



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105658643 B

(45)授权公告日 2019.03.01

(21)申请号 201480058859.6	(51)Int.Cl.
(22)申请日 2014.08.26	<i>C07D 403/12</i> (2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号	<i>C07D 309/14</i> (2006.01)
申请公布号 CN 105658643 A	<i>C07D 215/06</i> (2006.01)
(43)申请公布日 2016.06.08	<i>C07D 231/12</i> (2006.01)
(30)优先权数据	<i>C07D 333/10</i> (2006.01)
61/870371 2013.08.27 US	<i>C07D 401/12</i> (2006.01)
(85)PCT国际申请进入国家阶段日	<i>C07D 409/12</i> (2006.01)
2016.04.26	<i>C07D 411/12</i> (2006.01)
(86)PCT国际申请的申请数据	<i>C07D 413/12</i> (2006.01)
PCT/US2014/052600 2014.08.26	<i>C07D 257/04</i> (2006.01)
(87)PCT国际申请的公布数据	<i>C07D 277/22</i> (2006.01)
W02015/031295 EN 2015.03.05	<i>C07C 13/00</i> (2006.01)
(73)专利权人 百时美施贵宝公司	<i>A61K 31/416</i> (2006.01)
地址 美国新泽西州	<i>A61P 37/02</i> (2006.01)
(72)发明人 J.A.马克瓦德 S.P.塞茨	(56)对比文件
J.A.巴洛格 A.黄 D.K.威廉姆斯	WO 2012149540 A1,2012.11.01,
陈利冰 S.K.曼达	EP 1619184 A2,2006.01.25,
S.斯里瓦斯塔瓦	CN 1795187 A,2006.06.28,
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司	WO 2008058178 A1,2008.05.15,
司 72001	JP 2003091058 A,2003.03.28,
代理人 初明明 林森	审查员 李占成

权利要求书4页 说明书268页

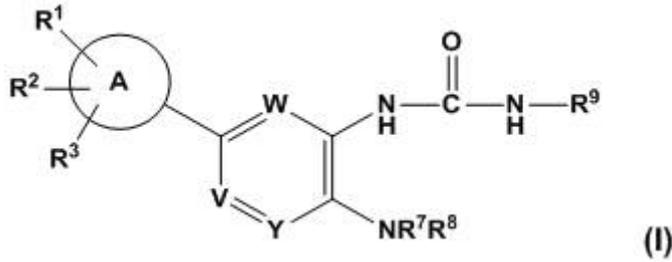
(54)发明名称

IDO抑制剂

(57)摘要

公开了调节或抑制吡啶胺2,3-加双氧酶(IDO)的酶活性的化合物、包含所述化合物的药物组合物和利用本发明的化合物治疗增殖性疾病例如癌症、病毒感染和/或自身免疫疾病的方法。

1. 式 (I) 的化合物和/或其药学上可接受的盐,



其中:

W是CR⁴或N,

V是CR⁵或N, 和

Y是CR⁶或N;

是芳基;

R¹是COOH、杂环基、-NHSO₂R²⁰、、-CONHSO₂R²¹、-CONHCOOR²²或-

SO₂NHCOR²³, 其中所述杂环基选自四唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基和1,3,4-三唑基;

R²和R³独立地为H、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或N(C₁-C₆烷基)₂;

R⁴、R⁵和R⁶独立地是H、卤素、CN、OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基;

R⁷和R⁸独立地为C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈环烷基、二-氘-C₁-C₁₀-烷基、C₂-C₁₀炔基、5-7元单环杂芳基、8-10元二环杂芳基、芳基C₁-C₆烷基、芳基磺酰基、C₂-C₆烯基或C₅-C₈环烯基,

或R⁷和R⁸一起与其所连接的氮形成4-10元单环或二环杂环;

R⁹为芳基; C₃-C₈环烷基、C₁-C₆烷基、5-7元单环杂环、7-10元二环杂环、C₁-C₆烷酰基氧基、R²⁴CO-、C₁-C₆烷氧基、芳基氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₅-C₈环烯基;

R²⁰为C₁-C₆烷基、CH₂CF₃、CF₃或CF₂CF₃;

R²¹为C₁-C₆烷基或C₃-C₈环烷基;

R²²为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

R²³为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

R²⁴为芳基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆烷基芳基、芳基-C₁-C₆-烷基羟基或C₁-C₆烷基;

其中所述芳基选自苯基、联苯基、1-萘基、2-萘基和四氢萘基。

2. 权利要求1的化合物和/或其药学上可接受的盐, 其中:

W是CR⁴;

V是CR⁵;

Y是CR⁶或N;

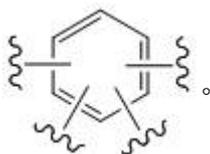
R⁴是H或卤素;

R⁵是H或卤素; 和

R⁶是H或卤素。

3. 权利要求1的化合物,其中 $\textcircled{\text{A}}$ 是苯基。

4. 权利要求3的化合物,其中 $\textcircled{\text{A}}$ 是:



5. 权利要求1的化合物,其中

R^1 是 COOH 、杂环基、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{20}$ 、 $\begin{array}{c} \text{---C---CH---SO}_2\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{烷基} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{CN} \end{array}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{21}$ 或 $-\text{CONHCOOR}^{22}$;

R^2 是 H 、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基; 和

R^3 是 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

6. 权利要求5的化合物和/或其药学上可接受的盐,其中

R^1 是 COOH 、杂环基、 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $\begin{array}{c} \text{---C---CH---SO}_2\text{CH}_3 \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{CN} \end{array}$ 或 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{21}$;

其中 R^{21} 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基或 CF_3 ;

R^2 是 H 、 CH_3 、 C_2H_5 、 CH_3O 、 CF_3O 、 F 或 Cl ; 和

R^3 是 H 、 CH_3 或 C_2H_5 。

7. 权利要求1的化合物,其中:

R^7 和 R^8 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、二-氘- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基苯基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -环烷基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、5-6元单环杂芳基、7-10元二环杂芳基、芳基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、苯基磺酰基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 5-6元单环杂芳基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基,

或 R^7 和 R^8 一起与其所连接的氮形成

(a) 7-10元二环杂环,其被苯基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基任选取代,或

(b) 5-7元单环杂环,其被1或2个 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、苯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基-取代的5-7元单环杂芳基、和/或1或2个卤素基团任选取代;或

(c) 5-7元单环杂芳基,其被 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基任选取代;

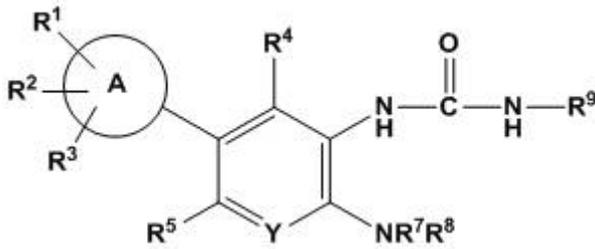
R^9 为芳基; $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、5-7元单环杂环、7-10元二环杂环、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基氧基、5-7元单环杂芳基、芳基氧基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基或 $\text{C}_5\text{-C}_8$ 环烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基氧基芳基、5-或6元杂环芳基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基芳基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰基。

8. 权利要求1的化合物,其中 R^9 为 5-7元单环杂芳基或 8-10元二环杂芳基。

9. 权利要求7的化合物,其中 R^9 为 5-6元单环杂芳基、8-10元二环杂芳基或 5-6元杂芳基芳基。

10. 权利要求1的化合物,其中 R^7 和 R^8 一起与其所连接的氮形成 5-7元单环杂芳基环。

11. 式 (II) 的化合物和/或其药学上可接受的盐,

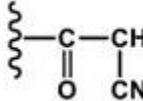


(II)

其中:

Y是CR⁶或N;

(A) 是被R¹取代、和被R²和/或R³任选取代的苯基

R¹为COOH、四唑-5-基、-NHSO₂R²⁰、或-CONHSO₂R²¹;

R²⁰为C₁-C₆烷基或CF₃;

R²¹为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或CF₃;

R²是H、C₁-C₆烷基、卤素、C₁-C₆-烷氧基或N(C₁-C₆烷基)₂;

R³是H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或卤素;

R⁴是H、卤素或C₁-C₆烷基;

R⁵是H、卤素或C₁-C₆烷基;

R⁶是H或卤素;

R⁷和R⁸独立地为C₁-C₆烷基、芳基、C₃-C₈环烷基、苯基磺酰基、二氘-C₁-C₆-烷基、C₃-C₈-环烷基-C₁-C₆-烷基、芳基-C₁-C₆-烷基、C₂-C₆炔基、5-7元单环杂环、7-10元二环杂环、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基、5-7元单环杂芳基-C₁-C₆-烷基、C₂-C₆烯基或C₅-C₈环烯基,

或R⁷和R⁸一起与其所连接的氮形成5-7元单环杂环、7-10元二环杂环、5-7元单环杂芳基-取代的5-7元单环杂环或C₃-C₈-环烷基-C₁-C₆-烷基-取代的7-10元二环杂环;

R⁹是H、C₁-C₁₀烷基、芳基、C₁-C₆烷基苯基、C₁-C₆烷氧基苯基、二-C₁-C₆-烷基苯基、二卤素(C₁-C₆-烷基)苯基、C₂-C₆炔基苯基、5-7元单环杂芳基、7-10元二环杂芳基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈-环烷基-C₁-C₆-烷基、C₂-C₆炔基氧基苯基、C₂-C₆-炔基-C₁-C₆-烷氧基苯基、二-C₁-C₆-烷基氨基苯基、C₁-C₆烷基磺酰基氨基苯基、5-7元单环杂环苯基、C₃-C₈环烷基苯基、苯基-C₁-C₆-烷基羰基、苯基-C₁-C₆-烷基或C₁-C₆烷基羰基。

12. 权利要求11的化合物,其中R⁷和R⁸一起与其所连接的氮形成5-7元单环杂芳基环;或R⁹是苯基或5-7元单环杂芳基苯基。

13. 权利要求1的化合物,其中在HEK人IDO-1测定法中IC₅₀< 10 nM。

14. 药物组合物,其包含权利要求1-13中任一项的一种或多种化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

15. 权利要求1-13中任一项的化合物和/或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症、病毒感染、抑郁、器官移植排斥或自身免疫疾病的药物中的用途。

16. 权利要求15的用途,其中所述癌症选自结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、头颈癌、淋巴瘤、白血病和黑素瘤。

17. 权利要求15的用途,其中在给予所述化合物之前、同时或之后,给予患者治疗有效量的化学治疗剂、放射、和/或细胞因子疗法。

18. 权利要求17的用途,其中在给予所述化合物之前、同时或之后,给予患者治疗有效量的抗肿瘤疫苗和/或抗病毒疫苗。

19. 权利要求15的用途,其中在给予所述化合物之前、同时或之后,给予患者治疗有效量的抗病毒剂、免疫抑制剂和/或酪氨酸激酶抑制剂。

20. 权利要求1-13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制吲哚胺2,3-加双氧酶的活性的药物中的用途。

IDO抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求提交于2013年8月27日的美国临时申请号61/870,371的权益,其公开内容通过引用以其整体结合到本文中。

发明领域

[0003] 本发明总体上涉及调节或抑制吲哚胺2,3-加双氧酶(IDO)的酶活性的化合物、包含所述化合物的药物组合物和利用本发明的化合物治疗增殖性病症例如癌症、病毒感染和/或自身免疫疾病的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 色氨酸是细胞增殖和存活所必需的氨基酸。它是神经递质5-羟色胺的生物合成、辅助因子烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的合成所需要的,并且是对肿瘤的免疫系统应答(“免疫逃避”)中的重要组分。色氨酸水平耗尽与对淋巴细胞的增殖和功能的不良作用以及减少的免疫系统应答有关。

[0006] 酶吲哚胺-2,3-加双氧酶(IDO)在许多人类肿瘤中过量表达。IDO催化在色氨酸向N-乙酰基犬尿氨酸的转化中起始的限速步骤。此外,IDO涉及到神经病学和精神病学障碍,包括心境障碍以及特征在于IDO活化和色氨酸降解的其它慢性疾病,例如病毒感染(例如AIDS)、阿尔茨海默氏病、癌症(包括T细胞白血病和结肠癌)、自身免疫疾病、眼睛疾病(例如白内障)、细菌感染例如莱姆病和链球菌感染。

[0007] 因此,在抑制IDO的功能中安全和有效的药剂为用于治疗患有受所述酶的活性影响的疾病或病况的患者的重要补充。

[0008] 发明简述

[0009] 本发明提供调节或抑制IDO的酶活性的化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体或其互变异构体,调节或抑制IDO的酶活性的方法,和使用所述化合物用于治疗各种医学病况的方法。

[0010] 本发明还提供用于制备本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐或其立体异构体或其互变异构体的方法和中间体。

[0011] 本发明还提供包含药学上可接受的载体和一种或多种本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐或其立体异构体或其互变异构体的药物组合物。

[0012] 本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐或其立体异构体或其互变异构体可用于治疗和/或预防与IDO酶活性抑制有关的多种疾病或病症,例如癌症、病毒感染、自身免疫疾病和其它疾病。

[0013] 本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐或其立体异构体或其互变异构体可用于疗法。

[0014] 本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐或其立体异构体或其互变异构体可用于制备用于治疗 and/或预防与IDO酶活性有关的多种疾病或病症的药物。

[0015] 本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐或其立体异构体或其互变异构体可单

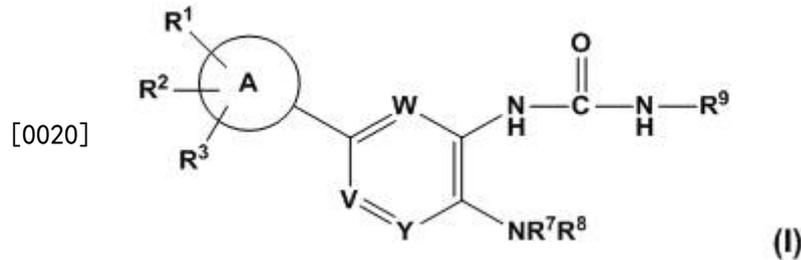
独使用,与本发明的其它化合物和/或其药学上可接受的盐或其立体异构体或其互变异构体组合使用,或与一种或多种其它药剂组合使用。

[0016] 根据以下详述和权利要求,本发明的其它特征和益处将显而易见。

[0017] 发明详述

[0018] I. 本发明的化合物

[0019] 在第一方面,本发明提供式(I)的化合物



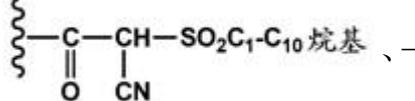
[0021] 其中:

[0022] W是CR⁴或N,

[0023] V是CR⁵或N,和

[0024] Y是CR⁶或N;

[0025]  是任选取代的芳基或任选取代的5-7元单环杂芳基;

[0026] R¹是COOH、任选取代的杂环基、-NHSO₂R²⁰、、-CONHSO₂R²¹、-CONHCOOR²²或-SO₂NHCOOR²³;

[0027] R²和R³独立地为H、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆烷氧基或任选取代的N(C₁-C₆烷基)₂;

[0028] R⁴、R⁵和R⁶独立地为H、卤素、CN、OH、任选取代的C₁-C₆烷基或任选取代的C₁-C₆烷氧基;

[0029] R⁷和R⁸独立地为H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的芳基、任选取代的C₁-C₆烷氧基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的二-氘-C₁-C₁₀-烷基、任选取代的C₂-C₁₀炔基、任选取代的5-7元单环杂芳基、任选取代的8-10元二环杂芳基、任选取代的芳基C₁-C₆烷基、芳基磺酰基、任选取代的C₂-C₆烯基或任选取代的C₅-C₈环烯基,

[0030] 条件是R⁷和R⁸仅一个是H,

[0031] 或R⁷和R⁸一起与其所连接的氮形成任选取代的5-10元单环或二环杂环或任选取代的5-7元单环杂芳基环;

[0032] R⁹为任选取代的芳基;任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的5-7元单环杂环、任选取代的7-10元二环杂环、任选取代的5-7元单环杂芳基、任选取代的8-10元二环杂芳基、任选取代的C₁-C₆烷酰基氧基、5-7元单环杂芳基、R²⁴CO-、任选取代的C₁-C₆烷氧基、任选取代的芳基氧基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基或任选取代的C₅-C₈环烯基;

[0033] R²⁰为任选取代的C₁-C₆烷基、CH₂CF₃、CF₃或CF₂CF₃;

[0034] R^{21} 为任选取代的 C_1-C_6 烷基或任选取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0035] R^{22} 为任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基或任选取代的 C_2-C_6 炔基；

[0036] R^{23} 为任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基或任选取代的 C_2-C_6 炔基；

[0037] R^{24} 为任选取代的芳基- C_1-C_6 -烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷基芳基、芳基- C_1-C_6 -烷基(羟基)或任选取代的 C_1-C_6 烷基；

[0038] 和/或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0039] 在第二方面,本发明提供在第一方面的范围内的式(I)的化合物,其中:

[0040] W是 CR^4 ;

[0041] V是 CR^5 ;

[0042] Y是 CR^6 或N;

[0043] R^4 是H或卤素;

[0044] R^5 是H或卤素;和

[0045] R^6 是H或卤素;

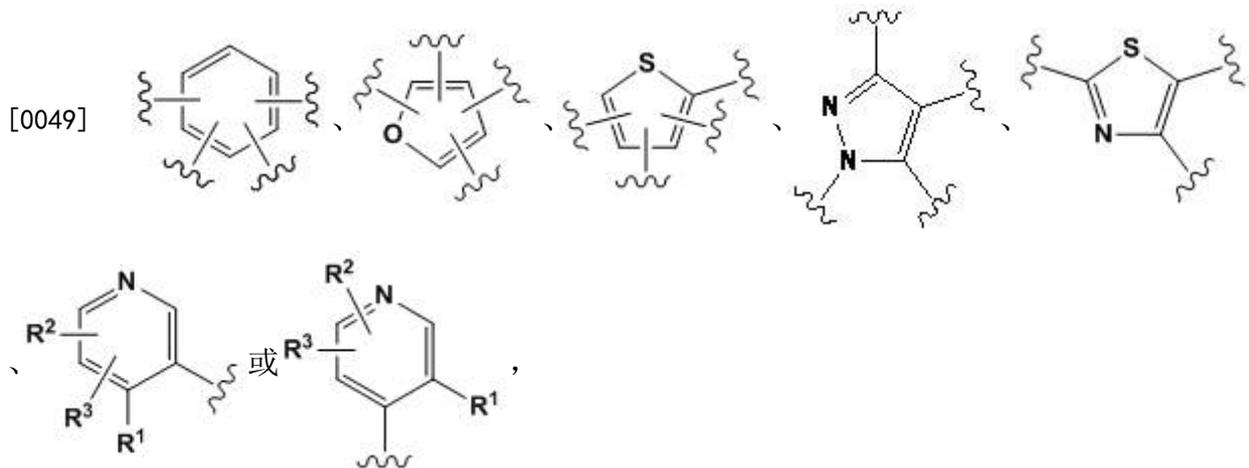
[0046] 和/或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0047] 在第三方面,本发明提供在第一或第二方面的范围内的式(I)的化合物,其中

(A) 是苯基或5-6元单环杂芳基,和/或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

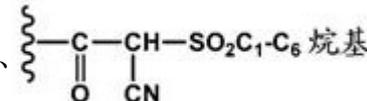
[0048] 在第四方面,本发明提供在第一、第二或第三方面的范围内的式(I)的化合物,其中

(A) 是:



[0050] 和/或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0051] 在第五方面,本发明提供在第一、第二、第三或第四方面的范围内的式(I)的化合物,其中:

[0052] R^1 是 $COOH$ 、任选取代的杂环基、 $-NHSO_2R^{20}$ 、、 $-CONHSO_2R^{21}$

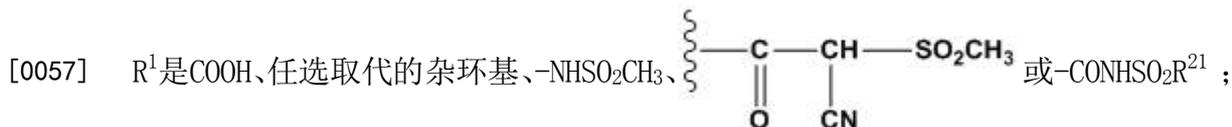
或-CONHCOOR²²;

[0053] R²是H、卤素、任选取代的C₁-C₆-烷基或任选取代的C₁-C₆烷氧基;和

[0054] R³是H或C₁-C₆烷基;

[0055] 和/或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0056] 在第六方面,本发明提供在上述第一至第五方面的任一个范围内的式(I)的化合物,其中:



[0058] 其中R²¹为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或CF₃;

[0059] R²是H、CH₃、C₂H₅、CH₃O、CF₃O、F或Cl;和

[0060] R³是H、CH₃或C₂H₅;

[0061] 和/或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0062] 在另一方面,本发明提供在上述第一至第六方面的任一个范围内的式(I)的化合物,其中:

[0063] R⁷和R⁸独立地为任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的芳基、任选取代的C₁-C₆烷氧基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的二-氘-C₁-C₆-烷基、任选取代的C₁-C₆-烷基苯基-C₁-C₆-烷基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈-环烷基-C₁-C₆-烷基、任选取代的C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基、任选取代的5-6元单环杂芳基、任选取代的7-10元二环杂芳基、任选取代的芳基C₁-C₆烷基、苯基磺酰基、任选取代的C₂-C₆烯基或5-6元单环杂芳基-C₁-C₆-烷基,

[0064] 或R⁷和R⁸一起与其所连接的氮形成

[0065] (a) 7-10元二环杂环,其被苯基-C₁-C₆-烷基任选取代;或

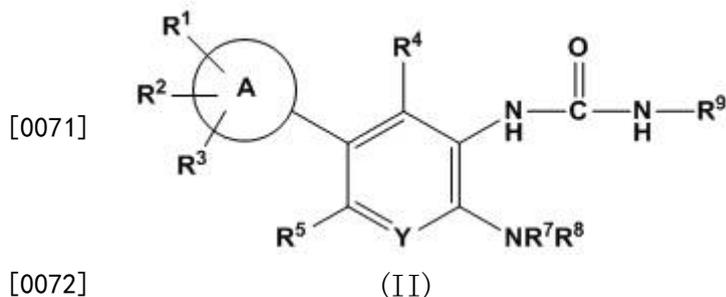
[0066] (b) 5-7元单环杂环,其被1或2个C₁-C₆烷基、苯基、C₁-C₆-烷基-取代的5-7元单环杂芳基和/或1或2个卤素基团任选取代;或

[0067] (c) 5-7元单环杂芳基,其被C₁-C₆烷基任选取代;

[0068] R⁹为任选取代的芳基;任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆烷氧基、任选取代的C₁-C₆烷基芳基、任选取代的C₁-C₆烷氧基芳基、任选取代的C₃-C₈环烷基-C₁-C₆烷基、任选取代的5-7元单环杂环、任选取代的7-10元二环杂环、任选取代的5-6元单环杂芳基、任选取代的8-10元二环杂芳基、任选取代的C₁-C₆烷酰基氧基5-7元单环杂芳基、任选取代的芳基氧基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基或任选取代的C₅-C₈环烯基、C₂-C₆炔基芳基、C₂-C₆炔基氧基芳基、5-6元杂芳基芳基、5-或6元杂环芳基、C₃-C₈环烷基芳基或C₁-C₆烷酰基,

[0069] 和/或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0070] 在另一方面,本发明提供式(II)的化合物,

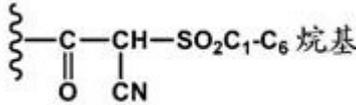


[0073] 其中：

[0074] Y是CR⁶或N；

[0075]  是被R¹取代、和被R²和/或R³任选取代的苯基

[0076] 或  是被R¹取代、和被R²和/或R³任选取代的5-7元单环杂芳基；

[0077] R¹为COOH、任选取代的四唑-5-基、-NHSO₂R²⁰、 或-CONHSO₂R²¹；

[0078] R²⁰为C₁-C₆烷基或CF₃；

[0079] R²¹为C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或CF₃；

[0080] R²是H、C₁-C₆烷基、卤素、任选取代的C₁-C₆-烷氧基或N(C₁-C₆烷基)₂；

[0081] R³是H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或卤素；

[0082] R⁴是H、卤素或C₁-C₆烷基；

[0083] R⁵是H、卤素或C₁-C₆烷基；

[0084] R⁶是H或卤素；

[0085] R⁷和R⁸独立地为H、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的芳基、任选取代的C₃-C₈环烷基、苯基磺酰基、二氧-C₁-C₆-烷基、任选取代的C₃-C₈-环烷基-C₁-C₆-烷基、任选取代的芳基-C₁-C₆-烷基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的5-7元单环杂环、任选取代的7-10元二环杂环、任选取代的C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基、5-7元单环杂芳基-C₁-C₆-烷基、C₂-C₆烯基或C₅-C₈环烯基，

[0086] 条件是R⁷和R⁸仅一个是H，

[0087] 和其中R⁷和R⁸上的任选取代基，在可能的情况下，为独立选自以下的1或2个基团：羟基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆烷氧基、卤素、任选取代的芳基、任选取代的C₃-C₈环烷基、5-7元单环杂芳基或5-7元单环杂环；

[0088] 或R⁷和R⁸一起与其所连接的氮形成任选取代的5-7元单环杂环、任选取代的7-10元二环杂环、任选取代的5-7元单环杂芳基环、任选取代的5-7元单环杂芳基-取代的5-7元单环杂环或C₃-C₈-环烷基-C₁-C₆-烷基-取代的7-10元二环杂环；

[0089] R⁹是H、C₁-C₁₀烷基、芳基、任选取代的苯基、C₁-C₆烷基苯基、任选取代的C₁-C₆烷氧基苯基、二-C₁-C₆-烷基苯基、二卤素(C₁-C₆-烷基)苯基、C₂-C₆炔基苯基、任选取代的5-7元单环杂芳基、7-10元二环杂芳基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈-环烷基-C₁-C₆-烷基、C₂-C₆炔基氧基苯基、

C₂-C₆-炔基-C₁-C₆-烷氧基苯基、5-7元单环杂芳基苯基、二-C₁-C₆-烷基氨基苯基、C₁-C₆烷基磺酰基氨基苯基、5-7元单环杂环苯基、C₃-C₈环烷基任选取代的苯基、任选取代的苯基-C₁-C₆-烷基羰基、苯基-C₁-C₆-烷基或C₁-C₆烷基羰基；

[0090] 和/或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

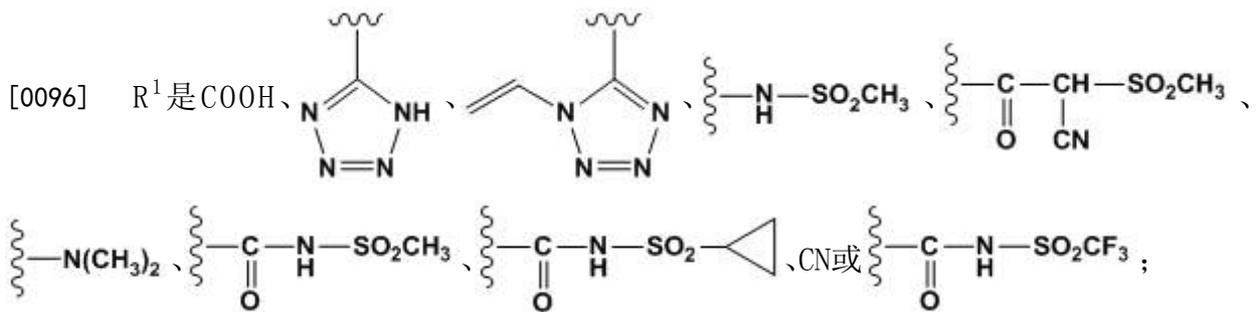
[0091] 在另一方面，本发明提供在第八方面的范围内的式(II)的化合物其中：

[0092] Y是CR⁶；

[0093] R⁴和R⁵独立地为H或F；

[0094] R⁶是H、F或Cl；

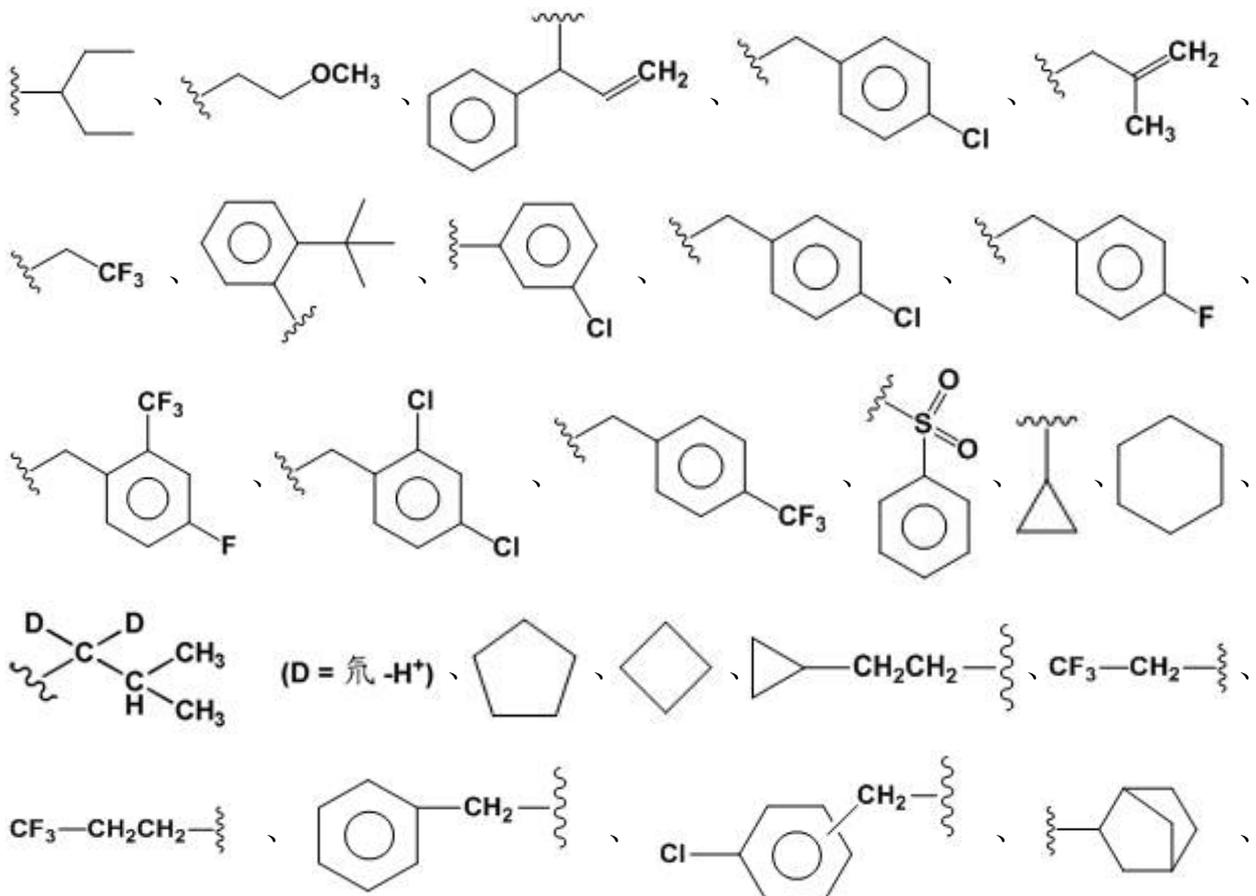
[0095]  是苯基；

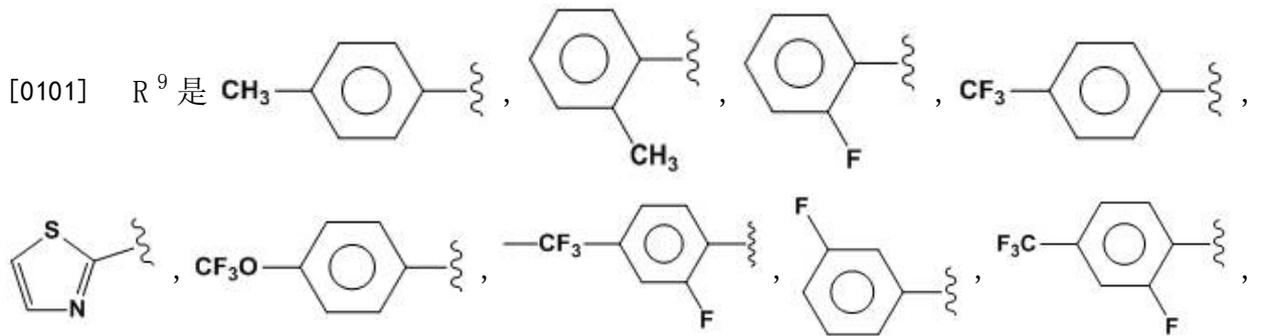
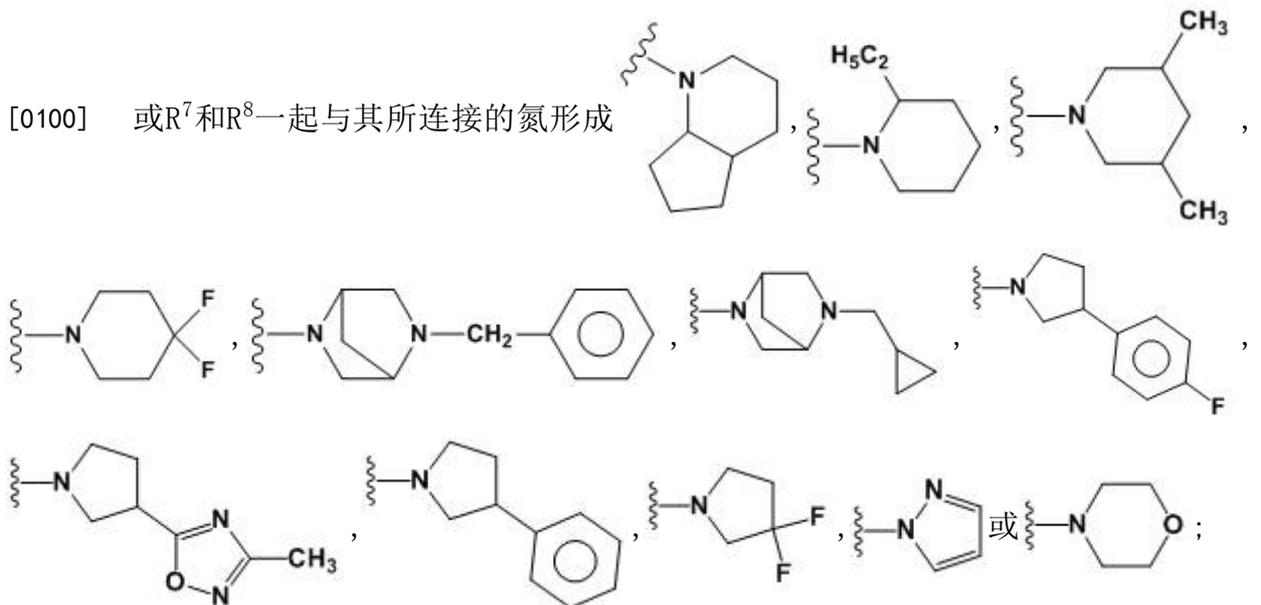
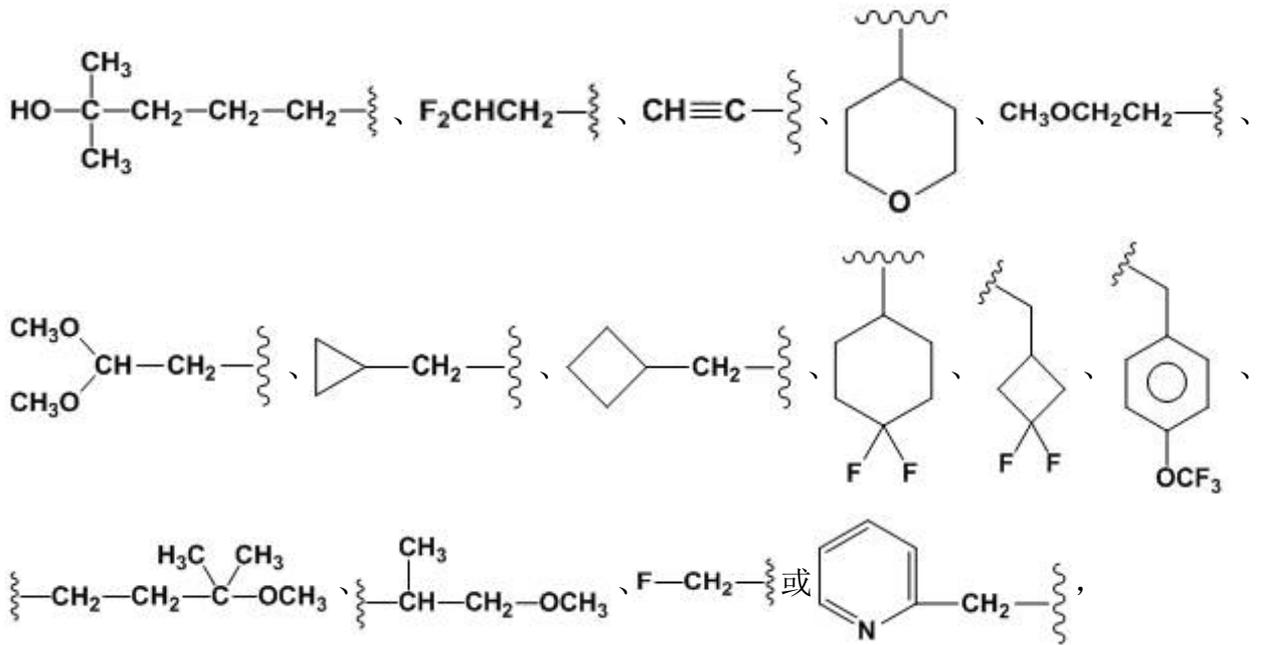


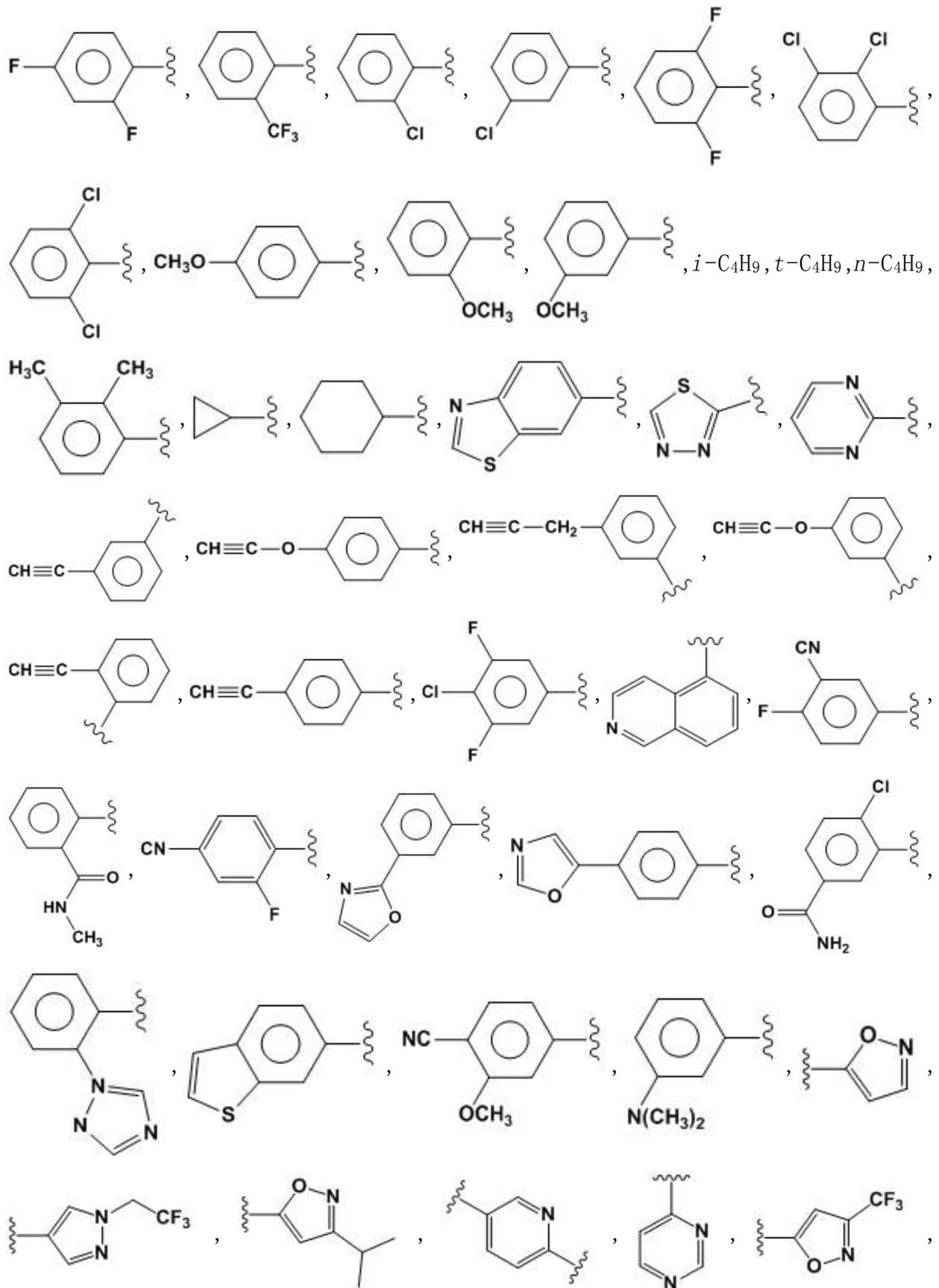
[0097] R²是H、CH₃、CH₃O、CF₃O、C₂H₅、Cl或F；

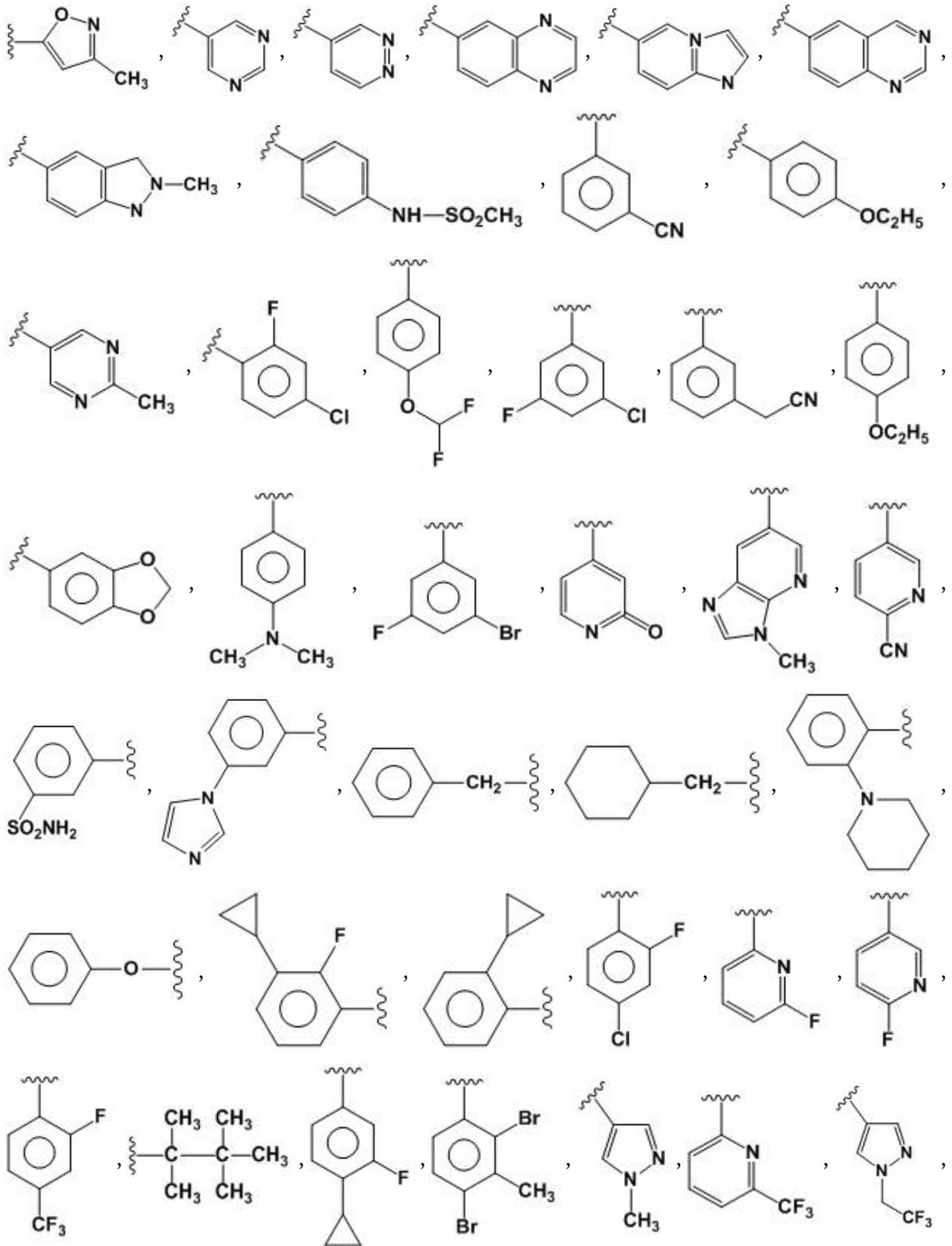
[0098] R³是H或F；

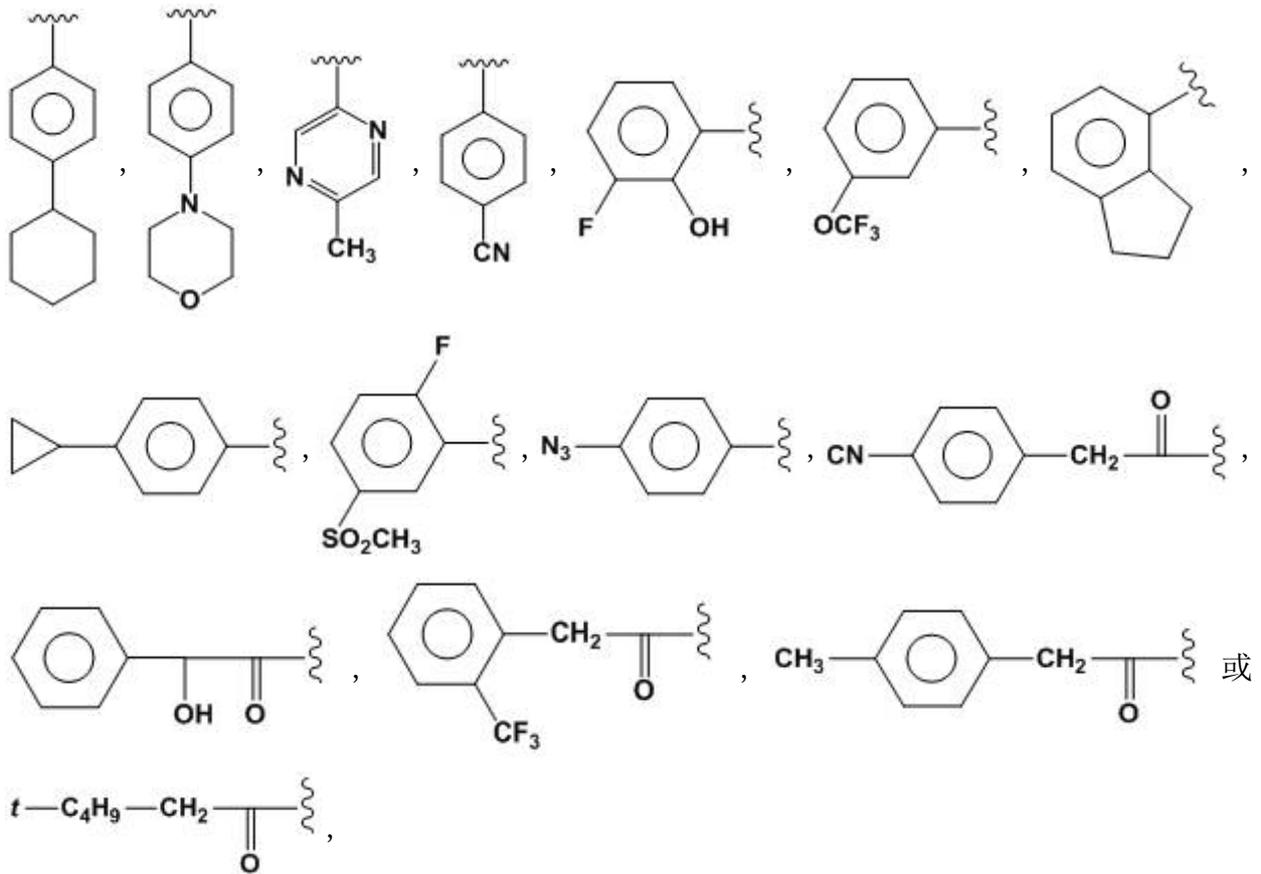
[0099] R⁷和R⁸独立地为H、CH₃、C₂H₅、C₃H₇、*n*-C₄H₉、*i*-C₃H₇、*i*-C₄H₉、*t*-C₄H₉、*t*-C₄H₉CH₂、











[0102] 和/或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0103] 在另一方面,本发明提供选自在前述方面的范围内的示例性实施例的化合物,或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0104] 在另一方面,本发明提供选自在任何上述方面的范围内的化合物的任何子集列表的化合物。

[0105] 在另一个实施方案中,本发明的化合物具有人IDO IC₅₀值 ≤ 1500 nM。

[0106] 在另一个实施方案中,本发明的化合物具有人IDO IC₅₀值 ≤ 250 nM。

[0107] 在另一个实施方案中,本发明的化合物具有人IDO IC₅₀值 ≤ 50 nM。

[0108] 在另一个实施方案中,本发明的化合物具有人IDO IC₅₀值 ≤ 20 nM。

[0109] 在另一个实施方案中,本发明的化合物具有人IDO IC₅₀值 ≤ 10 nM。

[0110] II. 本发明的其它实施方案

[0111] 在另一个实施方案中,本发明提供包含一种或多种本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其溶剂合物的组合物。

[0112] 在另一个实施方案中,本发明提供包含药学上可接受的载体和至少一种本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其溶剂合物的药物组合物。

[0113] 在另一个实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含:药学上可接受的载体和治疗有效量的至少一种本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其溶剂合物。

[0114] 在另一个实施方案中,本发明提供用于制备本发明的化合物和/或其药学上可接

受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其溶剂合物的方法。

[0115] 在另一个实施方案中,本发明提供用于制备本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其溶剂合物的中间体。

[0116] 在另一个实施方案中,本发明提供用于治疗和/或预防各种类型的癌症、病毒感染和/或自身免疫疾病的方法,包括给予需要这样的治疗和/或预防的患者治疗有效量的一种或多种本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体或其互变异构体,其单独或任选与另一种本发明的化合物和/或至少一种其它类型的治疗剂(例如化学治疗剂或信号转导抑制剂)组合。

[0117] 在另一个实施方案中,本发明提供本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体或其互变异构体,其用于疗法。

[0118] 在另一个实施方案中,本发明提供本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体或其互变异构体与其它治疗剂的组合制剂,用于在疗法中同时、分开或序贯使用。

[0119] 在另一个实施方案中,本发明提供本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体或其互变异构体与其它治疗剂的组合制剂,用于在治疗和/或预防与IDO的酶活性有关的多种疾病或病症中同时、分开或序贯使用。

[0120] 在另一方面,本发明提供治疗患有对IDO的酶活性敏感的医学病况或对所述医学病况易感的患者的方法。可治疗许多医学病况。所述方法包括给予患者治疗有效量的组合物,所述组合物包含本文描述的化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体或其互变异构体。例如,本文描述的化合物可用于治疗或预防病毒感染、增殖性疾病(例如,癌症)和自身免疫疾病。

[0121] III. 治疗应用

[0122] 本发明的化合物和药物组合物可用于治疗或预防对IDO的酶活性敏感的任何疾病或病况。这些包括病毒和其它感染(例如,皮肤感染、GI感染、尿路感染、泌尿生殖感染、系统感染)、增殖性疾病(例如,癌症)和自身免疫疾病(例如,类风湿性关节炎、狼疮)。所述化合物和药物组合物可给予动物,优选哺乳动物(例如,驯养动物、猫、狗、小鼠、大鼠)和更优选人。任何给药方法可用于递送所述化合物或药物组合物给患者。在某些实施方案中,所述化合物或药物组合物经口服给予。在其它实施方案中,所述化合物或药物组合物经胃肠外给予。

[0123] 本发明的化合物可调节酶吡啶胺-2,3-加双氧酶(IDO)的活性。术语“调节”意指增加或降低酶或受体的活性的能力。因此,本发明的化合物可用于通过将IDO与任何一种或多种本文描述的化合物或组合物接触来调节所述酶的方法。在一些实施方案中,本发明的化合物可起到IDO的抑制剂的作用。在另外的实施方案中,本发明的化合物可用于在细胞中或在需要调节所述酶的个体中通过给予调节(例如,抑制)量的本发明的化合物来调节IDO的活性。

[0124] 本发明的化合物可抑制酶吡啶胺-2,3-加双氧酶(IDO)的活性。例如,本发明的化合物可用于在细胞中或在需要调节所述酶的个体中通过给予抑制量的本发明的化合物来抑制IDO的活性。

[0125] 本发明还提供在包含表达IDO的细胞的系统(例如组织、活的生物体或细胞培养)

中抑制色氨酸降解的方法。在一些实施方案中,本发明提供在哺乳动物中通过给予有效量的本文提供的化合物或组合物而改变(例如,增加)胞外色氨酸水平的方法。测量色氨酸水平和色氨酸降解的方法在本领域中是常规的。

[0126] 本发明还提供在患者中通过给予患者有效量的本文所述的化合物或组合物抑制免疫抑制例如IDO-介导的免疫抑制的方法。IDO-介导的免疫抑制与例如癌症、肿瘤生长、转移、病毒感染和病毒复制有关。

[0127] 本发明还提供在个体(例如,患者)中通过给予需要这样的治疗的个体治疗有效量或剂量的本发明的化合物或其药物组合物而治疗与IDO的活性或表达(包括异常活性和/或过量表达)有关的疾病的方法。疾病实例可包括直接或间接与IDO酶的表达或活性(例如过量表达或异常活性)有关的任何疾病、病症或病况。IDO-相关的疾病还可包括可通过调节酶活性而被预防、改善或治愈的任何疾病、病症或病况。IDO-相关的疾病的实例包括癌症、病毒感染(例如HIV感染、HCV感染)、抑郁、神经变性疾病(例如阿尔茨海默氏病和亨廷顿氏病)、创伤、年龄相关白内障、器官移植(例如,器官移植排斥)和自身免疫疾病(包括哮喘、类风湿性关节炎、多发性硬化、过敏性炎症、炎性肠病、银屑病和系统性红斑狼疮)。

[0128] 如本文所用的,术语“细胞”意指体外、离体或体内的细胞。在一些实施方案中,离体细胞可以是生物体例如哺乳动物切除的组织样品的一部分。在一些实施方案中,体外细胞可以是在细胞培养中的细胞。在一些实施方案中,体内细胞是在生物体例如哺乳动物中存活的细胞。

