



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101687860 B

(45) 授权公告日 2012. 07. 04

- | | |
|--------------------------------|--------------------------------|
| (21) 申请号 200880021549. 1 | <i>C07D 213/75</i> (2006. 01) |
| (22) 申请日 2008. 04. 22 | <i>C07D 231/12</i> (2006. 01) |
| (30) 优先权数据 | <i>C07D 261/08</i> (2006. 01) |
| 60/913, 312 2007. 04. 23 US | <i>C07D 401/12</i> (2006. 01) |
| (85) PCT申请进入国家阶段日 | <i>C07D 403/12</i> (2006. 01) |
| 2009. 12. 23 | <i>C07D 405/04</i> (2006. 01) |
| (86) PCT申请的申请数据 | <i>C07D 413/12</i> (2006. 01) |
| PCT/SE2008/050459 2008. 04. 22 | <i>A61P 29/00</i> (2006. 01) |
| (87) PCT申请的公布数据 | <i>A61K 31/415</i> (2006. 01) |
| W02008/130320 EN 2008. 10. 30 | <i>A61K 31/4192</i> (2006. 01) |
| (73) 专利权人 阿斯利康 (瑞典) 有限公司 | <i>A61K 31/42</i> (2006. 01) |
| 地址 瑞典南泰利耶 | <i>A61K 31/4418</i> (2006. 01) |
| (72) 发明人 耶夫吉尼·贝西德斯基 英格·克斯 | <i>A61K 31/4433</i> (2006. 01) |
| 马丁·尼洛夫 拉斯·桑德伯格 | <i>A61K 31/4439</i> (2006. 01) |
| 卡林·斯科戈尔姆 | <i>A61K 31/455</i> (2006. 01) |
| (74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 | <i>A61K 31/506</i> (2006. 01) |
| 11105 | 审查员 安玲玲 |
| 代理人 陈桢 | |
| (51) Int. Cl. | |
| <i>C07D 405/14</i> (2006. 01) | |

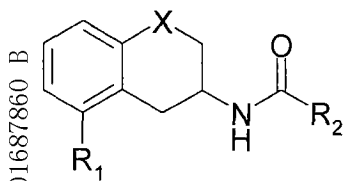
权利要求书 2 页 说明书 125 页

(54) 发明名称

用于治疗疼痛的N-(8-杂芳基四氢萘-2-基) 或N-(5-杂芳基色满-3-基) 甲酰胺衍生物

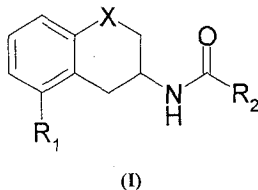
(57) 摘要

本发明涉及式 I 的新化合物, 涉及含该化合物的药物组合物, 涉及该化合物在治疗中的用途。本发明还涉及所述化合物的制备方法以及用于该化合物制备的新的中间体。



(I)

1. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐



其中：

X 为 0；

R₁ 为嘧啶基或吡嗪基，所述基团任选独立地被 R₁₁、R₁₂ 和 / 或 R₁₃ 一取代、二取代或三取代；

其中 R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 独立地选自 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基；

R₂ 为吡啶基，其任选独立地被 R₁₄、R₁₅ 和 / 或 R₁₆ 一取代、二取代或三取代；

其中 R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 独立地选自 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基 - 和 C₁₋₆ 卤代烷氧基 C₁₋₆ 烷基 -。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中：

X 为 0；

R₁ 为吡嗪基，所述基团任选被 R₁₁ 一取代；

其中 R₁₁ 选自 C₁₋₆ 烷氧基；

R₂ 为吡啶基，所述基团任选被 R₁₄ 一取代；

其中 R₁₄ 选自 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基 - 和 C₁₋₆ 卤代烷氧基 C₁₋₆ 烷基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R₁ 为吡嗪 -2- 基。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R₁ 被 R₁₁ 一取代，其中 R₁₁ 选自甲基和甲氧基。

5. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R₁ 被 R₁₁ 一取代，其中 R₁₁ 选自甲氧基。

6. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R₂ 为吡啶 -4- 基或吡啶 -3- 基。

7. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R₂ 被 R₁₄ 一取代，其中 R₁₄ 选自三氟丙氧基、三氟甲氧基乙氧基、三氟乙氧基乙氧基、三氟甲氧基甲基、三氟甲氧基乙基、三氟乙氧基甲基和三氟乙氧基乙基。

8. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R₂ 被 R₁₄ 一取代，其中 R₁₄ 选自三氟乙氧基甲基。

9. 根据权利要求 1 的化合物，其中：

X 为 0；

R₁ 为吡嗪 -2- 基，其被甲氧基一取代；

R₂ 为吡啶 -3- 基，其被三氟乙氧基甲基一取代。

10. 根据权利要求 1 ~ 9 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疼痛的药物中的用途。

11. 根据权利要求 10 的用途，其中所述疼痛病症是急性疼痛病症或者慢性疼痛病症。

12. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的根据权利要求 1 ~ 9 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分，及一种或多种药学上可接受的稀释剂。

13. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的根据权利要求 1 ~ 9 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分，及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

14. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1~9中任一项的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分,及一种或多种药学上可接受的惰性载体。

用于治疗疼痛的 N-(8-杂芳基四氢萘-2-基) 或 N-(5-杂芳基色满-3-基) 甲酰胺衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及新的化合物,含该化合物的药物组合物及该化合物在治疗中的用途。本发明还涉及该化合物的制备方法及用于其制备中的新的中间体。

背景技术

[0002] 电压门控式钠通道 (Voltage-gated sodium channel) 是控制包括肌肉和神经细胞在内的各种细胞类型的电兴奋性的关键要素。在肌肉和神经细胞中,电压门控式钠通道是动作电位 (action potential) 的上升相起主要的作用。电压门控式钠通道由单个 α 亚单位和一个或两个 β 亚单位组成。已知 10 种 α 亚单位蛋白,其中 9 种具有离子通道功能。不同的 α 亚单位蛋白在本申请中称为 Nav1. x, x 为 1 至 9 之间的整数。此标记法的依据是国际药理学协会 (International Pharmacological Association, REF) 的规定。 α 亚单位是重量约为 260kDa (约 2000 个氨基酸) 的大蛋白,其作为单体结构具有电压门控式钠通道的功能。目前已知四种 β 亚单位。 β 亚单位是重量约为 33-36kDa 的较小蛋白。 β 亚单位可以调节 α 亚单位的功能性表达及通道开关 (门控) 特征。

[0003] 下述的五个证据支持电压门控式钠通道是重要的治疗靶标的观点:

[0004] a) 电压门控式钠通道的生物物理学特征,

[0005] b) 电压门控式钠通道的组织表达模式,

[0006] c) 来自临床前研究的证据,

[0007] d) 几种先天性疾病和电压门控式钠通道的通道病变 (channelopathy) 之间的关联,以及

[0008] e) 来自在临床中使用对电压门控式钠通道有活性的药理学试剂的证据。

[0009] 电压门控式钠通道的主要生物物理学特征在于通道在合适的电压刺激下的快速打开和关闭 (活化和失活)。这些特征使得电压门控式钠通道在大多数神经和肌肉细胞中,对产生动作电位的上升是绝对重要的,从而对这些组织的功能是至关重要的。因此,预期对 Nav 的活性进行抑制性药理学干扰 会对这些组织的兴奋性产生减缓作用。因此,此类试剂可以用于治疗涉及神经或肌肉组织机能亢进的疾病。

[0010] 如上所述,电压门控式钠通道具有 9 个功能性亚单位。这些 α 亚单位中的每个都具有特征的组织表达模式。在人类疾病或动物临床前疾病模型中,一些电压门控式钠通道表达的组织特异性上调或下调强烈支持了特异性电压门控式钠通道在不同疾病中的重要作用。

[0011] Nav1.7 在人神经瘤中表达,这些神经瘤是肿胀和高度敏感的神经和神经末梢,这些神经和神经末梢常存在于慢性疼痛状态中 (Acta Neurochirurgica(2002)144(8)803-810)。Nav1.7 也在背根神经节神经元中表达,并导致在这些细胞中观察到对小河豚毒素 (TTX) 敏感的组分。因此 Nav1.7 除了在神经内分泌兴奋性中的作用外,还可为潜在的疼痛靶标 (EMBO Journal(1995)14(6)1084-1090)。

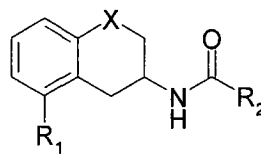
[0012] 本发明涉及一组新的化合物,该化合物具有 NaV1.7 抑制活性,因而预期可用于不同的急性和慢性疼痛病症的预防和治疗。

[0013] WO 97/34883、WO 99/14212、WO 99/05135 和 WO 99/14213 描述了用于治疗疼痛的化合物。这些现有技术文件中描述的化合物与 5-羟色胺受体结合。本发明的化合物对-羟色胺受体具有很小甚至没有活性。与现有技术的化合物相比,本发明的化合物还具有改进的药物代谢分布,包括较高的经口生物利用度,减小的清除率和降低的分布容量。不受限于任何理论,药物代谢分布的差异被认为归因于这样的事实,即在本发明的化合物中分子的右侧是芳香性的,而已知的化合物则不是这种情况。

发明内容

[0014] 本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐

[0015]



(I)

[0016] 式中：

[0017] X 为 O 或 CH₂；

[0018] R₁ 为吡啶基、吡唑基、异噁唑基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑并吡啶基或吡嗪基,其可以独立地被 R₁₁、R₁₂ 和 / 或 R₁₃ 一取代、二取代或三取代；

[0019] 其中 R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基氧基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 烷氧基-、氰基、羟基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基-、C₁₋₆ 卤代烷氧基 C₁₋₆ 烷基-、C₁₋₆ 烷基磺酰氧基 (C₁₋₆alkylsulfonic acid-)、C₁₋₆ 卤代烷基磺酰氧基、C₃₋₆ 环烷基磺酰氧基、C₃₋₆ 卤代环烷基磺酰氧基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 烷基磺酰氧基、C₃₋₆ 卤代环烷基 C₁₋₆ 烷基磺酰氧基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基磺酰基、C₃₋₆ 环烷基磺酰基、C₃₋₆ 卤代环烷基磺酰基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₃₋₆ 卤代环烷基 C₁₋₆ 烷基-磺酰基、苯基、苯基 C₁₋₆ 烷基-、苯氧基、C₁₋₆ 烷基苯基-、C₁₋₆ 烷氧基苯基-、C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、-C(O)NHC₁₋₆ 烷基、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 和 -C(O)NH₂；

[0020] R₂ 为吡嗪基、苯基、吡啶基、喹啉基、三唑基、吡啶酮基 (pyridonyl)、二氮杂萘基、嘧啶基或喹啉基,其可以独立地被 R₁₄、R₁₅ 和 / 或 R₁₆ 一取代、二取代或三取代；

[0021] 其中在 R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₃₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₃₋₆ 炔基氧基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、C₃₋₆ 环烷基氧基、C₃₋₆ 杂环烷基氧基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基-C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 杂环烷基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基-C₃₋₆ 杂环烷基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基 C₁₋₆ 烷氧基-、C₁₋₆ 卤代烷氧基 C₁₋₆ 烷基-、氰基、羟基、NR⁴R⁵、C₁₋₆ 烷基磺酰氧基、C₁₋₆ 卤代烷基磺酰氧基、C₃₋₆ 环烷基磺酰氧基、C₃₋₆ 卤代环烷基磺酰氧基、C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 烷基磺酰氧基、C₃₋₆ 卤代环烷基 C₁₋₆ 烷基磺酰氧基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 卤代烷基磺酰基、C₃₋₆ 环烷基磺酰基、C₃₋₆ 卤代环烷基磺酰基、C₃₋₆ 环烷基-C₁₋₆ 烷基-磺酰基、C₃₋₆ 卤代环烷基-C₁₋₆ 烷基-磺酰基、苯基、苯基 C₁₋₆ 烷基-、苯氧基、C₁₋₆ 烷基

苯基-、 C_{1-6} 烷氧基苯基-、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)C_{3-6}$ 杂环烷基、 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)C_{3-6}$ 杂环烷基 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)C_{3-6}$ 环烷基 C_{1-6} 烷基和 $-C(O)C_{3-6}$ 杂环烷基 C_{1-6} 烷基；及

[0022] R^4 和 R^5 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环烷基和 C_{3-6} 杂环烷基 C_{1-6} 烷基。

[0023] 一个实施方案涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0024] X 为 O 或 CH_2 ；

[0025] R_1 为吡啶基、吡唑基、异噁唑基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑并吡啶基或吡嗪基，其可以独立地被 R_{11} 、 R_{12} 和 / 或 R_{13} 一取代或二取代；

[0026] 其中 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、氰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-C(O)NHC_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

[0027] R_2 为吡嗪基、苯基、吡啶基、喹啉基、三唑基、吡啶酮基、二氮杂萘基、嘧啶基或喹啉基，其可以独立地被 R_{14} 、 R_{15} 和 / 或 R_{16} 一取代或二取代；

[0028] 其中在 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 炔基氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 杂环烷基氧基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 杂环烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基- C_{3-6} 杂环烷基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基 C_{1-6} 烷氧基-、 NR^4R^5 、 C_{1-6} 卤代烷基磺酰氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{3-6} 环烷基磺酰基、苯基、 C_{1-6} 烷氧基苯基-、 $-C(O)NR^4R^5$ 和 $-C(O)C_{3-6}$ 杂环烷基；及

[0029] R^4 和 R^5 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基和 C_{3-6} 杂环烷基。

[0030] 在一个实施方案中， R_1 为吡啶-4-基、吡啶-3-基、吡啶-2-基、吡唑-4-基、异噁唑-4-基、嘧啶-5-基、哒嗪-4-基、咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6-基或吡嗪-2-基。

[0031] 在另一个实施方案中，任何一个如上定义的 R_1 独立地被 R_{11} 、 R_{12} 和 / 或 R_{13} 一取代、二取代或三取代，其中 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自氰基、氟、碘、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基，及戊基和己基的所有异构体形式，甲氧基、乙氧基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基，及戊基-和己基-磺酰基的所有异构体形式，甲基氨基甲酰基 (methylamide)、二甲基氨基甲酰基 (dimethylamide)、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、环丙基、环丁基和环戊基。

[0032] 在另一个实施方案中，任何一个如上定义的 R_1 独立地被 R_{11} 、 R_{12} 和 / 或 R_{13} 一取代或二取代，其中 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 独立地选自氰基、氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基甲基、甲基磺酰基、甲基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基和环丙基。

[0033] 在一个实施方案中， R_1 为吡啶-4-基，吡啶-3-基或吡啶-2-基，其被下列基团一取代：氰基，氟，甲基，甲氧基，羟甲基或甲基磺酰基。

[0034] 在另一个实施方案中， R_1 为吡啶-4-基，吡啶-3-基或吡啶-2-基，其被下列基团二取代：甲氧基和氟，或者二甲基氨基甲酰基和甲氧基或甲基氨基甲酰基，及甲氧基或甲基和氟。

[0035] 在又一个实施方案中， R_1 为嘧啶-5-基，其被下列基团一取代：甲基，乙基，甲氧

基,乙氧基,二甲基氨基甲酰基或环丙基。

[0036] 在再一个实施方案中, R_1 为吡嗪-2-基,其被甲基一取代或二取代或者被羟基甲基一取代。

[0037] 在再一个实施方案中, R_1 为吡嗪-4-基,其被甲氧基二取代。

[0038] 在一个实施方案中, R_1 为甲基-取代的吡唑-4-基。

[0039] 在又一个实施方案中, R_1 为异噁唑-4-基,其被甲基二取代。

[0040] 在再一个实施方案中, R_1 为咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基。

[0041] 在一个实施方案中, R_2 为吡嗪-2-基,苯基,吡啶-4-基,吡啶-3-基,喹啉-2-基,1,2,3-三唑-4-基,2-吡啶酮-4-基,1,8-二氮杂萘-2-基,1,5-二氮杂萘-2-基,1,6-二氮杂萘-3-基,嘧啶-5-基或喹啉-2-基。

[0042] 在又一个实施方案中,任何一个如上定义的 R_2 独立地被 R_{14} 、 R_{15} 和 / 或 R_{16} 一取代、二取代或三取代,其中 R_{14} 为 NR^4R^5 且 R^4 和 R^5 独立地选自氢和 C_{1-6} 卤代烷基。在再一个实施方案中, R_{14} 为 NR^4R^5 且 R^4 和 R^5 独立地选自氢和三氟丙基氨基。

[0043] 在一个实施方案中,任何一个如上定义的 R_2 独立地被 R_{14} 、 R_{15} 和 / 或 R_{16} 一取代、二取代或三取代,其中 R_{14} 为 $-C(O)NR^4R^5$ 且 R^4 和 R^5 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基和 C_{3-6} 杂环烷基。在另一个实施方案中, R_{14} 为 $-C(O)NR^4R^5$ 且 R^4 和 R^5 独立地选自戊基氨基甲酰基,二丙基氨基甲酰基, N-甲基-N-丁基氨基甲酰基, N-丙氧基丙基氨基甲酰基, N-二氟环己基氨基甲酰基,四氢吡喃基氨基甲酰基,三氟乙基氨基甲酰基,三氟丙基氨基甲酰基,三氟丁基氨基甲酰基, N-三氟乙基-N-甲基氨基甲酰基和 N-三氟丙基-N-甲基氨基甲酰基。

[0044] 在再一个实施方案中,任何一个如上定义的 R_2 独立地被 R_{14} 、 R_{15} 和 / 或 R_{16} 一取代、二取代或三取代,其中 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氟、碘、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基,及戊基和己基的所有异构体形式,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、丙炔氧基、丁炔氧基、戊炔氧基、甲氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、乙氧基甲氧基、乙氧基乙氧基、乙氧基丙氧基、丙氧基甲氧基、丙氧基乙氧基、丙氧基丙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、丙氧基甲基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、氟丙基、二氟丙基、三氟丙基、氟丁基、二氟丁基、三氟丁基、溴丙基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氟乙氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、氟丙氧基、二氟丙氧基、三氟丙氧基、氟丁氧基、二氟丁氧基、三氟丁氧基、氟戊氧基、二氟戊氧基、三氟戊氧基、三氟甲氧基甲氧基、三氟甲氧基乙氧基、三氟乙氧基甲氧基、三氟乙氧基乙氧基、三氟甲氧基甲基、三氟甲氧基乙基、三氟乙氧基甲基、三氟乙氧基乙基、三氟甲基氨基、三氟乙基氨基、三氟丙基氨基、三氟甲磺酰氧基、二氟甲磺酰氧基、氟甲磺酰氧基、甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基、丁磺酰基、苯基、环丙基磺酰基、环丁基磺酰基、环戊基磺酰基、甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、丙基氨基甲酰基、丁基氨基甲酰基、戊基氨基甲酰基、二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、二丙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-丙基氨基甲酰基、N-甲基-N-丁基氨基甲酰基、N-甲基-N-戊基氨基甲酰基、N-乙基-N-丙基氨基甲酰基、N-乙基-N-丁基氨基甲酰基、N-乙基-N-戊基氨基甲酰基、N-丙基-N-甲基氨基甲酰基、N-丙基-N-乙基氨基甲酰基、N-丙基-N-丁基氨基甲酰基、N-丙基-N-戊基氨基甲

酰基、N-甲氧基甲基氨基甲酰基、N-甲氧基乙基氨基甲酰基、N-甲氧基丙基氨基甲酰基、N-甲氧基丁基氨基甲酰基、N-乙氧基乙基氨基甲酰基、N-乙氧基丙基氨基甲酰基、N-乙氧基丁基氨基甲酰基、N-丙氧基甲基氨基甲酰基、N-丙氧基乙基氨基甲酰基、N-丙氧基丙基氨基甲酰基、N-丙氧基丁基氨基甲酰基、N-二氟环丙基氨基甲酰基、N-二氟环丁基氨基甲酰基、N-二氟环戊基氨基甲酰基、N-二氟环己基氨基甲酰基、四氢吡喃基氨基甲酰基、氧杂环丁烷基氨基甲酰基、四氢呋喃基氨基甲酰基、氧杂环庚烷基氨基甲酰基、二噁烷基氨基甲酰基、三氟甲基氨基甲酰基、三氟乙基氨基甲酰基、三氟丙基氨基甲酰基、三氟丁基氨基甲酰基、N-三氟甲基-N-甲基氨基甲酰基、N-三氟甲基-N-乙基氨基甲酰基、N-三氟甲基-N-丙基氨基甲酰基、N-三氟乙基-N-甲基氨基甲酰基、N-三氟乙基-N-乙基氨基甲酰基、N-三氟乙基-N-丙基氨基甲酰基、N-三氟丙基-N-甲基氨基甲酰基、N-三氟丙基-N-乙基氨基甲酰基、N-三氟丙基-N-丙基氨基甲酰基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环庚烷基、二噁烷基、氧杂环丁烷基氧基、四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、氧杂环庚烷基氧基、二噁烷基氧基、氧杂环丁烷基甲氧基、四氢呋喃基甲氧基、四氢吡喃基甲氧基、氧杂环庚烷基甲氧基、二噁烷基甲氧基、环丙基甲氧基、环丙基乙氧基、环丁基甲氧基、环丁基乙氧基、环丙基氧基、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、吡咯烷基、吡咯烷基-羰基、噻唑基、噻唑基甲氧基、噻唑基乙氧基、甲基-噻唑基甲氧基、甲基-噻唑基甲基、异噻唑基甲氧基、异噻唑基乙氧基、甲基-异噻唑基甲氧基、甲基-异噻唑基甲基、咪唑基、咪唑基甲氧基、咪唑基乙氧基、甲基-咪唑基甲氧基、甲基-咪唑基甲基、吡啶基、吡啶基甲氧基、吡啶基乙氧基、甲基-吡啶基甲氧基、甲基-吡啶基甲基、吡嗪基、吡嗪基甲氧基、吡嗪基乙氧基、甲基吡嗪基甲氧基和甲基吡嗪基甲基。

[0045] 在另一个实施方案中，任何一个如上定义的 R_2 独立地被 R_{14} 、 R_{15} 和 / 或 R_{16} 一取代或二取代，其中 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地选自氯、甲基、正丁基、异丁基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、丁炔氧基、甲氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、丙氧基乙氧基、甲氧基乙基、三氟甲氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、氟丙氧基、二氟丙氧基、三氟丙氧基、三氟乙氧基乙氧基、三氟乙氧基甲基、三氟丙基氨基、三氟甲磺酰氧基、丁磺酰基、苯基、环戊基磺酰基、戊基氨基甲酰基、二丙基氨基甲酰基、N-甲基-N-丁基氨基甲酰基、N-丙氧基丙基氨基甲酰基、N-二氟环己基氨基甲酰基、四氢吡喃基氨基甲酰基、三氟乙基氨基甲酰基、三氟丙基氨基甲酰基、三氟丁基氨基甲酰基、N-三氟乙基-N-甲基氨基甲酰基、N-三氟丙基-N-甲基氨基甲酰基、四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、氧杂环丁烷基甲氧基、四氢呋喃基甲氧基、四氢吡喃基甲氧基、二噁烷基甲氧基、环丙基甲氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、吡咯烷基-羰基、噻唑基甲氧基、甲基-异噻唑基甲氧基、甲基-咪唑基甲氧基、吡啶基甲氧基和吡嗪基甲氧基。

[0046] 在本发明的另一个实施方案中， R_1 和 R_2 二者均为吡啶基。在本发明的一个实施方案中， R_1 和 R_2 二者均为嘧啶基。在一个实施方案中， R_1 为吡啶基而 R_2 为嘧啶基。在又一个实施方案中， R_1 为嘧啶基而 R_2 为吡啶基。在再一个实施方案中， R_1 为吡啶基而 R_2 为苯基。在一个实施方案中， R_1 为吡唑基而 R_2 为苯基。

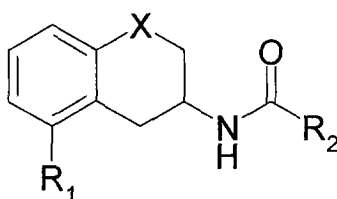
[0047] 在又一个实施方案中，本发明涉及其中 X 为 O 的式 I 化合物。

[0048] 在一个实施方案中，本发明涉及其中 X 为 CH_2 的式 I 化合物。

[0049] 为了避免疑问，本发明涉及落入上面所定义的式 I 范围内的任一化合物。

[0050] 本发明的另一实施方案涉及具有式 (Ia) 的化合物及其药学上可接受的盐

[0051]



(Ia)

[0052] 式中

[0053] X 为 O 或 CH₂ ;

[0054] R₁ 为除哌嗪基或哌啶基之外的芳香性杂环或非芳香性杂环, 该杂环可以被 R₁₁、R₁₂ 和 / 或 R₁₃ 一取代、二取代或三取代 ;

[0055] 其中 R₁₁、R₁₂ 和 / 或 R₁₃ 为 C₁₋₆ 烷基 ; C₃₋₆ 环烷基 ; C₃₋₆ 环烷基氧基 ; 卤素 ; -(CH₂)₀₋₆CN ; -OH ; C₁₋₆ 烷氧基 ; -NR₂₀R₂₁ ; -O₀₋₁(CH₂)₀₋₆CF₃ ; -O₀₋₁(CH₂)₀₋₆CHF₂ ; -O₀₋₁(CH₂)₀₋₆CH₂F ; -O₀₋₁(CH₂)₀₋₆CH(CF₃)₂ ; -O₀₋₁(CH₂)₀₋₆CH(CF₃)₂ ; -O₀₋₁(CH₂)₀₋₆CH(CF₃)₂ ; -SO₂(CH₂)₀₋₆CH₃ ; -SO₃(CH₂)₀₋₆CH₃ ; SO₃CF₃ ; -SO₂NR₂₀R₂₁ ; 苯基 ; 苯基 -C₁₋₆ 烷基 ; 苯氧基 ; C₁₋₆ 烷基苯基 ; C₁₋₆ 烷氧基苯基 ; C₁₋₆ 卤代烷氧基苯基 ; C₁₋₆ 卤代烷基苯基 ;

[0056] R₂ 为任选包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的芳香性或非芳香性环 A, 该环可以稠合到 1 或 2 个其它芳香性或非芳香性环 B 和 / 或 C 上, 该环 B 和 / 或 C 任选包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 该环 A、B 和 / 或 C 可以被 R₁₄、R₁₅ 和 / 或 R₁₆ 一取代、二取代或三取代 ;

[0057] 其中 R₁₄、R₁₅ 和 / 或 R₁₆ 独立地为 C₁₋₆ 烷基 ; C₃₋₆ 环烷基 ; C₃₋₆ 环烷基氧基 ; C₃₋₆ 环烷基 -C₁₋₆ 烷氧基 ; 卤素 ; -(CH₂)₀₋₆CN ; OH ; C₁₋₆ 烷氧基 ; -NR₂₀R₂₁ ; -O₀₋₁(CH₂)₀₋₆CF₃ ; -O₀₋₁(CH₂)₀₋₆CHF₂ ; -O₀₋₁(CH₂)₀₋₆CH₂F ; -O₀₋₁(CH₂)₀₋₆CH(CF₃)₂ ; -O₀₋₁(CH₂)₀₋₆CH(CF₃)₂ ; -O₀₋₁(CH₂)₀₋₆CH(CF₃)₂ ; -SO₂(CH₂)₀₋₆CH₃ ; -SO₃(CH₂)₀₋₆CH₃ ; -SO₃CF₃ ; -SO₂NR₂₀R₂₁ ; 苯基 ; 苯基 -C₁₋₆ 烷基 ; 苯氧基 ; C₁₋₆ 烷基苯基 ; C₁₋₆ 烷氧基苯基 ; C₁₋₆ 卤代烷氧基 苯基 ; C₁₋₆ 卤代烷基苯基 ; 任选取代的杂环, 其包含 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中取代基选自 C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基, 苯基 -C₁₋₆ 烷基, -(CH₂)_mOR₂₃ 和 COR₂₂ ; 任选取代的杂芳环, 其包含 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中取代基选自 C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基和苯基 -C₁₋₆ 烷基 ; 或者 COR₂₂ ;

[0058] 其中 R₂₀ 为 H, C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基 ; R₂₁ 为 H, C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基 ; R₂₂ 为 C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基, CF₃, NR₂₀R₂₁, 苯基, 含 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳环或者含 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环 ; 及 R₂₃ 为 H, C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基或苯基 -C₁₋₆ 烷基。

[0059] 为了避免疑问, 应当理解, 在本说明书中, 基团是由 ‘前面定义的’、‘前文定义的’ 或者 ‘上面定义的’ 限定的, 该基团包括首次出现并且范围最宽的定义以及该基团的各个和全部的其它定义。

[0060] 为了避免疑问, 应当理解, 在本说明书中, ‘C₁₋₆’ 意指具有 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个碳原子的碳基团。

[0061] 在本说明书中, 除非另外说明, 术语 “烷基” 包括直链和支链烷基, 并且可以是但不限于甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 正戊基, 异戊基, 新戊基, 正己基或异己基。术语 C₁₋₄ 烷基具有 1 ~ 4 个碳原子, 并且可以是但不限于甲基, 乙基,

正丙基, 异丙基或叔丁基。C₀₋₄ 烷基中的术语“C₀”意指没有碳原子出现的情形。

[0062] 在本说明书中, 除非另外说明, 术语“烯基”包括碳之间具有至少一个双键的直链和支链烷基, 并且可以是但不限于丙烯基, 丁烯基或戊烯基。

[0063] 在本说明书中, 除非另外说明, 术语“炔基”包括碳之间具有至少一个叁键的直链和支链烷基, 并且可以是但不限于丙炔基, 丁炔基或戊炔基。

[0064] 术语“C₃₋₆ 炔氧基”包括丁炔氧基。

[0065] 术语“烷氧基”, 除非另外说明, 意指通式 -O-R 的基团, 其中 R 选自烷基。术语“烷氧基”可包括但不限于甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 叔丁氧基或异丁氧基。

[0066] 术语“C₁₋₄ 烷氧基烷氧基”可包括但不限于甲氧基甲氧基, 甲氧基乙氧基, 甲氧基丙氧基, 乙氧基甲氧基, 乙氧基乙氧基, 乙氧基丙氧基, 丙氧基甲氧基, 丙氧基乙氧基和丙氧基丙氧基。

[0067] 在本说明书中, 除非另外说明, 术语“环烷基”意指单环、双环或桥联的 烃环系, 其可以是芳香性的。术语“C₁₋₆ 环烷基”可以是但不限于环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 或者为芳香性时可以是苯基或萘基。

[0068] 术语“C₁₋₆ 环烷基氧基”可以是但不限于环丙基氧基, 环丁基氧基, 环戊基氧基或环己基氧基。

[0069] 术语“C₃₋₆ 环烷基 C₁₋₆ 烷氧基 -”可以是但不限于环丙基甲氧基, 环丙基乙氧基, 环丁基甲氧基, 环戊基丙氧基或环己基丁氧基。

[0070] 在本说明书中, 除非另外说明, 术语“杂环烷基”意指单环、双环或桥联的烃环系, 其可以是芳香性的, 具有一或多个独立地选自 O、N 或 S 的杂原子。术语“C₁₋₆ 杂环烷基”可以是但不限于吡咯烷基, 哌啶基氧杂环丁烷基, 呋喃基, 四氢呋喃基, 吡喃基, 四氢吡喃基, 氧杂环庚烷基或二噁烷基, 或者当其为芳香性时可以是噁唑基, 异噁唑基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 吡唑基, 咪唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 吲哚基, 吲唑基, 吡啶酮基或苯并噻吩基。杂芳基也可以是喹啉基, 喹喔啉基, 二氮杂萘基, 异喹啉基或噻唑基。

[0071] 术语“C₁₋₆ 烷基 -C₃₋₆ 杂环烷基 C₁₋₆ 烷氧基”可包括但不限于甲基 - 咪唑基甲氧基或乙基 - 吡咯烷基甲氧基。

[0072] 术语“卤代”或“卤素”意指氟, 氯, 溴和碘。

[0073] 在本说明书中, 除非另外说明, 术语“卤代烷基”意指被一或多个上述卤原子取代的如上定义的烷基。术语“C₁₋₆ 卤代烷基”可包括但不限于氟甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 氯甲基, 二氯甲基, 三氯甲基或氟氯甲基。

[0074] 术语“卤代 C₁₋₃ 烷氧基”可包括但不限于氟甲氧基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 氟乙氧基, 二氟乙氧基, 二氟丙氧基或三氟丙氧基。

[0075] 为了避免疑问, 卤代丙氧基取代基中的丙氧基可以是氟取代的正丙氧基或异丙氧基, 因而氟可以位于丙氧基碳链的任何位置, 例如实施例 19 中的末端被三氟取代的正丙氧基, 或者实施例 27 中的丙氧基取代基两端各被一个氟取代的异丙氧基。

[0076] 术语“羟基烷基”意指被一或多个羟基取代的如上定义的烷基, 术语“C₃₋₆ 羟基烷基”可包括但不限于羟基甲基, 羟基乙基, 羟基丙基, 二羟基丙基, 羟基丁基, 二羟基丁基或羟基戊基。

[0077] 术语“胺”或“氨基”意指通式 -NRR' 的基团, 其中 R 和 R' 独立地选自氢或烷基。

[0078] 在本说明书中,除非另外说明,术语“烷基氨基”意指具有一或两个连接在氮原子上的如上定义的烷基的取代基。术语“C₁₋₃ 烷基氨基”可包括但不限于甲氨基、二甲氨基。

[0079] 术语“卤代 C₁₋₃ 烷基氨基”可包括但不限于三氟丙基氨基。

[0080] 为了避免疑问,基团“烷基氨基甲酰基”包括由可以是直链或支链的碳链取代的氨基甲酰基,并且包括所述烷基的所有异构体,如实施例 111 中的异戊基或者实施例 112 中的异丁基,实施例 186 中的异丙氧基和正丙基。

[0081] 为了避免疑问,被基团 C₁₋₆ 卤代烷基磺酰氧基取代的 R₂ 包括如实施例 3 中的三氟甲基磺酰氧基。

[0082] 应当理解,在整个说明书中,可以选择本发明的化合物环上的取代基的数目和性质,以避免空间上不合乎需要的组合。

[0083] 本发明涉及的另一实施方案及选自下列的化合物或其药学上可接受的盐:

[0084] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;

[0085] 4-丁氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]苯甲酰胺;

[0086] 三氟甲磺酸 4-[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氨基甲酰基}苯基酯;

[0087] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;

[0088] N-[(3S)-5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;

[0089] N-[(2R)-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;

[0090] 三氟甲磺酸 4-[(2R)-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氨基甲酰基}苯基酯;

[0091] 5-甲基-N-[(2R)-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[0092] N-[(2R)-8-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;

[0093] N-[(2R)-8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺;

[0094] 三氟甲磺酸 4-[(2R)-8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氨基甲酰基}苯基酯;

[0095] N-[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺,

[0096] N-[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺,

[0097] 6-异丙氧基-N-[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺,

[0098] 6-(环戊基氧基)-N-[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺,

[0099] 2,4-二甲氧基-N-[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]苯甲酰胺;

- [0100] 5-甲基-2-苯基-N-[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；
- [0101] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺，
- [0102] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺，
- [0103] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，
- [0104] 6-(环戊基氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，
- [0105] 2,4-二甲氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]苯甲酰胺；
- [0106] 5-甲基-2-苯基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；
- [0107] 6-异丁氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，
- [0108] 6-乙氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，
- [0109] 6-(2,2-二氟乙氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，
- [0110] 6-[2-氟-1-(氟甲基)乙氧基]-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，
- [0111] 2-(环戊基氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]嘧啶-5-甲酰胺；
- [0112] 6-(环丁基氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，
- [0113] 6-(环丙基甲氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，
- [0114] N-[(2R)-8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-异丙氧基烟酰胺，
- [0115] 6-(2,2-二氟乙氧基)-N-[(2R)-8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺，
- [0116] 2-(环戊基氧基)-N-[(2R)-8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]嘧啶-5-甲酰胺，及
- [0117] 6-(丁基磺酰基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，
- [0118] 6-氯-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，
- [0119] 2-异丙氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]嘧啶-5-甲酰胺；
- [0120] 5-甲氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡嗪-2-甲酰胺；
- [0121] 5-异丙氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡嗪-2-甲

酰胺；

[0122] N-[(2R)-8-(3-氟吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-异丙氧基烟酰胺，

[0123] N-[(2R)-8-(3-氟吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺，

[0124] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]喹啉-2-甲酰胺；

[0125] 5-异丙氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0126] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-5-(3,3,3-三氟丙氧基)吡嗪-2-甲酰胺；

[0127] 5-甲氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0128] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-1,8-二氮杂萘-2-甲酰胺；

[0129] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-1,5-二氮杂萘-2-甲酰胺；

[0130] 2-甲基-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺；

[0131] N-[(3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-5-(3,3,3-三氟丙氧基)吡嗪-2-甲酰胺；

[0132] 5-甲氧基-N-[(3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0133] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，

[0134] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺，

[0135] 2-异丁基-5-甲基-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0136] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(咪啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，

[0137] N-[(3S)-5-(咪啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺，

[0138] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基咪啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，

[0139] N-[(3S)-5-(2-甲氧基咪啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺，

[0140] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺，

[0141] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，

[0142] N-[(3S)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺，

- [0143] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,
- [0144] N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺,
- [0145] N-[(3S)-5-(2-氟吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-异丙氧基烟酰胺,
- [0146] N-[(3S)-5-(2-氟吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺,
- [0147] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]喹啉-2-甲酰胺;
- [0148] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]喹啉-2-甲酰胺;
- [0149] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(3-甲基吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,
- [0150] N-[(3S)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-异丙氧基烟酰胺,
- [0151] N-[(3S)-5-(3-甲基吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺,
- [0152] N-[(3S)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺,
- [0153] 6-(2,4-二甲氧基苯基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,
- [0154] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,
- [0155] N-[(3S)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺,
- [0156] 6-异丙氧基-N-[(2S)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺,
- [0157] N-[(2R)-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-异丙氧基烟酰胺,
- [0158] N-[(2R)-8-(哒嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺,
- [0159] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,
- [0160] N-[(3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺,
- [0161] 6-异丙氧基-N-[(2R)-8-(哒嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺,
- [0162] N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺;
- [0163] N-[(3S)-5-(哒嗪-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺,
- [0164] N-[(3S)-5-(哒嗪-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)

烟酰胺，

[0165] 6-异丙氧基-N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺，

[0166] 5-甲氧基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡嗪-2-甲酰胺；

[0167] N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺，

[0168] N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺，

[0169] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺，

[0170] N-[(2R)-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺，

[0171] N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺，

[0172] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-甲酰胺；

[0173] N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-甲酰胺；

[0174] N-[(3S)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺，

[0175] 2-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-4-甲基嘧啶-5-甲酰胺；

[0176] N-[(3S)-5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺，

[0177] 6-(环丁基氧基)-N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，

[0178] N-[(3S)-5-(2-乙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺，

[0179] N-[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3-氟丙氧基)烟酰胺，

[0180] N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺，

[0181] N-[(3S)-5-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺，

[0182] N-[(3S)-5-(6-甲基吡嗪-2-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺，

[0183] 6-(3-氟丙氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，

- [0184] 6-(3-氟丙氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,
- [0185] N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺,
- [0186] 2-异丙氧基-N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]异烟酰胺,
- [0187] 2-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]异烟酰胺,
- [0188] 6-(环丁基氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,
- [0189] 6-(环丁基氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,
- [0190] 2-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]异烟酰胺,
- [0191] N-[(3S)-5-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3-氟丙氧基)烟酰胺,
- [0192] N-[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺,
- [0193] N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²,N²-二丙基吡啶-2,5-二甲酰胺,
- [0194] N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(3-甲基丁基)吡啶-2,5-二甲酰胺,
- [0195] N²-异丁基-N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-甲基吡啶-2,5-二甲酰胺,
- [0196] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(吡咯烷-1-基羰基)烟酰胺,
- [0197] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)烟酰胺,
- [0198] 6-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,
- [0199] 6-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基]-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,
- [0200] 6-(环戊基磺酰基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,
- [0201] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(吡啶-2-基甲氧基)烟酰胺,
- [0202] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(吡啶-3-基甲氧基)烟酰胺,
- [0203] 6-(吡嗪-2-基甲氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]

烟酰胺，

[0204] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)烟酰胺，

[0205] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)烟酰胺，

[0206] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)烟酰胺，

[0207] 6-(丁-2-炔-1-基氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，

[0208] N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺，

[0209] 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，

[0210] 6-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，

[0211] 6-{[(2R)-2-甲氧基丙基]氧基}-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，

[0212] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺，

[0213] N⁵-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2,5-二甲酰胺，

[0214] N⁵-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二甲酰胺，

[0215] N⁵-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺，

[0216] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰胺；

[0217] N-[(3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺，

[0218] N-[(3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酰胺，

[0219] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酰胺，

[0220] 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，

[0221] 2-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0222] 6-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺，

[0223] 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,

[0224] 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,

[0225] 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3S)-5-(3-甲基吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,

[0226] N-[(3S)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2-甲氧基乙氧基)烟酰胺,

[0227] N-[(2R)-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(2-甲氧基乙氧基)烟酰胺,

[0228] N-[(2R)-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺,

[0229] N-[(2R)-8-(哒嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酰胺,

[0230] N-[(2R)-8-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-2-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)嘧啶-5-甲酰胺;

[0231] 1-丁基-N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰胺;

[0232] N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-(四氢呋喃-3-基氧基)嘧啶-5-甲酰胺;

[0233] 1-丁基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰胺;

[0234] N-[(3S)-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酰胺,

[0235] 1-丁基-N-[(3S)-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰胺;

[0236] N-[(3S)-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)嘧啶-5-甲酰胺;

[0237] N-[(2S)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺,

[0238] N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺,

[0239] N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺,

[0240] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酰胺,

[0241] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢呋喃-3-基氧基)烟酰胺,

[0242] N-[(2R)-8-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢呋喃-3-基

氧基)烟酰胺,

[0243] N-[(2R)-8-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酰胺,

[0244] N-[(2R)-8-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)烟酰胺,

[0245] N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺,

[0246] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺,

[0247] 6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-N-[(2R)-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺,

[0248] 6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,

[0249] 6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,

[0250] N⁵-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-N²-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0251] 6-(丁-2-炔-1-基氧基)-N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺,

[0252] N-[(3S)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺,

[0253] N²-(4,4-二氟环己基)-N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0254] N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(4,4,4-三氟丁基)吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0255] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]异烟酰胺,

[0256] N²-甲基-N⁵-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0257] N⁵-[(3S)-5-(2-乙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0258] N-[(3S)-5-[6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基]-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺,

[0259] N-[(3S)-5-(6-氰基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺,

[0260] N-[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺,

[0261] N-[(3S)-5-(2-乙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺,

[0262] N^5 -[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]- N^2 -(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0263] N -[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺,

[0264] 6-(环戊基磺酰基)- N -[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,

[0265] N -[(3S)-5-(6-甲基吡嗪-2-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺,

[0266] N^5 -[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]- N^2 -(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0267] 6-(2-异丙氧基乙氧基)- N -[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,

[0268] 6-(2-异丙氧基乙氧基)- N -[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,

[0269] N^2 -(3-异丙氧基丙基)- N^5 -[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0270] N^2 -(3-异丙氧基丙基)- N^5 -[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0271] N^5 -[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]- N^2 -(4,4,4-三氟丁基)吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0272] N -[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺,

[0273] N -[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]异烟酰胺,

[0274] N^5 -[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]- N^2 -甲基- N^2 -(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0275] N^5 -[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]- N^2 -甲基- N^2 -(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0276] N -[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]烟酰胺,

[0277] N -[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]烟酰胺,

[0278] N -[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺;

[0279] N^5 -[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]- N^2 -甲基- N^2 -(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0280] N^5 -[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]- N^2 -(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0281] N^5 -[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]- N^2 -甲

