH(14.17mg,0.591mmol)加入至反应混合物中,随后缓慢加入4-(5-氟-6-甲基吡啶-2-基)-2-甲基咪唑(40mg,0.197mmol)并将混合物在0℃搅拌5min,然后在80℃搅拌4h。使反应混合物冷却至室温,用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(20mL)萃取。分离出乙酸乙酯层,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得4-甲基-N-(1,1,1-三氟-4-甲基-2-((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-基)苯磺酰胺(60mg,0.115mmol,58%收率),为棕色半固体,将其未经进一步纯化地用于下一步。LCMS(ESI)m/e 523.2[(M+H)⁺,C₂₅H₃₀F₃N₄O₃S的计算值523.2];LC/MS保留时间(方法A1):t_R=2.20min。

[2890]

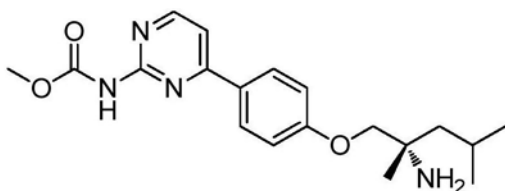


[2891] 部分C:1,1,1-三氟-4-甲基-2-((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺

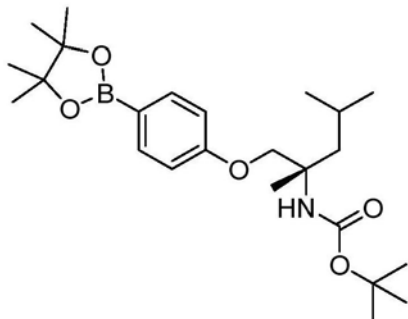
[2892] 将4-甲基-N-(1,1,1-三氟-4-甲基-2-((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-基)苯磺酰胺(88mg,0.168mmol)冷却至0℃并逐滴加入硫酸(4mL,0.168mmol)并将反应混合物在0℃搅拌2h。将反应混合物用冷饱和碳酸氢钠水溶液(pH~8-9)碱化。将反应混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得1,1,1-三氟-4-甲基-2-((2-甲基-6-(2-甲基咪唑-4-基)吡啶-3-基)氧基)甲基)戊-2-胺,TFA(11mg,0.027mmol,16%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 369.3[(M+H)⁺,C₁₈H₂₄F₃N₄O的计算值369.2];LC/MS保留时间(方法H):t_R=1.97min;LC/MS保留时间(方法I):t_R=1.19min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄):δ8.69(d,J=5.60Hz,1H),8.36(d,J=8.40Hz,1H),8.16(d,J=5.20Hz,1H),7.49(d,J=8.80Hz,1H),4.26-4.29(m,2H),2.74(s,3H),2.56(s,3H),1.88-2.03(m,2H),1.73-1.78(m,1H),1.00-1.08(m,6H)ppm。

[2893] 实施例505

[2894] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)苯基)咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯



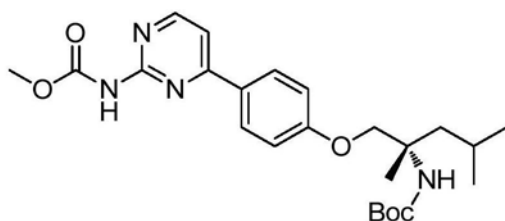
[2895]



[2896] 部分A: (S)-2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2897] 将(S)-(1-(4-溴苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g, 3.47mmol)、双(频那醇合)二硼(1.321g, 5.20mmol)、乙酸钾(1.021g, 10.41mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的悬浮液用氮气净化5min。将PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(0.283g, 0.347mmol)在氩气下加入至反应混合物中并加热至80℃(硅油浴)保持16h。使反应混合物冷却至室温。然后将反应混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。将油状残余物通过硅胶色谱法(0至15%乙酸乙酯于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.49g, 3.44mmol, 99%收率),为无色油。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ7.59(d, J=8.7Hz, 2H), 6.91(d, J=8.7Hz, 2H), 6.54(br. s., 1H), 4.10(d, J=9.1Hz, 2H), 3.89(d, J=8.7Hz, 2H), 1.82-1.67(m, 2H), 1.49-1.40(m, 1H), 1.34(s, 6H), 1.27(s, 9H), 1.24(s, 3H), 1.17(s, 6H), 0.91(d, J=6.4Hz, 6H), 0.89(d, J=6.4Hz, 6H)。

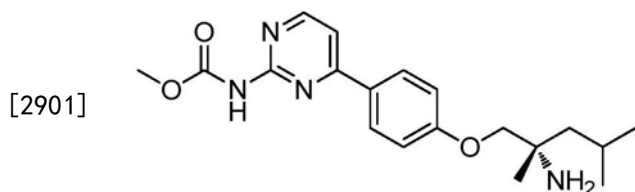
[2898]