[0129] 如本文所用的,术语“接触”是指将在体外系统或体内系统中将指定部分放于一起。例如,使IDO酶与本发明的化合物“接触”包括给予本发明的化合物至具有IDO的个体或患者(例如人),以及例如将本发明的化合物引入至包含含有IDO酶的细胞或纯化制备物的样品。

[0130] 术语“IDO抑制剂”是指能够抑制吲哚胺2,3-加双氧酶(IDO)的活性并由此逆转IDO-介导的免疫抑制的试剂。IDO抑制剂可抑制IDO1和/或IDO2(INDOL1)。IDO抑制剂可以是可逆的或不可逆的IDO抑制剂。“可逆的IDO抑制剂”是在催化部位上或在非催化部位上可逆抑制IDO酶活性的化合物,和“不可逆IDO抑制剂”是通过与酶形成共价键不可逆破坏IDO酶活性的化合物。

[0131] 可用本发明的化合物治疗的癌症的类型包括但不限于,脑癌、皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、血癌、肺癌和骨癌。这样的癌症类型的实例包括成神经细胞瘤、肠癌(例如直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤息肉病癌和遗传的非息肉病结肠直肠癌)、食道癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、尿道癌、黑素瘤、脑肿瘤(例如成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、成神经管细胞瘤和周围神经外胚层肿瘤)、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性髓细胞样白血病(AML)、慢性髓细胞样白血病(CML)、成人T-细胞白血病淋巴瘤、弥漫性巨大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底细胞癌、畸胎瘤、成视网膜细胞瘤、脉络膜黑素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤和浆细胞瘤。

[0132] 因此,根据另一个实施方案,本发明提供通过提供给有需要的患者本发明的化合物或组合物治疗自身免疫疾病的方法。这样的自身免疫疾病的实例包括但不限于胶原疾病例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、Sharp's综合征、CREST综合征(钙质沉着病、雷诺氏综合征、食管运动功能障碍、毛细血管扩张)、皮炎、血管炎(Morbus Wegener's综合征)和斯耶格伦氏综合征、肾疾病(例如古德帕斯彻氏综合征、快速进展型肾小球肾炎和膜-增殖性肾小球肾炎II型)、内分泌疾病(例如I糖尿病、自身免疫多内分泌腺病-念珠菌病-外胚层营养不良(APECED)、自身免疫甲状旁腺病、恶性贫血、生殖腺机能不全、特发性Morbus Addison's、甲状腺机能亢进、桥本甲状腺炎和原发性粘液水肿)、皮肤疾病(例如寻常天疱疮、大疱性类天疱疮、妊娠疱疹、大疱性表皮松解症和重型多形性红斑)、肝疾病(例如原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性胆管炎、自身免疫性肝炎1型、自身免疫性肝炎2型、原发性硬化性胆管炎)、神经疾病(例如多发性硬化、重症肌无力、肌无力性兰伯特-伊顿综合征、后天性神经性肌强直、格-巴二氏综合征(Muller-Fischer综合征)、僵体综合征、小脑变性、共济失调、视性眼阵挛、感觉神经病和失弛缓症)、血液疾病(例如自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜(Morbus Werlhof))、具有相关的自身免疫反应的感染性疾病例如AIDS、疟疾和查加斯病。

[0133] 一种或多种另外的药剂或治疗方法,例如抗病毒剂、化学治疗剂或其它抗癌药、免疫增强剂、免疫抑制剂、放射、抗肿瘤和抗病毒疫苗、细胞因子疗法(例如,IL2和GM-CSF)和/或酪氨酸激酶抑制剂,可任选与本发明的化合物组合用于治疗IDO-相关的疾病、病症或病况。所述药剂可与本发明的化合物以单一剂型组合,或所述药剂可作为分开的剂型同时或序贯给予。

[0134] 合适的化学治疗剂或其它抗癌药包括例如,烷基化剂(包括但不限于氮芥、氮丙啶衍生物、烷基磺酸盐类、亚硝基脲和三氮烯),例如尿嘧啶氮芥、恩比兴、环磷酰胺(CYTOXAN®)、异磷酰胺、美法兰、苯丁酸氮芥、哌血生、三乙烯-三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺、白消安、卡氮芥、洛莫司汀、链佐星、达卡巴嗪和替莫唑胺。

[0135] 在黑素瘤的治疗中,与本发明的化合物组合使用的合适药剂包括:达卡巴嗪(DTIC),任选与其它化学治疗药例如卡氮芥(BCNU)和顺铂一起;"达特茅斯方案",其由DTIC、BCNU、顺铂和他莫昔芬组成;顺铂、长春碱和DTIC、替莫唑胺或YERVOY™的组合。在黑素瘤的治疗中,本发明的化合物还可与免疫治疗药组合,包括细胞因子例如干扰素 α 、白介素2和肿瘤坏死因子(TNF)。

[0136] 本发明的化合物还可与疫苗疗法组合用于治疗黑素瘤。在一些方式上,抗黑素瘤疫苗类似于用于预防由病毒引起的疾病例如脊髓灰质炎、麻疹和腮腺炎的抗病毒疫苗。可将称为抗原的减弱的黑素瘤细胞或黑素瘤细胞的部分注射至患者中以刺激身体的免疫系统,以破坏黑素瘤细胞。

[0137] 限制于臂和腿的黑素瘤还可使用高温分离的肢灌注技术,用包括一种或多种本发明的化合物的药剂的组合治疗。该治疗方案临时将涉及的肢的循环与身体的剩余部分分开,并注射高剂量的化学治疗剂至供给肢的动脉,因此提供高剂量至肿瘤区域,而不将内部器官暴露于可能另外引起严重副作用的这些剂量。通常,将流体升温至102-104°F。美法兰是最常用于该化学治疗过程的药物。这可与称为肿瘤坏死因子(TNF)的另一药剂一起给予。

[0138] 合适的化学治疗剂或其它抗癌药包括例如,抗代谢物(包括但不限于叶酸拮抗物、

嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂),例如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫代鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁和吉西他滨。

[0139] 合适的化学治疗剂或其它抗癌药还包括例如,某些天然产物和它们的衍生物(例如,长春花生物碱、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴因子和表鬼臼毒素),例如长春碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、更生霉素、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、阿糖胞苷、紫杉醇(Taxol)、光神霉素、脱氧共生-间型霉素、丝裂霉素-C、L-门冬酰胺酶、干扰素(特别是IFN- α)、依托泊苷和替尼泊苷。

[0140] 其它细胞毒素剂包括诺维本、CPT-11、阿那曲唑、来曲唑、卡培他滨、雷洛昔芬和屈洛昔芬。

[0141] 还合适的是细胞毒性剂例如表鬼臼毒素;抗肿瘤酶;拓扑异构酶抑制剂;丙卡巴肼;米托蒽醌;铂配位络合物例如顺铂和卡铂;生物反应调节物;生长抑制剂;抗激素治疗剂;甲酰四氢叶酸;替加氟;和造血生长因子。

[0142] 其它抗癌药包括抗体疗法例如曲妥单抗(HERCEPTIN[®]);共刺激分子例如CTLA-4、4-1BB和PD-1的抗体;或细胞因子(IL-10或TGF- β)的抗体。

[0143] 其它抗癌药还包括阻断免疫细胞迁移的那些,例如趋化因子受体(包括CCR2和CCR4)的拮抗剂。

[0144] 其它抗癌药还包括增强免疫系统的那些,例如佐剂或继承性T细胞转移。

[0145] 抗癌疫苗包括树突状细胞、合成肽、DNA疫苗和重组病毒。

[0146] 本发明的药物组合物可任选包括至少一种信号转导抑制剂(STI)。“信号转导抑制剂”是选择性抑制在癌细胞的正常功能的信号转导途径中一个或多个重要步骤的试剂,从而导致细胞凋亡。合适的STI包括但不限于:(i) bcr/abl激酶抑制剂,例如STI571(GLEEVEC[®]);(ii) 表皮生长因子(EGF)受体抑制剂,例如激酶抑制剂(IRESSA[®]、SSI-774)和抗体(Imclone:C225[Goldstein等,*Clin. Cancer Res.*,1:1311-1318(1995)]和Abgenix:ABX-EGF);(iii) her-2/neu受体抑制剂例如法呢基转移酶抑制剂(FTI),例如L-744,832(Kohl等,*Nat. Med.*,1(8):792-797(1995));(iv) Akt家族激酶或Akt途径的抑制剂,例如雷帕霉素(参见例如Sekulic等,*Cancer Res.*,60:3504-3513(2000));(v) 细胞周期激酶抑制剂,例如flavopiridol和UCN-01(参见例如Sausville,*Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents*,3:47-56(2003));和(vi) 磷脂酰肌醇激酶抑制剂,例如LY294002(参见例如Vlahos等,*J. Biol. Chem.*,269:5241-5248(1994))。或者,至少一种STI和至少一种IDO抑制剂可在分开的药物组合物中。在本发明的具体实施方案中,至少一种IDO抑制剂和至少一种STI可同时或序贯给予患者。换句话说,至少一种IDO抑制剂可首先给予,至少一种STI可首先给予,或至少一种IDO抑制剂和至少一种STI可同时给予。此外,当使用超过一种IDO抑制剂和/或STI时,可以任何顺序给予所述化合物。

[0147] 本发明还提供用于在患者中治疗慢性病毒感染的药物组合物,其包含在药学上可接受的载体中的至少一种IDO抑制剂,任选地至少一种化学治疗药,和任选地至少一种抗病毒剂。除了至少一种已确立(已知)的IDO抑制剂之外,药物组合物可还包含本发明的至少一种IDO抑制剂。在具体的实施方案中,药物组合物的至少一种IDO抑制剂选自式(I)和(II)的化合物。

[0148] 还提供用于通过给予有效量的上述药物组合物在患者中治疗慢性病毒感染的方

法。

[0149] 在本发明的具体实施方案中,至少一种IDO抑制剂和至少一种化学治疗剂可同时或序贯给予患者。换句话说,至少一种IDO抑制剂可首先给予,至少一种化学治疗剂可首先给予,或至少一种IDO抑制剂和至少一种STI可同时给予。此外,当使用超过一种IDO抑制剂和/或化学治疗剂时,化合物可以任何顺序给予。类似地,与IDO抑制剂的给予相比,任何抗病毒剂或STI还可在任何时间点给予。

[0150] 可使用本发明的组合疗法治疗的慢性病毒感染包括但不限于,由以下引起的疾病:丙型肝炎病毒(HCV)、人乳头状瘤病毒(HPV)、细胞巨化病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)、爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)、水痘带状疱疹病毒、柯萨奇病毒、人免疫缺陷病毒(HIV)。特别地,寄生虫感染(例如疟疾)也可通过上述方法治疗,其中已知治疗寄生虫病况的化合物任选替换抗病毒剂而加入。

[0151] 在又一实施方案中,包含本发明的至少一种IDO抑制剂的药物组合物可给予患者以预防动脉再狭窄,例如在气囊内窥镜检查或支架放置之后。在具体的实施方案中,药物组合物还包含至少一种紫杉烷(例如,紫杉醇(Taxol);参见例如,Scheller等, *Circulation*, 110:810-814 (2004))。

[0152] 意欲与本发明的化合物组合使用的合适的抗病毒剂可包括核苷和核苷酸反转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷反转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂和其它抗病毒药。

[0153] 合适的NRTI的实例包括齐多夫定(AZT);地达诺新(ddI);扎西他滨(ddC);司他夫定(d4T);拉米夫定(3TC);阿巴卡韦(1592U89);阿德福韦二匹伏酯[双(POM)-PMEA];洛布卡韦(BMS-180194);BCH-I0652;恩曲他滨(emitricitabine)[(-)-FTC]; β -L-FD4(亦称为 β -L-D4C和称为 β -L-2',3'-二脱氧-5-氟-胞苷(cytidine));DAPD((-)- β -D-2,6-二氨基-嘌呤二氧杂环戊烷);和洛德腺苷(FddA)。通常合适的NNRTI包括奈韦拉平(BI-RG-587);地拉夫定(BHAP,U-90152);依法韦仑(DMP-266);PNU-142721;AG-1549;MKC-442(1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮);和(+)-calanolide A(NSC-675451)和B。通常合适的蛋白酶抑制剂包括沙奎那韦(Ro31-8959);利托那韦(ABT-538);茚地那韦(MK-639);那非那韦(nelfinavir)(AG-1343);安泼那韦(141W94);拉西那韦(BMS-234475);DMP-450;BMS-2322623;ABT-378;和AG-1549。其它抗病毒剂包括羟基脲、利巴韦林、IL-2、IL-12、喷他夫西和Yissum项目号11607。

[0154] 本发明还包括用于例如治疗或预防IDO-相关疾病或病症、肥胖、糖尿病和本文涉及的其他疾病的药盒,其包括含有药物组合物的一个或多个容器,所述药物组合物包含治疗有效量的本发明的化合物。如果需要,这样的药盒可进一步包括各种常规药盒组分中的一种或多种,例如含一种或多种药学上可接受的载体的容器、另外的容器,如本领域技术人员所显而易见的。药盒中还可包括作为插页或标签的指示待给予的组分的数量的说明书、给药指导和/或将组分混合的指导。

[0155] 组合疗法意欲包括以序贯的方式给予这些治疗剂,即其中各治疗剂在不同的时间给予,以及以基本上同时的方式给予这些治疗剂或至少两种治疗剂。基本上同时给予可例如通过给予受试者具有固定比例的各治疗剂的单一剂型,或各治疗剂的多个单一剂型而实现。序贯或基本上同时给予各治疗剂可通过任何合适的途径实现,包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌内途径和通过粘膜组织直接吸收。治疗剂可通过相同途径或通过不同途径

给予。例如,所选组合的第一治疗剂可通过静脉内注射给予,而组合的其它治疗剂可口服给予。或者,例如所有治疗剂可口服给予,或所有治疗剂可通过静脉内注射给予。组合疗法还可包括给予上文所述的治疗剂与其它生物活性成分和非药物治疗(例如手术或放射治疗)进一步组合。在组合疗法进一步包括非药物治疗的情况下,非药物治疗可在任何合适的时间进行,只要实现治疗剂和非药物治疗的组合的共同作用的有益效果。例如,在合适的情况下,当非药物治疗暂时从治疗剂的给予中除去可能数天或甚至数周时,仍实现有益效果。

[0156] 药物组合物和给药

[0157] 本发明还提供药学上可接受的组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂和任选上文描述的一种或多种另外的治疗剂一起配制的治疗有效量的一种或多种式I化合物。

[0158] 本发明的化合物可通过任何合适的方式给予而用于本文描述的任何用途,例如口服,例如片剂、胶囊剂(其各自包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酞剂、酞剂、混悬剂(包括纳米混悬剂、微混悬剂、喷雾干燥分散剂)、糖浆剂和乳剂;舌下;含服;胃肠外,例如通过皮下、静脉内、肌内或胸骨内注射或输注技术(例如,作为无菌可注射水或非水溶液或混悬液);经鼻,包括给予至鼻膜,例如通过吸入喷雾;局部,例如呈霜剂或软膏剂的形式;或经直肠,例如呈栓剂的形式。它们可单独给予,但通常与基于所选给药途径和标准药学实践选择的药用载体一起给予。

[0159] 本文使用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物组织接触使用而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的收益/风险比率相当的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0160] 本文使用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或溶媒,例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、生产助剂(例如,润滑剂、滑石硬脂酸镁、钙或锌,或硬脂酸)或参与从一个器官或身体部分至另一个器官或身体部分携带或运输主题化合物的溶剂封装材料。在与制剂的其它成分相容和对患者无害的意义上,各载体必须是“可接受的”。

[0161] 术语“药物组合物”意指包含本发明的化合物与至少一种另外的药学上可接受的载体组合的组合物。“药学上可接受的载体”是指本领域中通常公认的用于递送生物活性剂至动物、特别是哺乳动物的介质,包括,即辅剂、赋形剂或溶媒,例如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、湿润剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,这取决于给药方式的性质和剂型。

[0162] 根据完全在本领域普通技术人员的范围内的许多因素配制药学上可接受的载体。这些包括但不限于:所配制的活性剂的类型和性质;包含药剂的组合物欲给予的受试者;组合物的预期给药途径;和所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质,以及各种固体和半固体剂型。除了活性剂之外,这样的载体可包括大量不同的成分和添加剂,为各种原因这样的添加成分包括在制剂中,例如本领域普通技术人员众所周知的活性剂的稳定、粘合剂等。合适的药学上可接受的载体和涉及它们选择的因素的描述见于各种容易获得的来源,例如Allen, L. V. Jr.等*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (第2卷), 第22版(2012), Pharmaceutical Press。

[0163] 当然,本发明的化合物的剂量方案将根据已知因素而改变,例如具体试剂的药效

学特征和其给药方式和途径;接受者的种类、年龄、性别、健康、医学病况和体重;症状的性质和程度;同时治疗的类型;治疗频率;给药途径、患者的肾和肝功能和需要的效果。

[0164] 作为一般性指导,当用于指明的效果时,各活性成分的每日口服剂量范围为约0.001-约5000 mg/天,优选约0.01-约1000 mg/天,和最优选约0.1-约250 mg/天。经静脉内在恒定速率输注期间,最优的剂量范围为约0.01-约10 mg/kg/分钟。本发明的化合物可以单一日剂量给予,或全日剂量可以每天两次、三次或四次的分开剂量给予。

[0165] 化合物通常与关于预期给药形式(例如,口服片剂、胶囊剂、酞剂和糖浆剂)而合适选择的并且与常规药用实践一致的合适药用稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为药用载体)混合给予。

[0166] 适于给药的剂型(药物组合物)可包含约1毫克-约2000毫克的活性成分/剂量单位。在这些药物组合物中,基于组合物的总重量,活性成分通常以约0.1-95%重量的量存在。

[0167] 用于口服给予的典型胶囊包含至少一种本发明的化合物(250 mg)、乳糖(75 mg)和硬脂酸镁(15 mg)。将混合物通过60目筛和填充至1号明胶胶囊中。

[0168] 典型的可注射制剂通过无菌放置至少一种本发明的化合物(250 mg)至小瓶中,无菌冷冻干燥和密封来产生。对于使用,将小瓶的内容物与2 mL的生理盐水混合,以产生可注射制剂。

[0169] 本发明在其范围内包括药物组合物,其包含作为活性成分的治疗有效量的至少一种本发明的化合物,单独或与药用载体组合。任选地,本发明的化合物可单独、与本发明的其它化合物组合或与一种或多种其它治疗剂例如抗癌药或其它药学活性物质组合使用。

[0170] 无论所选的给药途径如何,本发明的化合物(其可以合适的水合形式使用)和/或本发明的药物组合物,通过本领域技术人员已知的常规方法配制成药学上可接受的剂型。

[0171] 本发明的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平可改变以获得对于具体的患者、组合物和给药方式有效实现需要的治疗反应而对患者没有毒性的量的活性成分。

[0172] 选择的剂量水平将取决于各种因素,包括所用的本发明的具体化合物或其酯、盐或酰胺的活性;给药途径;给药时间;所用的具体化合物的排泄或代谢速率;吸收速率和程度;治疗持续时间;与所用的具体化合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料;所治疗的患者的年龄、性别、体重、病况、一般健康和在先病史;和医学领域众所周知的类似因素。

[0173] 具有本领域普通技能的医生或兽医可容易地确定和处方所需的药物组合物的有效量。例如,医生或兽医可以低于为实现所需治疗效果必需的水平开始在药物组合物中使用的本发明的化合物的剂量和逐渐增加剂量直到实现所需效果。

[0174] 通常,本发明化合物的合适日剂量为有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。这样的有效剂量通常取决于上述因素。通常,对于患者而言,本发明的化合物的口服、静脉内、脑室内和皮下剂量范围为约0.01-约50 mg/千克体重/天。

[0175] 如果需要,活性化合物的有效日剂量按在一天中以合适的间隔分开给予的两个、三个、四个、五个、六个或更多个子剂量给予,其任选地呈单位剂型。在本发明的某些方面,给药是每天一次给予。

[0176] 尽管对于本发明的化合物而言有可能单独给予,但优选的是作为药物制剂(组合物)给予所述化合物。

[0177] 定义

[0178] 除非本文另外明确说明,否则对单数的提及也可包括复数。例如,“一个”和“一种”可以指一个(种),或者一个(种)或多个(种)。

[0179] 除非另外说明,否则假定具有不饱和原子价的任何杂原子具有足以饱和和所述原子价的氢原子。

[0180] 在本说明书和随附权利要求的全文中,给定的化学式或名称应包括其所有立体异构体和光学异构体和外消旋物,其中这样的异构体存在。除非另外说明,否则所有手性(对映体和非对映体)和外消旋形式均在本发明的范围内。在所述化合物中还可存在C=C双键、C=N双键、环系统等的许多几何异构体,并且本发明中考虑了所有这样的稳定异构体。描述了本发明的化合物的顺式-和反式- (或*E*-和*Z*-) 几何异构体,并且可作为异构体的混合物或作为单独的异构体形式分离。本发明的化合物可以光学活性或外消旋形式分离。光学活性形式可通过外消旋形式的解析或通过自光学活性原料合成制备。用于制备本发明的化合物和其中制备的中间体的所有过程被认为是本发明的一部分。当制备对映体或非对映体产物时,它们可通过常规方法分开,例如通过色谱或分级结晶。根据过程条件,以游离(中性)或盐形式获得本发明的终产物。这些终产物的游离形式和盐都在本发明的范围内。如果需要的话,一种形式的化合物可转化成另一种形式。游离碱或酸可转化成盐;盐可转化成游离化合物或另一种盐;本发明的异构体化合物的混合物可分开成单独的异构体。本发明的化合物、其游离形式和盐,可以多个互变异构形式存在,其中氢原子换位到分子的其它部分,和在分子的原子之间的化学键因而得到重排。应理解,所有互变异构形式,在它们可存在的限度内,包括在本发明内。

[0181] 当取代基被标注为“任选取代的”时,所述取代基选自例如,取代基例如烷基、环烷基、芳基、杂环、卤素、羟基、烷氧基、氧代、烷酰基、芳基氧、烷酰基氧、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、其中2个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基的二取代的胺;烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、取代的烷酰基氨基、取代的芳基氨基、取代的芳烷酰基氨基、硫醇基、烷基硫代、芳基硫代、芳基烷基硫代、烷基硫代羰基(alkylthiono)、芳基硫代羰基、芳基烷基硫代羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、磺酰胺基例如-SO₂NH₂、取代的磺酰胺基、硝基、氰基、羧基、氨甲酰基例如-CONH₂、取代的氨甲酰基例如-CONH烷基、-CONH芳基、-CONH芳基烷基或其中在氮上存在选自烷基、芳基或芳基烷基的两个取代基的情况;烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、胍基、杂环基例如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基(pyrrolidyl)、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基(pyrrolidinyl)、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、同型哌嗪基等,和取代的杂环基,除非另外定义。

[0182] 为清楚的目的和按照本领域的标准惯例,用于式和表格中的符号  —— 表示作为部分或取代基与结构的核心/核的连接点的键。

[0183] 另外,为清楚的目的,在取代基具有不在两个字母或符号之间的短划线(-)的情况下,这用于表示取代基的连接点。例如-CONH₂通过碳原子连接。

[0184] 另外,为清楚的目的,当不存在在实线末端显示的取代基时,这表示存在与键连接的甲基(CH₃)。

[0185] 如本文所用的,术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有指定的碳原子数的支链和直链饱和脂肪族烃基团两者。例如“C1-C6烷基”表示具有1-6个碳原子的烷基。烷基的实例包

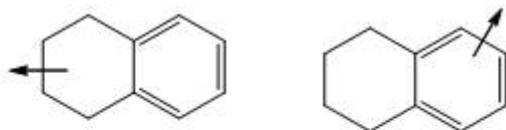
括但不限于,甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、叔丁基)和戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)。

[0186] 术语“烯基”表示包含一个或多个双键和通常2-20个碳原子长度的直链或支链烃基团。例如,“C₂-C₈烯基”包含2-8个碳原子。烯基包括但不限于,例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。

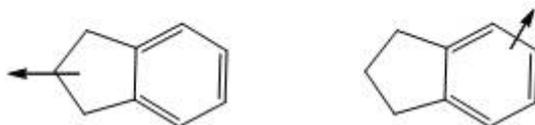
[0187] 术语“炔基”表示包含一个或多个三键和通常2-20个碳原子长度的直链或支链烃基团。例如,“C₂-C₈炔基”包含2-8个碳原子。代表性的炔基包括但不限于,例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

[0188] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。“C₁-6烷氧基”(或烷基氧基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烷氧基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基。类似地,“烷基硫代”或“硫代烷基氧基”表示具有指定的碳原子数的上文定义的烷基,其通过硫桥连接;例如甲基-S-和乙基-S-。

[0189] 术语“芳基”,单独或作为较大部分的一部分,例如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧烷基”,是指具有总共5-15个环成员的单环、二环和三环的环系统,其中在系统中至少一个环是芳香族的,和其中在系统中各个环包含3-7个环成员。在本发明的某些实施方案中,“芳基”是指芳环系统,包括但不限于苯基、联苯基、茚满基、1-萘基、2-萘基和四氢萘基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指与芳基环连接的烷基残基。非限制性实例包括苄基、苯乙基等。耦合的芳基可与另一基团在环烷基环或芳环的合适的位置上连接。例如:



[0190]



[0191] 从环系统画出的箭头线表示键可与任何合适的环原子连接。

[0192] 术语“环烷基”是指环化的烷基。C₃-6环烷基意欲包括C₃、C₄、C₅和C₆环烷基。环烷基的实例包括但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基和正冰片基。分支的环烷基例如1-甲基环丙基和2-甲基环丙基包括在“环烷基”的定义中。术语“环烯基”是指环化的烯基。C₄-6环烯基意欲包括C₄、C₅和C₆环烯基。环烯基的实例包括但不限于,环丁烯基、环戊烯基和环己烯基。

[0193] 术语“环烷基烷基”是指与烷基键合的环烷基或取代的环烷基,其与所述化合物的咪唑核心连接。

[0194] “卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”意欲包括具有指定的碳原子数的支链和直链饱和脂肪烃基团两者,其被1个或多个卤素取代。卤代烷基的实例包括但不限于,氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例还包括“氟代烷基”,其意欲包括具有指定的碳原子数的支链和直链饱和脂肪烃基团两者,其被1个或多个氟原子取代。

[0195] “卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示具有指定的碳原子数的上文定义的卤代烷

基,其通过氧桥连接。例如,“C1-6卤代烷氧基”意欲包括C1、C2、C3、C4、C5和C6卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于,三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地,“卤代烷基硫代”或“硫代卤代烷氧基”表示具有指定的碳原子数的上文定义的卤代烷基,其通过硫桥连接;例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

[0196] 如本文所用的术语“苄基”是指其中的一个氢原子被苯基置换的甲基。

[0197] 如本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环基团”意指稳定的3-、4-、5-、6-或7-元单环或二环或7-、8-、9-、10-、11-、12-、13-或14-元多环杂环的环,其是饱和的、部分不饱和的或全部不饱和的,和其包含碳原子和独立地选自N、O和S的1、2、3或4个杂原子;和包括其中任何上文定义的杂环与苯环稠合的任何多环基团。氮和硫杂原子可任选地被氧化(即N \rightarrow O和S(0)_p,其中p是0、1或2)。氮原子可以是取代的或非取代的(即N或NR,其中R是H或另一取代基,如果定义的话)。杂环可在任何杂原子或碳原子上连接其侧链基团,其产生稳定的结构。本文描述的杂环可在碳上或在氮原子上被取代,只要得到的化合物是稳定的。杂环中的氮可任选地被季胺化。优选当杂环中S和O原子的总数量超过1时,则这些杂原子不彼此邻接。优选杂环中S和O原子的总数量不超过1。当使用术语“杂环”时,其意欲包括杂芳基。

[0198] 杂环的实例包括但不限于,吡啶基、氮杂环丁烷基、吡辛因基(azocinyl)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothiofuranyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、咪唑并吡啶基、indolenyl、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基、3H-吡啶基、吡啶满二酮基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基萘嵌间二氮杂苯基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁噻基(phenoxathiinyl)、吩噁噻基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、酰胺哌啶酮基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹噁啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括包含例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

[0199] 如本文所用的,术语“二环杂环”或“二环杂环基”意指稳定的9或10元杂环的环系统,其包含两个稠环和由碳原子和独立地选自N、O和S的1、2、3或4个杂原子组成。在这两个稠环中,一个环是包含5元杂芳基环、6元杂芳基环或苯环的5或6元单环芳环,各自与第二环稠合。第二环是5或6元单环,其是饱和的、部分不饱和的或不饱和的,并包含5元杂环、6元杂环或碳环(条件是当第二环是碳环时,第一环不是苯环)。

[0200] 二环杂环基可在任何杂原子或碳原子上与其侧链基团连接,其产生稳定的结构。

本文所述的二环杂环基可以在碳上或在氮原子上被取代,只要得到的化合物是稳定的。优选当在杂环中S和O原子的总数量超过1时,则这些杂原子不彼此邻接。优选在杂环中S和O原子的总数量不超过1。

[0201] 二环杂环基的实例是,但不限于,喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹噁啉和1,2,3,4-四氢-喹唑啉基。

[0202] 如本文所用的,术语“芳族杂环基”或“杂芳基”意指稳定的单环和多环芳烃,其包括至少一个杂原子环成员,例如硫、氧或氮。杂芳基包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、异噁唑基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、二氢吡啶基、苯并二氧杂环戊烷基和苯并二噁烷。杂芳基是取代的或未取代的。氮原子是取代的或未取代的(即N或NR,其中R是H或另一取代基,如果定义的话)。氮和硫杂原子可任选地被氧化(即N→O和S(O)_p,其中p是0、1或2)。

[0203] 桥环也包括在杂环的定义中。当一个或多个、优选1-3个原子(即C、O、N或S)连接两个非邻近碳或氮原子时存在桥环。桥环的实例包括但不限于,1个碳原子、2个碳原子、1个氮原子、2个氮原子和碳-氮基团。注意,桥总是将单环变换成三环。当环被桥接时,对于环所叙述的取代基也可存在于桥上。

[0204] 术语“杂环基烷基”是指与烷基键合的杂环基或取代的杂环基,其与所述化合物的咪唑核心连接。

[0205] 术语“抗衡离子”用于表示带负电荷的物类,例如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根和硫酸根,或带正电荷的物类,例如钠(Na⁺)、钾(K⁺)、铵(R_nNH_m⁺,其中n=0-4和m=0-4)等。

[0206] 术语“电子撤回基团”(electron withdrawing group, EWG)是指将键极化的取代基,其将电子密度牵引向其自身而远离其它键合的原子。EWG的实例包括但不限于CF₃、CF₂CF₃、CN、卤素、卤代烷基、NO₂、砒、亚砒、酯、磺酰胺、羧酰胺、烷氧基、烷氧基醚、烯基、炔基、OH、C(O)烷基、CO₂H、苯基、杂芳基、-O-苯基和-O-杂芳基。EWG的优选的实例包括但不限于,CF₃、CF₂CF₃、CN、卤素、SO₂(C1-4烷基)、CONH(C1-4烷基)、CON(C1-4烷基)₂和杂芳基。EWG的更优选的实例包括但不限于CF₃和CN。

[0207] 如本文所用的,术语“胺保护基”意指有机合成领域已知的用于保护胺基团的任何基团,其对酯还原剂是稳定的,二取代的胍、R₄-M和R₇-M、亲核试剂、胍还原剂、活化剂、强碱、位阻胺碱和环化剂。适合这些标准的这样的胺保护基包括列于Wuts, P. G. M. 和 Greene, T.W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007) 和 *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol.3, Academic Press, New York (1981) 中的那些,其公开内容通过引用结合到本文中。胺保护基的实例包括但不限于以下:(1) 酰基类型,例如甲酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基和对甲苯磺酰基;(2) 芳香族氨基甲酸酯类型,例如苄氧羰基(Cbz)和取代的苄氧羰基、1-(p-联苯基)-1-甲基乙氧基羰基和9-芴基甲氧基羰基(Fmoc);(3) 脂肪族氨基甲酸酯类型,例如叔丁氧羰基(Boc)、乙氧羰基、二异丙基甲氧基羰基和烯丙基氧羰基;(4) 环烷基氨基甲酸酯类型,例如环戊基氧羰基和金刚烷基氧羰基。

基；(5) 烷基类型，例如三苯基甲基和苄基；(6) 三烷基硅烷，例如三甲基硅烷；(7) 含硫醇类型，例如苯基硫代羰基和二硫代琥珀酰基；和(8) 烷基类型，例如三苯基甲基、甲基和苄基；和取代的烷基类型，例如2,2,2-三氯乙基、2-苯基乙基和叔丁基；和三烷基硅烷类型，例如三甲基硅烷。

[0208] 如本文所提及的，术语“取代的”意指至少1个氢原子被非-氢基团置换，条件是保持正常的原子价并且取代产生稳定的化合物。环双键，如本文所用的，为在两个邻近的环原子之间形成的双键(例如，C=C、C=N或N=N)。

[0209] 在其中在本发明的化合物上存在氮原子(例如，胺)的情况下，这些可通过用氧化剂(例如，mCPBA和/或过氧化氢)处理转化成N-氧化物，以得到本发明的其它化合物。因此，所示和要求保护的氮原子被认为涵盖所示的氮和其N-氧化物(N→O)衍生物两者。

[0210] 当任何变量在化合物的任何构成或式中出现超过一次时，在每次出现时其定义独立于在每次其它出现时的其定义。因此，例如，如果基团显示被0-3个R取代，则所述基团可任选地被至多3个R基团取代，和在每次出现时R独立地选自R的定义。此外，仅在如果取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时，这样的组合才是容许的。

[0211] 当至取代基的键显示与连接环中的两个原子的键交叉时，则这样的取代基可与环上的任何原子键合。当列举取代基而没有表明这样的取代基与给定式的化合物的剩余部分键合的原子时，则这样的取代基可经过这样的取代基中的任何原子键合。仅在如果取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时，这样的组合才是容许的。

[0212] 本文使用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断的范围内合适用于与人类和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应和/或其它问题或并发症，与合理的收益/风险比一致的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0213] 如本文所用的，“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物，其中母体化合物通过制备其酸性或碱性盐修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于，碱性基团例如胺的无机或有机酸盐；和酸性基团例如羧酸的碱性或有机盐。药学上可接受的盐包括(例如自无毒无机或有机酸)形成的母体化合物的常规的无毒盐或季铵盐。例如，这样的常规无毒盐包括衍生自无机酸的那些，所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸；和自有机酸制备的盐，所述有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸和羟乙磺酸等。

[0214] 本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法自包含碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常，这样的盐可通过将这些化合物的游离酸或碱形式与化学量的合适的碱或酸在水中或在有机溶剂中或在这两者的混合物中反应来制备；通常，优选无水介质例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。合适的盐的列表见于*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第22版, Allen, L. V. Jr.编辑; Pharmaceutical Press, London, UK (2012), 其公开内容通过引用结合到本文中。

[0215] 此外，式I的化合物可具有前药形式。经体内转化以提供生物活性剂(即式I的化合物)的任何化合物是本发明的范围和精神内的前药。各种形式的前药是本领域众所周知的。对于这样的前药衍生物的实例，参见：

[0216] a) Bundgaard, H. 编辑, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), 和 Widder, K. 等编辑, *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0217] b) Bundgaard, H., 第5章, "Design and Application of Prodrugs" *A Textbook of Drug Design and Development*, pp.113-191, Krosgaard-Larsen, P. 等编辑, Harwood Academic Publishers (1991);

[0218] c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

[0219] d) Bundgaard, H. 等, *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);

[0220] e) Kakeya, N. 等, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); 和

[0221] f) Rautio, J (编辑). *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, Vol 47, Wiley-VCH, 2011.

[0222] 包含羧基的化合物可形成生理学上可水解的酯,其通过在体内水解得到式I化合物本身而用作前药。这样的前药优选口服给予,因为水解在许多情况下主要在消化酶的影响下发生。在酯本身有活性的情况下或在其中水解在血液中发生的那些情况下可使用胃肠外给予。式I化合物的生理学上可水解的酯的实例包括C1-6烷基、C1-6烷基苄基、4-甲氧基苄基、茛满基、邻苯二甲酰、甲氧基甲基、C1-6烷酰基氧-C1-6烷基(例如,乙酰氧基甲基、特戊酰氧基甲基或丙酰氧基甲基)、C1-6烷氧基羰基氧-C1-6烷基(例如,甲氧基羰基-氧甲基或乙氧基羰基氧甲基、甘氨酸氧基甲基、苄基甘氨酸氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基)和使用的其它众所周知的生理学上可水解的酯,例如在青霉素和头孢菌素领域中。这样的酯可通过本领域已知的常规技术制备。

[0223] 前药的制备是本领域众所周知的和描述于例如, King, F.D. 编辑, *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (第2版,2006年再版); Testa, B. 等, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA和Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G. 编辑, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第3版, Academic Press, San Diego, CA (2008)。

[0224] 本发明意欲包括在本发明的化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同的原子数但不同的质量数的那些原子。以一般性实例而非限制的方式,氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。同位素标记的本发明的化合物可通常使用合适的同位素标记的试剂置换另外使用的非标记试剂,通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文描述的那些方法制备。

[0225] 术语“溶剂合物”意指本发明的化合物与一种或多种溶剂分子(无论是有机还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键合。在某些情况下,溶剂合物能够分离,例如当一个或多个溶剂分子掺入至结晶固体的晶格中时。溶剂合物中的溶剂分子可以规则排列和/或无序排列存在。溶剂合物可包含化学量或非化学量的溶剂分子。“溶剂合物”包含溶液相和可分离的溶剂合物两者。示例性的溶剂合物包括但不限于,水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化的方法通常是本领域已知的。

[0226] 如本文所用的,术语“患者”是指通过本发明的方法待治疗的生物体。这样的生物体优选包括但不限于,哺乳动物(例如,鼠、猿猴、马、牛、猪、犬、猫等),和最优选是指人。

[0227] 如本文所用的,术语“有效量”意指药物或药剂(即本发明的化合物)的量,其将引

起例如研究者或临床医生正寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学反应。此外,术语“治疗有效量”意指任何量,其与尚未接受这样的量的相应的受试者相比,导致疾病、病症或副作用的改进治疗、治愈、预防或改善,或疾病或病症的进展速度降低。有效量可以一次或多次给药、施用或剂量进行给予,并且不意欲限制至具体的制剂或给药途径。该术语在其范围内还包括有效提高正常生理功能的量。

[0228] 如本文所用的,术语“治疗”包括任何作用,例如,减轻、减少、调节、改善或消除,其导致病况、疾病、病症等的改进,或改善其症状。

[0229] 如本文所用的,术语“药物组合物”是指活性剂与惰性或活性的载体组合,所述载体使组合物特别合适用于体内或离体的诊断或治疗用途。

[0230] 碱的实例包括但不限于,碱金属(例如,钠)氢氧化物、碱土金属(例如,镁)氢氧化物、氨和式 NW_4^+ 的化合物,其中W是 C_{1-4} 烷基等。

[0231] 对于治疗用途,考虑本发明的化合物的盐是药学上可接受的。然而,非-药学上可接受的酸和碱的盐也可用于例如制备或纯化药学上可接受的化合物。

[0232] 制备方法

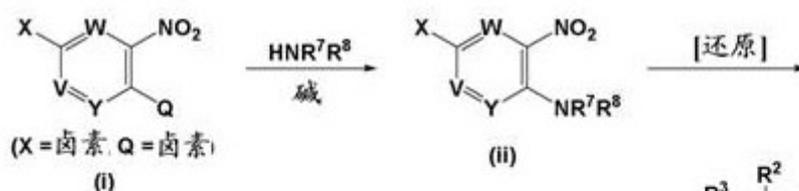
[0233] 本发明的化合物可通过方法例如以下方案中图示的那些,利用本领域技术人员已知的化学转换制备。溶剂、温度、压力和其它反应条件可容易地由本领域普通技术人员进行选择。原料是市售可得的,或通过本领域普通技术人员容易制备。这些方案是例证性的,不意在限制本领域技术人员可用于制备本文公开的化合物的可能技术。对本领域技术人员而言,不同的方法可能是显然的。另外,合成中的多个步骤可以交替的顺序或次序进行,以得到所需的化合物。此外,在这些方案中作为不连续步骤的表示不排除它们串联进行,即通过使多个步骤嵌入至同一反应容器或通过进行多个步骤而不经纯化或表征中间体。此外,通过下文的方法制备的许多化合物可使用本领域技术人员众所周知的常规化学进一步修饰。本文引用的所有文件通过引用以其整体结合到本文中。

[0234] 关于本文使用的许多这些化学转换的参考文献可见于Smith, M.B.等, *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第五版, Wiley-Interscience, New York (2001), 或关于合成有机化学的主题的其它标准教科书。某些转换可能需要反应官能团被保护基掩蔽。提供引入、除去的条件和这些基团对反应条件的相对敏感性的合适参考文献是Greene, T.W.等, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, Wiley-Interscience, New York (1999)。

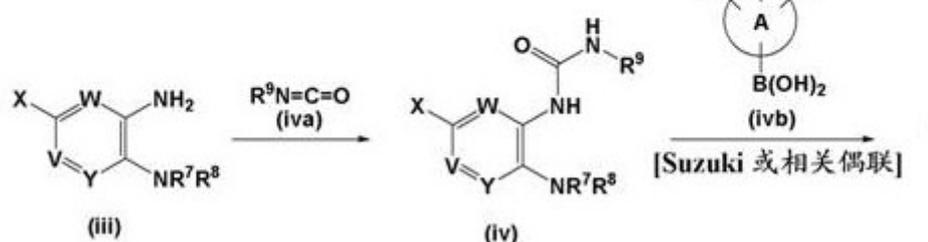
[0235] 提及下文方案1,用胺 HNR^7R^8 和合适的碱在溶剂例如THF、DMF、NMP、二噁烷等中处理其中X是卤素例如Cl、Br或I,和Q是卤素的化合物(i),得到中间体(ii)。通常需要加热。合适的碱包括但不限于,脂肪族叔胺、碳酸钠或碳酸钾、或过量反应性伯胺或仲胺 HNR^7R^8 。化合物(ii)中的硝基的还原得到苯胺(iii)可通过各种方式实现,包括催化氢化和溶解金属还原,都呈其各种形式。参见House, H.O., *Modern Synthetic Reactions*, 第二版, W.A. Benjamin, Inc., Menlo Park, California, publ. (1972)。用于实现该还原而不除去卤素取代基X的优选方法包括搅拌(ii)在含醇的湿溶剂中的溶液与酸例如氯化铵和细碎的锌。苯胺(iii)用异氰酸酯 $R^9N=C=O$ (iva)处理,得到脲化合物(iv)。通常,该反应在溶剂例如THF中在环境和溶剂沸点之间的温度下进行。(iv)与芳基硼酸或酯(ivb)的偶联,优选在Suzuki条件下(参见Kotha, S.等, *Tetrahedron*, 58:9633-9695 (2002)),得到本发明的

化合物I。通常,该反应用碱例如水性三碱式磷酸钠或三碱式磷酸钾或碳酸钠或碳酸钾在溶剂例如二噁烷、DMF、THF或NMP中使用催化剂例如四(三苯基膦)钯或Cl₂Pd(dppf),通过加热卤化物和硼酸或酯至约90-约98℃进行。对该反应的许多改变,包括使用不同的温度、溶剂、碱、无水条件、催化剂、硼酸酯衍生物和卤化物代替品例如三氟甲基磺酸酯(triflate),是有机/医药化学领域技术人员已知的。已报道用于偶联敏感性硼酸衍生物的温和条件。参见Kinzel, T.等, *J. Am. Chem. Soc.*, 132(40):14073-14075 (2010)。用于将(iv)和后面方案中描述的其它芳基卤化物中间体转化成本发明化合物的相关偶联反应包括Heck(烯炔) (*J. Am. Chem. Soc.*, 96(4):1133-1136 (1974))、Stille(有机锡烷) (*Synthesis*, 803-815 (1992))、Sonogashira(乙炔) (Sonogashira, K.等, *Tetrahedron Lett.*, 16(50):4467-4470 (1975))和Negishi(有机锌) (*Aldrichimica Acta*, 38(3):71-78 (2005))偶联反应。

[0236] 方案1

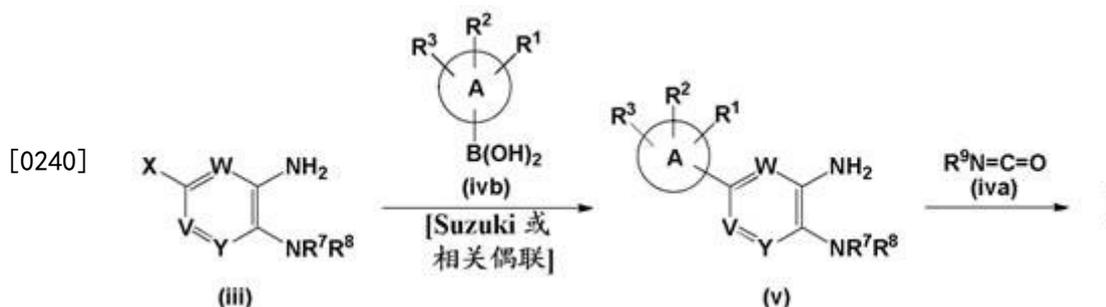


[0237]



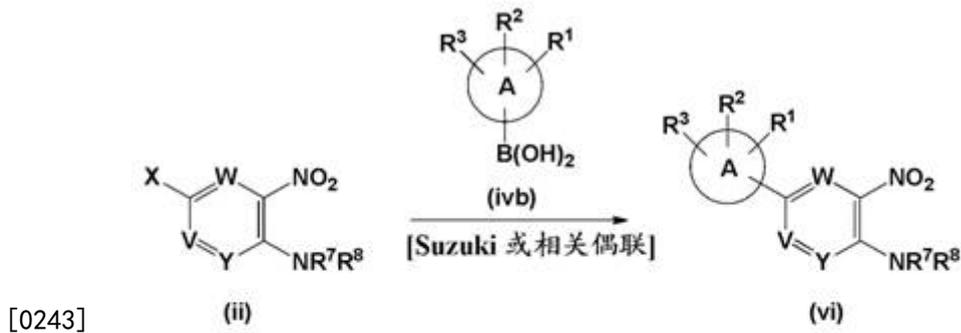
[0238] 方案2描述本发明的化合物I的制备,其类似于方案1但以不同的次序进行转换。在该方案中,Suzuki或相关偶联在中间体(iii)上进行,以得到苯胺(v),其通过与异氰酸酯(iva)反应衍生化,得到本发明的化合物I。

[0239] 方案2

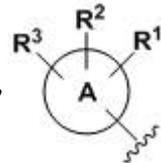


[0241] 方案3图示了本发明的化合物I的路线,其中Suzuki或相关偶联在中间体(ii)上进行,以得到中间体(vi)。在上文描述的条件下的还原提供苯胺(v),其与异氰酸酯反应,得到本发明的化合物I。

[0242] 方案3

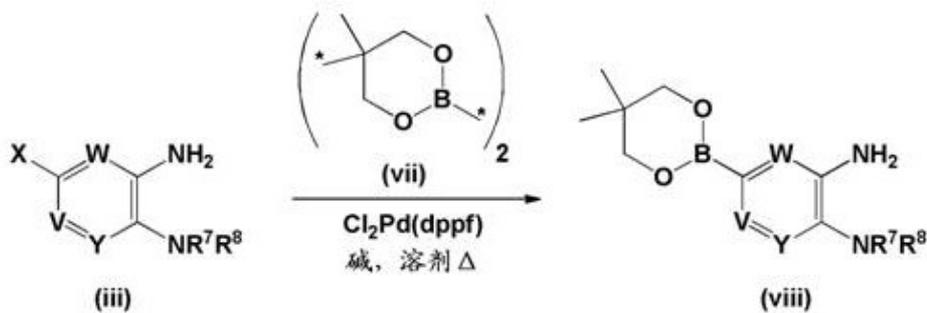


[0244] 方案4图示了合适用于制备本发明化合物I的方法,对其而言,

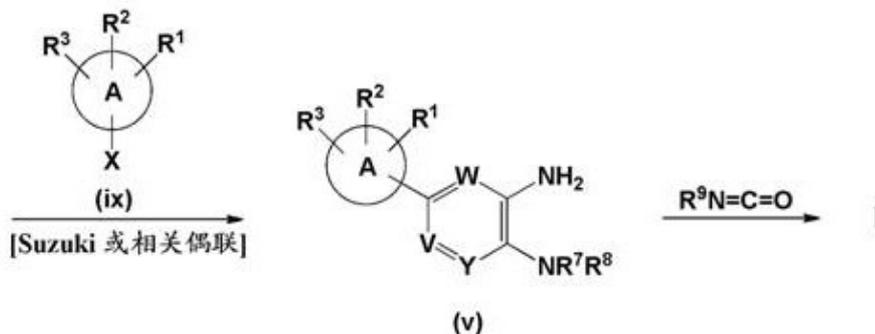


硼酸/酯或相关的衍生物不容易进行偶联反应,或不是市售可得的或容易得到的。衍生物 (iii) 可与硼酸酯二聚体例如双(新戊基乙二醇合)二硼 (vii) 通过在溶剂例如DMSO、二噁烷、甲苯或DMF中在碱例如乙酸钾和催化剂例如Cl₂Pd(dppf)的存在下加热进行偶联,得到芳基硼酸酯(viii)。这些酯可如上述进行Suzuki或相关偶联,得到中间体(v)。上述(v)通过用R⁹N=C=O (iva) 处理进行官能化,得到本发明的化合物I。

[0245] 方案4

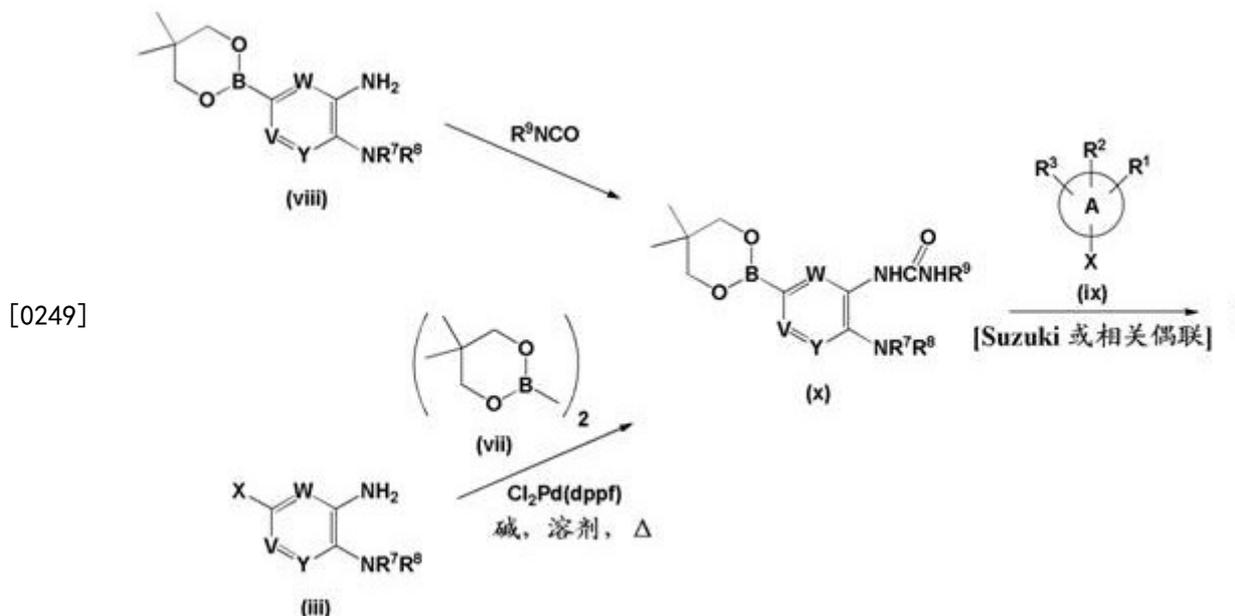


[0246]



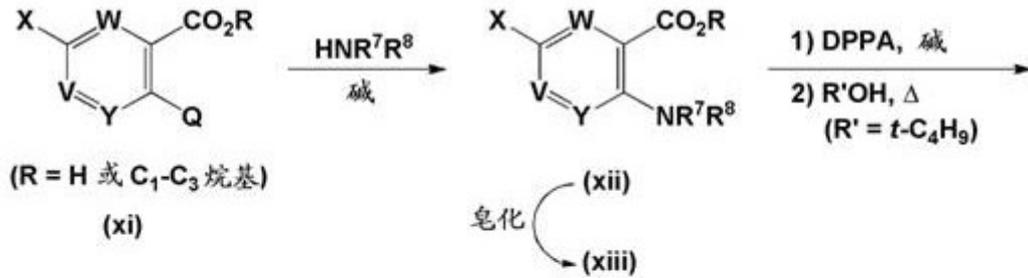
[0247] 在方案5中,合成步骤的次序自方案4所示的次序发生改变。因此,芳基硼酸酯(viii)通过与 $R^9N=C=O$ 偶联而官能化,得到酰胺或脲-脲(x)。或者,(x)可通过方案4中所示的条件在(iii)上制备。这些衍生物经过Suzuki或相关偶联反应得到本发明的化合物I。

[0248] 方案5

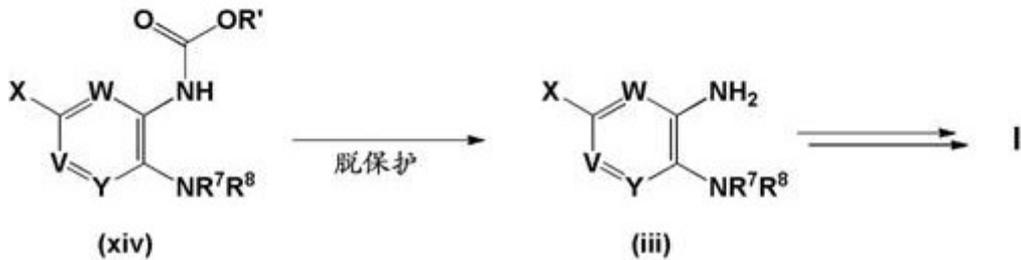


[0250] 方案6描述了用于制备本发明的化合物I的另外方法。在高温下用伯胺或仲胺 HNR^7R^8 ,或过量或在合适碱例如脂肪族叔胺存在下,任选在溶剂例如DMF或NMP存在下处理酸或酯(xi),得到加合物(xii)。在本领域普通技术人员熟悉的各种条件下,酯(xii)可皂化成相应的羧酸(xiii)。通常,这在水性溶液中,优选与有机共-溶剂例如甲醇或THF一起,使用碱金属氢氧化物(MOH)实现。羧酸(xiii)可转化(通过用DPPA和叔胺碱处理)成酰基叠氮化物,其在加热时重排(Curtius重排)以形成异氰酸酯,其可被醇 $R'OH$ 捕获以提供氨基甲酸酯(xiv)。对Curtius重排的许多改变是有机/医药化学领域的技术人员所熟悉的,其用于转化羧酸例如(xiii)成氨基甲酸酯(xiv)或相关的胺(iii)。氨基甲酸酯(xiv)转化成相应的苯胺(xii)以取决于 R' 基团的性质的方式实现。通常,酸性条件($\sim 4M$ HCl,在二噁烷中,或 $\sim 1:1$ TFA- CH_2Cl_2)用于酸不稳定性氨基甲酸酯($R' = t-Bu$)。通过在贵金属催化剂例如Pd或Pt的存在下暴露于氢气或通过相转移氢解,苄型氨基甲酸酯通常裂解成相应的苯胺。(Synthesis, 685 (1976).)用于将胺(iii)转化成本发明的化合物I的方法描述于其它方案中。