基-N²-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺,

[0282] N-[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-氧代-1-(3,3,3-三氟丙基)-1,2-二氢吡啶-4-甲酰胺;

[0283] N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺;

[0284] N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺;

[0285] N-[(3S)-5-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺,

[0286] N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]烟酰胺,

[0287] 2-甲氧基-N,N-二甲基-5-[(3S)-3-({[6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]烟酰胺,

[0288] 5-[(3S)-3-{{[6-异丙氧基吡啶-3-基]羰基}氨基}-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺,

[0289] 2-甲氧基-N-甲基-5-[(3S)-3-({[6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]烟酰胺,

[0290] 5-[(3S)-3-{{[6-异丙氧基吡啶-3-基]羰基}氨基}-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N,N-二甲基烟酰胺,

[0291] 2-甲氧基-N,N-二甲基-5-[(3S)-3-({[6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]烟酰胺,

[0292] N,N-二甲基-5-[(3S)-3-({[6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]吡啶-3-基]羰基}氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]嘧啶-2-甲酰胺;

[0293] N-[(3S)-5-[6-(羟甲基)吡啶-3-基]-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺,

[0294] 6-(3-氟丙氧基)-N-[(3S)-5-[6-(羟甲基)吡啶-3-基]-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺,

[0295] N-[(3S)-5-[6-(羟甲基)吡啶-3-基]-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺,及

[0296] N-[(3S)-5-[5-(羟甲基)吡嗪-2-基]-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺。

[0297] 为了避免疑问,本发明涉及上述具体化合物中任何一个化合物。

[0298] 本发明涉及上文所定义的式 I 或 Ia 的化合物及其药学上可接受的盐。用于药物组合物的盐可以是药学上可接受的盐,但是其它的盐可用于制备式 I 或 Ia 的化合物。

[0299] 本发明的化合物的适宜的药学上可接受的盐为,例如,酸加成盐,例如与无机酸或有机酸的盐。另外,本发明的化合物的适宜的药学上可接受的盐为碱金属盐,碱土金属盐或与有机碱的盐。

[0300] 其它的药学上可接受的盐及这些盐的制法可参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences(18th Edition, Mack Publishing Co.)。

[0301] 本发明的化合物也可以溶剂化物、溶剂化水合物或共结晶形式存在。

[0302] 本发明的化合物可存在互变异构。所有互变异构形式及其混合物均包括在本发明的范围之内。

[0303] 本发明的化合物也可以包含一或多个非对称碳原子，因而可以存在光学异构体和/或非对映异构体。非对映异构体可利用常规方法如色谱或分级结晶分离。各种立体异构体可用常规方法如分级结晶或 HPLC 法，通过分离化合物的外消旋或其它混合物进行分离。作为选择，所需光学异构体可通过适当的光活性原料在不导致外消旋化或差向异构化的条件下反应来制备，或者通过衍生作用来制备，例如采用纯手性酸，接着通过常规方法（如 HPLC 硅胶色谱）分离非对映体的酯。所有立体异构体均包括在本发明范围之内。

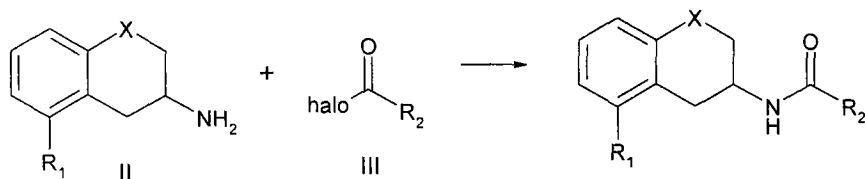
[0304] 本发明的化合物已经借助于计算机软件 (ACDLabs 8.0 或 9.0/Name (IUPAC)) 命名。

[0305] 方法

[0306] 本发明的另一目的涉及制备通式 I 或 Ia 的化合物及其盐的方法 (a), (b), (c), (d) 或 (e)。

[0307] (a) 用酰化试剂对式 II 化合物进行酰化，所述的酰化试剂的例子如式 III 的化合物，其中卤素为氟、氯或溴， R_1 、 R_2 和 X 如式 I 或 Ia 中所定义的。

[0308]

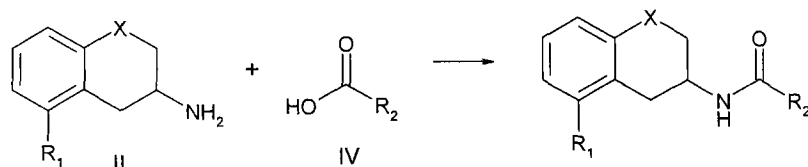


[0309] 其中 halo 为卤素

[0310] 该反应可以利用适宜的酰化试剂如酰氯在适宜的溶剂如二氯甲烷、氯仿、甲苯或乙腈中于 -20°C 至回流的温度进行。优选该反应在碱存在下进行。适宜的碱可以是有机胺碱如吡啶，2,6-二甲基吡啶，三甲基吡啶，三乙胺，吗啉，N-甲基吗啉，二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯或四甲基胍，也可以是碱金属或碱土金属碳酸盐或氢氧化物如碳酸钠，碳酸钾，碳酸钙，氢氧化钠或氢氧化钾。4-二甲氨基吡啶的存在可有助于该反应。

[0311] (b) 用适宜的羧酸 IV 对式 II 的化合物进行酰化，其中 R_1 、 R_2 和 X 如式 I 或 Ia 中所定义的。

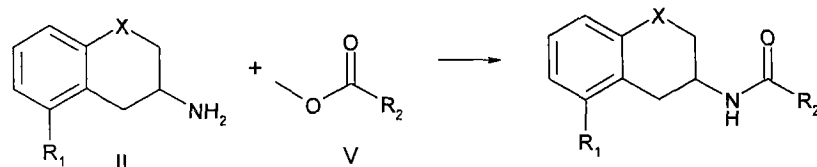
[0312]



[0313] 转换可利用适宜的活化试剂如 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐或 N,N'-羰基二咪唑与适宜的碱如三乙胺或二异丙基乙基胺进行。该反应可在适宜的溶剂如二甲基甲酰胺、乙腈或二氯甲烷中于 -20°C 至回流的温度进行。

[0314] (c) 用适宜的羧酸酯 V 对式 II 的化合物进行酰化，其中 R_1 、 R_2 和 X 如式 I 或 Ia 中所定义的。

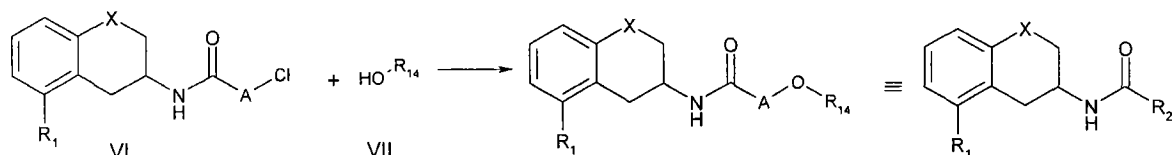
[0315]



[0316] 该转换可利用适宜的活化试剂如三甲基铝在适宜的溶剂如甲苯、二氯甲烷或二氯乙烷中于 0 ~ 80°C 进行。

[0317] d) 对式 VI 的氯化杂环进行烷氧基化 (其中 A 为嘧啶或吡嗪环), 采用适宜的醇 VII, 在强碱存在下, 其中 R_1 、 R_2 、 R_{14} 和 X 如式 I 或 Ia 中所定义的。

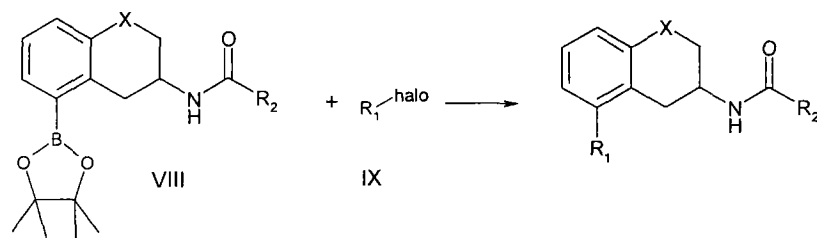
[0318]



[0319] 该转换可利用适宜的强碱如叔丁醇钾或氢化钠在适宜的极性非质子溶剂如四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺中于 0 ~ 65°C 进行。

[0320] e) 对色满硼酸酯或四氢萘硼酸酯 VIII 进行芳基化, 采用适宜的卤代吡啶、卤代嘧啶或卤代吡嗪 IX, 其中卤素为溴或氯 (Suzuki 交叉偶联反应), 其中 R_1 、 R_2 和 X 如式 I 或 Ia 中所定义的。

[0321]



[0322] 该转换可利用适宜的钯催化剂如 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷络合物或 [1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) 和无机碱如碳酸钾或磷酸钾进行。该反应可以在适宜的溶剂如异丙醇或二噁烷 (该溶剂中可含水) 中, 在 80 ~ 150°C 的温度, 且任选在微波合成器中进行。

[0323] 官能团的保护和脱保护可发生在上述任何反应步骤之前或之后。

[0324] 可依照本领域技术人员公知的技术的和下文描述的技术脱除保护基。

[0325] 保护基的使用详细叙述在“Protective Groups in Organic Chemistry”, edited by J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) 和“Protective Groups in Organic Synthesis”, 3rd edition, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience (1999) 中。

[0326] 本领域技术人员应该理解的是, 为了以供选的以及有时更方便的方式获得本发明化合物, 本申请提及的单独方法步骤可以以不同的顺序进行, 和 / 或单独的反应可在总途径的不同阶段进行 (即可将取代基添加到与上文具体反应有关的不同中间体中, 和 / 或在所述中间体上进行化学转换)。这尤其取决于各种因素, 例如具体底物中存在的其他官能团的性质、关键中间体的可得性、要采取的保护基策略 (如果有)。显然地, 所涉及的化学反应类型将影响用于所述合成步骤的试剂的选择、所用保护团的需要和类型, 以及完成合成的

顺序。

[0327] 本领域技术人员还应该理解的是,尽管式 I 化合物的某些保护的衍生物(可在最终脱保护阶段前制备)可能不具有所述的药理学活性,但它们可通过肠胃外或口服给药,然后在体内经代谢形成具有药理学活性的本发明化合物。因此 这种衍生物可称为“前药”。此外,某些式 I 化合物可充当其他式 I 化合物的前药。

[0328] 所有的式 I 化合物的前药都包括在本发明的范围内。

[0329] 中间体

[0330] 本发明的进一步实施方案涉及选自下列的化合物:

[0331] 三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯,

[0332] (3S)-N,N-二苄基-5-(吡啶-4-基)色满-3-胺,

[0333] (3S)-5-(吡啶-4-基)色满-3-胺,

[0334] (2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,

[0335] (3S)-N,N-二苄基-5-(吡啶-3-基)色满-3-胺,

[0336] (3S)-5-(吡啶-3-基)色满-3-胺,

[0337] (3S)-N,N-二苄基-5-(吡啶-2-基)色满-3-胺,

[0338] (3S)-5-(吡啶-2-基)色满-3-胺,

[0339] (2R)-N,N-二苄基-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,

[0340] (2R)-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,

[0341] (2R)-N,N-二苄基-8-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,

[0342] (2R)-8-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,

[0343] (2R)-8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,

[0344] (3S)-N,N-二苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺,

[0345] (3S)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺,

[0346] [(7R)-7-(二苄基氨基)-5,6,7,8-四氢萘-1-基]硼酸,

[0347] (2R)-N,N-二苄基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,

[0348] (3S)-N,N-二苄基-5-(2-氟吡啶-4-基)色满-3-胺,

[0349] (3S)-5-(2-氟吡啶-4-基)色满-3-胺,

[0350] (3S)-N,N-二苄基-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)色满-3-胺,

[0351] (3S)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)色满-3-胺,

[0352] (3S)-N,N-二苄基-5-(3-甲基吡啶-4-基)色满-3-胺,

[0353] (3S)-5-(3-甲基吡啶-4-基)色满-3-胺,

[0354] (3S)-N,N-二苄基-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺,

[0355] (3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺,

[0356] (3S)-N,N-二苄基-5-(6-氟吡啶-3-基)色满-3-胺,

[0357] (3S)-5-(6-氟吡啶-3-基)色满-3-胺,

[0358] {5-[(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]吡啶-2-基} 甲醇,

[0359] {5-[(3S)-3-氨基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]吡啶-2-基} 甲醇,

- [0360] (3S)-N,N-二苄基-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺,
[0361] (3S)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺,
[0362] (3S)-N,N-二苄基-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺,
[0363] (3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺,
[0364] (3S)-N,N-二苄基-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)色满-3-胺,
[0365] (3S)-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)色满-3-胺,
[0366] 5-溴-2-甲氧基-N,N-二甲基烟酰胺,
[0367] 5-[(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N,N-二甲基烟酰胺,
[0368] 5-[(3S)-3-氨基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N,N-二甲基烟酰胺,
[0369] 5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺,
[0370] 5-[(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺,
[0371] 5-[(3S)-3-氨基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺,
[0372] (3S)-N,N-二苄基-5-(嘧啶-5-基)色满-3-胺,
[0373] (3S)-5-(嘧啶-5-基)色满-3-胺,
[0374] (3S)-N,N-二苄基-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)色满-3-胺,
[0375] (3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)色满-3-胺,
[0376] (3S)-N,N-二苄基-5-(2-甲基嘧啶-5-基)色满-3-胺,
[0377] (3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)色满-3-胺,
[0378] (3S)-N,N-二苄基-5-(2-乙基嘧啶-5-基)色满-3-胺,
[0379] (3S)-5-(2-乙基嘧啶-5-基)色满-3-胺,
[0380] (3S)-N,N-二苄基-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)色满-3-胺,
[0381] (3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)色满-3-胺,
[0382] (3S)-N,N-二苄基-5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)色满-3-胺,
[0383] (3S)-5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)色满-3-胺,
[0384] 5-[(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-N,N-二甲基嘧啶-2-甲酰胺;
[0385] 5-[(3S)-3-氨基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-N,N-二甲基嘧啶-2-甲酰胺;
[0386] (3S)-N,N-二苄基-5-(哒嗪-4-基)色满-3-胺,
[0387] (3S)-5-(哒嗪-4-基)色满-3-胺,
[0388] (3S)-N,N-二苄基-5-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)色满-3-胺,
[0389] (3S)-5-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)色满-3-胺,
[0390] (3S)-N,N-二苄基-5-(6-甲基吡嗪-2-基)色满-3-胺,
[0391] (3S)-5-(6-甲基吡嗪-2-基)色满-3-胺,
[0392] (3S)-N,N-二苄基-5-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)色满-3-胺,
[0393] (3S)-5-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)色满-3-胺,
[0394] (3S)-N,N-二苄基-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)色满-3-胺,
[0395] (3S)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)色满-3-胺,

- [0396] (2R)-8-(3-氟吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,
[0397] (2R)-N,N-二苄基-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,
[0398] (2R)-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,
[0399] (2R)-N,N-二苄基-8-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,
[0400] (2R)-8-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,
[0401] (2R)-N,N-二苄基-8-(哒嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,
[0402] (2R)-8-(哒嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,
[0403] (2S)-N,N-二苄基-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,
[0404] (2S)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,
[0405] (2R)-N,N-二苄基-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,
[0406] (2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,
[0407] (2R)-N,N-二苄基-8-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,
[0408] (2R)-8-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺,
[0409] (5-氯吡嗪-2-基) 甲醇,
[0410] 6-(3,3,3-三氟丙氧基) 烟酸,
[0411] 6-(丁基硫基) 烟酸,
[0412] 6-(丁基磺酰基) 烟酸甲酯,
[0413] 6-异丁氧基烟酸,
[0414] 6-(2,2-二氟乙氧基) 烟酸,
[0415] 6-[2-氟-1-(氟甲基)乙氧基] 烟酸,
[0416] 2-(环戊基氧基) 嘧啶-5-羧酸,
[0417] 6-(环丁基氧基) 烟酸,
[0418] 6-(环丙基甲氧基) 烟酸,
[0419] 2-异丙氧基嘧啶-5-羧酸,
[0420] 6-(3-氟丙氧基) 烟酸,
[0421] 5-(3,3,3-三氟丙氧基) 吡嗪-2-羧酸,
[0422] 6-(二丙基氨基甲酰基) 烟酸,
[0423] 6-[(3-甲基丁基)氨基甲酰基] 烟酸,
[0424] 6-[异丁基(甲基)氨基甲酰基] 烟酸,
[0425] 6-[(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酰基] 烟酸甲酯,
[0426] 6-[(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酰基] 烟酸,
[0427] 6-[甲基(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酰基] 烟酸,
[0428] 6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基] 烟酸甲酯,
[0429] 6-[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基] 烟酸甲酯,
[0430] 6-[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基] 烟酸,
[0431] 6-[(4,4-二氟环己基)氨基甲酰基] 烟酸,
[0432] 6-[(4,4,4-三氟丁基)氨基甲酰基] 烟酸,
[0433] 6-(1,3-噻唑-2-基甲氧基) 烟酸,
[0434] 6-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基] 烟酸,

- [0435] 6-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基]烟酸,
- [0436] 6-(吡啶-2-基甲氧基)烟酸,
- [0437] 6-(吡啶-3-基甲氧基)烟酸,
- [0438] 6-(吡嗪-2-基甲氧基)烟酸,
- [0439] 6-(环戊基磺酰基)烟酸,
- [0440] 6-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)烟酸,
- [0441] 6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)烟酸,
- [0442] 6-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)烟酸,
- [0443] 6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酸,
- [0444] 6-(四氢呋喃-3-基氧基)烟酸,
- [0445] 6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)烟酸,
- [0446] 6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)烟酸,
- [0447] 6-[[(2S)-2-甲氧基丙基]氧基]烟酸,
- [0448] 6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酸,
- [0449] 6-(2-异丙氧基乙氧基)烟酸,
- [0450] 5-溴-N-(3,3,3-三氟丙基)嘧啶-2-胺,
- [0451] 2-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]嘧啶-5-羧酸,
- [0452] 6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]烟酸,
- [0453] 2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]异烟酸,
- [0454] 1-丁基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸,
- [0455] 2-氧代-1-(3,3,3-三氟丙基)-1,2-二氢吡啶-4-羧酸,
- [0456] 2-异丁基-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯,
- [0457] 2-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯,及
- [0458] 6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基甲酰基)烟酸甲酯。
- [0459] 另一实施方案涉及这些化合物作为本发明的化合物的制备中的中间体的用途。
- [0460] 医药用途

[0461] 本发明化合物表现出电压门控式钠通道抑制活性,尤其是 Nav1.7 阻断活性,例如在下文所述的试验中所阐明的。

[0462] 本发明涉及抑制任何钠通道的式 I 或 Ia 化合物。

[0463] 通过药理学或遗传学工具对电压门控式钠通道的调节,指出了不同的电压门控式钠通道在一些疾病模型中的重要作用。已通过高级分子生物学技术消除 Nav1.7 在表达 Nav1.8 的 DRG 神经元中的功能性表达,产生了一种小鼠系 (Proceedings of the National Academy of Sciences USA (2004) 101 (34) 12706-12711)。在一些疼痛行为模型中,此小鼠系表现出大幅降低了的疼痛响应。同样地,在野生型小鼠的初级传入 (primary afferents) 中由疱疹载体介导的 Nav1.7 的敲除,导致炎性痛觉过敏的降低 (Human Gene Therapy (2005) 16 (2) 271-277)。

[0464] NaV 通道的拮抗剂已显示用于治疗各种病症,包括急性和慢性伤害性疼痛、内脏疼痛、炎性疼痛、中枢和外周神经性疼痛。更具体地,NaV 活性调节剂目前作为以下药物使用或进行临床试验,所述药物如麻醉药,包括局部麻醉药 (Pain (2000) 87 (1) 7-17)、

神经性疼痛缓解剂 (European Journal of Pain(2002)6(Supplement 1)61-68)、急性疼痛缓解剂 (The Cochrane Database of Systematic Reviews(2005)3)、慢性疼痛缓解剂 (Pharmacotherapy(2001)21(9)1070-1081)、炎性疼痛缓解剂 (Proceedings of the National Academy of Sciences USA(1999)96(14)7645-7649)、头痛缓解剂 (Headache(2001)41(Supplement 1)S25-S32)。

[0465] 因而预期本发明的化合物可用于预防和治疗电压选通的钠通道影响或促进的病症,特别是疼痛,如急性和慢性疼痛病症包括但不限于广泛的疼痛,局部疼痛,伤害性疼痛,炎性疼痛,中枢性疼痛,中枢和外周神经性疼痛 (central and peripheral neuropathic pain),中枢和外周神经原性疼痛 (central and peripheral neurogenic pain),中枢和外周神经疼痛 (central and peripheral neuralgia),腰背痛 (low back pain),术后痛 (postoperative pain),内脏疼痛 (visceral pain),骨盆痛 (pelvic pain),异常性疼痛 (allodynia),痛性感觉缺失 (anesthesia dolorosa),灼痛 (causalgia),触物感痛 (dysesthesia),纤维肌痛 (fibromyalgia),痛觉增敏 (hyperalgesia),感觉过敏 (hyperesthesia),痛觉过敏 (hyperpathia),缺血性疼痛 (ischemic pain),坐骨神经性疼痛 (sciatic pain),与膀胱炎有关的疼痛 (pain associated with cystitis),包括但不限于间质性膀胱炎 (interstitial cystitis),与多发性硬化症有关的疼痛 (pain associated with multiple sclerosis),与关节炎有关的疼痛 (pain associated with arthritis),与骨关节炎有关的疼痛 (pain associated with osteoarthritis),与类风湿性关节炎有关的疼痛 (pain associated with rheumatoid arthritis) 和与癌症有关的疼痛 (pain associated with cancer)。

[0466] 本发明的化合物可以治疗的其它适应症包括但不限于偏头痛,搔痒症,纤维肌痛,耳鸣和癫痫症。

[0467] 本发明的化合物可单独给药,也可以与其它化合物特别是治疗活性化合物组合给药。

[0468] 本发明的化合物可以例如与一种或多种下列治疗活性化合物组合:

[0469] 质子泵抑制剂,如奥美拉唑,兰索拉唑,雷贝拉唑,泰妥拉唑,泮托拉唑,艾美拉唑,瑞伐拉赞或 sorprazan。

[0470] 因此,本发明地一个实施方式涉及这样的组合,其中式 I 或 Ia 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或体内可水解的酯、溶剂化物、水合溶剂化物、水合物或共结晶,或包含式 I 或 Ia 化合物的药物组合物或制剂与选自下述的另一种或多种药物活性化合物并存 (concurrently)、同时 (simultaneously)、连续 (sequentially) 或分开地给药:

[0471] (i) 抗抑郁药,例如阿戈美拉汀 (agomelatine)、阿米替林 (amitriptyline)、阿莫沙平 (amoxapine)、丁氨苯丙酮 (bupropion)、西酞普兰 (citalopram)、氯米帕明 (clomipramine)、地昔帕明 (desipramine)、多塞平 (doxepin)、度洛西汀 (duloxetine)、白忧解 (elzasonan)、依他普仑 (escitalopram)、氟伏沙明 (fluvoxamine)、氟西汀 (fluoxetine)、吉哌隆 (gepirone)、丙米嗪 (imipramine)、伊沙匹隆 (ipsapirone)、马普替林 (maprotiline)、去甲替林 (nortriptyline)、萘法唑酮 (nefazodone)、帕罗西汀 (paroxetine)、苯乙肼 (phenelzine)、普罗替林 (protriptyline)、ramelteon、瑞波西汀 (reboxetine)、罗巴佐坦 (robalzotan)、舍曲林 (sertraline)、西布曲明 (sibutramine)、

thionisoxetine、反苯环丙胺 (tranylcypropane)、曲唑酮 (trazodone)、曲米帕明 (trimipramine)、文拉法辛 (venlafaxine) 和这些药物的等同物及一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物。

[0472] (ii) 非典型抗精神病药物, 包括例如喹硫平及其一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物;

[0473] (iii) 抗精神病药物, 包括例如氨磺必利 (amisulpride)、阿立哌唑 (aripiprazole)、阿莫沙平 (asenapine)、benzisoxidil、bifeprunox、卡马西平 (carbamazepine)、氯氮平 (clozapine)、氯丙嗪 (chlorpromazine)、debenzapine、双丙戊酸钠 (divalproex)、度洛西汀 (duloxetine)、艾司佐匹克隆 (eszopiclone)、氟哌啶醇 (haloperidol)、伊潘立酮 (iloperidone)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、洛沙平 (loxapine)、美索达嗪 (mesoridazine)、奥氮平 (olanzapine)、paliperidone、哌拉平 (perlapine)、奋乃静 (perphenazine)、吩噻嗪 (phenothiazine)、苯基丁基哌啶 (phenylbutylpiperidine)、匹莫齐特 (pimozide)、丙氯拉嗪 (prochlorperazine)、利培酮 (risperidone)、舍吲哚 (sertindole)、舒必利 (sulpiride)、舒普罗酮 (suproclone)、舒立克隆 (suriclone)、硫利达嗪 (thioridazine)、三氟拉嗪 (trifluoperazine)、曲美托嗪 (trimetozine)、丙戊酸盐 (valproate)、丙戊酸 (valproic acid)、佐匹克隆 (zopiclone)、佐替平 (zotepine)、齐拉西酮 (ziprasidone) 和这些药物的等同物及一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物。

[0474] (iv) 抗焦虑药, 包括例如阿奈螺酮 (alnespirone)、阿扎哌隆 (azapirone)、苯并二氮䓬 (benzodiazepine)、巴比妥 (barbiturate), 例如阿地唑仑 (adinazolam)、阿普唑仑 (alprazolam)、半拉西洋 (balezepam)、苯他西洋 (bentazepam)、溴西洋 (bromazepam)、溴替唑仑 (brotizolam)、丁螺环酮 (buspirone)、氯硝西洋 (clonazepam)、氯䓬酸钾 (clorazepate)、氯氮䓬 (chlordiazepoxide)、环丙西洋 (cyprazepam)、地西洋 (diazepam)、苯海拉明 (diphenhydramine)、艾司唑仑 (estazolam)、非诺班 (fenobam)、氟硝西洋 (flunitrazepam)、氟西洋 (flurazepam)、膦西洋 (fosazepam)、劳拉西洋 (lorazepam)、氯甲西洋 (lormetazepam)、甲丙氨酯 (meprobamate)、咪达唑仑 (midazolam)、硝西洋 (nitrazepam)、奥沙西洋 (oxazepam)、普拉西洋 (prazepam)、夸西洋 (quazepam)、瑞氯西洋 (reclazepam)、曲卡唑酯 (tracazolate)、曲匹西洋 (trepipam)、替马西洋 (temazepam)、三唑仑 (triazolam)、乌达西洋 (uldazepam)、唑拉西洋 (zolazepam) 和这些药物的等同物及一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物。

[0475] (v) 抗惊厥剂药, 包括例如卡马西平 (carbamazepine)、丙戊酸盐、拉莫三嗪 (lamotrigine)、加巴喷丁 (gabapentin) 和这些药物的等同物及一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物。

[0476] (vi) 阿尔茨海默病治疗剂, 包括例如多奈哌齐 (donepezil)、美金刚 (memantine)、他克林 (tacrine) 和这些药物的等同物及一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物。

[0477] (vii) 帕金森病治疗剂, 包括例如司来吉兰 (deprenyl)、左旋多巴 (L-dopa)、罗平尼咯 (Requip)、普拉克索 (Mirapex)、MAOB 抑制剂如 selegine 和雷沙吉兰 (rasagiline)、comP 抑制剂 (comP inhibitor) 如托卡朋 (Tasmar)、A-2 抑制剂 (A-2inhibitor)、多巴胺

再摄取抑制剂 (dopamine reuptake inhibitor)、NMDA 拮抗剂 (NMDA antagonist)、烟碱激动剂 (Nicotine agonist)、多巴胺激动剂 (Dopamine agonist)、神经元一氧化氮合酶抑制剂 (inhibitor of neuronal nitric oxide synthase) 和这些药物的等同物及一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物。

[0478] (viii) 偏头痛治疗剂, 包括例如阿莫曲坦 (almotriptan)、金刚烷胺 (amantadine)、溴隐亭 (bromocriptine)、布他比妥 (butalbital)、卡麦角林 (cabergoline)、氯醛比林 (dichloralphenazone)、依来曲普坦 (eletriptan)、夫罗曲普坦 (frovatriptan)、麦角乙脲 (lisuride)、那拉曲坦 (naratriptan)、培高利特 (pergolide)、普拉克索 (pramipexole)、利扎曲普坦 (rizatriptan)、罗匹尼罗 (ropinirole)、舒马普坦 (sumatriptan)、佐米曲坦 (zolmitriptan)、佐米曲普坦 (zomitriptan) 和这些药物的等同物及一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物。

[0479] (ix) 中风治疗剂, 包括例如阿昔单抗 (abciximab)、活化酶 (activase)、NXY-059、胞磷胆碱 (citicoline)、克罗奈汀 (crobenetine)、去氨普酶 (desmoteplase)、瑞匹洛坦 (repinotan)、曲索罗地 (traxoprodil) 和这些药物的等同物及一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物。

[0480] (x) 尿失禁治疗剂, 包括例如达非那新 (darafenacin)、黄酮哌酯 (falvoxate)、奥昔布宁 (oxybutynin)、丙哌维林 (propiverine)、罗巴佐坦 (robalzotan)、索非那新 (solifenacin)、托特罗定 (tolterodine) 和这些药物的等同物及一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物。

[0481] (xi) 神经性疼痛治疗剂, 包括例如加巴喷丁 (gabapentin)、利多卡因 (lidoderm)、吉美前列素 (pregablin) 和这些药物的等同物及一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物。

[0482] (xii) 伤害性疼痛治疗剂, 包括例如塞来考昔 (celecoxib)、艾托考昔 (etoricoxib)、罗美昔布 (lumiracoxib)、罗非考昔 (rofecoxib)、伐地考昔 (valdecoxib)、双氯芬酸 (diclofenac)、洛索洛芬 (loxoprofen)、萘普生 (naproxen)、对乙酰氨基酚 (paracetamol) 和这些药物的等同物及一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物。

[0483] (xiii) GABA_B 调节剂如巴氯芬 (baclofen), 及其等价物以及药物活性盐和代谢产物。

[0484] (xiv) 谷氨酸受体拮抗剂及其等价物以及药物活性盐和代谢产物。

[0485] (xv) 失眠治疗剂, 包括例如阿戈美拉汀、阿洛巴比妥 (allobarbital)、阿洛米酮 (alonimid)、异戊巴比妥 (amobarbital)、苯佐他明 (benzocetamine)、仲丁巴比妥 (butobarbital)、卡普脲 (capuride)、水合氯醛 (chloral)、氯哌啶酮 (cloperidone)、氯乙双酯 (clorethate)、环庚吡奎醇 (dexclamol)、乙氯维诺 (ethchlorvynol)、依托咪酯 (etomidate)、格鲁米特 (glutethimide)、哈拉西洋 (halazepam)、羟嗪 (hydroxyzine)、甲氯喹酮 (mecloqualone)、褪黑激素 (melatonin)、甲苯比妥 (mephobarbital)、甲喹酮 (methaqualone)、咪达氟 (midafur)、尼索氨酯 (nisobamate)、戊巴比妥 (pentobarbital)、苯巴比妥 (phenobarbital)、丙泊酚 (propofol)、ramelteon、咯来米特 (roletamid)、三氯福司 (triclofos)、司可巴比妥 (secobarbital)、扎来普隆 (zaleplon)、

唑吡坦 (zolpidem) 和这些药物的等同物及一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物。

[0486] (xvi) 情绪稳定剂, 包括例如卡马西平 (carbamazepine)、双丙戊酸钠 (divalproex)、加巴喷丁 (gabapentin)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、锂剂 (lithium)、奥氮平 (olanzapine)、喹硫平 (quetiapine)、丙戊酸盐 (valproate)、丙戊酸 (valproic acid)、维拉帕米 (verapamil) 和这些药物的等同物及一种或多种药物活性异构体及其一种或多种代谢物。

[0487] 这些组合产品使用在本申请所述剂量范围内的本发明化合物和在治疗活性的剂量范围和 / 或出版文献所述那样剂量内的一种或多种其它药物活性剂。

[0488] 本发明的一个实施方案涉及用于治疗如上定义的式 I 或 Ia 的化合物, 或者任意上述的具体化合物, 或其药学上可接受的盐, 或者为这些化合物而提及的任意的具体的盐。

[0489] 另一实施方案涉及如上定义的式 I 或 Ia 的化合物, 或者任意上述的具体化合物, 或其药学上可接受的盐, 或者为这些化合物而提及的任意的具体的盐, 在制备用于治疗疼痛的药物中的用途。

[0490] 在一个实施方案涉及如上定义的式 I 或 Ia 的化合物, 或者任意上述的具体化合物, 或其药学上可接受的盐, 或者为这些化合物而提及的任意的具体的盐, 在制备用于治疗急性或慢性伤害性疼痛、内脏疼痛、炎性疼痛和 / 或中枢或周围神经性疼痛的药物中的用途。

[0491] 一个实施方案涉及治疗患者疼痛, 或者急性或慢性伤害性疼痛、内脏疼痛、炎性疼痛和 / 或中枢或周围神经性疼痛的方法, 该患者患有所述疾病或者处于所述疾病的危险中, 该方法包括向患者给药治疗有效量如上定义的式 I 或 Ia 的化合物, 或者任意上述具体的化合物, 或其药学上可接受的盐, 或者为这些化合物而提及的任意的具体的盐, 或者包含所述化合物的药物组合物。

[0492] 治疗疼痛, 或者急性或慢性伤害性疼痛、内脏疼痛、炎性疼痛和 / 或中枢或周围神经性疼痛的药剂的活性成分包括如上定义的式 I 或 Ia 的化合物, 或者任意上述具体的化合物, 或其药学上可接受的盐, 或者为这些化合物而提及的任意的具体的盐, 或者包含所述化合物的药物组合物。

[0493] 药物组合物

[0494] 通常本发明化合物以包含呈游离碱或无毒性有机或无机酸加成盐形式的活性组分的药物制剂形式, 以药学上可接受的剂型, 通过如下方式给药: 口服、皮下、静脉内、动脉内、经皮、鼻内的、吸入, 或通过任何其他肠胃外途径给药。根据待治疗的疾病和患者, 组合物可以以不同剂量给药。

[0495] 一个实施方案涉及药物组合物, 其包含作为活性成分的治疗有效量的如上定义的式 I 或 Ia 的化合物, 以及一种或多种药学上可接受的稀释剂、赋形剂和 / 或惰性载体。

[0496] 另一实施方案涉及相应的药物组合物在疼痛或者急性或慢性伤害性疼痛、内脏疼痛、炎性疼痛和 / 或中枢或外周神经性疼痛的治疗中的用途。

[0497] 在对人的治疗中, 本发明化合物合适日剂量为: 口服给药时约 0.005 至 25.0 毫克 / 千克体重, 肠胃外给药时约 0.005 至 10.0 毫克 / 千克体重。在对人的治疗中, 本发明化合物日剂量范围的实例为: 口服给药时约 0.005 至 10.0 毫克 / 千克体重, 肠胃外给药时约

0.005 至 5.0 毫克 / 千克体重。

[0498] 与现有技术的已知化合物比较,本发明化合物还具有以下优点:更有效、毒性更小、活性范围更宽、更有利、更长效、产生更少的副作用、更容易吸收,或者它们可能具有其他有用的药理学性质。

[0499] 通过以下实施例对本发明进行说明。

实施例

[0500] 通用方法

[0501] 所用原料可从商业上得到,也可以根据文献方法制得。

[0502] 质谱在下列仪器之一上记录:

[0503] A)LC-MS 系统,由 Waters Alliance 2795 HPLC, Waters PDA 2996 二极管阵列检测器, Sedex 85 ELS 检测器和 ZQ 单四极质谱仪组成。质谱仪装有以正负离子模式工作的电喷雾离子源 (ES)。毛细管电压设为 3.2kV, 锥电压设为 30V。质谱仪以 0.3 秒的扫描时间扫描 m/z 100 ~ 700。二极管阵列检测器扫描 200 ~ 400nm。ELS 检测器的温度调整到 40°C, 压力设置为 1.9bar。分离在 X-Terra MS C8, 3.0mmx50mm, 3.5 μ m (Waters) 上进行, 其以 1ml/ 分钟的流速运行。采用线性梯度液, 始于 100% A (A : 10mM 乙酸铵于 5% 乙腈中, 或者 8mM 甲酸于 5% 乙腈中), 止于 100% B (B : 乙腈)。柱加热炉温度设置为 40°C。

[0504] B)LC-MS 系统, 由 Waters 样品管理器 2777C, Waters 1525 μ 二元泵, Waters 1500 柱加热炉, Waters ZQ 单四极质谱仪, Waters PDA 2996 二极管阵列检测器和 Sedex 85 ELS 检测器组成。质谱仪配有大气压化学电离 (APCI) 离子源, 其还装有大气压光电离 (APPI) 装置。质谱仪以正离子模式扫描, 并在 APCI 和 APPI 模式之间切换。质量范围设置为 m/z 120 ~ 800, 所用扫描时间为 0.3 秒。APPI 反射极和 APCI 电晕分别设置为 0.86kV 和 0.80 μ A。另外, 对于 APCI 和 APPI 模式, 去溶剂化温度 (300°C)、去溶剂化气体 (400L/Hr) 和锥体气体 (5L/Hr) 均恒定不变。分离采用 Gemini 色谱柱 C18, 3.0mmx50mm, 3 μ m, (Phenomenex) 进行, 其以 1ml/ 分钟的流速工作。使用线性梯度液, 始于 100% A (A : 10mM 乙酸铵于 5% 甲醇中), 止于 100% B (甲醇)。柱加热炉温度设置为 40°C。

[0505] C)LC-MS 系统, 由 Waters Alliance 2795 HPLC 和在 120°C 工作的 Waters Micromass ZQ 检测器组成。质谱仪装有以正离子或负离子模式工作的电喷雾离子源 (ESI)。质谱仪扫描 m/z 100 ~ 1000, 扫描时间为 0.3 秒。所用 LC 系统为 75% 的乙腈和 25% 的 0.1% 甲酸水溶液。

[0506] D)Agilent HP1100 系统, 由 G1322A 微真空脱气装置, G1312A 二元泵, G1367A 孔板自动取样器, G1316A 恒温色谱柱室, G1315C 二极管阵列检测器和 6120, G1978B 质谱仪。质谱仪配有以正离子和负离子模式工作的大气压化学电离 (APCI) 离子源。APCI 电晕设置为 5.0 μ A。毛细管电压设置为 2.0kV。另外, 去溶剂化温度为 350°C, 去溶剂化气体为 5L/min。质谱仪扫描 m/z 100 ~ 1000。所用色谱柱为 Gemini C18 3.0x50, 3 μ m (Phenomenex), 其以 1.0ml/ 分钟的流速运行。柱加热炉温度设置为 40°C。二极管阵列检测器扫描 200 ~ 400nm。由两或三部分组成的纯化方法: 第一, 应用 3 分钟的色谱柱洗涤 (该部分是任选的); 第二, 进行空白试验; 最后, 进行样品分析。样品和空白均使用线性梯度液, 始于 100% A (A : 10mM 乙酸铵于 5% 乙腈中), 3.0 分钟之后止于 95% B (B : 乙腈), 然后 95% B 1 分钟, 止于 4.0

分钟。积分自 0 至 4.0 分钟。自样品试验中减去空白试验,二者均得自于 220nm、254nm、290nm 波长下以正离子和负离子模式工作的质谱仪的色谱。

[0507] 制备性 HPLC 在下列系统之一上运行:

[0508] A) Waters FractionLynx 系统,其具有自动取样器和与之结合的自动馏分收集器 (Waters 2767),梯度液泵 (Waters 2525),色谱柱切换器 (Waters CF0) 和 PDA (Waters 2996)。色谱柱: XTerra® Prep MS C810 μm OBD™ 19x300mm 或者 XTerra® Prep MS C810 μm OBD™ 30x150mm,二者均具有保护柱 XTerra® Prep MS C810 μm 19x10mm 配套。LC- 分离使用自 100% A (95% 0.1M 乙酸铵于 MilliQ 水中和 5% 乙腈) 至 100% B (100% 乙腈) 的梯度液,流速为 20ml/ 分钟。PDA 扫描 210 ~ 350nm。UV 触发确定馏分收集。

[0509] B) 半制备性 Shimadzu LC-8A HPLC,其具有 Shimadzu SPD-10A 紫外可见检测器,该检测器装有 Waters Symmetry® 色谱柱 (C18, 5 μm , 100mmx19mm)。梯度液为乙腈 / 0.1% 三氟乙酸于 MilliQ 水中,通常自 35% 至 60% 乙腈运行 20 分钟。流速为 10mL/ 分钟。作为选择,可以使用另一种色谱柱: Atlantis C18 19x100mm, 5 μm 色谱柱。梯度液具有乙腈 / 0.1M 乙酸铵于 5% 乙腈 / MilliQ 水中,于 15 分钟自 0% 运行至 35-50% 乙腈。流速 15mL/min。

[0510] NMR 光谱在 Varian Mercury Plus 400NMR 光谱仪上记录,其在 400MHz 工作并装有 Varian 400ATB PFG 探针;或者在 Varian Unity+400 NMR 光谱仪上记录,对于质子其在 400MHz 工作,对于 C¹³ 其在 100MHz 工作,并装有 5mm 具有 Z- 梯度的 BBO 探针;或者在 Bruker av400NMR 光谱仪上记录,对于质子其在 400MHz 工作,对于 C¹³ 其在 100MHz 工作,并装有具有 Z- 梯度的 3mm 流注 SEI ¹H/D-¹³C 探头,采用 BEST 215 样品注入液体处理器;或者在 Bruker DPX400NMR 光谱仪上记录,对于质子其在 400MHz 工作,对于 C¹³ 其在 100MHz 工作,并且装有具有 Z- 梯度的 4- 核探针。使用下面的基准信号: TMS δ 0.00, 或者残余溶剂信号: DMSO-d₆ δ 2.49, CD₃OD δ 3.31 或 CDCl₃ δ 7.25 (除非另外指明)。共振的多重性分别以 s、d、t、q、m 和 br 表示一重峰、二重峰、三重峰、四重峰、多重峰和宽峰。

[0511] 微波辐射在 Creator™, Initiator™ 或 Smith Synthesizer™ 单一模式微波谐振腔中进行,其产生 2450MHz 的连续辐射。

[0512] 柱色谱用 Merck Silica gel 60 (0.040-0.063mm) 进行,或者采用 Combi Flash® Companion™ 系统进行,该系统使用 RediSep™ 正相快速色谱柱。

[0513] 化合物已用 ACD/Name 8.0 或 9.0 版命名,软件得自 Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto ON, Canada, www.acdlabs.com, 2004。

[0514] 旋转异构体可能也可能不显示在光谱中,这取决于光谱分析的容易性。除非另外说明,化学位移以 ppm 给出,且用溶剂作内标。

[0515] 反应混合物

[0516] 使用下面的反应混合物制备目标化合物 (实施例 1-213),这些反应物或者是新的 (参见下面的合成过程),或者可从商业上得到,或者如文献中所述。

[0517] 胺:

[0518] 胺 1: (3S)-5-(吡啶-4-基)色满-3-胺

[0519] 胺 2: (2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

[0520] 胺 3: (3S)-5-(吡啶-3-基)色满-3-胺

[0521] 胺 4: (3S)-5-(吡啶-2-基)色满-3-胺

- [0522] 胺 5 : (2R)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺
- [0523] 胺 6 : (2R)-8-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺
- [0524] 胺 7 : (2R)-8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺
- [0525] 胺 8 : (3S)-5-(2-氟吡啶-4-基)色满-3-胺
- [0526] 胺 9 : (3S)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)色满-3-胺
- [0527] 胺 10 : (3S)-5-(3-甲基吡啶-4-基)色满-3-胺
- [0528] 胺 11 : (3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺
- [0529] 胺 12 : (3S)-5-(6-氟吡啶-3-基)色满-3-胺
- [0530] 胺 13 : {5-[(3S)-3-氨基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]吡啶-2-基} 甲醇
- [0531] 胺 14 : (3S)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺
- [0532] 胺 15 : (3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺
- [0533] 胺 16 : (3S)-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)色满-3-胺
- [0534] 胺 17 : 5-[(3S)-3-氨基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N,N-二甲基烟酰胺
- [0535] 胺 18 : 5-[(3S)-3-氨基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺
- [0536] 胺 19 : (3S)-5-(嘧啶-5-基)色满-3-胺
- [0537] 胺 20 : (3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)色满-3-胺
- [0538] 胺 21 : (3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)色满-3-胺
- [0539] 胺 22 : (3S)-5-(2-乙基嘧啶-5-基)色满-3-胺
- [0540] 胺 23 : (3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)色满-3-胺
- [0541] 胺 24 : (3S)-5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)色满-3-胺
- [0542] 胺 25 : 5-[(3S)-3-氨基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-N,N-二甲基嘧啶-2-甲酰胺
- [0543] 胺 26 : (3S)-5-(哒嗪-4-基)色满-3-胺
- [0544] 胺 27 : (3S)-5-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)色满-3-胺
- [0545] 胺 28 : (3S)-5-(6-甲基吡嗪-2-基)色满-3-胺
- [0546] 胺 29 : (3S)-5-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)色满-3-胺
- [0547] 胺 30 : (3S)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)色满-3-胺
- [0548] 胺 31 : (2R)-8-(3-氟吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺
- [0549] 胺 32 : (2R)-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺
- [0550] 胺 33 : (2R)-8-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺
- [0551] 胺 34 : (2R)-8-(哒嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺
- [0552] 胺 35 : (2S)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺
- [0553] 胺 36 : (2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺
- [0554] 胺 37 : (2R)-8-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺
- [0555] 羧酸 :
- [0556] 酸 1 : 5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸
- [0557] 酸 2 : 4-丁氧基苯甲酸
- [0558] 酸 3 : 4-[(三氟甲基)磺酰基]氧基}苯甲酸

- [0559] 酸 4 :6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酸
[0560] 酸 5 :6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酸
[0561] 酸 6 :6-异丙氧基烟酸
[0562] 酸 7 :6-(环戊基氧基)烟酸
[0563] 酸 8 :2,4-二甲氧基苯甲酸
[0564] 酸 9 :6-异丁氧基烟酸
[0565] 酸 10 :6-乙氧基烟酸
[0566] 酸 11 :6-(2,2-二氟乙氧基)烟酸
[0567] 酸 12 :6-[2-氟-1-(氟甲基)乙氧基]烟酸
[0568] 酸 13 :2-(环戊基氧基)嘧啶-5-羧酸
[0569] 酸 14 :6-(环丁基氧基)烟酸
[0570] 酸 15 :6-(环丙基甲氧基)烟酸
[0571] 酸 16 :6-氯烟酸
[0572] 酸 17 :2-异丙氧基嘧啶-5-羧酸
[0573] 酸 18 :5-甲氧基吡嗪-2-羧酸
[0574] 酸 19 :6-(3-氟丙氧基)烟酸
[0575] 酸 20 :5-(3,3,3-三氟丙氧基)吡嗪-2-羧酸
[0576] 酸 21 :1,8-二氮杂萘-2-羧酸
[0577] 酸 22 :1,5-二氮杂萘-2-羧酸
[0578] 酸 23 :2-甲基-1,6-二氮杂萘-3-羧酸
[0579] 酸 24 :喹啉-2-羧酸
[0580] 酸 25 :4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-羧酸
[0581] 酸 26 :2-异丙氧基异烟酸
[0582] 酸 27 :6-(二丙基氨基甲酰基)烟酸
[0583] 酸 28 :6-[(3-甲基丁基)氨基甲酰基]烟酸
[0584] 酸 29 :6-[异丁基(甲基)氨基甲酰基]烟酸
[0585] 酸 30 :6-[(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酰基]烟酸
[0586] 酸 31 :6-[甲基(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酰基]烟酸
[0587] 酸 32 :6-[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基]烟酸
[0588] 酸 33 :6-[(4,4-二氟环己基)氨基甲酰基]烟酸
[0589] 酸 34 :6-[(4,4,4-三氟丁基)氨基甲酰基]烟酸
[0590] 酸 35 :6-[(3-异丙氧基丙基)氨基甲酰基]烟酸
[0591] 酸 36 :6-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)烟酸
[0592] 酸 37 :6-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]烟酸
[0593] 酸 38 :6-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基]烟酸
[0594] 酸 39 :6-(吡啶-2-基甲氧基)烟酸
[0595] 酸 40 :6-(吡啶-3-基甲氧基)烟酸
[0596] 酸 41 :6-(吡嗪-2-基甲氧基)烟酸
[0597] 酸 42 :6-(环戊基磺酰基)烟酸

- [0598] 酸 43 :6-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)烟酸
- [0599] 酸 44 :6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)烟酸
- [0600] 酸 45 :6-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)烟酸
- [0601] 酸 46 :6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酸
- [0602] 酸 47 :6-(四氢呋喃-3-基氧基)烟酸
- [0603] 酸 48 :6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)烟酸
- [0604] 酸 49 :6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)烟酸
- [0605] 酸 50 :6-(2-甲氧基乙氧基)烟酸
- [0606] 酸 51 :6-[(2S)-2-甲氧基丙基]氧基}烟酸
- [0607] 酸 52 :6-(丁-2-炔-1-基氧基)烟酸
- [0608] 酸 53 :6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酸
- [0609] 酸 54 :6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酸
- [0610] 酸 55 :6-(2-异丙氧基乙氧基)烟酸
- [0611] 酸 56 :2-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]嘧啶-5-羧酸
- [0612] 酸 57 :6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]烟酸
- [0613] 酸 58 :2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]异烟酸
- [0614] 酸 59 :1-丁基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸
- [0615] 酸 60 :2-氧代-1-(3,3,3-三氟丙基)-1,2-二氢吡啶-4-羧酸
- [0616] 酸 61 :2-氯嘧啶-5-羧酸
- [0617] 酸 62 :6-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-3-羧酸
- [0618] 酰氯:
- [0619] 4-(三氟甲氧基)苯甲酰氯
- [0620] 喹啉-2-羰基氯
- [0621] 羧酸酯:
- [0622] 6-(丁基磺酰基)烟酸甲酯
- [0623] 2-异丁基-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯
- [0624] 2-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯
- [0625] 5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯
- [0626] 2-氯嘧啶-5-羧酸甲酯
- [0627] 2-异丙氧基-4-甲基嘧啶-5-羧酸甲酯
- [0628] 6-(吡咯烷-1-基羰基)烟酸甲酯
- [0629] 6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基甲酰基)烟酸甲酯
- [0630] 6-[(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酰基]烟酸甲酯
- [0631] 6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基]烟酸甲酯
- [0632] 通用合成方法
- [0633] 方法 A:
- [0634] 向胺(1摩尔当量)和三乙胺(1.2摩尔当量)于无水二氯甲烷中的溶液中加入酰氯(1.2摩尔当量)。将反应混合物在室温搅拌5-30分钟然后真空浓缩。将粗产物纯化,采用制备性HPLC方法于逆固定相上得到目标产物。

[0635] 方法 B1 :

[0636] 将三乙胺 (3 摩尔当量) 和 2-(1H- 苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基 铋六氟磷酸盐 (1.5 摩尔当量) 加到羧酸 (1 摩尔当量) 于无水乙腈中的溶液中, 并将反应混合物搅拌 10 分钟。加入胺 (1 摩尔当量) 于无水乙腈中的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌 1 ~ 20 小时。真空除去挥发物, 粗剩余物通过制备性 HPLC 进行纯化。

[0637] 方法 B2 :

[0638] 将羧酸 (1 摩尔当量) 和 N, N' - 羰基二咪唑 (1 摩尔当量) 于 N, N- 二甲基甲酰胺中的混合物在 50°C 加热 30 分钟。加入胺 (1 摩尔当量) 于 N, N- 二甲基甲酰胺中的溶液, 并将反应混合物在 50°C 搅拌 4 小时, 然后在室温搅拌过夜。粗产物通过制备性 HPLC 进行纯化。

[0639] 方法 C :

[0640] 在氮气氛下, 将三甲基铝于己烷中的 2M 溶液 (3 摩尔当量) 缓慢地加到胺 (1 摩尔当量) 于无水二氯甲烷或甲苯中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后加入羧酸酯 (1 摩尔当量)。将反应混合物在 40 ~ 80°C 加热 3 ~ 20 小时。小心地加入水或 1M 盐酸直至气体逸出停止为止。加入 1M 氢氧化钠至达到碱性 pH。将反应混合物用二氯甲烷萃取, 有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩。粗产物通过制备性 HPLC 进行纯化。

[0641] 方法 D :

[0642] 根据方法 A-C 合成氯化杂环。在 0°C, 将醇 (1.1 摩尔当量) 加到叔丁醇钾 (1.1 摩尔当量) 于四氢呋喃中的溶液中。将该混合物在 0°C 搅拌 5 分钟。加入 氯化杂环, 并将反应混合物回流过夜。将该混合物用盐水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。粗产物通过制备性 HPLC 进行纯化。

[0643] 方法 E :

[0644] 根据方法 A-C 合成色满硼酸酯或者四氢萘硼酸酯。将色满硼酸酯或四氢萘硼酸酯 (1 摩尔当量), 2M 碳酸钾 (3 摩尔当量), 取代的卤代吡啶、卤代嘧啶或卤代吡嗪 (1.2 ~ 1.4 摩尔当量) 和 1,1' - 双 (二苯基膦基) 二茂铁 - 二氯化钡 (II) - 二氯甲烷络合物 (0.1 摩尔当量) 于异丙醇中的混合物在微波合成器中于 140°C 加热 20 分钟。真空除去挥发物, 并将剩余物溶解于乙酸乙酯。将该溶液用硅藻土垫过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱进行纯化 (采用乙酸乙酯 / 庚烷梯度液进行洗脱)。

[0645] 下面的化合物依据方法 A、B、C、D 或 E 制备 :

[0646] 实施例 1

[0647] N-[(3S)-5-(吡啶 -4- 基)-3,4- 二氢 -2H- 色烯 -3- 基]-4-(三氟甲氧基) 苯甲酰胺

[0648] 根据方法 A 合成标题化合物, 原料为胺 1 和 4-(三氟甲氧基) 苯甲酰氯; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.57-8.68 (m, 2H), 7.69-7.79 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 5H), 6.99 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.62-4.71 (m, 1H), 4.23-4.32 (m, 2H), 3.12 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H); MS (ESI) m/z 415 [M+H⁺]

[0649] 实施例 2

[0650] 4- 丁氧基 -N-[(3S)-5-(吡啶 -4- 基)-3,4- 二氢 -2H- 色烯 -3- 基] 苯甲酰胺

[0651] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 1 和酸 2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm

8.65 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.16-7.26 (m, 3H), 6.98 (dd, 1H), 6.81-6.91 (m, 3H), 6.27 (d, 1H), 4.58-4.70 (m, 1H), 4.23-4.31 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 3.09 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 1.69-1.83 (m, 2H), 1.43-1.55 (m, 2H), 0.98 (t, 3H); MS (ESI) m/z 403 [M+H⁺].

[0652] 实施例 3

[0653] 三氟甲磺酸 4-{[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氨基甲酰基}苯基酯

[0654] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 2 和酸 3; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.65 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.21-7.30 (m, 4H), 7.07 (dd, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.41 (br. s., 1H), 2.93-3.18 (m, 3H), 2.51-2.65 (m, 1H), 2.19-2.30 (m, 1H), 1.78-1.97 (m, 1H); MS (ESI) m/z 477 [M+H⁺].

[0655] 实施例 4

[0656] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

[0657] 根据方法 A 合成标题化合物, 原料为胺 3 和 4-(三氟甲氧基)苯甲酰氯; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.58 (d, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.97 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.69 (m, 1H); MS (ESI) m/z 415 [M+H⁺].

[0658] 实施例 5

[0659] N-[(3S)-5-(吡啶-2-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

[0660] 根据方法 A 合成标题化合物, 原料为胺 4 和 4-(三氟甲氧基)苯甲酰氯; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.59 (d, 1H), 7.83-7.98 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (d, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.92 (m, 2H); MS (ESI) m/z 415 [M+H⁺].

[0661] 实施例 6

[0662] N-[(2R)-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

[0663] 根据方法 A 合成标题化合物, 原料为胺 5 和 4-(三氟甲氧基)苯甲酰氯; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 4.03-4.16 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H), 2.87-2.97 (m, 2H), 2.76 (dd, 1H), 2.00-2.11 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 416 [M+H⁺].

[0664] 实施例 7

[0665] 三氟甲磺酸 4-{[(2R)-8-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氨基甲酰基}苯基酯

[0666] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 5 和酸 3; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 7.94-8.03 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.04-7.11 (m, 1H), 4.16-4.30 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H), 2.98-3.07 (m, 2H), 2.79 (dd, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 1H); MS (ESI) m/z 480 [M+H⁺].

[0667] 实施例 8

[0668] 5-甲基-N-[(2R)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0669] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 5 和酸 1;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.00-8.13(m, 2H), 7.72(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.48-7.56(m, 2H), 7.37-7.45(m, 1H), 7.11-7.17(m, 2H), 7.04-7.11(m, 1H), 4.19-4.30(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.15(dd, 1H), 2.97-3.06(m, 2H), 2.87(dd, 1H), 2.57(s, 3H), 2.14-2.23(m, 1H), 1.85-1.97(m, 1H); MS(ESI)m/z413[M+H⁺]

[0670] 实施例 9

[0671] N-[(2R)-8-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

[0672] 根据方法 A 合成标题化合物,原料为胺 6 和 4-(三氟甲氧基)苯甲酰氯;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 7.85-7.92(m, 2H), 7.34(d, 2H), 7.10-7.21(m, 2H), 6.92(dd, 1H), 4.13-4.27(m, 1H), 2.98-3.08(m, 2H), 2.78(dd, 1H), 2.47(dd, 1H), 2.12-2.24(m, 1H), 2.05(s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.72-1.89(m, 1H); MS(ESI)m/z430[M+H⁺]

[0673] 实施例 10

[0674] N-[(2R)-8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯甲酰胺

[0675] 根据方法 A 合成标题化合物,原料为胺 7 和 4-(三氟甲氧基)苯甲酰氯;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 7.78(dd, 2H), 7.25-7.29(m, 2H), 7.18-7.25(m, 2H), 6.96(dd, 1H), 6.01(d, 1H), 4.35-4.47(m, 1H), 2.94-3.15(m, 2H), 2.87(td, 1H), 2.30-2.41(m, 1H), 2.26(s, 2H), 2.23-2.29(m, 1H), 2.21(s, 1H), 2.11(s, 1H), 2.07(s, 2H), 1.72-1.87(m, 1H); MS(ESI)m/z431[M+H⁺]

[0676] 实施例 11

[0677] 三氟甲磺酸 4-[(2R)-8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氨基甲酰基}苯基酯

[0678] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 7 和酸 3;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 7.96(d, 2H), 7.40-7.50(m, 2H), 7.17-7.28(m, 2H), 6.89-7.01(m, 1H), 4.16-4.29(m, 1H), 2.99-3.11(m, 2H), 2.68-2.89(m, 1H), 2.50(dd, 1H), 2.17-2.29(m, 4H), 2.07(d, 3H), 1.74-1.93(m, 1H); MS(ESI)m/z495[M+H⁺]

[0679] 实施例 12

[0680] N-[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0681] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 2 和酸 4;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.47-8.65(m, 3H), 8.12(dd, 1H), 7.40(d, 2H), 7.17-7.30(m, 2H), 7.05(dd, 1H), 6.94(d, 1H), 4.85-4.97(m, 2H), 4.09-4.26(m, 1H), 3.00-3.10(m, 2H), 2.91(dd, 1H), 2.67-2.79(m, 1H), 2.11-2.24(m, 1H), 1.76-1.93(m, 1H); MS(ESI)m/z428[M+H⁺]

[0682] 实施例 13

[0683] N-[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0684] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 2 和酸 5;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.42-8.68(m, 3H), 8.05(d, 1H), 7.39(d, 2H), 7.17-7.30(m, 2H), 7.05(d, 1H), 6.82(d, 1H), 4.57(t, 2H), 4.10-4.25(m, 1H), 2.99-3.10(m, 2H), 2.90(dd, 1H), 2.60-2.79(m, 3H), 2.10-2.24(m, 1H), 1.74-1.98(m, 1H);MS(ESI)m/z442[M+H⁺]

[0685] 实施例 14

[0686] 6-异丙氧基-N-[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺

[0687] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 2 和酸 6;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.43-8.64(m, 3H), 8.01(dd, 1H), 7.40(d, 2H), 7.13-7.29(m, 2H), 7.05(d, 1H), 6.72(d, 1H), 5.22-5.41(m, 1H), 4.08-4.25(m, 1H), 2.98-3.10(m, 2H), 2.90(dd, 1H), 2.64-2.78(m, 1H), 2.08-2.24(m, 1H), 1.79-1.93(m, 1H), 1.33(d, 6H);MS(ESI)m/z388[M+H⁺]

[0688] 实施例 15

[0689] 6-(环戊基氧基)-N-[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺

[0690] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 2 和酸 7;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.48-8.61(m, 3H), 8.02(dd, 1H), 7.40(d, 2H), 7.15-7.30(m, 2H), 7.01-7.07(m, 1H), 6.74(d, 1H), 5.35-5.44(m, 1H), 4.12-4.24(m, 1H), 2.99-3.09(m, 2H), 2.84-2.95(m, 1H), 2.64-2.78(m, 1H), 2.12-2.22(m, 1H), 1.92-2.03(m, 2H), 1.82-1.93(m, 1H), 1.71-1.83(m, 4H), 1.56-1.71(m, 2H);MS(ESI)m/z414[M+H⁺]

[0691] 实施例 16

[0692] 2,4-二甲氧基-N-[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-苯甲酰胺

[0693] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 2 和酸 8;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.57(br. s., 2H), 8.21(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.40(d, 2H), 7.20-7.32(m, 2H), 7.09(dd, 1H), 6.55-6.67(m, 2H), 4.25-4.39(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.79(s, 3H), 3.05(t, 2H), 2.97(dd, 1H), 2.70(dd, 1H), 2.08-2.21(m, 1H), 1.88-2.05(m, 1H);MS(ESI)m/z389[M+H⁺]

[0694] 实施例 17

[0695] 5-甲基-2-苯基-N-[(2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0696] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 2 和酸 1;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.58(br. s., 2H), 8.06(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.33-7.47(m, 3H), 7.19-7.29(m, 2H), 7.06(dd, 1H), 4.15-4.28(m, 1H), 3.00-3.11(m, 2H), 2.73-2.93(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.13-2.24(m, 1H), 1.83-1.98(m, 1H);MS(ESI)m/z410[M+H⁺]

[0697] 实施例 18

[0698] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0699] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 4;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.50-8.61(m, 3H), 8.10(dd, 1H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.24(t, 1H), 6.93(d, 2H), 6.86(dd, 1H), 4.91(q, 2H), 4.35-4.43(m, 1H), 4.28-4.35(m, 1H), 4.01-4.11(m, 1H), 2.91-3.01(m, 1H), 2.78-2.87(m, 1H);MS(ESI)m/z430[M+H⁺]

[0700] 实施例 19

[0701] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)

烟酰胺

[0702] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 5;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.54-8.60(m, 3H), 8.04(dd, 1H), 7.38-7.45(m, 2H), 7.23(t, 1H), 6.93(d, 1H), 6.85(dd, 1H), 6.81(d, 1H), 4.57(t, 2H), 4.35-4.42(m, 1H), 4.27-4.35(m, 1H), 4.00-4.10(m, 1H), 2.89-3.00(m, 1H), 2.77-2.88(m, 1H), 2.61-2.76(m, 2H);MS(ESI)m/z444[M+H⁺]

[0703] 实施例 20

[0704] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0705] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 6;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.59(br. s., 2H), 8.54(d, 1H), 8.00(dd, 1H), 7.44(d, 2H), 7.24(t, 1H), 6.94(d, 1H), 6.86(dd, 1H), 6.72(d, 1H), 5.24-5.36(m, 1H), 4.35-4.43(m, 1H), 4.28-4.35(m, 1H), 4.01-4.09(m, 1H), 2.91-2.99(m, 1H), 2.76-2.88(m, 1H), 1.32(d, 6H);MS(ESI)m/z390[M+H⁺]

[0706] 实施例 21

[0707] 6-(环戊基氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0708] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 7;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.58(d, 2H), 8.54(d, 1H), 8.00(dd, 1H), 7.44(d, 2H), 7.24(t, 1H), 6.94(d, 1H), 6.86(dd, 1H), 6.74(d, 1H), 5.37-5.43(m, 1H), 4.35-4.43(m, 1H), 4.30-4.35(m, 1H), 4.01-4.08(m, 1H), 2.90-2.99(m, 1H), 2.78-2.87(m, 1H), 1.90-2.03(m, 2H), 1.71-1.84(m, 4H), 1.55-1.70(m, 2H);MS(ESI)m/z416[M+H⁺]

[0709] 实施例 22

[0710] 2,4-二甲氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]苯甲酰胺

[0711] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 8;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.57(d, 2H), 7.89(d, 1H), 7.41(d, 2H), 7.28(t, 1H), 6.99(d, 1H), 6.89(d, 1H), 6.57-6.64(m, 1H), 6.55(s, 1H), 4.43-4.54(m, 1H), 4.18-4.32(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.72(s, 3H), 3.11(dd, 1H), 2.69(dd, 1H);MS(ESI)m/z391[M+H⁺]

[0712] 实施例 23

[0713] 5-甲基-2-苯基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0714] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 1;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.60(d, 2H), 8.05(d, 2H), 7.52(t, 2H), 7.45-7.48(m, 2H), 7.38-7.45(m, 1H), 7.27(t, 1H), 6.98(d, 1H), 6.89(d, 1H), 4.42-4.50(m, 1H), 4.36(dd, 1H), 4.09-4.16(m, 1H), 2.88-3.01(m, 2H), 2.56(s, 3H);MS(ESI)m/z412[M+H⁺]

[0715] 实施例 24

[0716] 6-异丁氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0717] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 9;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.59(br. s., 2H), 8.55(d, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.45(d, 2H), 7.24(t, 1H), 6.94(d, 1H), 6.86(dd, 1H), 6.80(d, 1H), 4.35-4.45(m, 1H), 4.25-4.35(m, 1H), 4.02-4.13(m, 3H),

2.90-3.02 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 1H), 2.02-2.14 (m, 1H), 0.96-1.05 (m, 6H); MS (ESI) m/z 404 [M+H⁺].

[0718] 实施例 25

[0719] 6-乙氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0720] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 1 和酸 10; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.58 (br. s., 2H), 8.54 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.28-4.42 (m, 4H), 4.00-4.08 (m, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 1H), 1.37 (t, 3H); MS (ESI) m/z 376 [M+H⁺].

[0721] 实施例 26

[0722] 6-(2,2-二氟乙氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0723] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 1 和酸 11; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.54-8.62 (m, 3H), 8.08 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.83-6.91 (m, 2H), 6.19 (tt, 1H), 4.57 (td, 2H), 4.36-4.43 (m, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 4.03-4.13 (m, 1H), 2.92-3.01 (m, 1H), 2.78-2.88 (m, 1H); MS (ESI) m/z 412 [M+H⁺].

[0724] 实施例 27

[0725] 6-[2-氟-1-(氟甲基)乙氧基]-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0726] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 1 和酸 12; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.55-8.61 (m, 3H), 8.07 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.84-6.89 (m, 2H), 5.54-5.72 (m, 1H), 4.77 (dd, 2H), 4.65 (dd, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 1H); MS (ESI) m/z 426 [M+H⁺].

[0727] 实施例 28

[0728] 2-(环戊基氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]嘧啶-5-甲酰胺

[0729] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 1 和酸 13; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.88 (s, 2H), 8.58 (d, 2H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.41-5.53 (m, 1H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 1H), 2.93-3.04 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 1.91-2.04 (m, 2H), 1.74-1.89 (m, 4H), 1.60-1.73 (m, 2H); MS (ESI) m/z 417 [M+H⁺].

[0730] 实施例 29

[0731] 6-(环丁基氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0732] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 1 和酸 14; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.58 (d, 2H), 8.53 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.12-5.23 (m, 1H), 4.35-4.43 (m, 1H), 4.26-4.35 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 1H), 2.89-2.99 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 1H), 2.39-2.51 (m, 2H), 2.03-2.18 (m, 2H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.63-1.78 (m, 1H); MS (ESI) m/z 402 [M+H⁺].

[0733] 实施例 30

[0734] 6-(环丙基甲氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0735] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 15;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.58(d, 2H), 8.54(d, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.39-7.46(m, 2H), 7.24(t, 1H), 6.94(d, 1H), 6.86(d, 1H), 6.79(d, 1H), 4.35-4.43(m, 1H), 4.28-4.35(m, 1H), 4.15(d, 2H), 4.00-4.10(m, 1H), 2.91-2.99(m, 1H), 2.77-2.87(m, 1H), 1.19-1.33(m, 1H), 0.55-0.63(m, 2H), 0.29-0.36(m, 2H);MS(ESI)m/z402[M+H⁺]

[0736] 实施例 31

[0737] N-[(2R)-8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-异丙氧基烟酰胺

[0738] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 7 和酸 6;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.58(d, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.18-7.26(m, 2H), 6.92-6.99(m, 1H), 6.74(d, 1H), 5.25-5.37(m, 1H), 4.16-4.27(m, 1H), 2.96-3.09(m, 2H), 2.69-2.84(m, 1H), 2.42-2.54(m, 1H), 2.22(d, 3H), 2.13-2.20(m, 1H), 2.06(d, 3H), 1.74-1.87(m, 1H), 1.33(d, 6H);MS(ESI)m/z406[M+H⁺]

[0739] 实施例 32

[0740] 6-(2,2-二氟乙氧基)-N-[(2R)-8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺

[0741] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 7 和酸 11;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.61(d, 1H), 8.11(dd, 1H), 7.17-7.25(m, 2H), 6.94-7.00(m, 1H), 6.90(d, 1H), 6.19(tt, 1H), 4.57(td, 2H), 4.15-4.27(m, 1H), 2.98-3.08(m, 2H), 2.68-2.87(m, 1H), 2.42-2.53(m, 1H), 2.22(d, 3H), 2.14-2.23(m, 1H), 2.06(d, 3H), 1.70-1.89(m, 1H);MS(ESI)m/z428[M+H⁺]

[0742] 实施例 33

[0743] 2-(环戊基氧基)-N-[(2R)-8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]嘧啶-5-甲酰胺

[0744] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 7 和酸 13;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.92(s, 2H), 7.16-7.25(m, 2H), 6.92-6.99(m, 1H), 5.39-5.55(m, 1H), 4.15-4.27(m, 1H), 2.98-3.09(m, 2H), 2.70-2.86(m, 1H), 2.38-2.54(m, 1H), 2.22(d, 3H), 2.16-2.22(m, 1H), 2.06(d, 3H), 1.93-2.03(m, 3H), 1.75-1.89(m, 4H), 1.61-1.73(m, 2H);MS(ESI)m/z433[M+H⁺]

[0745] 实施例 34

[0746] 6-(丁基磺酰基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0747] 根据方法 C 合成标题化合物,原料为胺 1 和 6-(丁基磺酰基)烟酸甲酯。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.08(m, 1H), 8.89(d, 1H), 8.64(d, 2H), 8.46(m, 1H), 8.13(d, 1H), 7.40(d, 2H), 7.25(t, 1H), 6.93(d, 1H), 6.85(d, 1H), 4.30(m, 2H), 4.02(m, 1H), 3.46(m, 2H), 2.85(m, 2H), 1.52(m, 2H), 1.34(m, 2H), 0.82(t, 3H);MS(ESI)m/z452[M+H⁺]

[0748] 实施例 35

[0749] 6-氯-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0750] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 16;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.72(d, 1H), 8.53-8.61(m, 2H), 8.13(dd, 1H), 7.52(d, 1H), 7.42-7.45(m, 2H), 7.24(t, 1H), 6.94(dd, 1H), 6.86(dd, 1H), 4.37-4.46(m, 1H), 4.28-4.35(m, 1H), 4.05-4.14(m, 1H), 2.94-3.03(m, 1H), 2.77-2.87(m, 1H);MS(ESI)m/z366, 368[M+H⁺]

[0751] 实施例 36

[0752] 2-异丙氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]嘧啶-5-甲酰胺

[0753] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 17;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.79(s, 2H), 8.49(br. s., 2H), 7.32-7.37(m, 2H), 7.14(t, 1H), 6.84(d, 1H), 6.77(d, 1H), 5.20-5.32(m, 1H), 4.26-4.36(m, 1H), 4.18-4.26(m, 1H), 3.95-4.05(m, 1H), 2.84-2.94(m, 1H), 2.63-2.77(m, 1H), 1.28(d, 6H);MS(ESI)m/z391[M+H⁺]

[0754] 实施例 37

[0755] 5-甲氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡嗪-2-甲酰胺

[0756] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 18;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.76(d, 1H), 8.57(d, 2H), 8.15(d, 1H), 7.41-7.44(m, 2H), 7.25(t, 1H), 6.95(dd, 1H), 6.87(dd, 1H), 4.41-4.50(m, 1H), 4.26-4.33(m, 1H), 4.11-4.18(m, 1H), 4.02(s, 3H), 2.97-3.05(m, 1H), 2.82(dd, 1H);MS(ESI)m/z363[M+H⁺]

[0757] 实施例 38

[0758] 5-异丙氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡嗪-2-甲酰胺

[0759] 根据方法 D 和出标题化合物,原料为相应的氯化杂环(由胺 1 和 5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯根据方法 C 和合成)和异丙醇;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.73(d, 1H), 8.50-8.63(m, 2H), 8.06(d, 1H), 7.43(d, 2H), 7.25(t, 1H), 6.95(dd, 1H), 6.87(dd, 1H), 5.32-5.42(m, 1H), 4.39-4.50(m, 1H), 4.26-4.33(m, 1H), 4.12-4.18(m, 1H), 3.01(dd, 1H), 2.82(dd, 1H), 1.38(d, 3H), 1.36(d, 3H);MS(ESI)m/z391[M+H⁺]

[0760] 实施例 39

[0761] N-[(2R)-8-(3-氟吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-异丙氧基烟酰胺

[0762] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 31 和酸 6;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.56(d, 1H), 8.51(d, 1H), 8.44(d, 1H), 8.01(dd, 1H), 7.35-7.41(m, 1H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.04-7.10(m, 1H), 6.73(d, 1H), 5.26-5.36(m, 1H), 4.15-4.27(m, 1H), 3.07(dd, 2H), 2.75-2.85(m, 1H), 2.61-2.70(m, 1H), 2.14-2.24(m, 1H), 1.80-1.94(m, 1H), 1.33(d, 6H);MS(ESI)m/z406[M+H⁺]

[0763] 实施例 40

[0764] N-[(2R)-8-(3-氟吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0765] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 31 和酸 4;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.60(d, 1H), 8.50(d, 1H), 8.43(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.35-7.40(m, 1H), 7.23-7.30(m, 2H),

7.04-7.09 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.88-4.95 (m, 2H), 4.16-4.27 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 2H), 2.74-2.83 (m, 1H), 2.59-2.71 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 1H); MS (ESI) m/z 446 [M+H⁺].

[0766] 实施例 41

[0767] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]喹啉-2-甲酰胺

[0768] 根据方法 A 合成标题化合物, 原料为胺 1 和喹啉-2-酰氯; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.49-8.59 (m, 2H), 8.11-8.20 (m, 2H), 7.87-7.97 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.49-4.58 (m, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 4.21 (dd, 1H), 3.00-3.09 (m, 1H), 2.89-2.98 (m, 1H); MS (ESI) m/z 383 [M+H⁺].

[0769] 实施例 42

[0770] 5-异丙氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡嗪-2-甲酰胺

[0771] 根据方法 D 和出标题化合物, 原料为相应的氯化杂环 (由胺 3 和 5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯按方法 C 合成) 和异丙醇; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.73 (d, 1H), 8.48-8.54 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.84 (dt, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.32-5.40 (m, 1H), 4.41-4.49 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.35 (d, 3H); MS (ESI) m/z 391 [M+H⁺].

[0772] 实施例 43

[0773] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-5-(3,3,3-三氟丙氧基)吡嗪-2-甲酰胺

[0774] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 3 和酸 20; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.67 (d, 1H), 8.37-8.45 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.74 (dt, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 2.82-2.91 (m, 1H), 2.58-2.74 (m, 3H); MS (ESI) m/z 445 [M+H⁺].

[0775] 实施例 44

[0776] 5-甲氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡嗪-2-甲酰胺

[0777] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 3 和酸 18; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.66 (d, 1H), 8.39-8.45 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.17-4.22 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.88 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H); MS (ESI) m/z 363 [M+H⁺].

[0778] 实施例 45

[0779] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-1,8-二氮杂萘-2-甲酰胺

[0780] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 3 和酸 21; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.07-9.13 (m, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.50-8.56 (m, 3H), 8.31 (d, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.49-4.58 (m, 1H), 4.32-4.39 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.88 (dd, 1H); MS (ESI) m/z 383 [M+H⁺].

[0781] 实施例 46

[0782] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-1,5-二氮杂萘-2-甲酰胺

[0783] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 3 和酸 22;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.01(dd, 1H), 8.47-8.57(m, 4H), 8.40(d, 1H), 7.76-7.88(m, 2H), 7.50(dd, 1H), 7.25(t, 1H), 6.96(d, 1H), 6.86(d, 1H), 4.46-4.56(m, 1H), 4.32-4.39(m, 1H), 4.20(dd, 1H), 2.96-3.05(m, 1H), 2.85-2.94(m, 1H);MS(ESI)m/z383[M+H⁺]

[0784] 实施例 47

[0785] 2-甲基-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-1,6-二氮杂萘-3-甲酰胺

[0786] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 3 和酸 23;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.27(s, 1H), 8.69(d, 1H), 8.55(dd, 1H), 8.50-8.53(m, 1H), 8.44(s, 1H), 7.82-7.88(m, 2H), 7.52(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 6.92-6.96(m, 1H), 6.86(dd, 1H), 4.44-4.51(m, 1H), 4.32-4.38(m, 1H), 4.23-4.30(m, 1H), 3.09(dd, 1H), 2.77(dd, 1H), 2.72(s, 3H);MS(ESI)m/z397[M+H⁺]

[0787] 实施例 48

[0788] N-[(3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-5-(3,3,3-三氟丙氧基)吡嗪-2-甲酰胺

[0789] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 11 和酸 20;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.78(d, 1H), 8.19(d, 1H), 8.07(d, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.20(t, 1H), 6.87-6.91(m, 1H), 6.81-6.87(m, 2H), 4.65(t, 2H), 4.41-4.50(m, 1H), 4.24-4.32(m, 1H), 4.13(dd, 1H), 3.93(s, 3H), 2.93-3.02(m, 1H), 2.68-2.84(m, 3H);MS(ESI)m/z475[M+H⁺]

[0790] 实施例 49

[0791] 5-甲氧基-N-[(3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡嗪-2-甲酰胺

[0792] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 11 和酸 18;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.72-8.78(m, 1H), 8.13-8.17(m, 1H), 8.06(d, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.20(t, 1H), 6.80-6.91(m, 3H), 4.37-4.49(m, 1H), 4.23-4.31(m, 1H), 4.13(dd, 1H), 4.02(s, 3H), 3.93(s, 3H), 2.98(dd, 1H), 2.80(dd, 1H);MS(ESI) m/z393[M+H⁺]

[0793] 实施例 50

[0794] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0795] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 3 和酸 6;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.54-8.62(m, 3H), 8.39(d, 1H), 8.06(dd, 1H), 7.79-7.83(m, 1H), 7.45-7.51(m, 1H), 7.24(t, 1H), 6.91(dd, 1H), 6.85(dd, 1H), 6.77(dd, 1H), 5.23-5.33(m, 1H), 4.17-4.30(m, 2H), 3.88-3.97(m, 1H), 2.73-2.87(m, 2H), 1.29(d, 6H);MS(ESI)m/z390[M+H⁺]

[0796] 实施例 51

[0797] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0798] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 3 和酸 5;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 8.61–8.64 (m, 1H), 8.56–8.60 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.78–7.84 (m, 1H), 7.44–7.51 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.18–4.31 (m, 2H), 3.90–3.98 (m, 1H), 2.72–2.88 (m, 4H); MS (ESI) m/z 444 [M+H⁺].

[0799] 实施例 52

[0800] 2-异丁基-5-甲基-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0801] 根据方法 C 合成标题化合物,原料为胺 3 和 2-异丁基-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.55 (dd, 1H), 7.75–7.80 (m, 1H), 7.45–7.50 (m, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 4.09–4.30 (m, 5H), 2.93 (dd, 1H), 2.63–2.72 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.88–2.00 (m, 1H), 0.75 (d, 3H), 0.73 (d, 3H); MS (ESI) m/z 392 [M+H⁺].

[0802] 实施例 53

[0803] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0804] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 19 和酸 6;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.23–5.33 (m, 1H), 4.16–4.31 (m, 2H), 3.91–3.99 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 1.29 (d, 6H); MS (ESI) m/z 391 [M+H⁺].

[0805] 实施例 54

[0806] N-[(3S)-5-(嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0807] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 19 和酸 5;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.22 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.63 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.19–4.31 (m, 2H), 3.92–4.00 (m, 1H), 2.73–2.89 (m, 4H); MS (ESI) m/z 445 [M+H⁺].

[0808] 实施例 55

[0809] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0810] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 20 和酸 6;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (s, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.25–5.32 (m, 1H), 4.17–4.30 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.89–3.94 (m, 1H), 2.80–2.86 (m, 2H), 1.29 (d, 6H); MS (ESI) m/z 421 [M+H⁺].

[0811] 实施例 56

[0812] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0813] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 20 和酸 5;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (s, 2H), 8.62–8.64 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.86–6.94 (m, 3H), 4.53 (t, 2H), 4.19–4.31 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91–3.95 (m, 1H), 2.74–2.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 475 [M+H⁺].

[0814] 实施例 57

[0815] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0816] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 3 和酸 4;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.63(dd, 1H), 8.57-8.60(m, 2H), 8.51(d, 1H), 8.19(dd, 1H), 7.78-7.83(m, 1H), 7.45-7.51(m, 1H), 7.24(t, 1H), 7.05(dd, 1H), 6.91(dd, 1H), 6.85(dd, 1H), 5.05(q, 2H), 4.19-4.32(m, 2H), 3.90-3.99(m, 1H), 2.78-2.84(m, 2H); MS(ESI)m/z430[M+H⁺]

[0817] 实施例 58

[0818] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0819] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 9 和酸 6;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60(dd, 1H), 8.39(d, 1H), 8.22(dd, 1H), 8.07(dd, 1H), 7.22(t, 1H), 6.98(dd, 1H), 6.90(dd, 1H), 6.83(dd, 1H), 6.75-6.80(m, 2H), 5.23-5.33(m, 1H), 4.17-4.29(m, 2H), 3.89-3.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 2.73-2.88(m, 2H), 1.29(d, 6H); MS(ESI)m/z420[M+H⁺]

[0820] 实施例 59

[0821] N-[(3S)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0822] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 9 和酸 5;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.63(dd, 1H), 8.45(d, 1H), 8.22(dd, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.22(t, 1H), 6.98(dd, 1H), 6.86-6.92(m, 2H), 6.83(dd, 1H), 6.77-6.80(m, 1H), 4.53(t, 1H), 4.18-4.30(m, 2H), 3.90-3.97(m, 1H), 3.88(s, 3H), 2.72-2.89(m, 5H); MS(ESI)m/z474[M+H⁺]

[0823] 实施例 60

[0824] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0825] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 21 和酸 6;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73(s, 2H), 8.59-8.61(m, 1H), 8.37(d, 1H), 8.06(dd, 1H), 7.26(t, 1H), 6.94(dd, 1H), 6.90(dd, 1H), 6.78(dd, 1H), 5.23-5.33(m, 1H), 4.18-4.31(m, 2H), 3.91-3.98(m, 1H), 2.81-2.86(m, 2H), 2.67(s, 3H), 1.29(d, 6H); MS(ESI)m/z405[M+H⁺]

[0826] 实施例 61

[0827] N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0828] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 21 和酸 5;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73(s, 2H), 8.62-8.64(m, 1H), 8.42(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.26(t, 1H), 6.94(dd, 1H), 6.86-6.92(m, 2H), 4.53(t, 2H), 4.18-4.32(m, 2H), 3.91-3.99(m, 1H), 2.73-2.87(m, 4H), 2.67(s, 3H); MS(ESI)m/z459[M+H⁺]

[0829] 实施例 62

[0830] N-[(3S)-5-(2-氟吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-异丙氧基烟酰胺

[0831] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 8 和酸 6;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.58-8.62(m, 1H), 8.39(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.06(dd, 1H), 7.36-7.40(m, 1H), 7.26(t, 1H), 7.20-7.23(m, 1H), 6.95(dd, 1H), 6.88(dd, 1H), 6.78(dd, 1H), 5.23-5.34(m,

1H), 4.17-4.31 (m, 2H), 3.90-3.99 (m, 1H), 2.77-2.89 (m, 2H), 1.29 (d, 6H); MS (ESI) m/z 408 [M+H⁺].

[0832] 实施例 63

[0833] N-[(3S)-5-(2-氟吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0834] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 8 和酸 5; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.63 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.20-4.30 (m, 2H), 3.92-3.99 (m, 1H), 2.73-2.86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 462 [M+H⁺].

[0835] 实施例 64

[0836] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]喹啉-2-甲酰胺

[0837] 根据方法 A 合成标题化合物, 原料为胺 3 和喹啉-2-酰氯; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.44 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.55-8.60 (m, 2H), 8.14-8.24 (m, 2H), 7.92-8.02 (m, 2H), 7.78-7.84 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.27-4.34 (m, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H); MS (ESI) m/z 383 [M+H⁺].

[0838] 实施例 65

[0839] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]喹啉-2-甲酰胺

[0840] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 3 和酸 24; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.84 (d, 1H), 8.54-8.60 (m, 3H), 8.13 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.88 (dd, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H); MS (ESI) m/z 382 [M+H⁺].

[0841] 实施例 66

[0842] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(3-甲基吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0843] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 10 和酸 6; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.56-8.60 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.42-8.46 (m, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.01-8.07 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.70 (td, 1H), 5.23-5.31 (m, 1H), 4.19-4.31 (m, 2H), 3.80-3.89 (m, 1H), 2.52-2.68 (m, 1H), 2.31-2.48 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.28 (d, 6H); MS (ESI) m/z 404 [M+H⁺].

[0844] 实施例 67

[0845] N-[(3S)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-异丙氧基烟酰胺

[0846] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 12 和酸 6; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.58-8.61 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H), 8.06 (dd, 1H), 8.02 (td, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 5.23-5.33 (m, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 1H), 2.75-2.82 (m, 2H), 1.29 (d, 6H); MS (ESI) m/z 408 [M+H⁺].