[2899] 部分B: Boc-(S)-(4-(4-(2-(氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯

[2900] 将(4-氯嘧啶-2-基)氨基甲酸甲酯(30mg, 0.160mmol)、(S)-(2,4-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(69.3mg, 0.160mmol)、碳酸铯(156mg, 0.480mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(6.53mg, 8.00μmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物在100℃加热16h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得Boc-(S)-(4-(4-(2-(氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)苯基)嘧啶-2-基)氨基甲酸

甲酯(40mg, 0.087mmol, 54%收率), 为黄色半固体。LCMS (ESI) m/e 459.3 [(M+H)⁺, C₂₄H₃₅N₄O₅ 的计算值, 459.3]; LC/MS保留时间(方法C): t_R = 1.21min。

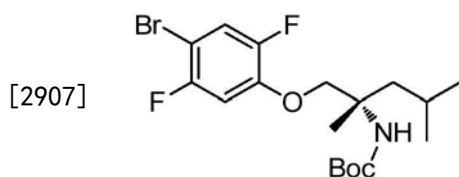
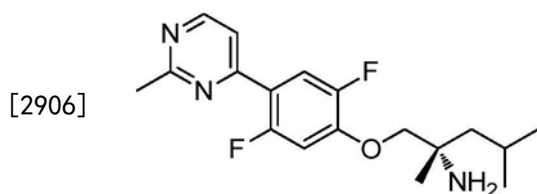


[2902] 部分B: (S)-4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)苯基)咪啉-2-基)氨基甲酸甲酯

[2903] 在室温向Boc-(S)-4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)苯基)咪啉-2-基)氨基甲酸甲酯(40mg, 0.087mmol)于MeOH中的溶液中加入HCl的1,4-二噁烷溶液(436 μ l, 1.745mmol)并将反应混合物搅拌6h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法A)纯化以获得(S)-4-(4-(2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)苯基)咪啉-2-基)氨基甲酸甲酯(16mg, 0.044mmol, 51%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 359.3 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₇N₄O₃ 的计算值, 359.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R = 1.02min LC/MS保留时间(方法E): t_R = 0.87min。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.42 (d, J = 5.60Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.80Hz, 2H), 7.44 (d, J = 5.20Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.80Hz, 2H), 3.77-3.84 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.73-1.79 (m, 1H), 1.43-1.50 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.87-0.91 (m, 6H) ppm。

[2904] 实施例506

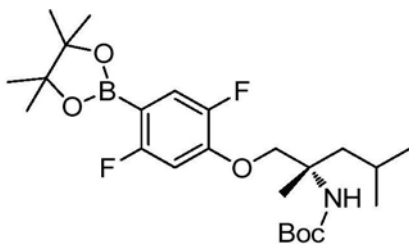
[2905] (S)-1-(2,5-二氟-4-(2-甲基咪啉-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2908] 部分A: (S)-1-(4-溴-2,5-二氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2909] 向4-溴-2,5-二氟苯酚(1.425g, 6.82mmol)于DMF(20mL)中的搅拌的溶液中加入碳酸铯(6.66g, 20.45mmol)并将混合物在RT搅拌10min。加入(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(如实施例32,步骤A-E中所述制备)(2g, 6.82mmol)并将反应混合物在80 $^{\circ}$ C加热8h。将反应混合物冷却至RT并用乙酸乙酯(100mL)稀释。将乙酸乙酯层用水(50mL)洗涤并减压浓缩以获得棕色油,将其通过硅胶色谱法(5%EtOAc于己烷中的溶液)纯化以获得(S)-1-(4-溴-2,5-二氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2g, 3.79mmol, 56%收率),为无色油。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.23 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 12H), 0.99 (dd, J = 2.3, 6.4Hz, 6H) ppm。

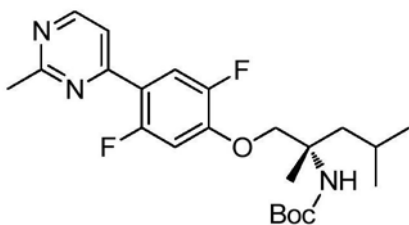
[2910]



[2911] 部分B: (S)-1-(2,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[2912] 在-78℃向(S)-1-(4-溴-2,5-二氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.710mmol)于THF(5mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入1M异丙基氯化镁的THF溶液(0.852mL,0.852mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌1h并且然后加入2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(145mg,0.781mmol)。将混合物在-78℃搅拌1h,然后在RT搅拌3h。将混合物用饱和NH₄Cl溶液(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层分离,经硫酸钠干燥并减压浓缩以获得(S)-1-(2,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.426mmol,60%收率),为黄色半固体。将获得的粗产物未经进一步纯化地用于下一步。