[0251] 方案6



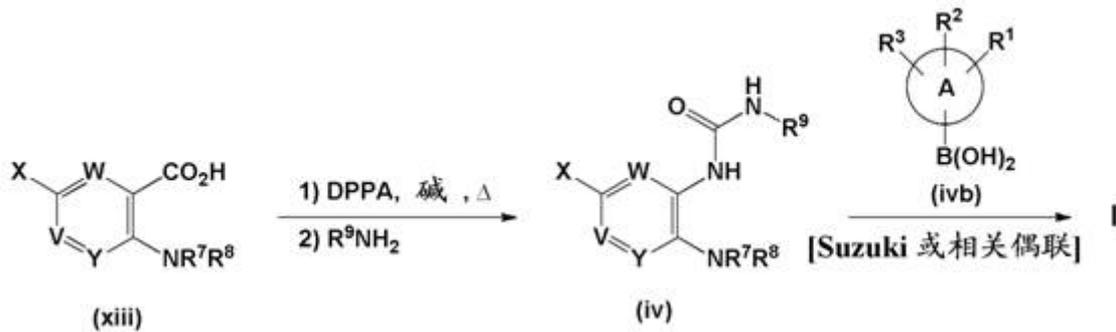
[0252]



[0253] 方案7描述类似于方案6的本发明的化合物I的制备,其中在Curtius重排中形成的中间体异氰酸酯被胺R⁹NH₂阻断以产生脲中间体(iv)。中间体(xv)进一步使用Suzuki或相关偶联转化成本发明的化合物I。

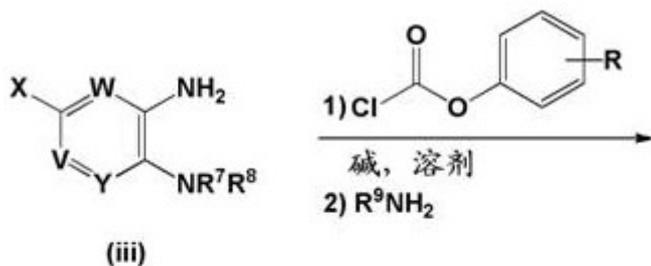
[0254] 方案7

[0255]

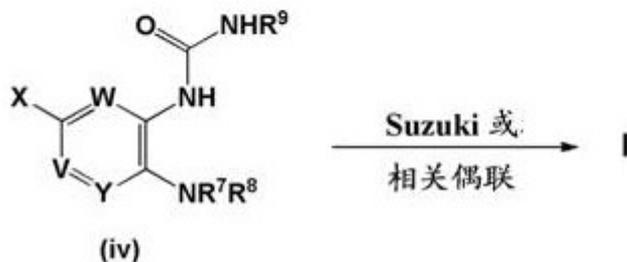


[0256] 在方案8中,如所示的,将早期的苯胺中间体(iii)转换成相应的脲衍生物(iv)。Suzuki或相关偶联反应用于转化该中间体成本发明的化合物I。

[0257] 方案8

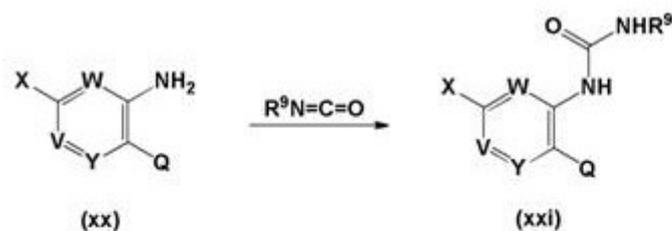


[0258]

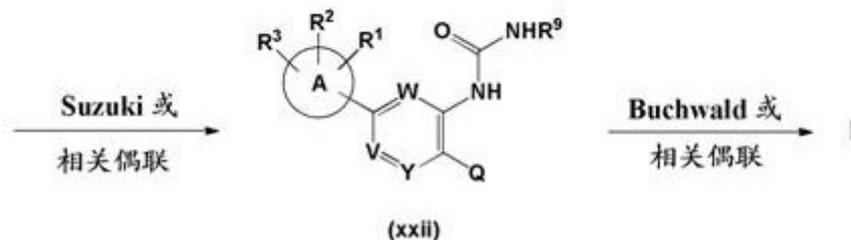


[0259] 方案9描述自二溴苯胺或相关的二卤代杂环 (xx) (其中X和Q各自为卤素) 开始本发明的化合物的制备。 NHCONHR^9 基团的引入按上述方案实现, 以提供二溴脒 (xxi)。该中间体可以较少位阻的溴化物经过Suzuki或相关偶联, 得到中间体 (xxii)。最后, 用胺 HNR^7R^8 和合适催化剂处理, 优选使用Buchwald的条件, 得到本发明的化合物I。

[0260] 方案9



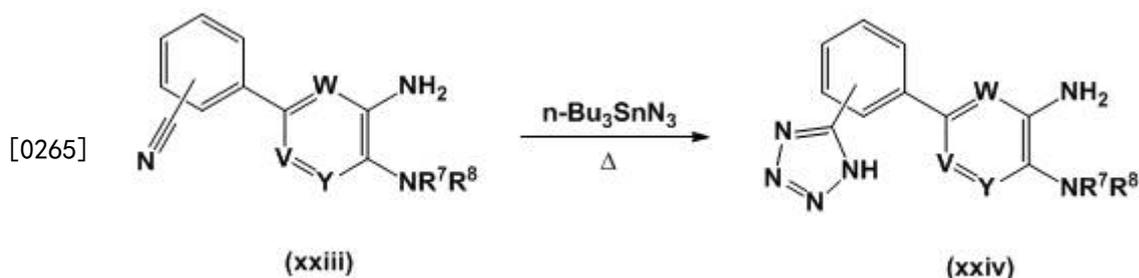
[0261]



[0262] 上述方案中制备的中间体可需要进一步精制, 以转换成本发明的化合物。其实例提供在以下方案中。

[0263] 方案10说明了将脒 (xxiii) 转换成四唑中间体 (xxix), 其可转换成本文所述的本发明化合物。通常, 通过上文描述的化学 (经常为在中间体例如 (iii) 上进行Suzuki偶联) 和用叠氮化物例如三丁基锡叠氮化物在溶剂例如甲苯中在沸点或其附近加热而制备脒 (xxiii)。化合物 (xxiv) 可转换成本发明的化合物I或可为中间体, 其可通过前述方案教导的方法转化成本发明的化合物I。除了所示的苯基衍生物之外, 该方法还可用于制备杂芳族四唑衍生物。

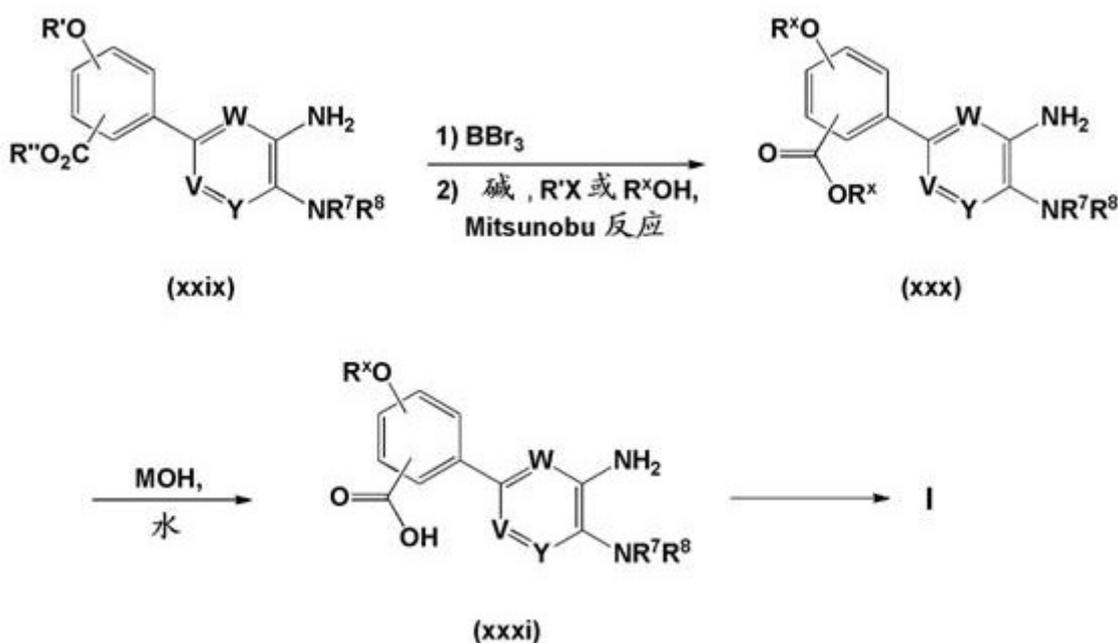
[0264] 方案10



[0266] 方案11说明了通过官能团互换将本发明的中间体或化合物转化成本发明的其它中间体或化合物。因此,通过用Lewis酸例如 BBr_3 处理,优选在溶剂例如 CH_2Cl_2 或 $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ 中,烷基醚(xxix)可转换成酚。再烷基化提供新的醚衍生物(xxx),其中羧酸已被烷基化。或者,酚可使用Mitsunobu反应烷基化。(综述于:Kumara Swamy, K.C.等, "Mitsunobu and Related Reactions: Advances and Applications", *Chem. Rev.*, 109:2551-2651 (2009) .)。进一步转化提供羧酸衍生物(xxxi)或受保护的中间体,所述中间体可进一步转化成本发明的化合物I。皂化反应通常通过使用碱金属氢氧化物在水性或混合的水性/有机溶剂中实现。除了所示的苯基衍生物之外,该方法还可用于制备杂芳族羧酸酯衍生物。

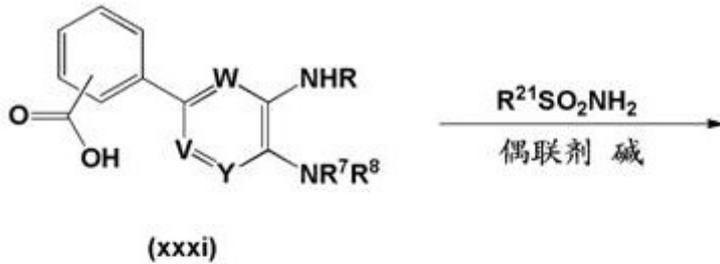
[0267] 方案11

[0268]

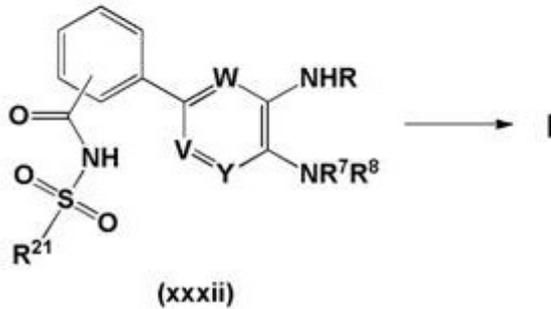


[0269] 方案11制备的羧酸可被衍生化(方案12)以提供酰基磺酰胺(xxxii),其可以使用上述方案中描述的化学转化成本发明的化合物I。通常,将羧酸转换成酰基磺酰胺使用偶联试剂例如CDI和碱例如DBU在溶剂例如DMF或THF中实现。除了所示的苯基衍生物之外,该方法还可用于制备杂芳族酰基磺酰胺衍生物。

[0270] 方案12

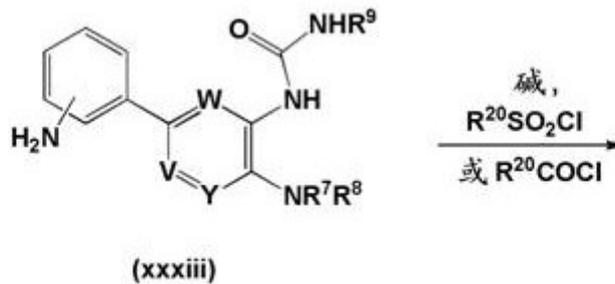


[0271]

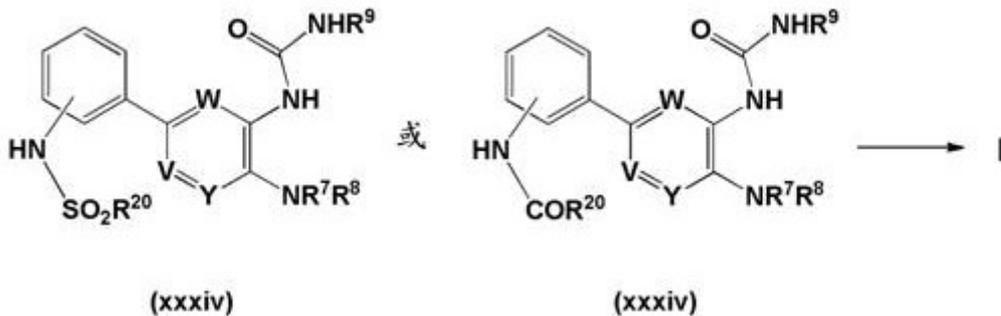


[0272] 上述方案中描述的方法可用于制备胺衍生物 (xxx iii), 其可通过用碱和亲电子试剂例如酰基氯或磺酰基氯或羧酸酐或磺酸酐或活化酯等处理进一步精制, 以制备本发明的羧酰胺或磺酰胺化合物 I (方案 13)。或者, 该衍生可在早期的中间体上进行, 所述中间体可使用上述方案中描述的反应转化成本发明的化合物 I。除了所示的苯胺衍生物之外, 该方法还可用于制备杂芳族胺衍生物。

[0273] 方案 13



[0274]



[0275] 通用实验

[0276] 空气或水分敏感性反应通常在氮气或氩气气氛下在无水溶剂 (EMD DRISOLV®) 中进行。用于硝基还原的锌 (-325目) 获自 Alfa Aesar。表和程序中指定的反应浓度以摩尔单

位给出并且是近似值。温度以摄氏度给出。通过薄层色谱 (TLC) 或串联的液相色谱-质谱 (LCMS) 监测反应的完全性。对于TLC, 包被有Silica60/F254的0.25mm板通过约254 nm的UV光、暴露于碘蒸气或用PMA (磷钼酸溶液)、茛三酮/乙醇、茴香醛溶液或钼酸铈铵溶液加热用于显像。

[0277] 除非另有说明, 否则“干燥的”是指加入无水MgSO₄, 接着过滤和用合适的有机溶剂漂洗残余固体。“汽提的”意指在减压下浓缩, 通常在旋转蒸发器上。“硅胶色谱”、“快速色谱”或“硅胶上的色谱”是指以类似于Still (*J. Org. Chem.*, 43:2923 (1978)) 描述的方式进行的玻璃柱色谱。通常, 硅胶60 (EMD, 230-400目ASTM) 与来自JT Baker或Mallinckrodt的溶剂一起使用。HPLC是指通常在C18柱上使用规定的移动相通过反相高效液相色谱纯化。分析型HPLC运行使用指定的柱、流速和移动相进行。应理解, 分析型HPLC保留时间 (T_r) 以分钟报告, 和可取决于温度、pH和其它因素。ISCO是指使用Teledyne Isco出售的自动化系统在预填装的硅胶柱上的色谱。对于所有色谱纯化, 隐含通过在等于或低于环境压力下蒸发浓缩合适的流分进行产物分离。熔点在Thomas-Hoover Uni-Melt仪器上测定和未校正。通常, 质谱结果报告为 (M+H)⁺ 值。对于其中两个或更多个峰是显著的卤代化合物, 报告在簇中通常最强烈的一个峰的m/z。¹H NMR谱以400或500 MHz在VARIAN® 或JEOL® 仪器上在指定溶剂中根据稀释的溶液记录。根据内部四甲基硅烷 (TMS) 或根据氘化NMR溶剂推断的TMS的位置, 化学位移报告为百万分之 (ppm) 低磁场。表观多重性报告为: 单峰-s、双峰-d、三重峰-t、四重峰-q或更多重峰-m。显示增宽的峰进一步表示为br。积分是近似的。应注意, 积分强度、峰形、化学位移和耦合常数可取决于溶剂、浓度、温度、pH和其它因素。此外, 在NMR谱中与水或溶剂峰重叠或交换的峰可能不提供可靠的积分强度。

[0278] 除非另外说明, 否则本文使用的化合物的各种取代基以与本发明的式 (I) 化合物相同的方式定义。

[0279] 为便于参考, 本文使用以下缩写。

[0280] 缩写

[0281]

AcOH, HOAc	乙酸
ACN	乙腈
Ac ₂ O	乙酸酐
ADDP	1,1'- (偶氮二羰基) 二哌啶
aq.	水性的
Bn	苄基
Boc	氨基甲酸叔丁酯
Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
BOP	苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基) 磷六氟磷酸盐
Bu	丁基
Cbz	氨基甲酸苄酯
conc.	浓缩的
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷

DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIEA	N,N-二异丙基乙基胺
DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
DMT-MM	4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物
EDC	1-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et ₂ O	乙醚
Et ₃ N	三乙基胺
Fmoc	9-芴基甲基氨基甲酸酯
h	小时
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
HPLC	高效液相色谱
<i>i</i> -PrOH	异丙醇
KOAc	乙酸钾
LAH	氢化铝锂
min	分钟
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Me ₂ NH	二甲基胺
NaHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氨基钠
Na(OAc) ₃ BH	三乙酰氧基硼氢化钠
<i>n</i> -BuLi	正丁基锂
NCS	N-氯琥珀酰亚胺
NMM	N-甲基吗啉
NMP	<i>n</i> -甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振
OTf	三氟甲基磺酰基氧
Pd/C	披钯碳
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
Pd(OAc) ₂	乙酸钯
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯
Pd ₂ (dba) ₃	三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)
PE	石油醚

Ph	苯基
PhMe	甲苯
Ph ₂ TfN	1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺酰基甲磺酰胺
PPh ₃	三苯基膦
RB	圆底烧瓶
rt	室温
sat.	饱和的
<i>t</i> -Bu	叔丁基
<i>t</i> -BuOH	叔丁醇
TFA	三氟乙酸
Tf ₂ O	三氟甲基磺酸酐
THF	四氢呋喃
TMS	三甲基甲硅烷基
TsO	<i>p</i> -甲苯磺酰基

[0282] 分析型HPLC条件:

[0283] ^aWaters Sunfire C18 4.6 x 150mm 3.5 μ .1mL/min,10-90%甲醇-水0.2% H₃PO₄,经15 min梯度。

[0284] ^b Waters Sunfire C18 4.6 x 150mm 3.5 μ .1mL/min,10-90%甲醇-水0.2% H₃PO₄,经10 min梯度。

[0285] ^cYMC S5 ODS,4.6 x 50mm.4mL/min,10-90%甲醇-水0.2% H₃PO₄,经12 min梯度。

[0286] ^d Waters X-Bridge Phenyl 4.6 x 150mm 3.5 μ ,1mL/min,10-90%甲醇-水0.2% H₃PO₄,经10分钟梯度。

[0287] ^eYMC S5 ODS,4.6 x 50mm.4mL/min,10-90%甲醇-水0.2% H₃PO₄,经4 min梯度。

[0288] ^f YMC S5 ODS,4.6 x 50mm.1mL/min,10-90%甲醇-水0.2% H₃PO₄,经15 min梯度。

[0289] ^g Sunfire C18 3.0 x 150mm 3.5 μ .0.5mL/min,14-95%乙腈-水,0.05% TFA,经12 min梯度。

[0290] ^h YMC pro c18S 50DS,4.6 x 50mm.4mL/min,10-90%甲醇-水0.2% H₃PO₄,经12 min梯度。

[0291] ⁱ SUPELCO® Ascentis 4.6 x 50mm,2.7 μ C18,4mL/min,5-95%乙腈-水,10mM NH₄OAc,经4 min梯度。(柱温度=35°C)。

[0292] ^j Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1 x 50mm,1.7- μ m颗粒;移动相A:5:95乙腈:水与10mM乙酸铵;移动相B:90:10乙腈:水与10mM乙酸铵;温度:50°C;梯度:经3分钟0-100% B,然后保持100% B 0.75分钟;流速:1.11 mL/min。

[0293] ^kWaters Acquity UPLC BEH C18,2.1 x 50mm,1.7- μ m颗粒;移动相A:5:95乙腈:水与0.05%TFA;移动相B:95:5乙腈:水与0.05%TFA;温度:50°C;梯度:经3分钟0-100% B,然后保持100% B 0.75分钟;流速:1.11 mL/min。

[0294] ^lLuna C18,4.6 x 30mm,3- μ m颗粒;经5 min 10-90% MeOH-水(0.1% TFA,在两相中)梯度。流速:4 mL/min。

[0295] ^m ZORBAX® SB C18,4.6 x 75mm,经8 min 50-90% MeOH-水(0.1% TFA在两相中)

梯度。流速:2.5 mL/min。

[0296] ⁿ YMC S5 ODS, 4.6 x 50mm, 4 mL/min, 10-90% 甲醇-水 0.05% TFA, 经 4 min 梯度。

[0297] ^o Luna C18, 4.6 x 30mm, 3- μ m 颗粒; 经 2 min 10-86% CH₃CN-水 (10 mM NH₄OAc, 在两相中) 梯度。流速: 4 mL/min。

[0298] ^p Luna C18, 4.6 x 30mm, 3- μ m 颗粒; 经 2 min 10-85.5% MeOH-水 (0.1% TFA, 在两相中) 梯度。流速: 4 mL/min。

[0299] ^q Luna C18, 4.6 x 30mm, 3- μ m 颗粒; 经 3.5 min 10-90% MeOH-水 (0.1% TFA, 在两相中) 梯度。流速: 4 mL/min。

[0300] ^r PHENOMENEX[®], 2.0 x 30mm, 2.5- μ m 颗粒; 经 3 min 26-90% MeOH-水 (0.1% TFA, 在两相中) 梯度。流速: 1 mL/min。

[0301] ^s Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50mm, 1.7- μ m 颗粒; 移动相 A: 5:95 乙腈:水与 0.05% TFA; 移动相 B: 95:5 乙腈:水与 0.05% TFA; 温度: 50°C; 梯度: 经 3 分钟 0-100% B, 然后保持 100% B 0.75 分钟; 流速: 1.11 mL/min。

[0302] ^t 柱: Xbridge (150 x 4.6mm), 3.5 μ ; 方法: 0.05% TFA/水 pH 2.5; 移动相 A: 缓冲液: 乙腈 (95:5); 移动相 B: 乙腈: 缓冲液 (95:5); 流速: 1.0 ml/min。

[0303] ^u 柱: Sunfire (150 x 4.6mm), 方法: 0.05% TFA/水 pH 2.5; 移动相 A: 缓冲液: 乙腈 (95:5); 移动相 B: 乙腈: 缓冲液 (95:5); 流速: 1.0 ml/min。

[0304] ^v 柱: Ascentis Express C8 (5 x 2.1 mm) 2.7 μ m 颗粒, 10 mM 在甲酸铵中。经 1.5 min 98:2 至 2:98 水-乙腈 梯度。流速: 1.0 ml/min。

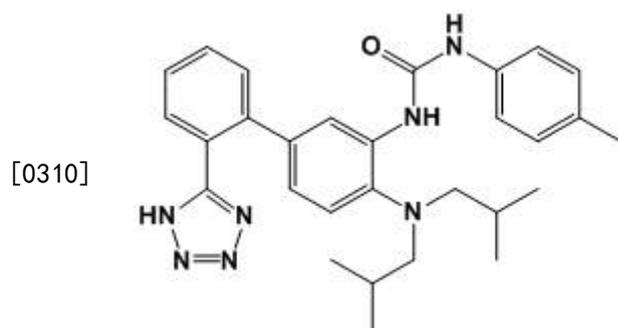
[0305] ^w Phenomenex-Luna C18 3 μ m 4.6 x 30mm, 0%B-95%B, 流速 4 mL/min 和 2 min 梯度时间; 溶剂 A: 含 10 mM NH₄OAc 的 10% 水/90% 乙腈; 溶剂 B: 含 10 mM NH₄OAc 的 10% 水/90% 乙腈, 波长 220 nm。

[0306] ^x Phenomenex Luna C18, 2.0 x 30 mm, 5- μ m 颗粒; 移动相 A: 10:90 水:MeOH 0.1% TFA; 移动相 B: 10:90 水:MeOH 0.1% TFA; 温度: RT; 梯度: 0% B 保持 0.2 分钟, 然后经 2.5 分钟 0-100%B, 然后在 100% B 保持 3 分钟; 流速: 1.5 mL/min。

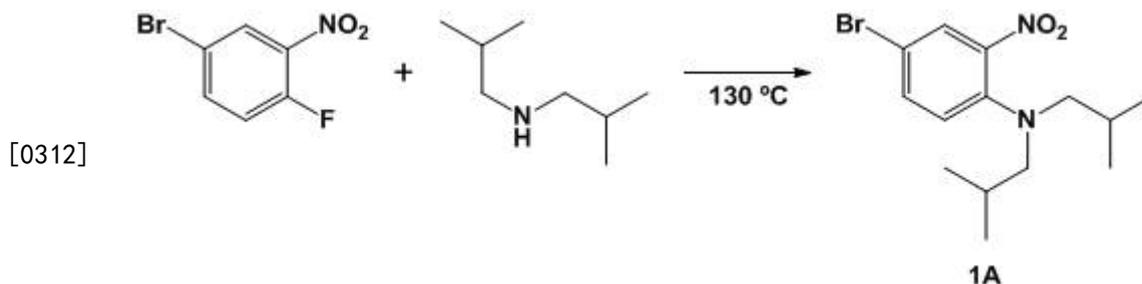
[0307] ^y Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7- μ m 颗粒; 移动相 A: 含 0.05% TFA 的水; 移动相 B: 含 0.05% TFA 的乙腈; 温度: 50°C; 梯度: 经 1 分钟 2-98% B, 然后在 100% B 保持 0.5 分钟; 流速: 0.8 mL/min。

[0308] 实施例 1

[0309] 1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-*p*-甲苯基脲

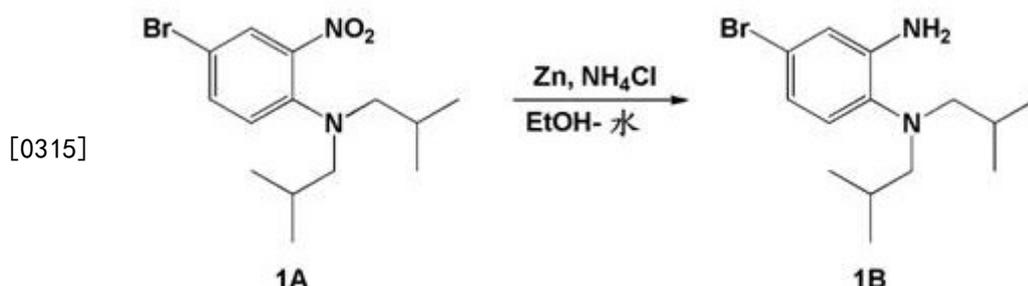


[0311] 1A. 4-溴-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺



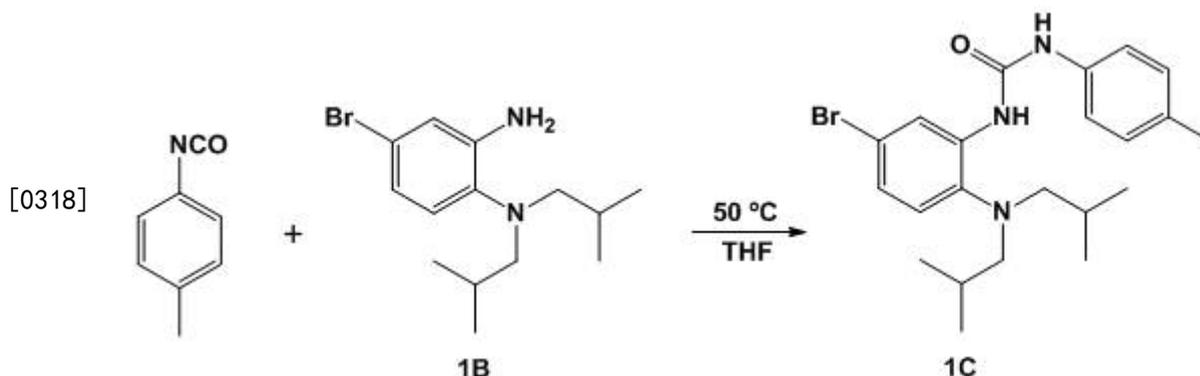
[0313] 将二异丁基胺 (0.284g, 2.200mmol) 和4-溴-1-氟-2-硝基苯 (0.220g, 1mmol) 溶液在130 °C加热6h。将反应冷却和用乙酸乙酯稀释。该溶液用水性HCl然后盐水洗涤,干燥,和汽提,得到0.3g (87%) 4-溴-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺 (1A), 为橙色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.90 (d, 1H, J=2.6Hz); 7.60 (dd, 1H, J=9.0, 2.4Hz); 7.32 (d, 1H, J=9.0Hz); 2.89 (d, 4H, J=7.3Hz); 1.76-1.86 (m, 2H); 0.77 (d, 12H, J=6.4Hz)。MS (ES) :m/z=331 [M+H]⁺。

[0314] 1B. 4-溴-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺



[0316] 向4-溴-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺 (1A) (0.9g, 2.7mmol) /乙醇 (体积:10mL) 搅拌溶液加入2mL水接着加入氯化铵 (1.46g, 27.3mmol) 然后加入锌 (1.79g, 27.3mmol)。将混合物搅拌1h,冷却至RT然后用二氯甲烷稀释和过滤。滤液用水洗涤,干燥,和汽提,得到油状物。硅胶色谱 (用乙醚-己烷梯度洗脱) 在除去溶剂后得到0.66g (77%) 4-溴-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺 (1B) 为浅紫色油状物。MS (ES) :m/z=301 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.92 (d, 1H, J=8.4Hz); 6.81 (d, 1H, J=2.2Hz); 6.63 (dd, 1H, J=8.1, 2.2Hz); 2.53 (d, 4H, J=7.0Hz); 1.59-1.69 (m, 2H); 0.84 (d, 12H, J=6.6Hz)。

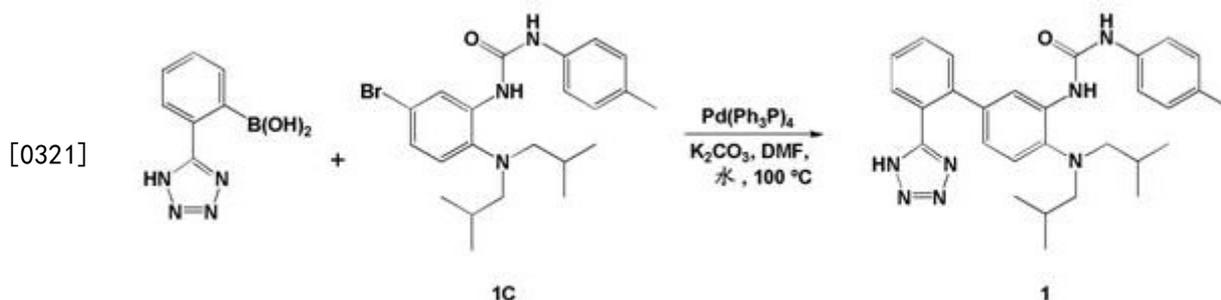
[0317] 1C. 1-(5-溴-2-(二异丁基氨基)苯基)-3-p-甲基苯脲



[0319] 向4-溴-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺 (1B) (0.1g, 0.33mmol) /THF (体积:1mL) 搅拌溶液中加入1-异氰酸合-4-甲基苯 (0.067g, 0.50mmol)。将溶液在50 °C搅拌1h,然后通过硅

胶色谱纯化(用EtOAc-己烷梯度洗脱)。浓缩合适的流分,得到0.12g (79%) 1-(5-溴-2-(二异丁基氨基)苯基)-3-*p*-甲苯基脲(1C),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.48 (1H, s), 8.20 (1H, d, *J*=2.4Hz), 7.95 (1H, s), 7.35 (2H, d, *J*=8.4Hz), 7.18 (d, 1H, *J*=8.6Hz), 7.07-7.13 (3H, m), 2.68 (4H, d, *J*=6.6Hz), 2.24 (3H, s), 1.58-1.68 (2H, m), 0.82 (12H, d, *J*=6.6Hz)。MS (ES) : *m/z*=434 [M+H]⁺。

[0320] 1. 1-(4-(二异丁基氨基)-2'-((1*H*-四唑-5-基)联苯基-3-基))-3-*p*-甲苯基脲

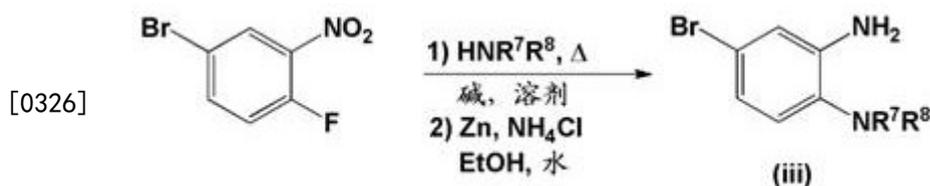


[0322] 向2-(1*H*-四唑-5-基)苯基硼酸(0.062g, 0.32mmol)和1-(5-溴-2-(二异丁基氨基)苯基)-3-*p*-甲苯基脲(1C)(0.07g, 0.162mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.019g, 0.016mmol)在脱气的DMF(体积:2mL)中的悬浮液加入碳酸钾水溶液(0.540mL, 0.809mmol)。将混合物置于氮气下,在100°C加热2h。将反应冷却,用HCl水溶液稀释和用二氯甲烷萃取两次。将有机萃取物合并,干燥,汽提和通过制备型HPLC纯化(Axia 30x100 mm柱, MeOH-水-TFA梯度)。将合适的流分浓缩,得到0.061g (74%) 1-(4-(二异丁基氨基)-2'-((1*H*-四唑-5-基)联苯基-3-基))-3-*p*-甲苯基脲(1),为白色粉末。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.32 (1H, s), 7.90 (1H, d, *J*=2.2Hz), 7.83 (1H, s), 7.65-7.70 (1H, m), 7.60 (1H, d, *J*=7.7Hz), 7.50-7.57 (2H, m), 7.33 (2H, d, *J*=8.4Hz), 7.05-7.10 (3H, m), 6.52 (1H, dd, *J*=8.1, 2.1Hz), 2.66 (4H, d, *J*=6.8Hz), 1.59-1.69 (2H, m), 0.83 (12H, d, *J*=6.6Hz)。MS (ES) : *m/z*=498 [M+H]⁺。

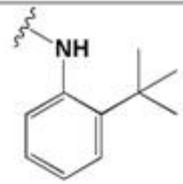
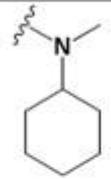
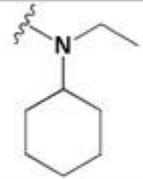
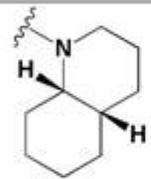
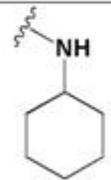
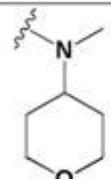
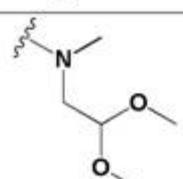
[0323] 使用所述方法(实施例1A和3A是代表性的),将合适的胺HNR⁷R⁸与2-氟-5-溴硝基苯在所示(表1A)溶剂中在所示温度下反应。在这些转化中使用的任何另外的叔胺碱在表中示出。这得到硝基苯胺,其通过将1A转化为1B的程序处理,得到中间体。

[0324] 表1A

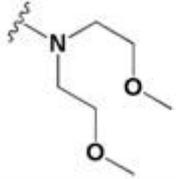
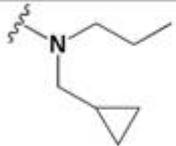
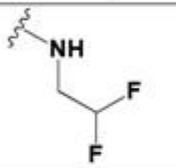
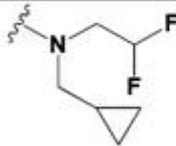
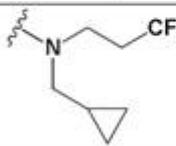
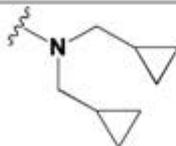
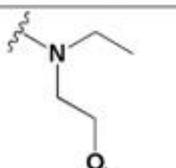
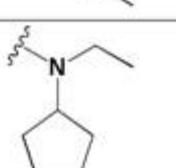
[0325] 从市售可得氟硝基苯制备中间体(iii)



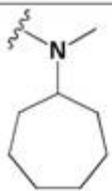
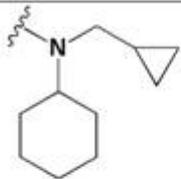
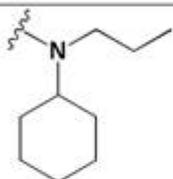
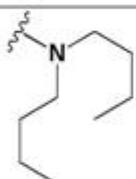
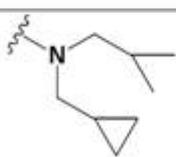
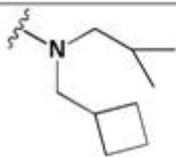
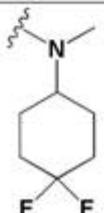
[0327]

	NR ⁷ R ⁸	胺当量	溶剂浓度	碱	温度	时间	(M+H) ⁺	HPLC T _r
iiia		3	无	无	140	20h	319	4.48 ^l
iiib		2	THF 0.4M	无	50	3h	285	2.40 ^l
iiic		2	THF 0.1M	无	50	3h	299	2.20 ^o
iiid		2	THF 0.4M	无	50	3h	311	3.17 ^l
iiif		2.2	THF 0.8M	无	60	1h	269	2.92 ^l
iiig		1.3HCl 盐	DMF 1 M	Et ₃ N 2.5eq.	100	2h	269	2.92 ^l
iiih		3	NMP 1M	无	100	0.5h	224 (M+H - 2 MeOH) ⁺	2.48 ^l

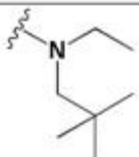
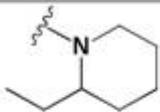
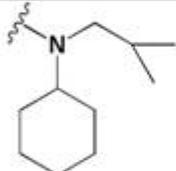
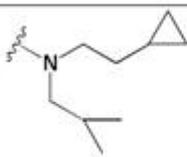
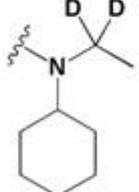
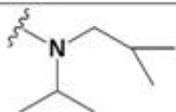
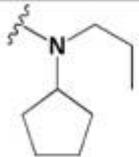
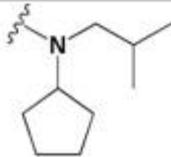
[0328]

	NR ⁷ R ⁸	胺 当量	溶剂 浓度	碱	温度	时 间	(M+H) ⁺	HPLC T _r
iiij		3	NMP 1M	无	100	0.5h	303	1.68 ^o
iiij		3	NMP 1M	无	60	1.5h	285	2.32 ^l
iiik		1.5	NMP 2M	Et ₃ N 1.4eq.	55	2h	251	2.15 ^l
iiil		1.2HCl 盐	NMP 0.6M	Et ₃ N2.2eq.	130	1.5h	325	3.14 ^l
iiim		1.1HCl 盐	NMP 1M	DIEA 2eq.	135	4h	339	4.25 ^l
iiin		1.2HCl 盐	NMP 1M	DIEA 2.2eq.	130	2h	297	3.66 ^l
iiio		3	NMP 1M	无	100	17h	275	2.06 ^l
iiip		1.1HCl 盐	NMP 1M	Et ₃ N 2.3eq.	100	3h	285	2.59 ^l

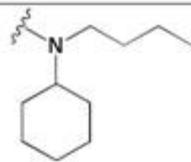
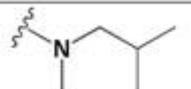
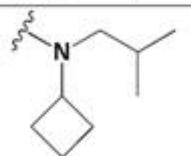
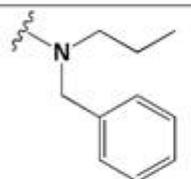
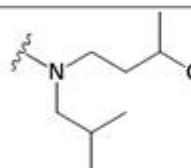
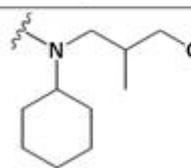
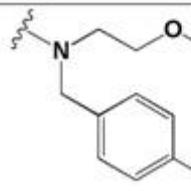
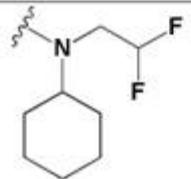
[0329]

	NR ⁷ R ⁸	胺 当量	溶剂 浓度	碱	温度	时 间	(M+H) ⁺	HPLC T _r
iiiq		1.2HCl 盐	NMP 1M	DIEA 3eq.	110	3h	299	3.10 ^l
iiir		1.2HCl 盐	NMP 1M	DIEA 3eq.	120	3h	325	1.71 ^p
iiis		1.2HCl 盐	NMP 1M	DIEA 2.5eq.	120	3h	313	1.72 ^p
iiit		3	NMP 1M	无	100	1h	301	1.79 ^p
iiiu		1.3HCl 盐	NMP 1M	DIEA 2.8eq.	120	20	299	1.81 ^p
iiiv		1HCl 盐	NMP 0.5M	DIEA 3eq.	135	5h	313	2.05 ^p
iiiv		1.4HCl 盐	NMP 0.5M	DIEA 3eq.	110	3h	321	2.43 ^p

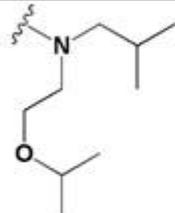
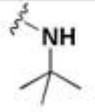
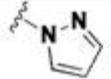
[0330]

	NR ⁷ R ⁸	胺 当量	溶剂 浓度	碱	温度	时间	(M+H) ⁺	HPLC T _r
iiiix		1.4HCl 盐	NMP 0.6M	DIEA 3eq.	110	3h	287	2.54 ^p
iiiy		2.5	NMP 1M	无	110	3h	285	2.06 ^p
iiiz		1.7	NMP 1M	DIEA 1.3eq.	140	24h	327	2.88 ^q
iiiab		1.2HCl 盐	NMP 1M	DIEA 2.5eq.	125	4h	313	2.61 ^l
iiiac		1.7	NMP 1M	DIEA 1.3eq.	140	24h	329	2.86 ^q
iiiad		1.7HCl 盐	NMP 1M	DIEA 3eq.	140	24h	287	2.32 ^l
iiiag		1.4	NMP 1M	DIEA 1.3eq.	140	18h	299	2.34 ^q
iiiiah		1.4	NMP 1M	DIEA 1.2eq.	140	4h	313	2.64 ^q

[0331]

	NR ⁷ R ⁸	胺 当量	溶剂 浓度	碱	温度	时 间	(M+H) ⁺	HPLC T _r
iii aj		1.4HCl 盐	NMP 0.6M	DIEA 3eq.	140	18h	327	2.01 ^q
iii ak		4	NMP 1M	无	140	4h	259	1.73 ^q
iii al		0.8	NMP 1M	DIEA 1.4eq.	130	5h	299	2.08 ^q
iii am		1.4	NMP 1.5M	Et ₃ N 1.1eq.	100	2h	321	3.90 ^q
iii an		1.4	NMP 1M	DIEA 1.2eq.	130	19h	369	2.76 ^q
iii ao		1	NMP 1M	Et ₃ N 1.2eq.	140	6h	395	2.84 ^r
iii ap		1.4HCl 盐	NMP 1M	DIEA 1.2eq.	130	19h	371	2.39 ^q
iii aq		1.1HCl 盐	NMP 1M	DIEA 2.4eq.	150	18h	335	2.51 ^q

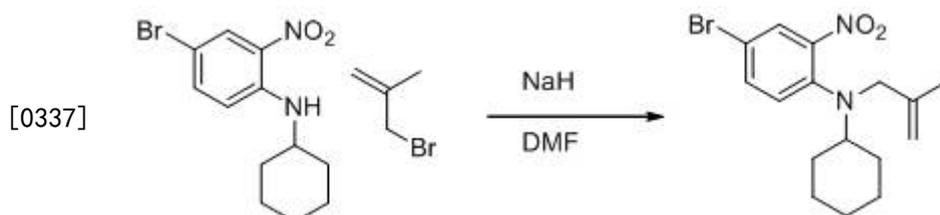
[0333]

	NR ⁷ R ⁸	胺当量	溶剂浓度	碱	温度	时间	(M+H) ⁺	HPLC Tr
iiiiaz		1.5	NMP 1.5M	DIEA 1 eq.	100	1	331	3.40 ^l
iiibc		10	无	无	46	3h	(M-H) ⁻ 271	2.24 ^v
iiibd		1.2	DMF 0.5M	K ₂ CO ₃ 3eq	80	18h	(M-H) ⁻ 266	1.84 ^v

[0334] 使用所述方法(实施例1A和3A是代表性的),将合适的胺HNR⁷R⁸与2,4-二氟-5-溴硝基苯在所示(表1B)溶剂中在所示温度下反应。在这些转化中使用的任何另外的叔胺碱在表中示出。这得到硝基苯胺,其通过将1A转化为1B的程序处理,得到中间体(iii)。

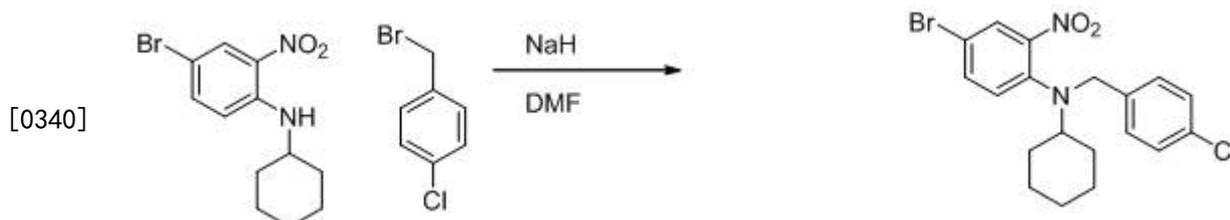
[0335] 某些苯胺衍生物iii可通过将硝基苯胺烷基化接着如上所述还原而制备。下述程序为说明性的。

[0336] 4-溴-N-环己基-N-(2-甲基烯丙基)-2-硝基苯胺



[0338] 将4-溴-N-环己基-2-硝基苯胺(0.598 g, 1.999 mmol)/DMF(4 mL)溶液用3-溴-2-甲基丙-1-烯(0.403 mL, 4.00 mmol)然后用氢氧化钠(0.137 g, 4.00 mmol)处理。将反应在RT搅拌15 min,然后用另外的0.3 g 氢氧化钠和0.4 mL烷基化剂处理。将反应在RT搅拌另外4h,然后用冰HOAc小心猝灭,然后用水稀释。该深色混合物用乙醚萃取,有机提取物经干燥、汽提并通过ISCO纯化。浓缩合适流分,得到0.32 g (43%) 4-溴-N-环己基-N-(2-甲基烯丙基)-2-硝基苯胺,为油状物。LCMS:353 (M + H)⁺.HPLC Tr:2.48^p。

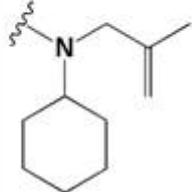
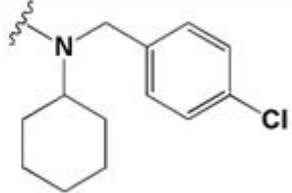
[0339] 4-溴-N-(4-氯苄基)-N-环己基-2-硝基苯胺



标题化合物自4-溴-N-环己基-2-硝基苯胺和4-氯苄基溴,采用制备4-溴-N-环己基-N-(2-

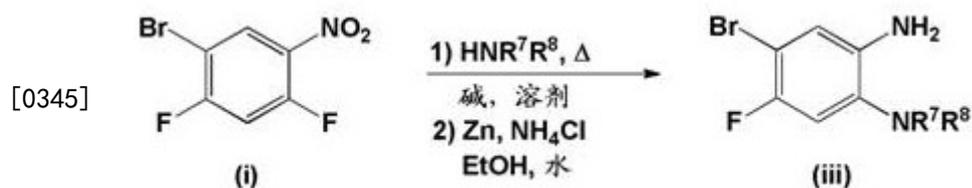
甲基烯丙基)-2-硝基苯胺的程序制备。LCMS:425 (M + H)⁺.HPLC Tr: 5.48^l。

[0341] 如上所述还原硝基,得到苯胺iii:

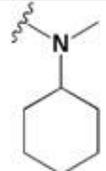
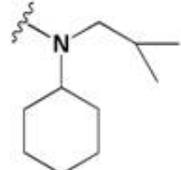
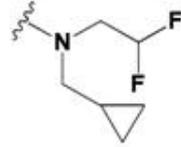
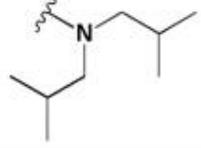
实施例号	NR ⁷ R ⁸	(M+H) ⁺	HPLC T _r ^{方法}
iiiba		323	1.99 ^p
iiibb		395	4.69 ^l

[0343] 表1B

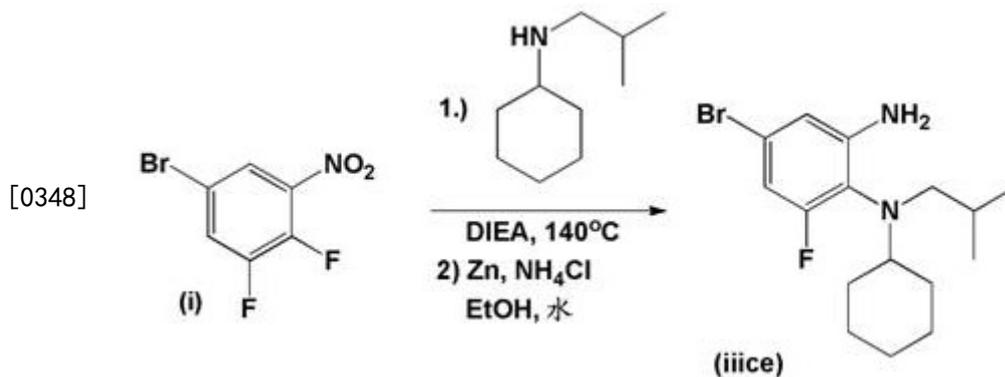
[0344] 自市售可得的二氟硝基苯制备中间体



[0346]

实施 例号	NR ⁷ R ⁸	胺 当量	溶剂 浓度	碱	温 度	时 间	(M+H) ⁺	HPLC T _r ^{方法}
iiica		1.3	THF 0.3M	Et ₃ N 1.3eq.	60	1.5h	285	3.43 ^l
iiicb		1.2	NMP 0.7M	DIEA 1.3eq.	140	24h	345	2.39 ^f
iiicc		1.2 HCl 盐	NMP 0.5M	Et ₃ N 2.2eq.	130	1.5h	325	3.14 ^l
iiicd		1.1	DMF 1M	Et ₃ N 1.5 eq.	60	1.5h	317	2.25 ^p

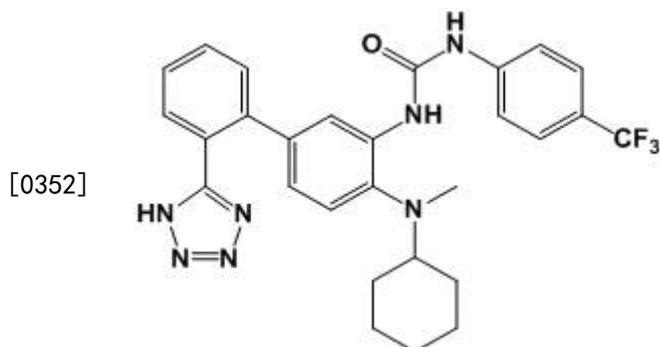
[0347] 自市售可得的二氟硝基苯制备中间体



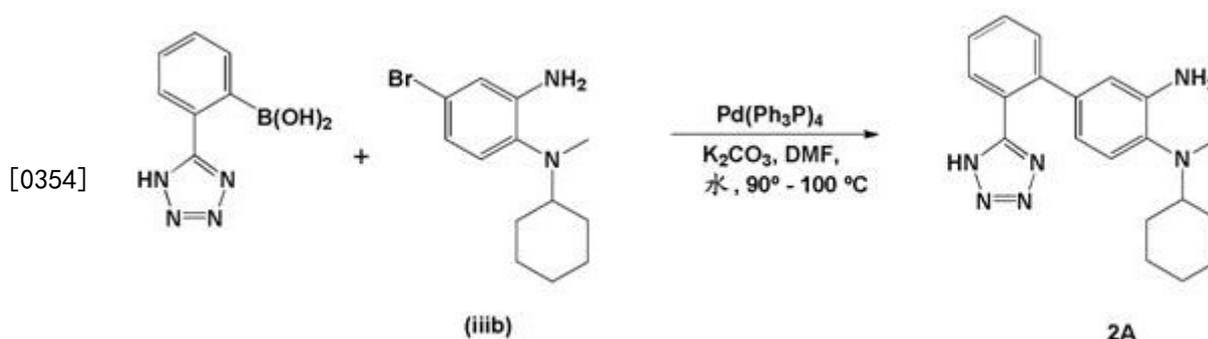
[0349] 4-溴-N1-环己基-6-氟-N1-异丁基苯-1,2-二胺自5-溴-1,2-二氟-3-硝基苯和N-异丁基环己胺,通过上述实施例概述的程序制备。

[0350] 实施例2

[0351] 1-(4-(环己基(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲



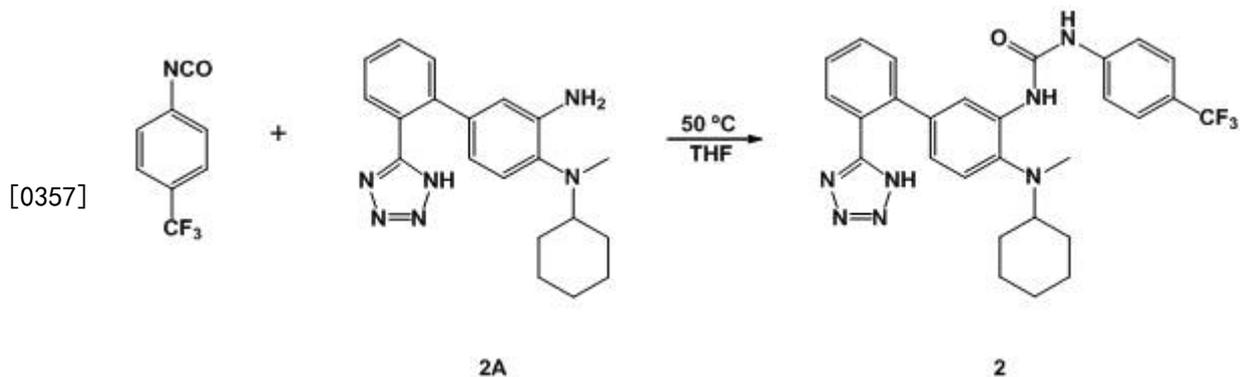
[0353] 2A. N4-环己基-N4-甲基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺



[0355] 向2-(1H-四唑-5-基)苯基-硼酸(0.68g, 3.6mmol)和4-溴-N1-环己基-N1-甲基苯-1,2-二胺(iiib)(0.57g, 2mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.12g, 0.100mmol)/DMF(体积:8mL)的悬浮液加入水性碳酸钾(5.00mL, 10.0mmol)。将混合物置于氮气下并在100 °C加热3h。LCMS指示反应~50%完全,因此其用另外0.15g硼酸和0.04g催化剂处理和和在90 °C加热过夜。将反应冷却和倾入稀释的水性HOAc。所得混合物用氯仿萃取两次。合并的有机萃取物经干燥、汽提、和硅胶色谱(用EtOAc-己烷梯度洗脱, 1%HOAc),在去除溶剂后得到N4-环己基-N4-甲基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺(2A)(0.17g, 23%收率),为米色泡沫。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.93 (br. s, 1H); 7.48-7.66 (m, 4H); 6.79 (d, 1H, J=7.9Hz); 6.52 (d,

1H, J=2.2Hz); 6.12 (dd, 1H, J=7.9, 1.8Hz); 4.6-4.8 (br. s, 2H); 2.68-2.76 (m, 1H); 1.90 (s, 3H); 1.64-1.76 (m, 4H); 1.50-1.58 (m, 1H); 1.26-1.39 (m, 2H); 1.02-1.19 (m, 3H). MS (ES) : m/z = 349 [M+H]⁺.