[0847] 实施例 68

[0848] N-[(3S)-5-(3-甲基吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0849] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 10 和酸 5; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.59-8.64(m, 1H), 8.53(d, 1H), 8.43-8.46(m, 1H), 8.41(t, 1H), 8.07-8.13(m, 1H), 7.23(t, 1H), 7.16(dd, 1H), 6.85-6.93(m, 2H), 6.70(td, 1H), 4.50-4.55(m, 2H), 4.22-4.32(m, 2H), 3.81-3.89(m, 1H), 2.73-2.86(m, 2H), 2.53-2.64(m, 1H), 2.31-2.48(m, 1H), 2.03(d, 3H); MS(ESI)m/z458[M+H⁺]

[0850] 实施例 69

[0851] N-[(3S)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0852] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 12 和酸 5; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.61-8.64(m, 1H), 8.44(d, 1H), 8.24(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 8.02(td, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 6.92(dd, 1H), 6.84-6.90(m, 2H), 4.53(t, 2H), 4.19-4.29(m, 2H), 3.91-3.98(m, 1H), 2.73-2.86(m, 4H); MS(ESI)m/z462[M+H⁺]

[0853] 实施例 70

[0854] 6-(2,4-二甲氧基苯基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0855] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 62; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.96-9.00(m, 1H), 8.63-8.66(m, 2H), 8.60(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.91(dd, 1H), 7.81(d, 1H), 7.39-7.42(m, 2H), 7.25(t, 1H), 6.93(dd, 1H), 6.85(dd, 1H), 6.65-6.70(m, 2H), 4.23-4.33(m, 2H), 3.95-4.02(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.83(s, 3H), 2.82-2.87(m, 2H); MS(ESI)m/z468[M+H⁺]

[0856] 实施例 71

[0857] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0858] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 14 和酸 6; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.59(d, 1H), 8.36(br. s., 1H), 8.21(dd, 1H), 8.06(dd, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.17(t, 1H), 7.08(dd, 1H), 6.86(dd, 1H), 6.72-6.79(m, 2H), 5.22-5.33(m, 1H), 4.25(br. s., 2H), 3.83-3.93(m, 1H), 3.83(s, 3H), 2.61-2.79(m, 2H), 1.28(d, 6H); MS(ESI)m/z420[M+H⁺]

[0859] 实施例 72

[0860] N-[(3S)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0861] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 14 和酸 5; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.62(d, 1H), 8.43(br. s., 1H), 8.21(dd, 1H), 8.11(dd, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.17(t, 1H), 7.08(dd, 1H), 6.84-6.90(m, 2H), 6.74(dd, 1H), 4.52(t, 2H), 4.26(br. s., 2H), 3.83-3.92(m, 1H), 3.82(s, 3H), 2.72-2.87(m, 4H); MS(ESI)m/z474[M+H⁺]

[0862] 实施例 73

[0863] 6-异丙氧基-N-[(2S)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺

[0864] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 35 和酸 6 ;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8. 58-8. 62 (m, 3H), 8. 36 (d, 1H), 8. 07 (dd, 1H), 7. 19-7. 29 (m, 2H), 7. 09 (dd, 1H), 6. 77 (d, 1H), 5. 23-5. 34 (m, 1H), 4. 01-4. 12 (m, 1H), 3. 95 (s, 3H), 2. 90-3. 02 (m, 2H), 2. 65-2. 82 (m, 2H), 2. 01-2. 11 (m, 1H), 1. 70-1. 83 (m, 1H), 1. 29 (d, 6H) ;MS (ESI) m/z 419 [M+H⁺]

[0865] 实施例 74

[0866] N-[(2R)-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-异丙氧基烟酰胺

[0867] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 32 和酸 6 ;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8. 59 (d, 1H), 8. 36 (d, 1H), 8. 25-8. 29 (m, 1H), 8. 05 (dd, 1H), 7. 85-7. 93 (m, 1H), 7. 42-7. 48 (m, 1H), 7. 22-7. 28 (m, 2H), 7. 04-7. 09 (m, 1H), 6. 76 (dd, 1H), 5. 22-5. 33 (m, 1H), 4. 03-4. 16 (m, 1H), 2. 90-3. 04 (m, 2H), 2. 52-2. 65 (m, 2H), 2. 01-2. 10 (m, 1H), 1. 68-1. 82 (m, 1H), 1. 28 (d, 6H) ;MS (ESI) m/z 406 [M+H⁺]

[0868] 实施例 75

[0869] N-[(2R)-8-(哒嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0870] 根据方法 B 1 合成标题化合物,原料为胺 34 和酸 5 ;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 9. 14-9. 24 (m, 2H), 8. 59 (d, 1H), 8. 06 (dd, 1H), 7. 68-7. 77 (m, 1H), 7. 26-7. 33 (m, 2H), 7. 06-7. 17 (m, 1H), 6. 83 (d, 1H), 4. 58 (t, 2H), 4. 15-4. 27 (m, 1H), 3. 01-3. 11 (m, 2H), 2. 86-2. 96 (m, 1H), 2. 62-2. 83 (m, 3H), 2. 13-2. 24 (m, 1H), 1. 82-1. 95 (m, 1H) ;MS (ESI) m/z 443 [M+H⁺]

[0871] 实施例 76

[0872] 6-异丙氧基-N-[(3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0873] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 11 和酸 6 ;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8. 54 (d, 1H), 8. 08 (d, 1H), 8. 00 (dd, 1H), 7. 67 (dd, 1H), 7. 19 (t, 1H), 6. 84-6. 89 (m, 2H), 6. 80-6. 83 (m, 1H), 6. 72 (d, 1H), 5. 22-5. 37 (m, 1H), 4. 34-4. 41 (m, 1H), 4. 27-4. 33 (m, 1H), 4. 02 (dd, 1H), 3. 93 (s, 3H), 2. 86-2. 97 (m, 1H), 2. 74-2. 84 (m, 1H), 1. 32 (d, 6H) ;MS (ESI) m/z 420 [M+H⁺]

[0874] 实施例 77

[0875] N-[(3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0876] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 11 和酸 5 ;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8. 58 (d, 1H), 8. 08 (d, 1H), 8. 05 (dd, 1H), 7. 67 (dd, 1H), 7. 19 (t, 1H), 6. 84-6. 90 (m, 2H), 6. 82 (d, 2H), 4. 58 (t, 2H), 4. 34-4. 43 (m, 1H), 4. 28-4. 34 (m, 1H), 4. 03 (dd, 1H), 3. 94 (s, 3H), 2. 89-2. 98 (m, 1H), 2. 77-2. 85 (m, 1H), 2. 62-2. 75 (m, 2H) ;MS (ESI) m/z 474 [M+H⁺]

[0877] 实施例 78

[0878] 6-异丙氧基-N-[(2R)-8-(哒嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺

[0879] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 34 和酸 6 ;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 9. 22 (d, 2H), 8. 56 (d, 1H), 8. 01 (dd, 1H), 7. 71-7. 76 (m, 1H), 7. 28-7. 34 (m, 2H), 7. 09-7. 15 (m, 1H), 6. 72 (d, 1H), 5. 25-5. 36 (m, 1H), 4. 14-4. 24 (m, 1H), 3. 02-3. 09 (m, 2H),

2.86-2.94(m, 1H), 2.72-2.81(m, 1H), 2.15-2.24(m, 1H), 1.83-1.96(m, 1H), 1.32(d, 6H); MS(ESI)m/z389[M+H⁺].

[0880] 实施例 79

[0881] N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺

[0882] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 15 和酸 18; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.76(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.20(t, 1H), 6.90(d, 1H), 6.85(d, 1H), 4.41-4.50(m, 1H), 4.28(dd, 1H), 4.12(dd, 1H), 4.02(s, 6H), 2.93-3.06(m, 1H), 2.73-2.88(m, 1H); MS(ESI)m/z411[M+H⁺].

[0883] 实施例 80

[0884] N-[(3S)-5-(吡嗪-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0885] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 26 和酸 4; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.14-9.30(m, 2H), 8.59(d, 1H), 8.11(dd, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.30(t, 1H), 7.01(d, 1H), 6.94(d, 2H), 4.91-4.96(m, 2H), 4.38-4.48(m, 1H), 4.30-4.37(m, 1H), 4.13(dd, 1H), 3.03(dd, 1H), 2.81-2.91(m, 1H); MS(ESI)m/z431[M+H⁺].

[0886] 实施例 81

[0887] N-[(3S)-5-(吡嗪-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0888] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 26 和酸 5; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.26(s, 1H), 9.24(d, 1H), 8.57(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.30(t, 1H), 7.01(d, 1H), 6.94(d, 1H), 6.82(d, 1H), 4.57(t, 2H), 4.36-4.44(m, 1H), 4.29-4.37(m, 1H), 4.12(dd, 1H), 2.97-3.05(m, 1H), 2.81-2.91(m, 1H), 2.62-2.75(m, 2H); MS(ESI)m/z445[M+H⁺].

[0889] 实施例 82

[0890] 6-异丙氧基-N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺

[0891] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 36 和酸 6; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.57-8.63(m, 3H), 8.36(d, 1H), 8.07(dd, 1H), 7.19-7.28(m, 2H), 7.09(dd, 1H), 6.77(dd, 1H), 5.23-5.34(m, 1H), 4.01-4.12(m, 1H), 3.95(s, 3H), 2.87-3.03(m, 2H), 2.65-2.82(m, 2H), 2.02-2.11(m, 1H), 1.70-1.83(m, 1H), 1.29(d, 6H); MS(ESI)m/z419[M+H⁺].

[0892] 实施例 83

[0893] 5-甲氧基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡嗪-2-甲酰胺

[0894] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 20 和酸 18; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.76(d, 1H), 8.63(s, 2H), 8.53(d, 1H), 8.31(d, 1H), 7.25(t, 1H), 6.88-6.95(m, 2H), 4.28-4.37(m, 1H), 4.23(dd, 1H), 4.04(dd, 1H), 3.98(s, 3H), 3.95(s, 3H), 2.92-3.00(m, 1H), 2.79-2.87(m, 1H); MS(ESI)m/z394[M+H⁺].

[0895] 实施例 84

[0896] N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(3,3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0897] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 36 和酸 5; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.62-8.64(m, 1H), 8.60(s, 2H), 8.43(d, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.09(dd, 1H), 6.88(dd, 1H), 4.53(t, 2H), 4.00-4.08(m, 1H), 3.95(s, 3H), 2.92-3.00(m, 2H), 2.64-2.88(m, 4H), 2.03-2.12(m, 1H), 1.70-1.82(m, 1H); MS(ESI)m/z473[M+H⁺].

[0898] 实施例 85

[0899] N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0900] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 36 和酸 4; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.62-8.68(m, 1H), 8.61(s, 2H), 8.50(d, 1H), 8.21(dd, 1H), 7.20-7.29(m, 2H), 7.10(dd, 1H), 7.06(dd, 1H), 5.06(q, 2H), 4.03-4.14(m, 1H), 3.96(s, 3H), 2.90-3.02(m, 2H), 2.65-2.84(m, 2H), 2.04-2.13(m, 1H), 1.71-1.84(m, 1H); MS(ESI)m/z459[M+H⁺].

[0901] 实施例 86

[0902] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0903] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 20 和酸 4; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.61-8.66(m, 3H), 8.51(d, 1H), 8.20(dd, 1H), 7.25(t, 1H), 7.04-7.08(m, 1H), 6.86-6.95(m, 2H), 5.05(q, 2H), 4.19-4.32(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.91-3.98(m, 1H), 2.85(d, 2H); MS(ESI)m/z461[M+H⁺].

[0904] 实施例 87

[0905] N-[(2R)-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0906] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 32 和酸 4; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.60(d, 1H), 8.19-8.23(m, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.78-7.87(m, 1H), 7.37-7.43(m, 1H), 7.22-7.27(m, 2H), 7.03-7.08(m, 1H), 6.94(d, 1H), 4.91(q, 2H), 4.22(br. s., 1H), 3.00-3.10(m, 2H), 2.54-2.84(m, 2H), 2.14-2.26(m, 1H), 1.78-1.94(m, 1H); MS(ESI)m/z446[M+H⁺].

[0907] 实施例 88

[0908] N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0909] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 15 和酸 4; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.59-8.61(m, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.90(d, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.20(t, 1H), 6.92-6.96(m, 1H), 6.90(dd, 1H), 6.84(dd, 1H), 4.91(q, 2H), 4.35-4.43(m, 1H), 4.28-4.35(m, 1H), 4.03-4.08(m, 1H), 4.03(s, 3H), 2.91-3.01(m, 1H), 2.77-2.87(m, 1H); MS(ESI)m/z478[M+H⁺].

[0910] 实施例 89

[0911] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-4-甲基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-甲酰胺

[0912] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸25;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.62-8.68(m, 3H), 8.57(s, 1H), 7.24(t, 1H), 6.86-6.94(m, 2H), 5.06(q, 2H), 4.20-4.29(m, 2H), 4.00-4.07(m, 1H), 3.96(s, 3H), 2.93(dd, 1H), 2.69-2.78(m, 1H), 2.45(s, 3H); MS(ESI) m/z 476[M+H⁺].

[0913] 实施例 90

[0914] N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-4-甲基-2-(2,2-三氟乙氧基)嘧啶-5-甲酰胺

[0915] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺36和酸25;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.57-8.62(m, 4H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.09(dd, 1H), 5.06(q, 2H), 4.02-4.12(m, 1H), 3.96(s, 3H), 2.90-3.02(m, 2H), 2.77-2.86(m, 1H), 2.67(dd, 1H), 2.46(s, 3H), 2.04-2.13(m, 1H), 1.71-1.81(m, 1H); MS(ESI) m/z 474[M+H⁺].

[0916] 实施例 91

[0917] N-[(3S)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0918] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺30和酸4;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.63(d, 1H), 8.56-8.59(m, 2H), 8.19(dd, 1H), 7.94(s, 1H), 7.60-7.63(m, 2H), 7.21-7.27(m, 2H), 7.04(d, 1H), 6.92(d, 2H), 5.01-5.07(m, 2H), 4.20-4.30(m, 2H), 3.91-3.96(m, 1H), 2.80-2.92(m, 2H); MS(APPI/APCI) m/z 469[M+H⁺].

[0919] 实施例 92

[0920] 2-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-4-甲基嘧啶-5-甲酰胺

[0921] 根据方法C合成标题化合物,原料为胺20和2-异丙氧基-4-甲基嘧啶-5-羧酸甲酯;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.63(s, 2H), 8.53(d, 1H), 8.47(s, 1H), 7.24(t, 1H), 6.87-6.93(m, 2H), 5.15-5.24(m, 1H), 4.19-4.29(m, 2H), 3.98-4.05(m, 1H), 3.96(s, 3H), 2.91(dd, 1H), 2.68-2.77(m, 1H), 2.40(s, 3H), 1.29(d, 6H); MS(ESI) m/z 436[M+H⁺].

[0922] 实施例 93

[0923] N-[(3S)-5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0924] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺24和酸4;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64(m, 3H), 8.51(d, 1H), 8.19(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 7.06(d, 1H), 6.88-6.94(m, 2H), 5.05(m, 2H), 4.37-4.42(m, 2H), 4.20-4.30(m, 2H), 3.95(m, 1H), 2.85(d, 2H), 1.36(t, 3H); MS(ESI) m/z 475[M+H⁺].

[0925] 实施例 94

[0926] 6-(环丁基氧基)-N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0927] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺15和酸14;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.58(d, 1H), 8.40(d, 1H), 8.03-8.11(dd, 1H), 7.98(d, 1H), 7.73-7.83(dd, 1H), 7.22(t, 1H), 6.78-6.95(m, 3H), 5.10-5.21(m, 1H), 4.15-4.33(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.91(t, 1H), 2.74-2.90(m, 2H), 2.34-2.44(m, 2H), 1.96-2.12(m, 2H), 1.77(q, 1H), 1.56-1.70(m, 1H);

MS (APCI) m/z 450 $[M+H]^+$ 。

[0928] 实施例 95

[0929] N-[(3S)-5-(2-乙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0930] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 22 和酸 4; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.77 (s, 2H), 8.64 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.14-8.25 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.88-6.99 (m, 2H), 5.05 (q, 2H), 4.16-4.34 (m, 2H), 3.96 (t, 1H), 2.95 (q, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.32 (t, 3H); MS (APCI) m/z 459 $[M+H]^+$ 。

[0931] 实施例 96

[0932] N-[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3-氟丙氧基)烟酰胺

[0933] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 23 和酸 19; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.52 (s, 2H), 8.46 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.67 (t, 2H), 4.55 (t, 1H), 4.46 (t, 2H), 4.23-4.33 (m, 2H), 3.11 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.25-2.34 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.09-2.16 (m, 1H), 1.15-1.22 (m, 2H), 1.10-1.16 (m, 2H); MS (APCI) m/z 449 $[M+H]^+$ 。

[0934] 实施例 97

[0935] N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3,3-三氟丙氧基)烟酰胺

[0936] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 15 和酸 5; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.08-8.19 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.73-7.84 (dd, 1H), 7.15-7.26 (m, 1H), 6.82-6.95 (m, 3H), 4.53 (t, 2H), 4.17-4.33 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (t, 1H), 2.71-2.90 (m, 4H); MS (APCI) m/z 492 $[M+H]^+$ 。

[0937] 实施例 98

[0938] N-[(3S)-5-(3,6-二甲氧基哒嗪-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0939] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 27 和酸 4; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.48 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.78-6.82 (m, 2H), 6.36 (d, 1H), 4.78 (q, 2H), 4.64 (br. s., 1H), 4.30-4.35 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.97 (br. s., 3H), 3.00 (br. s., 1H), 2.59 (br. s., 1H); MS (APCI) m/z 491 $[M+H]^+$ 。

[0940] 实施例 99

[0941] N-[(3S)-5-(6-甲基吡嗪-2-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0942] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 28 和酸 4; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.64 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54-8.53 (m, 2H), 8.20 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 2H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.55 (s, 3H); MS (APCI) m/z 445 $[M+H]^+$ 。

[0943] 实施例 100

[0944] 6-(3-氟丙氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色

烯-3-基]烟酰胺

[0945] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸19;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.65(s,2H),8.62(d,1H),8.42(d,1H),8.10(dd,1H),7.24(t,1H),6.93-6.86(m,3H),4.65(t,1H),4.53(t,1H),4.39(t,2H),4.29-4.20(m,2H),3.96-3.91(m,4H),2.90-2.80(m,2H),2.17-2.04(m,2H);MS(APCI)m/z439[M+H⁺]

[0946] 实施例 101

[0947] 6-(3-氟丙氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0948] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺21和酸19;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.73(s,2H),8.62(d,1H),8.40(d,1H),8.10(dd,1H),7.26(t,1H),6.95-6.86(m,3H),4.64(t,1H),4.53(t,1H),4.39(t,2H),4.30-4.21(m,2H),3.97-3.92(m,1H),2.90-2.80(m,2H),2.67(s,3H),2.17-2.04(m,2H);MS(APCI)m/z423[M+H⁺]

[0949] 实施例 102

[0950] N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0951] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺21和酸4;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.74(s,2H),8.65(d,1H),8.50(d,1H),8.16-8.25(dd,1H),7.27(t,1H),7.07(d,1H),6.88-6.99(m,2H),5.06(q,2H),4.19-4.34(m,2H),3.96(t,1H),2.85(m,2H),2.68(s,3H);MS(APCI)m/z445[M+H⁺]

[0952] 实施例 103

[0953] 2-异丙氧基-N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]异烟酰胺

[0954] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺36和酸26;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.53-8.63(m,3H),8.22(d,1H),7.18-7.30(m,3H),7.05-7.13(m,2H),5.18-5.30(m,1H),4.00-4.12(m,1H),3.95(s,3H),2.87-3.01(m,2H),2.69-2.78(m,2H),1.98-2.11(m,1H),1.71-1.84(m,1H),1.28(d,6H);MS(APCI)m/z419[M+H⁺]

[0955] 实施例 104

[0956] 2-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]异烟酰胺

[0957] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺21和酸26;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.73(s,2H),8.58(d,1H),8.23(d,1H),7.21-7.31(m,2H),7.10(s,1H),6.86-6.98(m,2H),5.18-5.31(m,1H),4.16-4.30(m,2H),3.91-4.03(m,1H),2.84(m,2H),2.67(s,3H),1.28(d,6H);MS(APCI)m/z405[M+H⁺]

[0958] 实施例 105

[0959] 6-(环丁基氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0960] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺21和酸14;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.73(s,2H),8.58(d,1H),8.38(d,1H),8.03-8.11(dd,1H),7.26(t,1H),6.86-6.99(m,2H),6.82(d,1H),5.10-5.21(m,1H),4.17-4.30(m,2H),3.90-3.98(m,1H),2.83(m,2H),2.67(s,

3H), 2.35-2.44(m, 2H), 1.99-2.10(m, 2H), 1.73-1.84(m, 1H), 1.59-1.71(m, 1H); MS(APCI) m/z417 [M+H⁺].

[0961] 实施例 106

[0962] 6-(环丁基氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0963] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸14;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64(s, 2H), 8.58(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.03-8.13(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 6.85-6.96(m, 2H), 6.82(d, 1H), 5.10-5.21(m, 1H), 4.17-4.31(m, 2H), 3.87-4.02(m, 4H), 2.83(m, 2H), 2.34-2.46(m, 2H), 1.96-2.13(m, 2H), 1.71-1.85(m, 1H), 1.58-1.71(m, 1H); MS(APCI) m/z433 [M+H⁺].

[0964] 实施例 107

[0965] 2-异丙氧基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]异烟酰胺

[0966] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸26;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48(s, 2H), 8.21(d, 1H), 7.24-7.30(m, 1H), 7.09(dd, 1H), 6.99(dd, 1H), 6.84-6.90(m, 2H), 6.40(d, 1H), 5.26-5.36(m, 1H), 4.63-4.71(m, 1H), 4.21-4.32(m, 2H), 4.07(s, 3H), 3.11(dd, 1H), 2.69(d, 1H), 1.33(dd, 6H); MS(ESI) m/z421 [M+H⁺].

[0967] 实施例 108

[0968] N-[(3S)-5-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(3-氟丙氧基)烟酰胺

[0969] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺29和酸19;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60(d, 1H), 8.41(s, 1H), 8.40(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.23(t, 1H), 6.93(dd, 1H), 6.86(d, 1H), 6.83(dd, 1H), 4.64(t, 1H), 4.52(t, 1H), 4.38(t, 2H), 4.30-4.23(m, 2H), 3.87-3.82(m, 1H), 2.70-2.52(m, 2H), 2.50(s, 与溶剂信号重叠, 3H), 2.29(s, 3H), 2.16-2.04(m, 2H); MS(APCI) m/z437 [M+H⁺].

[0970] 实施例 109

[0971] N-[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[0972] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺23和酸4;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.77(s, 1H), 8.66-8.70(m, 1H), 8.64(d, 1H), 8.46-8.55(m, 1H), 8.16-8.23(m, 1H), 7.20-7.30(m, 1H), 7.06(d, 1H), 6.84-6.97(m, 2H), 5.05(q, 2H), 4.17-4.31(m, 2H), 3.89-4.00(m, 1H), 2.79-2.87(m, 2H), 2.19-2.29(m, 1H), 1.76-1.89(m, 1H), 1.01-1.13(m, 2H), 0.96(t, 1H); MS(APCI) m/z471 [M+H⁺].

[0973] 实施例 110

[0974] N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N², N²-二丙基吡啶-2,5-二甲酰胺

[0975] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸27;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.92-8.95(m, 1H), 8.72(d, 1H), 8.65(s, 2H), 8.26(dd, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.25(t, 1H), 6.87-6.95(m, 2H), 4.20-4.32(m, 2H), 3.97-4.12(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.35-3.40(m, 2H),

3.10-3.15(m, 2H), 2.87(d, 2H), 1.55-1.65(m, 2H), 1.40-1.52(m, 2H), 0.90(t, 3H), 0.63(t, 3H); MS(APPI/APCI)m/z490[M+H⁺]

[0976] 实施例 111

[0977] N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(3-甲基丁基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[0978] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸28; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.95-8.98(m, 1H), 8.80-8.85(m, 1H), 8.75(d, 1H), 8.65(s, 2H), 8.34(dd, 1H), 8.08(d, 1H), 7.25(t, 1H), 6.87-6.95(m, 2H), 4.25-4.35(m, 2H), 3.98-4.02(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.20-3.45(m, 2H, 被 H₂O 掩蔽), 2.85-2.90(m, 2H), 1.54-1.63(m, 1H), 1.40-1.47(m, 2H), 0.89(d, 6H); MS(APPI/APCI)m/z476[M+H⁺]

[0979] 实施例 112

[0980] N²-异丁基-N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-甲基吡啶-2,5-二甲酰胺

[0981] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸29; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.92-8.97(m, 1H), 8.70-8.75(m, 1H), 8.66(s, 2H), 8.23-8.29(m, 1H), 7.56-7.61(m, 1H), 7.25(t, 1H), 6.87-6.95(m, 2H), 4.22-4.32(m, 2H), 3.98-4.10(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.30(d, 1H), 3.10(d, 1H), 2.98(s, 1.5H), 2.87(m, 2H), 2.84(s, 1.5H), 1.96-2.08(m, 1H), 1.80-1.90(m, 1H), 0.91(d, 3H), 0.67(d, 3H); MS(APPI/APCI)m/z476[M+H⁺]

[0982] 实施例 113

[0983] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(吡咯烷-1-基羰基)烟酰胺

[0984] 根据方法C合成标题化合物,原料为胺1和6-(吡咯烷-1-基羰基)烟酸甲酯; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.93(d, 1H), 8.58(d, 2H), 8.24(dd, 1H), 7.77(d, 1H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.25(t, 1H), 6.93-6.97(m, 1H), 6.87(dd, 1H), 4.38-4.48(m, 1H), 4.27-4.38(m, 1H), 4.08-4.17(m, 1H), 3.62(t, 4H), 2.95-3.06(m, 1H), 2.77-2.88(m, 1H), 1.87-2.00(m, 4H); MS(ESI)m/z429[M+H⁺]

[0985] 实施例 114

[0986] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)烟酰胺

[0987] 根据方法B2合成标题化合物,原料为胺1和酸36; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61(m, 3H), 8.47(d, 1H), 8.16(dd, 1H), 7.82(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.37-7.42(m, 2H), 7.24(t, 1H), 6.99(d, 1H), 6.92(d, 1H), 6.84(d, 1H), 5.70(s, 2H), 4.20-4.30(m, 2H), 3.93-3.98(m, 1H), 2.82(d, 2H); MS(APPI/APCI)m/z445[M+H⁺]

[0988] 实施例 115

[0989] 6-[(5-甲基异噻唑-3-基)甲氧基]-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0990] 根据方法B2合成标题化合物,原料为胺1和酸37; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60-8.70(m, 3H), 8.45(d, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.36-7.44(m, 2H), 7.24(t, 1H), 6.90-6.97(m, 2H), 6.81-6.87(m, 1H), 6.27(s, 1H), 5.41(s, 2H), 4.20-4.35(m, 2H), 3.96(t,

1H), 2.84(d, 2H), 2.38(s, 3H); MS (APPI/APCI)m/z443[M+H⁺].

[0991] 实施例 116

[0992] 6-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基]-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0993] 根据方法 B2 合成标题化合物, 原料为胺 1 和酸 38; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.62-8.68(m, 3H), 8.45(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.37-7.43(m, 2H), 7.25(t, 1H), 7.17(s, 1H), 6.89-6.95(m, 2H), 6.82-6.88(m, 2H), 5.38(s, 2H), 4.20-4.32(m, 2H), 3.93-3.98(m, 1H), 3.68(s, 3H), 2.83(d, 2H); MS (APPI/APCI)m/z442[M+H⁺].

[0994] 实施例 117

[0995] 6-(环戊基磺酰基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[0996] 根据方法 B2 合成标题化合物, 原料为胺 1 和酸 42; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.07-9.10(m, 1H), 8.89(d, 1H), 8.64(d, 2H), 8.46(dd, 1H), 8.14(d, 1H), 7.40(d, 2H), 7.25(t, 1H), 6.93(d, 1H), 6.85(d, 1H), 4.25-4.35(m, 2H), 3.99-4.10(m, 2H), 2.77-2.92(m, 2H), 1.75-1.90(m, 4H), 1.50-1.70(m, 4H); MS (APPI/APCI)m/z464[M+H⁺].

[0997] 实施例 118

[0998] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(吡啶-2-基甲氧基)烟酰胺

[0999] 根据方法 B2 合成标题化合物, 原料为胺 1 和酸 39; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61-8.65(m, 2H), 8.59(d, 1H), 8.55(d, 1H), 8.43(d, 1H), 8.13(dd, 1H), 7.79(td, 1H), 7.43(d, 1H), 7.37-7.41(m, 2H), 7.29-7.34(m, 1H), 7.24(t, 1H), 6.99(d, 1H), 6.92(dd, 1H), 6.84(dd, 1H), 5.46(s, 2H), 4.20-4.30(m, 2H), 3.92-3.98(m, 1H), 2.82(d, 2H); MS (APPI/APCI)m/z439[M+H⁺].

[1000] 实施例 119

[1001] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(吡啶-3-基甲氧基)烟酰胺

[1002] 根据方法 B2 合成标题化合物, 原料为胺 1 和酸 40; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.66-8.69(m, 1H), 8.61-8.65(m, 3H), 8.53(dd, 1H), 8.44(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.84-7.89(m, 1H), 7.37-7.44(m, 3H), 7.24(t, 1H), 6.93(t, 2H), 6.84(d, 1H), 5.44(s, 2H), 4.20-4.30(m, 2H), 3.93-3.97(m, 1H), 2.82(d, 2H); MS (APPI/APCI)m/z 439[M+H⁺].

[1003] 实施例 120

[1004] 6-(吡嗪-2-基甲氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1005] 根据方法 B2 合成标题化合物, 原料为胺 1 和酸 41; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.74-8.76(m, 1H), 8.61-8.65(m, 3H), 8.57-8.61(m, 2H), 8.44(d, 1H), 8.14(dd, 1H), 7.36-7.42(m, 2H), 7.24(t, 1H), 7.00(d, 1H), 6.92(d, 1H), 6.84(d, 1H), 5.54(s, 2H), 4.20-4.30(m, 2H), 3.93-3.97(m, 1H), 2.82(d, 2H); MS (APPI/APCI)m/z 440[M+H⁺].

[1006] 实施例 121

[1007] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢呋

喃-2-基甲氧基)烟酰胺

[1008] 根据方法B2合成标题化合物,原料为胺20和酸44;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64(s, 2H), 8.60(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 6.84-6.94(m, 3H), 4.20-4.32(m, 4H), 4.12-4.18(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.92-3.95(m, 1H), 3.74-3.79(m, 1H), 3.63-3.68(m, 1H), 2.85(d, 2H), 1.92-2.02(m, 1H), 1.75-1.90(m, 2H), 1.60-1.67(m, 1H);MS(ESI)m/z 463[M+H⁺]

[1009] 实施例122

[1010] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)烟酰胺

[1011] 根据方法B2合成标题化合物,原料为胺20和酸43;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64(s, 2H), 8.60(d, 1H), 8.39(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 6.85-6.94(m, 3H), 4.20-4.30(m, 4H), 3.96(s, 3H), 3.85-3.95(m, 2H), 3.57-3.65(m, 1H), 3.20-3.40(m, 1H, 被H₂O掩蔽), 2.85(d, 2H), 1.77-1.85(m, 1H), 1.61(d, 1H), 1.45-1.50(m, 3H), 1.25-1.35(m, 1H);MS(ESI)m/z477[M+H⁺]

[1012] 实施例123

[1013] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)烟酰胺

[1014] 根据方法B2合成标题化合物,原料为胺20和酸49;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64(s, 2H), 8.59-8.62(m, 1H), 8.38(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 6.83-6.94(m, 3H), 4.20-4.30(m, 2H), 4.16(d, 2H), 3.96(s, 3H), 3.92-3.95(m, 1H), 3.86(dd, 2H), 3.20-2.45(m, 2H, 被H₂O掩蔽), 2.84(d, 2H), 1.95-2.05(m, 1H), 1.60-1.67(m, 2H), 1.25-1.37(m, 2H);MS(ESI)m/z477[M+H⁺]

[1015] 实施例124

[1016] 6-(丁-2-炔-1-基氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1017] 根据方法B2合成标题化合物,原料为胺20和酸52;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64(s, 2H), 8.62(d, 1H), 8.44(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 6.70-6.94(m, 3H), 4.97(m, 2H), 4.20-4.30(m, 2H), 3.96(s, 3H); 3.90-3.95(m, 1H), 2.84(d, 2H), 1.80-1.84(m, 3H);MS(ESI)m/z431[M+H⁺]

[1018] 实施例125

[1019] N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1020] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸30;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.08(t, 1H), 8.96-9.0(m, 1H), 8.77(d, 1H), 8.65(s, 2H), 8.36(dd, 1H), 8.10(d, 1H), 7.25(t, 1H), 6.87-6.95(m, 2H), 4.25-4.33(m, 2H), 3.98-4.04(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.53-3.58(m, 2H), 2.85-2.89(m, 2H), 2.53-2.64(m, 2H);MS(APPI/APCI)m/z502[M+H⁺]

[1021] 实施例126

[1022] 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1023] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 50;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.57(d, 2H), 8.54(d, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.43(d, 2H), 7.23(t, 1H), 6.93(d, 1H), 6.85(d, 1H), 6.81(d, 1H), 4.43-4.48(m, 2H), 4.34-4.42(m, 1H), 4.29-4.34(m, 1H), 4.01-4.07(m, 1H), 3.70-3.75(m, 2H), 3.39(s, 3H), 2.90-3.00(m, 1H), 2.79-2.88(m, 1H);MS(ESI)m/z406[M+H⁺]

[1024] 实施例 127

[1025] 6-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1026] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 45;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.58(d, 2H), 8.56(d, 1H), 8.05(dd, 1H), 7.43(d, 2H), 7.24(t, 1H), 6.94(dd, 1H), 6.83-6.89(m, 2H), 5.10-5.18(m, 1H), 4.66-4.73(m, 1H), 4.58-4.65(m, 1H), 4.50(d, 2H), 4.35-4.43(m, 1H), 4.28-4.35(m, 1H), 4.02-4.09(m, 1H), 2.92-2.99(m, 1H), 2.71-2.89(m, 2H), 2.57-2.70(m, 1H);MS(ESI)m/z418[M+H⁺]

[1027] 实施例 128

[1028] 6-[[(2R)-2-甲氧基丙基]氧基]-N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1029] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 51;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.58(d, 2H), 8.55(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.44(d, 2H), 7.24(t, 1H), 6.94(d, 1H), 6.84(dd, 2H), 4.24-4.44(m, 4H), 4.01-4.10(m, 1H), 3.68-3.79(m, 1H), 3.40(s, 3H), 2.90-3.01(m, 1H), 2.77-2.88(m, 1H), 1.23(d, 3H);MS(ESI)m/z420[M+H⁺]

[1030] 实施例 129

[1031] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺

[1032] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 53;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.56-8.60(m, 2H), 8.55(d, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.24(t, 1H), 6.94(dd, 1H), 6.86(dd, 1H), 6.79(d, 1H), 5.24-5.32(m, 1H), 4.36-4.45(m, 1H), 4.29-4.35(m, 1H), 4.02-4.10(m, 1H), 3.89-3.98(m, 2H), 3.54-3.65(m, 2H), 2.91-3.00(m, 1H), 2.77-2.87(m, 1H), 2.02-2.11(m, 2H), 1.67-1.80(m, 2H);MS(ESI)m/z432[M+H⁺]

[1033] 实施例 130

[1034] N⁵-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1035] 根据方法 C 合成标题化合物,原料为胺 1 和 6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基甲酰基)烟酸甲酯;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.95(d, 1H), 8.58(d, 2H), 8.26(dd, 1H), 8.12(d, 1H), 7.44(d, 2H), 7.24(t, 1H), 6.95(d, 1H), 6.87(d, 1H), 4.39-4.49(m, 1H), 4.30-4.37(m, 1H), 4.07-4.17(m, 2H), 3.95-4.02(m, 1H), 3.53(td, 2H), 2.97-3.05(m, 1H), 2.84(dd, 1H), 1.84-1.93(m, 2H), 1.65-1.78(m, 2H);MS(ESI)m/z459[M+H⁺]

[1036] 实施例 131

[1037] N⁵-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1038] 根据方法 C 合成标题化合物,原料为胺 1 和 6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基]烟酸甲酯;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.96-9.00(m, 1H), 8.57-8.60(m, 2H), 8.28(dd, 1H), 8.14-8.18(m, 1H), 7.42-7.47(m, 2H), 7.25(t, 1H), 6.95(dd, 1H), 6.87(dd, 1H), 4.40-4.48(m, 1H), 4.32-4.38(m, 1H), 4.08-4.16(m, 3H), 2.97-3.06(m, 1H), 2.81-2.88(m, 1H);MS(ESI)m/z457[M+H⁺]

[1039] 实施例 132

[1040] N⁵-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1041] 根据方法 C 合成标题化合物,原料为胺 3 和 6-[(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酰基]烟酸甲酯;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.95(d, 1H), 8.47-8.56(m, 2H), 8.26(dd, 1H), 8.12(d, 1H), 7.85(dt, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 6.94(d, 1H), 6.86(dd, 1H), 4.40-4.47(m, 1H), 4.30-4.37(m, 1H), 4.09-4.14(m, 1H), 3.67(t, 2H), 2.93-3.01(m, 1H), 2.76-2.85(m, 1H), 2.45-2.59(m, 2H);MS(ESI)m/z471[M+H⁺]

[1042] 实施例 133

[1043] N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡嗪-2-甲酰胺

[1044] 根据方法 D 和出标题化合物,原料为相应的氯化杂环(由胺 3 和 5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯按方法 C 合成)和四氢-2H-吡喃-4-醇;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.70-8.74(m, 1H), 8.47-8.56(m, 2H), 8.09-8.14(m, 1H), 7.84(dt, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 6.93(d, 1H), 6.86(d, 1H), 5.27-5.38(m, 1H), 4.41-4.50(m, 1H), 4.30(dd, 1H), 4.14(dd, 1H), 3.90-3.99(m, 2H), 3.55-3.65(m, 2H), 2.98(dd, 1H), 2.79(dd, 1H), 2.03-2.13(m, 2H), 1.71-1.83(m, 2H);MS(ESI)m/z 433[M+H⁺]

[1045] 实施例 134

[1046] N-[(3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺

[1047] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 11 和酸 53;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.55(d, 1H), 8.08(d, 1H), 8.03(dd, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.19(t, 1H), 6.83-6.90(m, 2H), 6.75-6.83(m, 2H), 5.22-5.31(m, 1H), 4.33-4.42(m, 1H), 4.27-4.33(m, 1H), 4.02(dd, 1H), 3.90-3.98(m, 5H), 3.54-3.63(m, 2H), 2.87-2.97(m, 1H), 2.75-2.85(m, 1H), 2.01-2.10(m, 2H), 1.67-1.80(m, 2H);MS(ESI)m/z462[M+H⁺]

[1048] 实施例 135

[1049] N-[(3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酰胺

[1050] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 11 和酸 46;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.54(d, 1H), 8.07(d, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.67(dd, 1H), 7.19(t, 1H), 6.86(t, 2H), 6.76-6.83(m, 2H), 5.05-5.14(m, 1H), 4.33-4.42(m, 1H), 4.26-4.33(m, 1H), 4.02(dd, 1H), 3.93(s, 3H), 3.90(dd, 1H), 3.59-3.75(m, 3H), 2.87-2.97(m, 1H), 2.76-2.85(m, 1H), 2.01-2.12(m, 1H), 1.77-1.95(m, 2H), 1.55-1.66(m, 1H);MS(ESI)m/z462[M+H⁺]

[1051] 实施例 136

[1052] N-[(3S)-5-(吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酰胺

[1053] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 1 和酸 46;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.56-8.60(m, 2H), 8.54(d, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.41-7.46(m, 2H), 7.24(t, 1H), 6.91-6.96(m, 1H), 6.86(dd, 1H), 6.79(d, 1H), 5.07-5.14(m, 1H), 4.35-4.42(m, 1H), 4.30-4.35(m, 1H), 4.06(dd, 1H), 3.90(dd, 1H), 3.60-3.74(m, 3H), 2.91-2.99(m, 1H), 2.79-2.88(m, 1H), 2.01-2.12(m, 1H), 1.77-1.94(m, 2H), 1.54-1.67(m, 1H);MS(ESI)m/z432[M+H⁺]

[1054] 实施例 137

[1055] 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1056] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 3 和酸 50;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.54-8.61(m, 3H), 8.42(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.77-7.83(m, 1H), 7.45-7.51(m, 1H), 7.24(t, 1H), 6.83-6.94(m, 3H), 4.38-4.43(m, 2H), 4.19-4.30(m, 2H), 3.90-3.98(m, 1H), 3.63-3.67(m, 2H), 3.28(s, 3H), 2.73-2.88(m, 2H);MS(ESI)m/z406[M+H⁺]

[1057] 实施例 138

[1058] 2-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1059] 根据方法 C 合成标题化合物,原料为胺 3 和 2-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.51(br. s., 2H), 7.79-7.85(m, 1H), 7.46-7.53(m, 1H), 7.22(t, 1H), 6.91(dd, 1H), 6.84(dd, 1H), 4.48(t, 2H), 4.34-4.43(m, 1H), 4.23-4.30(m, 1H), 4.04-4.12(m, 1H), 3.81(t, 2H), 3.27(s, 3H), 2.87-2.95(m, 1H), 2.74-2.82(m, 1H), 2.41(s, 3H);MS(ESI)m/z394[M+H⁺]

[1060] 实施例 139

[1061] 6-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)-N-[(3S)-5-(吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1062] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 3 和酸 45;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.57-8.62(m, 3H), 8.43(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.79-7.83(m, 1H), 7.46-7.50(m, 1H), 7.24(t, 1H), 6.89-6.93(m, 2H), 6.85(dd, 1H), 4.96-5.04(m, 1H), 4.38-4.56(m, 4H), 4.19-4.31(m, 2H), 3.90-3.98(m, 1H), 2.75-2.88(m, 2H), 2.63-2.73(m, 1H);MS(ESI)m/z418[M+H⁺]

[1063] 实施例 140

[1064] 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1065] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 9 和酸 50;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.57-8.62(m, 1H), 8.42(d, 1H), 8.22(dd, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.22(t, 1H), 6.98(dd, 1H), 6.90(dd, 1H), 6.85-6.89(m, 1H), 6.83(dd, 1H), 6.77-6.80(m, 1H), 4.39-4.44(m, 2H), 4.19-4.29(m, 2H), 3.90-3.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.63-3.67(m, 2H), 3.28(s, 3H), 2.77-2.88(m, 2H);MS(ESI)m/z436[M+H⁺]

[1066] 实施例 141

[1067] 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1068] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺21和酸50;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73(s, 2H), 8.59-8.62(m, 1H), 8.40(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.26(t, 1H), 6.86-6.96(m, 3H), 4.39-4.43(m, 2H), 4.18-4.31(m, 2H), 3.91-3.98(m, 1H), 3.62-3.67(m, 2H), 3.28(s, 3H), 2.81-2.86(m, 2H), 2.67(s, 3H); MS(ESI)m/z421[M+H⁺]

[1069] 实施例 142

[1070] 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3S)-5-(3-甲基吡啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1071] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺10和酸50;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.56-8.61(m, 1H), 8.53(d, 1H), 8.45(dd, 1H), 8.38(t, 1H), 8.03-8.11(m, 1H), 7.23(t, 1H), 7.16(dd, 1H), 6.88-6.93(m, 1H), 6.84-6.88(m, 1H), 6.70(td, 1H), 4.38-4.43(m, 2H), 4.20-4.31(m, 2H), 3.81-3.89(m, 1H), 3.62-3.67(m, 2H), 3.28(s, 3H), 2.52-2.64(m, 1H), 2.34-2.48(m, 1H), 2.03(d, 3H); MS(ESI)m/z420[M+H⁺]

[1072] 实施例 143

[1073] N-[(3S)-5-(6-氟吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2-甲氧基乙氧基)烟酰胺

[1074] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺12和酸50;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.57-8.62(m, 1H), 8.41(d, 1H), 8.24(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 8.02(td, 1H), 7.28(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 6.92(dd, 1H), 6.84-6.89(m, 2H), 4.38-4.43(m, 2H), 4.18-4.29(m, 2H), 3.90-3.98(m, 1H), 3.61-3.67(m, 2H), 3.28(s, 3H), 2.76-2.82(m, 2H); MS(ESI)m/z424[M+H⁺]

[1075] 实施例 144

[1076] N-[(2R)-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(2-甲氧基乙氧基)烟酰胺

[1077] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺32和酸50;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.59(d, 1H), 8.35-8.42(m, 1H), 8.23-8.28(m, 1H), 8.08(dd, 1H), 7.86-7.93(m, 1H), 7.42-7.48(m, 1H), 7.21-7.28(m, 2H), 7.07(dd, 1H), 6.86(dd, 1H), 4.38-4.43(m, 2H), 4.03-4.15(m, 1H), 3.62-3.67(m, 2H), 3.28(s, 3H), 2.92-3.02(m, 2H), 2.59(br. s., 2H), 2.02-2.10(m, 1H), 1.70-1.81(m, 1H); MS(ESI)m/z422[M+H⁺]

[1078] 实施例 145

[1079] N-[(2R)-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺

[1080] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺32和酸53;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.57-8.60(m, 1H), 8.34-8.41(m, 1H), 8.25-8.29(m, 1H), 8.08(dd, 1H), 7.86-7.93(m, 1H), 7.42-7.48(m, 1H), 7.21-7.28(m, 2H), 7.04-7.09(m, 1H), 6.82(d, 1H), 5.18-5.26(m, 1H), 4.03-4.15(m, 1H), 3.81-3.88(m, 2H), 3.45-3.54(m, 2H), 2.88-3.01(m, 2H), 2.58(br. s., 2H), 1.94-2.09(m, 3H), 1.69-1.81(m, 1H), 1.56-1.68(m, 2H); MS(ESI)m/z448[M+H⁺]

[1081] 实施例 146

[1082] N-[(2R)-8-(哒嗪-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酰胺

[1083] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 34 和酸 46;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.18-9.25(m, 2H), 8.56(d, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.70-7.76(m, 1H), 7.27-7.34(m, 2H), 7.07-7.16(m, 1H), 6.80(d, 1H), 5.08-5.15(m, 1H), 4.14-4.24(m, 1H), 3.91(dd, 1H), 3.59-3.75(m, 3H), 3.03-3.10(m, 2H), 2.86-2.94(m, 1H), 2.72-2.81(m, 1H), 2.16-2.24(m, 1H), 2.03-2.12(m, 1H), 1.79-1.96(m, 3H), 1.56-1.67(m, 1H); MS(ESI)m/z431[M+H⁺].