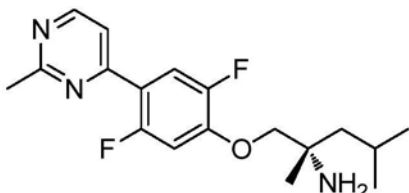
[2913]



[2914] 部分C: (S)-1-(2,5-二氟-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[2915] 向4-氯-2-甲基咪唑(25mg,0.194mmol)、(S)-1-(2,5-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(91mg,0.194mmol)和碳酸铯(190mg,0.583mmol)于1,4-二噁烷(1mL)-水(0.1mL)中的混合物中加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(7.94mg,9.72μmol)。将反应混合物在100℃加热16h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-1-(2,5-二氟-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.100mmol,51%收率),为米色半固体。LCMS (ESI) m/e 436.3 [(M+H)⁺, C₂₃H₃₂F₂N₃O₃的计算值,436.2]; LC/MS保留时间(方法C): t_R=129min。

[2916]



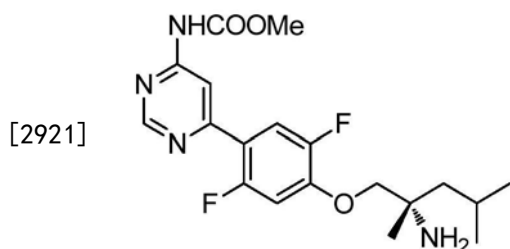
[2917] 部分D: (S)-1-(2,5-二氟-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺

[2918] 在RT向(S)-1-(2,5-二氟-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯(50mg,0.100mmol)于MeOH(1mL)中的溶液中加入HCl 4M的1,4-二噁烷溶液

(0.250mL, 0.999mmol) 并将反应混合物在RT搅拌6h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法C)纯化以获得(S)-1-(2,5-二氟-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(15mg, 0.044mmol, 44%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI) m/e 336.2[(M+H)⁺, C₁₈H₂₄F₂N₃O的计算值, 336.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=2.17min; LC/MS保留时间(方法E): t_R=1.70min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.68(d, J=5.60Hz, 1H), 8.02-8.06(m, 1H), 7.73-7.90(m, 1H), 7.14-7.19(m, 1H), 4.04-4.12(m, 2H), 2.74(s, 3H), 1.82-1.87(m, 1H), 1.69-1.74(m, 1H), 1.58-1.63(m, 1H), 1.38(s, 3H), 1.03-1.04(m, 6H) ppm。

[2919] 实施例507

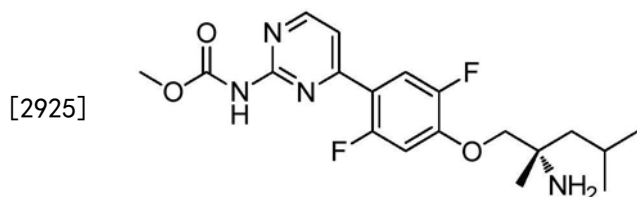
[2920] (S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)咪唑-4-基)氨基甲酸甲酯



[2922] 以与如实施例304中所述的类似的方式使用(S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)咪唑-4-基)氨基甲酸甲酯(35mg, 0.071mmol)制备以得到(S)-(6-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)咪唑-4-基)氨基甲酸甲酯(13mg, 0.033mmol, 47%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI) m/e 395.2[(M+H)⁺, C₁₉H₂₅F₂N₄O₃的计算值, 395.2]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=2.11min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.82(s, 1H), 8.48-8.49(m, 1H), 7.91-7.95(m, 1H), 7.13-7.18(m, 1H), 3.98-4.04(m, 2H), 3.84(s, 3H), 1.85-1.88(m, 1H), 1.54-1.68(m, 2H), 1.33(s, 3H), 1.01-1.05(m, 6H) ppm。

[2923] 实施例508

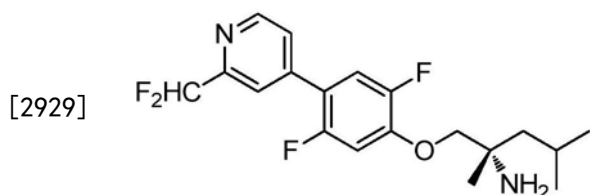
[2924] (S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯



[2926] 以与如实施例304中所述的类似的方式使用Boc-(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯(40mg, 0.081mmol)制备以得到(S)-(4-(4-((2-氨基-2,4-二甲基戊基)氧基)-2,5-二氟苯基)咪唑-2-基)氨基甲酸甲酯(8mg, 0.020mmol, 25%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI) m/e 395.2[(M+H)⁺, C₁₉H₂₅F₂N₄O₃的计算值, 395.4]; LC/MS保留时间(方法D): t_R=2.00min。LC/MS保留时间(方法E): t_R=1.70min。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄): δ8.59(d, J=5.20Hz, 1H), 8.09-8.14(m, 1H), 7.57-7.58(m, 1H), 7.10-7.15(m, 1H), 3.98-4.05(m, 2H), 3.81(s, 3H), 1.81-1.86(m, 1H), 1.63-1.68(m, 1H), 1.54-1.59(m, 1H), 1.33(s, 3H), 1.00-1.03(m, 6H) ppm。

[2927] 实施例510

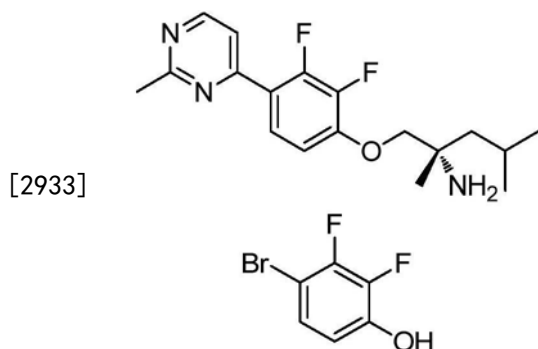
[2928] (S)-1-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2,5-二氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2930] 以与如实施例506中所述的类似的方式使用(S)-1-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2,5-二氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.043mmol)制备以得到(S)-1-(4-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2,5-二氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(4mg,10.48 μ mol,25%收率),为淡黄色固体。LCMS(ESI)m/e 371.2[(M+H)⁺,C₁₉H₂₃F₄N₂O的计算值,371.2];LC/MS保留时间(方法D):t_R=2.46min:LC/MS保留时间(方法E):t_R=2.11min。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄): δ 8.68-8.93(m,1H),7.87(s,1H),7.73(t,J=5.20Hz,1H),7.49-7.54(m,1H),7.13-7.18(m,1H),6.64-6.91(m,1H),3.92-3.99(m,2H),1.80-1.87(m,1H),1.50-1.63(m,2H),1.28(s,3H),0.99-1.02(m,6H)ppm。

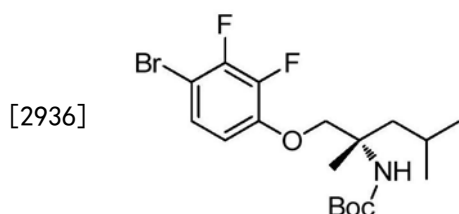
[2931] 实施例511

[2932] (S)-1-(2,3-二氟-4-(2-甲基咪啶-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺



[2934] 部分A:4-溴-2,3-二氟苯酚

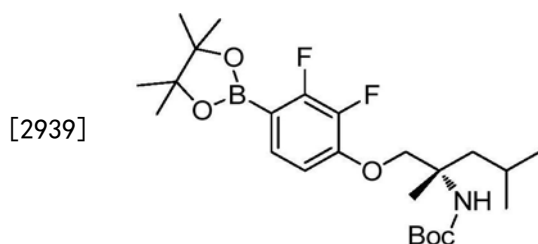
[2935] 在-20 $^{\circ}$ C历经10min向1-溴-2,3-二氟-4-甲氧基苯(3g,13.45mmol)于DCM(30mL)中的搅拌的溶液中逐滴加入1M BBr₃的DCM溶液(26.9mL,26.9mmol)。除去冷却浴并将反应混合物在RT搅拌12h。将反应混合物冷却至10 $^{\circ}$ C并用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)淬灭。将混合物用DCM(150mL)稀释。将有机层分离,经硫酸钠干燥并减压浓缩以获得4-溴-2,3-二氟苯酚(2g,9.47mmol,70%收率),为暗红色油。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.15-7.21(m,1H),6.69-6.76(m,1H),5.30-5.31(m,1H)ppm。



[2937] 部分B:(S)-1-(4-(4-溴-2,3-二氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

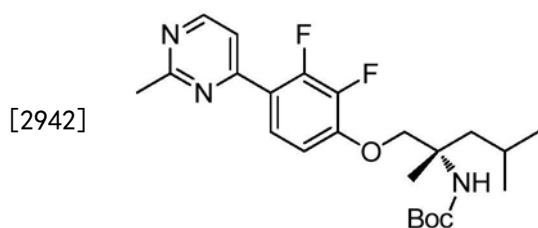
[2938] 向4-溴-2,3-二氟苯酚(50mg,0.239mmol)于DMF(10mL)中的溶液中加入碳酸铯(78mg,0.239mmol)并将混合物在RT搅拌10min。加入如实施例32,步骤A-E中所述制备的