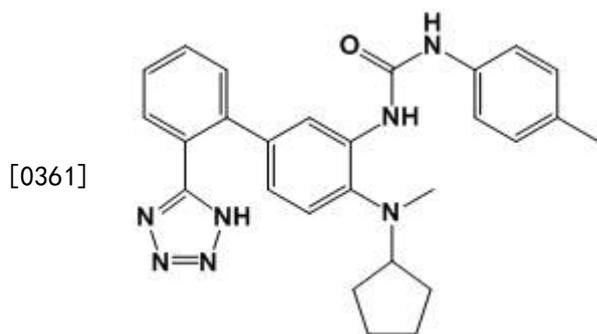
[0356] 2.1-(4-(环己基(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲



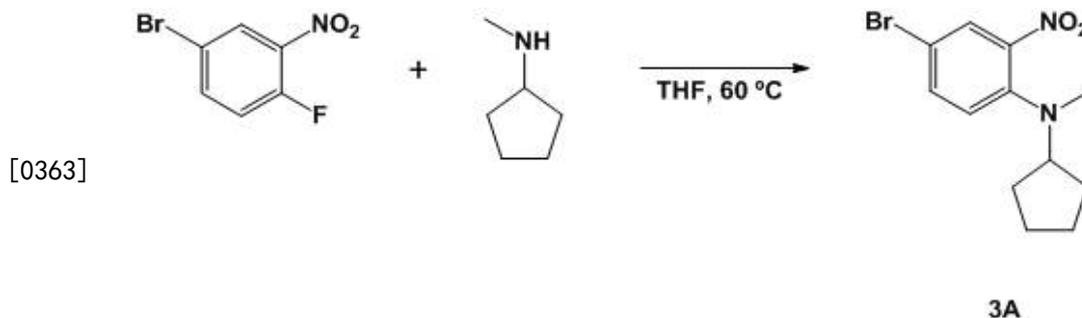
[0358] 向N4-环己基-N4-甲基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺(2A) (0.015g, 0.043mmol) / THF (体积: 0.2mL) 搅拌溶液加入1-异氰酸合-4-(三氟甲基)苯 (0.014g, 0.073mmol)。将溶液在50 °C 搅拌2h, 然后冷却和通过制备型HPLC纯化 (Axia 21x100 mm柱, MeOH-水-TFA梯度)。浓缩合适的流分, 得到1-(4-(环己基(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)脲(2) (0.012g, 49%收率), 为白色粉末。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.92 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.60-7.71 (m, 6H); 7.52-7.56 (m, 2H); 7.12 (d, 1H, J=8.1Hz); 6.58 (d, 1H, J=7.7Hz); 2.60-2.66 (m, 1H); 2.58 (s, 3H); 1.81-1.88 (m, 2H); 1.66-1.74 (m, 2H); 1.50-1.57 (m, 1H); 1.01-1.29 (m, 5H). MS (ES) : m/z = 536 [M+H]⁺.

[0359] 实施例3

[0360] 1-(4-(环戊基(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲

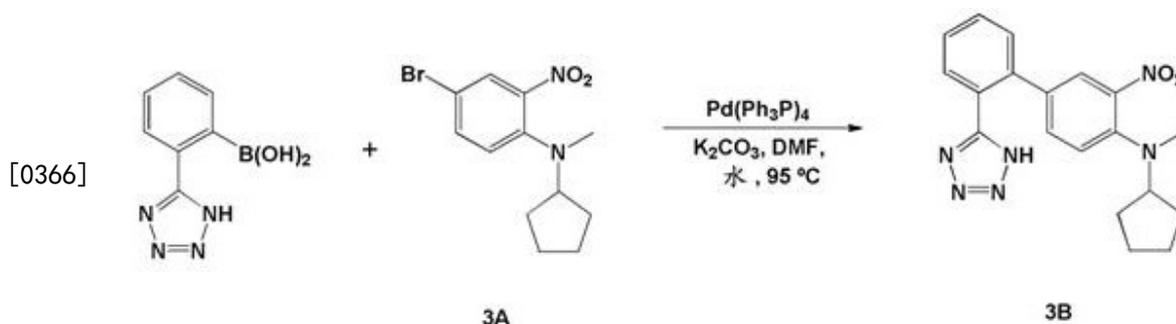


[0362] 3A. 4-溴-N-环戊基-N-甲基-2-硝基苯胺



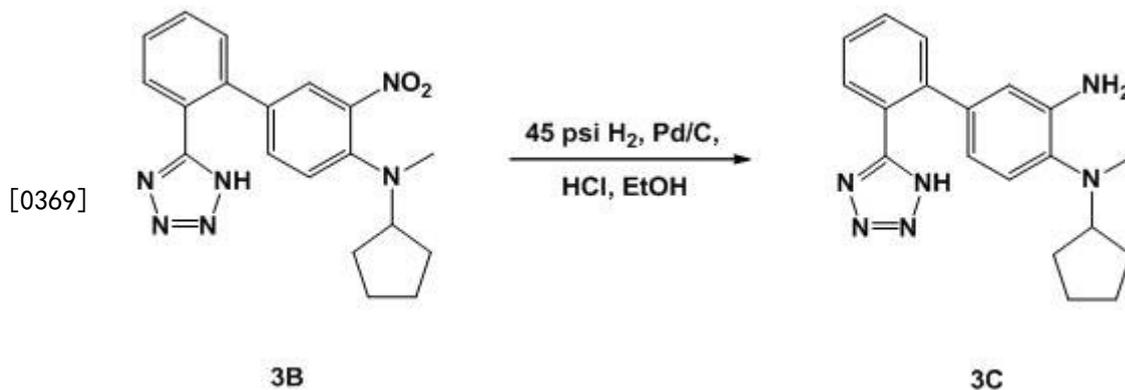
[0364] 向4-溴-1-氟-2-硝基苯 (0.440g, 2mmol) /THF (体积:2mL) 搅拌溶液加入N-甲基环戊胺 (0.595g, 6.00mmol)。将溶液在60 °C 搅拌1h然后冷却和在RT搅拌。将溶液用乙醚洗涤, 和用稀的水性HOAc然后水性碳酸氢钠然后盐水洗涤。有机相经干燥和汽提, 得到4-溴-N-环戊基-N-甲基-2-硝基苯胺 (3A) (0.57g, 91%收率) 为橙色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.94 (d, 1H, J=2.4Hz); 7.64 (dd, 1H, J=9.0, 2.4Hz); 7.30 (d, J=9.0Hz); 3.70-3.79 (m, 1H); 2.58 (s, 3H); 1.44-1.83 (m, 10H)。MS (ES): m/z=301 [M+H]⁺。

[0365] 3B. N-环戊基-N-甲基-3-硝基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-4-胺



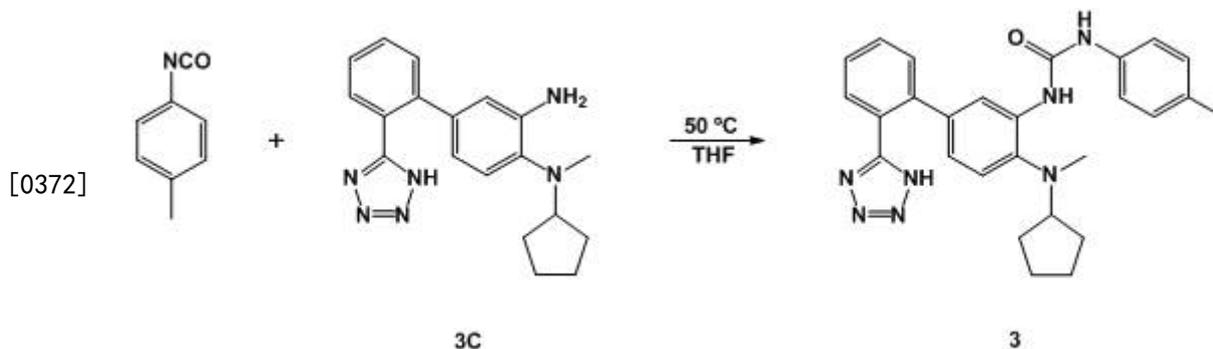
[0367] 将2-(1H-四唑-5-基)苯基硼酸 (0.190g, 1.000mmol) 和4-溴-N-环戊基-N-甲基-2-硝基苯胺 (3A) (0.150g, 0.5mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (0.035g, 0.03mmol) /脱气DMF (体积:4mL) 悬浮液用水性碳酸钾 (1.667mL, 2.500mmol) 处理。将混合物置于氮气下和在95 °C 加热2.5h。将反应用~4mL水稀释和热滤出。将滤液用水稀释至40mL, 用浓HCl使pH至3和剧烈搅拌以诱导产物沉淀。将所得红色固体过滤, 用水清洗和空气-干燥, 得到N-环戊基-N-甲基-3-硝基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-4-胺 (3B) (0.175g, 91%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.65-7.69 (m, 2H); 7.55-7.62 (m, 2H); 7.53 (d, 1H, J=2.2Hz); 7.20 (d, 1H, J=8.6Hz); 7.09 (dd, 1H, J=8.6, 2.2Hz); 3.77-3.86 (m, 1H); 2.58 (s, 3H); 1.76-1.89 (m, 2H); 1.46-1.69 (m, 8H)。MS (ES): m/z=365 [M+H]⁺。

[0368] 3C. N4-环戊基-N4-甲基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺



[0370] N-环戊基-N-甲基-3-硝基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-4-胺(0.16g, 0.439mmol)和披钨碳(0.05g, 0.047mmol)/乙醇(体积:5mL)悬浮液用HCl/二噁烷(0.132mL, 0.527mmol)处理和45psi氢化30min。通过过滤除去催化剂,和有机溶液经汽提和通过制备型HPLC纯化(Axia30x100mm柱, MeOH-水-TFA梯度)。浓缩合适的流分,得到N4-环戊基-N4-甲基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺(3C)(0.05g, 34%收率),为玻璃。HPLC_{T_r}:2.76¹。MS(ES):*m/z*=335[M+H]⁺。

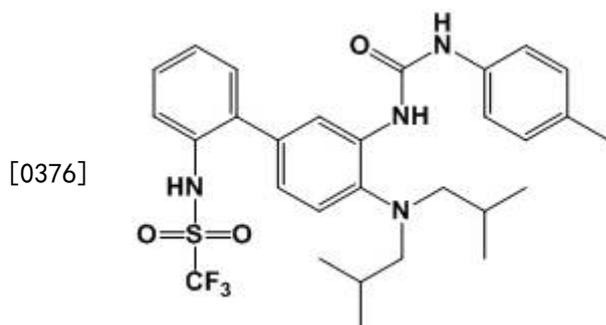
[0371] 3.1-(4-(环戊基(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲基脲



[0373] 向N4-环戊基-N4-甲基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺(0.02g, 0.060mmol)/THF(体积:0.5mL)溶液加入1-异氰酸合-4-甲基苯(0.012g, 0.090mmol)。将溶液在50 °C搅拌2h,然后通过制备型HPLC纯化(Axia21x100mm柱, MeOH-水-TFA梯度)。浓缩合适的流分,得到1-(4-(环戊基(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲基脲(3)(0.009g, 30.6%收率),为白色粉末。MS(ES):*m/z*=468[M+H]⁺。HPLC_{T_r}:12.28^d。

[0374] 实施例4

[0375] N-(4'-(二异丁基氨基)-3'-(3-p-甲基脲基)联苯基-2-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺

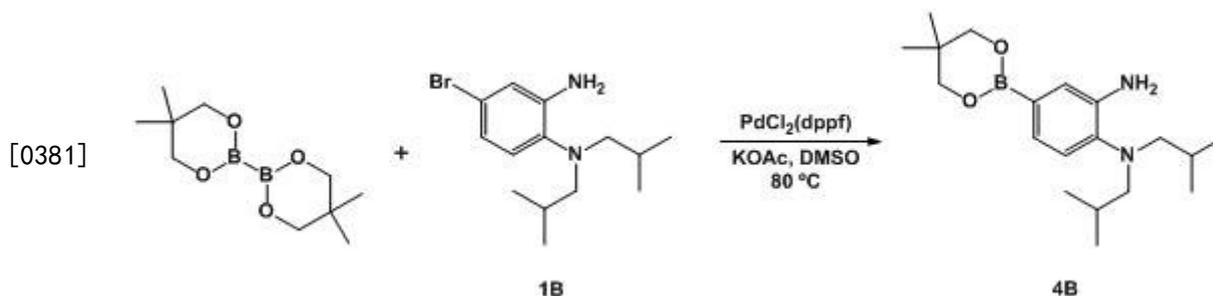


[0377] 4A. N-(2-溴苯基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺



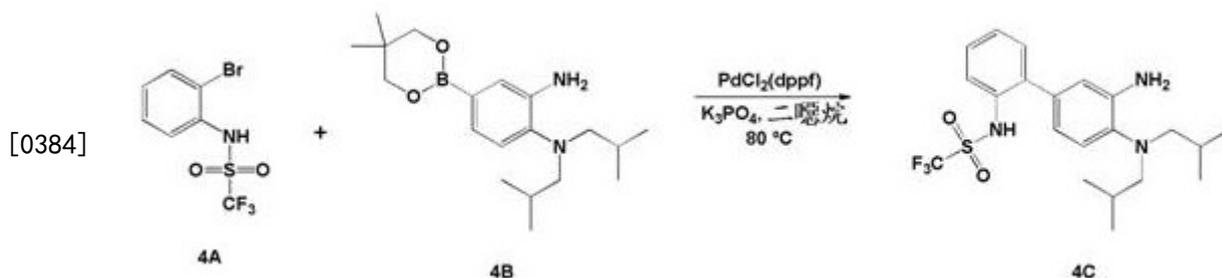
[0379] 将2-溴苯胺(300mg, 1.744mmol)溶于DCM(体积:5mL)和冷却至0 °C。加入吡啶(2.82mL, 34.9mmol),接着滴加三氟甲磺酸酐(0.440mL, 2.62mmol)。将反应在0 °C搅拌并缓慢温热至rt过夜。将反应用DCM稀释,用1N HCl,然后盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,和浓缩并通过ISCO Companion纯化(0-40%EtOAc/己烷;80g柱)。得到褐色油状物N-(2-溴苯基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(4A)(189mg, 0.622mmol, 36%收率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.61-7.65(2H, m), 7.37(1H, td, J=7.9, 1.4Hz), 7.17(1H, td, J=7.8, 1.4Hz)。MS(ES): m/z=304[M-H]⁻。

[0380] 4B. 4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺



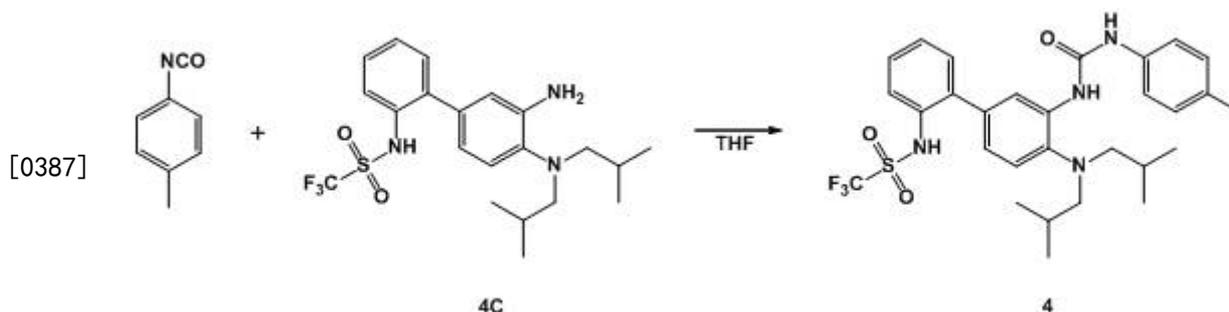
[0382] 将4-溴-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺(560mg, 1.87mmol)、5,5,5',5'-四甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂己环)(550mg, 2.43mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(46mg, 0.056mmol)和乙酸钾(551mg, 5.61mmol)在2 dram小瓶中合并,并加入DMSO(体积:3mL)。将小瓶抽空并填充氩气3x,然后在80 °C加热3h,冷却至RT,内容物通过ISCO Companion纯化(0-20%EtOAc/己烷;80g柱)。得到白色固体4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺(355mg, 1.068mmol, 57%收率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.12-7.22(2H, m), 7.01-7.08(1H, m), 3.74(4H, s), 2.64(4H, d, J=7.3Hz), 1.69-1.85(2H, m), 1.02(6H, s), 0.89(12H, d, J=6.6Hz)。MS(ES): m/z=265[M+H-C₅H₈]⁺。

[0383] 4C. N-(3'-氨基-4'-(二异丁基氨基)联苯基-2-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺



[0385] 将4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺(71mg,0.21mmol)、N-(2-溴苯基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(50mg,0.16mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(13.43mg,0.016mmol)和磷酸钾(0.247mL,0.493mmol)加入到2 dram小瓶和抽空和填充氩气3x。将混合物悬浮于1mL二噁烷和在80 °C加热3h,冷却至rt和通过ISCO Companion纯化(0-20%EtOAc/己烷;25g柱)。得到紫色胶状物N-(3'-氨基-4'-(二异丁基氨基)联苯基-2-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(30mg,0.068mmol,41%收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm7.64(d,1H,J=8.8Hz);7.26-7.41(m,3H);7.18(d,1H,J=7.9Hz);6.62-6.69(m,2H);2.69(d,4H,J=7.3Hz);1.78-1.91(m,2H);0.98(d,12H,J=6.6Hz)。MS(ES):m/z=444[M+H]⁺。

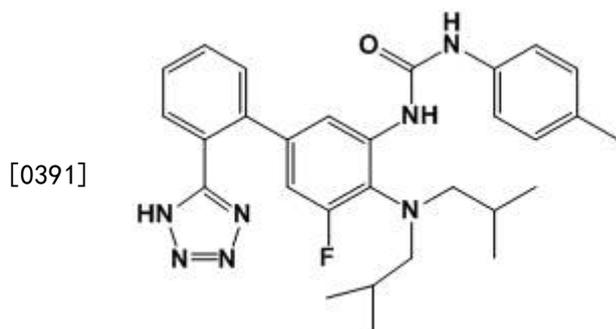
[0386] 4. N-(4'-(二异丁基氨基)-3'-(3-p-甲基苯基脲基)联苯基-2-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺



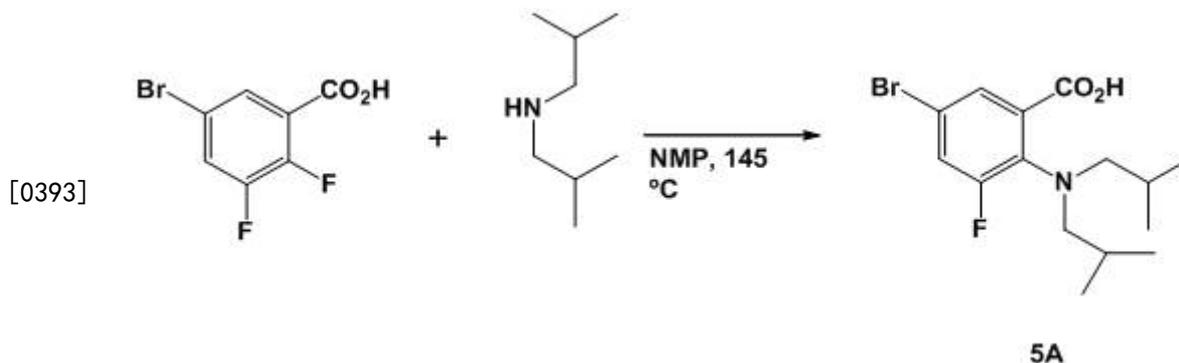
[0388] 将N-(3'-氨基-4'-(二异丁基氨基)联苯基-2-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(4C)(30mg,0.068mmol)溶于THF(体积:2mL)和加入1-异氰酸合-4-甲基苯(0.011mL,0.088mmol)。将反应在rt搅拌过夜,然后真空除去溶剂。反应混合物通过制备型HPLC C18纯化(PHENOMENEX® Luna S5 ODS 21x100mm,含10mM NH₄OAc的MeOH/H₂O梯度),得到N-(4'-(二异丁基氨基)-3'-(3-p-甲基苯基脲基)联苯基-2-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(23mg,58%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,MeOD) δppm7.86(1H,d,J=2.0Hz),7.33-7.40(2H,m),7.19-7.33(5H,m),7.13-7.18(1H,m),7.10(2H,d,J=8.1Hz),2.72(4H,d,J=7.0Hz),2.29(3H,s),1.69-1.84(2H,m),0.91(12H,d,J=6.8Hz)。MS(ES):m/z=577[M+H]⁺。

[0389] 实施例5

[0390] 1-(4-(二异丁基氨基)-5-氟-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲基苯脲

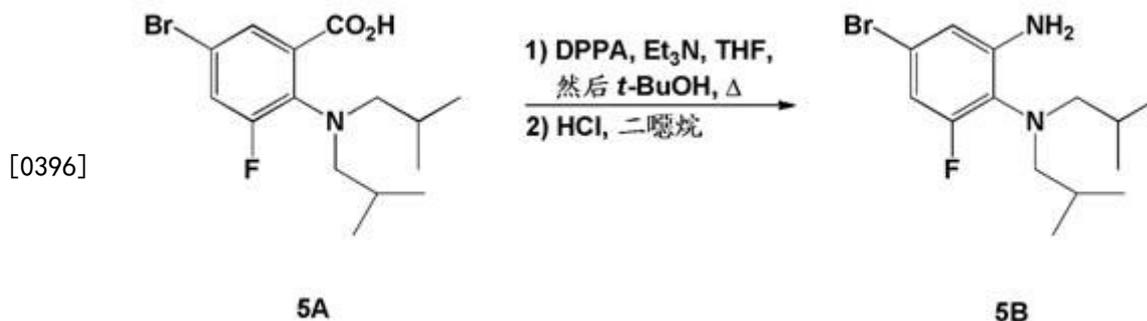


[0392] 5A. 5-溴-2-(二异丁基胺)-3-氟苯甲酸



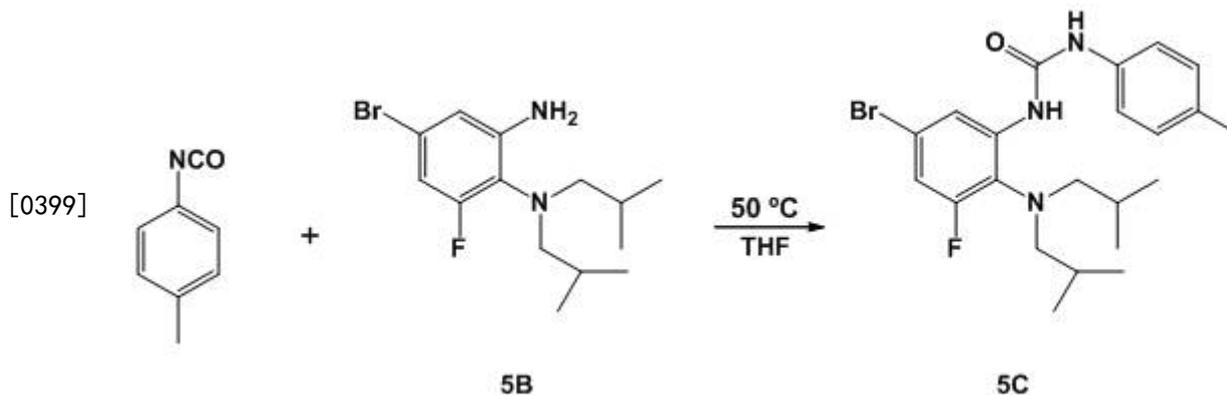
[0394] 5-溴-2,3-二氟苯甲酸(0.75g,3.16mmol)/NMP(体积:0.4mL)溶液用二异丁基胺(1.636g,12.66mmol)处理并加热至145 °C达17h。硅胶色谱(用EtOAc-己烷-1%HOAc梯度洗脱)得到0.22g(20%) 5-溴-2-(二异丁基胺)-3-氟苯甲酸,为浅白色固体加上一些混合流分。对混合流分进行浓缩和硅胶色谱,得到另外0.3g物质。MS(ES): $m/z=348[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-*d*₆) δ ppm14.51(br.s,1H);7.69(dd,1H, $J=11.9, 2.4$ Hz);7.61(br.s,1H);2.88(d,4H, $J=6.6$ Hz);1.65-1.77(m,2H);0.82(d,12H, $J=6.6$ Hz)。

[0395] 5B. 4-溴-6-氟-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺



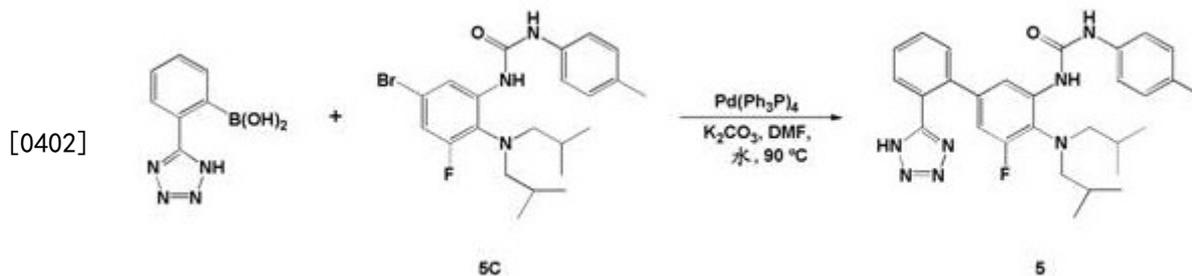
[0397] 5-溴-2-(二异丁基氨基)-3-氟苯甲酸(5A)(0.3g,0.87mmol)和三乙基胺(0.145mL,1.04mmol)/THF(体积:5mL)溶液用叠氮磷酸二苯酯(0.26g,0.95mmol)处理并在RT搅拌30min。然后溶液用叔丁醇(2.5mL,26mmol)处理和加热至回流。将反应在65 °C搅拌过夜,然后冷却,用乙醚稀释,和用水性HOAc然后用水性碳酸氢钠洗涤。有机相经干燥,汽提,和重溶于4mL 4M HCl/二噁烷。将所得溶液在RT搅拌1.5h然后浓缩,得到油状物。LCMS指示剩余一些氨基甲酸叔丁酯,因此将油状物溶于4mL HCl/二噁烷和在RT搅拌3h。在减压下将反应浓缩至近干。加入几滴甲醇,得到沉淀物,其经过滤,用30%乙醚-己烷清洗和空气-干燥,得到0.039g(14%) 4-溴-6-氟-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺,为无色固体。对母液进行制备型HPLC(Axia 30x100mm柱,MeOH-水-TFA梯度),得到另外0.04g物质。MS(ES): $m/z=319[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz,DMSO-*d*₆) δ ppm6.67(1H,dd, $J=2.2, 1.2$ Hz),6.50(1H,dd, $J=11.4, 2.2$ Hz),(NH₂,被宽水峰遮蔽);2.57-2.72(4H,m),1.53-1.63(2H,m),0.81-0.87(12H,m)。

[0398] 5C. 1-(5-溴-2-(二异丁基氨基)-3-氟苯基)-3-p-甲苯基脲



[0400] 4-溴-6-氟-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺 (5B) (0.065g, 0.205mmol) / THF (体积: 1mL) 溶液用1-异氰酸合-4-甲基苯 (0.038g, 0.287mmol) 处理和置于氮气下。将反应在50 °C 搅拌30min。加入另外0.04g p-甲苯基异氰酸酯, 和将反应在50 °C再搅拌2h。将反应冷却, 用0.03mL N,N-二甲基乙二胺处理, 和硅胶色谱 (用EtOAc-己烷梯度洗脱)。浓缩合适的流分, 得到0.85g (92%) 1-(5-溴-2-(二异丁基氨基)-3-氟苯基)-3-p-甲苯基脲, 为无色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.57 (s, 1H); 8.18-8.22 (m, 2H); 7.34 (d, 2H, J=8.6Hz); 7.10 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.07 (dd, 1H, J=11.4, 2.2Hz); 2.73-2.84 (br. m, 4H); 2.24 (s, 3H); 1.54-1.64 (m, 2H); 0.82 (d, 6H, J=6.6Hz)。MS (ES): m/z=452 [M+H]⁺。

[0401] 5. 1-(4-(二异丁基氨基)-5-氟-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲

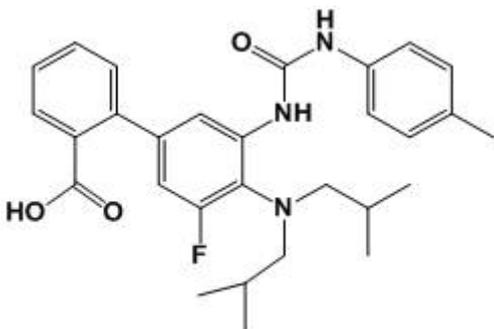


[0403] 向2-(1H-四唑-5-基)苯基硼酸 (0.025g, 0.133mmol) 和1-(5-溴-2-(二异丁基氨基)-3-氟苯基)-3-p-甲苯基脲 (5C) (0.03g, 0.067mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (7.70mg, 6.66μmol) / 脱气DMF (体积: 1mL) 混合物中加入水性碳酸钾 (0.222mL, 0.333mmol)。将混合物置于氮气下和在90 °C加热1h。将反应冷却, 用冰HOAc使pH变至4, 过滤, 和通过制备型HPLC纯化 (Axia30x100mm柱, MeOH-水-TFA梯度)。浓缩合适的流分, 得到0.027g (79%) 1-(4-(二异丁基氨基)-5-氟-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲, 为白色粉末。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.47 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.82 (d, 1H, J=1.5Hz); 7.57-7.73 (m, 4H); 7.34 (d, 2H, J=8.4Hz); 7.11 (d, 2H, J=8.1Hz); 6.44 (dd, 1H, J=12.8, 2.0Hz); 2.81 (d, 4H, J=5.7); 2.26 (s, 3H); 1.60-1.70 (m, 2H); 0.86 (d, 12H, J=6.6Hz)。MS (ES): m/z=516 [M+H]⁺。

[0404] 实施例6

[0405] 4'-(二异丁基氨基)-3'-氟-5'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸

[0406]

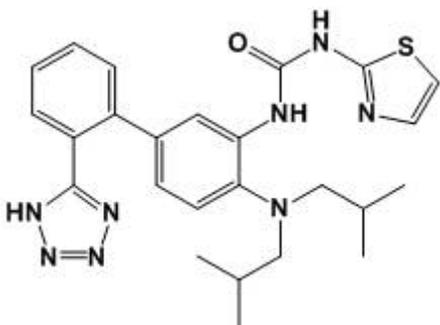


[0407] 通过用于将5C转化为5的程序,自5C和2-羧基苯基硼酸制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=492[M+H]^+$. HPLCT_r: 13.02^d.

[0408] 实施例7

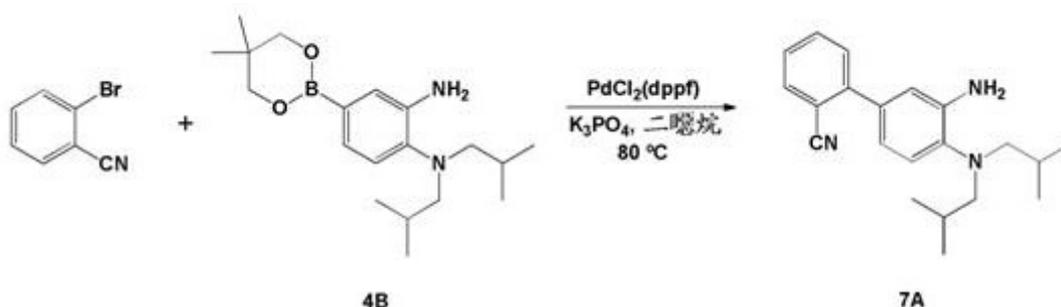
[0409] 4'-(2-叔丁基苯氧基)-4-乙氧基-3'-(3-p-甲基氨基)联苯基-3-甲酸

[0410]



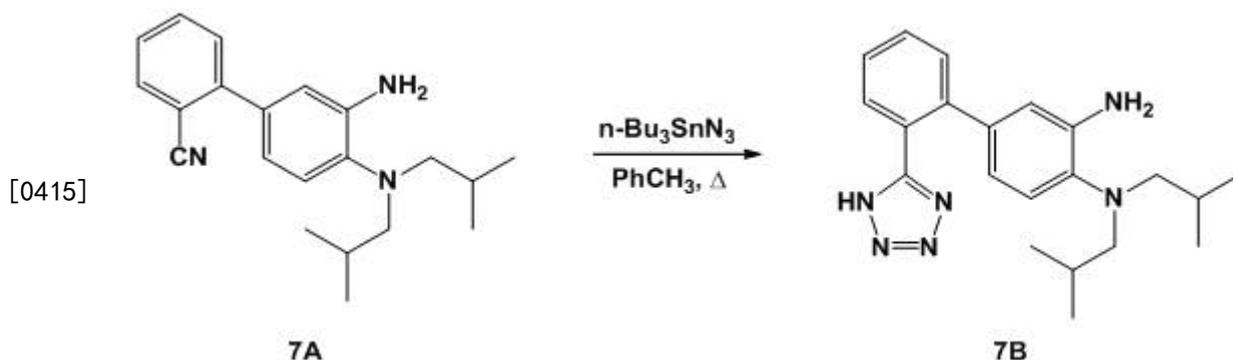
[0411] 7A. 3'-氨基-4'-(二异丁基氨基)联苯基-2-甲腈

[0412]



[0413] 将4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺(4B) (356mg, 1.07mmol)、2-溴苄腈(150mg, 0.824mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(67.3mg, 0.082mmol)和三碱式磷酸钾(1.24mL, 2.48mmol)加入2 dram小瓶和抽空和填充氩气3x。将混合物在80 °C加热3h。加入另外的0.05eq. PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物和75mg溴苄腈并且继续加热3h。将反应冷却至rt和通过ISCO Companion纯化(EtOAc/己烷梯度),得到3'-氨基-4'-(二异丁基氨基)联苯基-2-甲腈(289mg, >定量收率),为黄色胶状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.76 (dd, 1H, J=7.0, 1.1Hz); 7.63 (td, 1H, J=7.6, 1.3Hz); 7.53 (dd, 1H, J=7.7, 0.9Hz); 7.41 (td, 1H, J=7.5, 1.1Hz); 7.18 (d, 1H, J=8.6Hz); 6.92-6.97 (m, 2H); 4.2-4.3 (br. s, 2H); 2.69 (d, 4H, J=7.3Hz); 1.79-1.91 (m, 2H); 0.96 (d, 12H, J=6.8Hz). MS (ES) : $m/z=322[M+H]^+$.

[0414] 7B: N4,N4-二异丁基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺



[0416] 将3'-氨基-4'-(二异丁基氨基)联苯基-2-甲腈(7A)(148mg,0.460mmol)和叠氮三丁基锡(0.883mL,3.22mmol)/甲苯(体积:3mL)溶液在110 °C加热5h。将反应冷却至rt和通过ISCO Companion纯化(含1%AcOH的EtOAc/己烷梯度)。得到N4,N4-二异丁基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺(163mg,97%收率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm(所有谱线都有点宽)7.96(d,1H,J=7.5Hz);7.53-7.64(m,2H);7.47(d,1H,J=7.3Hz);7.08(d,1H,J=7.3Hz);7.00(s,1H);6.65(d,1H,J=7.7Hz);2.98-3.10(br.d,4H,偶联未解析);1.88-1.98(m,2H);0.91(d,12H,J=6.6Hz)。MS(ES):*m/z*=365[M+H]⁺。

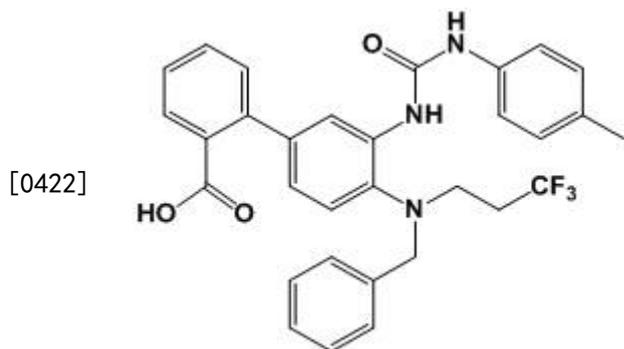
[0417] 7. 1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(噻唑-2-基)脲



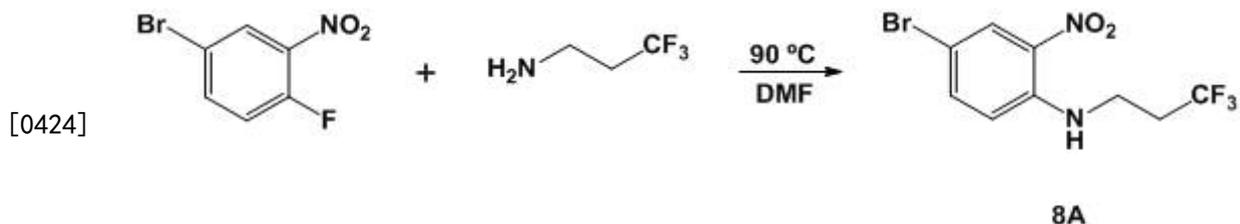
[0419] 将N4,N4-二异丁基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺(7B)(20mg,0.055mmol)溶于DCM(1mL),和加入Et₃N(0.038mL,0.274mmol)和4-硝基苯基氯甲酸酯(13mg,0.066mmol)。将反应在rt搅拌1h,加入另外的5eq. Et₃N和1.2 eq. 4-硝基苯基氯甲酸酯,并将反应搅拌过夜。将反应用DCM稀释和用0.1M HCl然后盐水洗涤。有机相经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将黄色残余物溶于DMF(1.000mL),和加入Et₃N(0.038mL,0.274mmol)和噻唑-2-胺(8.2mg,0.082mmol)。将反应在RT搅拌3h,然后通过制备型HPLC纯化(C18 PHENOMENEX® Luna S5 ODS 21x100mm,10mM NH₄OAc,MeOH-H₂O梯度)。浓缩合适的流分,得到1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(噻唑-2-基)脲(8.4mg,31%收率)为浅白色固体。MS(ES):*m/z*=491[M+H]⁺。HPLC_{T_r}:2.23°。

[0420] 实施例8

[0421] 4'-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

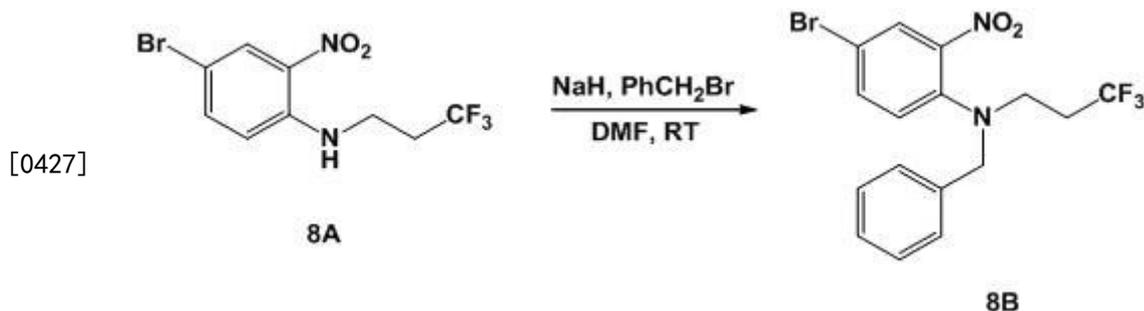


[0423] 8A. 4-溴-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺



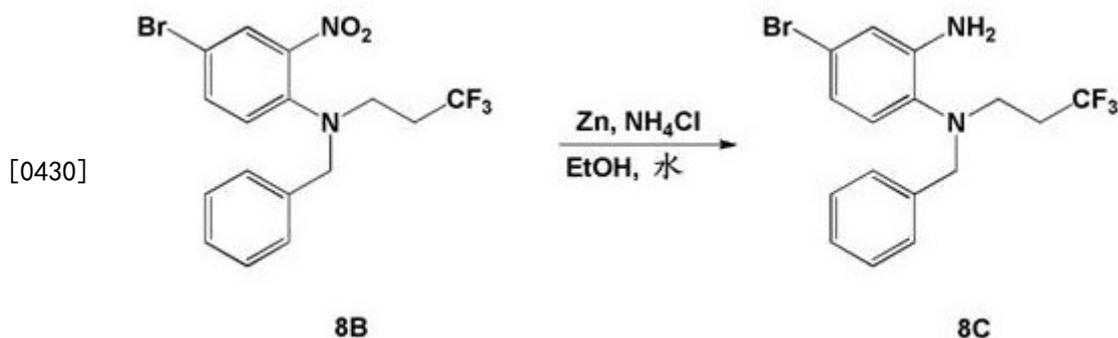
[0425] 向4-溴-1-氟-2-硝基苯 (0.440g, 2mmol) /DMF (1mL) 溶液加入Hunig's碱,接着加入3,3,3-三氟丙-1-胺, HCl (0.419g, 2.80mmol)。将溶液在90 °C搅拌1h然后冷却和倾入40ml水。快速搅拌混合物同时将用冰HOAc pH调节至~5。产物沉淀和过滤,用水清洗,和空气-干燥,得到4-溴-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺 (0.6g, 91%收率),为橙色粉末。波谱与所提出的硝基苯胺一致,纯度>95%。MS (ES) : $m/z=313 [M+H]^+$, HPLC_T:2.14^p。

[0426] 8B. N-苄基-4-溴-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺



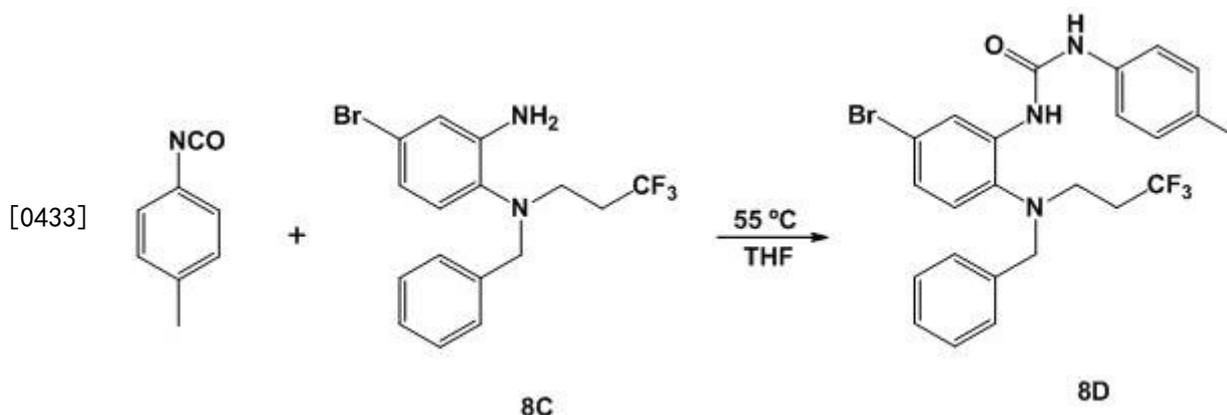
[0428] 向4-溴-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺 (8A) (0.1g, 0.319mmol) /DMF (2mL) 溶液加入氢化钠 (0.038g, 0.958mmol)。将混合物在RT搅拌2min,然后用(溴甲基)苯 (0.057mL, 0.479mmol) 处理。将反应在RT搅拌1h,然后用水性HOAc淬灭。该混合物用乙醚萃取,和有机提取物经干燥,汽提和通过ISCO色谱纯化(用EtOAc-己烷梯度洗脱),得到N-苄基-4-溴-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺 (0.11g, 81%收率)为橙色油状物,纯度>95%。MS (ES) : $m/z=405 [M+H]^+$, HPLC_T:2.71^q。

[0429] 8C. N1-苄基-4-溴-N1-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺



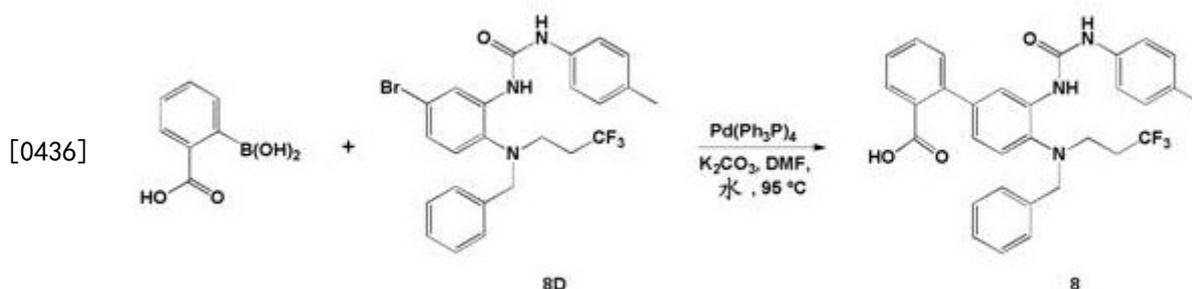
[0431] 向N-苄基-4-溴-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺(8B)(0.1g,0.248mmol)/乙醇(6mL)溶液加入1mL水接着加入氯化铵(0.199g,3.72mmol)。将混合物在RT搅拌10min,然后用锌(0.243g,3.72mmol)处理。将该混合物在RT搅拌30min,用二氯甲烷稀释和过滤。滤液用水洗涤,干燥,和汽提,得到N1-苄基-4-溴-N1-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺(8C)(0.09g,92%收率),为琥珀色油状物。波谱与所提出的苯胺一致,纯度~95%。MS(ES): $m/z=373[M+H]^+$,HPLC_{T_r}:4.53¹。

[0432] 8D. 1-(2-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-5-溴苯基)-3-(p-甲苯基)脲



[0434] 向N1-苄基-4-溴-N1-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺(8C)(0.086g,0.23mmol)/THF(1mL)溶液加入1-异氰酸合-4-甲基苯(0.040g,0.299mmol)。将溶液在55 °C搅拌1h然后冷却至rt,用0.02mL N,N-二甲基乙二胺处理,和通过ISCO色谱纯化(用EtOAc-己烷梯度洗脱),得到0.1g(86%) 1-(2-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-5-溴苯基)-3-(p-甲苯基)脲,为白色粉末。MS(ES): $m/z=508[M+H]^+$,HPLC_{T_r}:2.79^a。

[0435] 8. 4'-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

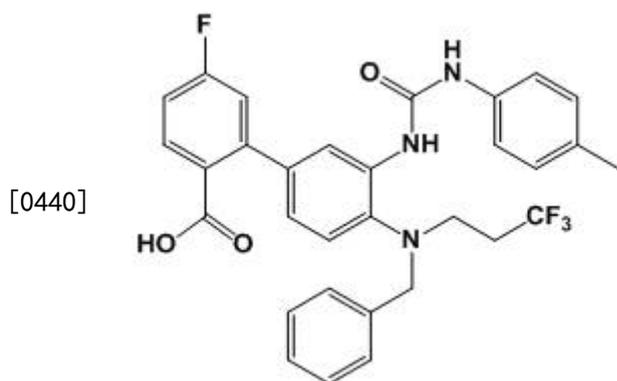


[0437] 向2-二羟硼基苯甲酸(0.016g,0.099mmol)和1-(2-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-5-溴苯基)-3-(p-甲苯基)脲(8D)(0.086g,0.23mmol)溶液加入1-异氰酸合-4-甲基苯(0.040g,0.299mmol)。将溶液在55 °C搅拌1h然后冷却至rt,用0.02mL N,N-二甲基乙二胺处理,和通过ISCO色谱纯化(用EtOAc-己烷梯度洗脱),得到0.1g(86%) 1-(2-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-5-溴苯基)-3-(p-甲苯基)脲,为白色粉末。MS(ES): $m/z=508[M+H]^+$,HPLC_{T_r}:2.79^a。

基)-5-溴苯基)-3-(p-甲苯基)脲(8D)(0.025g,0.049mmol)和四(三苯基膦)钼(0)(5.71mg,4.94 μ mol)/脱气DMF(1mL)悬浮液加入水性碳酸钾(0.165mL,0.247mmol)。将混合物置于氮气下和在95℃加热3h。将反应冷却至60℃,用冰HOAc使pH变至4,过滤,和通过制备型LC/MS纯化,用以下条件:柱:Waters XBridge C18,19x150mm,5- μ m颗粒;保护柱:Waters XBridge C18,19x10mm,5- μ m颗粒;流动相A:含10mM乙酸铵的5:95乙腈:水;流动相B:含10mM乙酸铵的95:5乙腈:水;梯度:15-100%B经15分钟,然后5分钟保持在100%B;流速:20mL/min。合并包含所需产物的流分和通过离心蒸发干燥,得到4'-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(0.015g,52.7%收率)。MS(ES): m/z =548[M+H]⁺,HPLC_T:4.72¹。

[0438] 实施例9

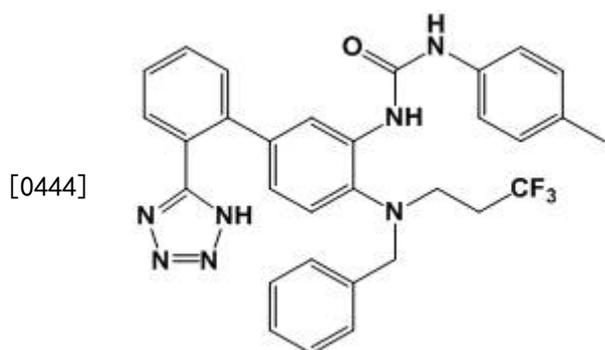
[0439] 4'-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-5-氟-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[0441] 向8D(0.025g,0.049mmol)和2-二羟硼基-4-氟苯甲酸(0.018g,0.099mmol)和四(三苯基膦)钼(0)(5.71mg,4.94 μ mol)/脱气DMF(1mL)悬浮液加入水性碳酸钾(0.165mL,0.247mmol)。将混合物置于氮气下和在95℃加热3h。将反应冷却至60℃,用冰HOAc使pH变至4,过滤,和通过制备型HPLC纯化(Axia Luna 30 x 100 mm柱,MeOH-水-TFA梯度)。浓缩合适的流分,得到0.014g(50%)4'-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-5-氟-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸。MS(ES): m/z =566[M+H]⁺,HPLC_T:4.86¹。

[0442] 实施例10

[0443] 1-(4-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲

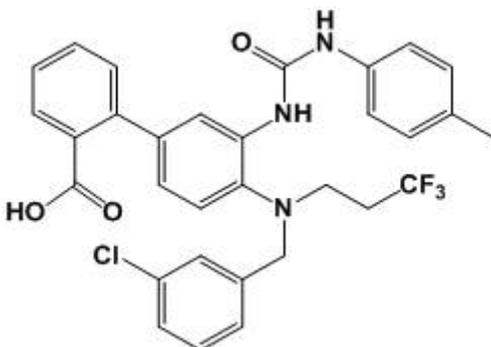


[0445] 自8D和2-四唑基苯基硼酸,通过用于将8D转化为8的程序制备标题化合物。MS(ES): m/z =572[M+H]⁺,HPLC_T:2.64¹。

[0446] 实施例11

[0447] 4'-((3-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[0448]



[0449] 11A. 4-溴-N-(3-氯苄基)-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺

[0450] 自8A和3-氯苄基溴,通过用于将8A转化为8B的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=439$ [M+H]⁺, HPLCT_r: 4.95¹。

[0451] 11B. 4-溴-N1-(3-氯苄基)-N1-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺

[0452] 自11A,通过用于将8B转化为8C的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=409$ [M+H]⁺, HPLCT_r: 4.74¹。

[0453] 11C. 1-(5-溴-2-((3-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)苯基)-3-(p-甲苯基)脲

[0454] 自11B,通过用于将8C转化为8D的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=542$ [M+H]⁺, HPLCT_r: 2.84^q。

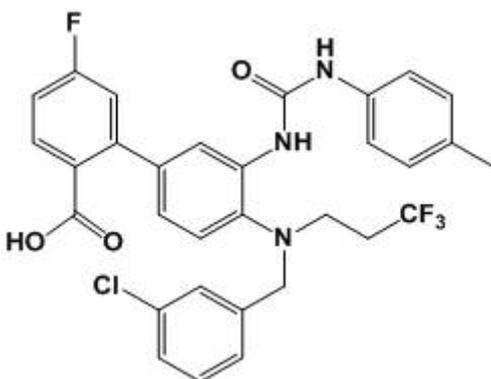
[0455] 11. 4'-((3-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[0456] 自11C,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=582$ [M+H]⁺, HPLCT_r: 4.83¹。

[0457] 实施例12

[0458] 4'-((3-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-5-氟-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[0459]

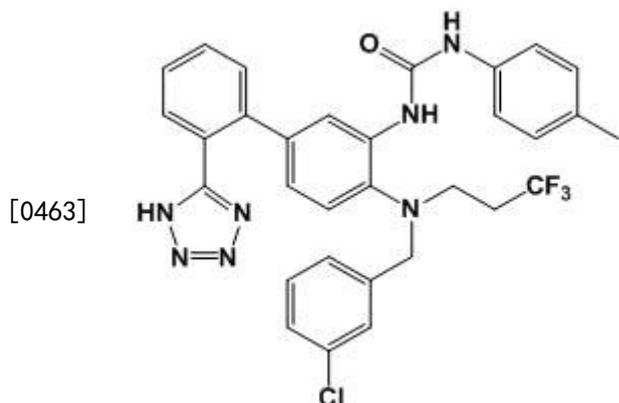


[0460] 自11C和2-羧基-5-氟苯基硼酸,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=600$ [M+H]⁺, HPLCT_r: 4.94¹。