[1084] 实施例 147

[1085] N-[(2R)-8-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-2-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)嘧啶-5-甲酰胺

[1086] 根据方法 D 和出标题化合物,原料为相应的氯化杂环(由胺 33 好酸 61 按方法 B 合成)和四氢-2H-吡喃-3-醇;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.91(s, 2H), 8.31(d, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.35(d, 1H), 7.16-7.27(m, 2H), 7.03(dd, 1H), 5.07-5.16(m, 1H), 4.12-4.24(m, 1H), 3.91(dd, 1H), 3.61-3.75(m, 3H), 3.04(dd, 2H), 2.88(dd, 1H), 2.66(dd, 1H), 2.56(s, 3H), 2.06-2.24(m, 2H), 1.79-2.00(m, 3H), 1.53-1.69(m, 1H); MS(ESI)m/z445[M+H⁺].

[1087] 实施例 148

[1088] 1-丁基-N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰胺

[1089] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 15 和酸 59;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 7.89(d, 1H), 7.69(d, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.20(t, 1H), 6.89(d, 1H), 6.84(d, 1H), 6.81(d, 1H), 6.61(dd, 1H), 4.31-4.39(m, 1H), 4.29(d, 1H), 4.03(s, 3H), 3.95-4.08(m, 3H), 2.88-2.99(m, 1H), 2.73-2.84(m, 1H), 1.64-1.77(m, 2H), 1.26-1.42(m, 2H), 0.96(t, 3H); MS(ESI)m/z452[M+H⁺].

[1090] 实施例 149

[1091] N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-(四氢呋喃-3-基氧基)嘧啶-5-甲酰胺

[1092] 根据方法 D 和出标题化合物,原料为相应的氯化杂环(由胺 15 和 2-氯嘧啶-5-羧酸甲酯按方法 C 合成)和四氢呋喃-3-醇;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.91(s, 2H), 7.90(d, 1H), 7.52(dd, 1H), 7.21(t, 1H), 6.90(d, 1H), 6.85(d, 1H), 5.56-5.69(m, 1H), 4.35-4.45(m, 1H), 4.26-4.35(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.85-4.10(m, 5H), 2.90-3.04(m, 1H), 2.81(dd, 1H), 2.25-2.38(m, 1H), 2.10-2.23(m, 1H); MS(ESI)m/z467[M+H⁺].

[1093] 实施例 150

[1094] 1-丁基-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰胺

[1095] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 20 和酸 59;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.57(s, 2H), 7.69(d, 1H), 7.24(t, 1H), 6.93(d, 1H), 6.87(d, 1H), 6.75-6.82(m, 1H), 6.60(dd, 1H), 4.32-4.40(m, 1H), 4.23-4.32(m, 1H), 4.06-4.11(m, 1H), 4.05(s, 3H),

3.99 (t, 2H), 2.97 (dd, 1H), 2.71-2.85 (m, 1H), 1.63-1.77 (m, 2H), 1.30-1.44 (m, 2H), 0.96 (t, 3H); MS (ESI) m/z 435 [M+H⁺].

[1096] 实施例 151

[1097] N-[(3S)-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酰胺

[1098] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 16 和酸 46; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.55 (d, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.76-6.86 (m, 2H), 5.03-5.16 (m, 1H), 4.33-4.42 (m, 1H), 4.27-4.34 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.58-3.75 (m, 3H), 2.87-2.96 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.79-1.97 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 1H); MS (ESI) m/z 464 [M+H⁺].

[1099] 实施例 152

[1100] 1-丁基-N-[(3S)-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰胺

[1101] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 16 和酸 59; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.78-6.86 (m, 2H), 6.60 (dd, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H), 4.02-4.08 (m, 1H), 3.99 (t, 2H), 2.85-2.96 (m, 1H), 2.70-2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.30-1.42 (m, 2H), 0.96 (t, 3H); MS (ESI) m/z 436 [M+H⁺].

[1102] 实施例 153

[1103] N-[(3S)-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)嘧啶-5-甲酰胺

[1104] 根据方法 D 和出标题化合物, 原料为相应的氯化杂环 (由胺 16 和酸 61 按方法 B 合成) 和四氢-2H-吡喃-3-醇; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.91 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.72-7.83 (m, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.09-5.18 (m, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 4.07 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 3.66-3.75 (m, 3H), 2.96 (dd, 1H), 2.72-2.82 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.06-2.16 (m, 1H), 1.85-2.01 (m, 2H), 1.58-1.69 (m, 1H); MS (ESI) m/z 465 [M+H⁺].

[1105] 实施例 154

[1106] N-[(2S)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺

[1107] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 35 和酸 53; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60 (s, 3H), 8.37 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H), 6.84 (dd, 1H), 5.18-5.28 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81-3.88 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 2H), 2.88-3.01 (m, 2H), 2.65-2.81 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.55-1.68 (m, 2H); MS (ESI) m/z 461 [M+H⁺].

[1108] 实施例 155

[1109] N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺

[1110] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 20 和酸 53; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 8.73(s, 2H), 8.59(dd, 1H), 8.38(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.26(t, 1H), 6.88-6.95(m, 2H), 6.84(dd, 1H), 5.18-5.28(m, 1H), 4.17-4.30(m, 2H), 3.91-3.98(m, 1H), 3.81-3.88(m, 2H), 3.45-3.53(m, 2H), 2.79-2.86(m, 2H), 2.67(s, 3H), 1.94-2.03(m, 2H), 1.57-1.68(m, 2H); MS (ESI) m/z 447 [M+H⁺].

[1111] 实施例 156

[1112] N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺

[1113] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 36 和酸 53; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.58-8.61(m, 3H), 8.37(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.19-7.28(m, 2H), 7.09(dd, 1H), 6.84(dd, 1H), 5.18-5.27(m, 1H), 4.01-4.12(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.81-3.88(m, 2H), 3.46-3.53(m, 2H), 2.90-2.99(m, 2H), 2.65-2.81(m, 2H), 1.95-2.11(m, 3H), 1.71-1.83(m, 1H), 1.56-1.67(m, 2H); MS (ESI) m/z 461 [M+H⁺].

[1114] 实施例 157

[1115] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酰胺

[1116] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 20 和酸 46; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65(s, 2H), 8.60(d, 1H), 8.40(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 6.87-6.94(m, 2H), 6.85(d, 1H), 5.02-5.08(m, 1H), 4.18-4.30(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.90-3.95(m, 1H), 3.80-3.86(m, 1H), 3.58-3.66(m, 1H), 3.48-3.57(m, 2H), 2.81-2.87(m, 2H), 1.98-2.06(m, 1H), 1.69-1.84(m, 2H), 1.48-1.59(m, 1H); MS (ESI) m/z 463 [M+H⁺].

[1117] 实施例 158

[1118] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢吡喃-3-基氧基)烟酰胺

[1119] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 20 和酸 47; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65(s, 2H), 8.61(d, 1H), 8.41(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 6.84-6.94(m, 3H), 5.51-5.56(m, 1H), 4.18-4.29(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.88-3.95(m, 2H), 3.80-3.87(m, 1H), 3.70-3.78(m, 2H), 2.84(d, 2H), 2.17-2.29(m, 1H), 1.93-2.03(m, 1H); MS (ESI) m/z 449 [M+H⁺].

[1120] 实施例 159

[1121] N-[(2R)-8-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢吡喃-3-基氧基)烟酰胺

[1122] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 37 和酸 47; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69(s, 2H), 8.61(dd, 1H), 8.40(d, 1H), 7.21-7.30(m, 2H), 7.10(dd, 1H), 6.86(dd, 1H), 5.51-5.56(m, 1H), 4.00-4.12(m, 1H), 3.91(dd, 1H), 3.80-3.87(m, 1H), 3.71-3.79(m, 2H), 2.92-3.00(m, 2H), 2.70-2.76(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.51-2.57(m, 1H), 2.18-2.29(m, 1H), 2.03-2.11(m, 1H), 1.94-2.03(m, 1H), 1.71-1.83(m, 1H); MS (ESI) m/z 431 [M+H⁺].

[1123] 实施例 160

[1124] N-[(2R)-8-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酰胺

[1125] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺37和酸46;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69(s, 2H), 8.56-8.60(m, 1H), 8.39(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.21-7.30(m, 2H), 7.10(dd, 1H), 6.84(dd, 1H), 3.99-4.11(m, 1H), 3.83(dd, 1H), 3.58-3.66(m, 1H), 3.47-3.57(m, 2H), 2.92-3.03(m, 2H), 2.70-2.76(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.51-2.57(m, 1H), 1.95-2.11(m, 2H), 1.68-1.83(m, 3H), 1.48-1.59(m, 1H); MS(ESI)m/z445[M+H⁺]

[1126] 实施例 161

[1127] N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)烟酰胺

[1128] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺37和酸44;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.67-8.72(m, 2H), 8.58-8.61(m, 1H), 8.40(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.21-7.30(m, 2H), 7.10(dd, 1H), 6.86(dd, 1H), 4.20-4.32(m, 2H), 4.01-4.19(m, 2H), 3.73-3.80(m, 1H), 3.62-3.69(m, 1H), 2.93-3.02(m, 2H), 2.67-2.78(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.03-2.11(m, 1H), 1.92-2.02(m, 1H), 1.71-1.92(m, 3H), 1.58-1.69(m, 1H); MS(ESI)m/z445[M+H⁺]

[1129] 实施例 162

[1130] N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺

[1131] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺36和酸54;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.59-8.63(m, 3H), 8.41(d, 1H), 8.11(dd, 1H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.09(dd, 1H), 6.89(dd, 1H), 4.45(dd, 2H), 4.13(q, 2H), 4.02-4.10(m, 1H), 3.91-3.97(m, 5H), 2.92-2.99(m, 2H), 2.65-2.81(m, 2H), 2.03-2.11(m, 1H), 1.70-1.83(m, 1H); MS(APPI/APCI)m/z503[M+H⁺]

[1132] 实施例 163

[1133] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺

[1134] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸54;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65(s, 2H), 8.61-8.62(m, 1H), 8.43(d, 1H), 8.11(dd, 1H), 7.24(t, 1H), 6.87-6.94(m, 3H), 4.43-4.47(m, 2H), 4.19-4.30(m, 1H), 4.13(q, 2H), 3.96(s, 3H), 3.91-3.95(m, 3H), 2.81-2.87(m, 2H), 2.51-2.55(m, 1H); MS(APPI/APCI)m/z503[M+H⁺]

[1135] 实施例 164

[1136] 6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-N-[(2R)-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺

[1137] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺32和酸48;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.59(d, 1H), 8.41(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.90(t, 1H), 7.45(t, 1H), 7.18-7.30(m, 2H), 7.07(dd, 1H), 6.87(d, 1H), 4.19-4.32(m, 2H), 4.09(br. s., 1H), 3.69-3.91(m, 3H), 3.54-3.69(m, 2H), 3.43-3.53(m, 1H), 3.35-3.41(m, 1H), 2.88-3.05(m, 2H), 2.59(br. s., 2H), 2.01-2.12(m, 1H), 1.67-1.83(m, 1H); MS(ESI)m/z464[M+H⁺]

[1138] 实施例 165

[1139] 6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1140] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺9和酸48;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 8.60(d, 1H), 8.44(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.11(dd, 1H), 7.22(t, 1H), 6.98(dd, 1H), 6.86-6.95(m, 2H), 6.75-6.86(m, 2H), 4.16-4.37(m, 4H), 3.82-4.00(m, 4H), 3.70-3.82(m, 2H), 3.55-3.70(m, 2H), 3.43-3.54(m, 1H), 3.34-3.43(m, 1H), 3.16(d, 1H), 2.73-2.90(m, 2H); MS(ESI)m/z478[M+H⁺]

[1141] 实施例 166

[1142] 6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1143] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 15 和酸 48; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61(d, 1H), 8.43(d, 1H), 8.11(dd, 1H), 7.98(d, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.22(t, 1H), 6.79-6.96(m, 3H), 4.16-4.34(m, 4H), 3.70-4.03(m, 6H), 3.54-3.70(m, 2H), 3.42-3.53(m, 1H), 3.34-3.43(m, 1H), 3.16(d, 1H), 2.75-2.89(m, 2H); MS(ESI)m/z496[M+H⁺]

[1144] 实施例 167

[1145] N⁵-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-N²-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1146] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 36 和酸 30; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.11(t, 1H), 8.99(dd, 1H), 8.77(d, 1H), 8.61(s, 2H), 8.36(dd, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.10(dd, 1H), 4.15-4.25(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.53-3.58(m, 2H), 2.90-3.05(m, 2H), 2.70-2.85(m, 2H), 2.52-2.64(m, 2H), 2.05-2.15(m, 1H), 1.75-1.85(m, 1H); MS(ESI)m/z500[M+H⁺]

[1147] 实施例 168

[1148] 6-(丁-2-炔-1-基氧基)-N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]烟酰胺

[1149] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 36 和酸 52; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.62(dd, 1H), 8.60(s, 2H), 8.44(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 7.20-7.28(m, 2H), 7.09(dd, 1H), 6.89(d, 1H), 4.95-5.0(m, 2H), 4.02-4.15(m, 1H), 3.95(s, 3H), 2.90-3.03(m, 2H), 2.65-2.80(m, 2H), 2.02-2.11(m, 1H), 1.81(t, 3H), 1.72-1.79(m, 1H); MS(ESI)m/z429[M+H⁺]

[1150] 实施例 169

[1151] N-[(3S)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)烟酰胺

[1152] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 30 和酸 53; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.59(dd, 1H), 8.55-8.56(m, 1H), 8.42(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.94(s, 1H), 7.58-7.64(m, 2H), 7.21-7.28(m, 2H), 6.91(d, 2H), 6.83(dd, 1H), 5.18-5.25(m, 1H), 4.20-4.30(m, 2H), 3.90-3.95(m, 1H), 3.80-3.87(m, 2H), 3.45-3.52(m, 2H), 2.79-2.90(m, 2H), 1.95-2.05(m, 2H), 1.56-1.65(m, 2H); MS(APPI/APCI)m/z471[M+H⁺]

[1153] 实施例 170

[1154] N²-(4,4-二氟环己基)-N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡啶-2,5-二甲酰胺

[1155] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 20 和酸 33; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 8.98(dd, 1H), 8.79(m, 2H), 8.66(s, 2H), 8.36(dd, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.25(t, 1H), 6.88-6.95(m, 2H), 4.25-4.35(m, 2H), 3.95-4.05(m, 5H), 2.87(d, 2H), 1.70-2.10(m, 8H); MS(ESI)m/z524[M+H⁺].

[1156] 实施例 171

[1157] N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(4,4,4-三氟丁基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1158] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸34;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.07(t, 1H), 8.98(dd, 1H), 8.78(d, 1H), 8.65(s, 2H), 8.35(dd, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.25(t, 1H), 6.87-6.95(m, 2H), 4.25-4.34(m, 2H), 3.95-4.02(m, 4H), 3.33-3.39(m, 2H), 2.87(d, 2H), 2.21-2.34(m, 2H), 1.72-1.79(m, 2H); MS(ESI)m/z516[M+H⁺].

[1159] 实施例 172

[1160] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]异烟酰胺

[1161] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸58;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47(s, 2H), 8.19(d, 1H), 7.24-7.30(m, 1H), 7.14(dd, 1H), 6.96-7.01(m, 2H), 6.87(dd, 1H), 6.46(d, 1H), 4.62-4.70(m, 1H), 4.47-4.52(m, 2H), 4.21-4.31(m, 2H), 4.06(s, 3H), 3.96-3.98(m, 2H), 3.89-3.95(m, 2H), 3.11(dd, 1H), 2.70(dd, 1H); MS(ESI)m/z505[M+H⁺].

[1162] 实施例 173

[1163] N²-甲基-N⁵-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1164] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺21和酸32;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.90-9.04(m, 1H), 8.74(s, 3H), 8.25-8.36(dd, 1H), 7.64-7.80(m, 1H), 7.27(t, 1H), 6.85-6.99(m, 2H), 4.60(q, 1H), 4.39(q, 1H), 4.22-4.34(m, 2H), 3.94-4.05(m, 1H), 2.98-3.17(m, 3H), 2.87(m, 2H), 2.67(s, 3H); MS(APCI)m/z486[M+H⁺].

[1165] 实施例 174

[1166] N⁵-[(3S)-5-(2-乙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1167] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺22和酸30;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.00(t, 1H), 8.86(d, 1H), 8.66(m, 3H), 8.17-8.28(dd, 1H), 7.99(d, 1H), 7.15(t, 1H), 6.74-6.87(m, 2H), 4.11-4.26(m, 2H), 3.88(t, 1H), 3.37-3.50(m, 2H), 2.83(q, 2H), 2.76(m, 2H), 2.44-2.52(m, 2H), 1.20(t, 3H); MS(APCI)m/z500[M+H⁺].

[1168] 实施例 175

[1169] N-[(3S)-5-[6-(甲基磺酰基)吡啶-3-基]-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺

[1170] 根据方法E合成标题化合物,原料为相应的色满硼酸酯(由中间体实施例I-15和酸54按方法B合成)和5-溴-2-(甲基磺酰基)吡啶;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.68(d, 1H), 8.46(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.94(dd, 1H), 7.90(dd, 1H), 7.31(t, 1H), 7.04(dd, 1H), 6.88(dd, 1H), 6.80(d, 1H), 6.29(d, 1H), 4.72-4.64(m, 1H), 4.54-4.52(m, 2H), 4.32-4.27(m, 2H), 3.99-3.97(m, 2H), 3.96-3.90(m, 2H), 3.30(s, 3H), 3.14-3.08(m, 1H),

2.71-2.66(m, 1H); MS (APCI) m/z 552 [M+H⁺].

[1171] 实施例 176

[1172] N-[(3S)-5-(6-氰基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺

[1173] 根据方法 E 合成标题化合物, 原料为相应的色满硼酸酯 (由中间体实施例 I-15 和酸 54 按方法 B 合成) 和 5-溴吡啶-2-腈; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.79(m, 1H), 8.60(d, 1H), 8.43(d, 1H), 8.16-8.09(m, 3H), 7.28(t, 1H), 6.96(dd, 1H), 6.92-6.89(m, 2H), 4.46-4.43(m, 2H), 4.29-4.20(m, 2H), 4.16-4.09(m, 2H), 3.99-3.91(m, 3H), 2.87-2.76(m, 2H); MS (APCI) m/z 499 [M+H⁺].

[1174] 实施例 177

[1175] N-[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺

[1176] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 23 和酸 54; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.53(s, 2H), 8.46(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.23-7.30(m, 1H), 6.98(dd, 1H), 6.86(dd, 1H), 6.79(d, 1H), 6.32(d, 1H), 4.63-4.71(m, 1H), 4.49-4.54(m, 2H), 4.27(d, 2H), 3.95-4.00(m, 2H), 3.88-3.96(m, 2H), 3.11(dd, 1H), 2.70(dd, 1H), 2.25-2.34(m, 1H), 1.16-1.20(m, 2H), 1.10-1.16(m, 2H); MS (APCI) m/z 515 [M+H⁺].

[1177] 实施例 178

[1178] N-[(3S)-5-(2-乙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺

[1179] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 22 和酸 54; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.77(s, 2H), 8.61(d, 1H), 8.42(d, 1H), 8.06-8.16(dd, 1H), 7.26(t, 1H), 6.86-6.99(m, 3H), 4.38-4.51(m, 2H), 4.18-4.34(m, 2H), 4.13(q, 2H), 3.88-3.99(m, 3H), 2.95(q, 2H), 2.79-2.90(m, 2H), 1.32(t, 3H); MS (APCI) m/z 503 [M+H⁺].

[1180] 实施例 179

[1181] N⁵-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1182] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 15 和酸 30; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.12(t, 1H), 8.98(d, 1H), 8.80(d, 1H), 8.31-8.41(dd, 1H), 8.10(d, 1H), 7.99(d, 1H), 7.74-7.85(dd, 1H), 7.23(t, 1H), 6.80-6.97(m, 2H), 4.21-4.35(m, 2H), 3.90-4.04(m, 4H), 3.50-3.62(m, 2H), 2.86(m, 2H), 2.54-2.66(m, 2H); MS (APCI) m/z 519 [M+H⁺].

[1183] 实施例 180

[1184] N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺

[1185] 根据方法 B1 合成标题化合物, 原料为胺 15 和酸 54; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.62(d, 1H), 8.44(d, 1H), 8.05-8.19(dd, 1H), 7.98(d, 1H), 7.72-7.85(dd, 1H), 7.22(t, 1H), 6.81-6.95(m, 3H), 4.36-4.53(m, 2H), 4.18-4.34(m, 2H), 4.13(q, 2H), 3.84-4.05(m, 6H), 2.74-2.91(m, 2H); MS (APCI) m/z 522 [M+H⁺].

[1186] 实施例 181

[1187] 6-(环戊基磺酰基)-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1188] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸42;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 9.10(dd,1H),8.91(d,1H),8.65(s,2H),8.46(dd,1H),8.15(dd,1H),7.25(t,1H),6.93(dd,1H),6.90(dd,1H),4.31-4.25(m,2H),4.11-3.98(m,2H),3.96(s,3H),2.94-2.81(m,2H),1.90-1.80(m,4H),1.67-1.52(m,4H);MS(APCI)m/z495[M+H⁺]

[1189] 实施例182

[1190] N-[(3S)-5-(6-甲基吡嗪-2-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺

[1191] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺28和酸54;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.62(d,1H),8.60(s,1H),8.53(s,1H),8.45(d,1H),8.11(dd,1H),7.26(t,1H),7.04(dd,1H),6.96(dd,1H),6.90(d,1H),4.46-4.43(m,2H),4.30-4.22(m,2H),4.16-4.09(m,2H),3.99-3.92(m,3H),2.97-2.95(m,2H),2.55(s,3H);MS(APCI)m/z489[M+H⁺]

[1192] 实施例183

[1193] N⁵-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1194] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺21和酸30;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 9.12(t,1H),8.98(dd,1H),8.80(d,1H),8.74(s,2H),8.36(dd,1H),8.10(dd,1H),7.27(t,1H),6.95(dd,1H),6.91(dd,1H),4.32-4.24(m,2H),4.02-3.97(m,1H),3.58-3.53(m,2H),2.90-2.82(m,2H),2.67(s,3H),2.64-2.52(m,2H);MS(APCI)m/z486[M+H⁺]

[1195] 实施例184

[1196] 6-(2-异丙氧基乙氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1197] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸55;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.65(s,2H),8.61(d,1H),8.40(d,1H),8.10(dd,1H),7.24(t,1H),6.93-6.87(m,3H),4.39-4.36(m,2H),4.29-4.20(m,2H),3.96-3.91(m,4H),3.69-3.67(m,2H),3.63-3.57(m,1H),2.90-2.80(m,2H),1.08(d,6H);MS(APCI)m/z465[M+H⁺]

[1198] 实施例185

[1199] 6-(2-异丙氧基乙氧基)-N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1200] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺21和酸55;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.73(s,2H),8.60(d,1H),8.40(d,1H),8.10(dd,1H),7.26(t,1H),6.96-6.87(m,3H),4.39-4.36(m,2H),4.29-4.21(m,2H),3.97-3.92(m,1H),3.69-3.67(m,2H),3.63-3.56(m,1H),2.90-2.80(m,2H),2.67(s,3H),1.08(d,6H);MS(APCI)m/z449[M+H⁺]

[1201] 实施例186

[1202] N²-(3-异丙氧基丙基)-N⁵-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡啶-2,5-二甲酰胺

[1203] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺21和酸35;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.96(dd,1H),8.94(t,1H),8.78(d,1H),8.74(s,2H),8.34(dd,1H),8.08(dd,1H),7.26(t,

1H), 6.95 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 4.32-4.25 (m, 2H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H, 部分与水峰重叠), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.09 (d, 6H); MS (APCI) m/z 490 [M+H⁺].

[1204] 实施例 187

[1205] N²-(3-异丙氧基丙基)-N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]吡啶-2,5-二甲酰胺

[1206] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸35; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.97 (dd, 1H), 8.94 (t, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.35 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 4.32-4.25 (m, 2H), 4.01-3.96 (m, 4H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.43 (t, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H, 部分与水峰重叠), 2.90-2.82 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.09 (d, 6H); MS (APCI) m/z 506 [M+H⁺].

[1207] 实施例 188

[1208] N⁵-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(4,4,4-三氟丁基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1209] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸34; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.08 (t, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.34 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.91 (dd, 1H), 4.32-4.25 (m, 2H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.39-3.31 (2H, 部分与水峰重叠), 2.88-2.86 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.34-2.21 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H); MS (APCI) m/z 500 [M+H⁺].

[1210] 实施例 189

[1211] N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺

[1212] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺21和酸54; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73 (s, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.07-8.15 (dd, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.86-6.98 (m, 3H), 4.39-4.50 (m, 2H), 4.18-4.35 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.89-4.02 (m, 3H), 2.79-2.91 (m, 2H), 2.67 (s, 3H); MS (APCI) m/z 489 [M+H⁺].

[1213] 实施例 190

[1214] N-[(2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]异烟酰胺

[1215] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺36和酸58; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55-8.66 (m, 3H), 8.24 (d, 1H), 7.29-7.36 (dd, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.06-7.13 (m, 1H), 4.38-4.48 (m, 2H), 4.00-4.20 (m, 3H), 3.88-4.00 (m, 5H), 2.89-3.03 (m, 2H), 2.69-2.82 (m, 2H), 1.99-2.13 (m, 1H), 1.69-1.85 (m, 1H); MS (APCI) m/z 503 [M+H⁺].

[1216] 实施例 191

[1217] N⁵-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-甲基-N²-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1218] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸32; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.93-9.02 (m, 1H), 8.71-8.81 (m, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.26-8.36 (dd, 1H), 7.65-7.79 (m, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.86-6.97 (m, 2H), 4.53-4.67 (m, 1H), 4.39 (q, 1H), 4.22-4.34 (m, 2H),

3.91-4.04(m,4H),2.98-3.16(m,3H),2.82-2.94(m,2H);MS(APCI)m/z502[M+H⁺]

[1219] 实施例 192

[1220] N⁵-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-甲基-N²-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1221] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺15和酸32;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.93-9.02(m,1H),8.71-8.82(m,1H),8.25-8.37(dd,1H),7.99(d,1H),7.61-7.86(m,2H),7.22(t,1H),6.82-6.98(m,2H),4.53-4.69(m,1H),4.39(q,1H),4.20-4.34(m,2H),3.98(m,4H),2.95-3.18(m,3H),2.86(m,2H);MS(APCI)m/z519[M+H⁺]

[1222] 实施例 193

[1223] N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]烟酰胺

[1224] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺15和酸57;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.93(d,1H),8.65(d,1H),8.22(dd,1H),7.98(d,1H),7.79(dd,1H),7.50(d,1H),7.22(t,1H),6.81-6.97(m,2H),4.80(s,2H),4.14-4.39(m,4H),3.86-4.05(m,4H),2.74-2.94(m,2H);MS(APCI)m/z492[M+H⁺]

[1225] 实施例 194

[1226] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]烟酰胺

[1227] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸57;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.93(d,1H),8.57-8.70(m,3H),8.22(dd,1H),7.51(d,1H),7.25(t,1H),6.85-6.98(m,2H),4.80(s,2H),4.15-4.37(m,4H),3.89-4.02(m,4H),2.86(d,2H);MS(APCI)m/z475[M+H⁺]

[1228] 实施例 195

[1229] N-[(3S)-5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺

[1230] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺20和酸56;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.67-8.79(m,2H),8.65(s,2H),8.26(d,1H),7.94(t,1H),7.24(t,1H),6.84-6.96(m,2H),4.12-4.34(m,2H),3.85-4.02(m,4H),3.54(q,2H),2.82(d,2H),2.51-2.61(m,2H);MS(APCI)m/z475[M+H⁺]

[1231] 实施例 196

[1232] N⁵-[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-甲基-N²-(2,2,2-三氟乙基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1233] 根据方法B1合成标题化合物,原料为胺23和酸32;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.90-9.04(m,1H),8.77,8.67(s+s,2H),8.72-8.77(m,1H),8.31(dd,1H),7.76,7.69(d+d,1H),7.18-7.31(m,1H),6.85-6.98(m,2H),4.60,4.39(q+q,2H),4.17-4.34(m,2H),3.89-4.05(m,1H),3.13,3.02(s+s,3H),2.81-2.94,1.74-1.87(m+m,3H),2.18-2.30(m,1H),1.01-1.14(m,3H);MS(APCI)m/z512[M+H⁺]

[1234] 实施例 197

[1235] N⁵-[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1236] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 23 和酸 30 ;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.12(t, 1H), 8.96-9.01(m, 1H), 8.75-8.83(m, 1H), 8.67(s, 1H), 8.35(dd, 1H), 8.10(d, 1H), 7.21-7.30(m, 1H), 6.86-6.99(m, 2H), 4.21-4.35(m, 2H), 3.94-4.05(m, 1H), 3.55(q, 2H), 2.81-2.93(m, 2H), 2.52-2.65(m, 2H), 2.20-2.30(m, 1H), 1.76-1.88(m, 1H), 1.00-1.13(m, 3H), 0.96(t, 1H) ;MS(APCI)m/z512[M+H⁺]

[1237] 实施例 198

[1238] N⁵-[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-N²-甲基-N²-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2,5-二甲酰胺

[1239] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 23 和酸 31 ;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.93-8.99(m, 1H), 8.70-8.75(m, 1H), 8.67(s, 1H), 8.24-8.32(m, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.21-7.29(m, 1H), 6.85-6.98(m, 2H), 4.21-4.35(m, 2H), 3.93-4.04(m, 1H), 3.70(t, 1H), 3.49-3.57(m, 1H), 3.02(s, 1H), 2.82-2.96(m, 4H), 2.58-2.79(m, 2H), 2.20-2.29(m, 1H), 1.75-1.88(m, 1H), 1.00-1.13(m, 3H), 0.96(t, 1H) ;MS(APCI)m/z526[M+H⁺]

[1240] 实施例 199

[1241] N-[(3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-氧代-1-(3,3,3-三氟丙基)-1,2-二氢吡啶-4-甲酰胺

[1242] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 23 和酸 60 ;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.76(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.54-8.61(m, 1H), 7.80(d, 1H), 7.20-7.29(m, 1H), 6.90-6.95(m, 1H), 6.87-6.90(m, 1H), 6.80-6.82(m, 1H), 6.48-6.54(m, 1H), 4.19-4.27(m, 1H), 4.10-4.16(m, 2H), 3.88-3.99(m, 1H), 2.87-2.94(m, 1H), 2.79-2.85(m, 2H), 2.63-2.78(m, 2H), 2.18-2.29(m, 1H), 1.77-1.86(m, 1H), 1.00-1.13(m, 2H), 0.96(t, 1H) ;MS(APCI)m/z485[M+H⁺]

[1243] 实施例 200

[1244] N-[(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺

[1245] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 15 和酸 56 ;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.62-8.79(m, 2H), 8.27(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.93(t, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.22(t, 1H), 6.80-6.93(m, 2H), 4.12-4.31(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.89(t, 1H), 3.54(q, 2H), 2.75-2.85(m, 2H), 2.53-2.61(m, 2H) ;MS(APCI)m/z492[M+H⁺]

[1246] 实施例 201

[1247] N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-2-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]嘧啶-5-甲酰胺

[1248] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 21 和酸 56 ;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.58-8.80(m, 4H), 8.26(d, 1H), 7.94(t, 1H), 7.26(t, 1H), 6.85-6.99(m, 2H), 4.13-4.33(m, 2H), 3.92(t, 1H), 3.54(q, 2H), 2.82(d, 2H), 2.67(s, 3H), 2.51-2.61(m, 2H) ;MS(APCI)m/z459[M+H⁺]

[1249] 实施例 202

[1250] N-[(3S)-5-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺

[1251] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 29 和酸 54 ;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47(d, 1H), 8.33(s, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.26(t, 1H), 6.98(dd, 1H), 6.86(dd, 1H), 6.79(d, 1H), 6.42(d, 1H), 4.65-4.60(m, 1H), 4.54-4.52(m, 2H), 4.31-4.20(m, 2H), 3.99-3.97(m, 2H), 3.96-3.90(m, 2H), 2.94-2.89(m, 1H), 2.59(s, 3H), 2.55-2.49(m, 1H), 2.35(s, 3H); MS(APCI)m/z503[M+H⁺].

[1252] 实施例 203

[1253] N-[(3S)-5-(2-甲基嘧啶-5-基)-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]烟酰胺

[1254] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 21 和酸 57 ;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.87(d, 1H), 8.71(s, 2H), 8.20(dd, 1H), 7.59(d, 1H), 7.26(t, 1H), 6.96(d, 1H), 6.89(d, 1H), 4.81(s, 2H), 4.37-4.51(m, 1H), 4.33(dd, 1H), 4.00-4.20(m, 3H), 2.93-3.08(m, 1H), 2.83(dd, 1H), 2.74(s, 3H); MS(APCI)m/z459[M+H⁺].

[1255] 实施例 204

[1256] 2-甲氧基-N,N-二甲基-5-[(3S)-3-({[6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]烟酰胺

[1257] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 17 和酸 53 ;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60(d, 1H), 8.42(d, 1H), 8.22(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 7.66(d, 1H), 7.21(t, 1H), 6.84-6.90(m, 3H), 5.20-5.26(m, 1H), 4.21-4.27(m, 2H), 3.90-3.96(m, 4H), 3.82-3.87(m, 2H), 3.46-3.52(m, 2H), 2.98(s, 3H), 2.80-2.85(m, 5H), 1.95-2.05(m, 2H), 1.58-1.67(m, 2H); MS(ESI)m/z533[M+H⁺].

[1258] 实施例 205

[1259] 5-[(3S)-3-{{[6-异丙氧基吡啶-3-基]羰基}氨基}-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺

[1260] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 18 和酸 6 ;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60(dd, 1H), 8.41(d, 1H), 8.27-8.33(m, 2H), 8.09(d, 1H), 8.06(dd, 1H), 7.22(t, 1H), 6.89(dd, 1H), 6.84(dd, 1H), 6.77(dd, 1H), 5.42-5.32(m, 1H), 4.20-4.28(m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.92-3.97(m, 1H), 2.75-2.85(m, 5H), 1.29(d, 6H); MS(ESI)m/z477[M+H⁺].

[1261] 实施例 206

[1262] 2-甲氧基-N-甲基-5-[(3S)-3-({[6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]烟酰胺

[1263] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 18 和酸 53 ;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.59(m, 1H), 8.42(d, 1H), 8.27-8.33(m, 2H), 8.09(td, 2H), 7.22(t, 1H), 6.89(dd, 1H), 6.82-6.86(m, 2H), 5.18-5.27(m, 1H), 4.20-4.28(m, 2H), 4.01(s, 3H), 3.91-3.97(m, 1H), 3.82-3.87(m, 2H), 3.40-3.52(m, 2H), 2.75-2.85(m, 5H), 1.95-2.03(m, 2H), 1.57-1.66(m, 2H); MS(ESI)m/z519[M+H⁺].

[1264] 实施例 207

[1265] 5-[(3S)-3-{{[6-异丙氧基吡啶-3-基]羰基}氨基}-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N,N-二甲基烟酰胺

[1266] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 17 和酸 6 ;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)

δ ppm 8.60 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8-07 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 5.25-5.31 (m, 1H), 4.22-4.28 (m, 2H), 3.91-3.96 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.80-2.85 (m, 5H), 1.29 (d, 6H); MS (ESI) m/z 491 [M+H⁺].

[1267] 实施例 208

[1268] 2-甲氧基-N,N-二甲基-5-[(3S)-3-([6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基]羰基)氨基]-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]烟酰胺

[1269] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 17 和酸 4; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 5.02-5.08 (m, 2H), 4.22-4.28 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.80-2.90 (m, 5H); MS (ESI) m/z 531 [M+H⁺].

[1270] 实施例 209

[1271] N,N-二甲基-5-[(3S)-3-([6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]吡啶-3-基]羰基)氨基]-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]嘧啶-2-甲酰胺

[1272] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 25 和酸 54; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.94 (s, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.46-4.43 (m, 2H), 4.31-4.20 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.98-3.91 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.85 (s, 3H); MS (APPI/APCI) m/z 546 [M+H⁺].

[1273] 实施例 210

[1274] N-[(3S)-5-[6-(羟甲基)吡啶-3-基]-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺

[1275] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 13 和酸 54; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.60 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.84 (dd, 1H), 5.47 (t, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.29-4.20 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 3H), 2.87-2.75 (m, 2H); MS (APPI/APCI) m/z 504 [M+H⁺].

[1276] 实施例 211

[1277] 6-(3-氟丙氧基)-N-[(3S)-5-[6-(羟甲基)吡啶-3-基]-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]烟酰胺

[1278] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 13 和酸 19; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.91-6.83 (m, 3H), 5.47 (t, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.52 (t, 1H), 4.38 (t, 2H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 2H); MS (APPI/APCI) m/z 438 [M+H⁺].