(S)-4-异丁基-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(70.2mg, 0.239mmol)并将混合物加热至80℃保持8h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩。将1.5N HCl(10mL)加入至残余物中并将该溶液用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(0-15%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-(1-(4-溴-2,3-二氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(800mg, 1.894mmol, 57%收率),为米色半固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d): δ 7.22-7.14(m,1H),6.75-6.67(m,1H),4.57-4.49(m,1H),4.24-4.17(m,1H),4.05-3.99(m,1H),1.90-1.73(m,2H),1.51-1.45(m,1H),1.42-1.34(m,12H),0.97(dd,J=3.0,6.5Hz,6H)ppm。



[2940] 部分C:(S)-(1-(2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

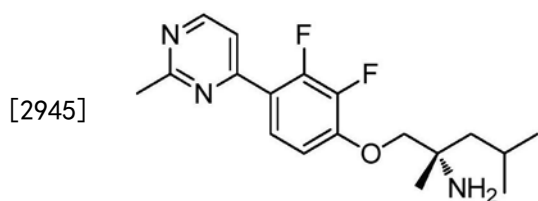
[2941] 向(S)-(1-(4-溴-2,3-二氟苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,1.184mmol)、双(频那醇合)二硼(361mg,1.421mmol)和乙酸钾(290mg,2.96mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的溶液中加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(48.3mg,0.059mmol)并将反应混合物在80℃加热12h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用盐水稀释并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并减压浓缩以获得(S)-(1-(2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(160mg,0.341mmol,29%收率),为无色半固体。将获得的粗产物未经进一步纯化地用于下一步。



[2943] 部分D:(S)-(1-(2,3-二氟-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2944] 向4-氯-2-甲基咪唑(25mg,0.194mmol)和(S)-(1-(2,3-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(91mg,0.194mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的溶液中加入于水(0.1mL)中的碳酸铯(190mg,0.583mmol)。将反应混合物用氩气净化5min。加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(7.94mg,9.72 μ mol)并将反应混合物加热至100℃保持16h。将反应混合物冷却至RT并用乙酸乙酯(5mL)稀释。将混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤并将床用乙酸乙酯(5mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物经由硅胶色谱法(40%EtOAc于石油醚中的溶液)纯化以获得(S)-(1-(2,3-二氟-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.046mmol,24%收

率),为米色半固体。LCMS (ESI) m/e 436.5 $[(M+H)^+]$, $C_{23}H_{32}F_2N_3O_3$ 的计算值,436.2];LC/MS保留时间(方法C): $t_R=2.26\text{min}$ 。



[2946] 部分E: (S)-1-(2,3-二氟-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺。

[2947] 在RT向(S)-1-(2,3-二氟-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20mg,0.046mmol)于DCM(0.5mL)中的搅拌的溶液中加入HCl 4M的1,4-二噁烷溶液(0.028mL,0.918mmol)并将反应混合物在RT搅拌4h。将混合物减压浓缩。将粗制物通过制备型LC/MS(方法C)纯化以获得(S)-1-(2,3-二氟-4-(2-甲基咪唑-4-基)苯氧基)-2,4-二甲基戊-2-胺(13mg,0.038mmol,82%收率),为淡黄色固体。LCMS (ESI) m/e 336.2 $[(M+H)^+]$, $C_{17}H_{23}ClN_3O_2$ 的计算值,336.3];LC/MS保留时间(方法D): $t_R=2.28\text{min}$:LC/MS保留时间(方法E): $t_R=1.01\text{min}$ 。 ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4): δ 8.72(d,J=5.60Hz,1H),7.95-8.00(m,1H),7.70-7.71(m,1H),7.18-7.22(m,1H),4.20-4.31(m,2H),2.75(s,3H),1.84-1.89(m,1H),1.69-1.73(m,2H),1.51(s,3H),0.9(m,6H)ppm。

[2948] 生物学数据

[2949] 方法

[2950] AAK1激酶测定

[2951] 在U型底384孔板中执行测定。最终测定体积为30 μ l,其由将15 μ l酶及底物(荧光化肽(5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂及ATP)及测试化合物添加于测定缓冲剂(10mM Tris-HCl(pH 7.4)、10mM MgCl₂、0.01%Tween-20及1.0mM DTT)中制备。通过组合在细菌中表达的GST-Xa-hAAK1与底物及测试化合物来引发反应。在室温下培育反应物3小时且通过向各样品中添加60 μ l 35mM EDTA缓冲剂来终止反应。在Caliper LabChip 3000(Caliper, Hopkinton,MA)上通过电泳分离荧光底物与磷酸化产物来分析反应物。通过与经EDTA淬灭的对照反应(100%抑制)及仅媒介物的反应(0%抑制)比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度为:ATP,22 μ M;(5-FAM)-Aha-KEEQSQITSQVTGQIGWR-NH₂,1.5 μ M;GST-Xa-hAAK1,3.5nM;及DMSO,1.6%。产生剂量反应曲线以确定抑制50%激酶活性所需的浓度(IC₅₀)。将化合物以10mM溶解于二甲亚砜(DMSO)中且在十一个浓度下进行评估。通过非线性回归分析得出IC₅₀值。结果示于表1中。