[0461] 实施例13

[0462] 1-(4-((3-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

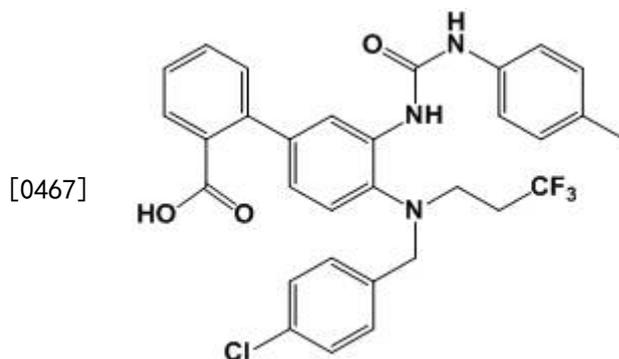
基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲



[0464] 自11C和2-四唑基苯基硼酸,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=606[M+H]^+$,HPLC_T:4.81¹。

[0465] 实施例14

[0466] 4'-((4-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[0468] 14A. 4-溴-N-(4-氯苄基)-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺

[0469] 自8A和4-氯苄基溴,通过用于将8A转化为8B的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=439[M+H]^+$,HPLC_T:4.99¹。

[0470] 14B. 4-溴-N1-(4-氯苄基)-N1-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺

[0471] 自14A,通过用于将8B转化为8C的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=409[M+H]^+$,HPLC_T:4.77¹。

[0472] 14C. 1-(5-溴-2-((4-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)苯基)-3-(p-甲苯基)脲

[0473] 自14B,通过用于将8C转化为8D的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=542[M+H]^+$,HPLC_T:5.11¹。

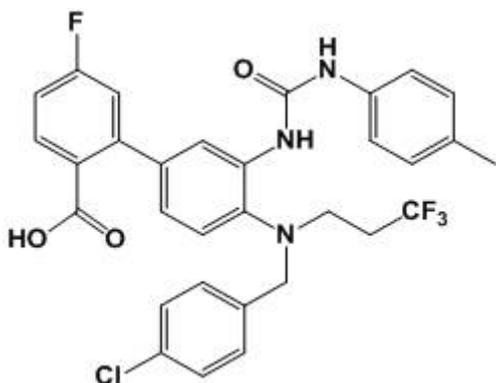
[0474] 14. 4'-((4-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[0475] 自14C,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=582[M+H]^+$,HPLC_T:4.87¹。

[0476] 实施例15

[0477] 4'-((4-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-5-氟-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[0478]

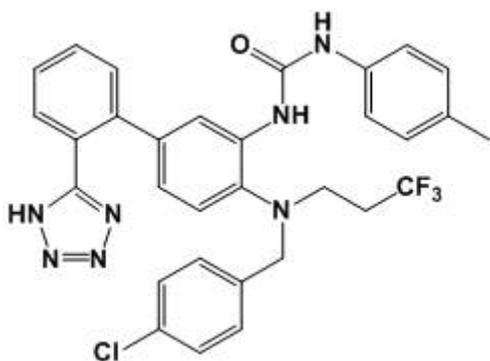


[0479] 自14C和2-羧基-5-氟苯基硼酸,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=600[M+H]^+$, HPLCT_r:4.97¹。

[0480] 实施例16

[0481] 1-(4-((4-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲

[0482]

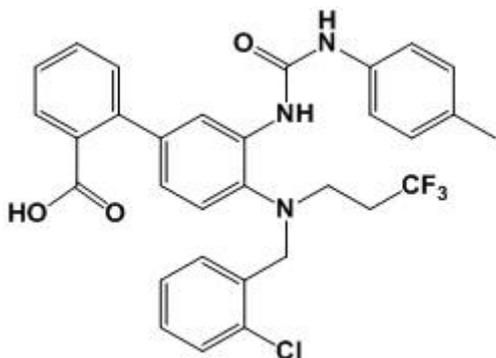


[0483] 自14C和2-四唑基苯基硼酸,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=606[M+H]^+$, HPLCT_r:2.98^r。

[0484] 实施例17

[0485] 4'-((2-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-3'-((3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基])-2-甲酸

[0486]



[0487] 17A. 4-溴-N-(2-氯苄基)-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺

[0488] 自8A和2-氯苄基溴,通过用于将8A转化为8B的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=439[M+H]^+$, HPLCT_r:4.94¹。

[0489] 17B. 4-溴-N1-(2-氯苄基)-N1-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺

[0490] 自17A,通过用于将8B转化为8C的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=409[M+$

H]⁺, HPLCT_r: 4.78¹。

[0491] 17C. 1-(5-溴-2-((2-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)苯基)-3-(p-甲苯基)脲

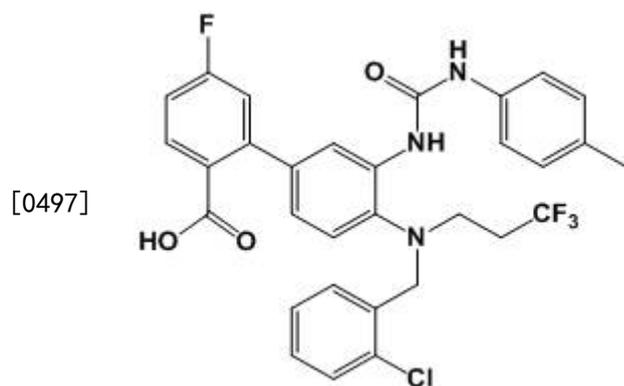
[0492] 自14B,通过用于将8C转化为8D的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=542$ [M+H]⁺, HPLCT_r: 3.19^r。

[0493] 17. 4'-((2-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[0494] 自17C,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=582$ [M+H]⁺, HPLCT_r: 4.85¹。

[0495] 实施例18

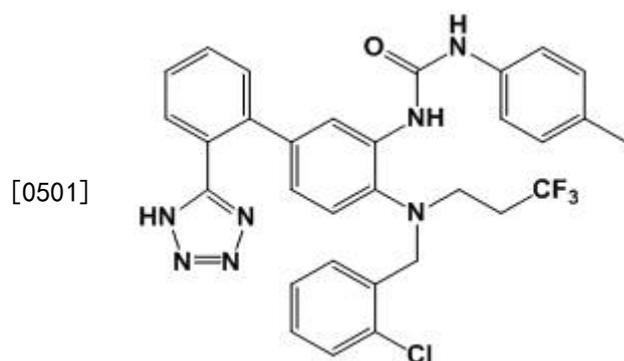
[0496] 4'-((2-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-5-氟-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[0498] 自17C和2-羧基-5-氟苯基硼酸,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=600$ [M+H]⁺, HPLCT_r: 3.04^r。

[0499] 实施例19

[0500] 1-(4-((2-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲

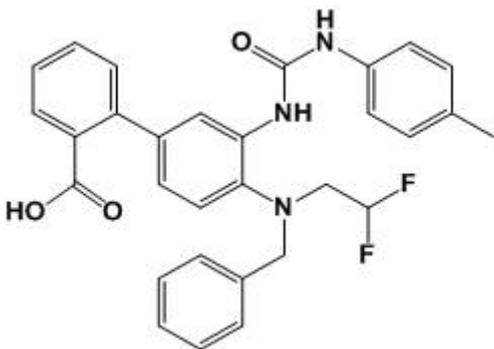


[0502] 自17C和2-四唑基苯基硼酸,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=606$ [M+H]⁺, HPLCT_r: 4.81¹。

[0503] 实施例20

[0504] 4'-((苄基)(2,2-二氟乙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[0505]



[0506] 20A. 4-溴-N-(4-氯苄基)-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺

[0507] 自硝基中间体iiiik和苄基溴,通过用于将8A转化为8B的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=371 [M+H]^+$, HPLCT_r:2.58^q。

[0508] 20B. N1-苄基-4-溴-N1-(2,2-二氟乙基)苯-1,2-二胺

[0509] 自20A,通过用于将8B转化为8C的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=343 [M+H]^+$, HPLCT_r:4.15^l。

[0510] 20C. 1-(2-(苄基(2,2-二氟乙基)氨基)-5-溴苯基)-3-(p-甲苯基)脲

[0511] 自20B,通过用于将8C转化为8D的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=476 [M+H]^+$, HPLCT_r:2.68^q。

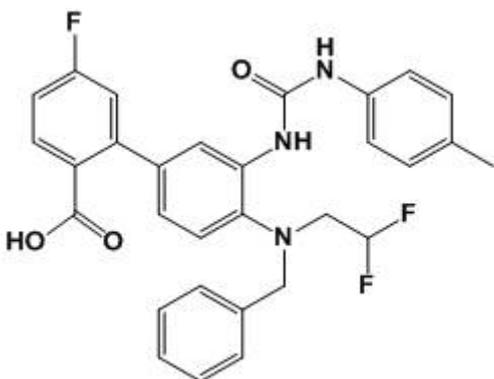
[0512] 20. 4'-(苄基(2,2-二氟乙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[0513] 自20C,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=516 [M+H]^+$, HPLCT_r:2.11^k。

[0514] 实施例21

[0515] 4'-(苄基(2,2-二氟乙基)氨基)-5-氟-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

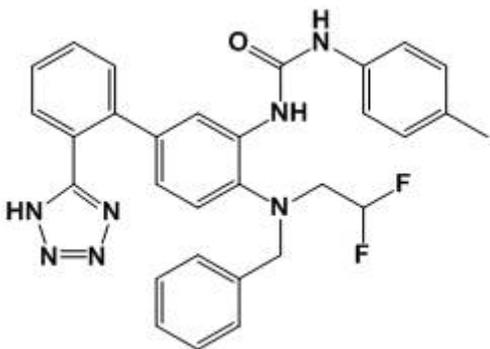
[0516]

[0517] 自20C和2-羧基-5-氟苯基硼酸,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=534 [M+H]^+$, HPLCT_r:2.16^k。

[0518] 实施例22

[0519] 1-(4-(苄基(2,2-二氟乙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲

[0520]

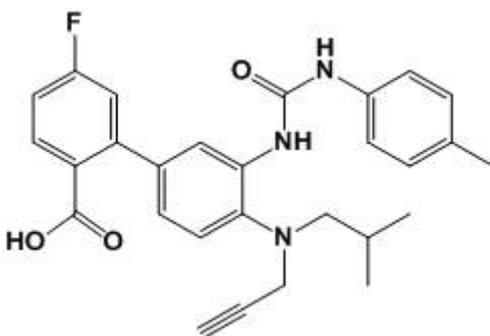


[0521] 自20C和2-四唑基苯基硼酸,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。
MS (ES) : $m/z=540$ [M+H]⁺, HPLC_{T_r}:2.07^k。

[0522] 实施例23

[0523] 5-氟-4'-((异丁基(丙-2-炔-1-基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基])-2-甲酸

[0524]



[0525] 23A. 4-溴-N-异丁基-2-硝基-N-(丙-2-炔-1-基)苯胺

[0526] 自硝基中间体iiiias和溴丙炔,通过用于将8A转化为8B的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=313$ [M+H]⁺, HPLC_{T_r}:4.61^l。

[0527] 23B. 4-溴-N1-异丁基-N1-(丙-2-炔-1-基)苯-1,2-二胺

[0528] 自23A,通过用于将8B转化为8C的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z = 283$ [M+H]⁺, HPLC _{T_r}:213^p。

[0529] 23C. 1-(5-溴-2-((异丁基(丙-2-炔-1-基)氨基)苯基)-3-(p-甲苯基)脲

[0530] 自23B,通过用于将8C转化为8D的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z = 416$ [M+H]⁺, HPLC _{T_r}:2.76^q。

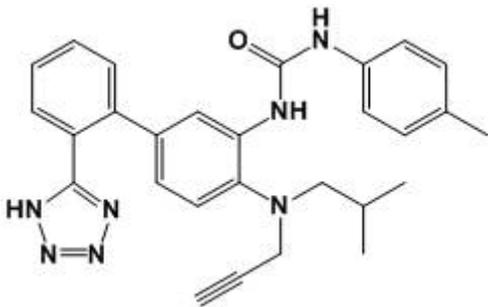
[0531] 23. 5-氟-4'-((异丁基(丙-2-炔-1-基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基])-2-甲酸

[0532] 自23C和2-羧基-5-氟苯基硼酸,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z = 474$ [M+H]⁺, HPLC_{T_r}:2.66^q。

[0533] 实施例24

[0534] 1-(4-((异丁基(丙-2-炔-1-基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基])-3-(p-甲苯基)脲

[0535]

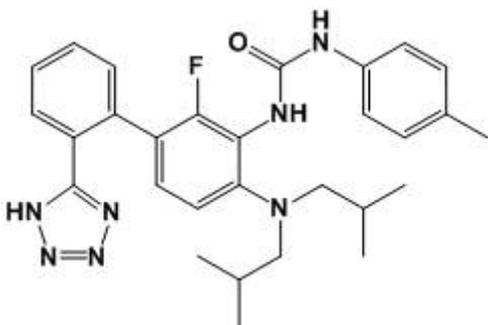


[0536] 自23C和2-四唑基苯基硼酸,通过用于将8D转化为8的通用程序制备标题化合物。
MS (ES) : $m/z = 480 [M+H]^+$, HPLC_{T_r}:2.55^a。

[0537] 实施例25

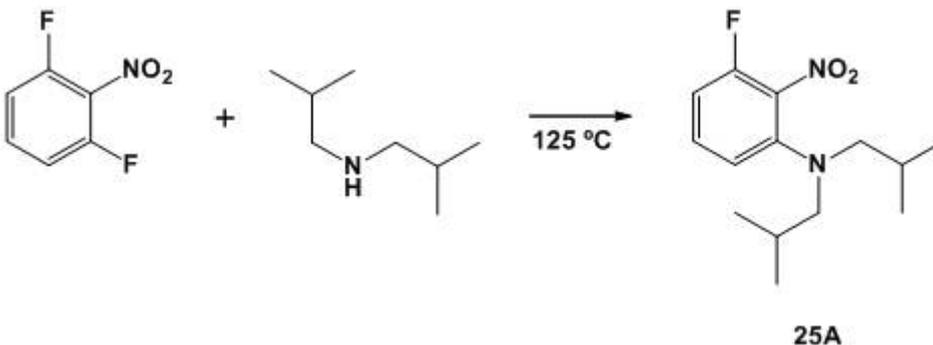
[0538] 1-(4-(二异丁基氨基)-2-氟-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲基苯基)脲

[0539]



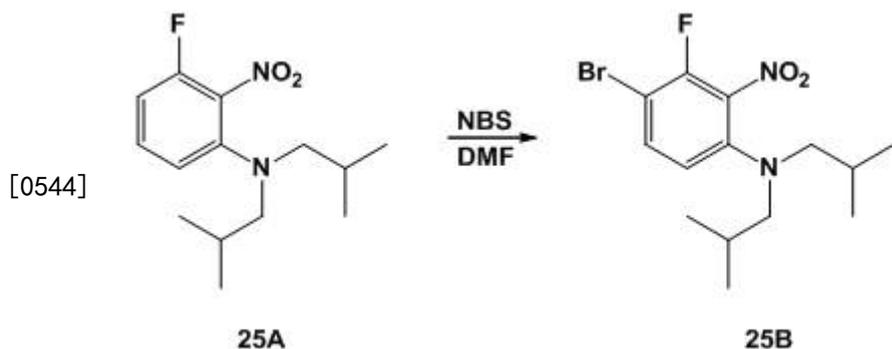
[0540] 25A. 3-氟-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺

[0541]



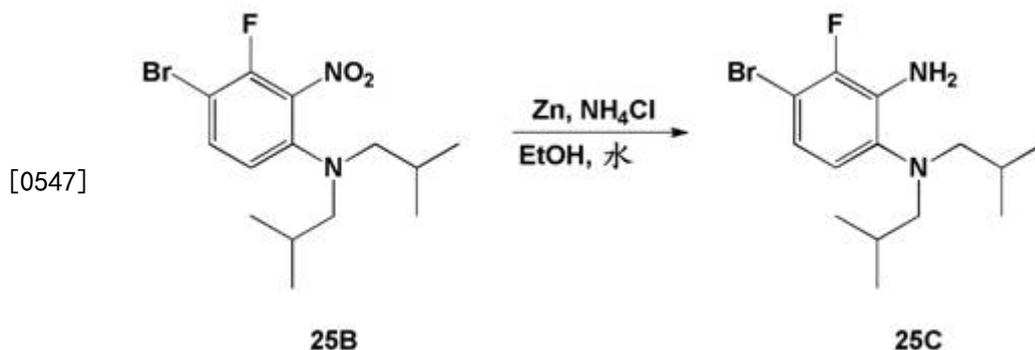
[0542] 向1,3-二氟-2-硝基苯(0.955g,6mmol)/NMP(2mL)搅拌溶液加入Hunig's碱(1.153mL,6.60mmol)接着加入二异丁基胺(0.775g,6.00mmol)。将溶液在100 °C搅拌30min,此后仍呈浅黄色,TLC显示小的新点。使温度升至125 °C,再持续搅拌2h,和在110 °C过夜。LCMS显示~10%SM和基本上无双-加合物;再加入0.1mL二异丁基胺,和将反应在125 °C再搅拌1h。将反应冷却和倾入水性HOAc。该混合物用1:1乙醚-庚烷萃取,和有机提取物用饱和水性碳酸氢钠洗涤,干燥,和汽提,得到3-氟-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺(1.5g,89%收率),为深色油状物。MS (ES) : $m/z=269 [M+H]^+$.HPLC_{T_r}:4.83¹。

[0543] 25B. 4-溴-3-氟-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺



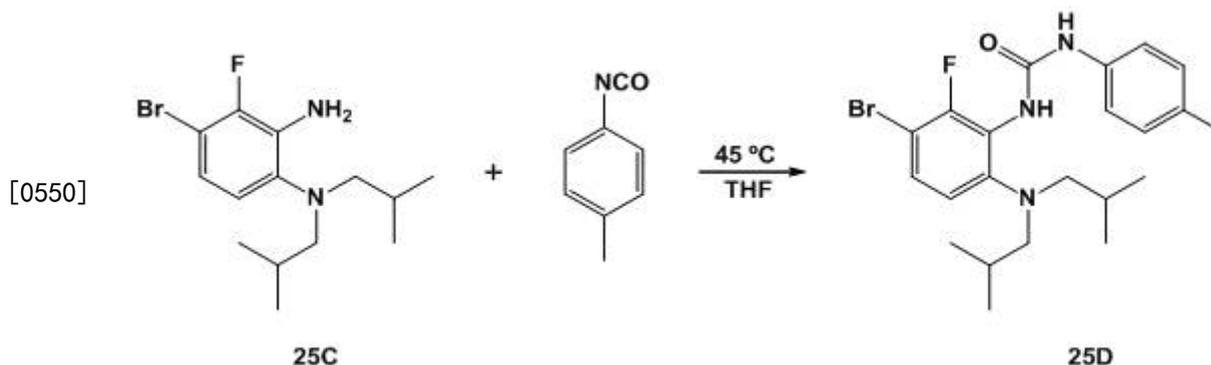
[0545] 向搅拌、冷却的(0 °C) 3-氟-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺(25A)(0.268g,1mmol)/DMF(3mL)溶液加入N-溴琥珀酰亚胺(0.178g,1.000mmol)。将该溶液温热至rt,再搅拌15min,并进行TLC。大部分UV+物质是比剩余的~10-20%SM略微更高Rf(~0.7/10%乙醚-己烷)下的新点。板下面进一步存在小得多的点。加入另外的30mg NBS,和将再反应搅拌30min,然后部分浓缩。快速色谱(用乙醚-己烷梯度洗脱)得到4-溴-3-氟-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺(0.32g,88%收率),为橙色油状物。MS(ES): $m/z=349[M+H]^+$.HPLC_T:2.89^q。

[0546] 25C. 4-溴-3-氟-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺



[0548] 向4-溴-3-氟-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺(25B)(0.28g,0.806mmol)/乙醇(8mL)溶液加入2mL水,接着加入氯化铵(0.259g,4.84mmol)。将所得混合物在RT搅拌5min,然后用锌(0.316g,4.84mmol)处理。将混合物剧烈搅拌30min。然后用二氯甲烷稀释和过滤。滤液用水洗涤,干燥,和汽提,得到4-溴-3-氟-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺(0.25g,98%收率),为褐色油状物。波谱与所提出的苯胺在所述的纯度水平下一致。MS(ES): $m/z=319[M+H]^+$.HPLC_T:5.10¹。

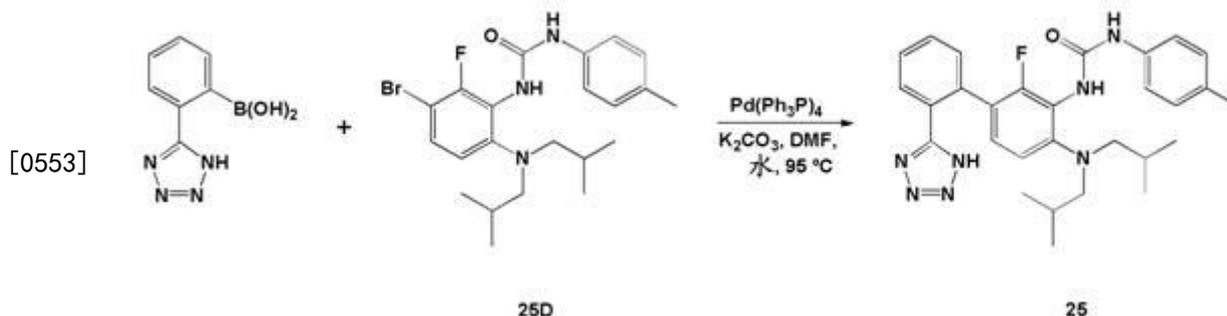
[0549] 25D. 1-(3-溴-6-(二异丁基氨基)-2-氟苯基)-3-(p-甲基苯基)脲



[0551] 将粗制的4-溴-3-氟-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺(0.254g,0.8mmol)溶液溶于

THF (1mL), 用1-异氰酸合-4-甲基苯 (0.138g, 1.040mmol) 处理, 和在45 °C 搅拌18h。将反应用0.04mL N,N-二甲基乙二胺淬灭和通过快速色谱纯化(用EtOAc-己烷梯度洗脱)。浓缩合适的流分, 得到1-(3-溴-6-(二异丁基氨基)-2-氟苯基)-3-(p-甲苯基) 脲 (0.16g, 40.0%收率), 为棕褐色固体。MS (ES) : $m/z=452 [M+H]^+$. HPLC_T: 2.74^d。

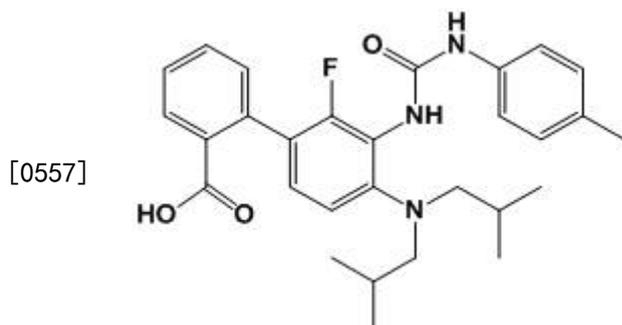
[0552] 25. 1-(3-溴-6-(二异丁基氨基)-2-氟苯基)-3-(p-甲苯基) 脲



[0554] (2-(1H-四唑-5-基) 苯基) 硼酸 (0.025g, 0.133mmol) 和1-(3-溴-6-(二异丁基氨基)-2-氟苯基)-3-(p-甲苯基) 脲 (25D) (0.03g, 0.067mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (7.70mg, 6.66 μ mol) / 脱气DMF悬浮液 (1.5mL) 用水性碳酸钾 (0.222mL, 0.333mmol) 处理。将反应在95 °C 加热2h, 然后冷却至RT和搅拌过夜。将反应用冰HOAc处理至pH3, 然后过滤和通过制备型HPLC纯化。(Axia Luna 30x100 mm柱, MeOH-水-TFA梯度)。浓缩合适的流分, 得到1-(4-(二异丁基氨基)-2-氟-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基) 脲 (0.006g, 16%收率), 为白色粉末。MS (ES) : $m/z=516 [M+H]^+$. HPLC_T: 12.61^d。

[0555] 实施例26

[0556] 4'-(二异丁基氨基)-2'-氟-3'-(3-(p-甲苯基) 脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

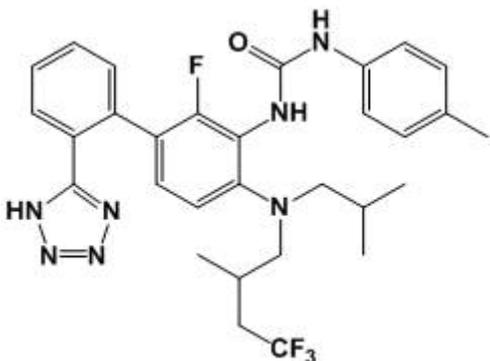


[0558] 标题化合物自25D和2-羧基苯基硼酸, 采用制备25的通用程序制备。MS (ES) : $m/z=492 [M+H]^+$, HPLC_T: 12.43^d。

[0559] 实施例27

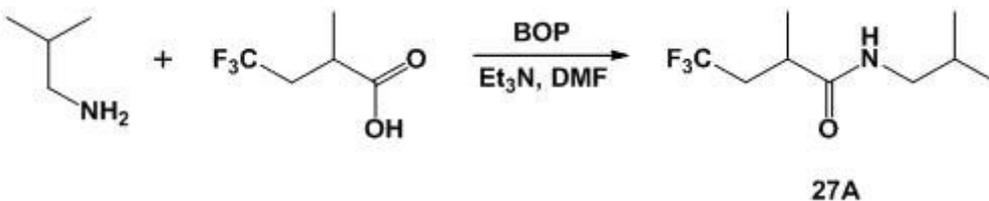
[0560] 1-(4-(异丁基(4,4,4-三氟-2-甲基丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基) 脲

[0561]



[0562] 27A. (+/-)-4,4,4-三氟-N-异丁基-2-甲基丁酰胺

[0563]



[0564] 将2-甲基丙-1-胺(0.285g, 3.90mmol)和4,4,4-三氟-2-甲基丁酸0.468g, 3mmol)/DMF(8mL)溶液用三乙基胺(0.544mL, 3.90mmol),接着用BOP(1.460g, 3.30mmol)处理。将溶液在RT搅拌18h,然后用乙醚稀释和用0.5M水性HCl然后用饱和水性碳酸氢钠洗涤。有机相经干燥和汽提,得到4,4,4-三氟-N-异丁基-2-甲基丁酰胺(0.6g, 90%收率),为蜡状白色固体。MS(ES): $m/z=212[M+H]^+$. HPLCT_r: 1.60^p。

[0565] 27B. (+/-)-4,4,4-三氟-N-异丁基-2-甲基丁-1-胺

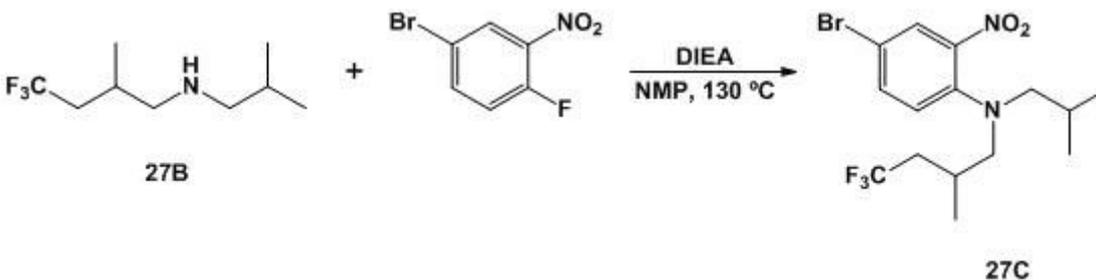
[0566]



[0567] 向氢化铝锂(7.50mL, 7.50mmol)/THF溶液加入4,4,4-三氟-N-异丁基-2-甲基丁酰胺(27A)(0.528g, 2.5mmol)。使悬浮液回流和搅拌达6h。将反应冷却和在RT搅拌过夜。将反应应用Fieser方法淬灭,和再用10mL THF和MgSO₄处理,然后在RT搅拌1h。反应经过滤和汽提,得到4,4,4-三氟-N-异丁基-2-甲基丁-1-胺,0.5四氢呋喃(0.57g, 93%收率),为无色油状物。MS(ES): $m/z=198[M+H]^+$. HPLCT_r: 1.27^p。

[0568] 27C. (+/-)-4-溴-N-异丁基-2-硝基-N-(4,4,4-三氟-2-甲基丁基)苯胺

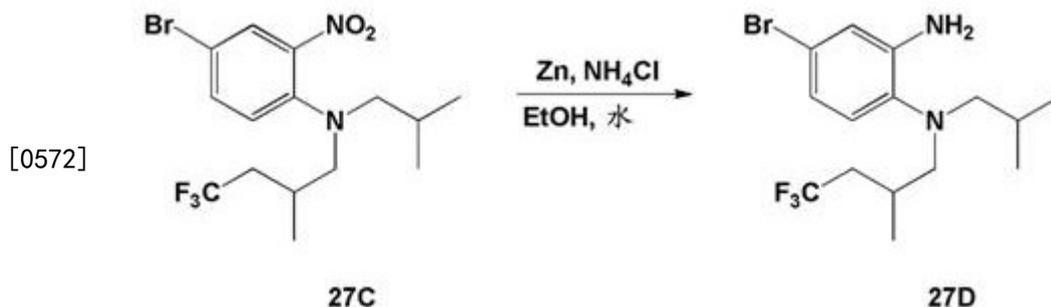
[0569]



[0570] 向4-溴-1-氟-2-硝基苯(0.220g, 1mmol)和4,4,4-三氟-N-异丁基-2-甲基丁-1-胺(27B), 0.5四氢呋喃(0.327g, 1.400mmol)/N-甲基-2-吡咯烷酮(0.3mL)溶液加入Hunig's碱(0.210mL, 1.200mmol)。将反应在130 °C搅拌18h。将反应冷却至rt,用乙醚稀释和用10%水

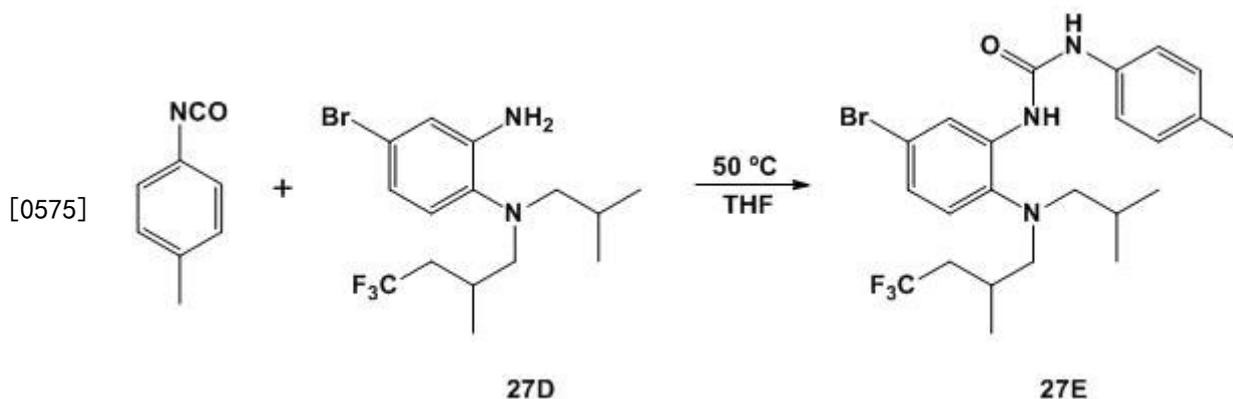
性HOAc然后用水性碳酸氢钠洗涤。有机相经干燥和汽提,得到4-溴-N-异丁基-2-硝基-N-(4,4,4-三氟-2-甲基丁基)苯胺(0.38g,86%收率),为深橙色油状物。MS(ES): $m/z=399[M+H]^+$ 。HPLC_{T_r}:5.05^l。

[0571] 27D. (+/-)-4-溴-N1-异丁基-N1-(4,4,4-三氟-2-甲基丁基)苯-1,2-二胺



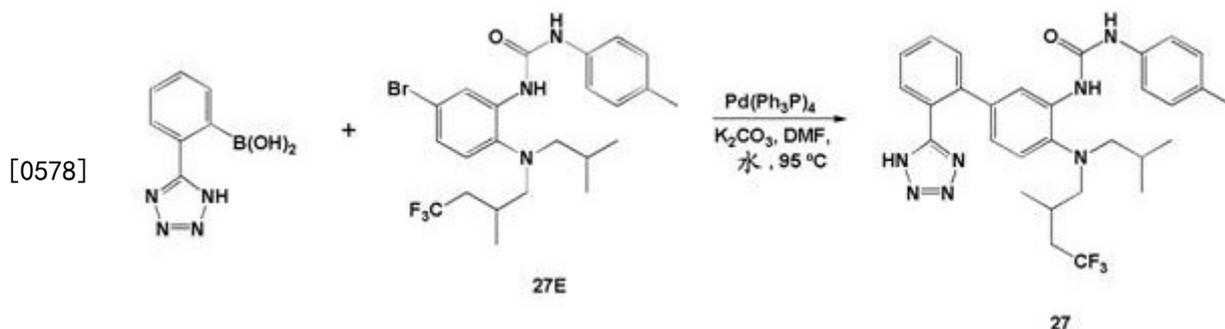
[0573] 标题化合物自27C,通过用于将8B转化为8C的程序制备。MS(ES): $m/z=369[M+H]^+$ 。HPLC_{T_r}:2.76^q。

[0574] 27E. 1-(5-溴-2-(异丁基(4,4,4-三氟-2-甲基丁基)氨基)苯基)-3-(p-甲苯基)脲



[0576] 标题化合物自27D,在50 °C通过用于将8C转化为8D的程序制备。MS(ES): $m/z=502[M+H]^+$ 。HPLC_{T_r}:3.25^r。

[0577] 27. 1-(4-(异丁基(4,4,4-三氟-2-甲基丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲



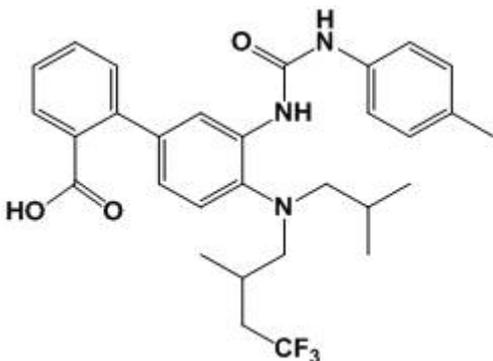
[0579] 标题化合物自27E,通过用于将8D转化为8的程序制备。MS(ES): $m/z=566[M+H]^+$ 。HPLC_{T_r}:2.70^q。

[0580] 实施例28

[0581] 4'-(异丁基(4,4,4-三氟-2-甲基丁基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联

苯基]-2-甲酸

[0582]

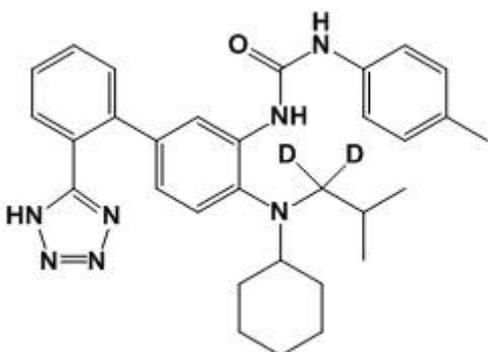


[0583] 标题化合物自27E和2-羧基苯基硼酸,通过用于将8D转化为8的程序制备。MS (ES) : $m/z=542 [M+H]^+$. HPLCT_r: 2.71^q。

[0584] 实施例29

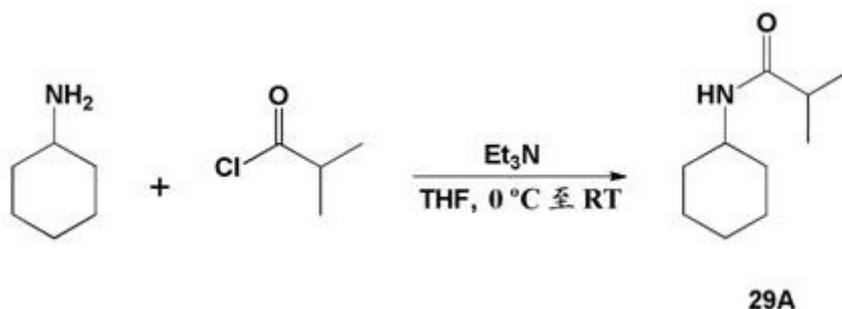
[0585] 1-(4-(环己基(1,1-二氘-2-甲基丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲基苯脲

[0586]



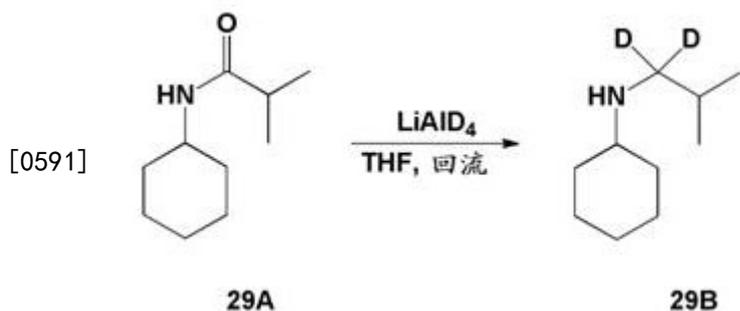
[0587] 29A. N-环己基异丁酰胺

[0588]



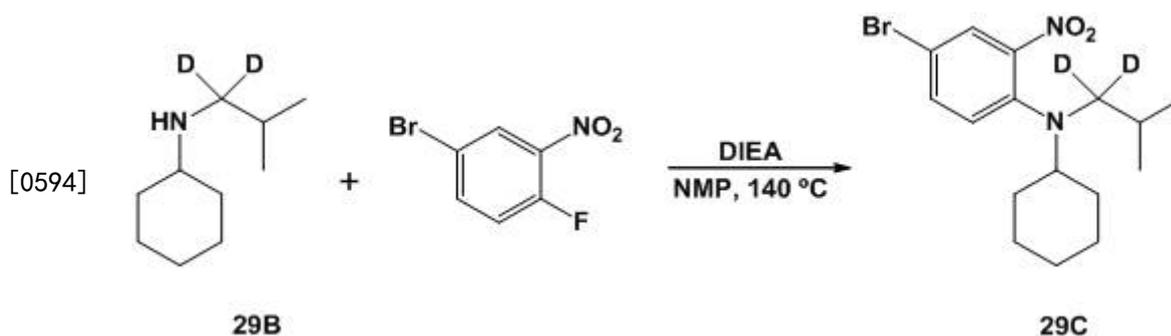
[0589] 向搅拌、冷却的(0 °C)环己胺(1.091g, 11.00mmol)和三乙基胺(1.214g, 12.00mmol)/THF(体积:10mL)溶液加入异丁酰基氯(1.066g, 10mmol)。将所得浆液搅拌30min,温热至rt,然后用1:1乙醚-己烷稀释。所得混合物用水性HCl然后用饱和水性碳酸氢钠洗涤,干燥和汽提,得到N-环己基异丁酰胺,为无色固体。MS (ES) : $m/z=170 [M+H]^+$. HPLCT_r: 2.61^l。

[0590] 29B. N-(1,1-二氘-2-甲基丙基)环己胺



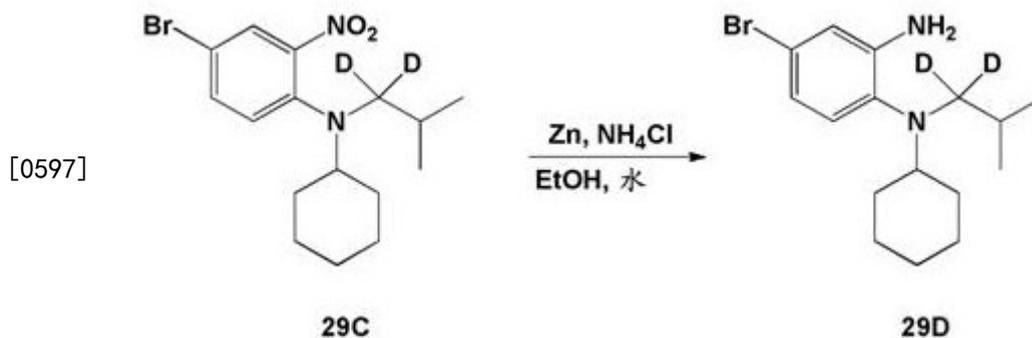
[0592] 标题化合物自29A和氘代氢化锂铝,通过用于将27A转化为27B的程序制备。MS (ES) : $m/z=158[M+H]^+$.HPLCT_r:1.56^p。

[0593] 29C. 4-溴-N-环己基-N-(1,1-二氘-2-甲基丙基)-2-硝基苯胺



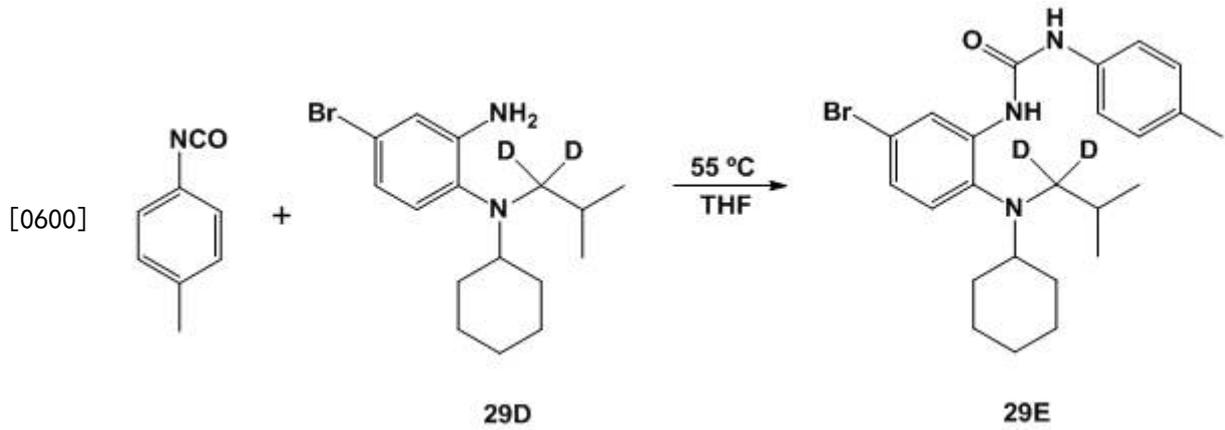
[0595] 标题化合物自29B在140℃,通过用于将27B转化为27C的程序制备。MS (ES) : $m/z=359[M+H]^+$.HPLCT_r:3.74^q。

[0596] 29D. 4-溴-N1-环己基-N1-(1,1-二氟-2-甲基丙基)苯-1,2-二胺



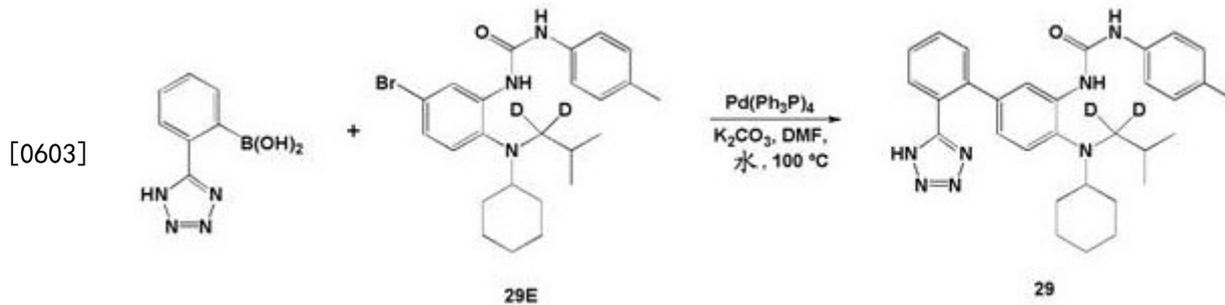
[0598] 标题化合物自29C,通过用于将8B转化为8C的程序制备。MS (ES) : $m/z=327[M+H]^+$.HPLCT_r:2.86^q。

[0599] 29E. 1-(5-溴-2-(环己基(1,1-二氘-2-甲基丙基)氨基)苯基)-3-p-甲基基脲



[0601] 标题化合物自29D,在55 °C,通过用于将8C转化为8D的程序制备。MS (ES) : m/z =462 [M+H]⁺.HPLCT_r:5.36¹。

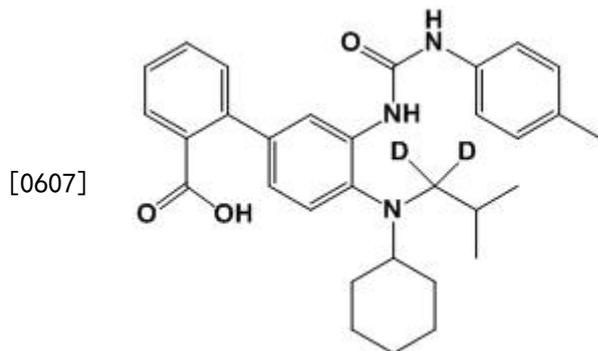
[0602] 29. 1-(4-(环己基(1,1-二氘-2-甲基丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲基脒



[0604] 标题化合物自29E,在100 °C,通过用于将8D转化为8的程序制备。MS (ES) : m/z =526 [M+H]⁺.HPLCT_r:13.01^d。

[0605] 实施例30

[0606] 4'-(环己基(1,1-二氘-2-甲基丙基)氨基)-3'-(3-p-甲基脒基)联苯基-2-甲酸

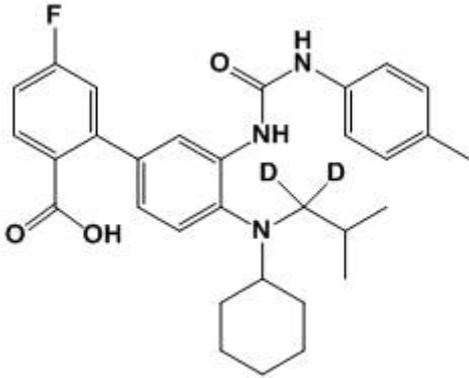


[0608] 标题化合物自29E和2-羧基苯基硼酸,在100 °C,通过用于将8E转化为8的程序制备。MS (ES) : m/z =502 [M+H]⁺.HPLCT_r:12.64^d。

[0609] 实施例31

[0610] 4'-(环己基(1,1-二氘-2-甲基丙基)氨基)-5-氟-3'-(3-p-甲基脒基)联苯基-2-甲酸

[0611]

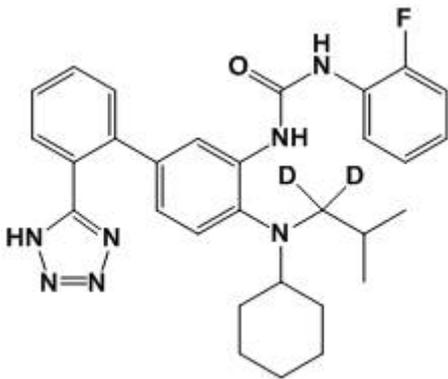


[0612] 标题化合物自29E和2-羧基-5-氟苯基硼酸,在100 °C,通过用于将8D转化为8的程序制备。MS (ES) : $m/z=520$ [M+H]⁺.HPLCT_r:13.04^d。

[0613] 实施例32

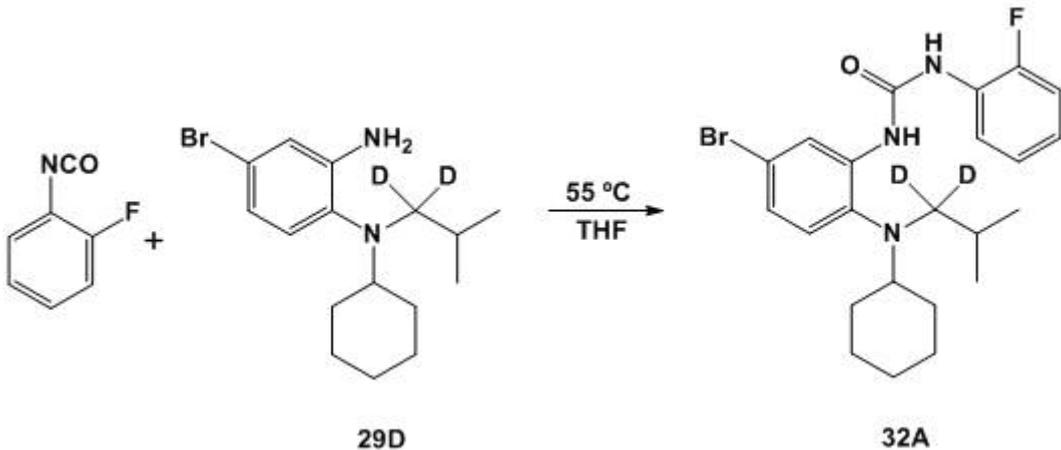
[0614] 1-(4-(环己基(1,1-二氘-2-甲基丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(2-氟苯基)脲

[0615]



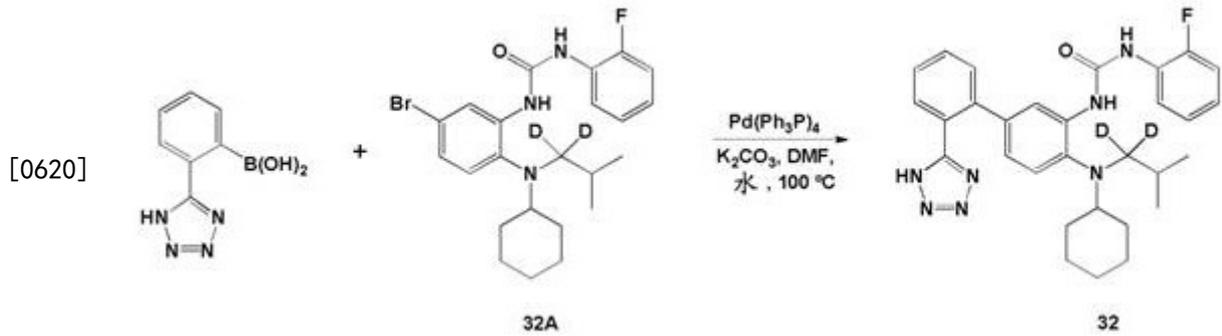
[0616] 32A. 1-(5-溴-2-(环己基(1,1-二氘-2-甲基丙基)氨基)苯基)-3-(2-氟苯基)脲

[0617]



[0618] 标题化合物自29D和2-氟苯基异氰酸酯,在55 °C,通过用于将8C转化为8D的程序制备。MS (ES) : $m/z=466$ [M+H]⁺.HPLCT_r:3.43^a。

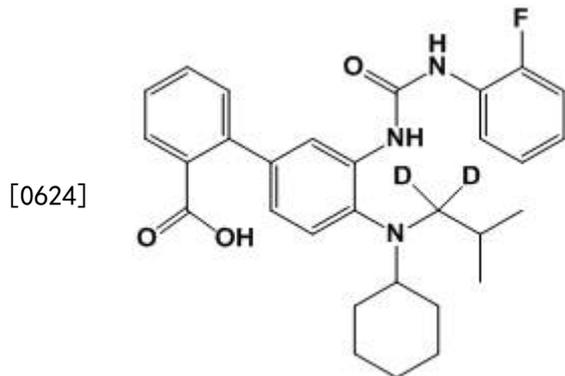
[0619] 32. 1-(4-(环己基(1,1-二氘-2-甲基丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(2-氟苯基)脲



[0621] 标题化合物自32A,在100 °C,通过用于将8D转化为8的程序制备。MS (ES) : m/z =530 $[M+H]^+$.HPLC_T:3.05^q。

[0622] 实施例33

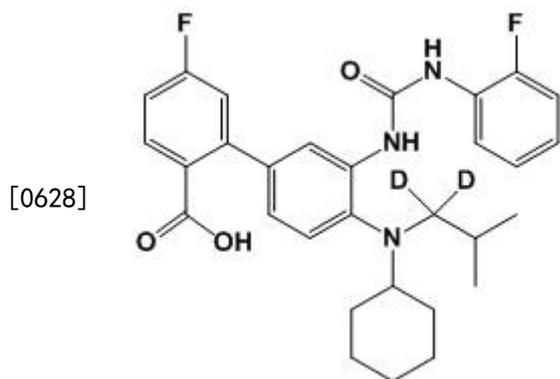
[0623] 4'-(环己基(1,1-二氘-2-甲基丙基)氨基)-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸



[0625] 标题化合物自32A和2-羧基苯基硼酸,在100 °C,通过用于将8D转化为8的程序制备。MS (ES) : m/z =506 $[M+H]^+$.HPLC_T:2.97^q。

[0626] 实施例34

[0627] 4'-(环己基(1,1-二氘-2-甲基丙基)氨基)-5-氟-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸

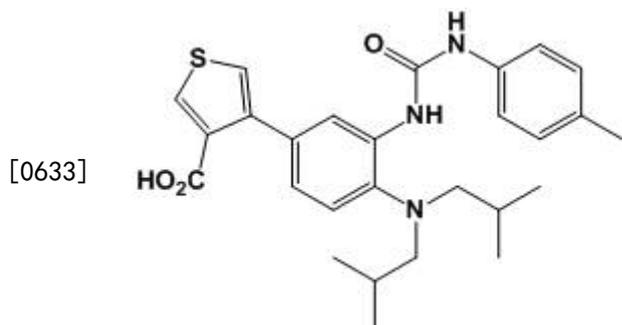


[0629] 标题化合物自32A和2-羧基-5-氟苯基硼酸29,在100 °C,通过用于将8D转化为8的程序制备。MS (ES) : m/z =524 $[M+H]^+$.HPLC_T:3.09^q。

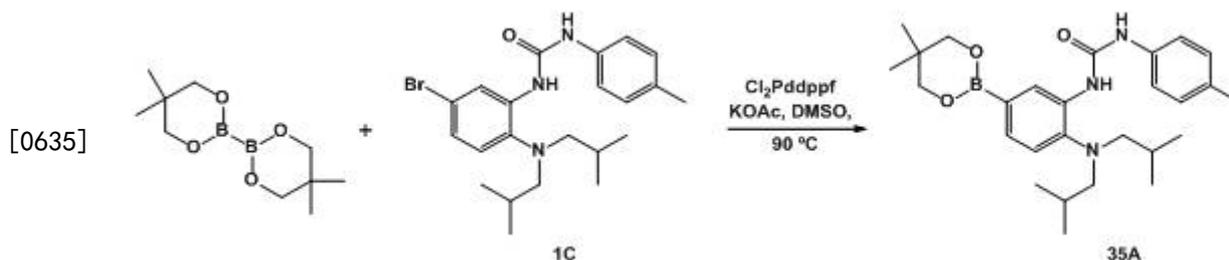
[0630] 实施例35

[0631] 4-(4-(二异丁基氨基)-3-(3-p-甲苯基脲基)苯基)噻吩-3-甲酸

[0632] (方案5)