[1279] 实施例 212

[1280] N-[(3S)-5-[6-(羟甲基)吡啶-3-基]-3,4-二氢-2H-色烯-3-基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基)烟酰胺

[1281] 根据方法 B1 合成标题化合物,原料为胺 13 和酸 4; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.47 (t, 1H), 5.08-5.01 (m, 2H),

4.61-4.60 (d, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.97-3.92 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 2H); MS (APPI/APCI) m/z 460 $[M+H]^+$ 。

[1282] 实施例 213

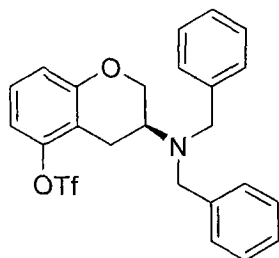
[1283] N-{(3S)-5-[5-(羟甲基)吡嗪-2-基]-3,4-二氢-2H-色烯-3-基}-6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酰胺

[1284] 根据方法 E 合成标题化合物, 原料为相应的色满硼酸酯 (由中间体实施例 I-15 和酸 54 按方法 B 合成) 和 (5-氯吡嗪-2-基) 甲醇 (见中间体实施例 I-79); 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.76 (m, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.65 (t, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.46-4.43 (m, 2H), 4.30-4.22 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.98-3.91 (m, 3H), 3.05-2.92 (m, 2H); MS (APPI/APCI) m/z 505 $[M+H]^+$ 。

[1285] 中间体的合成

[1286] 中间体实施例 I-1

[1287]

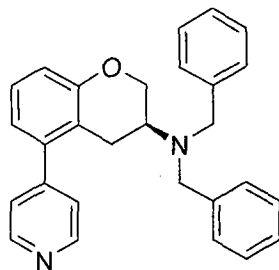


[1288] 三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯

[1289] 在氮气氛下, 将三乙胺 (8.8mL, 63.2mmol) 加到 (3S)-3-(二苄基氨基) 色满-5-醇 (15.6g, 45.2mmol, 详见 W09914212A1) 于无水二氯甲烷 (250mL) 中的冷却 (-40°C) 溶液中。历时 25 分钟向反应混合物中滴加三氟甲磺酸酐 (9.4mL, 56.5mmol) 于无水二氯甲烷 (70mL) 中的溶液。移除冷却装置, 搅拌反应混合物至其达到室温, 再次冷却至 0°C 并加入饱和碳酸氢钠水溶液。水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。通过柱色谱进行纯化 (采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液进行洗脱), 得到 20.0g (93%) 的标题化合物: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.36-7.44 (m, 4H), 7.33 (t, 4H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 6.82 (t, 2H), 4.29-4.37 (m, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.86-2.97 (m, 1H); MS (ESI) m/z 478 $[M+H]^+$ 。

[1290] 中间体实施例 I-2

[1291]

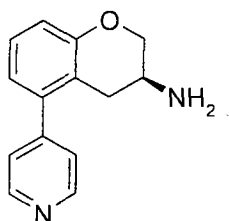


[1292] (3S)-N,N-二苄基-5-(吡啶-4-基)色满-3-胺

[1293] 将三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯 (1.00g, 2.1mmol), 吡啶-4-硼酸 (644mg, 5.2mmol), 1,1'-双(二苄基膦基)二茂铁二氯化钯(II) (256mg, 0.3mmol) 和磷酸钾 (1.34g, 6.3mmol) 于二噁烷 (15mL) 中的混合物在微波中于 150°C 辐照 2.5 小时。将该混合物用硅藻土垫过滤并真空浓缩。通过柱色谱进行纯化 (采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液作为洗脱液进行洗脱), 得到 707mg (83%) 的标题化合物: MS (ESI) m/z 407 [M+H⁺]

[1294] 中间体实施例 I-3

[1295]

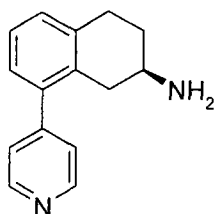


[1296] 胺 1: (3S)-5-(吡啶-4-基)色满-3-胺

[1297] 将 10% 钯/碳 (212mg, 30w%) 和甲酸铵 (1.100g, 17.4mmol) 加到 (3S)-N,N-二苄基-5-(吡啶-4-基)色满-3-胺 (707mg, 1.74mmol) 于无水甲醇中的溶液中。将该混合物在氮气氛围下加热回流 20 小时。将该混合物用硅藻土垫过滤并真空浓缩。剩余物溶解于乙酸乙酯并用氨水和盐水洗涤。将有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 280mg (71%) 的标题化合物: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.63 (d, 2H), 7.32-7.45 (m, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.73-6.88 (m, 2H), 4.06-4.29 (m, 1H), 3.69-3.88 (m, 1H), 3.64 (t, 0.5H), 2.98-3.08 (m, 0.5H), 2.58-2.81 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1H); MS (ESI) m/z 227 [M+H⁺]

[1298] 中间体实施例 I-4

[1299]

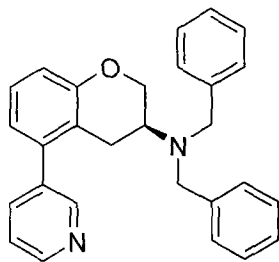


[1300] 胺 2: (2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺

[1301] 将吡啶-4-硼酸 (54mg, 0.44mmol), [1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (14mg, 0.022mmol), (2R)-8-溴-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺 (50mg, 0.22mmol) 和碳酸钾水溶液 (2M, 0.19mL, 0.37mmol) 于二噁烷 (0.8mL) 中的混合物在 140°C 微波辐照 10 分钟。将该混合物用硅藻土垫过滤并真空浓缩。通过柱色谱进行纯化 (采用二氯甲烷于含有 1% 三乙胺的甲醇中的梯度液作为洗脱液进行洗脱), 得到 48mg (97%) 的标题化合物: ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.57-8.67 (m, 2H), 7.14-7.26 (m, 4H), 6.93-7.05 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 1H), 2.82-3.02 (m, 2H), 2.71-2.83 (m, 1H), 2.37-2.70 (m, 2H), 1.97-2.21 (m, 1H); MS (ESI) m/z 225 [M+H⁺]

[1302] 中间体实施例 I-5

[1303]

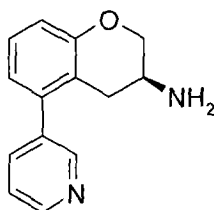


[1304] (3S)-N,N-二苄基-5-(吡啶-3-基)色满-3-胺

[1305] 在氩气氛下,将四(三苯基膦)钯(48mg,0.042mmol)和三氟甲磺酸(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯(200mg,0.42mmol)于二噁烷(4mL)中的溶液加到3-(三正丁基锡烷基)吡啶(232mg,0.63mmol)中,并将所得反应混合物在120~140℃微波辐照1.5小时。再加入四(三苯基膦)钯(48mg,0.042mmol)并于140℃继续辐照1小时。加水(20mL)并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用硫酸钠干燥,真空蒸发溶剂并通过柱色谱纯化剩余物(采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液为洗脱液进行纯化),得到63mg(74%)的标题化合物:MS(ES)m/z 407[M+H⁺]

[1306] 中间体实施例 I-6

[1307]

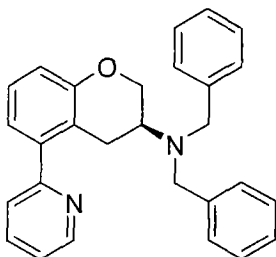


[1308] 胺3:(3S)-5-(吡啶-3-基)色满-3-胺

[1309] 将甲酸铵(195mg,3mmol)和10%钯/碳(13mg)加到(3S)-N,N-二苄基-5-(吡啶-3-基)色满-3-胺(63mg,0.15mmol)于甲醇(10mL)中的溶液中。将反应混合物加热回流3.5小时,加入另外量的甲酸铵(195mg,3mmol)和10%钯/碳(13mg),再将该混合物加热回流2.5小时。将该混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤并真空浓缩。将剩余物分配于用2M氯化钠饱和的氨水(20mL)和乙酸乙酯(20mL)之间,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩,得到35mg(定量收率)的标题化合物:¹H NMR(CDCl₃) δ 8.54-8.64(m,2H),7.60-7.68(m,1H),7.31-7.39(m,1H),7.14-7.24(m,1H),6.86-6.95(m,1H),6.76-6.86(m,1H),4.14-4.30(m,1H),3.79-3.89(m,1H),3.24-3.35(m,1H),2.80-2.90(m,1H),2.38-2.48(m,1H);MS(ES)m/z 227[M+H⁺]

[1310] 中间体实施例 I-7

[1311]

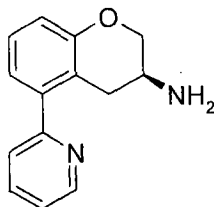


[1312] (3S)-N,N-二苄基-5-(吡啶-2-基)色满-3-胺

[1313] 按中间体实施例 I-5 中所述的操作,合成标题化合物,收率 23%,原料为三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯和 2-(三正丁基锡烷基)吡啶,但是在 140°C 微波辐照总共 3 小时;MS(ES)m/z 407[M+H⁺].

[1314] 中间体实施例 I-8

[1315]

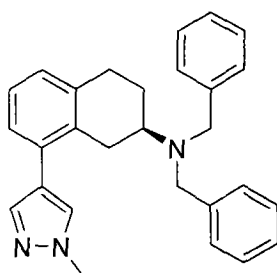


[1316] 胺 4:(3S)-5-(吡啶-2-基)色满-3-胺

[1317] 按中间体实施例 I-6 中所述的操作,合成标题化合物,86%收率,原料为 (3S)-N,N-二苄基-5-(吡啶-2-基)色满-3-胺:¹H NMR(CDCl₃) δ 8.63-8.72(m, 1H), 7.69-7.81(m, 1H), 7.39(d, 1H), 7.16-7.31(m, 2H), 6.94-7.02(m, 1H), 6.88-6.94(m, 1H), 4.15-4.23(m, 1H), 3.80-3.90(m, 1H), 3.24-3.34(m, 1H), 2.96-3.09(m, 1H), 2.55-2.66(m, 1H);MS(ES)m/z 227[M+H⁺].

[1318] 中间体实施例 I-9

[1319]

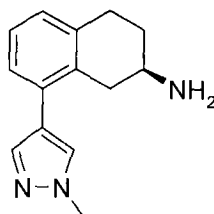


[1320] (2R)-N,N-二苄基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

[1321] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作,合成标题化合物,96%收率,原料为 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑和 (2R)-N,N-二苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢萘-2-胺;MS(ESI)m/z408[M+H⁺].

[1322] 中间体实施例 I-10

[1323]



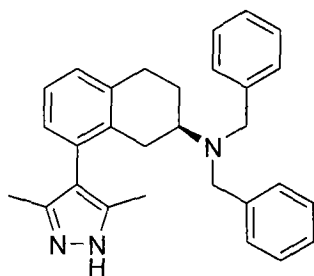
[1324] 胺 5:(2R)-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

[1325] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,71%收率,原料为 (2R)-N,N-二苄基-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺:¹H NMR(CD₃OD) δ 7.70(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.08-7.15(m, 2H), 6.97-7.06(m, 1H), 3.93(s, 3H), 2.99-3.10(m, 2H), 2.82-3.00(m, 2H), 2.54(dd, 1H), 2.02-2.12(m, 1H), 1.51-1.70(m, 1H);MS(ESI)m/z

228 [M+H⁺].

[1326] 中间体实施例 I-11

[1327]

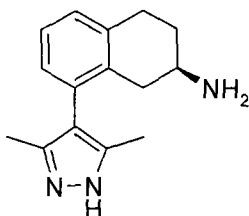


[1328] (2R)-N,N-二苄基-8-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺

[1329] 按中间体实施例 I-4 中所述的操作,合成标题化合物,58%收率,原料为 3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑和 (2R)-N,N-二苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺(见 W09905134A1):MS(ESI)m/z422[M+H⁺].

[1330] 中间体实施例 I-12

[1331]

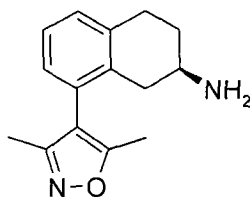


[1332] 胺 6:(2R)-8-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺

[1333] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,82%收率,原料为 (2R)-N,N-二苄基-8-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺:¹H NMR(CD₃OD) δ 7.05-7.18(m,2H),6.89(dd,1H),2.98-3.07(m,1H),2.81-2.97(m,2H),2.60-2.73(m,1H),2.13-2.23(m,1H),2.03-2.07(m,1H),2.03(s,6H),1.49-1.63(m,1H);MS(ESI)m/z242[M+H⁺].

[1334] 中间体实施例 I-13

[1335]

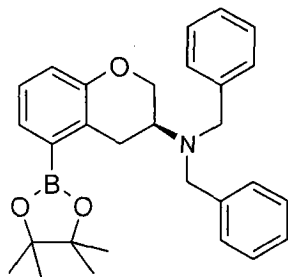


[1336] 胺 7:(2R)-8-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺

[1337] 按中间体实施例 I-4 中所述的操作,合成标题化合物,80%收率,原料为 3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸和 (2R)-8-溴-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺:¹H NMR(CD₃OD) δ 7.14-7.23(m,2H),6.90-6.99(m,1H),2.99-3.11(m,1H),2.90-2.98(m,2H),2.59-2.74(m,1H),2.15-2.26(m,4H),2.05(s,3H),2.00-2.09(m,1H),1.50-1.66(m,1H);MS(ESI)m/z243[M+H⁺].

[1338] 中间体实施例 I-14

[1339]

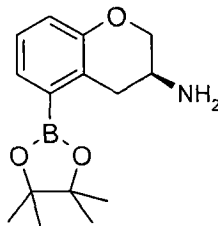


[1340] (3S)-N,N-二苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺

[1341] 在氮气氛下,将三氟甲磺酸(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯(1500mg,3.14mmol),双(频哪酮)合二硼(1595mg,6.28mmol),1,1'-双(二苄基膦基)二茂铁二氯化钪(II)(128mg,0.16mmol)和乙酸钾(925mg,9.42mmol)于二噁烷(3mL)中的混合物在150°C微波辐照1小时。将该混合物用硅藻土垫过滤,然后用甲醇洗涤。真空浓缩滤液,并将粗产物分配于乙酸乙酯和1M氢氧化钠之间。将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。通过柱色谱进行纯化(采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液进行洗脱),得到1182mg(83%)的标题化合物,其为无色油状物:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.27-7.39(m,8H),7.21(t,2H),7.16(d,1H),7.03(t,1H),6.81(d,1H),4.26(d,1H),3.97(t,1H),3.74(s,4H),3.14-3.27(m,1H),2.99-3.09(m,2H),1.30(d,12H);MS(ESI)m/z456,457[M+H⁺]。

[1342] 中间体实施例 I-15

[1343]

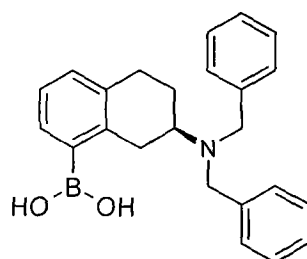


[1344] (3S)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺

[1345] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,67%收率,原料为(3S)-N,N-二苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺,采用47w%的10%钪/碳。将反应混合物在55°C加热1.5小时;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.19(dd,1H),7.04(t,1H),6.83(dd,1H),4.00-4.06(m,1H),3.50-3.59(m,1H),3.14-3.23(m,1H),2.98-3.12(m,1H),2.52-2.60(m,1H),1.29(s,12H),1.06(s,2H);MS(APPI/APCI)m/z276[M+H⁺]。

[1346] 中间体实施例 I-16

[1347]

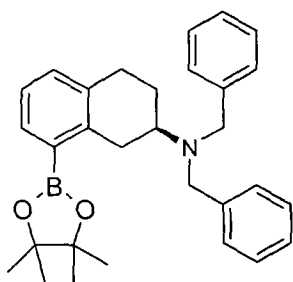


[1348] [(7R)-7-(二苄基氨基)-5,6,7,8-四氢喹-1-基]硼酸

[1349] 在氮气氛围和 -70°C 下，向 (2R)-N,N-二苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢萘-2-胺 (1000mg, 2.46mmol) 于无水四氢呋喃 (10mL) 中的溶液中，历时 5 分钟加入正丁基锂 (1.6M, 2.3mL, 3.69mmol)。将反应混合物在 0°C 搅拌 10 分钟，然后加入硼酸三乙酯 (0.50mL, 2.95mmol)。将反应混合物在 0°C 再搅拌 5 分钟，然后令其达到室温并继续搅拌 2 小时。将反应混合物用饱和氯化铵 (aq) 淬灭，并滤出白色沉淀。滤液用乙酸乙酯萃取，有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩，得到 612mg (67%) 的标题化合物固体： $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.31 (d, 1H), 7.39-7.45 (m, 4H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.02-7.26 (m, 6H), 3.65-3.92 (m, 4H), 3.34-3.45 (m, 1H), 2.70-3.19 (m, 4H), 2.16 (br. s., 1H), 1.66-1.79 (m, 1H); MS (ESI) m/z 371, 372 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1350] 中间体实施例 I-17

[1351]

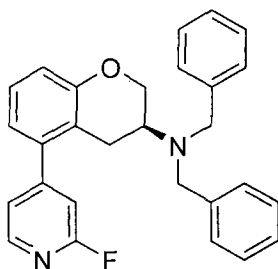


[1352] (2R)-N,N-二苄基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

[1353] 按中间体实施例 I-14 中所述的操作，合成标题化合物，56% 收率，原料为 (2R)-N,N-二苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢萘-2-胺和双(频哪酮)合二硼，采用 2M 碳酸钾作为碱，采用异丙醇作为溶剂。将反应混合物在 140°C 微波辐照 30 分钟；MS (APPI/APCI) m/z 454, 455 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1354] 中间体实施例 I-18

[1355]

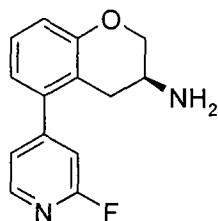


[1356] (3S)-N,N-二苄基-5-(2-氟吡啶-4-基)色满-3-胺

[1357] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作，合成标题化合物，68% 收率，原料为 2-氟-4-吡啶基硼酸和三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯。将反应混合物在 150°C 微波辐照 3 小时； $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.30 (d, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 8H), 7.15-7.22 (m, 4H), 6.79-6.87 (m, 2H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.61-3.74 (m, 4H), 2.93-3.10 (m, 2H), 2.42-2.48 (m, 1H); MS (ESI) m/z 425 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1358] 中间体实施例 I-19

[1359]

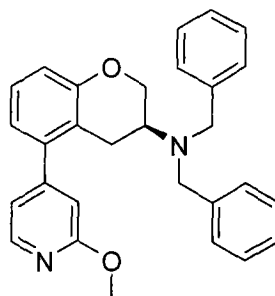


[1360] 胺 8 : (3S)-5-(2-氟吡啶-4-基)色满-3-胺

[1361] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 79% 收率, 原料为 (3S)-N,N-二苄基-5-(2-氟吡啶-4-基)色满-3-胺, 采用 20 当量的甲酸铵和 20w% 的 10% 钨 / 碳; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.30 (d, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.13-7.23 (m, 2H), 6.82-6.89 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 1H), 3.59-3.68 (m, 1H), 2.97-3.09 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.36-2.48 (m, 1H), 1.72 (br. s., 2H); MS (ESI) m/z 245 [M+H⁺].

[1362] 中间体实施例 I-20

[1363]

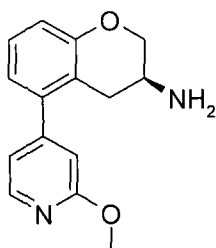


[1364] (3S)-N,N-二苄基-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)色满-3-胺

[1365] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作, 合成标题化合物, 100% 收率, 原料为 2-甲氧基吡啶-4-硼酸和三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.22 (d, 1H), 7.23-7.34 (m, 8H), 7.09-7.23 (m, 3H), 6.96 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.70-6.78 (m, 2H), 4.31-4.37 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62-3.73 (m, 4H), 2.90-3.07 (m, 2H), 2.43-2.49 (m, 1H); MS (ESI) m/z 437 [M+H⁺].

[1366] 中间体实施例 I-21

[1367]

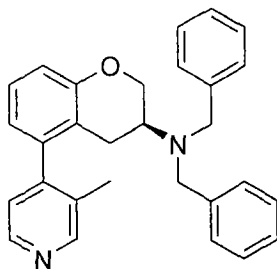


[1368] 胺 9 : (3S)-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)色满-3-胺

[1369] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 70% 收率, 原料为 (3S)-N,N-二苄基-5-(2-甲氧基吡啶-4-基)色满-3-胺, 采用 20 当量的甲酸铵和 20w% 的 10% 钨 / 碳; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.21 (dd, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (dd, 1H), 2.99-3.09 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.41 (dd, 1H); MS (ESI) m/z 257 [M+H⁺].

[1370] 中间体实施例 I-22

[1371]

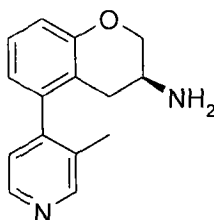


[1372] (3S)-N,N-二苄基-5-(3-甲基吡啶-4-基)色满-3-胺

[1373] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作,合成标题化合物,76%收率,原料为 3-甲基吡啶-4-硼酸和三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.54(d, 1H), 8.46(dd, 1H), 7.25-7.32(m, 8H), 7.05-7.24(m, 4H), 6.76-6.83(m, 1H), 6.59-6.64(m, 1H), 4.26-4.34(m, 1H), 4.04-4.13(m, 1H), 3.55-3.68(m, 4H), 2.93-3.07(m, 1H), 2.34-2.43(m, 1H), 2.08-2.22(m, 1H), 1.92-2.02(m, 3H); MS(ESI)m/z421 [M+H⁺].

[1374] 中间体实施例 I-23

[1375]

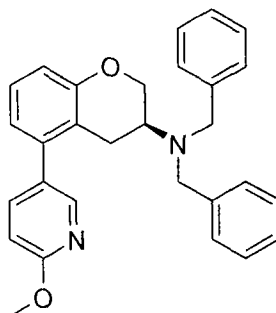


[1376] 胺 10 : (3S)-5-(3-甲基吡啶-4-基)色满-3-胺

[1377] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,90%收率,原料为 (3S)-N,N-二苄基-5-(3-甲基吡啶-4-基)色满-3-胺,采用 20 当量的甲酸铵和 20w% 的 10% 钯 / 碳;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.52(d, 1H), 8.44(d, 1H), 7.05-7.20(m, 2H), 6.82(d, 1H), 6.58-6.67(m, 1H), 4.02-4.12(m, 1H), 3.49-3.64(m, 1H), 2.95-3.09(m, 1H), 2.21-2.46(m, 1H), 2.02(d, 3H), 1.89-2.17(m, 1H), 1.61(br. s., 2H); MS(ESI)m/z241 [M+H⁺].

[1378] 中间体实施例 I-24

[1379]



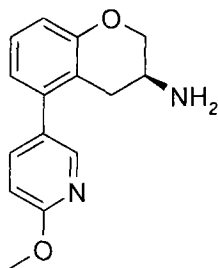
[1380] (3S)-N,N-二苄基-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺

[1381] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作,合成标题化合物,84%收率,原料为 2-甲氧基-5-吡啶硼酸(1.7 当量)和三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色

烯-5-基酯;MS (ESI)m/z 437 [M+H⁺].

[1382] 中间体实施例 I-25

[1383]

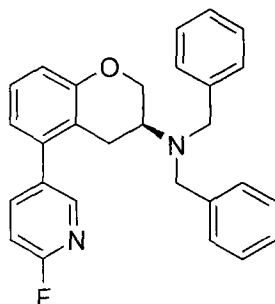


[1384] 胺 11 : (3S)-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺

[1385] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,89%收率,原料为 (3S)-N,N-二苄基-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺,采用 10 当量的甲酸铵和 20w% 的 10% 钯/碳;¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.05 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.82 (dd, 1H), 6.78 (dd, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H), 3.12-3.20 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.47 (dd, 1H);MS (ESI)m/z 257 [M+H⁺].

[1386] 中间体实施例 I-26

[1387]

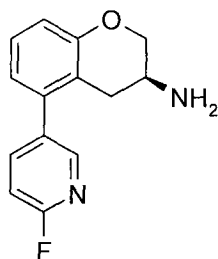


[1388] (3S)-N,N-二苄基-5-(6-氟吡啶-3-基)色满-3-胺

[1389] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作,合成标题化合物,64%收率,原料为 2-氟-5-吡啶基硼酸和三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.22 (d, 1H), 7.95-8.03 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 9H), 7.11-7.23 (m, 3H), 6.75-6.84 (m, 2H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.61-3.73 (m, 4H), 2.92-3.07 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 1H);MS (ESI)m/z 425 [M+H⁺].

[1390] 中间体实施例 I-27

[1391]



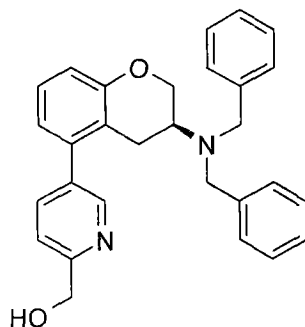
[1392] 胺 12 : (3S)-5-(6-氟吡啶-3-基)色满-3-胺

[1393] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,94%收率,原料为 (3S)-N,

N-二苄基-5-(6-氟吡啶-3-基)色满-3-胺,采用20当量的甲酸铵和20w%的10%钯/碳;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21(d, 1H), 7.91-8.05(m, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.18(t, 1H), 6.75-6.87(m, 2H), 4.06-4.15(m, 1H), 3.64(t, 1H), 2.95-3.10(m, 1H), 2.62(dd, 1H), 2.33-2.44(m, 1H);MS(ESI)m/z 245[M+H⁺].

[1394] 中间体实施例 I-28

[1395]

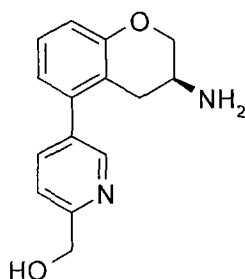


[1396] {5-[(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]吡啶-2-基} 甲醇

[1397] 将(5-溴吡啶-2-基)甲醇(0.205g, 1.09mmol), (3S)-N,N-二苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺(0.13M的异丙醇溶液, 8.4mL, 1.09mmol), 1,1'-双(二苄基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷络合物(0.045g, 0.05mmol)和2M碳酸钾(1.64mL, 3.28mmol)的混合物在微波合成器中于140℃辐照20分钟。将该溶液经硅藻土垫过滤并真空浓缩。剩余物通过柱色谱进行纯化(采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液进行洗脱)。将粗产物溶解于氯仿,并除去不溶物。真空蒸发溶剂,得到油状物,0.360g(76%);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.46(d, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.54(d, 1H), 7.24-7.34(m, 8H), 7.06-7.22(m, 3H), 6.69-6.83(m, 2H), 5.51(t, 1H), 4.64(d, 2H), 4.28-4.39(m, 1H), 3.99-4.10(m, 1H), 3.59-3.74(m, 4H), 2.86-3.11(m, 1H), 2.39-2.49(m, 1H);MS(APPI/APCI)m/z 437[M+H⁺].

[1398] 中间体实施例 I-29

[1399]

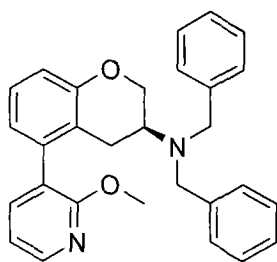


[1400] 胺 13 : {5-[(3S)-3-氨基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]吡啶-2-基} 甲醇

[1401] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,73%收率,原料为{5-[(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]吡啶-2-基} 甲醇,采用15当量的甲酸铵和37w%的10%钯/碳;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.39-8.45(m, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.53(d, 1H), 7.17(t, 1H), 6.75-6.84(m, 2H), 5.48(t, 1H), 4.61(d, 2H), 4.06-4.13(m, 1H), 3.56-3.66(m, 1H), 2.97-3.07(m, 1H), 2.56-2.66(m, 1H), 2.36-2.45(m, 1H);MS(ESI)m/z 257[M+H⁺].

[1402] 中间体实施例 I-30

[1403]

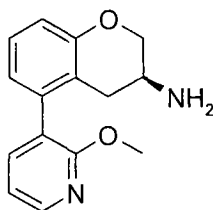


[1404] (3S)-N,N-二苄基-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺

[1405] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作,合成标题化合物,93%收率,原料为 2-甲氧基吡啶-3-硼酸和三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯。将反应混合物在 150℃ 微波辐照 1 小时;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.52(dd, 1H), 7.25-7.34(m, 9H), 7.16-7.24(m, 2H), 7.04-7.14(m, 2H), 6.76(d, 1H), 6.68(d, 1H), 4.25-4.35(m, 1H), 4.05(t, 1H), 3.80(s, 3H), 3.55-3.70(m, 4H), 2.93-3.04(m, 1H), 2.55-2.84(m, 1H), 2.27-2.38(m, 1H);MS(ESI)m/z437[M+H⁺]

[1406] 中间体实施例 I-31

[1407]

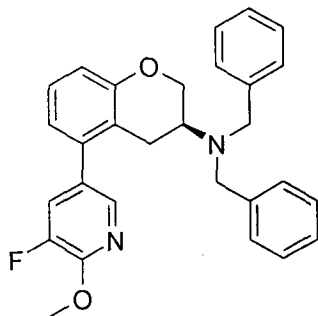


[1408] 胺 14:(3S)-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺

[1409] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,98%收率,原料为 (3S)-N,N-二苄基-5-(2-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺,采用 20 当量的甲酸铵和 20w%的 10% 钯 / 碳;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.20(dd, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.03-7.15(m, 2H), 6.77(dd, 1H), 6.69(dd, 1H), 4.05-4.10(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.56(t, 1H), 3.00(br. s., 1H), 2.02-2.46(m, 2H), 1.64(br. s., 2H);MS(ESI)m/z257[M+H⁺]

[1410] 中间体实施例 I-32

[1411]



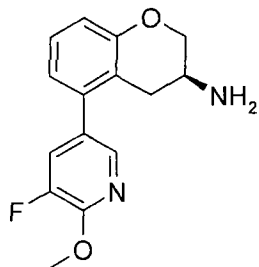
[1412] (3S)-N,N-二苄基-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺

[1413] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作,合成标题化合物,71%收率,原料为 5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基硼酸(1.7 当量)和三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,

4-二氢-2H-色烯-5-基酯(1当量):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.96(d,1H),7.73(dd,1H),7.23-7.37(m,8H),7.06-7.22(m,3H),6.78(dd,2 H),4.34(d,1H),3.92-4.08(m,4H),3.60-3.79(m,4H),3.18-3.30(m,1H),2.89-3.10(m,2H);MS(ESI)m/z455[M+H⁺].

[1414] 中间体实施例 I-33

[1415]

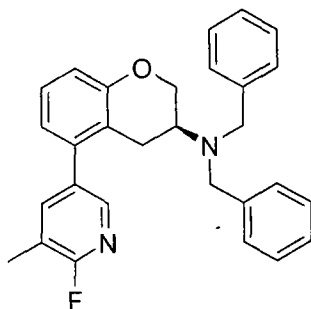


[1416] 胺 15:(3S)-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺

[1417] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,75%收率,原料为(3S)-N,N-二苄基-5-(5-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)色满-3-胺,采用 20w% 的 10% 钨/碳:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 7.89(d,1H),7.33(dd,1H),7.19(t,1H),6.90(dd,1H),6.82(dd,1H),4.19(ddd,1H),4.08(s,3H),3.84(ddd,1H),3.27-3.36(m,1H),2.87(ddd,1H),2.44(dd,1H);MS(ESI)m/z275[M+H⁺].

[1418] 中间体实施例 I-34

[1419]

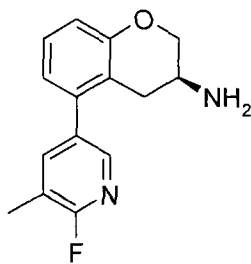


[1420] (3S)-N,N-二苄基-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)色满-3-胺

[1421] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作,合成标题化合物,79%收率,原料为 6-氟-5-甲基吡啶-3-基硼酸(1.7当量)和三氟甲磺酸(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 7.98(s,1H),7.50(dd,1H),7.28-7.36(m,8H),7.17-7.26(m,2H),7.14(t,1H),6.84(d,1H),6.74(d,1H),4.32-4.42(m,1H),4.03(t,1H),3.65-3.76(m,4H),3.11-3.25(m,1H),2.73-2.85(m,1H),2.61(dd,1H),2.36(s,3H);MS(ESI)m/z439[M+H⁺].

[1422] 中间体实施例 I-35

[1423]

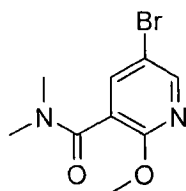


[1424] 胺 16 : (3S)-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)色满-3-胺

[1425] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 73% 收率, 原料为 (3S)-N, N-二苄基-5-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)色满-3-胺, 采用 20w% 的 10% 钨 / 碳: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.15-4.21 (m, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.46 (dd, 1H), 2.34 (s, 3H); MS (ESI) m/z 259 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1426] 中间体实施例 I-36

[1427]

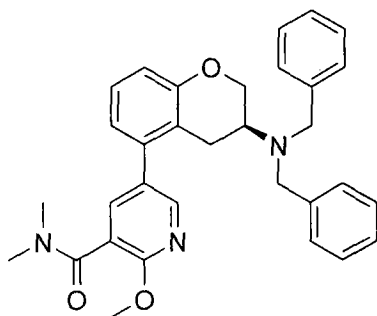


[1428] 5-溴-2-甲氧基-N,N-二甲基烟酰胺

[1429] 向 5-溴-2-甲氧基烟酸 (80mg, 0.34mmol), 三乙胺 (192 μl , 1.38mmol) 和 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铍六氟磷酸盐于乙腈 (1mL) 中的混合物中加入 2M 的二甲胺 / 四氢呋喃溶液 (172 μl , 0.34mmol)。将反应混合物在室温和氮气气氛下搅拌 3 小时。将该混合物分配在水和乙酸乙酯之间。将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩得到粗产物, 该粗产物通过柱色谱进行纯化 (采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液进行洗脱), 得到 54mg (60%) 的标题化合物, 其为白色固体: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.36 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.78 (s, 3H); MS (ESI) m/z 259, 261 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1430] 中间体实施例 I-37

[1431]



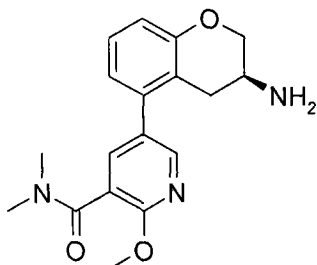
[1432] 5-[(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N,N-二甲基烟酰胺

[1433] 按中间体 I-28 中所述的操作, 合成标题化合物, 38% 收率, 原料为 (3S)-N, N-二苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺和 5-溴-2-甲

氧基 -N, N- 二甲基烟酰胺。将反应混合物在 140℃微波辐照 45 分钟：¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.19(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.25-7.40(m, 8H), 7.11-7.22(m, 3H), 6.70-6.80(m, 2H), 4.32-4.38(m, 1H), 3.97-4.04(m, 1H), 3.96(s, 3H), 3.62-3.75(m, 4H), 3.02-3.13(m, 2H), 2.99(s, 3H), 2.91-2.98(m, 1H), 2.85(s, 3H); MS(ESI)m/z508[M+H⁺]

[1434] 中间体实施例 I-38

[1435]

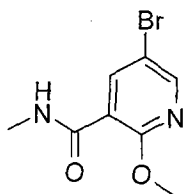


[1436] 胺 17 :5-[(3S)-3-氨基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N,N-二甲基烟酰胺

[1437] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 93% 收率, 原料为 5-[(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N,N-二甲基烟酰胺, 采用 55w% 的 10% 钨 / 碳;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.19(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.15(t, 1H), 6.77-6.82(m, 2H), 4.05-4.12(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.54-3.67(m, 1H), 2.99-3.08(m, 1H), 2.98(s, 3H), 2.83(s, 3H), 2.61-2.69(m, 1H), 2.41(dd, 1H); MS(ESI)m/z328[M+H⁺]

[1438] 中间体实施例 I-39

[1439]

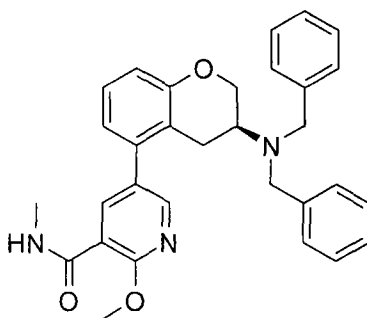


[1440] 5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺

[1441] 按中间体实施例 I-36 中所述的操作, 合成标题化合物, 43% 收率, 原料为 5-溴-2-甲氧基烟酸和甲胺盐酸盐 (4.3 当量);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.42(d, 1H), 8.26-8.35(m, 1H), 8.20(d, 1H), 3.95(s, 3H), 2.79(d, 3H); MS(APPI/APCI)m/z 245, 247[M+H⁺]

[1442] 中间体实施例 I-40

[1443]



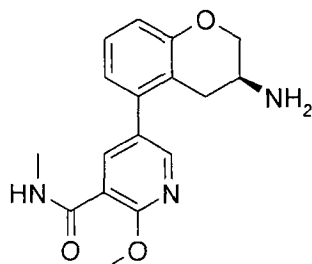
[1444] 5-[(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺

胺

[1445] 按中间体 I-28 中所述的操作, 合成标题化合物, 66% 收率, 原料为 (3S)-N, N-二苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺和 5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.33 (q, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.24-7.32 (m, 8H), 7.11-7.21 (m, 3H), 6.71-6.82 (m, 2H), 4.26-4.38 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01-4.11 (m, 1H), 3.57-3.73 (m, 4H), 2.87-3.09 (m, 2H), 2.84 (d, 3H), 2.46-2.54 (m, 1H, 被 DMSO 遮掩); MS (ESI) m/z 494 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1446] 中间体实施例 I-41

[1447]

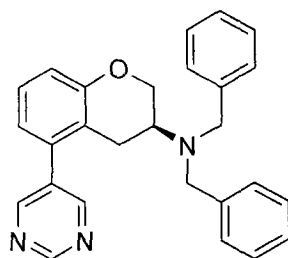


[1448] 胺 18 : 5-[(3S)-3-氨基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺

[1449] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 91% 收率, 原料为 5-[(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺, 采用 55w% 的 10% 钨 / 碳; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.31 (q, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.77-6.83 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 1H), 2.97-3.06 (m, 1H), 2.82 (d, 3H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.34-2.43 (m, 1H); MS (APPI/APCI) m/z 314 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1450] 中间体实施例 I-42

[1451]

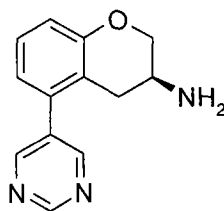


[1452] (3S)-N, N-二苄基-5-(吡啶-5-基)色满-3-胺

[1453] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作, 合成标题化合物, 78% 收率, 原料为 5-吡啶基硼酸和三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.24-7.34 (m, 8H), 7.15-7.23 (m, 3H), 6.86 (d, 2H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 3.61-3.75 (m, 4H), 3.05-3.14 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 1H), 2.46-2.54 (m, 1H, 被 DMSO 遮掩); MS (ESI) m/z 408 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1454] 中间体实施例 I-43

[1455]

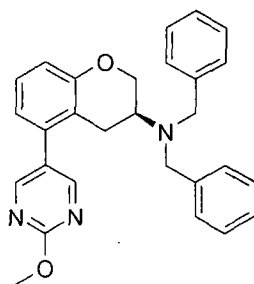


[1456] 胺 19 : (3S)-5-(吡啶-5-基)色满-3-胺

[1457] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 79% 收率, 原料为 (3S)-N, N-二苄基-5-(吡啶-5-基)色满-3-胺, 采用 20 当量的甲酸铵和 20w% 的 10% 钨 / 碳; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.22 (t, 1H), 6.80-6.89 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 2.99-3.10 (m, 1H), 2.60-2.69 (m, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 1.67 (br. s., 2H); MS (ESI) m/z 228 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1458] 中间体实施例 I-44

[1459]

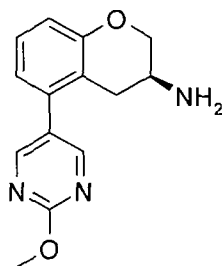


[1460] (3S)-N, N-二苄基-5-(2-甲氧基吡啶-5-基)色满-3-胺

[1461] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作, 合成标题化合物, 93% 收率, 原料为 2-甲氧基-5-吡啶硼酸和三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 2H), 7.24-7.36 (m, 8H), 7.11-7.23 (m, 3H), 6.82 (d, 2H), 4.27-4.39 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93-4.06 (m, 1H), 3.57-3.76 (m, 4H), 3.02-3.14 (m, 1H), 2.91-3.01 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 438 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1462] 中间体实施例 I-45

[1463]

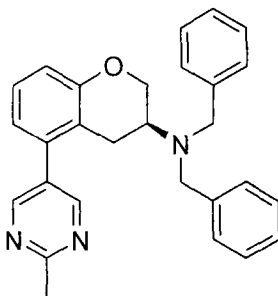


[1464] 胺 20 : (3S)-5-(2-甲氧基吡啶-5-基)色满-3-胺

[1465] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 98% 收率, 原料为 (3S)-N, N-二苄基-5-(2-甲氧基吡啶-5-基)色满-3-胺, 采用 20 当量的甲酸铵和 20w% 的 10% 钨 / 碳; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.62 (s, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.57-3.65 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.43 (dd, 1H), 1.64 (br. s., 2H); MS (APPI/APCI) m/z 258 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1466] 中间体实施例 I-46

[1467]

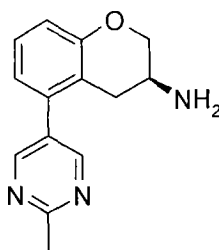


[1468] (3S)-N,N-二苄基-5-(2-甲基咪唑-5-基)色满-3-胺

[1469] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作,合成标题化合物,79%收率,原料为(2-甲基咪唑-5-基)硼酸和三氟甲磺酸(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73(s, 2H), 7.24-7.35(m, 8H), 7.14-7.22(m, 3H), 6.80-6.86(m, 2H), 4.31-4.37(m, 1H), 4.04(t, 1H), 3.61-3.74(m, 4H), 3.04-3.14(m, 1H), 2.92-3.02(m, 1H), 2.71(s, 3H), 2.51-2.56(m, 1H, 被 DMSO 遮掩);MS(ESI)m/z422[M+H⁺].

[1470] 中间体实施例 I-47

[1471]

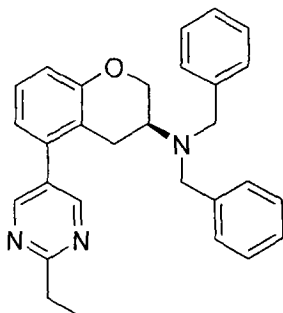


[1472] 胺 21:(3S)-5-(2-甲基咪唑-5-基)色满-3-胺

[1473] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,81%收率,原料为(3S)-N,N-二苄基-5-(2-甲基咪唑-5-基)色满-3-胺,采用 20 当量的甲酸铵和 20w% 的 10% 钯/碳;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71(s, 2H), 7.20(t, 1H), 6.80-6.88(m, 2H), 4.07-4.13(m, 1H), 3.63(dd, 1H), 2.98-3.10(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.60-2.67(m, 1H), 2.38-2.47(m, 1H);MS(ESI)m/z242[M+H⁺].