[2952] 表1

[2953]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
1	2.7
2	3.0
3	0.30
4	2.8
5	0.50
6	0.47
7	0.42
8	0.53
9	-
10	10
11	3.3
12	1.6
13	1.1
14	0.87
15	0.81
16	6.6
17	24
18	5.0
19	0.36
20	0.34
21	0.74
22	0.65

[2954]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
23	0.76
24	0.63
25	1.0
26	0.69
27	1.0
28	1.2
29	0.67
30	1.4
31	4.5
32	4.5
33	0.32
34	15
35	0.77
36	0.89
37	0.51
38	0.79
39	3.2
40	8.7
41	3.8
42	3.3
43	0.64
44	2.8
45	1.2
46	0.86
47	0.77
48	4.6
49	2.6
50	0.38
63	24
64	1.1

[2955]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
65	42
66	0.65
67	4.7
68	2.6
69	0.76
70	2.3
71	0.55
72	0.53
73	0.51
74	0.07
75	34
76	1.7
77	0.92
78	0.49
79	16
80	19
81	7.8
82	0.85
83	1.8
84	2.2
85	0.32
86	1.2
87	0.87
88	0.46
89	0.66
90	2.6
91	12.1
92	5.4
93	33
94	4.7

[2956]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
95	39
96	3.0
97	142
98	10
99	31
100	6.8
101	27
102	1.3
103	0.68
104	0.83
105	0.72
106	0.62
107	50
108	106
109	340
110	3.5
111	650
112	970
113	43
114	1400
115	13
116	0.93
117	1.0
118	0.85
119	3.2
120	0.51
121	0.30
122	0.51
123	2.2
124	1.2

[2957]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
125	1.6
126	0.80
127	6.2
128	3.5
129	1.4
130	1.4
131	0.82
132	1.5
133	0.92
134	4.4
135	3.5
136	4.8
137	27
138	35
139	0.77
140	470
141	1.8
142	4.1
143	0.45
144	1.3
145	0.24
146	0.19
147	0.56
148	0.34
149	1.5
150	24
151	
152	0.68
153	1.9
154	6.8

[2958]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
155	57
156	110
157	19
158	5.4
159	1.5
160	0.8
161	1.7
162	530
163	1100
164	254
165	21
166	20
167	1040
168	58
169	101
170	285
171	48
172	1295
173	42
174	54
175	17
176	53
177	8.7
178	150
179	2.0
180	24
181	1.9
182	8.7
183	8.8
184	3.3

[2959]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
185	66
186	18
187	2.2
188	92
189	0.49
190	1.2
191	0.99
192	9.6
193	2.9
194	1.5
195	0.25
196	0.20
197	0.31
198	2.2
199	1.0
200	1.2
201	0.64
202	3.1
203	21
204	0.23
205	0.70
206	4.3
207	19
208	4.6
209	21
210	79
211	491
212	1024
213	22
214	0.86

[2960]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
215	197
216	25
217	0.56
218	1.0
219	0.59
220	0.38
221	4.1
222	1.2
223	0.88
224	1.1
225	0.74
226	0.93
227	0.93
228	22
229	1.0
230	1.1
231	0.47
232	0.41
233	0.73
234	3.2
235	0.36
236	0.98
237	1.4
238	2.1
239	0.39
240	2.2
241	0.86
242	1.9
243	1071
244	262

[2961]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
245	11
246	26
247	234
248	74
249	27
250	659
263	950
268	11
273	226
274	986
278	1.9
279	23
280	1.1
285	1.1
290	0.6
297	0.3
298	45
299	195
300	246
301	58
304	298
305	1.0
306	0.6
307	0.9
308	12
309	8.5
310	9.1
311	3.9
312	4.9
313	2.4

[2962]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
314	1.2
315	1.5
316	8.2
317	103
318	9.7
319	0.5
320	21
323	0.8
324	4.8
325	1.8
326	42
327	0.80
328	0.40
329	2.4
330	7.3
331	45
337	886
343	19
344	26
348	512
349	70
350	39
352	1.4
354	321
355	1.1
356	82
359	865
360	1250
367	4.5
370	1.4