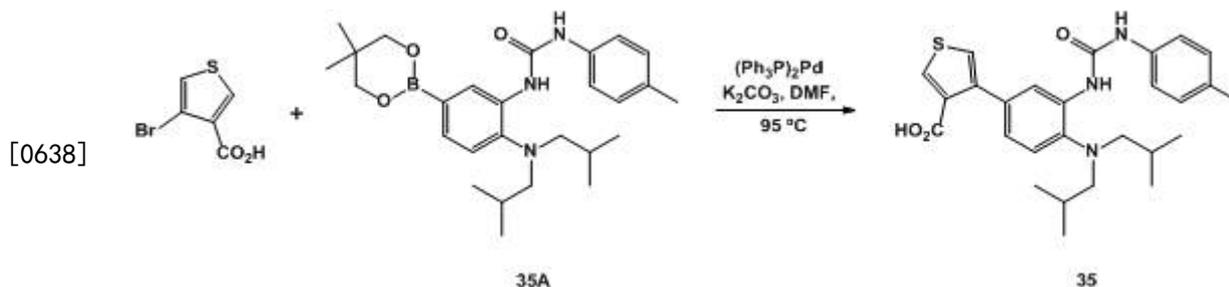


[0634] 35A. 1-(2-(二异丁基氨基)-5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)苯基)-3-p-甲苯基脲



[0636] 向1-(5-溴-2-(二异丁基氨基)苯基)-3-p-甲苯基脲(0.432g,1mmol)和5,5,5',5'-四甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂己环)(0.294g,1.300mmol)和二氯1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-钯(II)二氯甲烷复合物(0.024g,0.030mmol)/脱气DMSO(体积:2mL)悬浮液加入乙酸钾(0.294g,3.00mmol)。将混合物置于氮气下和在80 °C加热1.3h。使温度升至90 °C,和持续搅拌3h。将反应冷却至rt,用水稀释,和用乙醚提取。有机萃取物经干燥,汽提,和硅胶色谱(用乙醚-己烷梯度洗脱),得到1-(2-(二异丁基氨基)-5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)苯基)-3-p-甲苯基脲(0.37g,76%收率),为白色粉末。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm9.26(s,1H),8.22(d,1H,J=1.5Hz);7.66(s,1H);7.35(d,2H,J=8.4Hz);7.28(dd,1H,J=7.9,1.3Hz);7.13(d,1H,J=8.1Hz);7.07(d,2H,J=8.4Hz);3.72(s,4H);2.71(d,4H,J=7.0Hz);2.24(s,3H);1.60-1.71(m,2H);0.95(s,6H);0.82(d,12H,J=6.6Hz)。MS(ES): m/z=398[M+H-C₅H₈]⁺。

[0637] 35. 4-(4-(二异丁基氨基)-3-(3-p-甲苯基脲基)苯基)噻吩-3-甲酸



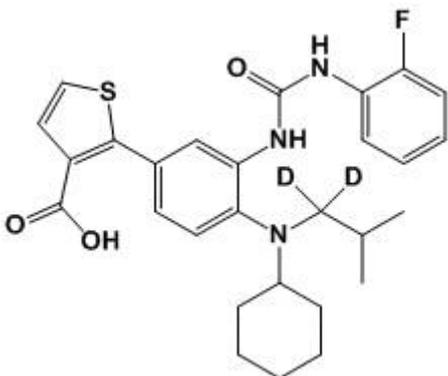
[0639] 4-溴噻吩-3-甲酸(0.036g,0.17mmol)和1-(2-(二异丁基氨基)-5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)苯基)-3-p-甲苯基脲(35A)(0.04g,0.086mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(9.93mg,8.59μmol)/脱气DMF(体积:1mL)悬浮液用水性碳酸钾(0.29mL,0.43mmol)处理。将悬浮液置于氮气下和在95 °C加热2h。将反应冷却,用冰HOAc使pH至5,过滤,和通过制备型HPLC纯化(Axia 30x100mm柱,MeOH-水-TFA梯度)。浓缩合适的流分,得到

4-(4-(二异丁基氨基)-3-(3-p-甲基氨基)苯基)噻吩-3-甲酸(0.008g,0.016mmol,18%收率),为白色粉末。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm9.33(s,1H),8.23(d,1H,J=3.3Hz);7.97(d,1H,J=1.8Hz);7.83(s,1H);7.47(d,1H,J=3.3Hz);7.34(d,2H,J=8.4Hz);7.18(d,1H,J=8.4Hz);7.07(d,2H,J=8.1Hz);6.94(dd,1H,J=8.1,1.8Hz);2.68(d,4H,J=6.8Hz);2.23(s,3H);1.61-1.76(m,2H);0.86(d,12H,J=6.6Hz).MS(ES):m/z=480[M+H]⁺。

[0640] 实施例36

[0641] 2-(4-(环己基(1,1-二氘-2-甲基丙基)氨基)-3-(3-(2-氟苯基)脲基)苯基)噻吩-3-甲酸

[0642]

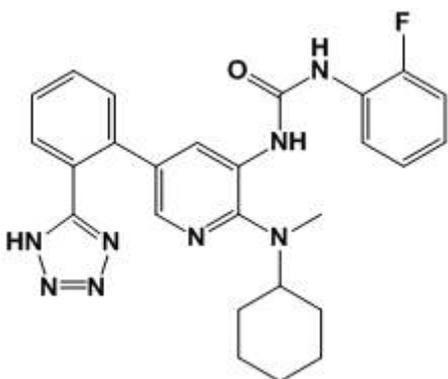


[0643] 标题化合物自32A和二羟硼基噻吩-3-甲酸,在100 °C,通过用于将8D转化为8的程序制备。MS(ES):m/z=512[M+H]⁺.HPLCT_r:3.10^a。

[0644] 实施例37

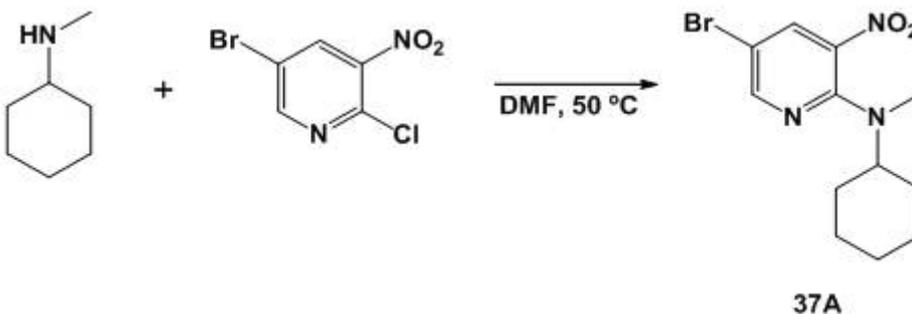
[0645] 1-(5-(2-(1H-四唑-5-基)苯基)-2-(环己基(甲基)氨基)吡啶-3-基)-3-(2-氟苯基)脲

[0646]



[0647] 37A. 5-溴-N-环己基-N-甲基-3-硝基吡啶-2-胺

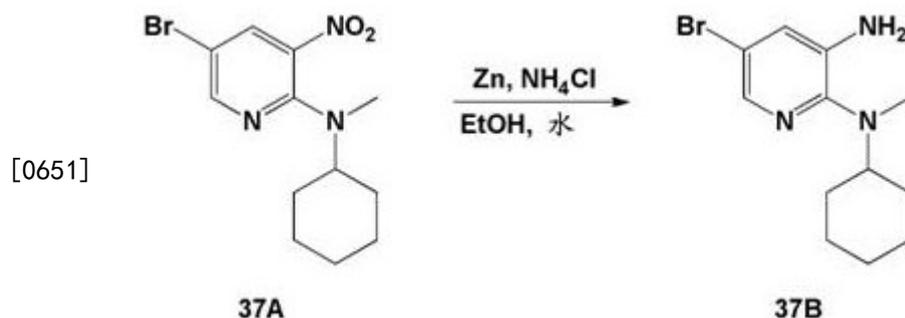
[0648]



[0649] 标题化合物自5-溴-2-氯-3-硝基吡啶和N-甲基环己基胺(2.2eq.)/DMF(~0.3M),

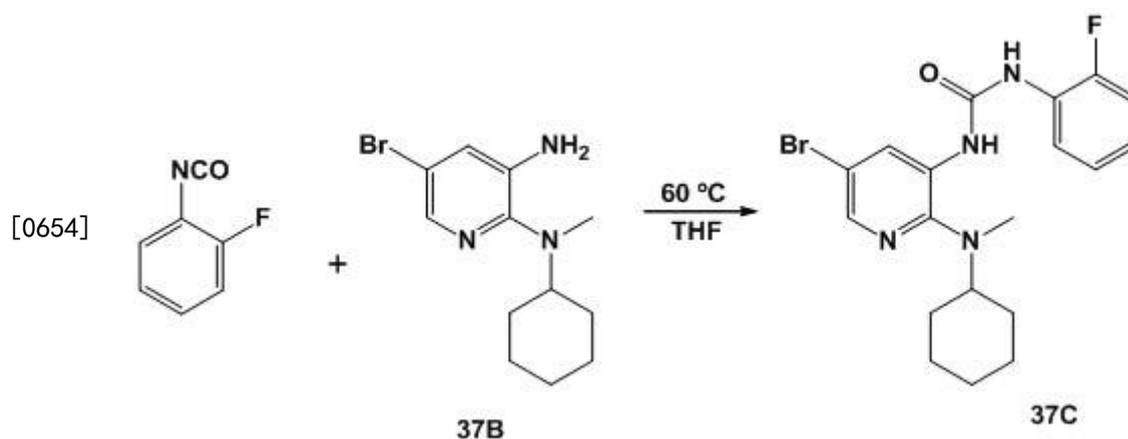
在50 °C,通过用于制备1A的程序制备。MS (ES) : $m/z=316$ [M+H]⁺.HPLCT_r:5.01¹。

[0650] 37B. 5-溴-N2-环己基-N2-甲基吡啶-2,3-二胺



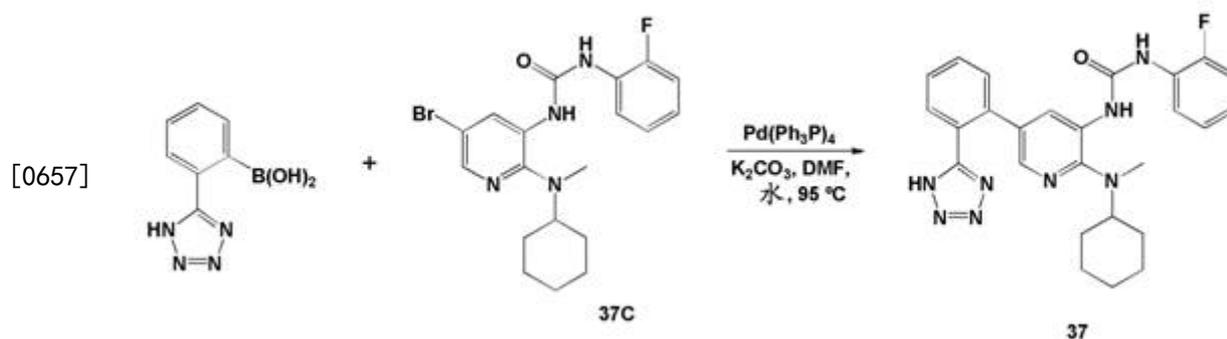
[0652] 标题化合物自37A,通过用于制备1B的程序制备。MS (ES) : $m/z=284$ [M+H]⁺.HPLCT_r:2.88¹。

[0653] 37C. 1-(5-溴-2-(环己基(甲基)氨基)吡啶-3-基)-3-(2-氟苯基)脲



[0655] 标题化合物自37B和2-氟苯基异氰酸酯,在60 °C,通过用于将8C转化为8D的程序制备。MS (ES) : $m/z=423$ [M+H]⁺.HPLCT_r:4.85¹。

[0656] 37. 1-(5-(2-(1H-四唑-5-基)苯基)-2-(环己基(甲基)氨基)吡啶-3-基)-3-(2-氟苯基)脲

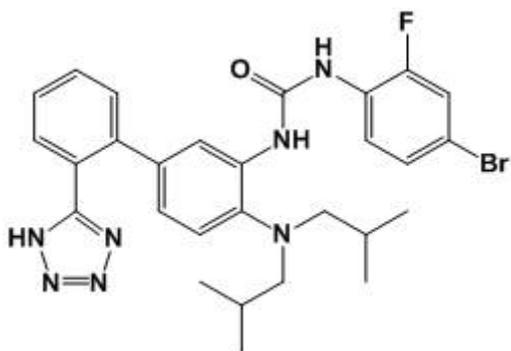


[0658] 标题化合物自37C,在95 °C,通过用于将8D转化为的8程序制备。MS (ES) : $m/z=487$ [M+H]⁺.HPLCT_r:11.53^d。

[0659] 实施例38

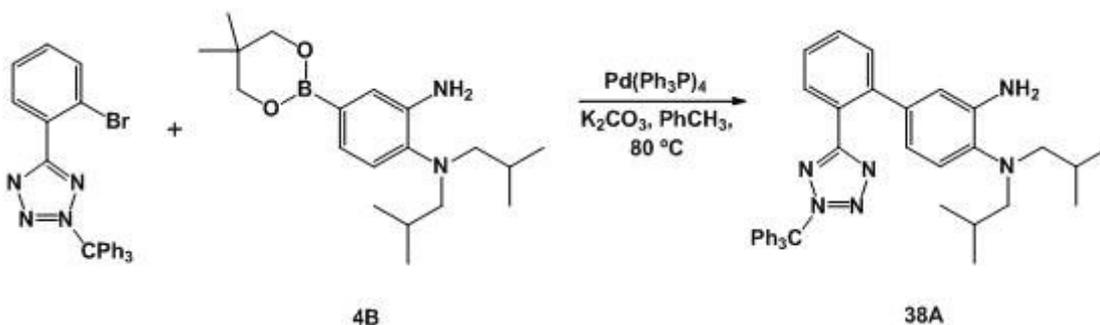
[0660] 1-(4-溴-2-氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲

[0661]



[0662] 38A. N4,N4-二异丁基-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺

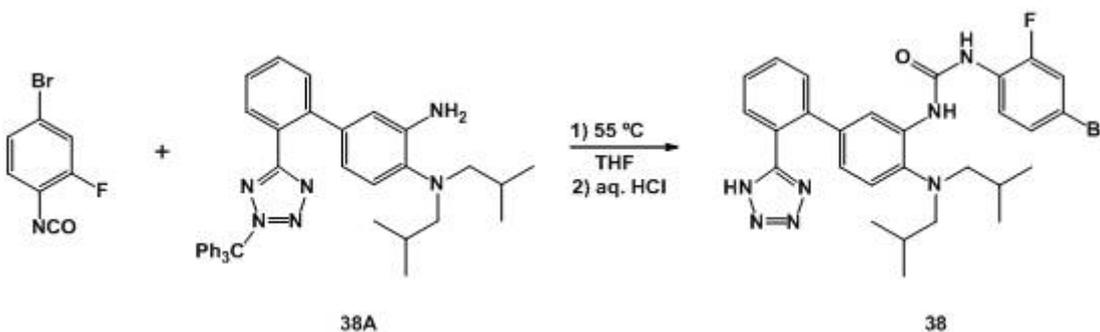
[0663]



[0664] 通过用氮气扫气(3x)将甲苯(比例:2.250,体积:9mL)和水(比例:1.000,体积:4mL)混合物脱气。加入4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺(4B)(2g,6.02mmol)、5-(2-溴苯基)-2-三苯甲基-2H-四唑(2.56g,5.47mmol)和碳酸钠(1.160g,10.94mmol),和反应混合物用氮气扫气。加入Pd(Ph₃P)₄(0.632g,0.547mmol),混合物经脱气(3x),并将反应混合物在80 °C在氮气气氛下加热14h。将反应冷却至室温,和所得混合物用DCM(3x60mL)萃取,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。通过ISCO色谱纯化(用乙酸乙酯-己烷梯度洗脱),得到N4,N4-二异丁基-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺(2.37g,3.91mmol,71.4%收率),为白色固体。MS(ES):*m/z*=607[M+H]⁺.HPLC_{T_R}:1.28^k。

[0665] 38. 1-(4-溴-2-氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲

[0666]

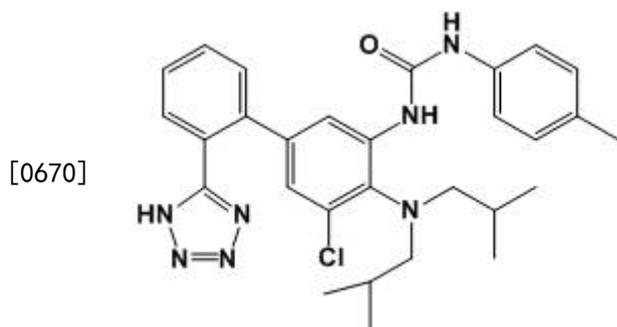


[0667] N4,N4-二异丁基-2'-(1-三苯甲基-1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺(38A)(0.2g,0.330mmol)/THF(1mL)溶液用4-溴-2-氟-1-异氰酸合苯(0.093g,0.428mmol)处理和温热至55 °C。在1h后,将溶液用0.3mL 4M水性HCl处理和在RT搅拌3h。该混合物用~0.3mL DMF和几滴EtOH处理,得到溶液,然后其经过硅胶色谱(用以下洗脱:1:1乙醚-己烷,1%HOAc, EtOH梯度0%-5%)。浓缩合适的流分,得到1-(4-溴-2-氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基

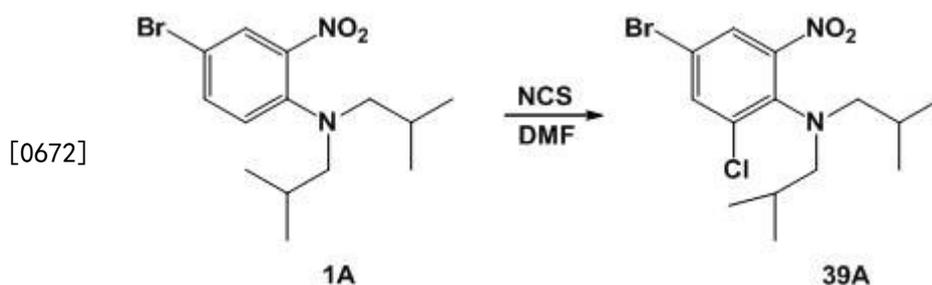
基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲(0.058g, 27.3%收率), 为无色泡沫。MS (ES) : $m/z=580 [M+H]^+$. HPLC_T: 13.18^d。

[0668] 实施例39

[0669] 1-(5-氯-4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲

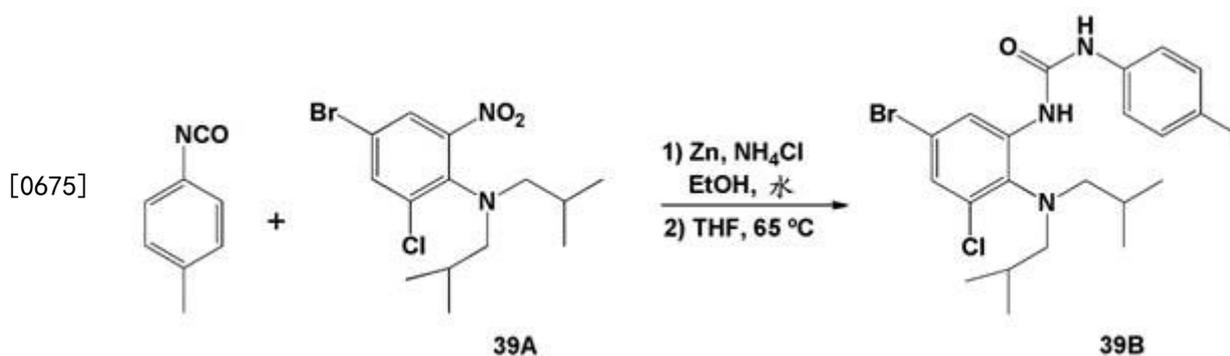


[0671] 39A. 4-溴-2-氯-N,N-二异丁基-6-硝基苯胺



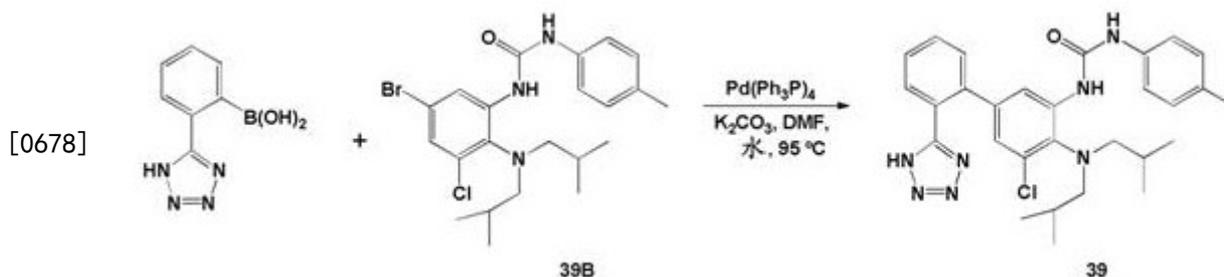
[0673] 搅拌、冷却的(0 °C) 4-溴-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺(1A)(0.494g, 1.5mmol) / DMF(4mL) 溶液用N-氯琥珀酰亚胺(0.220g, 1.650mmol)处理。将橙色溶液温热至rt和搅拌15min。LCMS指示已进行LTN反应。反应用热枪处理至~60 °C达数秒, 然后冷却至RT, 同时搅拌10min。TLC指示SM和在较低R_f下的一个点以及在较高R_f下的一个点。反应用另外150mg NCS处理, 再温热至60 °C。然后将反应在RT搅拌过夜。反应物通过制备型HPLC纯化(Axia Luna 30x100mm柱, 用MeOH-水-TFA梯度洗脱, 4次注射)。浓缩合适的流分, 得到4-溴-2-氯-N,N-二异丁基-6-硝基苯胺(0.27g, 47.0%收率), 为橙色油状物。MS (ES) : $m/z=363 [M+H]^+$. HPLC_T: 5.52¹。

[0674] 39B. 1-(5-溴-3-氯-2-(二异丁基氨基)苯基)-3-p-甲苯基脲



[0676] 自39A, 采用将1A转化为1C的程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=468 [M+H]^+$. HPLC_T: 5.49¹。

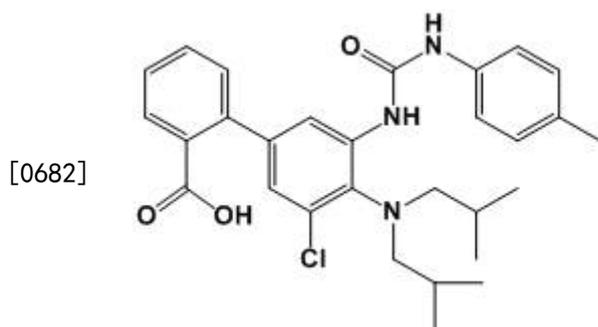
[0677] 39. 1-(5-氯-4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲



[0679] 自39B,采用将8D转化为8的程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=532 [M+H]^+$.HPLC_{T_r}: 5.00¹.

[0680] 实施例40

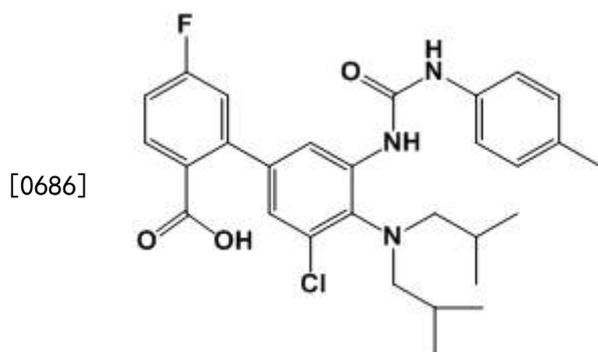
[0681] 3'-氯-4'-(二异丁基氨基)-5'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸



[0683] 自39B和2-羧基苯基硼酸,通过对于将8D转化为8而描述的程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=508 [M+H]^+$.HPLC_{T_r}: 13.34^d.

[0684] 实施例41

[0685] 3'-氯-4'-(二异丁基氨基)-5-氟-5'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸

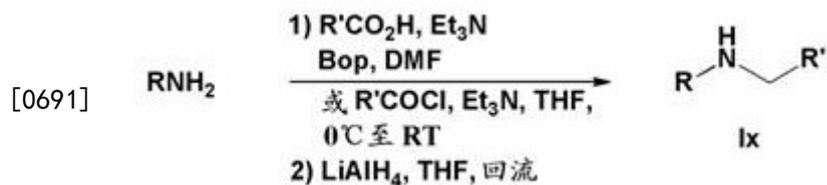


[0687] 自39B和2-二羟硼基-4-氟苯甲酸,通过对于将8D转化为8而描述的程序制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=526 [M+H]^+$.HPLC_{T_r}: 5.23¹.

[0688] 采用对于制备27B和29B所描述的方法,胺RNH₂和甲酸R'CO₂H经偶联,得到酰胺,其通过LiAlH₄的作用而进一步转化为仲胺RNHCH₂R' (1x,表2),其可用作合成本发明化合物的中间体。

[0689] 表2

[0690] 通过酰胺的氢化物还原制备胺原料



[0692]

	R	R'	偶联方法	(M+H) ⁺	T _r
Ixa			酰氯	156	1.46 ^o
Ixb			酰氯	用于后续步骤, 无纯化和表征	
Ixc			酰氯	142	1.22 ^o
Ixd			酰氯	¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δppm 2.89-2.98(m,1H); 2.41(t,2H,J=7.0Hz); 1.20-1.72(m,10H); 0.84(t,3H,J=7.4Hz).	
Ixe			酰氯	196	1.24 ^q
Ixf			Bop	224	1.36 ^o

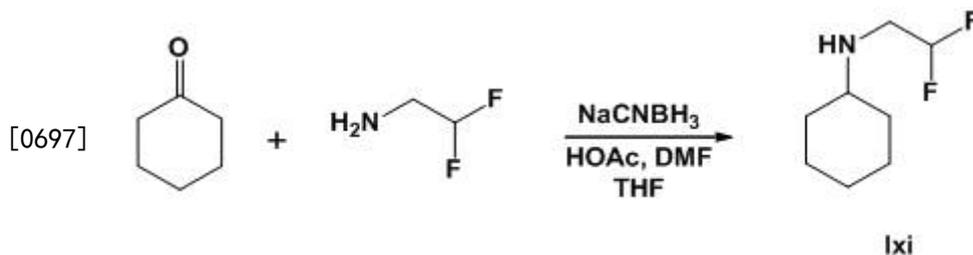
[0693]

	R	R'	偶联方法	(M+H) ⁺	T _r
lxg			酰氯	170	0.60 ^P
lxq			酰氯	144	0.98 ^P
lrx			酰氯	160	0.80 ^P
lxs			Bop	210	0.81 ^P

[0694] 可用作合成本发明化合物的中间体的另外仲胺RNHCHR'R'' (1x) 可通过以下方案制备。通过该方法制备的一些实例示于表3a。利用氰基硼氢化钠作为还原剂和乙酸作为质子源的以下实施例是代表性的,并非旨在限制。额外的质子源可包括任何数量的无机酸例如HCl或HBr和其它有机酸。用于该转化的其它还原剂包括但不限于三乙酰氧基硼氢化钠和硼氢化钠。

[0695] 实施例1xi

[0696] N-(2,2-二氟乙基)环己胺, HCl

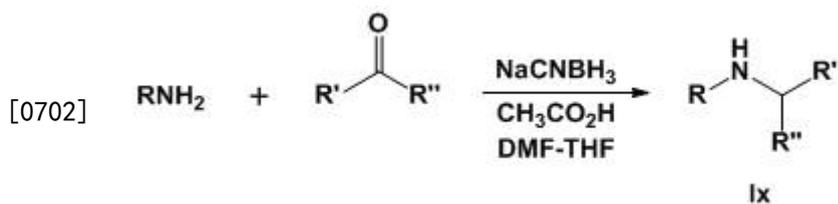


[0698] 向2,2-二氟乙胺(0.446g, 5.50mmol)/DMF(5mL)和乙酸(0.572mL, 10.00mmol)的搅拌溶液加入环己酮(0.491g, 5mmol),接着加入氰基硼氢化钠(6.00mL, 6.00mmol)/THF溶液。将溶液在RT搅拌过夜。将反应用乙醚稀释和用0.5M水性HCl处理。将各相搅拌在一起达1h,分离和用饱和水性碳酸钠将水相pH至10。所得混合物用乙醚萃取,和有机萃取相经干燥和浓缩,得到无色油状物。将该油状物溶于乙醚,用2mL 4M HCl/二噁烷处理,将所得固体过滤,用乙醚清洗,和空气-干燥,得到N-(2,2-二氟乙基)环己胺, HCl(0.5g, 47.6%收率),为白色粉末。MS(ES): m/z=164[M+H]⁺. HPLC_{T_r}: 0.55^P。

[0699] 采用对于制备1xi所描述的方法,将胺RNH₂和醛/酮R'COR''缩合至仲胺RNHCHR'R'' (1x, 表3a),其可用作合成本发明化合物的中间体。

[0700] 表3a

[0701] 通过还原胺化制备的胺原料

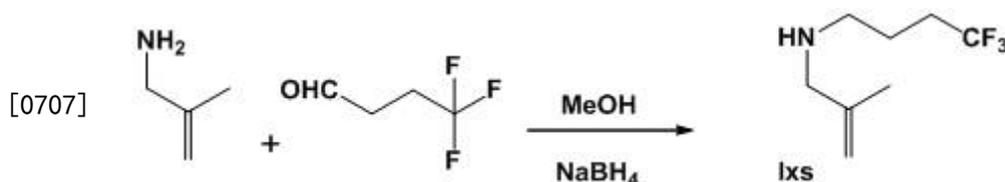


条目	RNH ₂	R'COR''	(M+H) ⁺	T _r
[0703] Ixj			196	1.00 ^P
Ixk			210	1.18 ^P
Ixl			142(粗产物衍生化为氨基甲酸叔丁酯用于纯化, 然后脱保护以得到所需胺 HCl.)	1.36 ^P

[0704] 可用作合成本发明化合物的中间体的额外仲胺RNHCHR'R'' (Ix) 可通过以下方案制备。通过该方法制备的一些实施例示于表3b。

[0705] 实施例1xs

[0706] 4,4,4-三氟-N-(2-甲基烯丙基)丁-1-胺

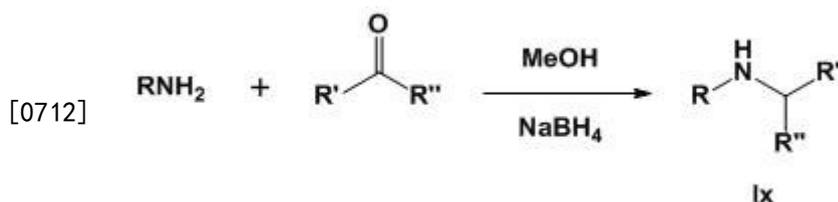


[0708] 将4,4,4-三氟丁醛 (3.72 g, 29.5 mmol) 和2-甲基丙-2-烯-1-胺 (2, 28.1 mmol) / MeOH (14.06 ml) 溶液温热至40°C 达30 min, 然后冷却至RT。该溶液用硼氢化钠 (1.596 g, 42.2 mmol) 处理和RT继续搅拌。将反应用水稀释和用乙醚萃取两次。合并的有机萃取物经干燥和汽提, 得到4,4,4-三氟-N-(2-甲基烯丙基)丁-1-胺 (2.9 g, 14.40 mmol, 51.2 % 收率), 为无色油状物。MS (ES) : m/z = 182 [M+H]⁺. HPLC T_r: 0.53^k。

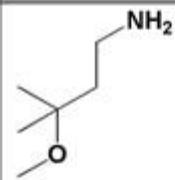
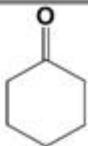
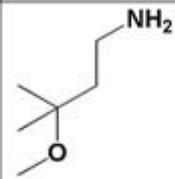
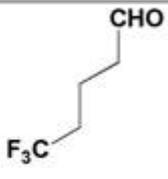
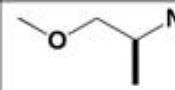
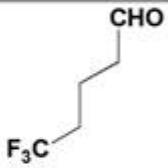
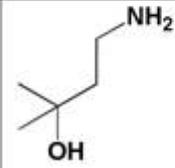
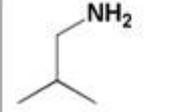
[0709] 采用对于制备Ix_s所述的方法, 将胺RNH₂和醛/酮R'COR''转化为仲胺 RNHCHR'R'' (Ix, 表3b), 其可用作合成本发明化合物的中间体。

[0710] 表3b

[0711] 通过还原胺化制备的胺原料



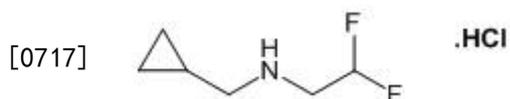
[0713]

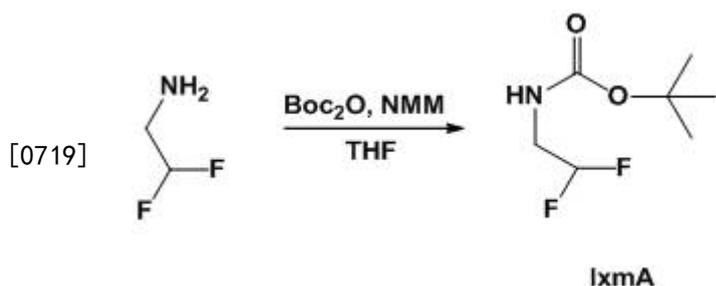
条目	RNH ₂	R'COR''	(M+H) ⁺	T _r
lxt			200	1.12 ^p
lxu			228	1.02 ^p
lxv			200	0.49 ^k
lxw			226 (M-H) ⁻	1.31 ^w
lxy			224	0.64 ^s

[0714] 可用作合成本发明化合物的中间体的另外仲胺RNHCHR'R'' (1_x, R''=H) 可以如以下所示的方案, 通过氨基甲酸酯N-烷基化接着氨基甲酸酯脱保护制备。通过该方法制备的一些实例示于表4。以下利用氨基甲酸叔丁酯与氢化钠作为碱的实施例是代表性的, 并非旨在限制。氨基甲酸苄酯亦是用于活化胺以供烷基化的合适基团, 并且在还原条件下去除。合适强度的其它碱包括二烷基氨基锂和相关二甲硅烷基叠氮化物和有机/药物化学领域技术人员已知的其它碱。

[0715] 实施例1_{xm}

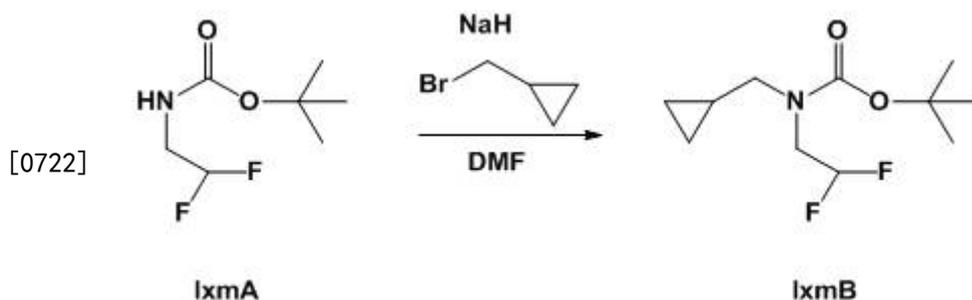
[0716] N-(环丙基甲基)-2,2-二氟乙胺, HCl

[0718] 1_{xm}, 部分A.2, 2,2-二氟乙基氨基甲酸叔丁酯



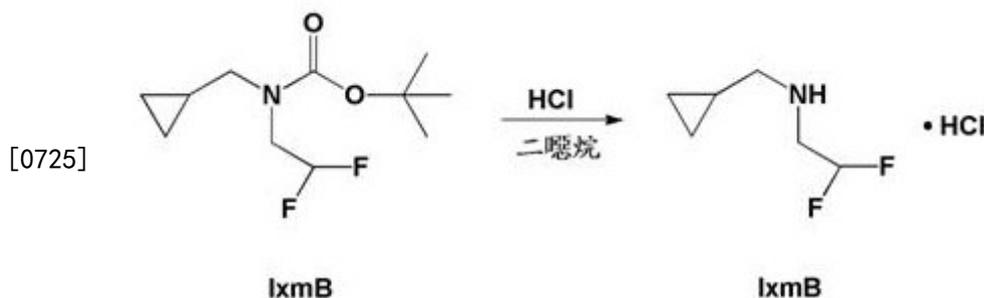
[0720] 2,2-二氟乙胺 (0.892g, 11.00mmol) / THF (体积: 10mL) 溶液用二碳酸二叔丁酯 (2.182g, 10mmol) 接着N-甲基吗啉 (1.099mL, 10.00mmol) 处理。将溶液在RT搅拌1.5h, 然后用乙醚稀释。该溶液用稀释的水性HOAc然后用水性碳酸氢钠洗涤, 干燥和浓缩, 得到2,2-二氟乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.8g, 94%收率), 为无色结晶固体。MS (ES) : $m/z=182$ [M+H]⁺. HPLCT_r: 2.24¹。

[0721] 1xm, 部分B. 环丙基甲基 (2,2-二氟乙基) 氨基甲酸叔丁酯



[0723] 向2,2-二氟乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.544g, 3mmol) / DMF (体积: 4mL) 搅拌溶液加入氢化钠 (0.180g, 4.50mmol)。将混合物置于氮气下和搅拌10min, 然后用 (溴甲基) 环丙烷 (0.567g, 4.20mmol) 处理。将反应在RT搅拌1.5h, 然后用稀释的水性HOAc淬灭。所得混合物用乙醚稀释, 用水然后用饱和水性碳酸氢钠洗涤。有机相经干燥和浓缩, 得到环丙基甲基 (2,2-二氟乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.64g, 86%收率), 为无色油状物。MS (ES) : $m/z=180$ [M+H-异丁烯]⁺. HPLCT_r: 1.85°。

[0724] 1xm. N-(环丙基甲基)-2,2-二氟乙胺, HCl



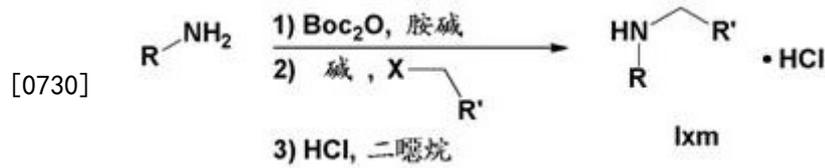
[0726] 环丙基甲基 (2,2-二氟乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.6g, 2.55mmol) 用溶液HCl (2.55ml, 10.20mmol) / 二噁烷处理。将溶液在RT搅拌1h, 然后在减压下浓缩, 得到油状白色固体。将该物质悬浮于30%乙醚-己烷和过滤, 用30%乙醚-己烷清洗, 和空气-干燥, 得到N-(环丙基甲基)-2,2-二氟乙胺, HCl (0.37g, 80%收率), 为无色固体。MS (ES) : $m/z=180$ [M+H]⁺. HPLCT_r: 0.28°。

[0727] 采用对于制备1xm描述的方法, 将胺RNH₂衍生化为氨基甲酸叔丁酯, 烷基化, 然后

脱保护,得到仲胺盐酸盐 $\text{RNHCH}_2\text{R}' \cdot \text{HCl}$ (1x,表4),其可用作合成本发明化合物的中间体。

[0728] 表4

[0729] 通过氨基甲酸酯烷基化制备的胺原料



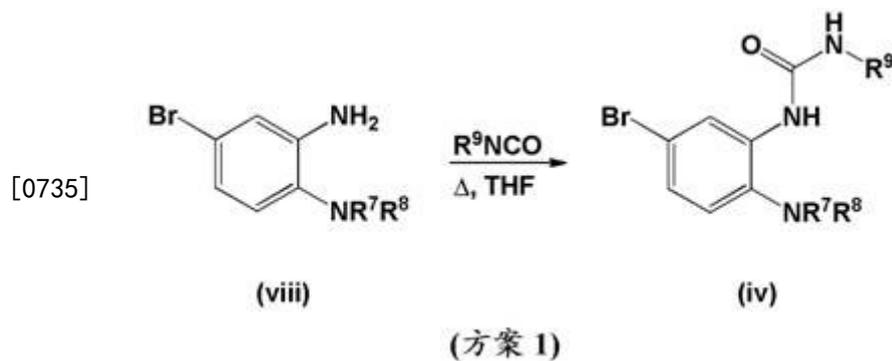
[0731]

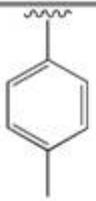
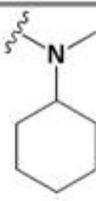
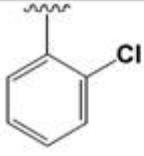
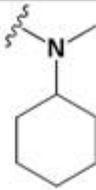
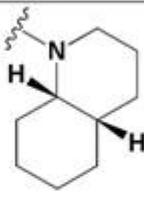
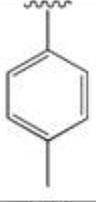
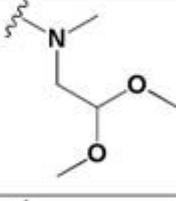
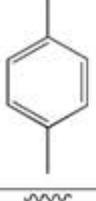
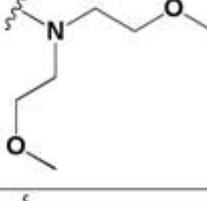
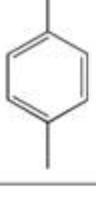
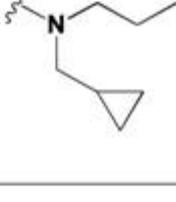
	RNH_2	$\text{R}'\text{CH}_2\text{X}''$	$(\text{M}+\text{H})^+$	T_r
1xn			142	0.99 ^p
1xo			¹ H NMR(400MHz,DMSO-d ₆) δ ppm 0.84(br.s, 1H); 2.91-3.0(m, 2H); 2.71-2.75(br.s, 2H); 1.26(t, 3H, J=7.3Hz); 1.01(s, 9H).	1.18 ^p
1xp			154	1.47 ^l

[0732] 采用对于将1B转化为1C所描述的方法,将苯胺中间体iii和合适的异氰酸酯 R^9NCO 转化为脲中间体iv(表5, $\text{Z}=\text{NR}^7\text{R}^8$)。

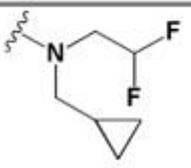
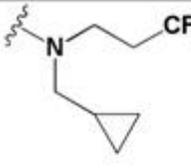
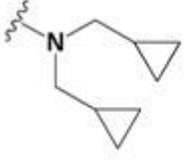
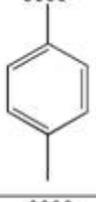
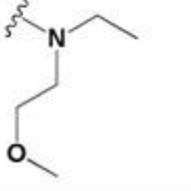
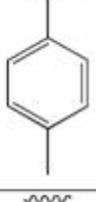
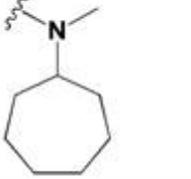
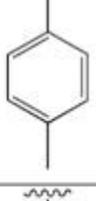
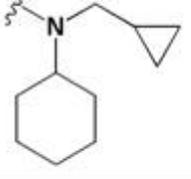
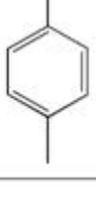
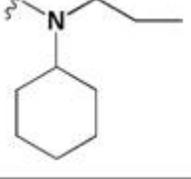
[0733] 表5

[0734] 通过方案1制备的溴脲中间体



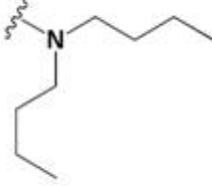
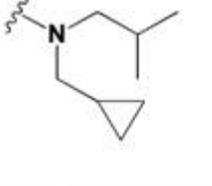
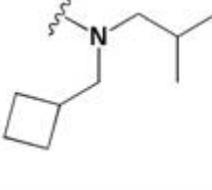
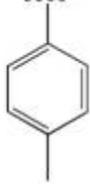
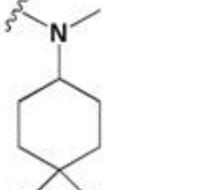
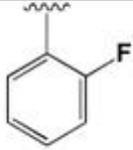
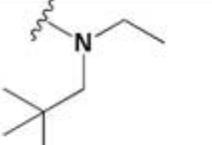
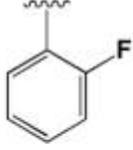
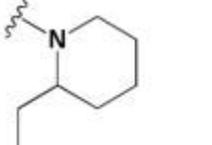
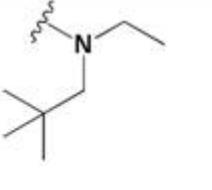
	R ⁹	NR ⁷ R ⁸	温度(°C)	(M+H) ⁺	T _r
iva			60	418	4.58 ¹
ivb			60	438	4.51 ¹
ivd			50	444	5.05 ¹
ive			50	420	4.38 ¹
ivg			55	424	4.03 ¹
ivh			60	438	4.07 ¹
ivi			50	418	3.97 ¹

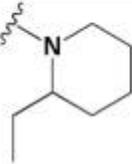
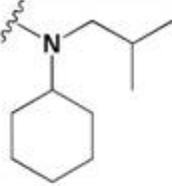
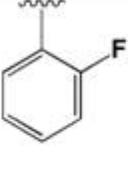
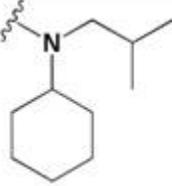
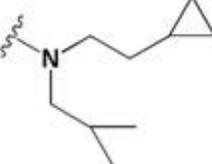
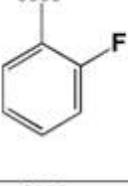
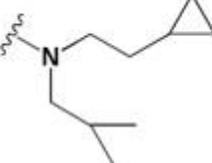
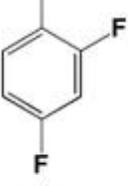
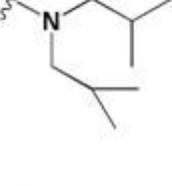
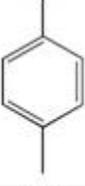
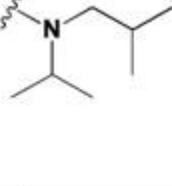
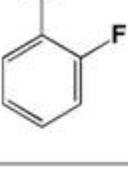
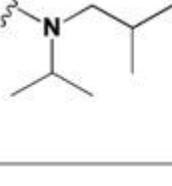
[0736]

	R ⁹	NR ⁷ R ⁸	温度(°C)	(M+H) ⁺	T _r
ivk			55	440	4.77 ^l
ivl			55	472	5.07 ^l
ivm			55	430	5.43 ^l
ivn			45	408	1.93 ^o
ivo			55	432	4.65 ^l
ivp			55	458	2.25 ^o
ivq			55	446	2.45 ^p

[0737]

[0738]

	R ⁹	NR ⁷ R ⁸	温度(°C)	(M+H) ⁺	T _r
ivr			55	434	2.47 ^P
ivs			55	432	2.47 ^P
ivt			60	446	2.57 ^P
ivu			60	454	2.87 ^P
ivv			60	424	2.96 ^P
ivw			60	422	2.82 ^P
ivx			60	420	3.01 ^P

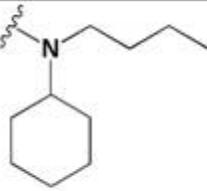
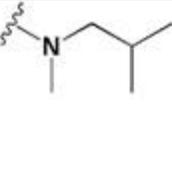
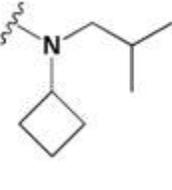
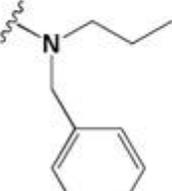
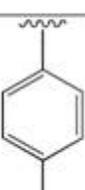
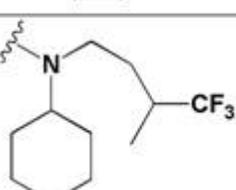
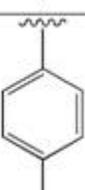
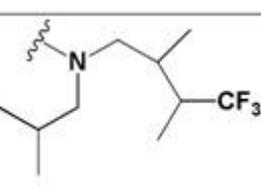
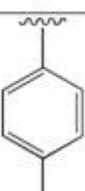
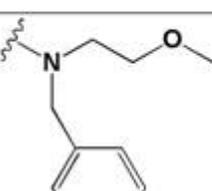
	R ⁹	NR ⁷ R ⁸	温度(°C)	(M+H) ⁺	T _r
ivy			60	418	2.87 ^p
ivz			55	460	3.51 ^q
ivaa			55	464	3.43 ^q
ivac			55	446	3.43 ^q
ivad			55	450	3.38 ^q
ivae			55	456	3.42 ^q
ivag			60	420	3.31 ^q
ivah			60	424	3.23 ^q

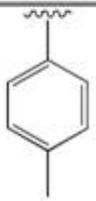
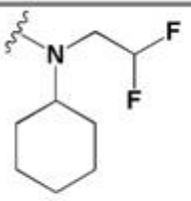
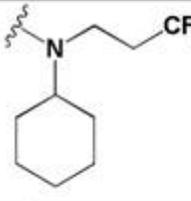
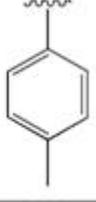
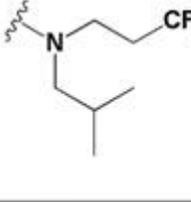
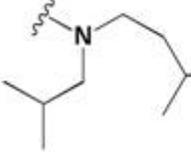
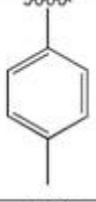
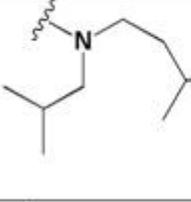
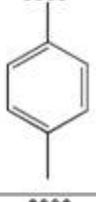
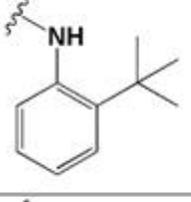
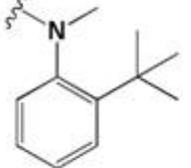
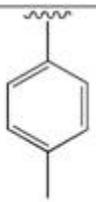
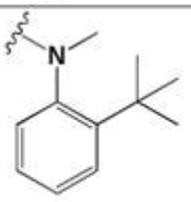
[0739]

	R ⁹	NR ⁷ R ⁸	温度(°C)	(M+H) ⁺	T _r
ivai			60	442	3.27 ^q
ivaj			50	514	3.48 ^q
ival			55	418	4.56 ^l
ivam			45	432	3.25 ^q
ivan			45	434	3.21 ^q
ivao			45	428	3.20 ^q
ivap			45	446	2.89 ^q
ivaq			45	450	2.84 ^q

[0740]

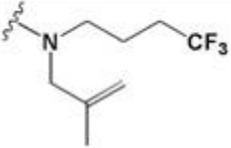
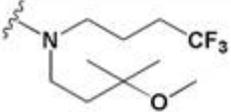
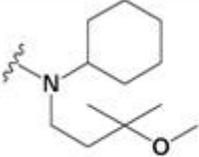
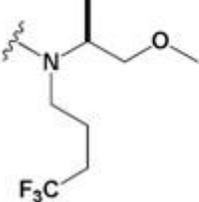
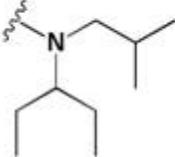
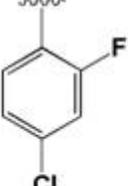
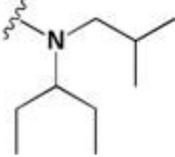
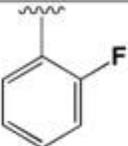
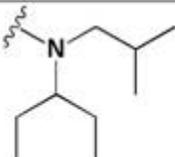
[0741]

	R ⁹	NR ⁷ R ⁸	温度(°C)	(M+H) ⁺	T _r
ivar			60	460	2.85 ^q
ivas			60	392	2.65 ^q
ivat			45	432	2.85 ^q
ivau			50	454	1.23 ^k
ivav			60	528	2.94 ^q
ivaw			50	502	3.25 ^f
ivax			45	504	2.80 ^q

	R ⁹	NR ⁷ R ⁸	温度(°C)	(M+H) ⁺	T _r
ivay			45	468	2.79 ^q
ivaz			45	500	3.28 ^r
ivba			50	474	2.84 ^q
ivbb			45	506	2.86 ^q
ivbc			45	502	1.31 ^k
ivbd			45	454	3.21 ^r
ivbe			50	470	1.22 ^k
ivbf			50	468	3.18 ^r

[0742]

[0743]

	R ⁹	NR ⁷ R ⁸	温度(°C)	(M+H) ⁺	T _r
ivbg			RT	484	5.16 ^l
ivbh			RT	532	5.04 ^l
ivbi			RT	504	5.04 ^l
ivbj			RT	504	1.23 ^k
ivbk			50	448	5.21 ^l
ivbl			50	486	5.39 ^l
ivbm			50	452	5.11 ^l

	R ⁹	NR ⁷ R ⁸	温度(°C)	(M+H) ⁺	T _r
			50	462	4.97 ^l
			50	500	5.33 ^l
			RT	458	5.18 ^l
[0744]			RT	464	4.57 ^l
			RT	512	1.28 ^k
			55	528	5.35 ^l
			55	532	5.27 ^l

[0745] 采用对于将2A转化为2B所描述的方法,将溴化物中间体viii和合适的芳基硼酸转化为二芳基中间体x(表6,Z=NR₇R₈)。

[0746] 表6

[0747] 通过方案2制备的二芳基二胺中间体



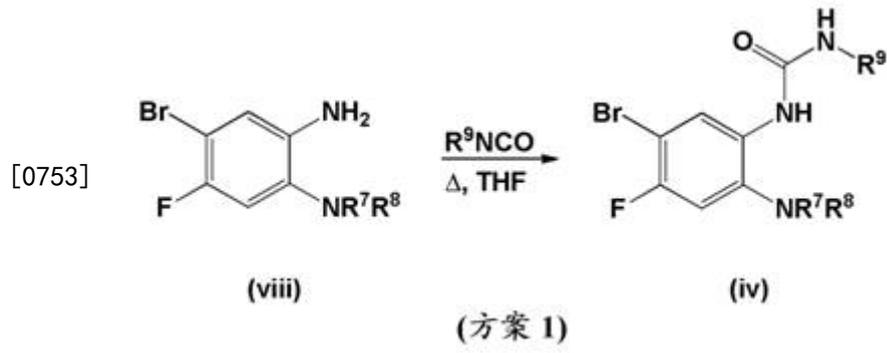
[0749]

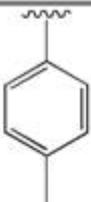
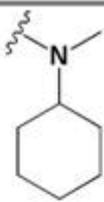
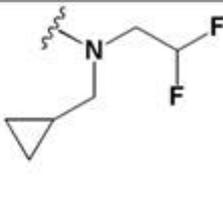
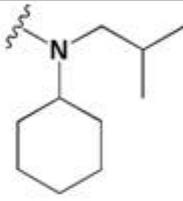
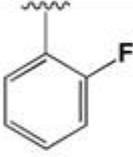
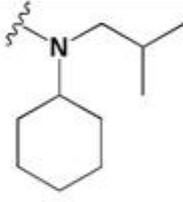
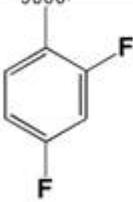
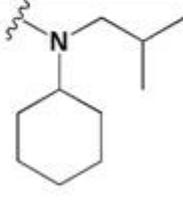
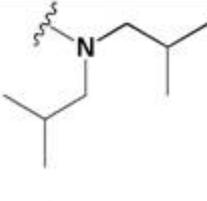
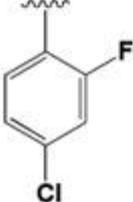
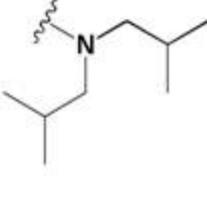
		$-\text{NR}^7\text{R}^8$	$(\text{M}+\text{H})^+$	T_r
va			391	3.93 ^l
vb			325	2.88 ^l
vc			363	2.59 ^l
vd			341	2.67 ^q