[1474] 中间体实施例 I-48

[1475]



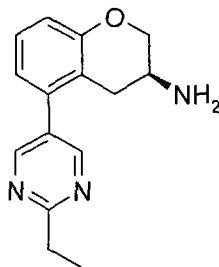
[1476] (3S)-N,N-二苄基-5-(2-乙基咪唑-5-基)色满-3-胺

[1477] 将(3S)-N,N-二苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺(278mg, 0.61mmol), 5-溴-2-乙基咪唑(114mg, 0.61mmol), [1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(24mg, 0.04mmol)和 2M 碳酸钾(0.64mL, 1.28mmol)于

二噁烷 (6mL) 中的混合物在氩气氛和 140℃ 微波辐照 1 小时。将反应混合物用硅藻土垫过滤, 用甲醇洗涤, 并真空浓缩滤液。将粗产物分配在乙酸乙酯和水之间, 将有机层干燥并真空浓缩。通过柱色谱进行纯化 (采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液进行洗脱), 得到 145mg (55%) 所需的化合物, $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.76 (s, 2H), 7.23-7.35 (m, 8H), 7.14-7.22 (m, 3H), 6.78-6.87 (m, 2H), 4.29-4.39 (m, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.59-3.75 (m, 4H), 3.03-3.14 (m, 1H), 2.92-3.03 (m, 3H), 2.52-2.57 (m, 1H, 被 DMSO 遮掩), 1.36 (t, 3H); MS (ESI) m/z 436 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1478] 中间体实施例 I-49

[1479]

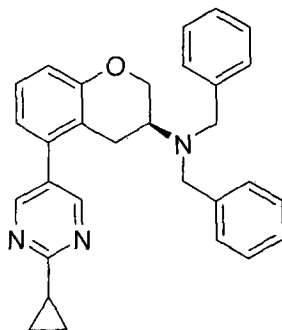


[1480] 胺 22 : (3S)-5-(2-乙基嘧啶-5-基)色满-3-胺

[1481] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 93% 收率, 原料为 (3S)-N, N-二苄基-5-(2-乙基嘧啶-5-基)色满-3-胺, 采用 20 当量的甲酸铵和 20w% 的 10% 钯 / 碳; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.71 (s, 2H), 7.22 (t, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.01 (q, 2H), 2.76-2.89 (m, 1H), 2.50 (dd, 1H), 1.39 (t, 3H); MS (ESI) m/z 256 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1482] 中间体实施例 I-50

[1483]

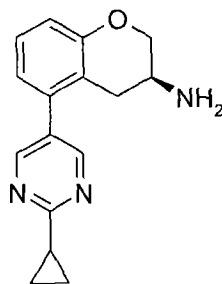


[1484] (3S)-N, N-二苄基-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)色满-3-胺

[1485] 按中间体实施例 I-28 中所述的操作, 合成标题化合物, 53% 收率, 原料为 (3S)-N, N-二苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺和 5-溴-2-环丙基嘧啶 (1.1 当量); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.55 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 8H), 7.13-7.26 (m, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 4.02 (t, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.14-3.25 (m, 1H), 2.76-2.89 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 1.22-1.28 (m, 2H), 1.13-1.21 (m, 2H); MS (ESI) m/z 448 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1486] 中间体实施例 I-51

[1487]

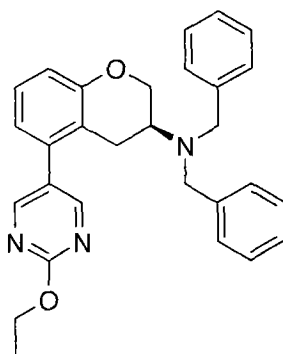


[1488] 胺 23 : (3S)-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)色满-3-胺

[1489] 在氩气氛下,在两个 20mL 微波瓶中,将 10% 钨 / 碳 (100mg) 和甲酸铵 (265mg, 4.20mmol) 于乙醇 (4mL) 中的悬浮液搅拌 2 分钟。将溶解 (3S)-N, N-二苄基-5-(2-环丙基嘧啶-5-基)色满-3-胺 (235mg, 0.525mmol) 于乙醇 (6mL) 中的溶液加到每个瓶中,然后将各瓶盖上盖子。将反应混合物在 110°C 微波辐照 10 分钟。令粗混合物冷却至室温,经硅藻土垫过滤并用甲醇洗涤。真空浓缩滤液,并通过柱色谱进行纯化(采用氯仿 / 甲醇 / 氨 (7M 于甲醇中) 900/90/10 体系进行洗脱)。收集含产物的馏分,并一起真空浓缩,得到 189mg (67%) 所需的产物; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.12-7.26 (m, 1H), 6.89-6.98 (m, 1H), 6.74-6.86 (m, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 3.79-3.92 (m, 1H), 3.30-3.38 (m, 1H), 2.97-3.03 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 2.39-2.51 (m, 1H), 2.25-2.36 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H), 1.10-1.22 (m, 1H), 1.05 (t, 1H); MS (ESI) m/z 268 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1490] 中间体实施例 I-52

[1491]

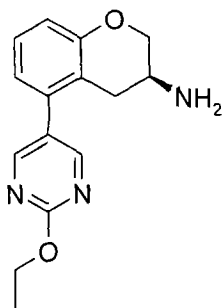


[1492] (3S)-N, N-二苄基-5-(2-乙氧基嘧啶-5-基)色满-3-胺

[1493] 按中间体实施例 I-28 中所述的操作,合成标题化合物,62% 收率,原料为 (3S)-N, N-二苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺和 5-溴-2-乙氧基嘧啶。将反应混合物在 140°C 微波辐照 20 分钟; MS (ESI) m/z 452 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1494] 中间体实施例 I-53

[1495]

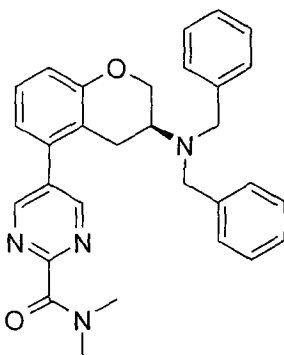


[1496] 胺 24 : (3S)-5-(2-乙氧基咪唑-5-基)色满-3-胺

[1497] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,86%收率,原料为 (3S)-N,N-二苄基-5-(2-乙氧基咪唑-5-基)色满-3-胺,采用 47w% 的 10% 钨 / 碳;MS(ESI)m/z 272[M+H⁺]

[1498] 中间体实施例 I-54

[1499]

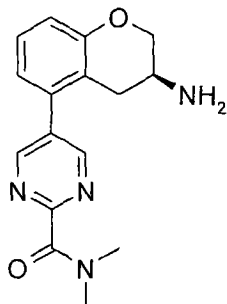


[1500] 5-[(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-N,N-二甲基咪唑-2-甲酰胺

[1501] 按中间体实施例 I-28 中所述的操作,合成标题化合物,61%收率,原料为 (3S)-N,N-二苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺和 5-溴-N,N-二甲基咪唑-2-甲酰胺。将反应混合物在 140℃ 微波辐照 20 分钟; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.92(s, 2H), 7.23-7.34(m, 8H), 7.15-7.22(m, 3H), 6.84-6.93(m, 2H), 4.31-4.39(m, 1H), 4.05(t, 1H), 3.60-3.76(m, 4H), 3.08-3.15(m, 1H), 3.06(s, 3H), 2.94-3.05(m, 1H), 2.88(s, 3H), 2.52-2.59(m, 1H);MS(ESI)m/z452[M+H⁺]

[1502] 中间体实施例 I-55

[1503]

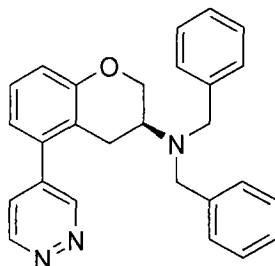


[1504] 胺 25 : 5-[(3S)-3-氨基-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-N,N-二甲基咪唑-2-甲酰胺

[1505] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,99%收率,原料为 5-[(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基]-N,N-二甲基嘧啶-2-甲酰胺,采用 15 当量的甲酸铵和 35w% 的 10% 钨 / 碳;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.92(s, 2H), 7.23(t, 1H), 6.86-6.95(m, 2H), 4.08-4.16(m, 1H), 3.65(dd, 1H), 3.06-3.10(m, 1H), 3.04(s, 3H), 2.86(s, 3H), 2.65-2.74(m, 1H), 2.41-2.48(m, 1H);MS(ESI)m/z272[M+H⁺]

[1506] 中间体实施例 I-56

[1507]

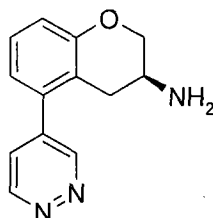


[1508] (3S)-N,N-二苄基-5-(吡啶-4-基)色满-3-胺

[1509] 按中间体实施例 I-48 中所述的操作,合成标题化合物,62%收率,原料为 (3S)-N,N-二苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺和 4-溴吡啶(1.2 当量)。将反应混合物在 140℃ 微波辐照 45 分钟:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 9.26(dd, 1H), 9.19-9.22(m, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.26-7.34(m, 8H), 7.16-7.25(m, 3H), 6.91(d, 1H), 6.78(dd, 1H), 4.36-4.43(m, 1H), 4.06(t, 1H), 3.64-3.77(m, 4H), 3.15-3.25(m, 1H), 2.86(dd, 1H), 2.57(ddd, 1H);MS(ESI)m/z408[M+H⁺]

[1510] 中间体实施例 I-57

[1511]

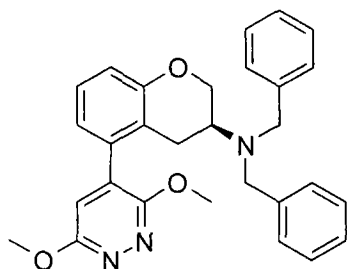


[1512] 胺 26:(3S)-5-(吡啶-4-基)色满-3-胺

[1513] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,89%收率,原料为 (3S)-N,N-二苄基-5-(吡啶-4-基)色满-3-胺,采用 30w% 的 10% 钨 / 碳;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.14-9.27(m, 2H), 7.76(dd, 1H), 7.26(t, 1H), 6.93(dd, 2H), 4.18-4.26(m, 1H), 3.85(dd, 1H), 3.16-3.26(m, 1H), 2.87(dd, 1H), 2.55(dd, 1H);MS(ESI)m/z228[M+H⁺]

[1514] 中间体实施例 I-58

[1515]

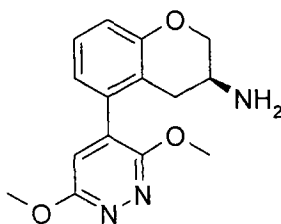


[1516] (3S)-N,N-二苄基-5-(3,6-二甲氧基吡嗪-4-基)色满-3-胺

[1517] 用注射器,向冷却至 -20°C 的四氢呋喃(2.0mL)中,加入2.5M正丁基锂/己烷溶液(0.644mL,1.61mmol)。5分钟之后,加入二异丙基胺(0.227mL,1.61mmol),并将反应混合物在该温度搅拌15分钟,然后冷却至 -78°C 。加入3,6-二甲氧基吡嗪(0.098g,0.7mmol)于四氢呋喃(2.0mL)中的溶液,并将反应混合物在 -78°C 搅拌1小时。加入1.0M氯化锌于乙醚中的溶液(1.610mL,1.61mmol),并使反应混合物升温至室温。加入三氟甲磺酸(3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯(0.368g,0.77mmol)于四氢呋喃(2.0mL)中的溶液和四(三苯基膦)钯(0)(0.032g,0.03mmol),并将反应混合物加热回流16小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并加入饱和的碳酸氢钠水溶液。有机层用硫酸钠干燥,真空浓缩,并通过柱色谱进行纯化(采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液进行洗脱),得到0.235g(72%)所需的化合物,其为无色油状物; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.25-7.36(m, 8H), 7.19-7.25(m, 2H), 7.15(t, 1H), 6.87(dd, 1H), 6.81(s, 1H), 6.71(dd, 1H), 4.34(dd, 1H), 4.14(s, 3H), 4.04-4.09(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.69(s, 4H), 3.23(br. s., 1H), 2.29-2.99(m, 2H); MS(APPI/APCI) m/z 468 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1518] 中间体实施例 I-59

[1519]

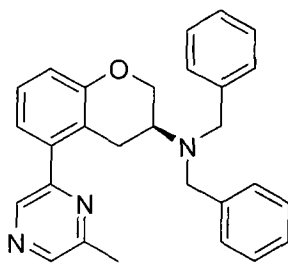


[1520] 胺 27 : (3S)-5-(3,6-二甲氧基吡嗪-4-基)色满-3-胺

[1521] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,86%收率,原料为(3S)-N,N-二苄基-5-(3,6-二甲氧基吡嗪-4-基)色满-3-胺,采用20w%的10%钯/碳; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.20(t, 1H), 6.94(dd, 1H), 6.82(s, 1 H), 6.76(dd, 1H), 4.16-4.22(m, 1H), 4.10(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.82-3.91(m, 1H), 3.35(br. s., 1H), 2.73(br. s., 2H), 2.35(br. s., 2H); MS(APPI/APCI) m/z 288 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1522] 中间体实施例 I-60

[1523]

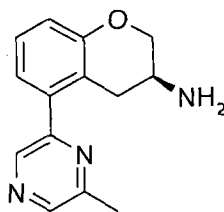


[1524] (3S)-N,N-二苄基-5-(6-甲基吡啶-2-基)色满-3-胺

[1525] 按中间体实施例 I-28 中所述的操作,合成标题化合物,83%收率,原料为(S)-N,N-二苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺和2-氯-6-甲基吡啶(1.1当量);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.59(s,1H),8.54-8.56(m,1H),7.24-7.34(m,8H),7.16-7.22(m,3H),6.99(dd,1H),6.86(dd,1H),4.31-4.37(m,1H),4.07(t,1H),3.64-3.73(m,4H),3.12-3.21(m,1H),2.92-3.02(m,1H),2.64-2.73(m,1H),2.55(s,3H);MS(APPI/APCI)m/z422[M+H⁺].

[1526] 中间体实施例 I-61

[1527]

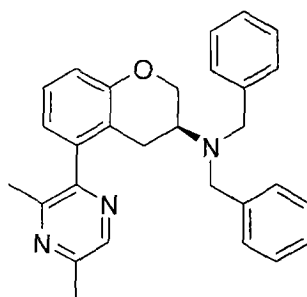


[1528] 胺 28:(3S)-5-(6-甲基吡啶-2-基)色满-3-胺

[1529] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作,合成标题化合物,73%收率,原料为(3S)-N,N-二苄基-5-(6-甲基吡啶-2-基)色满-3-胺,采用50w%的10%钨/碳;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.56(s,1H),8.53(s,1H),7.20(t,1H),6.97(dd,1H),6.88(dd,1H),4.07-4.13(m,1H),3.64(dd,1H),2.98-3.09(m,1H),2.72-2.81(m,1H),2.55(s,3H),2.47-2.55(m,1H,被DMSO遮掩);MS(APPI/APCI)m/z242[M+H⁺].

[1530] 中间体实施例 I-62

[1531]



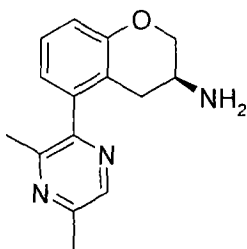
[1532] (3S)-N,N-二苄基-5-(3,5-二甲基吡啶-2-基)色满-3-胺

[1533] 按中间体实施例 I-28 中所述的操作,合成标题化合物,72%收率,原料为(S)-N,N-二苄基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)色满-3-胺和2-氯-3,5-二甲基吡啶(1.2当量);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.43(s,1H),7.24-7.31(m,8H),7.17-7.22(m,2H),7.11-7.17(m,1H),6.82(dd,1H),6.74(dd,1H),4.27-4.34(m,1H),4.07(t,1H),3.56-3.67(m,4H),2.95-3.05(m,1H),2.56-2.67(m,1H),2.54(s,3H),

2. 28-2. 40 (m, 1H), 2. 24 (s, 3H); MS (APPI/APCI) m/z 436 [M+H⁺].

[1534] 中间体实施例 I-63

[1535]

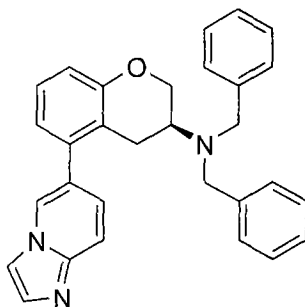


[1536] 胺 29 : (3S)-5-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)色满-3-胺

[1537] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 89% 收率, 原料为 (3S)-N, N-二苄基-5-(3,5-二甲基吡嗪-2-基)色满-3-胺, 采用 15 当量的甲酸铵和 30w% 的 10% 钨 / 碳; MS (ESI) m/z 256 [M+H⁺].

[1538] 中间体实施例 I-64

[1539]

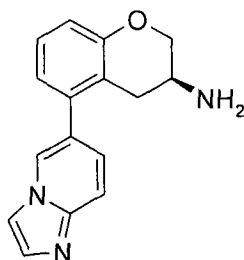


[1540] (3S)-N, N-二苄基-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)色满-3-胺

[1541] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作, 合成标题化合物, 76% 收率, 原料为咪唑并[1,2-a]吡啶-6-硼酸 (1.5 当量) 和三氟甲磺酸 (3S)-3-(二苄基氨基)-3,4-二氢-2H-色烯-5-基酯, 但是于异丙醇 (10mL) 中进行, 采用 2M 碳酸钾作为碱。反应混合物在 140 °C 微波辐照 15 分钟: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8. 51 (s, 1H), 7. 96 (s, 1H), 7. 59-7. 64 (m, 2H), 7. 23-7. 30 (m, 9H), 7. 13-7. 17 (m, 3H), 6. 80-6. 85 (m, 2H), 4. 33-4. 36 (m, 1H), 4. 00-4. 09 (m, 1H), 3. 63-3. 72 (m, 4H), 2. 99-3. 02 (m, 2H), 2. 53-2. 55 (m, 1H); MS (APPI/APCI) m/z 446 [M+H⁺].

[1542] 中间体实施例 I-65

[1543]



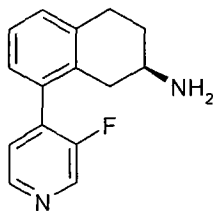
[1544] 胺 30 : (3S)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)色满-3-胺

[1545] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 86% 收率, 原料为 (3S)-N, N-二苄基-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)色满-3-胺, 采用 68w% 的 10% 钨 / 碳:

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.55(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.59-7.61(m, 2H), 7.23(dd, 1H), 7.17(t, 1H), 6.82-6.87(m, 2H), 4.07-4.12(m, 1H), 3.63(t, 1H), 3.02-3.07(m, 1H), 2.71(dd, 1H), 2.43(dd, 1H); MS(APPI/APCI)m/z 266[M+H⁺].

[1546] 中间体实施例 I-66

[1547]

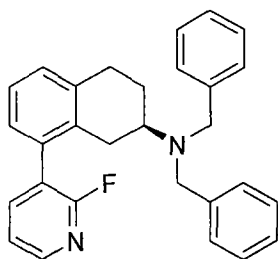


[1548] 胺 31 : (2R)-8-(3-氟吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

[1549] 按中间体 I-4 中所述的操作, 合成标题化合物, 71% 收率, 原料为 3-氟吡啶-4-硼酸和 (2R)-8-溴-1,2,3,4-四氢萘-2-胺, 采用 3 当量的 2M 碳酸钾; ^1H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.54(d, 1H), 8.47(d, 1H), 7.39(dd, 1H), 7.25-7.32(m, 2H), 7.05-7.14(m, 1H), 2.96-3.07(m, 3H), 2.72-2.84(m, 1H), 2.46-2.62(m, 1H), 2.12-2.22(m, 1H), 1.70-1.84(m, 1H); MS(ESI)m/z243[M+H⁺].

[1550] 中间体实施例 I-67

[1551]

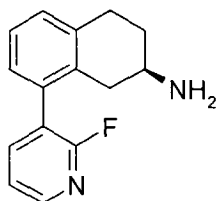


[1552] (2R)-N,N-二苄基-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

[1553] 按中间体实施例 I-4 中所述的操作, 合成标题化合物, 75% 收率, 原料为 (2R)-N,N-二苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢萘-2-胺和 2-氟吡啶-3-硼酸; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.29-8.34(m, 1H), 7.78-7.89(m, 1H), 7.41-7.52(m, 1H), 7.21-7.30(m, 8H), 7.11-7.21(m, 4H), 7.01(dd, 1H), 3.51-3.61(m, 4H), 2.89-3.00(m, 1H), 2.83(br. s., 1H), 2.59-2.78(m, 2H), 2.34-2.46(m, 1H), 2.00-2.12(m, 1H), 1.64-1.79(m, 1H); MS(ESI)m/z424[M+H⁺].

[1554] 中间体实施例 I-68

[1555]



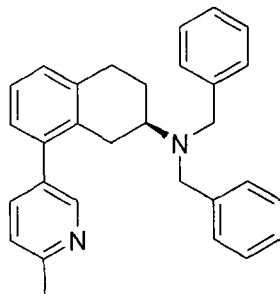
[1556] 胺 32 : (2R)-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

[1557] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 91% 收率, 原料为 (2R)-N,N-二苄基-8-(2-氟吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺, 采用 20 当量的甲酸铵和 20w%

的 10 % 钨 / 碳 ;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.24-8.31(m, 1H), 7.80-7.92(m, 1H), 7.41-7.52(m, 1H), 7.14-7.24(m, 2H), 6.96-7.08(m, 1H), 2.74-2.98(m, 3H), 2.42-2.57(m, 1H), 2.07-2.26(m, 1H), 1.80-1.94(m, 1H), 1.64(br. s., 2H), 1.31-1.51(m, 1H) ;MS(ESI)m/z 242[M+H⁺].

[1558] 中间体实施例 I-69

[1559]

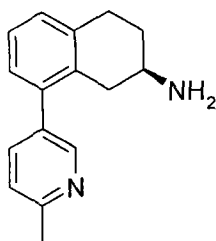


[1560] (2R)-N,N-二苄基-8-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺

[1561] 按中间体实施例 I-48 中所述的操作, 合成标题化合物, 63% 收率, 原料为 [(7R)-7-(二苄基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-1-基] 硼酸和 5-溴-2-甲基吡啶 (1.6 当量) :
¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.45(d, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.30-7.36(m, 4H), 7.23-7.29(m, 5H), 7.07-7.23(m, 4H), 7.00(d, 1H), 3.63(s, 4H), 2.90-3.04(m, 2H), 2.74-2.86(m, 1H), 2.68-2.73(m, 2H), 2.67(s, 3H), 2.11-2.19(m, 1H), 1.67-1.82(m, 1H) ;MS(ESI)m/z 420[M+H⁺].

[1562] 中间体实施例 I-70

[1563]

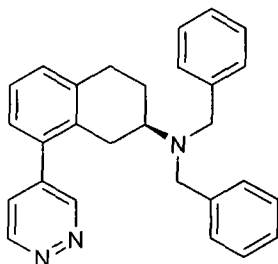


[1564] 胺 33 : (2R)-8-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺

[1565] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 95% 收率, 原料为 (2R)-N,N-二苄基-8-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺, 采用 20w% 的 10% 钨 / 碳 :
¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.31(d, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.37(d, 1H), 7.12-7.23(m, 2H), 7.01(dd, 1H), 2.86-3.06(m, 3H), 2.76(dd, 1H), 2.58(s, 3H), 2.42(dd, 1H), 1.97-2.11(m, 1H), 1.53-1.67(m, 1H) ;MS(ESI)m/z 239[M+H⁺].

[1566] 中间体实施例 I-71

[1567]

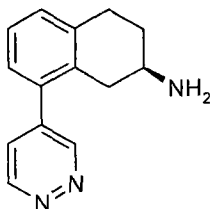


[1568] (2R)-N,N-二苄基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺

[1569] 按中间体实施例 I-48 中所述的操作,合成标题化合物,45%收率,原料为 [(7R)-7-(二苄基氨基)-5,6,7,8-四氢喹啉-1-基] 硼酸和 4-溴吡啶 (1 当量): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9.24 (dd, 1H), 9.17 (dd, 1H), 7.31-7.36 (m, 5H), 7.25-7.30 (m, 4H), 7.15-7.24 (m, 4H), 7.00 (dd, 1H), 3.59-3.70 (m, 4H), 2.92-3.08 (m, 2H), 2.69-2.89 (m, 2H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 1.71-1.86 (m, 1H), MS (ESI) m/z 406 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1570] 中间体实施例 I-72

[1571]

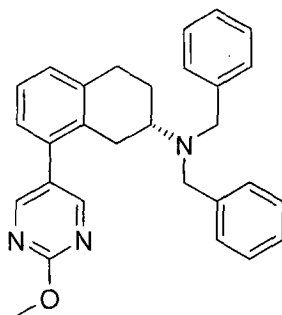


[1572] 胺 34 : (2R)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺

[1573] 按中间体实施例 I-6 中所述的操作,合成标题化合物,47%收率,原料为 (2R)-N,N-二苄基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺,采用 10 当量的甲酸铵。回流 20 小时之后,加入另外 10 当量的甲酸铵和 5w% 的 10% 钨 / 碳: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm 9.19-9.24 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 1H), 2.87-3.08 (m, 3H), 2.73-2.80 (m, 1H), 2.51 (dd, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H); MS (ESI) m/z 226 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1574] 中间体实施例 I-73

[1575]



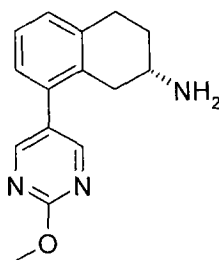
[1576] (2S)-N,N-二苄基-8-(2-甲氧基咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺

[1577] 按中间体实施例 I-4 中所述的操作,合成标题化合物,80%收率,原料为 (S)-N,N-二苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺和 2-甲氧基咪唑-5-硼酸 (1.9 当量)。将反应混合物在氩气氛和 140°C 微波加热 1 小时; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.59 (s, 2H), 7.22-7.32 (m, 8H), 7.09-7.20 (m, 4H), 7.00-7.04 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.53-3.70 (m, 4H),

2.87-3.00(m, 2H), 2.64-2.85(m, 2H), 2.45-2.54(m, 1H, 被 DMSO 遮掩), 2.05-2.14(m, 1H), 1.62-1.78(m, 1H); MS (ESI) m/z 436 [M+H⁺].

[1578] 中间体实施例 I-74

[1579]

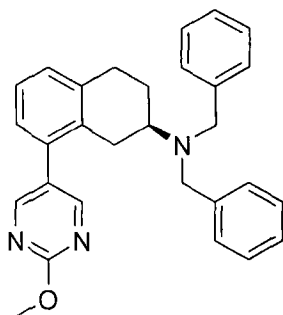


[1580] 胺 35 : (2S)-8-(2-甲氧基咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺

[1581] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 88% 收率, 原料为 (2S)-N, N-二苄基-8-(2-甲氧基咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺, 采用 20 当量的甲酸铵和 20w% 的 10% 钨 / 碳; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.58(s, 2H), 7.12-7.24(m, 2H), 7.05(dd, 1H), 3.97(s, 3H), 2.87-2.97(m, 2H), 2.74-2.86(m, 1H), 2.63(dd, 1H), 2.34(dd, 1H), 1.83-1.91(m, 1H), 1.58(br. s., 2H), 1.36-1.51(m, 1H); MS (ESI) m/z 256 [M+H⁺].

[1582] 中间体实施例 I-75

[1583]

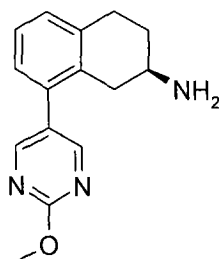


[1584] (2R)-N, N-二苄基-8-(2-甲氧基咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺

[1585] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作, 合成标题化合物, 63% 收率, 原料为 2-甲氧基咪唑-5-硼酸和 (2R)-N, N-二苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢喹啉-2-胺。将反应混合物在 150 °C 微波辐照 1 小时; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.59(s, 2H), 7.21-7.33(m, 8H), 7.08-7.21(m, 4H), 7.02(dd, 1H), 4.00(s, 3H), 3.53-3.70(m, 4H), 2.87-3.01(m, 2H), 2.64-2.84(m, 2H), 2.43-2.53(m, 1H, 被 DMSO 遮掩), 2.03-2.15(m, 1H), 1.62-1.77(m, 1H); MS (ESI) m/z 436 [M+H⁺].

[1586] 中间体实施例 I-76

[1587]

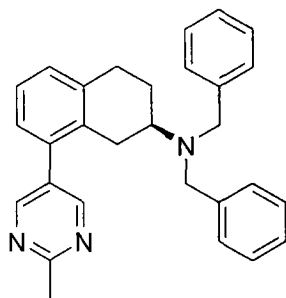


[1588] 胺 36 : (2R)-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

[1589] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 81% 收率, 原料为 (2R)-N,N-二苄基-8-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺, 采用 20 当量的甲酸铵和 20w% 的 10% 钯 / 碳; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (s, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.86-2.96 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.34 (dd, 1H), 1.83-1.91 (m, 1H), 1.56 (br. s., 2H), 1.36-1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 256 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1590] 中间体实施例 I-77

[1591]

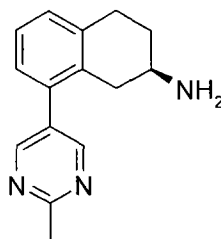


[1592] (2R)-N,N-二苄基-8-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

[1593] 按中间体实施例 I-2 中所述的操作, 合成标题化合物, 58% 收率, 原料为 (2-甲基嘧啶-5-基) 硼酸和 (2R)-N,N-二苄基-8-溴-1,2,3,4-四氢萘-2-胺; $^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.68 (s, 2H), 7.22-7.32 (m, 8H), 7.11-7.21 (m, 4H), 7.03 (dd, 1H), 3.50-3.70 (m, 4H), 2.88-3.02 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.66-2.83 (m, 2H), 2.42-2.53 (m, 1H, 被 DMSO 遮掩), 2.05-2.14 (m, 1H), 1.64-1.79 (m, 1H); MS (ESI) m/z 420 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1594] 中间体实施例 I-78

[1595]

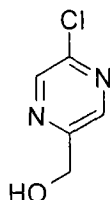


[1596] 胺 37 : (2R)-8-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

[1597] 按中间体实施例 I-3 中所述的操作, 合成标题化合物, 55% 收率, 原料为 (2R)-N,N-二苄基-8-(2-甲基嘧啶-5-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-胺, 采用 20 当量的甲酸铵和 20w% 的 10% 钯 / 碳; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.63 (s, 2H), 7.15-7.28 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 2.80-3.05 (m, 3H), 2.69-2.80 (m, 4H), 2.45 (dd, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 1.53-1.67 (m, 1H); MS (ESI) m/z 240 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1598] 中间体实施例 I-79

[1599]

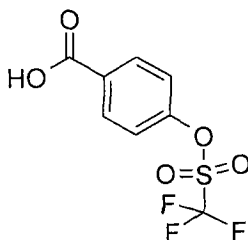


[1600] (5-氯吡嗪-2-基) 甲醇

[1601] 在 -70°C 和氮气氛下, 历时 5 分钟, 将氢化二异丁基铝 (4.29mL, 4.29mmol) 滴加到 5-氯吡嗪-2-羧酸甲酯 (185mg, 1.07mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的溶液中。将反应混合物在 -70°C 搅拌 5 分钟, 然后使之升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物在冰上冷却并在搅拌下滴加大约 2mL 的 1M 氢氧化钠。将反应混合物用乙醚稀释并在室温搅拌 45 分钟, 然后过滤。真空浓缩滤液, 剩余物通过柱色谱进行纯化 (采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液进行洗脱), 得到 43mg (28%) 的标题产物; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.72 (d, 1H), 8.52-8.55 (m, 1H), 5.71 (t, 1H), 4.64 (d, 2H);

[1602] 中间体实施例 I-80

[1603]

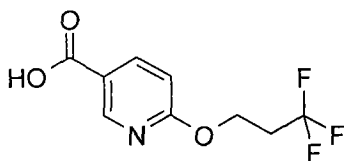


[1604] 酸 3 : 4-[(三氟甲基)磺酰基]氧基) 苯甲酸

[1605] 将 4-(三氟甲磺酰基氧基) 苯甲醛 (5.2g, 20.5mmol, 见 JACS, 1987, 109, 5478) 和重铬酸钾 (2.5g) 于硫酸 (30%, 47mL) 中的悬浮液在 65°C 加热 1 小时。令该混合物冷却至室温, 然后倒在冰上。滤出所形成的沉淀物并用几份水洗涤。粗产物用水 / 乙醇 (1 : 1) 重结晶, 得到 2.63g (47% 收率) 的标题化合物: mp $178-180^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, 2H), 7.64 (d, 2H)。

[1606] 中间体实施例 I-81

[1607]



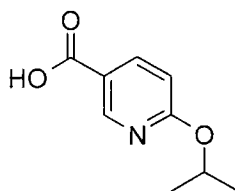
[1608] 酸 5 : 6-(3,3,3-三氟丙氧基) 烟酸

[1609] 在 0°C , 向叔丁醇钾 (0.864g, 7.7mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的溶液中加入 3,3,3-三氟丙-1-醇 (0.878g, 7.7mmol)。5 分钟之后, 向搅拌的溶液中加入 6-氯烟酸乙酯 (1.3g, 7.0mmol)。令该混合物升温至室温并再搅拌 2 小时。加入盐水, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将黄色油状物的剩余物 (1.26g, 4.8mmol) 溶解于四氢呋喃 (4 mL) 和水 (1mL) 的混合物中并用氢氧化锂 (0.126g, 3.0mmol) 处理。将该混合物在室温搅拌 16 小时, 然后真空除去四氢呋喃。剩余物用水 (5mL) 稀释, 并用 4M 盐酸将 pH 调节至 2。滤集所生成的沉淀物, 用水洗涤并真空干燥, 得到标题产物,

其为白色固体 (0.913g, 81%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.72(d, 1H), 8.16(dd, 1H), 6.91(d, 1H), 4.56(t, 2H), 2.81(dd, 2H); MS(ESI)m/z 236[M+H⁺]

[1610] 中间体实施例 1-82

[1611]

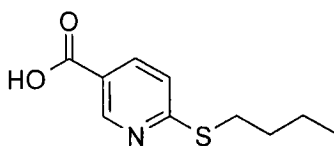


[1612] 酸 6 :6-异丙氧基烟酸

[1613] 在 0°C, 向叔丁醇钾 (0.891g, 7.94mmol) 于四氢呋喃 (40mL) 中的溶液中加入异丙醇 (0.608mL, 7.94mmol)。搅拌 5 分钟之后, 加入 6-氯吡啶-3-甲腈 (1.0g, 7.22mmol), 并使反应混合物升温至室温。将反应混合物真空浓缩, 加水 (50mL), 并将所得混合物用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。将粗产物悬浮于 4M 氢氧化钠 (30mL) 中并加热回流过夜。将反应混合物真空浓缩, 加入 1M 盐酸直至达到酸性 pH。滤集所形成的沉淀物并用水洗涤, 得到 1.140g (85%) 的标题化合物; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.99(s, 1H), 8.70(d, 1H), 8.10(dd, 1H), 6.82(d, 1H), 5.21-5.40(m, 1H), 1.31(d, 6H); MS(ESI)m/z 182[M+H⁺]

[1614] 中间体实施例 I-83

[1615]

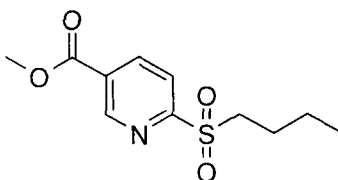


[1616] 6-(丁基硫基)烟酸

[1617] 将丁硫醇 (150mg, 1.68mmol) 于 1M 氢氧化钠 (0.7mL) 中的悬浮液加到 6-氯烟酸 (265mg, 1.68mmol) 于 1M 氢氧化钠 (2mL) 中的溶液中。加入四氢呋喃 (2mL), 并将该混合物在 60°C 搅拌过夜。再加入 150mg 的丁硫醇和 2mL 的乙醇, 并将该混合物在 70°C 加热 24 小时。除去挥发物, 并将剩余物分配在乙酸乙酯和水之间。加入 1M 的盐酸溶液, 以将水相的 pH 调节至 5。有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到粗产物, 粗产物通过柱色谱进行纯化 (采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液进行洗脱), 得到 74mg 的标题化合物 (21%), 其为白色固体。MS(ESI)m/z 212[M+H⁺]

[1618] 中间体实施例 I-84

[1619]



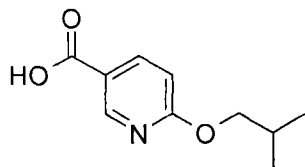
[1620] 6-(丁基磺酰基)烟酸甲酯

[1621] 在室温, 将 6-(丁基硫基)烟酸 (61mg, 0.29mmol) 和间氯过苯甲酸 (60%, 175mg, 0.61mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5mL) 中搅拌过夜。真空除去溶剂, 并将剩余物溶解于甲醇。加入浓硫酸 (0.15mL), 并将该溶液加热回流 4 小时。除去挥发物, 并将剩余物用乙醚溶

解,且用 1M 氢氧化钠溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱进行纯化(采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液(50~100%)进行洗脱),得到 36mg(48%)的白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.24(m, 1H), 8.62(d, 1H), 8.20(d, 1H), 3.94(s, 3H), 3.49(m, 2H), 1.56(m, 2H), 1.36(m, 2H), 0.83(t, 3H); MS (ESI) m/z 258 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1622] 中间体实施例 I-85

[1623]



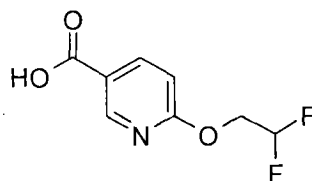
[1624] 酸 9 :6-异丁氧基烟酸

[1625] 按中间体实施例 I-81 中所述的操作,合成标题化合物,25%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和 2-甲基丙-1-醇。利用 3 当量的氢氧化锂进行还原,将反应混合物在 35℃ 搅拌过夜。产物含 58% 的 6-乙氧基烟酸;

[1626] MS (ESI) m/z 194 $[\text{M}-\text{H}^+]$ 。

[1627] 中间体实施例 I-86

[1628]

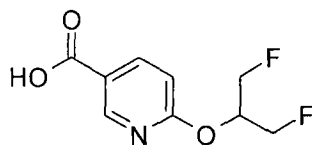


[1629] 酸 11 :6-(2,2-二氟乙氧基)烟酸

[1630] 按中间体实施例 I-81 中所述的操作,合成标题化合物,79%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和 2,2,2-三氟乙醇。利用 3 当量的氢氧化锂进行还原,将反应混合物在室温搅拌过夜; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.73(d, 1H), 8.20(dd, 1H), 7.02(d, 1H), 6.21-6.57(m, 1H), 4.65(dt, 2H); MS (ESI) m/z 202 $[\text{M}-\text{H}^+]$ 。

[1631] 中间体实施例 I-87

[1632]

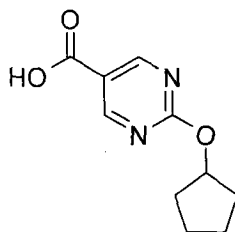


[1633] 酸 12 :6-[2-氟-1-(氟甲基)乙氧基]烟酸

[1634] 按中间体实施例 I-81 中所述的操作,合成标题化合物,47%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和 1,3-二氟-2-丙醇。利用 3 当量的氢氧化锂进行还原,将反应混合物在室温搅拌过夜; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.71(d, 1H), 8.19(dd, 1H), 6.99(d, 1H), 5.62-5.80(m, 1H), 4.77-4.87(m, 2H), 4.65-4.75(m, 2H); MS (ESI) m/z 216 $[\text{M}-\text{H}^+]$ 。

[1635] 中间体实施例 I-88

[1636]

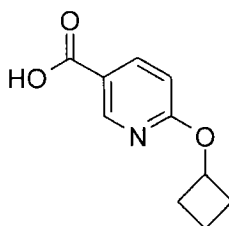


[1637] 酸 13 :2-(环戊基氧基)吡啶-5-羧酸

[1638] 按中间体实施例 I-81 中所述的操作,合成标题化合物,32%收率,原料为 2-氯吡啶-5-羧酸甲酯和环戊醇。利用 3 当量的氢氧化锂进行还原,将反应混合物在室温搅拌过夜;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.99(s, 2H), 5.38-5.48(m, 1H), 1.89-2.04(m, 2H), 1.67-1.83(m, 4H), 1.55-1.67(m, 2H); MS(ESI)m/z 207[M-H⁺]

[1639] 中间体实施例 I-89

[1640]

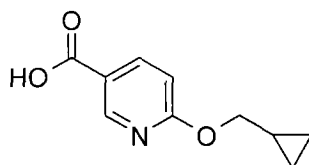


[1641] 酸 14 :6-(环丁基氧基)烟酸

[1642] 按中间体实施例 I-82 中所述的操作,合成标题化合物,62%收率,原料为 6-氯吡啶-3-甲腈和环丁醇。最终的酸性溶液用乙酸乙酯萃取以收集产物;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69(d, 1H), 8.14(dd, 1H), 6.87(d, 1H), 5.13-5.26(m, 1H), 2.37-2.47(m, 2H), 2.00-2.14(m, 2H), 1.73-1.86(m, 1H), 1.54-1.73(m, 1H); MS(ESI)m/z 192[M+H⁺]

[1643] 中间体实施例 I-90

[1644]

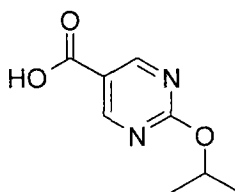


[1645] 酸 15 :6-(环丙基甲氧基)烟酸

[1646] 按中间体实施例 I-89 中所述的操作,合成标题化合物,57%收率,原料为 6-氯吡啶-3-甲腈和环丙烷甲醇;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69(d, 1H), 8.12(dd, 1H), 6.89(d, 1H), 4.17(d, 2H), 1.12-1.34(m, 1H), 0.47-0.61(m, 2H), 0.27-0.38(m, 2H); MS(ESI) m/z 192[M+H⁺]

[1647] 中间体实施例 I-91

[1648]

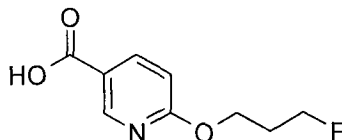


[1649] 酸 17 :2-异丙氧基吡啶-5-羧酸

[1650] 按中间体实施例 I-81 中所述的操作, 合成标题化合物, 14% 收率, 原料为 2- 氯嘧啶 -5- 羧酸甲酯和异丙醇。实施水解, 同时在 75℃ 加热 2 小时, 再于 40℃ 加热 12 小时, 并通过用乙酸乙酯萃取酸性水层收集产物。将有机层用硫酸镁干燥并浓缩, 得到标题化合物; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ ppm 9.05 (s, 2H), 5.29-5.51 (m, 1H), 1.41 (d, 6H); MS (ESI) m/z 181 $[\text{M}-\text{H}^+]$ 。

[1651] 中间体实施例 I-92

[1652]

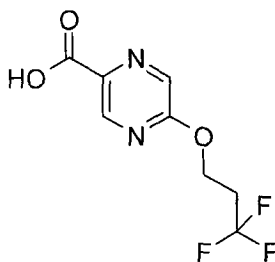


[1653] 酸 19 :6-(3- 氟丙氧基) 烟酸

[1654] 将氢化钠 (0.220g, 5.50mmol) 加到 3- 氟丙 -1- 醇 (0.390g, 5mmol) 于 N, N- 二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液中。将该混合物在氮气氛下搅拌 25 分钟并加到 6- 氯烟酸乙酯 (0.928g, 5.00mmol) 于 N, N- 二甲基甲酰胺 (2.5mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌 35 分钟, 然后用水淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空蒸发。通过柱色谱进行纯化 (采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液进行洗脱), 得到油状物。将该粗产物溶解于 1M 氢氧化钠 (16.50mL, 16.50mmol) 和乙醇 (20mL) 并在 50℃ 加热 1.5 小时。真空除去有机溶剂, 并将剩余的水溶液在冰上冷却。加入 2M 盐酸直至达到酸性 pH。滤出所得沉淀物, 用冰水洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 0.53g (81%), 其为白色固体; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.71 (dd, 1H), 8.14 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.54 (t, 1H), 4.43 (t, 2H), 2.05-2.19 (m, 2H); MS (APPI/APCI) m/z 228 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1655] 中间体实施例 I-93

[1656]

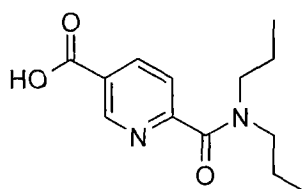


[1657] 酸 20 :5-(3,3,3- 三氟丙氧基) 吡啶 -2- 羧酸

[1658] 按中间体实施例 I-81 中所述的操作, 合成标题化合物, 53% 收率, 原料为 5- 氯吡啶 -2- 羧酸甲酯和 3,3,3- 三氟丙 -1- 醇。待在室温搅拌 1 小时之后, 于 0℃ 加入另外 1 当量用叔丁醇钾去质子化的 3,3,3- 三氟丙 -1- 醇。必须有水存在, 因为酯的水解是在不加氢氧化锂和水的情况下进行的。通过用乙酸乙酯萃取酸性的水层而收集产物。将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到标题化合物与反应中同时形成的 5- 甲氧基吡啶 -2- 羧酸的 74 : 26 混合物; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.81 (s, 1H), 8.30-8.47 (m, 1H), 4.62 (t, 2H), 2.78-2.95 (m, 2H); MS (ESI) m/z 237 $[\text{M}+\text{H}^+]$, m/z 235 $[\text{M}-\text{H}]$ 。

[1659] 中间体实施例 I-94

[1660]

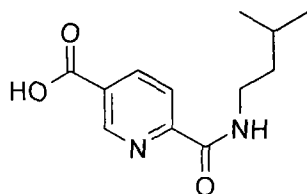


[1661] 酸 27 :6-(二丙基氨基甲酰基)烟酸

[1662] 在 60℃, 将 N, N' - 羰基二咪唑 (145mg, 0.89mmol) 加到 5-(甲氧基羰基)吡啶-2-羧酸 (162mg, 0.89mmol) 于 N, N- 二甲基甲酰胺 (2.5mL) 中的溶液中。将反应混合物在 60℃ 搅拌 10 分钟。加入二丙基胺 (90mg, 0.89mmol) 于 N, N- 二甲基甲酰胺 (1mL) 中的溶液, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。将该混合物分配在饱和的碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯之间。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并真空浓缩。将一半数量的粗中间体 (83mg, 0.31mmol) 溶解于乙醇 (3mL) 和 1M 氢氧化钠 (3mL, 3mmol), 并在 50℃ 加热 30 分钟。真空除去溶剂, 将剩余物溶解于水 (3mL) 冰冷却于冰上。滴加 6M 盐酸溶液, 并真空除去溶剂。向剩余物中加入乙腈, 接着真空蒸发, 以除去痕量的水。该方法重复两次。将该物质悬浮于 N, N- 二甲基甲酰胺中并过滤。真空浓缩滤液, 得到 80mg (64% 总收率); MS (APPI/APCI) m/z 251 [M+H⁺]

[1663] 中间体实施例 I-95

[1664]

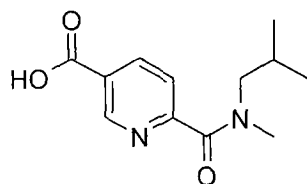


[1665] 酸 28 :6-[(3-甲基丁基)氨基甲酰基]烟酸

[1666] 按中间体实施例 I-94 中所述的操作, 合成标题化合物, 58% 收率, 原料为 5-(甲氧基羰基)吡啶-2-羧酸和 3-甲基丁-1-胺; MS (APPI/APCI) m/z 237 [M+H⁺]

[1667] 中间体实施例 I-96

[1668]

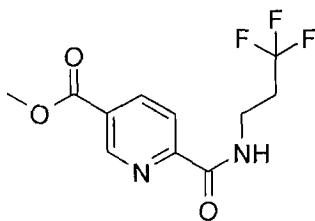


[1669] 酸 29 :6-[异丁基(甲基)氨基甲酰基]烟酸

[1670] 按中间体实施例 I-94 中所述的操作, 合成标题化合物, 75% 收率, 原料为 5-(甲氧基羰基)吡啶-2-羧酸和 N-甲基异丁基胺; MS (APPI/APCI) m/z 237 [M+H⁺]

[1671] 中间体实施例 I-97

[1672]

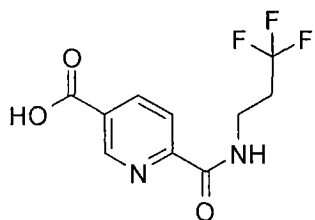


[1673] 6-[(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酰基]烟酸甲酯

[1674] 将5-(甲氧基羰基)吡啶-2-羧酸(100mg, 0.55mmol)溶解于乙腈(1mL)。加入三乙胺(0.230mL, 1.66mmol)和0-苯并三唑-1-基-四甲基铊六氟磷酸盐(314mg, 0.83mmol)。将反应混合物在室温搅拌5分钟。加入3,3,3-三氟丙基胺盐酸盐(83mg, 0.55mmol), 并将反应混合物在室温搅拌2小时。真空除去溶剂, 并将粗产物分配在乙酸乙酯和1M氢氧化钠之间。将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。粗产物通过柱色谱进行纯化(采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液进行洗脱), 得到38mg(25%)的标题化合物, 其为白色固体; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.17(t, 1H), 9.11(d, 1H), 8.48(dd, 1H), 8.18(d, 1H), 3.92(s, 3H), 3.53-3.60(m, 2H), 2.54-2.66(m, 2H); MS(ESI) m/z 277 [$\text{M}+\text{H}^+$], m/z 275 [$\text{M}-\text{H}^+$];

[1675] 中间体实施例 I-98

[1676]

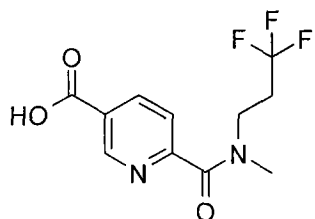


[1677] 酸 30 :6-[(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酰基]烟酸

[1678] 将6-[(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酰基]烟酸甲酯(0.265g, 0.96mmol), 氢氧化钠(9.60ml, 9.60mmol)和乙醇(10mL)的溶液在50°C加热3.5小时。真空除去挥发物。将剩余物悬浮于水(20mL)中并滤出不溶物。将滤液在冰上冷却并加入6M盐酸, 同时进行搅拌直至达到酸性pH。滤出沉淀物, 用冰水洗涤, 并真空干燥, 得到78mg(31%); MS(APPI/APCI) m/z 263 [$\text{M}+\text{H}^+$].