[2963]

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
372	236
373	684
374	339
375	2.6
378	1.4
379	35
382	2.2
383	2.0
384	46
385	50
386	13
387	1008
388	4.7
395	0.7
396	1.6
397	0.7
422	3.5
431	5.4
432	0.7
433	1.8
434	4.7
435	63
436	6.2
437	2.2
438	6.5
439	128
440	308
441	15
442	19
443	46

实施例	AAK1 IC ₅₀ (nM)
444	153
445	62
446	317
447	304
450	126
451	2.7
454	2.4
458	1.5
462	21
465	3.6
469	1.5
474	6.6
479	533
480	18
484	3.2
487	1288
491	789
505	8.7
506	134
507	5.0
508	25
510	19
511	5.1

[2965] AAK1基因敲除小鼠

[2966] 通过两种方法制备破坏AAK1基因的小鼠纯合子(-/-)：基因捕获及同源重组。

[2967] 基因捕获为一种随机插入突变诱发的方法，其使用DNA中编码报导基因或可选择标记基因的片段作为诱变剂。基因捕获载体经设计而使细胞拼接机制可将载体编码的外显子拼接于细胞mRNA的方式整合于内含子或基因中。一般而言，基因捕获载体含有可选择标记序列，其位于强拼接受体序列之前且不在启动子之前。由此，当这种载体整合于基因中时，细胞拼接机制将所捕获基因的外显子拼接于可选择标记序列的5'端上。通常，这种可选择标记基因仅可在编码该基因的载体整合于内含子中时被表达。随后，所得基因捕获事件通过选择可在选择性培养中存活的细胞来鉴别。

[2968] 通过包括将经遗传工程改造的载体序列的至少一部分插入所关注基因中的方法使胚胎干细胞(来自衍生鼠类株A129的Lex-1细胞)突变，将经突变的胚胎干细胞显微注射

于胚胎中,随后引入假孕雌性宿主中且使用既定方法到达产期。参见例如“Mouse Mutagenesis”,1998,Zambrowicz等人编,Lexicon Press,The Woodlands,TX。随后使所得嵌合动物繁殖产生能够生殖系传递所关注基因中含有经工程改造的突变的等位基因的后代。

[2969] AAK1基因经破坏的小鼠亦通过同源重组来制备。在此情况下,通过本领域中已知的方法移除鼠类AAK1基因的第二编码外显子(参见GenBank登陆号NM_177762)。参见例如美国专利第5,487,992号、第5,627,059号及第5,789,215号。

[2970] 结合破坏AAK1基因的小鼠异种接合子(+/-)及野生型(+/+)同窝出生者研究破坏AAK1基因的小鼠纯合子(-/-)。在此分析期间,使用经设计用以评定哺乳动物对象的主要器官系统的功能的一整套医疗诊断程序对小鼠进行医疗处理。结合异种接合子(+/-)及野生型(+/+)同窝出生者研究纯合子(-/-)“基因敲除”小鼠。通过Southern分析证实对AAK1基因的破坏。通过RT-PCR在以下中检测AAK1的鼠类同源物的表达:鼠脑;脊髓;眼睛;胸腺;脾;肺;肾;肝;骨骼肌;骨;胃、小肠及结肠;心脏;脂肪;哮喘的肺;LPS肝;血液;条带状心脏;主动脉树;前列腺;及乳腺(5周龄未交配鼠、成熟未交配鼠、12DPC、分娩后3天(泌乳期)、断乳后3天(退化早期)及断乳后7天(退化晚期))。

[2971] 使用福尔马林(formalin)爪测试来测试AAK1纯合子(-/-)及其野生型(+/+)同窝出生者以评定其短暂及持续伤害感受性反应。在这些测试中,使用自动伤害感受分析仪(购自Ozaki实验室,University of California,San Diego)。在测试前30分钟将金属带置放在各小鼠左后爪周围。30分钟适应期后,将20 μ l 5%福尔马林皮下注射于左后爪的背面。将小鼠单独放置于圆柱形腔室中45分钟。通过用蒸馏水稀释甲醛(Formalde-fresh 20%,Fisher Scientific,Fair Lawn,NJ)来制备新鲜5%福尔马林溶液。在福尔马林注射前30分钟施用研究化合物。

[2972] 计算机记录由电磁场引起的每分钟的退缩情况、阶段I的总退缩情况(短暂阶段=前8分钟)及阶段II的总退缩情况(持续阶段=20-40分钟之间的时间)。参见Yaksh TL,Ozaki G,McCumber D,Rathbun M,Svensson C,Malkmus S,Yaksh MC.An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay.J Appl Physiol.,2001;90:2386-402。如图1所示,使用纯合子(-/-)雌性小鼠(n=16)、野生型雌性小鼠(n=15)、纯合子(-/-)雄性小鼠(n=9)及野生型雄性小鼠(n=18)获得阶段1及阶段2的数据。在所有群组中且在两个阶段中,AAK1纯合子(-/-)小鼠展现的所记录的缩爪现象显著少于其野生型(+/+)同窝出生者。