[0750] 采用对于将1B转化为1C所描述的方法,将苯胺中间体iii和合适的异氰酸酯 R^9NCO 转化为脲中间体iv。

[0751] 表7

[0752] 通过方案1制备的B5F溴脲中间体

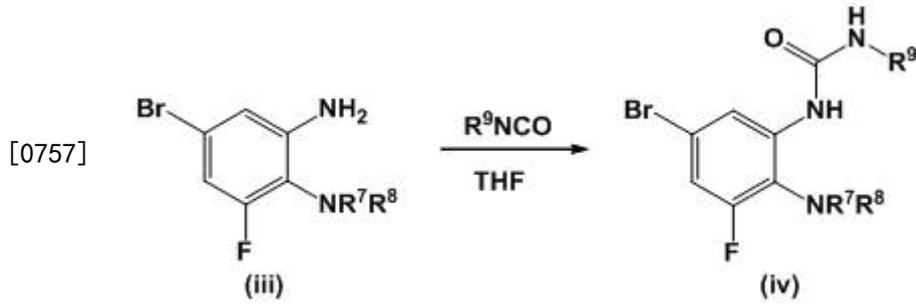


Ex.	R ⁹	-NR ⁷ R ⁸	温度(°C)	(M+H) ⁺	T _r
ivca			60	436	5.05 ^l
ivcb			55	4.58	4.22 ^l
ivcc			55	478	3.65 ^q
ivcd			45	482	3.60 ^q
ivce			45	500	3.65 ^q
ivcf			45	452	5.22 ^l
ivcg			45	490	5.39 ^l

[0754]

[0755] 采用对于将1B转化为1C所描述的方法,将苯胺中间体iii和合适的异氰酸酯R⁹NCO转化为脲中间体(iv)。

[0756] 表 8



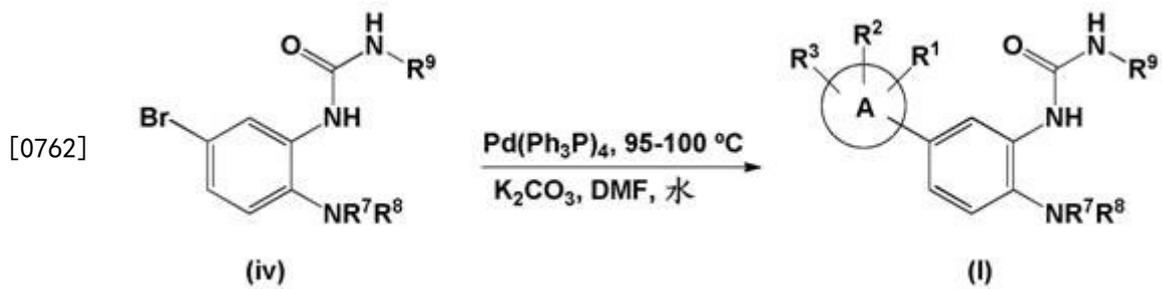
[0758]

Ex.	R ⁹	-NR ⁷ R ⁸	温度(°C)	(M+H) ⁺	T _r
ivda			50	482	5.49 ^l
ivdb			50	478	5.59 ^l
ivdc			50	516	5.75 ^q

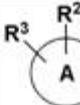
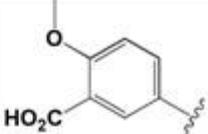
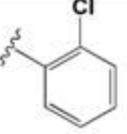
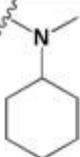
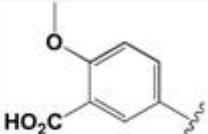
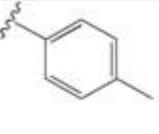
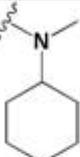
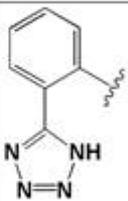
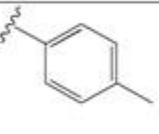
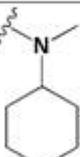
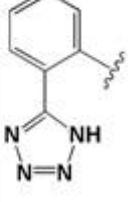
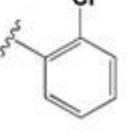
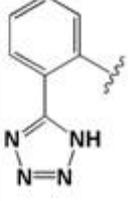
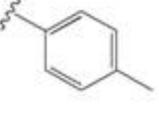
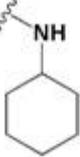
[0759] 实施例42-210

[0760] 表9示出的以下本发明化合物采用以下所示的方法制备。

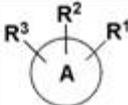
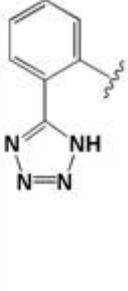
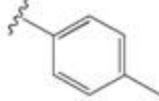
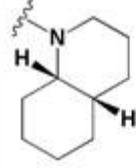
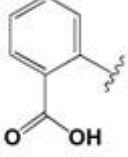
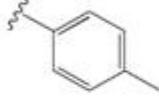
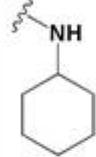
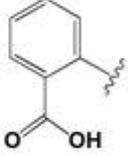
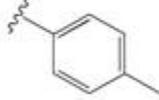
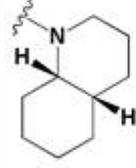
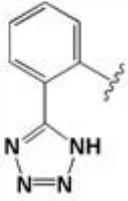
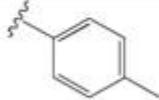
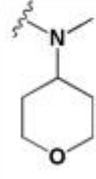
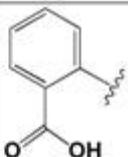
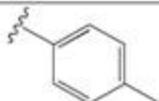
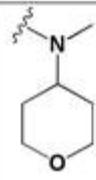
[0761] 表9



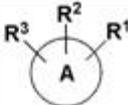
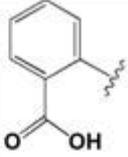
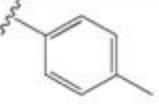
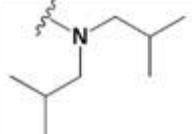
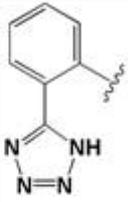
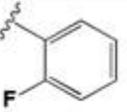
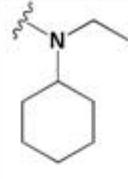
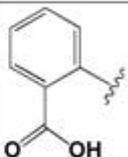
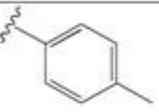
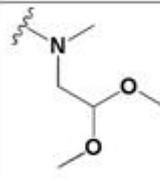
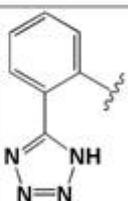
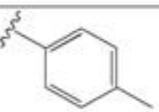
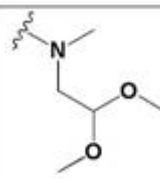
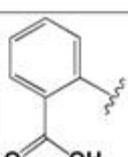
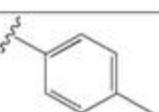
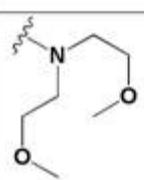
[0763]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr * ^b	(M+ H) ⁺
42	3'-(3-(2-氯苯基)脲基)-4'-(环己基(甲基)氨基)-4-甲氧基联苯基-3-甲酸				11.5 3 ^b	508
43	4'-(环己基(甲基)氨基)-4-甲氧基-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-3-甲酸				11.6 1 ^b	488
44	1-(4-(环己基(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				11.7 7 ^b	482
45	1-(2-氯苯基)-3-(4-(环己基(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲				11.6 7 ^b	502
46	1-(4-(环己基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				11.7 6 ^b	468

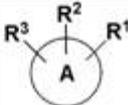
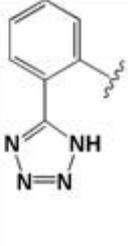
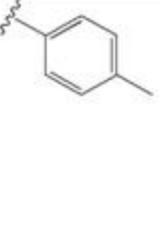
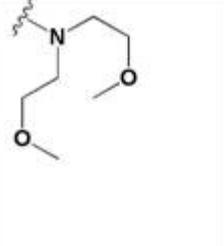
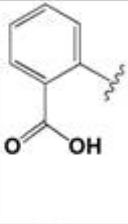
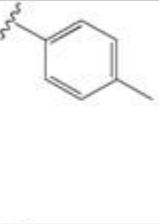
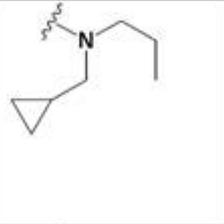
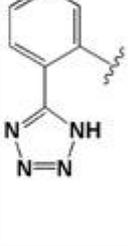
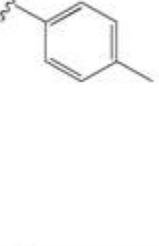
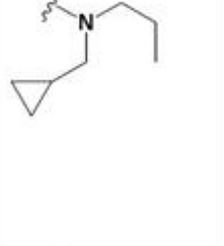
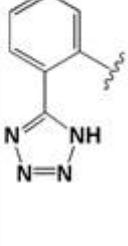
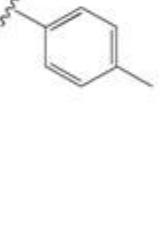
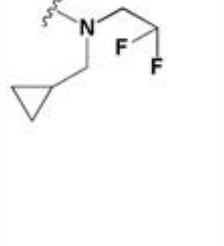
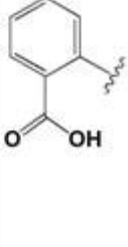
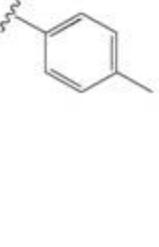
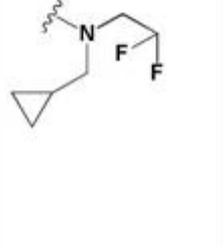
[0764]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr * ₁₀	(M+ H) ⁺
47	1-(4-((4aS,8aS)-八氢喹啉-1(2H)-基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲基胂脒				13.0 9 ^b	508
48	4'-(环己基氨基)-3'-(3-p-甲基胂脒基)联苯基-2-甲酸				11.1 6 ^b	444
49	4'-((4aS,8aS)-八氢喹啉-1(2H)-基)-3'-(3-p-甲基胂脒基)联苯基-2-甲酸				12.4 2 ^b	484
50	1-(4-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲基胂脒				11.6 5 ^b	484
51	4'-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3'-(3-p-甲基胂脒基)联苯基-2-甲酸				11.5 4 ^b	460

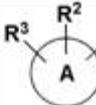
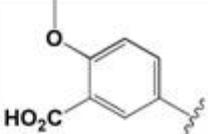
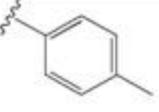
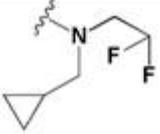
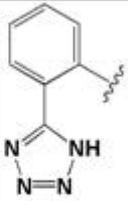
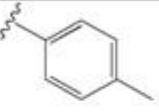
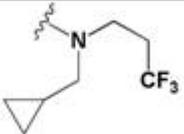
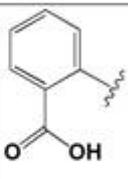
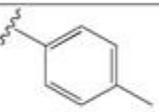
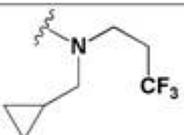
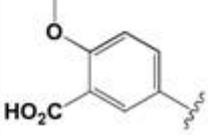
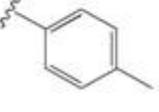
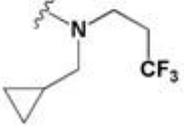
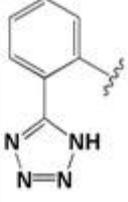
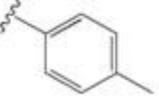
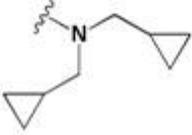
[0765]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr * ^b	(M+ H) ⁺
52	4'-(二异丁基氨基)-3'-(3-p-甲基脞基)联苯基-2-甲酸				13.3 5 ^b	474
53	1-(4-(环己基(乙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(2-氟苯基)脞				11.3 8 ^b	500
54	4'-((2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基)-3'-(3-p-甲基脞基)联苯基-2-甲酸				11.9 9 ^b	464
55	1-(4-((2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲基脞				11.9 5 ^b	488
56	4'-(双(2-甲氧基乙基)氨基)-3'-(3-p-甲基脞基)联苯基-2-甲酸				12.1 3 ^b	478

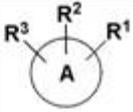
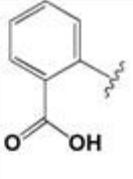
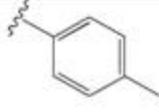
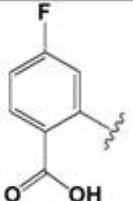
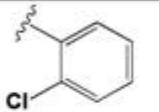
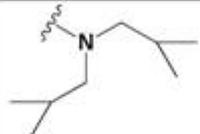
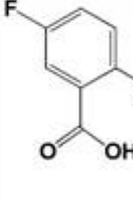
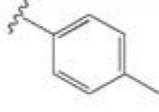
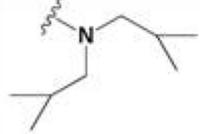
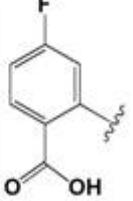
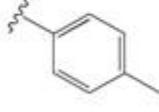
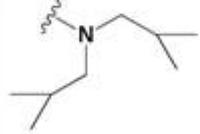
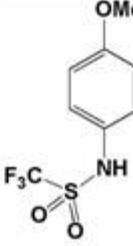
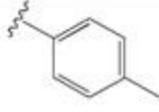
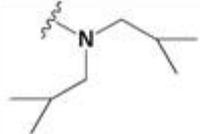
[0766]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr * ₁₆	(M+ H) ⁺
57	1-(4-(双(2-甲氧基乙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				12.0 1 ^b	502
58	4'-((环丙基甲基)(丙基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				11.3 6 ^d	458
59	1-(4-((环丙基甲基)(丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				11.7 1 ^b	482
60	1-(4-((环丙基甲基)(2,2-二氟乙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				16.8 1 ^a	504
61	4'-((环丙基甲基)(2,2-二氟乙基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				17.1 5 ^a	480

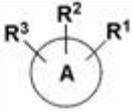
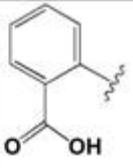
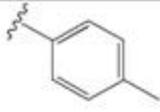
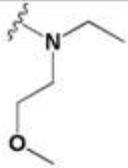
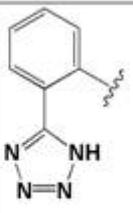
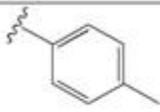
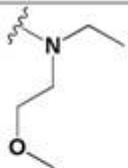
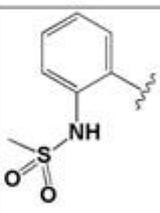
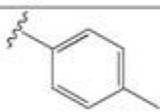
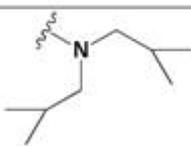
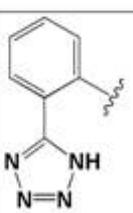
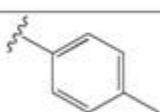
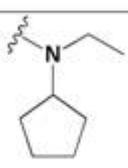
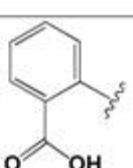
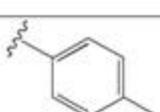
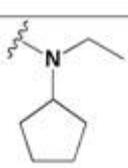
[0767]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr #34	(M+ H) ⁺
62	4'-((环丙基甲基)(2,2-二氟乙基)氨基)-4-甲氧基-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-3-甲酸				17.0 5 ^a	510
63	1-(4-((环丙基甲基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				12.8 6 ^b	536
64	4'-((环丙基甲基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				17.6 6 ^a	512
65	4'-((环丙基甲基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-4-甲氧基-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-3-甲酸				13.0 1 ^b	542
66	1-(4-(双(环丙基甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				15.2 4 ^a	494

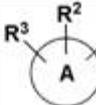
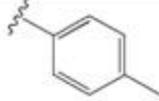
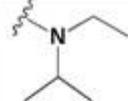
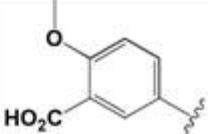
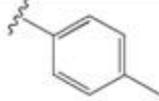
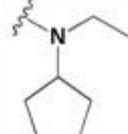
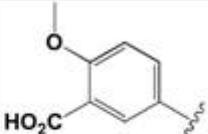
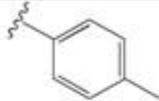
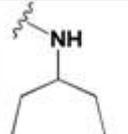
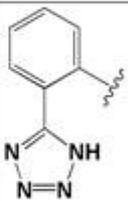
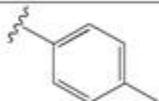
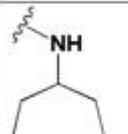
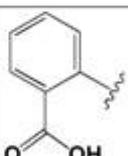
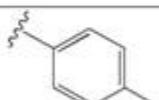
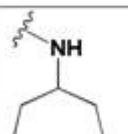
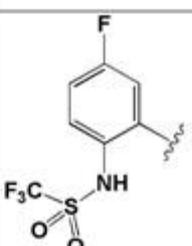
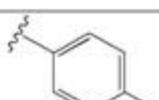
[0768]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr 分钟	(M+ H) ⁺
	脲					
67	4'-(双(环丙基甲基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				14.5 4 ^a	470
68	3'-(3-(2-氯苯基)脲基)-4'-(二异丁基氨基)-4-氟联苯基-2-甲酸				7.27 m	512
69	4'-(二异丁基氨基)-3-氟-3'-(3-o-基脲基)联苯基-2-甲酸				7.14 m	492
70	4'-(二异丁基氨基)-4-氟-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				7.10 m	492
71	N-(4'-(二异丁基氨基)-4-甲氧基-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺				7.94 m	607

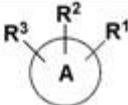
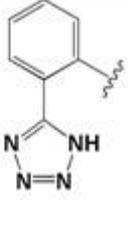
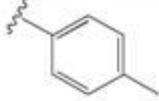
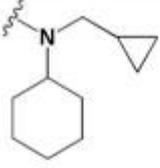
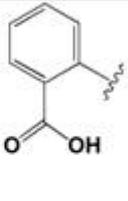
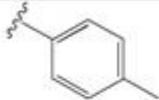
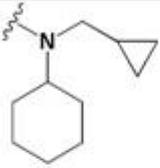
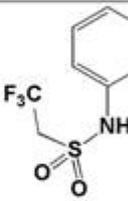
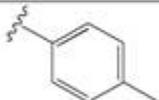
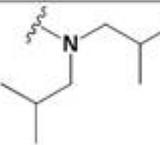
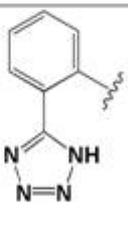
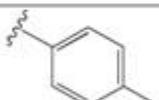
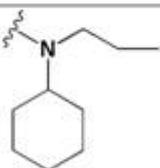
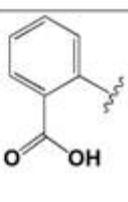
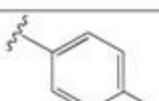
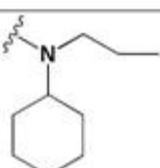
[0769]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr * ₁₆	(M+ H) ⁺
72	4'-(乙基(2-甲氧基乙基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				15.3 2 ^a	448
73	1-(4-(乙基(2-甲氧基乙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				15.7 9 ^a	472
74	N-(4'-(二异丁基氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-基)甲磺酰胺				7.01 m	523
75	1-(4-(环戊基(乙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				15.6 0 ^a	482
76	4'-(环戊基(乙基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				14.9 0 ^a	458

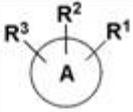
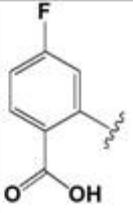
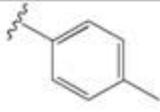
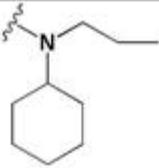
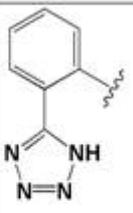
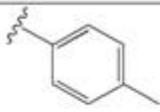
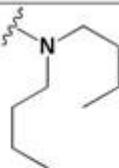
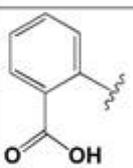
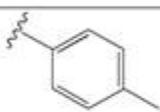
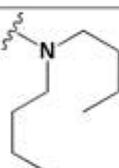
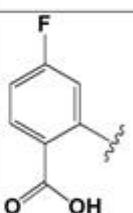
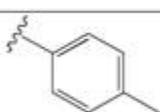
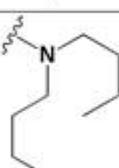
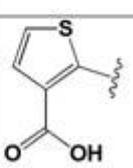
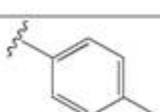
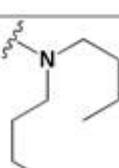
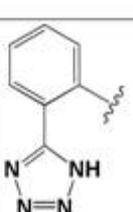
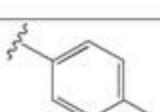
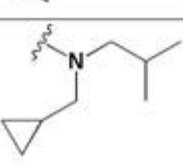
[0770]

Ex. No.	名称				Tr * ^a	(M+ H) ⁺
77	4'-(环戊基(乙基)氨基)-4-甲氧基-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-3-甲酸				13.5 6 ^a	488
78	4'-(环庚基(甲基)氨基)-4-甲氧基-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-3-甲酸				16.0 0 ^a	502
79	1-(4-(环庚基(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				16.2 9 ^a	496
80	4'-(环庚基(甲基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				15.4 2 ^a	472
81	N-(4'-(二异丁基氨基)-4-氟-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺				8.32 m	595

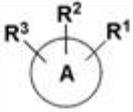
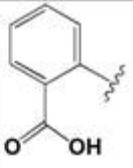
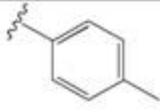
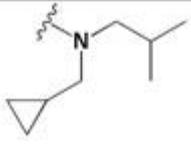
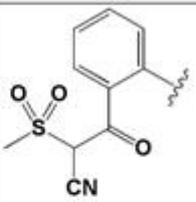
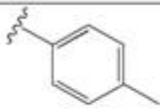
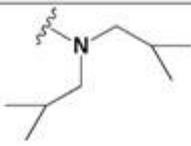
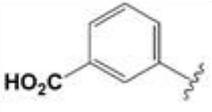
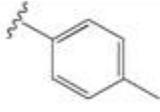
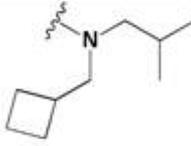
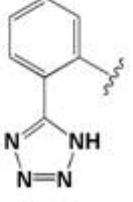
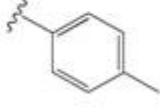
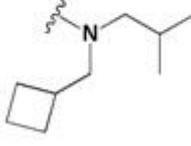
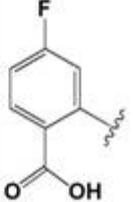
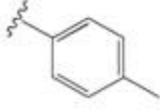
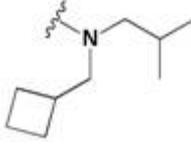
[0771]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr ^{***}	(M+H) ⁺
82	1-(4-(环己基(环丙基甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				16.5 5 ^a	522
83	4'-(环己基(环丙基甲基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				15.8 1 ^a	498
84	N-(4'-(二异丁基氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-基)-2,2,2-三氟乙磺酰胺				7.67 m	591
85	1-(4-(环己基(丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				16.8 1 ^a	510
86	4'-(环己基(丙基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				16.0 9 ^a	486

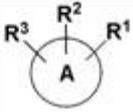
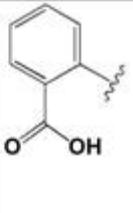
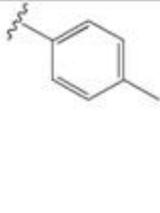
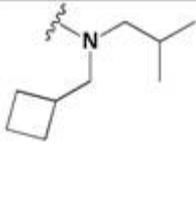
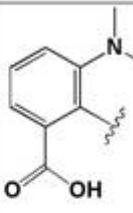
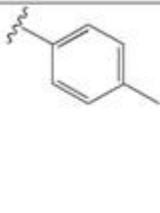
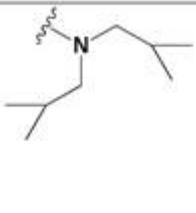
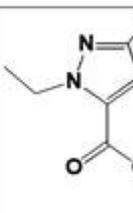
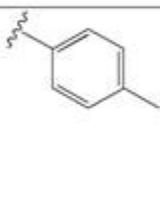
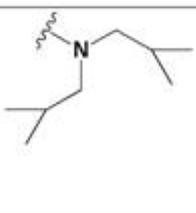
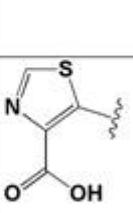
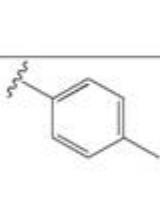
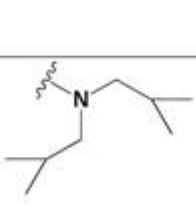
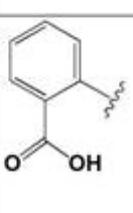
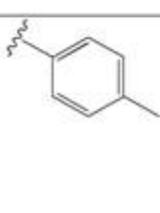
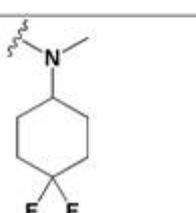
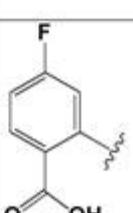
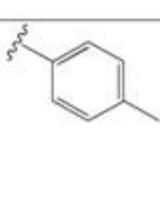
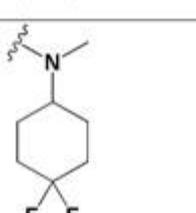
[0772]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr ^{a,b}	(M+H) ⁺
87	4'-(环己基(丙基)氨基)-5-氟-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				17.1 1 ^a	504
88	1-(4-(二丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				12.4 8 ^b	498
89	4'-(二丁基氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				16.2 7 ^a	474
90	4'-(二丁基氨基)-5-氟-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				17.2 8 ^a	492
91	2-(4-(二丁基氨基)-3-(3-p-甲苯基脲基)苯基)噻吩-3-甲酸				17.4 6 ^a	480
92	1-(4-(环丙基甲基)(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				1.90 ^k	496

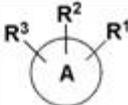
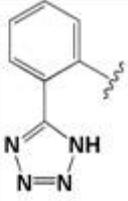
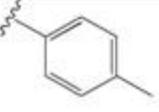
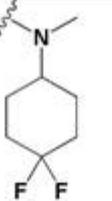
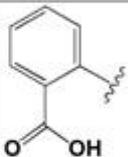
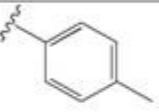
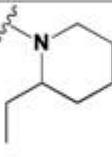
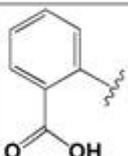
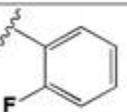
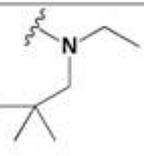
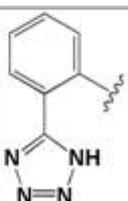
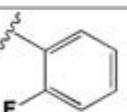
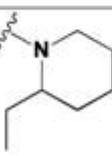
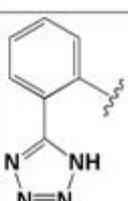
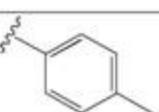
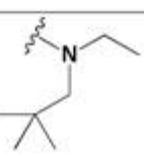
[0773]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr 分钟	(M+ H) ⁺
93	4'-((环丙基甲基)(异丁基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				1.87 ^k	472
96	1-(2'-(2-氨基-2-(甲基磺酰基)乙酰基)-4-(二异丁基氨基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				5.50 ^m	575
97	4'-((环丁基甲基)(异丁基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-3-甲酸				1.57 ^h	486
98	1-(4'-((环丁基甲基)(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				2.79 ⁱ	510
99	4'-((环丁基甲基)(异丁基)氨基)-5-氟-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				2.86 ⁱ	504

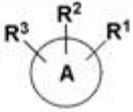
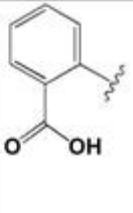
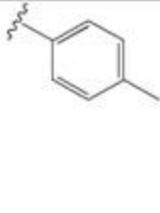
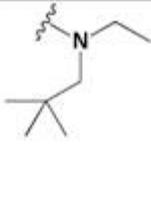
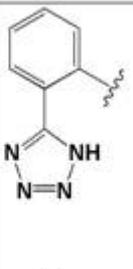
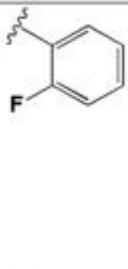
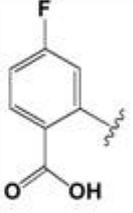
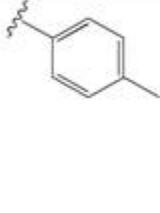
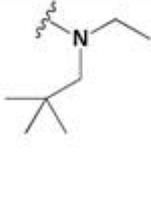
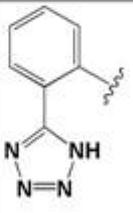
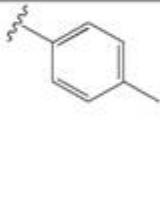
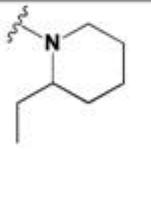
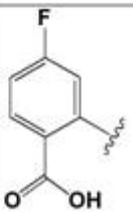
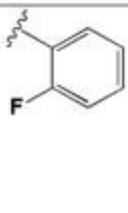
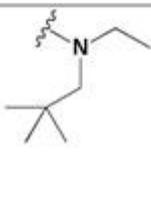
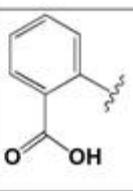
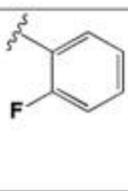
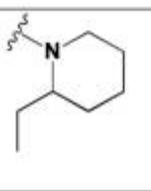
[0774]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr <small>分子量</small>	(M+ H) ⁺
100	4'-((环丁基甲基)(异丁基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				1.59 ^k	486
101	4'-(二异丁基氨基)-6-(二甲基氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				2.29 ^j	517
102	4-(4-(二异丁基氨基)-3-(3-p-甲苯基脲基)苯基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸				1.95 ^k	506
103	5-(4-(二异丁基氨基)-3-(3-p-甲苯基脲基)苯基)噻唑-4-甲酸				2.05 ^k	481
104	4'-((4,4-二氟环己基)(甲基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				16.8 2 ^a	494
105	4'-((4,4-二氟环己基)(甲基)氨基)-5-氟-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基				17.3 5 ^a	512

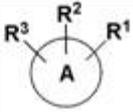
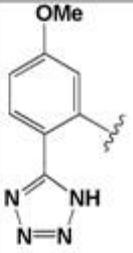
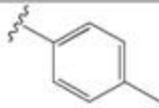
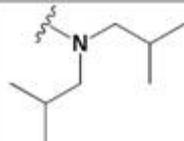
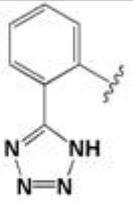
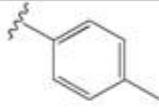
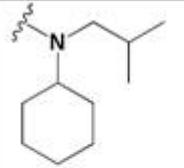
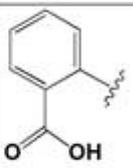
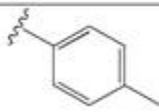
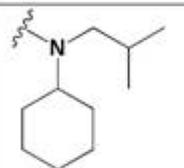
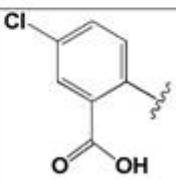
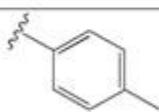
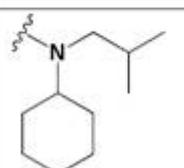
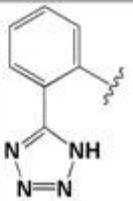
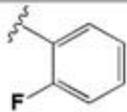
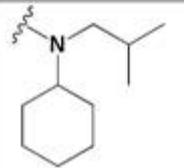
[0775]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr 分钟	(M+ H) ⁺
	-2-甲酸					
106	1-(4-((4,4-二氟环己基)(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲基脲				16.7 4 ^a	518
107	4'-(2-乙基哌啶-1-基)-3'-(3-p-甲基脲基)联苯基-2-甲酸				1.76 ^k	458
108	4'-(乙基(新戊基)氨基)-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				1.95 ^k	464
109	1-(4-(2-乙基哌啶-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(2-氟苯基)脲				1.63 ^k	486
110	1-(4-(乙基(新戊基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲基脲				2.10 ^k	484

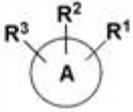
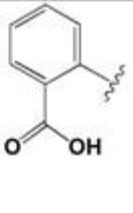
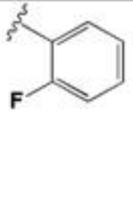
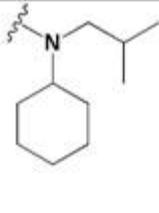
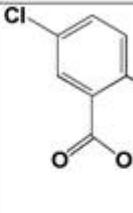
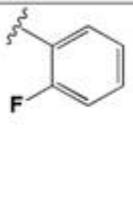
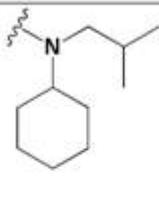
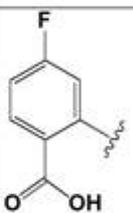
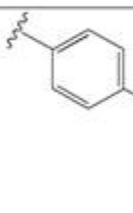
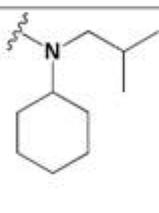
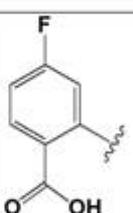
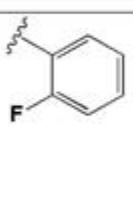
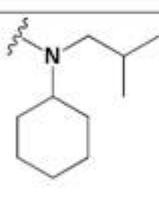
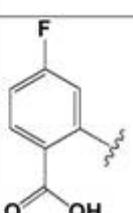
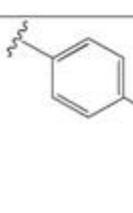
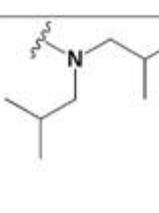
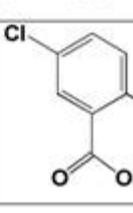
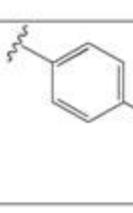
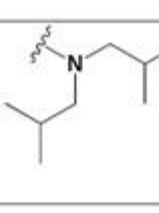
[0776]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr 分钟	(M+ H) ⁺
111	4'-(乙基(新戊基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				2.04 ^k	460
112	1-(4-(乙基(新戊基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(2-氟苯基)脲				2.01 ^k	488
113	4'-(乙基(新戊基)氨基)-5-氟-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				2.16 ^k	478
114	1-(4-(2-乙基哌啶-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				1.75 ^k	482
115	4'-(乙基(新戊基)氨基)-5-氟-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				2.09 ^k	482
116	4'-(2-乙基哌啶-1-基)-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				1.64 ^k	462

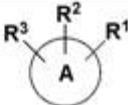
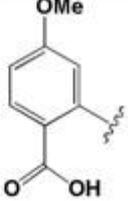
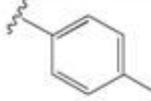
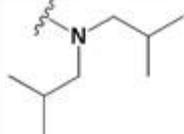
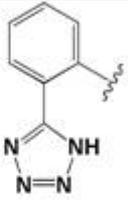
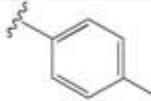
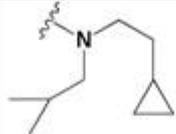
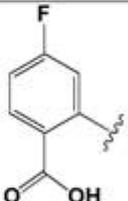
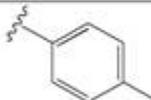
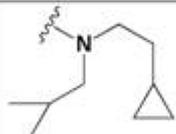
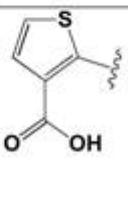
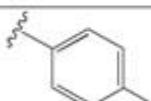
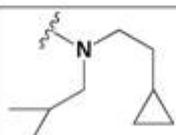
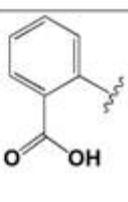
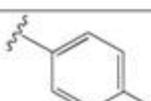
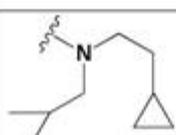
[0777]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr min	(M+ H) ⁺
117	1-(4-(二异丁基氨基)-4'-甲氧基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脘				7.23 m	528
118	1-(4-(环己基(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脘				18.2 0 ^a	524
119	4'-(环己基(异丁基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脘基)联苯基-2-甲酸				17.9 1 ^a	500
120	4-氯-4'-(环己基(异丁基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脘基)联苯基-2-甲酸				19.7 3 ^a	534
121	1-(4-(环己基(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(2-氟苯基)脘				17.7 9 ^a	528

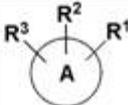
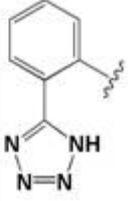
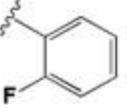
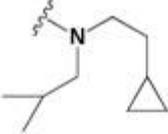
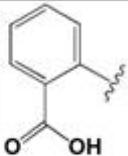
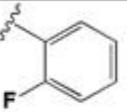
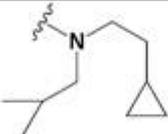
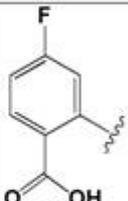
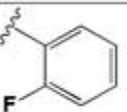
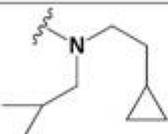
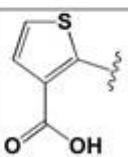
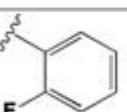
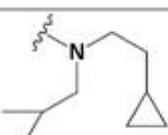
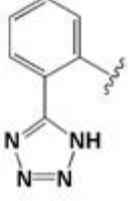
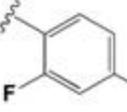
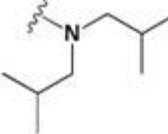
[0778]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr ^{23a}	(M+H) ⁺
122	4'-(环己基(异丁基)氨基)-3'-(3-(2-氟苄基)脞基)联苄基-2-甲酸				17.5 3 ^a	504
123	4-氯-4'-(环己基(异丁基)氨基)-3'-(3-(2-氟苄基)脞基)联苄基-2-甲酸				19.1 1 ^a	538
124	4'-(环己基(异丁基)氨基)-5-氟-3'-(3-p-甲苯基脞基)联苄基-2-甲酸				2.26 ^k	518
125	4'-(环己基(异丁基)氨基)-5-氟-3'-(3-(2-氟苄基)脞基)联苄基-2-甲酸				2.18 ^k	522
126	4'-(二异丁基氨基)-5-氟-3'-(3-p-甲苯基脞基)联苄基-2-甲酸				2.28 ^k	492
127	4-氯-4'-(二异丁基氨基)-3'-(3-p-甲苯基脞基)联苄基-2-甲酸				2.36 ^k	508

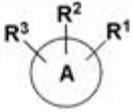
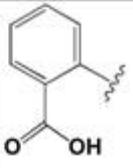
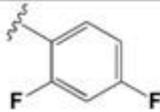
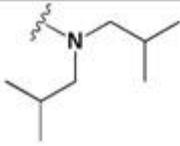
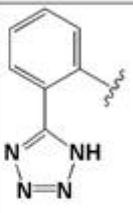
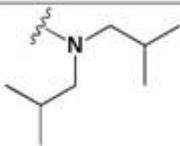
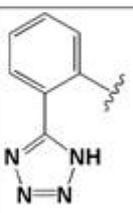
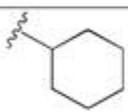
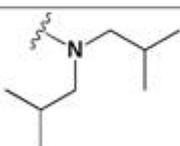
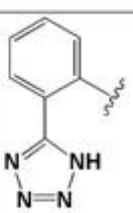
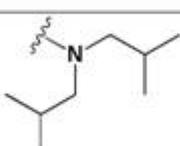
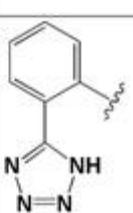
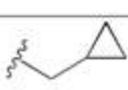
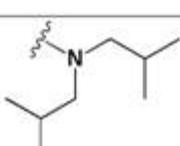
[0779]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr ^{***}	(M+H) ⁺
128	4'-((二异丁基氨基)-5-甲氧基-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基)-2-甲酸				17.9 1 ^a	504
129	1-(4-((2-环丙基乙基)(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基)-3-基)-3-p-甲苯基脲				17.7 7 ^a	510
130	4'-((2-环丙基乙基)(异丁基)氨基)-5-氟-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基)-2-甲酸				18.3 3 ^a	504
131	2-(4-((2-环丙基乙基)(异丁基)氨基)-3-(3-p-甲苯基脲基)苯基)噻吩-3-甲酸				18.3 2 ^a	492
132	4'-((2-环丙基乙基)(异丁基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基)-2-甲酸				17.5 0 ^a	486

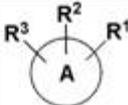
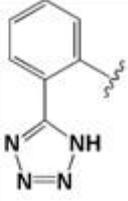
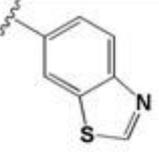
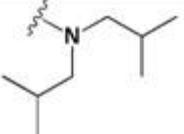
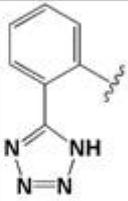
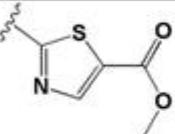
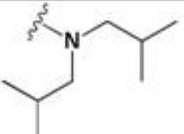
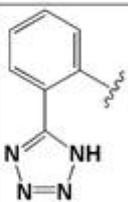
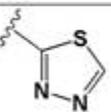
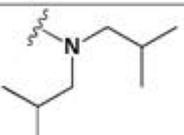
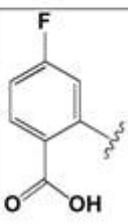
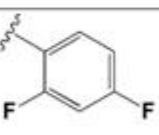
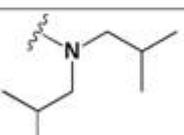
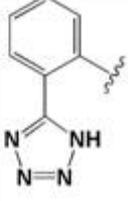
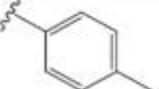
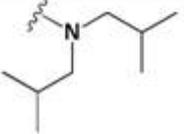
[0780]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr ^{3a}	(M+H) ⁺
133	1-(4-((2-环丙基乙基)(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(2-氟苯基)脲				2.10 ^k	514
134	4'-((2-环丙基乙基)(异丁基)氨基)-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				2.05 ^k	490
135	4'-((2-环丙基乙基)(异丁基)氨基)-5-氟-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				2.18 ^k	508
136	2-(4-((2-环丙基乙基)(异丁基)氨基)-3-(3-(2-氟苯基)脲基)苯基)噻吩-3-甲酸				2.22 ^k	496
137	1-(2,4-二氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲				13.2 3 ^b	520

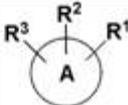
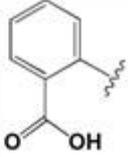
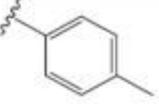
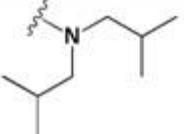
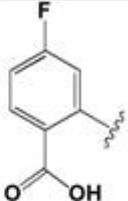
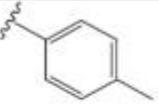
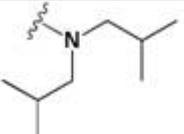
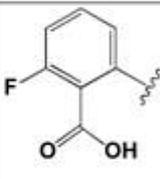
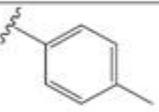
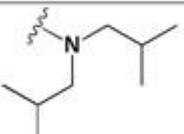
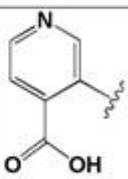
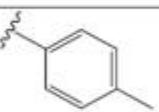
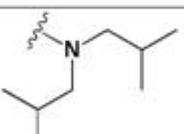
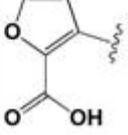
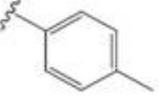
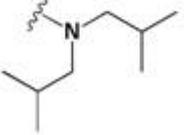
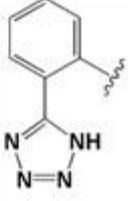
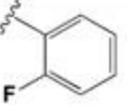
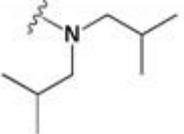
[0781]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr 分钟	(M+ H) ⁺
138	3'-(3-(2,4-二氟苯基)脲基)-4'-(二异丁基氨基)联苯基-2-甲酸				13.2 1 ^b	496
139	1-环丙基-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲				2.16 ¹	448
140	1-环己基-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲				2.59 ¹	490
141	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-新戊基脲				2.51 ¹	478
142	1-(环丙基甲基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲				2.29 ¹	462

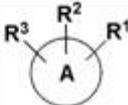
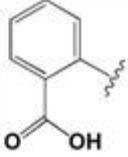
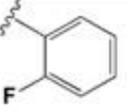
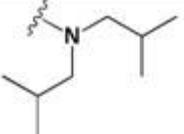
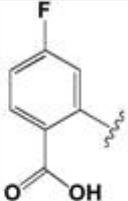
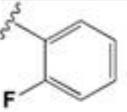
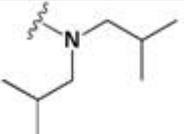
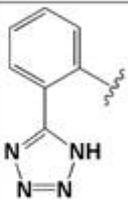
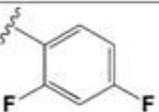
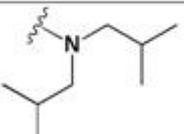
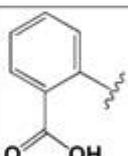
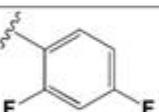
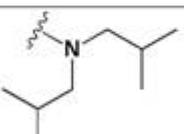
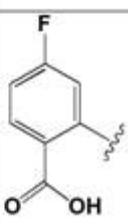
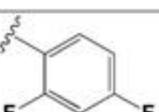
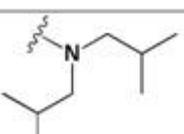
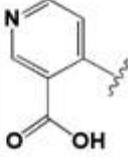
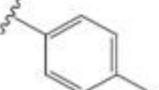
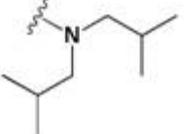
[0782]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr 分钟	(M+ H) ⁺
143	1-(苯并[d]噻唑-6-基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲				2.26 ¹	541
144	2-(3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲基)噻唑-5-甲酸甲酯				2.26 ¹	549
145	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(1,3,4-噻二唑-2-基)脲				1.91 ¹	492
146	3'-(3-(2,4-二氟苯基)脲基)-4'-(二异丁基氨基)-5-氟联苯基-2-甲酸				13.8 4 ^b	514
147	1-(4-(异丁基(异丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				12.6 8 ^b	484

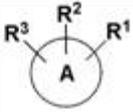
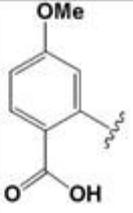
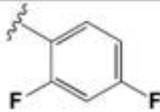
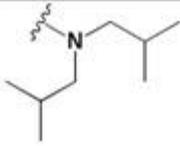
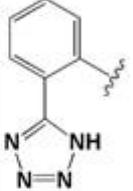
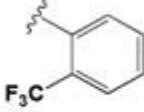
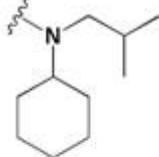
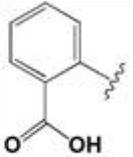
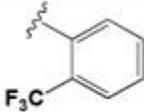
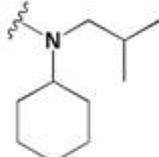
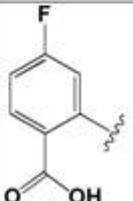
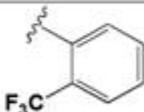
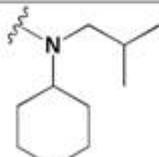
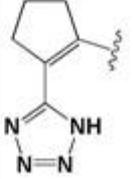
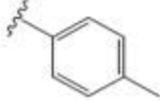
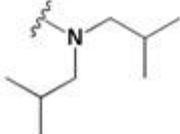
[0783]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr ^{a,b}	(M+H) ⁺
148	4'-(异丁基(异丙基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				12.28 ^b	460
149	5-氟-4'-(异丁基(异丙基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				12.99 ^b	478
150	4'-(二异丁基氨基)-3-氟-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				2.06 ^l	492
151	3-(4-(二异丁基氨基)-3-(3-p-甲苯基脲基)苯基)异烟酸				1.89 ^k	475
152	3-(4-(二异丁基氨基)-3-(3-p-甲苯基脲基)苯基)呋喃-2-甲酸				2.70 ^k	464
153	1-(2-氟苯基)-3-(4-(异丁基(异丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲				1.97 ^k	488

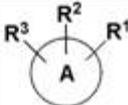
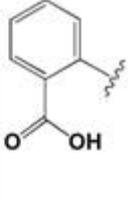
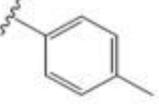
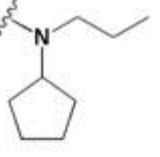
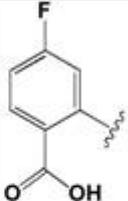
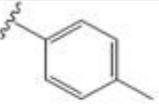
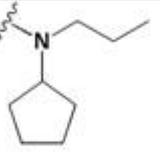
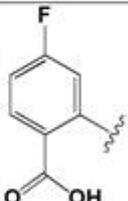
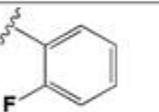
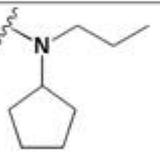
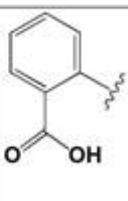
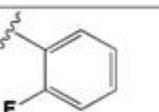
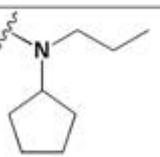
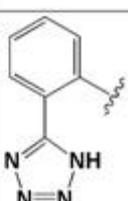
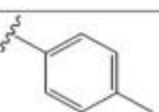
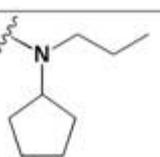
[0784]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr 分钟	(M+ H) ⁺
154	3'-(3-(2-氟苯基)脲基)-4'-(异丁基(异丙基)氨基)联苯基-2-甲酸				1.93 ^k	464
155	5-氟-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)-4'-(异丁基(异丙基)氨基)联苯基-2-甲酸				2.06 ^k	482
156	1-(2,4-二氟苯基)-3-(4-(异丁基(异丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲				2.02 ^k	506
157	3'-(3-(2,4-二氟苯基)脲基)-4'-(异丁基(异丙基)氨基)联苯基-2-甲酸				1.98 ^k	482
158	3'-(3-(2,4-二氟苯基)脲基)-5-氟-4'-(异丁基(异丙基)氨基)联苯基-2-甲酸				2.09 ^k	500
159	4-(4-(二异丁基氨基)-3-(3-p-甲苯基脲基)苯基)烟酸				2.00 ^k	475

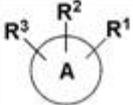
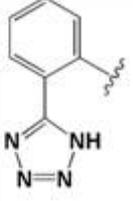
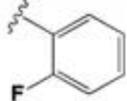
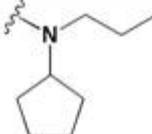
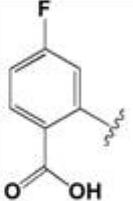
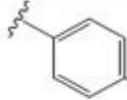
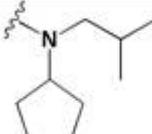
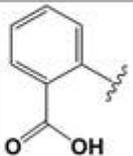
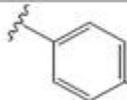
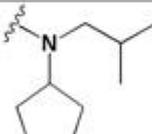
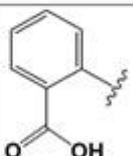
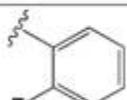
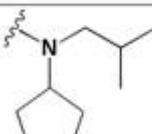
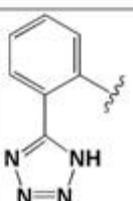
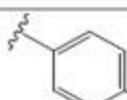
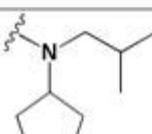
[0785]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr z	$(M+H)^+$
160	3'-(3-(2,4-二氟苯基)脲基)-4'-(二异丁基氨基)-5-甲氧基联苯基-2-甲酸				2.28 ^k	526
161	1-(4-(环己基(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)脲				2.37 ^k	578
162	4'-(环己基(异丁基)氨基)-3'-(3-(2-(三氟甲基)苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				2.38 ^k	554
163	4'-(环己基(异丁基)氨基)-5-氟-3'-(3-(2-(三氟甲基)苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				2.49 ^k	572
164	1-(5-(2-(1H-四唑-5-基)环戊-1-烯基)-2-(二异丁基氨基)苯基)-3-p-甲苯基脲				2.21 ^k	488

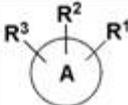
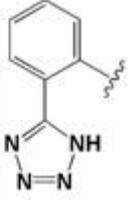
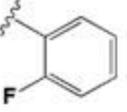
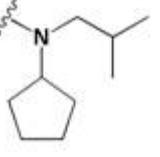
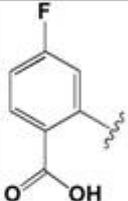
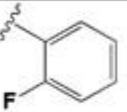
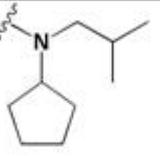
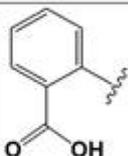
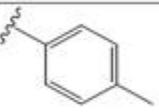
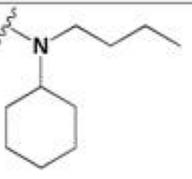
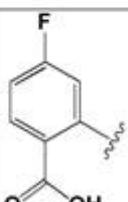
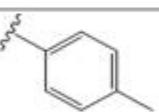
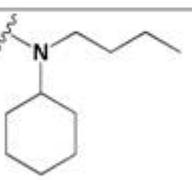
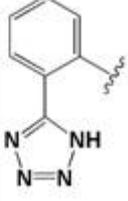
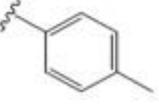
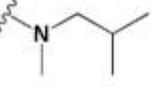
[0786]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr * ^g	(M+ H) ⁺
165	4'-(环戊基(丙基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				2.85 ^g	472
166	4'-(环戊基(丙基)氨基)-5-氟-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				2.95 ^g	490
167	4'-(环戊基(丙基)氨基)-5-氟-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				1.77 ^k	494
168	4'-(环戊基(丙基)氨基)-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				2.75 ^g	476
169	1-(4-(环戊基(丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				2.87 ^g	496