[1679] 中间体实施例 I-99

[1680]



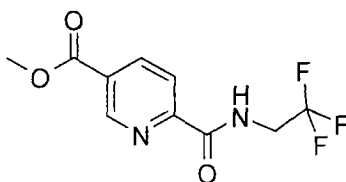
[1681] 酸 31 :6-[甲基(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酰基]烟酸

[1682] 向6-[(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酰基]烟酸甲酯(2.4g, 8.6mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中加入氢化钠(60%于矿物油中的悬浮液)(1.3g)。将反应混合物在室温搅拌1小时。加入碘甲烷(3.42g, 5.0mL, 24.1mmol)并将反应混合物搅拌过夜, 然后加水(20mL)。将反应混合物再搅拌30分钟, 然后用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将水层用柠檬酸酸化, 滤出所形成的沉淀物, 并于真空炉中干燥, 得到1.12g(47%)的标题化合物;

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 9.26(d, 1H), 8.49(d, 1H), 7.78-7.91(dd, 1H), 3.80(t, 1H), 3.61-3.73(m, 1H), 3.16(d, 3H), 2.46-2.76(m, 2H); MS(ESI) m/z 277 [$\text{M}+\text{H}^+$].

[1683] 中间体实施例 I-100

[1684]

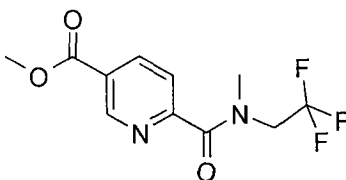


[1685] 6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基]烟酸甲酯

[1686] 将 5-(甲氧基羰基)吡啶-2-羧酸(100mg, 0.55mmol) 溶解于亚硫酸氯(2mL)。将反应混合物在室温搅拌 5 分钟,加入几滴 N,N -二甲基甲酰胺。将反应混合物在室温搅拌 5 小时。真空除去溶剂,向粗产物中加入甲苯,重新蒸发三次,以除去全部亚硫酸氯。将粗产物溶解于无水二氯甲烷(5mL)并冷却至 0°C 。向反应混合物中缓慢加入 2,2,2-三氟乙胺(176 μL , 2.21mmol) 于二氯甲烷(2mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂,并将粗产物分配在乙酸乙酯和 1M 氢氧化钠之间。有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并真空浓缩。通过柱色谱进行纯化采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液,得到 89mg(62%) 的标题化合物,其为白色固体; ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.50(t, 1H), 9.14(d, 1H), 8.51(dd, 1H), 8.21(d, 1H), 4.03-4.16(m, 2H), 3.93(s, 3H); MS(ESI) m/z 263 [$\text{M}+\text{H}^+$], m/z 261 [$\text{M}-\text{H}^+$].

[1687] 中间体实施例 I-101

[1688]

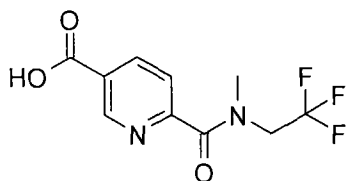


[1689] 6-[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基]烟酸甲酯

[1690] 在室温,向 6-[(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基]烟酸甲酯(3.0g, 11.5mmol) 于四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入氢化钠(60%于矿物油中的悬浮液)(1.4g)。将反应混合物搅拌 1 小时并加入碘甲烷(1.5mL)。将反应混合物搅拌过夜,然后用水(20mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取,合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到 1.72g(61%) 的标题化合物; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.43(d, 1H), 4.50(q, 1H), 4.23(q, 1H), 3.99(s, 3H), 3.24(d, 3H); MS(ESI) m/z 277 [$\text{M}+\text{H}^+$].

[1691] 中间体实施例 I-102

[1692]

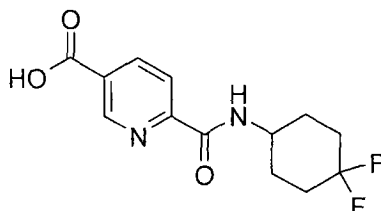


[1693] 酸 32 :6-[甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基]烟酸

[1694] 向 6-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)烟酸甲酯(425mg, 1.54mmol) 于四氢呋喃(17mL) 和水(8.5mL) 中的溶液中加入一水合氢氧化锂(193mg, 4.60mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。蒸发有机溶剂, 加入 1M 盐酸直至达到酸性的 pH, 接着用乙酸乙酯(3x25mL) 萃取。有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 366mg(91%) 的标题化合物固体; MS(APPI/APCI)m/z263[M+H⁺]

[1695] 中间体实施例 I-103

[1696]

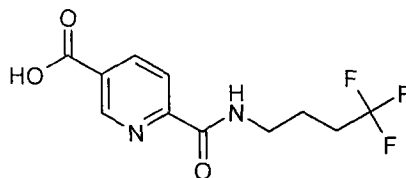


[1697] 酸 33 :6-[(4,4-二氟环己基)氨基甲酰基]烟酸

[1698] 分两步合成标题化合物。第一步如中间体实施例 I-97 中所述, 自 5-(甲氧基羰基)吡啶-2-羧酸和 4,4-二氟环己基胺盐酸盐开始, 第二步如中间体实施例 I-98 中所述, 在 55°C, 从得自第一步骤的产物开始, 其首先通过采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液的柱色谱进行纯化。总收率(两步)65%; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.08(dd, 1H), 8.89(d, 1H), 8.43(dd, 1H), 8.13(dd, 1H), 3.95-4.07(m, 1H), 1.68-2.11(m, 8H); MS(ESI)m/z285[M+H⁺], m/z 283[M-H⁺];

[1699] 中间体实施例 I-104

[1700]

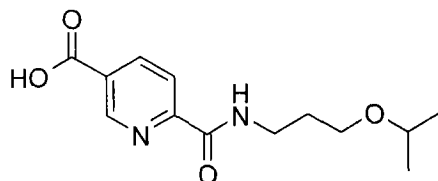


[1701] 酸 34 :6-[(4,4,4-三氟丁基)氨基甲酰基]烟酸

[1702] 分两步合成标题化合物。第一步如中间体实施例 I-97 中所述, 始于 5-(甲氧基羰基)吡啶-2-羧酸和 4,4,4-三氟丁-1-胺, 第二步如中间体实施例 I-98 中所述, 在 55°C, 从得自第一步骤的产物开始, 其首先通过采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液的柱色谱进行纯化。总收率(两步)34%; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.16(t, 1H), 9.09(dd, 1H), 8.44(dd, 1H), 8.14(dd, 1H), 3.38(q, 2H), 2.20-2.36(m, 2H), 1.71-1.81(m, 2H); MS(ESI)m/z 277[M+H⁺], m/z275[M-H⁺];

[1703] 中间体实施例 I-105

[1704]



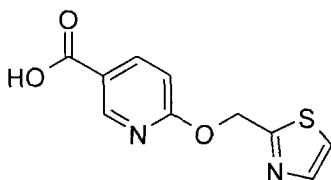
[1705] 酸 35 :6-[(3-异丙氧基丙基)氨基甲酰基]烟酸

[1706] 分两步合成标题化合物。第一步如中间体实施例 I-97 中所述, 始于 5-(甲氧基羰基)

基)吡啶-2-羧酸和3-异丙氧基丙基胺,第二步如中间体实施例 I-98 中所述,从得自第一步骤的产物开始,其首先通过采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液的柱色谱进行纯化。总收率(两步)22%;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.06(d, 1H), 8.99(t, 1H), 8.43(dd, 1H), 8.13(dd, 1H), 3.48-3.56(m, 1H), 3.34-3.45(m, 4 小时, 被 H₂O 掩蔽), 1.70-1.80(m, 2H), 1.09(d, 6H); MS(APPI/APCI)m/z 267[M+H⁺]

[1707] 中间体实施例 I-106

[1708]

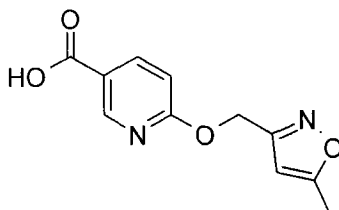


[1709] 酸 36 :6-(1,3-噻唑-2-基甲氧基)烟酸

[1710] 按中间体实施例 I-81 中所述的操作,合成标题化合物,21%收率,原料为6-氯烟酸乙酯和1,3-噻唑-2-基甲醇。去质子化步骤在室温进行,且中间产物通过采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液的柱色谱进行纯化。还原步骤在氢氧化钠:乙醇50/50中进行,于50°C加热1.5小时;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.74(d, 1H), 8.21(dd, 1H), 7.83(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.04(d, 1H), 5.74(s, 2H); MS(APPI/APCI)m/z 237[M+H⁺]

[1711] 中间体实施例 I-107

[1712]

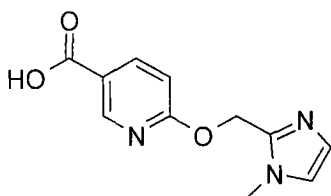


[1713] 酸 37 :6-[(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基]烟酸

[1714] 按中间体实施例 I-106 中所述的操作,合成标题化合物,10%收率,原料为6-氯烟酸乙酯和1,3-噻唑-2-基甲醇;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.73(d, 1H), 8.18(dd, 1H), 6.98(d, 1H), 6.31(s, 1H), 5.45(s, 2H), 2.39(s, 3H); MS(APPI/APCI)m/z 235[M+H⁺]

[1715] 中间体实施例 I-108

[1716]

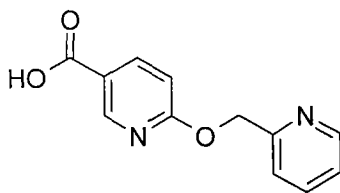


[1717] 酸 38 :6-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲氧基]烟酸

[1718] 按中间体实施例 I-92 中所述的操作,合成标题化合物,46%收率,原料为6-氯烟酸乙酯和(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.74(d, 1H), 8.24(dd, 1H), 7.58-7.74(m, 2H), 7.06(d, 1H), 5.69(s, 2H), 3.92(s, 3H); MS(APPI/APCI)m/z 234[M+H⁺]

[1719] 中间体实施例 I-109

[1720]

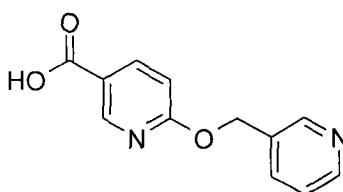


[1721] 酸 39 :6-(吡啶-2-基甲氧基)烟酸

[1722] 按中间体实施例 I-92 中所述的操作,合成标题化合物,56%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲醇;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71(d, 1H), 8.56(d, 1H), 8.19(dd, 1H), 7.81(td, 1H), 7.46(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 7.03(d, 1H), 5.50(s, 2H)。

[1723] 中间体实施例 I-110

[1724]

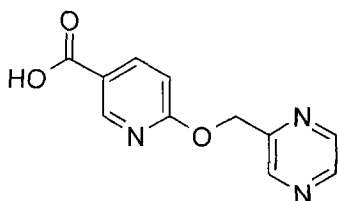


[1725] 酸 40 :6-(吡啶-3-基甲氧基)烟酸

[1726] 按中间体实施例 I-92 中所述的操作,合成标题化合物,66%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和吡啶-3-甲醇;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.67-8.76(m, 2H), 8.54(d, 1H), 8.17(dd, 1H), 7.89(d, 1H), 7.42(dd, 1H), 6.98(d, 1H), 5.47(s, 2H); (APPI/APCI) m/z 231 [M+H⁺]

[1727] 中间体实施例 I-111

[1728]

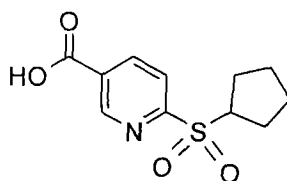


[1729] 酸 41 :6-(吡嗪-2-基甲氧基)烟酸

[1730] 按中间体实施例 I-92 中所述的操作,合成标题化合物,66%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和吡嗪-3-甲醇;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.75-8.80(m, 1H), 8.70(d, 1H), 8.58-8.66(m, 2H), 8.19(dd, 1H), 7.04(d, 1H), 5.57(s, 2H); (APPI/APCI) m/z 232 [M+H⁺]

[1731] 中间体实施例 I-112

[1732]



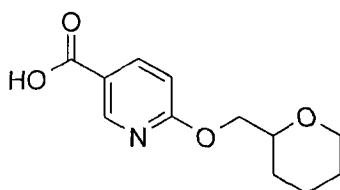
[1733] 酸 42 :6-(环戊基磺酰基)烟酸

[1734] 将氢化钠(0.022g, 0.55mmol)加到环戊烷硫醇(0.053mL, 0.50mmol)于 N, N-二

甲基甲酰胺 (0.7mL) 中的溶液中。将反应混合物在氮气氛下搅拌 5 分钟。加入 6-氯烟酸乙酯 (0.093g, 0.5mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。加入水和乙酸乙酯, 将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。通过柱色谱进行纯化 (采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液进行洗脱), 得到无色油状物。该粗产物溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.7mL) 并加入间氯过苯甲酸 (60%, 171mg, 0.59mmol)。将反应混合物在室温和氮气氛下搅拌过夜。蒸发溶剂, 并将剩余物分配在 1M 氢氧化钠和乙酸乙酯之间。将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。将所生成的中间体还原为标题化合物, 按中间体实施例 I-97 中所述, 得到 58mg (46%); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.22 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 4.04-4.15 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 4H), 1.52-1.72 (m, 4H); MS (APPI/APCI) m/z 256 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1735] 中间体实施例 I-113

[1736]

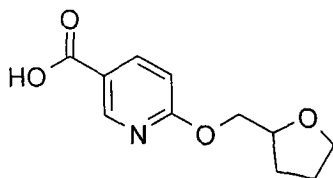


[1737] 酸 43 :6-(四氢-2H-吡喃-2-基甲氧基)烟酸

[1738] 按中间体实施例 I-92 中所述的操作, 合成标题化合物, 34% 收率, 原料为 6-氯烟酸乙酯和四氢-2H-吡喃-2-基甲醇, 将最终的反应混合物搅拌 1.5 小时; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.87 (d, 1H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H, 被 H_2O 掩蔽), 1.72-1.86 (m, 1H), 1.62 (d, 1H), 1.39-1.55 (m, 3H), 1.23-1.36 (m, 1H); MS (ESI) m/z 238 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1739] 中间体实施例 I-114

[1740]

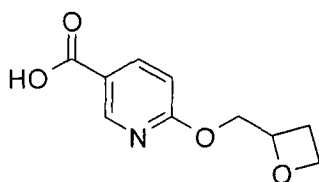


[1741] 酸 44 :6-(四氢呋喃-2-基甲氧基)烟酸

[1742] 按中间体实施例 I-92 中所述的操作, 合成标题化合物, 24% 收率, 原料为 6-氯烟酸乙酯和四氢呋喃-2-基甲醇; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.70 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.23-4.35 (m, 2H), 4.10-4.21 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 1.92-2.03 (m, 1H), 1.74-1.93 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 1H); MS (ESI) m/z 224 $[\text{M}+\text{H}^+]$, m/z 222 $[\text{M}-\text{H}^+]$;

[1743] 中间体实施例 I-115

[1744]

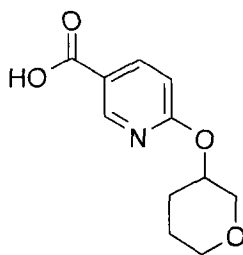


[1745] 酸 45 :6-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)烟酸

[1746] 按中间体实施例 I-81 中所述的操作,合成标题化合物,42%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和氧杂环丁烷-2-基甲醇。利用 3 当量的氢氧化锂进行还原,同时在 75°C 加热 3.5 小时。最终的水溶液用乙酸乙酯萃取以收集产物;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.96-5.06 (m, 1H), 4.41-4.57 (m, 4H), 2.64-2.75 (m, 1H), 2.46-2.56 (m, 1H); S (ESI) m/z 210 [M+H⁺], m/z 208 [M-H⁺]。

[1747] 中间体实施例 I-116

[1748]

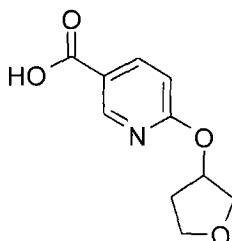


[1749] 酸 46 :6-(四氢-2H-吡喃-3-基氧基)烟酸

[1750] 按中间体 I-89 中所述的操作,合成标题化合物,65%收率,原料为 6-氯吡啶-3-甲腈和四氢-吡喃-3-醇;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.98-5.15 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.48-3.65 (m, 3H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.70-1.86 (m, 2H), 1.45-1.57 (m, 1H); S (ESI) m/z 224 [M+H⁺], m/z 222 [M-H⁺]。

[1751] 中间体实施例 I-117

[1752]



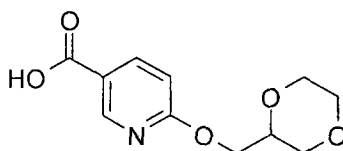
[1753] 酸 47 :6-(四氢呋喃-3-基氧基)烟酸

[1754] 按中间体 I-89 中所述的操作,合成标题化合物,65%收率,原料为 6-氯吡啶-3-甲腈和 3-羟基四氢呋喃;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 5.52-5.61 (m, 1H), 3.72-3.96 (m, 4H), 2.17-2.32 (m, 1H), 1.92-2.08 (m, 1H)

[1755] MS (ESI) m/z 210 [M+H⁺], m/z 208 [M-H⁺]。

[1756] 中间体实施例 I-118

[1757]



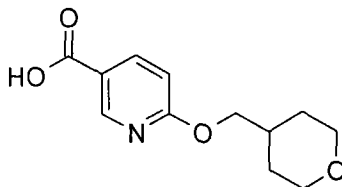
[1758] 酸 48 :6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)烟酸

[1759] 按中间体实施例 I-81 中所述的操作,合成标题化合物,58%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和 1,4-二噁烷-2-基甲醇。利用 3 当量的氢氧化锂进行还原。最终的水溶液

用乙酸乙酯萃取以收集产物；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70(d, 1H), 8.14(dd, 1H), 6.93(d, 1H), 4.28-4.32(m, 2H), 3.84-3.92(m, 1H), 3.72-3.83(m, 2H), 3.56-3.69(m, 2H), 3.44-3.55(m, 1H), 3.35-3.42(m, 1H) ;S(ESI)m/z240[M+H⁺], m/z238[M-H⁺];

[1760] 中间体实施例 I-119

[1761]

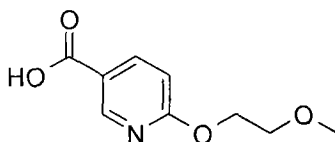


[1762] 酸 49 :6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)烟酸

[1763] 按中间体实施例 I-92 中所述的操作,合成标题化合物,60%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和四氢-2H-吡喃-4-基甲醇;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70(d, 1H), 8.13(dd, 1H), 6.89(d, 1H), 4.19(d, 2H), 3.86(dd, 2H), 3.09-3.50(m, 2H, 被 H₂O 掩蔽), 1.95-2.10(m, 1H), 1.59-1.70(m, 2H), 1.25-1.40(m, 2H);MS(ESI)m/z236[M-H⁺].

[1764] 中间体实施例 I-120

[1765]

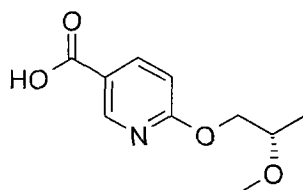


[1766] 酸 50 :6-(2-甲氧基乙氧基)烟酸

[1767] 按中间体实施例 I-81 中所述的操作,合成标题化合物,67%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和 2-甲氧基乙醇。利用 3 当量的氢氧化锂进行还原,同时在 40℃加热整个周末。最终的水溶液用乙酸乙酯萃取以收集产物;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70(d, 1H), 8.13(dd, 1H), 6.91(d, 1H), 4.42-4.47(m, 2H), 3.62-3.68(m, 2H), 3.29(s, 3H);MS(ESI)m/z 198[M+H⁺].

[1768] 中间体实施例 I-121

[1769]

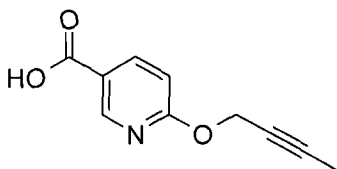


[1770] 酸 51 :6-[(2S)-2-甲氧基丙基]氧基}烟酸

[1771] 按中间体实施例 I-81 中所述的操作,合成标题化合物,67%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和 (s)-(+)-2-甲氧基丙醇。利用 3 当量的氢氧化锂进行还原,同时在 75℃加热 3 小时。最终的水溶液用乙酸乙酯萃取以收集产物;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.77(d, 1H), 8.21(dd, 1H), 6.87(d, 1H), 4.27-4.40(m, 2H), 3.69-3.81(m, 1H), 3.42(s, 3H), 1.24(d, 3H);MS(ESI)m/z 212[M+H⁺], m/z210[M-H⁺].

[1772] 中间体实施例 I-122

[1773]

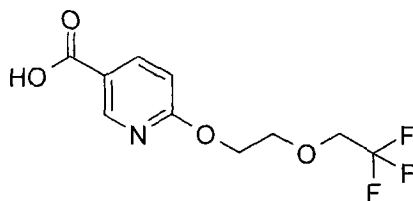


[1774] 酸 52 :6-(丁-2-炔-1-基氧基)烟酸

[1775] 按中间体实施例 I-92 中所述的操作,合成标题化合物,38%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和 2-丁炔-1-醇;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61-8.76(m, 1H), 8.03-8.23(m, 1H), 6.83-6.98(m, 1H), 4.94-5.05(m, 2H), 1.74-1.91(m, 3H); MS(ESI)m/z 192[M+H⁺], m/z 190[M-H⁺].

[1776] 中间体实施例 I-123

[1777]

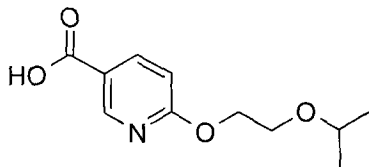


[1778] 酸 54 :6-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]烟酸

[1779] 按中间体实施例 I-92 中所述的操作,合成标题化合物,71%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和 2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醇。将氢化钠和 2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醇之间的反应在 0℃ 进行 3 分钟,然后在室温进行 15 分钟,接着冷却至 0℃,随后加入 6-氯烟酸乙酯;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.71(d, 1H), 8.15(dd, 1H), 6.93(d, 1H), 4.42-4.52(m, 2H), 4.14(q, 2H), 3.92-3.97(m, 2H); MS(APPI/APCI)m/z 266[M+H⁺].

[1780] 中间体实施例 I-124

[1781]

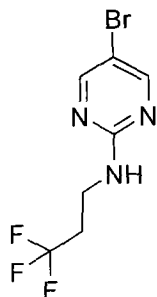


[1782] 酸 55 :6-(2-异丙氧基乙氧基)烟酸

[1783] 按中间体实施例 I-92 中所述的操作,合成标题化合物,51%收率,原料为 6-氯烟酸乙酯和 2-异丙氧基乙醇;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.70(dd, 1H), 8.13(dd, 1H), 6.91(dd, 1H), 4.39-4.43(m, 2H), 3.67-3.71(m, 2H), 3.55-3.65(m, 1H), 1.09(d, 6H); MS(APPI/APCI)m/z 226[M+H⁺].

[1784] 中间体实施例 I-125

[1785]

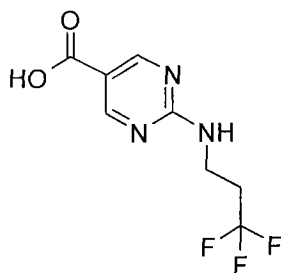


[1786] 5-溴-N-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2-胺

[1787] 在室温,将氢氧化钠(560mg,14.0mmol)逐份地加到3,3,3-三氟-丙基胺(1.59g,14.0mmol)于无水四氢呋喃中的溶液中。将反应混合物搅拌30分钟,加入5-溴-2-碘吡啶(2.0g,7.0mmol)于四氢呋喃中的溶液。将反应混合物搅拌30分钟,然后用水(10mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯萃取,有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并真空浓缩。粗剩余物通过柱色谱进行纯化(采用乙酸乙酯于己烷中的梯度液进行洗脱),得到950mg(48%)的标题化合物;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.30(s, 2H), 5.42(br. s, 1H), 3.64(m, 2H), 2.41(m, 2H)。

[1788] 中间体实施例 I-126

[1789]



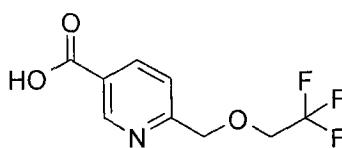
[1790] 酸 56 :2-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]吡啶-5-羧酸

[1791] 将5-溴-N-(3,3,3-三氟丙基)吡啶-2-胺(500mg,1.8mmol)于N,N-二甲基甲酰胺/甲醇(3:1)(6ml)和三乙胺(1mL,7.2mmol)中的溶液脱气1小时。加入二(三苯基膦)氯化钯(II)(0.1当量),并将反应混合物在80°C加热6小时,同时使一氧化碳稳定地鼓泡经过该混合物。将反应混合物用硅藻土垫过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过柱色谱进行纯化(采用乙酸乙酯于己烷中的梯度液进行洗脱)。

[1792] 将中间产物溶解于四氢呋喃/水(4:1)(8mL),加入氢氧化锂(25.4mg,1mmol)并在室温搅拌4小时。真空蒸发溶剂,剩余物重新溶解在水中并用柠檬酸中和。滤出所生成的沉淀物,用水洗涤,并于真空炉中干燥,得到200mg(88%)标题化合物;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.77(br. s., 1H), 8.71(br. s., 1H), 8.14(t, 1H), 3.58(q, 2H), 2.43-2.67(m, 2H); MS(ESI)m/z 236 [M+H⁺]。

[1793] 中间体实施例 I-127

[1794]

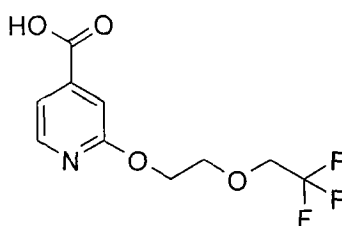


[1795] 酸 57 :6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]烟酸

[1796] 向 6-(羟甲基)烟酸甲酯 (500mg, 2.99mmol) 于四氢呋喃 (30mL) 中的溶液中加入氢化钠于矿物油中的 60% 分散液 (126mg, 3.14mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 5 分钟。加入三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (729mg, 3.14mmol), 并将反应混合物在室温搅拌 4 小时。加入另外的氢化钠 (42mg, 1.05mmol), 5 分钟之后加入三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (243mg, 1.45mmol)。小心地加水 (20mL), 接着加入一水合氢氧化锂 (0.376g, 8.97mmol), 并将所形成的反应混合物在室温搅拌 5.5 小时。真空部分地除去溶剂并加入 1M 盐酸直至达到酸性 pH。将该混合物用乙酸乙酯 (3x25mL) 萃取, 合并的有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩。通过柱色谱进行纯化 (采用甲醇于二氯甲烷中的梯度液进行洗脱), 得到 171mg (24%) 的标题化合物; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (dd, 1H), 8.32 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.26 (q, 2H); MS (ESI) m/z 236 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1797] 中间体实施例 I-128

[1798]

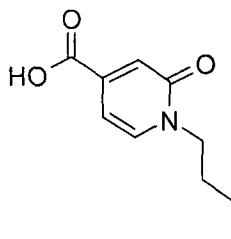


[1799] 酸 58 : 2-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基]异烟酸

[1800] 按中间体实施例 I-89 中所述的操作, 合成标题化合物, 62% 收率, 原料为 2-氯吡啶-4-甲腈和 2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醇; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.32 (dd, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.50-4.61 (m, 2H), 4.00-4.04 (m, 2H), 3.97 (q, 2H); MS (ESI) m/z 266 $[\text{M}+\text{H}^+]$, m/z 264 $[\text{M}-\text{H}^+]$ 。

[1801] 中间体实施例 I-129

[1802]



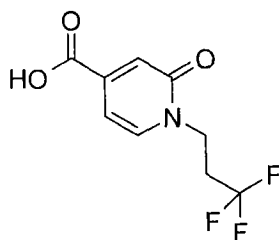
[1803] 酸 59 : 1-丁基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸

[1804] 向异烟酸甲酯 (540mg, 3.94mmol) 于无水丙酮 (5mL) 中的溶液中加入 1-碘丁烷 (1.35mL, 11.8mmol), 接着加入甲苯 (1mL)。将反应混合物在室温搅拌 3 小时, 然后在 50°C 加热过夜。加入乙腈 (5mL) 并将温度升高至 80°C 5 小时。将反应混合物冷却至室温, 并搅拌整个周末。真空除去溶剂, 粗产物通过柱色谱进行纯化 (采用甲醇于含有 1% 乙酸的二氯甲烷中的梯度液进行洗脱)。将 615mg 的中间产物溶解于水 (6mL), 并于热水中和历时 2 小时滴加 10M 的氢氧化钠溶液 (1.149mL, 11.49mmol) 和 1.25M 的铁 (III) 氰化钾溶液 (3.06mL, 3.83mmol)。将反应混合物在室温搅拌 4 小时。加入 3M 盐酸直至达到酸性 pH。将反应混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到 235mg (40% 总收率) 的标题化合物固体; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H),

3.89 (t, 2H), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.18-1.34 (m, 2H), 0.89 (t, 3H); MS (ESI) m/z 196 [M+H⁺], m/z 194 [M-H⁺].

[1805] 中间体实施例 I-130

[1806]

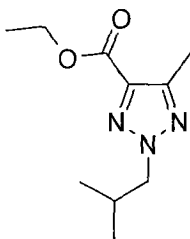


[1807] 酸 60 :2-氧代-1-(3,3,3-三氟丙基)-1,2-二氢吡啶-4-羧酸

[1808] 将异烟酸甲酯 (1.02g, 0.88mL, 7.44mmol) 和 1,1,1-三氟-3-碘-丙烷 (5g, 2.6mL, 22.3mmol) 溶解于乙腈 (12mL)。将反应混合物在 110℃ 微波加热 10 小时。真空除去溶剂, 剩余物与己烷和乙醚共同蒸发几次。将部分的中间产物 (210mg, 0.58mmol) 溶解于水 (1mL)。向反应混合物中加入于水 (1mL) 中的氢氧化钠 (139mg, 3.49mmol) 和于水 (1mL) 中的铁 (III) 氰化钾 (490mg, 1.16mmol)。将反应混合物搅拌 4 小时并用 6M 盐酸酸化。将该混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。粗产物通过柱色谱进行纯化 (采用甲醇于二氯甲烷中的梯度液进行洗脱), 得到 87mg (总收率 29%); ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ ppm 7.4 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 4.2 (m, 2H), 2.8 (m, 2H); MS (ESI) m/z 236 [M+H⁺].

[1809] 中间体实施例 I-131

[1810]

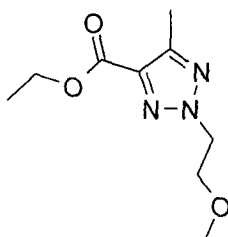


[1811] 2-异丁基-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯

[1812] 向 5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (0.5g, 3.2mmol) 于乙腈 (40mL) 中的溶液中加入 1-溴-2-甲基丙烷 (1.25mL, 11.5mmol), 碳酸钾 (2.66g, 19.2mmol) 和催化量的碘化钾。将反应混合物在 60℃ 加热 22 小时。将反应混合物冷却至室温, 用水 (50mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 293mg (43%) 的标题化合物; MS (APPI/APCI) m/z 212 [M+H⁺].

[1813] 中间体实施例 I-132

[1814]

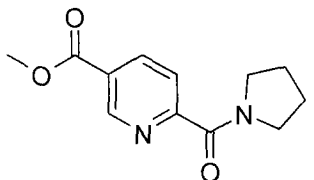


[1815] 2-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯

[1816] 按中间体实施例 I-131 中所述的操作,合成标题化合物,54%收率,原料为 5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯和 2-溴乙基甲基醚;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 4.58(t, 2H), 4.42(q, 2H), 3.90(t, 2H), 3.35(s, 3H), 2.49-2.56(m, 3H), 1.34-1.46(m, 3H); MS(ESI)m/z 214[M+H]⁺。

[1817] 中间体实施例 I-133

[1818]

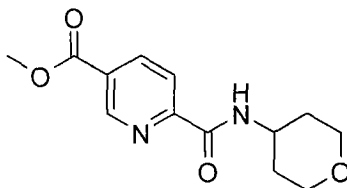


[1819] 6-(吡咯烷-1-基羰基)烟酸甲酯

[1820] 按中间体实施例 I-97 中所述的操作,合成标题化合物,36%收率,原料为 5-(甲氧基羰基)吡啶-2-羧酸和吡咯烷。通过柱色谱进行纯化(采用乙酸乙酯于庚烷中的梯度液进行洗脱);¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.15(d, 1H), 8.47(dd, 1H), 7.84(d, 1H), 3.97(s, 3H), 3.61-3.68(m, 4H), 1.90-2.03(m, 4H); MS(ESI)m/z 235[M+H]⁺。

[1821] 中间体实施例 I-134

[1822]



[1823] 6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基甲酰基)烟酸甲酯

[1824] 将 5-(甲氧基羰基)吡啶-2-羧酸(100mg, 0.55mmol) 悬浮于无水二氯甲烷(3mL)中并加入草酰氯(0.190mL, 2.21mmol)。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。真空蒸发溶剂和过量的草酰氯,并将粗产物悬浮于无水二氯甲烷(3mL)中,且加入四氢-2H-吡喃-4-胺(112mg, 1.10mmol)。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。真空蒸发溶剂,将粗产物分配在乙酸乙酯和 1M 氢氧化钠之间。将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩,得到 30mg(21%)标题化合物,其为白色固体;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ ppm 9.15-9.20(m, 1H), 8.51(dd, 1H), 8.18-8.21(m, 1H), 4.08-4.19(m, 1H), 3.98-4.03(m, 2H), 3.98(s, 3H), 3.55(td, 2H), 1.88-1.95(m, 2H), 1.67-1.80(m, 2H); MS(ESI)m/z 265[M+H]⁺。

[1825] 生物学试验

[1826] 电压门控式钠通道在细胞系中的表达:

[1827] 本领域所公知的是,在合适的细胞系中对编码相关电压门控式钠通道的全长蛋白的基因进行克隆,并使所述基因在合适的启动子存在下表达。将如此构建的稳定细胞系用于筛选测定,来鉴别对电压门控式钠通道活性的合适化合物。合适的筛选测定如下。

[1828] Li⁺流入测定

[1829] 将表达相关电压门控式钠通道的细胞系以合适的细胞密度(如在 96 孔板中 40000 细胞/孔,或在 384 孔板中 20000 细胞/孔)铺板于常规的 96 或 384 孔组织板中。然后用合

适的市售化洗涤器（例如 EL-405 洗涤器）用合适的无钠缓冲液反复洗涤所述细胞，直到从孔中除去所有的组织培养基。合适的无钠缓冲液可含有如下组分（mM）：氯化胆碱 137、KCl 5.4、MgSO₄ 0.81、CaCl₂ 0.95、葡萄糖 5.55 和 HEPES 25，pH 为 7.4，但也可含有其他合适的组分。在完成所有洗涤步骤后，将细胞在合适的无钠缓冲液中孵育 15 分钟。然后除去无钠缓冲液，将细胞在 37°C 与富含 LiCl 的缓冲液一起孵育 60 分钟。还使该 LiCl 缓冲液富含钾离子，导致对细胞的去极化刺激。这种缓冲液可含有如下组分（mM）：LiCl 100、KCl 50、MgSO₄ 0.81、CaCl₂ 0.95、葡萄糖 5.55 和 HEPES 25，pH 为 7.4，但也可含有其他合适的组分。为增强信噪比，可将有效浓度（例如 100 μM）的电压门控式钠通道开放剂藜芦定（veratridine）或其他合适的电压门控式钠通道开放剂加到培养基中，以增强信号检测。此外，为了增加信噪比，也可将有效浓度（例如 10 μg/ml）的合适蝎毒加到培养基中以延迟通道的失活。为了寻找相关电压门控式钠通道的调节剂，所述测定可补充有来自化合物库中的化合物。将相关化合物加到富含锂的溶液中，每孔加入一种化合物。在孵育期结束时，将细胞用无钠的缓冲液反复洗涤直到除去所有细胞外 LiCl。通过将细胞与 Triton(1%) 一起孵育 15 分钟或任何其他合适的方法来获得细胞溶解。然后将所得的细胞溶解产物置于原子吸收分光光度计中，从而对上述操作中的 Li 流入量进行定量。

[1830] 可用任何原子吸收分光光度计，使用 96-孔格式、384-孔格式或其他常规板格式的板进行所述测定。可以将所述的测定应用到如下细胞系，所述细胞系表达任何给定的一种或多种电压门控钠通道 α 亚单位，以及表达一个电压门控 α 亚单位与任何一个或多个 β 亚单位的任何给定组合。

[1831] 如果需要，可以如下进一步超极化所选的细胞系，即通过瞬时共转染（transient co-transfection）或通过确立稳定的共转染的细胞系来表达合适的钾渗漏离子通道（potassium leak ion channel）例如 TREK-1。可使用传统的细胞内电生理学方法，在全细胞膜片钳、穿孔膜片钳或常规的二电极电压钳中验证漏 K 电流的成功表达。如上文所述，经过修饰从而成功表达相关电压门控式钠通道的所选细胞系与经过转染的合适钾渗漏离子通道可以一起用于使用原子吸收分光光度法进行筛选。

[1832] 全细胞电压钳电生理学测定

[1833] 稳定表达相关电压门控式钠通道的细胞中钠电流的电生理学记录证实了活性，并提供了尤其抑制这些通道的化合物效应的功能性测量。

[1834] 电生理学研究如下进行：使用自动膜片钳电生理学平台如 IonWorks HT、IonWorks Quattro、PatchXpress、QPatch 或任何其他合适的平台来进行。将表达相关电压门控式钠通道的细胞系根据自动膜片钳平台制造商的建议适当地制备。根据自动膜片钳平台制造商给出的说明来应用适于此类实验的细胞外和细胞内缓冲液。通过整合于平台中的移液系统，使表达相关电压门控式钠通道蛋白的细胞与药物接触。通过规定的保持电压的去极化作用，使用合适的电压刺激方案来活化相关电压门控式钠通道蛋白。

[1835] 也可使用全细胞构型标准膜片钳技术来进行电生理学研究。在此测定中，通过常规的微量灌注系统使表达相关的电压门控式钠通道蛋白的细胞与药物接触，并且使用合适的电压刺激方案来活化电压门控式钠通道。

实施例

[1836] 在上述全细胞电压钳电生理学试验中试验上述实施例的标题化合物,发现其具有如下表所示的 IC_{50} 值。

[1837]

实施例号	pIC ₅₀	实施例号	pIC ₅₀	实施例号	pIC ₅₀	实施例号	pIC ₅₀	实施例号	pIC ₅₀
1	6.4	44	6.2	87	6.7	130	5.4	173	5.8
2	6.9	45	5.9	88	6.4	131	6.2	174	6.7
3	6.6	46	5.5	89	5.7	132	7.1	175	5.6
4	5.9	47	5	90	5.8	133	6.1	176	6.9
5	5.8	48	6.2	91	7.1	134	6.5	177	7.3
6	6	49	5.9	92	5.3	135	6.5	178	7.2
7	6.7	50	7.2	93	6.2	136	6.5	179	6.7
8	5.8	51	7.4	94	6.1	137	6.1	180	6.5
9	5.2	52	5.4	95	6.8	138	5.5	181	6.3
10	5.4	53	6.6	96	7.3	139	5.8	182	7.2
11	6.2	54	7.2	97	6.4	140	6.2	183	6.5
12	7.2	55	6.5	98	5.2	141	5.4	184	6.3
13	7.4	56	7.1	99	6.4	142	5.5	185	6.5
14	6.6	57	7.1	100	6.4	143	5.8	186	5.7
15	7.6	58	6.4	101	6.8	144	5.5	187	5.8
16	5.7	59	6.9	102	7	145	6.7	188	6.6
17	5.4	60	6.8	103	5	146	5.1	189	7.1
18	7	61	7.3	104	5.6	147	5.8	190	5.1
19	7.1	62	6.6	105	7.2	148	6.1	191	6.1
20	6.8	63	7.1	106	6.6	149	5.2	192	6.2
21	7.2	64	5	107	5.4	150	6	193	6.8
22	5.2	65	5.3	108	5.4	151	6.6	194	6.7
23	5.9	66	6.8	109	6.9	152	5.9	195	6.4
24	6.9	67	6.3	110	5.7	153	6.2	196	6.3
25	5.7	68	7	111	6.6	154	5.2	197	6.8
26	6.2	69	7.1	112	5.8	155	5.9	198	6.3
27	6.2	70	6	113	5	156	5.7	199	6.3
28	7	71	5.7	114	6	157	6	200	6.5
29	6.8	72	6.3	115	6.5	158	5.4	201	6.4
30	6.7	73	5.4	116	5.7	159	5.2	202	6.1
31	5.6	74	6.6	117	6.3	160	5.5	203	6.7
32	5	75	6.2	118	5.8	161	5.1	204	5.1
33	6.5	76	6.4	119	5.7	162	6.3	205	5.9
34	6.2	77	6.9	120	5.8	163	7.4	206	5.5
35	6.2	78	5.5	121	5.3	164	6	207	5.4
36	5.9	79	5.9	122	5.7	165	6.8	208	5.8
37	6	80	5.6	123	6	166	6.3	209	5.1
38	6.2	81	6.4	124	6.8	167	6.4	210	7
39	6.9	82	5.6	125	6.5	168	5.2	211	6.7
40	7.3	83	5.3	126	5.7	169	6.7	212	7
41	5.3	84	6.4	127	5.5	170	6.6	213	6.5
42	6	85	6.3	128	6	171	6.9		
43	6.3	86	7.1	129	6.7	172	6.7		