[2973] 本领域的技术人员将清楚地看到,本公开不限于前述说明性实施例,并且可以在不脱离其本质属性的情况下以其它具体形式加以体现。因此,希望所述实施例在所有方面都被认为是说明性地而不是限制性地提及附加的权利要求,而不是前述的实施例,并且因此在此在权利要求的等同方案的含义和范围内的所有变化都被意图包括在其中。

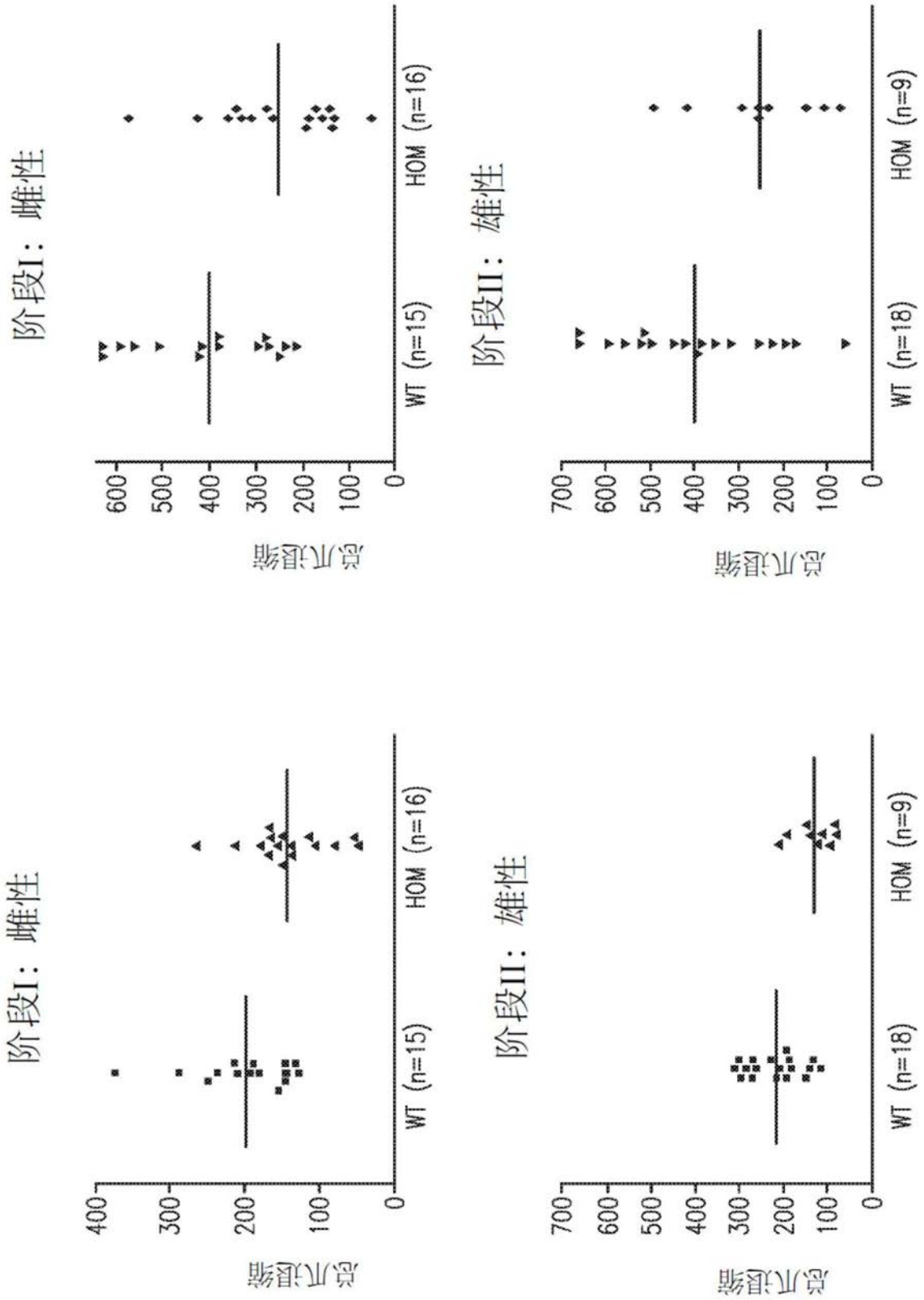


图1