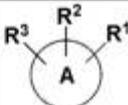
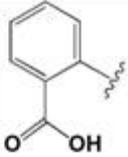
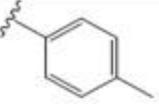
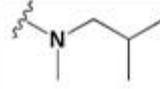
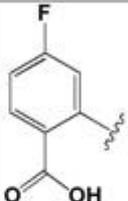
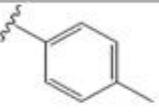
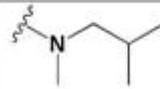
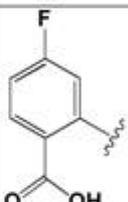
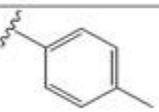
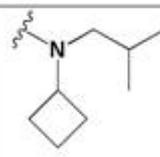
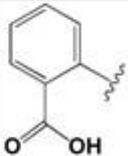
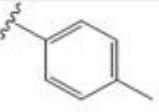
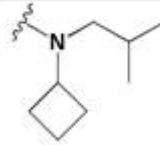
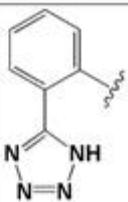
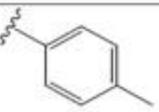
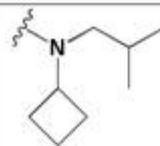
[0787]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr ^{***}	(M+H) ⁺
170	1-(4-(环戊基(丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(2-氟苯基)脲				2.76 ^q	500
171	4'-(环戊基(异丁基)氨基)-5-氟-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				2.04 ^k	504
172	4'-(环戊基(异丁基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				2.41 ^q	486
173	4'-(环戊基(异丁基)氨基)-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				1.85 ^k	490
174	1-(4-(环戊基(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				2.47 ^q	510

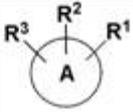
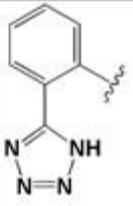
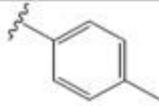
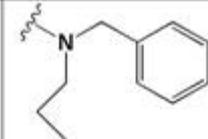
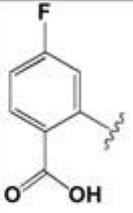
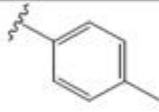
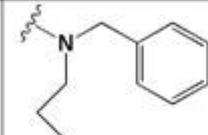
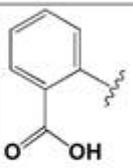
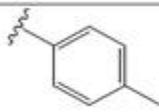
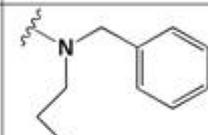
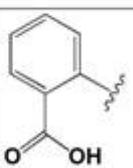
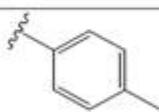
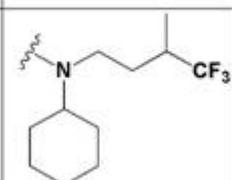
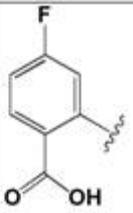
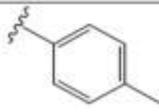
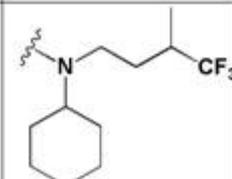
[0788]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr _{0.1}	(M+H) ⁺
175	1-(4-(环戊基(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基)-3-基)-3-(2-氟苯基)脲				1.91 ^k	514
176	4'-(环戊基(异丁基)氨基)-5-氟-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				2.47 ^q	508
177	4'-(丁基(环己基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				4.21 ^l	500
178	4'-(丁基(环己基)氨基)-5-氟-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				4.41 ^l	518
179	1-(4-(异丁基(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲				2.21 ^q	456

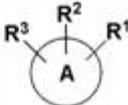
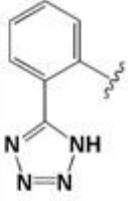
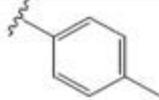
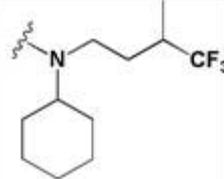
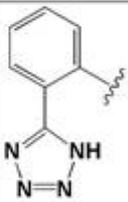
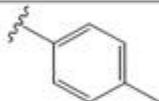
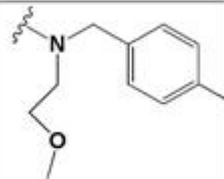
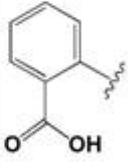
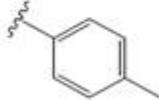
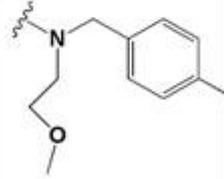
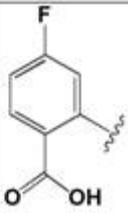
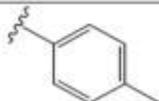
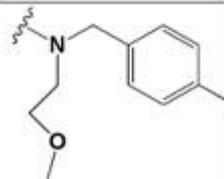
[0789]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr *法	(M+ H) ⁺
180	4'-(异丁基(甲基)氨基)-3'-(3-(p-甲基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.17 ^q	432
181	5-氟-4'-(异丁基(甲基)氨基)-3'-(3-(p-甲基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.31 ^q	450
182	4'-(环丁基(异丁基)氨基)-5-氟-3'-(3-(p-甲基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.55 ^q	490
183	4'-(环丁基(异丁基)氨基)-3'-(3-(p-甲基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.41 ^q	472
184	1-(4-(环丁基(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲基)脲				2.49 ^q	496

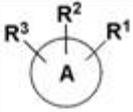
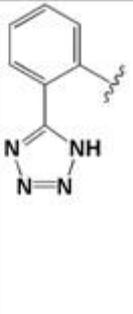
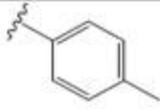
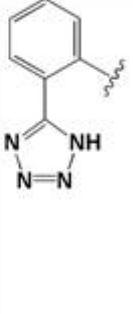
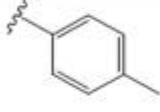
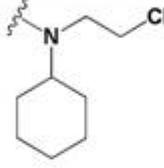
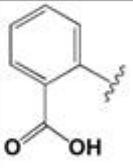
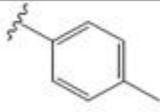
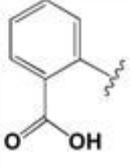
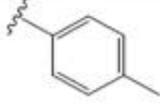
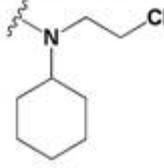
[0790]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr m/z	(M+ H) ⁺
185	1-(4-(苄基(丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲				2.52 ^q	518
186	4'-(苄基(丙基)氨基)-5-氟-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.56 ^q	512
187	4'-(苄基(丙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.43 ^q	494
188	4'-(环己基(4,4,4-三氟-3-甲基丁基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.66 ^q	568
189	4'-(环己基(4,4,4-三氟-3-甲基丁基)氨基)-5-氟-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-				2.75 ^q	586

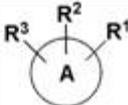
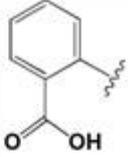
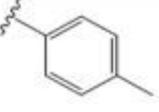
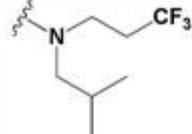
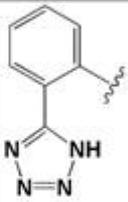
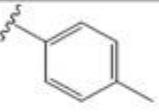
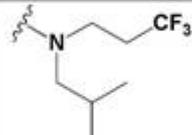
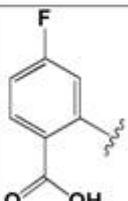
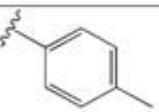
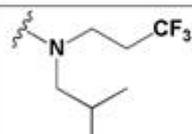
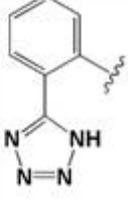
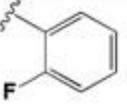
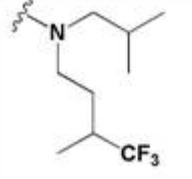
[0791]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr 保留	(M+ H) ⁺
	联苯基]-2-甲酸					
190	1-(4-(环己基(4,4,4-三氟-3-甲基丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲				3.01 ^r	592
191	1-(4-(4-氯苄基)(2-甲氧基乙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲				2.62 ^q	568
192	4'-((4-氯苄基)(2-甲氧基乙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.64 ^q	544
193	4'-((4-氯苄基)(2-甲氧基乙基)氨基)-5-氟-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.72 ^q	562

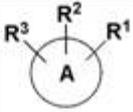
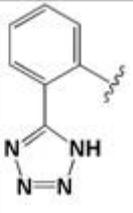
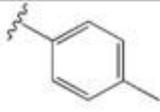
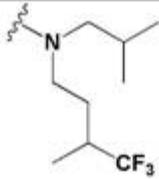
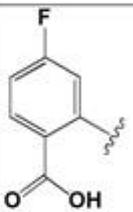
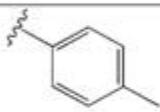
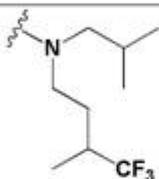
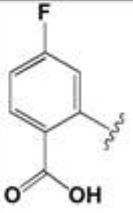
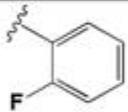
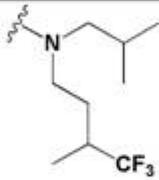
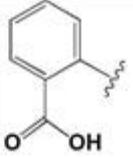
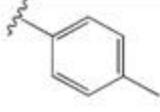
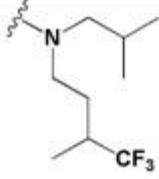
[0792]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr * ^g	(M+ H) ⁺
194	1-(4-(环己基(2,2-二氟乙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲				2.60 ^g	532
195	1-(4-(环己基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲				2.96 ^f	564
196	4'-(环己基(2,2-二氟乙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.66 ^g	508
197	4'-(环己基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.75 ^g	540

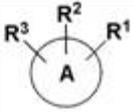
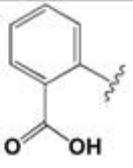
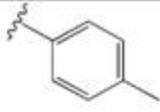
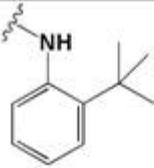
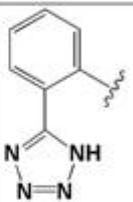
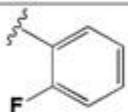
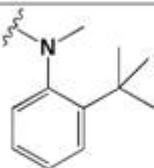
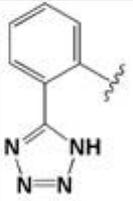
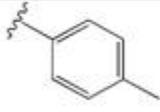
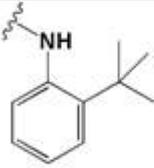
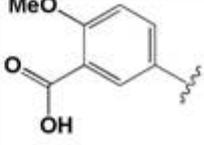
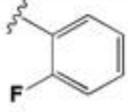
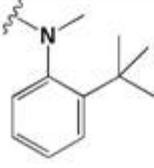
[0793]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr * ^g	(M+ H) ⁺
198	4-(异丁基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-3'-(3-(p-甲基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.90 ^f	514
199	1-(4-(异丁基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲基)脲				2.23 ^k	538
200	5-氟-4'-(异丁基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-3'-(3-(p-甲基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.99 ^f	532
201	1-(2-氟苯基)-3-(4-(异丁基(4,4,4-三氟-3-甲基丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲				2.63 ^h	570

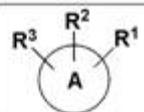
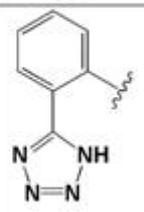
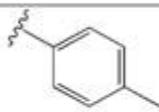
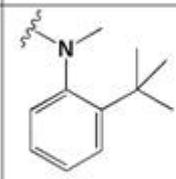
[0794]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr ^{***}	(M+H) ⁺
202	1-(4-(异丁基(4,4,4-三氟-3-甲基丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲				2.66 ^q	566
203	5-氟-4'-(异丁基(4,4,4-三氟-3-甲基丁基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.74 ^q	560
204	5-氟-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)-4'-(异丁基(4,4,4-三氟-3-甲基丁基)氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.71 ^q	564
205	4'-(异丁基(4,4,4-三氟-3-甲基丁基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.66 ^q	542

[0795]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr 分子量	(M+ H) ⁺
206	4'-((2-(叔丁基)苯基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				2.34 ^k	494
207	1-(4-((2-(叔丁基)苯基)(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-氟苯基)脲				471 ^l	536
208	1-(4-((2-(叔丁基)苯基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲				2.27 ^k	518
209	4'-((2-(叔丁基)苯基)(甲基)氨基)-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)-4-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-甲酸				2.68 ^q	542

[0796]

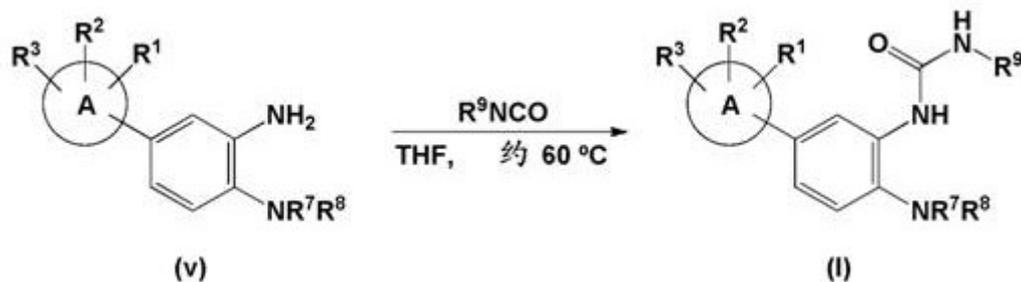
Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	Tr * ₂	(M+ H) ⁺
210	1-(4-((2-(叔丁基)苯基)(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲				2.69 ^q	532

[0797] 实施例211-219

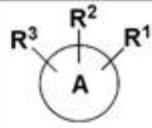
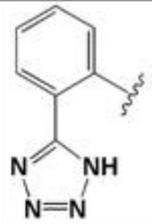
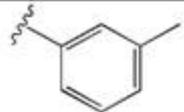
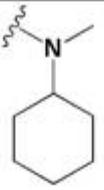
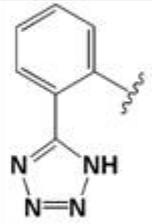
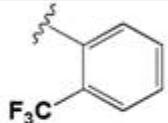
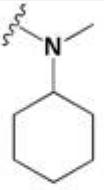
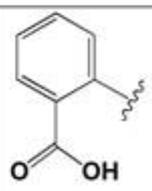
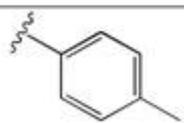
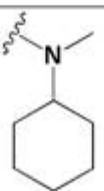
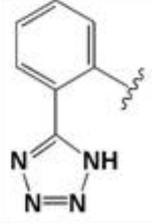
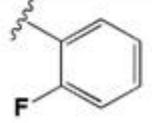
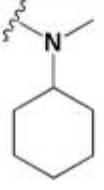
[0798] 采用本文描述的方法(自2A制备实施例2是代表性的),以下本发明化合物自苯胺中间体(v)和合适的异氰酸酯制备。

[0799] 表10

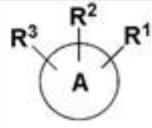
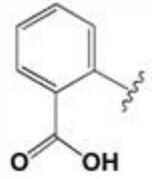
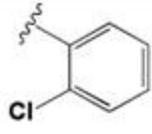
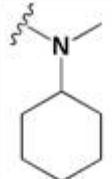
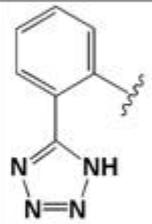
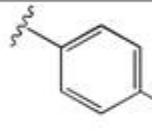
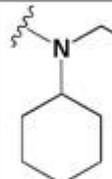
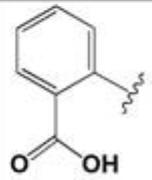
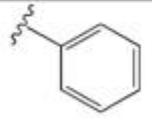
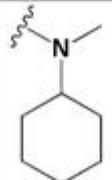
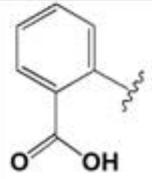
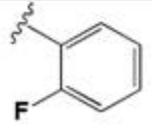
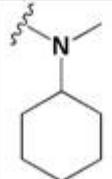
[0800]



[0801]

Ex. No.	名称		R ⁹	-NR ⁷ R ⁸	Tr ^{方法b}	(M+H) ⁺
211	1-(4-(环己基(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-m-甲苯基脲				11.83 _b	482
212	1-(4-(环己基(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)脲				11.69 _b	536
213	4'-(环己基(甲基)氨基)-3'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				11.14 _b	458
214	1-(4-(环己基(甲基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(2-氟苯基)脲				11.47 _b	486

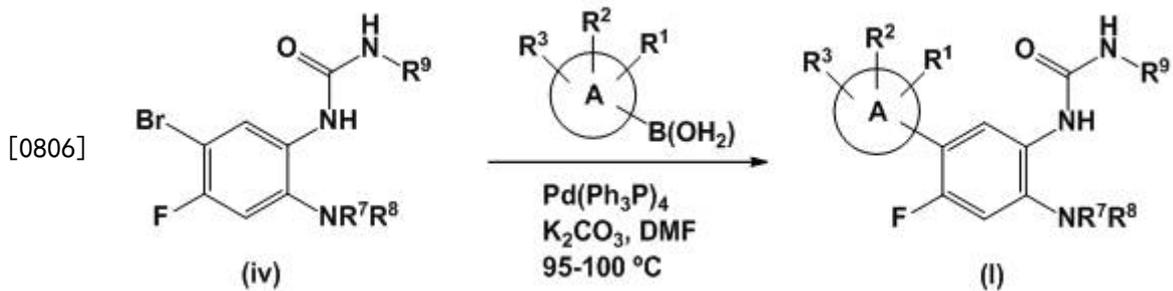
[0802]

Ex. No.	名称		R ⁹	-NR ⁷ R ⁸	Tr ^{***}	(M+H) ⁺
215	3'-(3-(2-氟苯基)脲基)-4'-(环己基(甲基)氨基)联苯基-2-甲酸				3.66 ¹	478
216	1-(4-(环己基(乙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				11.75 ^b	496
218	4'-(环己基(甲基)氨基)-3'-(3-苯基脲基)联苯基-2-甲酸				10.78 ^b	444
219	4'-(环己基(甲基)氨基)-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				10.90 ^b	462

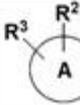
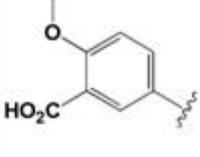
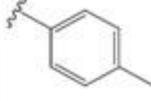
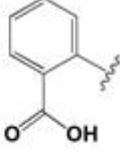
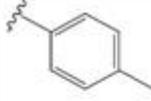
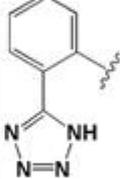
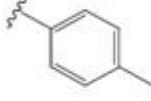
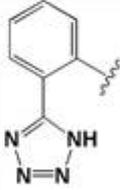
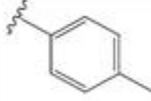
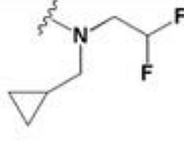
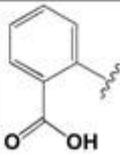
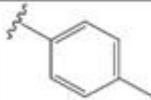
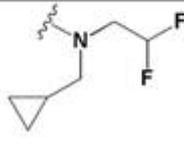
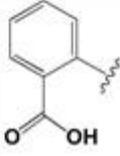
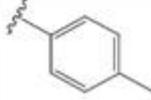
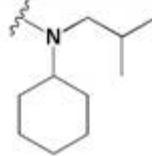
[0803] 实施例220-231

[0804] 采用下述方法,制备以下的本发明化合物。

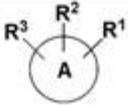
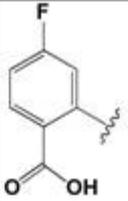
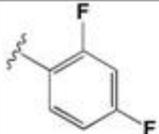
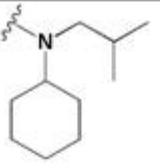
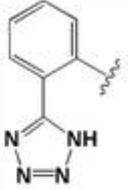
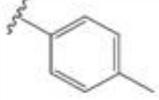
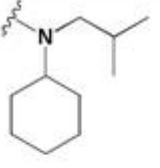
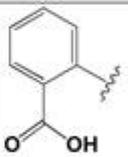
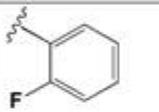
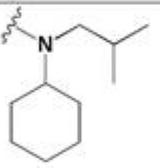
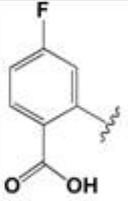
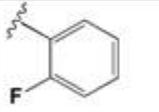
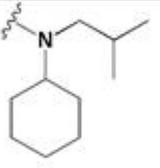
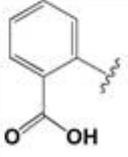
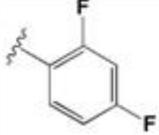
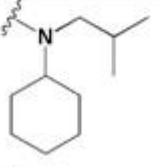
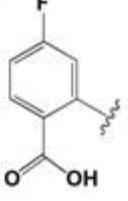
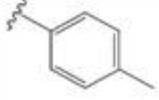
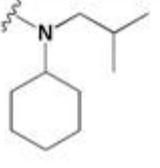
[0805] 表11



[0807]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	HPLC T_r	(M+H) ⁺
220	4'-(环己基(甲基)氨基)-2'-氟-4-甲氧基-5'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-3-甲酸				13.05 ^b	506
221	4'-(环己基(甲基)氨基)-2'-氟-5'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				12.49 ^b	476
222	1-(4-(环己基(甲基)氨基)-6-氟-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				12.59 ^b	500
223	1-(4-(环丙基甲基)(2,2-二氟乙基)氨基)-6-氟-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				12.26 ^b	522
224	4'-(环丙基甲基)(2,2-二氟乙基)氨基)-2'-氟-5'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				12.47 ^b	498
225	4'-(环己基(异丁基)氨基)-2'-氟-5'-(3-p-甲苯基脲基)联苯基-2-甲酸				13.94 ^b	518

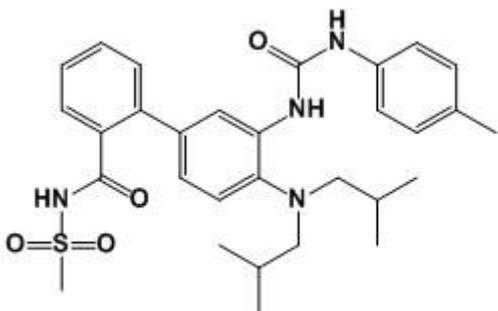
[0808]

Ex. No.	名称		R^9	$-NR^7R^8$	HPLC T_r	(M+H) ⁺
226	4'-(环己基(异丁基)氨基)-5'-(3-(2,4-二氟苯基)脲基)-2',5-二氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				3.30 ^q	558
227	1-(4-(环己基(异丁基)氨基)-6-氟-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-p-甲苯基脲				3.22 ^q	542
228	4'-(环己基(异丁基)氨基)-2'-氟-5'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				3.16 ^q	522
229	4'-(环己基(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(2-氟苯基)脲基)联苯基-2-甲酸				3.26 ^q	540
230	4'-(环己基(异丁基)氨基)-5'-(3-(2,4-二氟苯基)脲基)-2'-氟联苯基-2-甲酸				3.21 ^q	540
231	4'-(环己基(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸				3.32 ^q	536

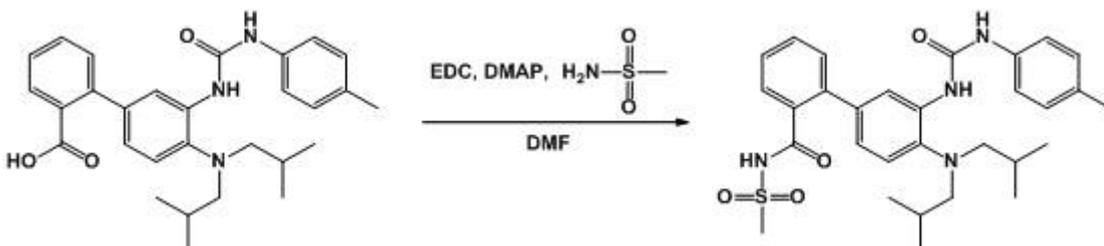
[0809] 实施例232

[0810] 4'-(二异丁基氨基)-N-(甲基磺酰基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺

[0811]



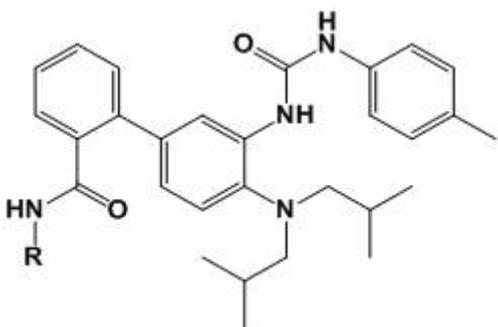
[0812]

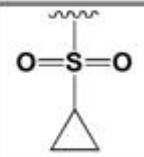
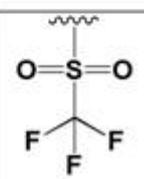


[0813] 向4'-(二异丁基氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸(实施例52)(40mg,0.084mmol)/DMF(1mL)溶液加入DMAP(77mg,0.633mmol),然后加入EDC(162mg,0.845mmol)和甲磺酰胺(121mg,1.267mmol)。将混合物在室温搅拌18h,过滤和通过HPLC PHENOMENEX® Axia (Luna 5 μ 30X100mm),在20分钟内含35%B(溶剂B=90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA)至100%B的A(溶剂A=10%MeOH-90%H₂O-0.1%TFA)纯化,经浓缩得到产物4'-(二异丁基氨基)-N-(甲基磺酰基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酰胺(19.4mg,0.035mmol,41.7%收率) LC/MS, m/z =551.5(M+1)。HPLC R_t =1.04min。LC/MS(BEH C18 2.1X50mm,1.7 μ ,0-100B在1分钟内,0.5min保持时间,流速=1ml/min,在254nm检测,溶剂A:100%水/0.1%TFA;溶剂B:100%ACN/0.1%TFA)。¹H NMR(500MHz,甲醇-d₄) δ 8.05(d, J =2.0Hz,1H),7.59-7.46(m,3H),7.44-7.36(m,1H),7.29(d, J =8.4Hz,2H),7.22(d, J =7.9Hz,1H),7.11(d, J =7.9Hz,2H),7.08-7.01(m,1H),3.10(s,3H),2.68(d, J =6.9Hz,4H),2.31(s,3H),1.85-1.56(m,2H),0.87(d, J =6.4Hz,12H)。

[0814] 根据实施例232的程序,制备以下化合物。

[0815]



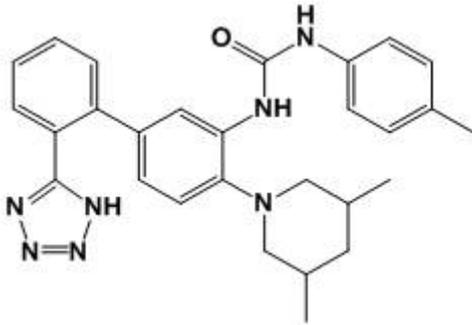
实施例号	R	[M+H] ⁺	HPLC _{RT}
233		577.5	1.06 ^v
234		605.5	1.04 ^v

[0816]

[0817] 实施例235

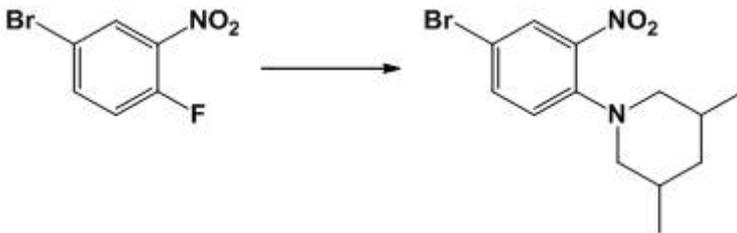
[0818] 1-(4-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲

[0819]



[0820] 235A. 1-(4-溴-2-硝基苯基)-3,5-二甲基哌啶

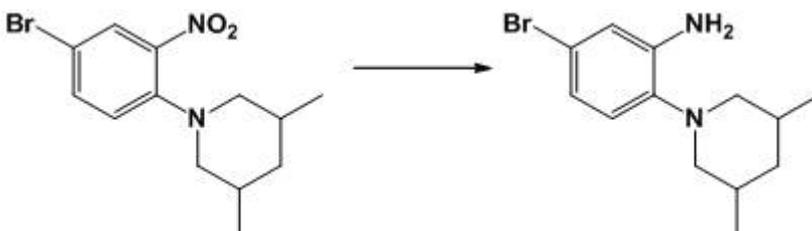
[0821]



[0822] 将4-溴-1-氟-2-硝基苯 (4g, 18.18mmol) 和3,5-二甲基哌啶 (2.058g, 18.18mmol) 混合物在130 °C加热3h,冷却至rt,用DCM (5ml) 稀释和通过柱色谱纯化 (0-20%EtOAc/己烷; 220g柱),以得到1-(4-溴-2-硝基苯基)-3,5-二甲基哌啶 (5.03g, 16.06mmol, 88%收率),为橙色油状物。LC/MS, $m/z = 314.4 (M+1)$. HPLC_{RT}=1.26min. LC/MS (BEHC182.1X50mm, 1.7u, 0-100B, 在1分钟内, 0.5min保持时间, 流速=1ml/min在254nm检测, 溶剂A: 100%水/0.1%TFA; 溶剂B: 100%ACN/0.1%TFA)。

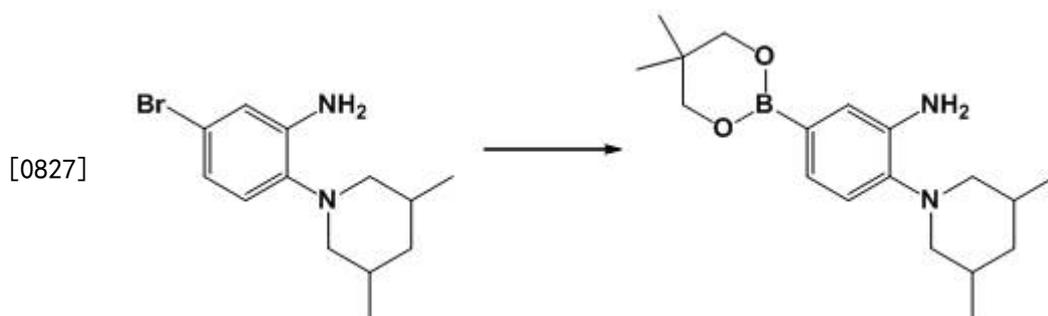
[0823] 235B. 5-溴-2-(3,5-二甲基哌啶-1-基)苯胺

[0824]



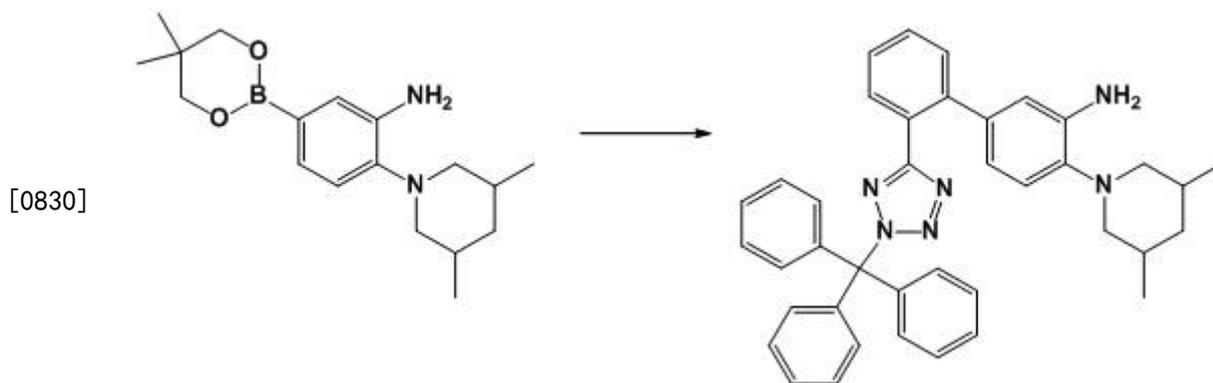
[0825] 将1-(4-溴-2-硝基苯基)-3,5-二甲基哌啶 (235A) (6g, 19.16mmol) 溶于EtOH (比例:10.00, 体积:60mL) 和水 (比例:1.000, 体积:6mL), 加入锌 (12.53g, 192mmol) 和氯化铵 (10.25g, 192mmol)。将所得放热反应在室温搅拌30分钟。将所得溶液从橙色变为澄清, 在室温下冷却和过滤通过CELITE® 垫, 用另外的30ml DCM洗涤和滤液浓缩和通过柱色谱纯化 (0-10%EtOAc/己烷; 120g柱)。得到5-溴-2-(3,5-二甲基哌啶-1-基) 苯胺 (4.97g, 17.55mmol, 92%收率), 为浅黄色油状物。LC/MS, $m/z=283.0$ (M+1)。HPLCRt=1.01min。LC/MS (BEHC182.1X50mm, 1.7u, 0-100B, 在1min内, 0.5min保持时间, 流速=1ml/min, 在254nm检测, 溶剂A:100%水/0.1%TFA; 溶剂B:100%ACN/0.1%TFA)。

[0826] 235C.5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-2-(3,5-二甲基哌啶-1-基) 苯胺



[0828] 将5-溴-2-(3,5-二甲基哌啶-1-基) 苯胺 (235B) (4.8g, 16.95mmol), 5,5,5',5'-四甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂己环) (4.98g, 22.03mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (0.372g, 0.508mmol) 和乙酸钾 (4.99g, 50.8mmol) /DMSO (体积:30mL) 混合物抽空和填充氮气3次, 然后在80 °C加热4h。将完全的反应冷却至rt和将反应混合物装载在硅胶塞上 (300g), 和用20%EtOAc/己烷洗涤。将所得有机溶液浓缩和重新溶于DCM (5ml), 和通过柱色谱纯化 (0-20%EtOAc/己烷; 120g柱)。得到5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-2-(3,5-二甲基哌啶-1-基) 苯胺 (4.07g, 12.87mmol, 76%收率), 为浅褐色固体。LC/MS, $m/z=249.0$ (M+1)。HPLCRt=0.64min。(硼酸) LC/MS (BEHC182.1X50mm, 1.7u, 0-100 B在1分钟内, 0.5分钟保持时间, 流速=1ml/min, 在254nm检测, 溶剂A:100%水/0.1%TFA; 溶剂B:100%ACN/0.1%TFA)。

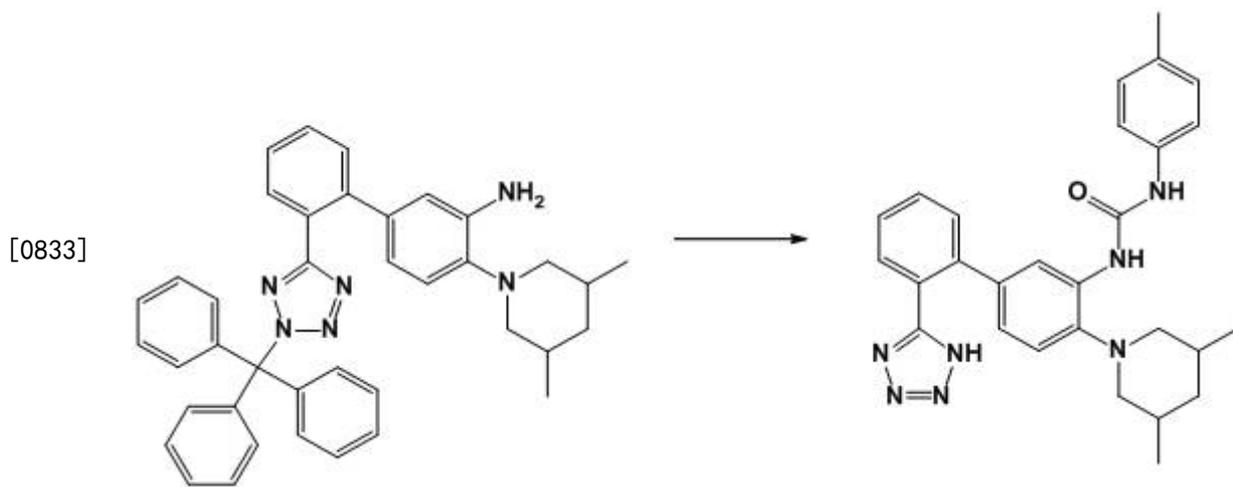
[0829] 235D.4-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基) 联苯基-3-胺



[0831] 将甲苯 (比例:2.250, 体积:18mL) 和水 (比例:1.000, 体积:8mL) 混合物通过用氮气扫气 (3x) 而脱气。加入5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-2-(3,5-二甲基哌啶-1-基) 苯胺 (235C) (3g, 9.49mmol), 5-(2-溴苯基)-2-三苯甲基-2H-四唑 (4.03g,

8.62mmol) 和碳酸钠(1.828g, 17.25mmol), 和反应混合物用氮气扫气(冒泡)。最后加入Pd(Ph₃P)₄(0.997g, 0.862mmol)。将该混合物脱气(3x) 和将反应混合物在氮气气氛下在80 °C 加热14h, 冷却至室温, 和所得混合物用DCM(3x60ml) 萃取, 用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 将残余物通过柱色谱纯化(120g, 0%-30%EtOAc/己烷), 得到产物4-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基) 联苯基-3-胺(3.31g, 5.60mmol, 65.0%收率), 为浅黄色固体。LC/MS, *m/z*=591.3 (M+1)。HPLCRt=1.18min。LC/MS (BEHC182.1X50mm, 1.7u, 0-100B在1分钟内, 0.5分钟保持时间, 流速=1ml/min, 在254nm检测, 溶剂A: 100%水/0.1%TFA; 溶剂B: 100%ACN/0.1%TFA)。

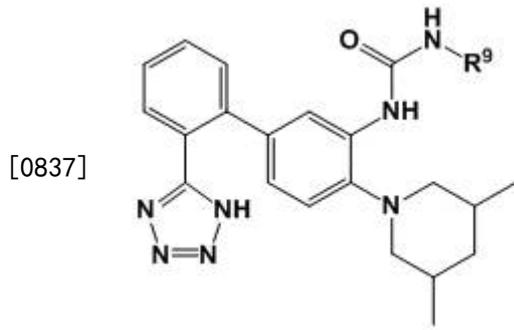
[0832] 235E.1-(4-((3,5-二甲基哌啶-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基) 脲



[0834] 向4-(3,5-二甲基哌啶-1-基)-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-胺(235D)(59mg, 0.100mmol)/THF(1mL) 溶液加入1-异氰酸合-4-甲基苯(0.016mL, 0.130mmol)。将溶液在RT搅拌2h。将4N HCl/二噁烷(0.100mL, 0.399mmol) 加入反应混合物和将所得混合物在50 °C 加热10分钟, 冷却至室温和浓缩。将残余物通过HPLC纯化, 柱: Waters XBridge C18, 19x250mm, 5- μ m颗粒; 保护柱: Waters XBridgeC18, 19x10mm, 5- μ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水与0.05%TFA; 流动相B: 95:5乙腈:水与0.05%TFA; 梯度: 20-100%B, 经25分钟, 然后5-分钟保持在100%B; 流速: 20mL/min。将含有所需产物的流分合并和通过离心蒸发干燥, 以得到1-(4-((3,5-二甲基哌啶-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基) 脲(37.8mg, 78%收率)。LC/MS, *m/z*=482.5 (M+1)。HPLCRt=0.94min。LC/MS (BEHC18 2.1X50mm, 1.7u, 0to100B在1分钟内, 0.5分钟保持时间, 流速=1ml/min, 在254nm检测, 溶剂A: 100%水/0.1%TFA; 溶剂B: 100%ACN/0.1%TFA)。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.01-7.94 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.32 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=8.4Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.94-2.80 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.21-1.92 (m, 2H), 1.59-1.39 (m, 2H), 1.16-0.86 (m, 6H)。

[0835] 实施例236和237

[0836] 根据实施例235, 部分E的程序, 采用以下列举的R⁹NC=O取代基, 得到以下化合物。

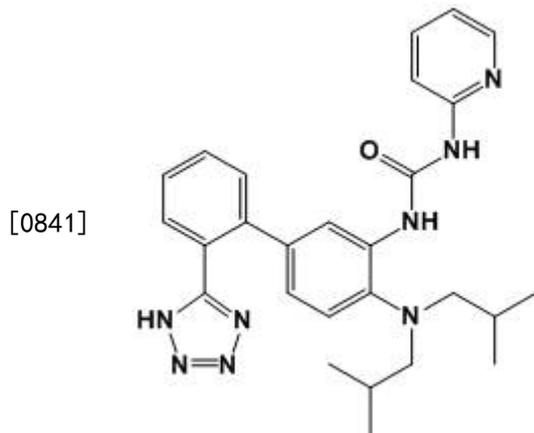


[0838]

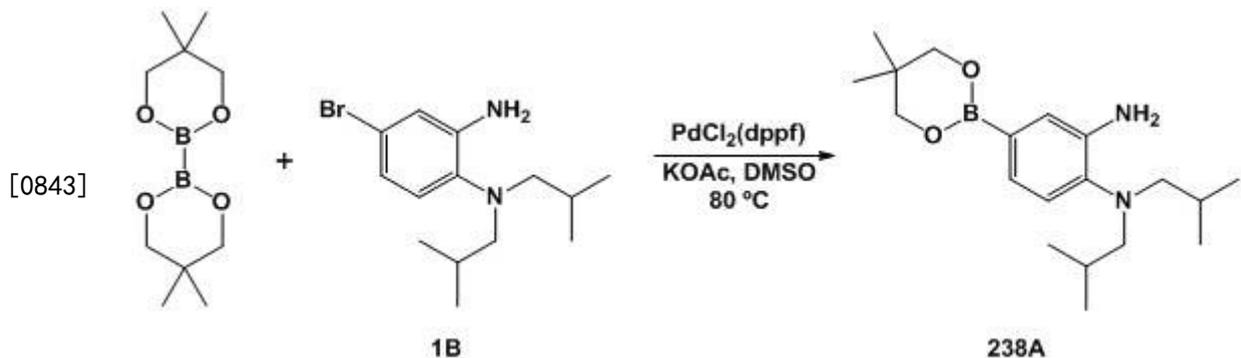
实施例号	R ⁹	[M+H] ⁺	HPLC _{RT}
236		486.4	0.92 ^v
237		486.4	0.91 ^v

[0839] 实施例238

[0840] 1,1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(吡啶-2-基)脲



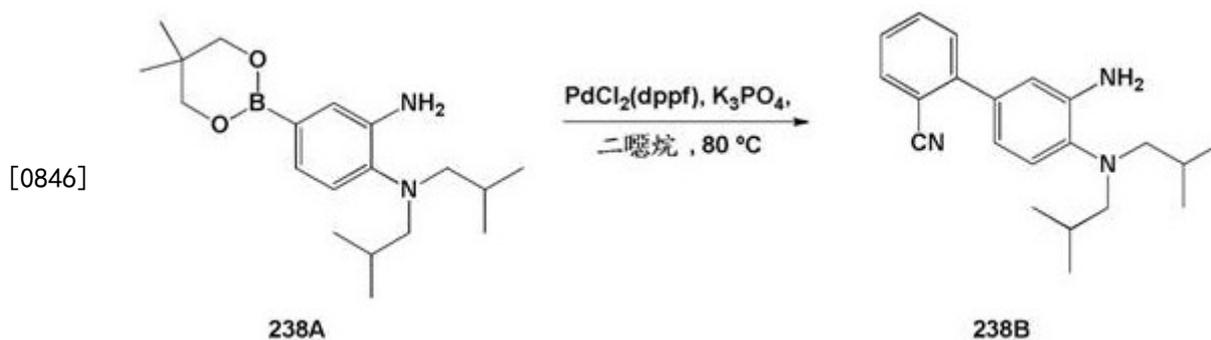
[0842] 238A.4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺



[0844] 将4-溴-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺(15.0g, 50.1mmol), 5,5,5',5'-四甲基-2,

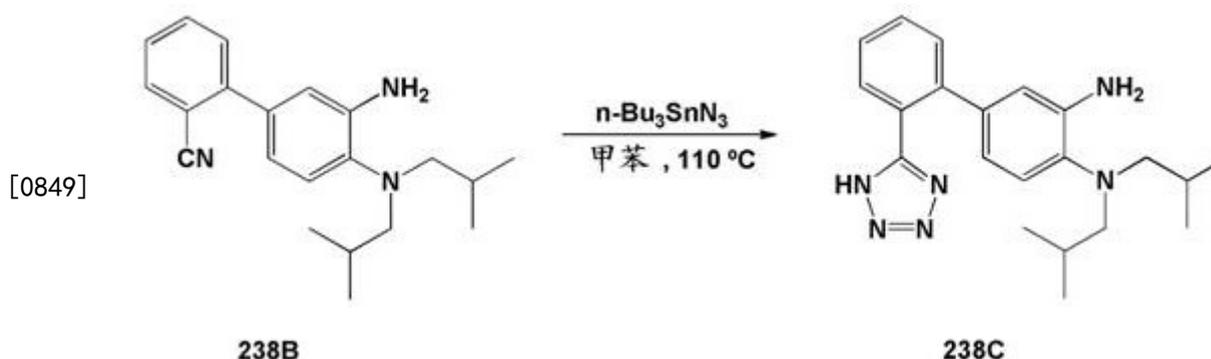
2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂己环)(20.38g, 90.0mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(1.842g, 2.256mmol)和乙酸钾(22.14g, 226mmol)在250mL RB烧瓶中合并和加入DMSO(体积:150mL)。将烧瓶抽空和填充氩气3x,然后在80 °C加热16h。将反应冷却至rt,用乙酸乙酯稀释和过滤。滤液用水洗涤,干燥,和浓缩,得到粗固体。硅胶色谱(EtOAc-己烷梯度)得到4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺(13.0g, 78%收率),为白色固体。MS (ES) :m/z=265. (这些质谱对应于[M+H]⁺,对于游离硼酸。对于母体化合物未见到显著[M+H]⁺)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.07 (d, 1H, J=1.2Hz), 6.92-6.96 (m, 2H), 4.66 (brs, 2H), 3.70 (s, 4H), 2.57 (d, 4H, J=7.2Hz), 1.66-1.69 (m, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.84 (d, 12H, J=6.8Hz)。

[0845] 238B. 3'-氨基-4'-(二异丁基氨基)联苯基-2-甲腈



[0847] 4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺(238A)(7.5g, 22.57mmol), 2-溴苄腈(4.93g, 27.1mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(3.69g, 4.51mmol)和磷酸钾(14.37g, 67.7mmol)加入至250mL RB烧瓶,将其抽空和填充氩气3x,接着填充2mL二噁烷。将反应混合物在80 °C加热16h。将反应冷却至室温,在二噁烷中浓缩,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,干燥和浓缩,得到粗固体。硅胶色谱(EtOAc-己烷s梯度)得到3'-氨基-4'-(二异丁基氨基)联苯基-2-甲腈(6.2g, 85.0%收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.72 (dd, 1H, J=8.0, 1.2Hz), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.50 (dd, 1H, J=8.0, 1.2Hz), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.13-7.15 (m, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 4.12 (2H, brs), 2.65 (d, 4H, J=7.2Hz), 1.77-1.84 (m, 2H), 0.92 (d, 12H, J=6.4Hz)。MS (ES) :m/z=322.2 [M+H]⁺。

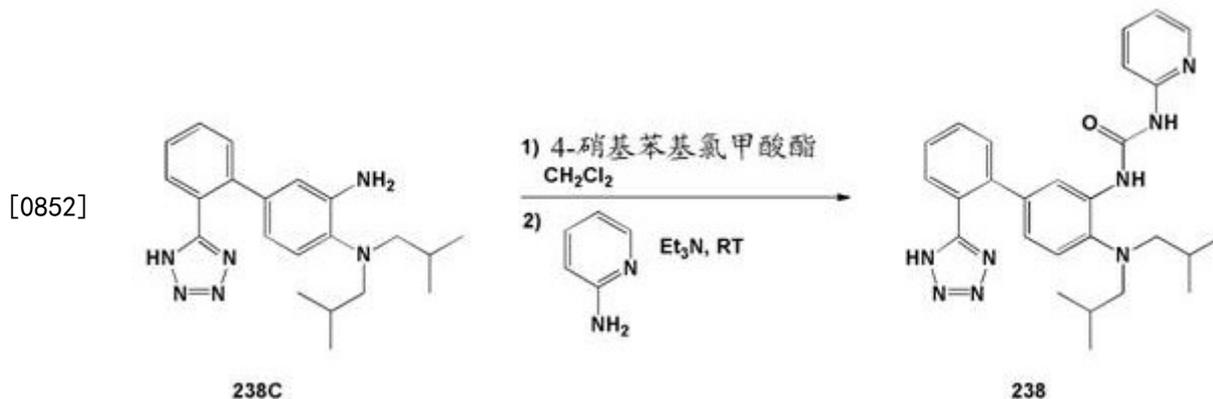
[0848] 238C. N4,N4-二异丁基-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺



[0850] 将3'-氨基-4'-(二异丁基胺)联苯基-2-甲腈(238B)(3.0g, 9.33mmol)和三正丁基叠氮化锡(17.90mL, 65.33mmol)/甲苯(60mL)在110 °C加热40小时,冷却至室温和用10%KF水溶液洗涤,干燥和浓缩,得到粗液体产物。硅胶色谱(EtOAc-己烷梯度)得到N4,N4-二异丁

基-2'- (1H-四唑-5-基) 联苯基-3,4-二胺 (3.5g), 为黄色油状物。MS (ES) : $m/z=365.2 [M+H]^+$ 。

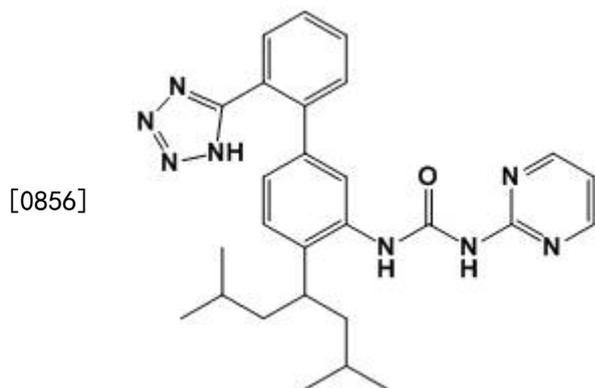
[0851] 238.1- (4- (二异丁基氨基) -2'- (1H-四唑-5-基) -[1,1'-联苯基]-3-基) -3- (吡啶-2-基) 脲



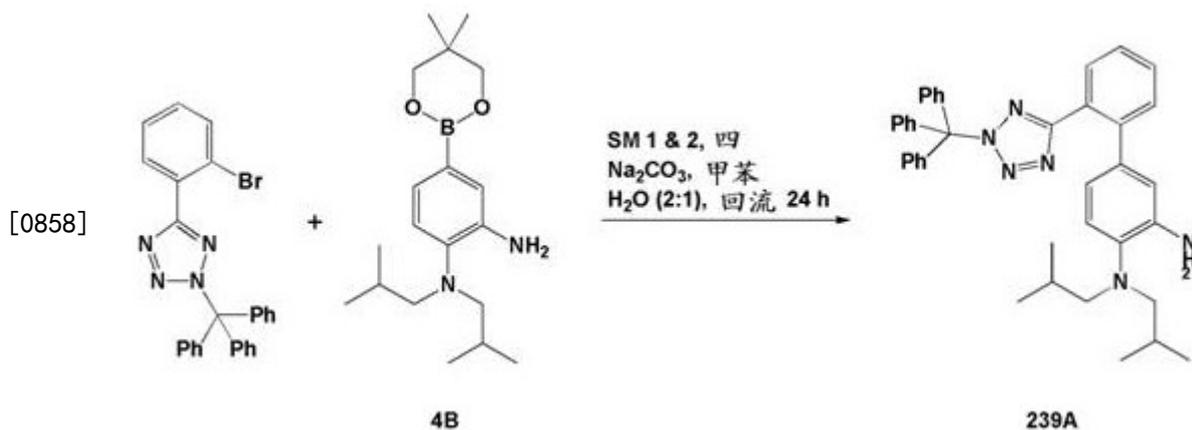
[0853] 向N,N'-二异丁基-2'- (1H-四唑-5-基) 联苯基-3,4-二胺 (238C) (500mg, 1.372mmol) /DCM (3.0mL) 搅拌溶液滴加4-硝基苯基氯甲酸酯 (332mg, 1.646mmol) 和回流1h。反应进程通过TLC和LCMS检测。浓缩反应混合物, 得到粗氨基甲酸酯。(注意: 该中间体直接用于下一步骤而无需纯化。) 将黄色残余物 (4-硝基苯基 (4- (二异丁基氨基) -2'- (1H-四唑-5-基) -[1,1'-联苯基]-3-基) 氨基甲酸酯, 60.0mg, 0.113mmol) 溶于DCE (1.0mL)。溶液用 Et_3N (0.016mL, 0.113mmol) 然后吡啶-2-胺 (10.66mg, 0.113mmol) 处理, 在RT搅拌过夜, 和通过制备型HPLC纯化。浓缩合适流分, 得到1- (4- (二异丁基氨基) -2'- (1H-四唑-5-基) -[1,1'-联苯基]-3-基) -3- (吡啶-2-基) 脲 (18mg, 32.5%收率), 为浅白色固体。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 11.30 (brs, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H, $J=18.4, 1.2$ Hz), 7.53-7.76 (m, 5H), 7.08-7.14 (m, 2H), 6.99-7.02 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H, $J=8.4, 2.4$ Hz), 2.84 (d, 4H, $J=6.8$ Hz), 1.67-1.73 (m, 2H), 0.80 (d, 12H, $J=6.8$ Hz)。MS (ES) : $m/z=485.4 [M+H]^+$ 。

[0854] 实施例239

[0855] 1- (4- (二异丁基氨基) -2'- (1H-四唑-5-基) -[1,1'-联苯基]-3-基) -3- (嘧啶-2-基) 脲

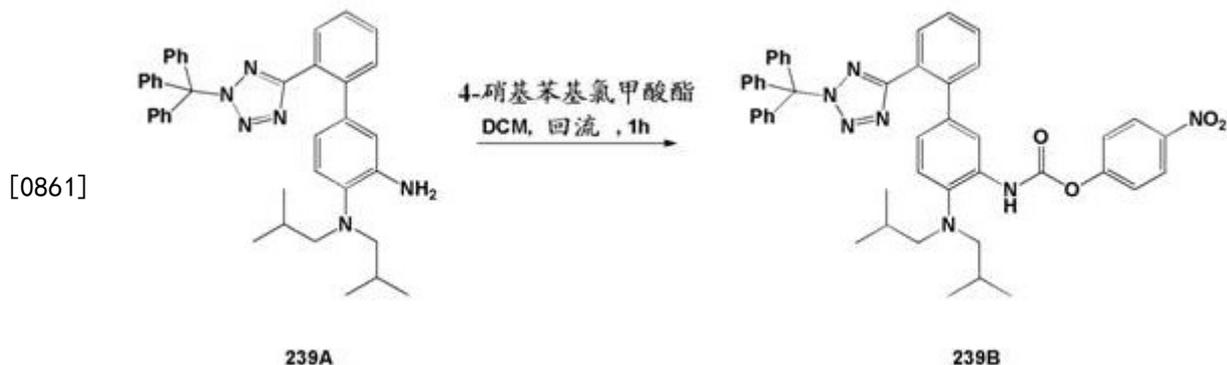


[0857] 239A.N,N'-二异丁基-2'- (2-三苯甲基-2H-四唑-5-基) -[1,1'-联苯基]-3,4-二胺



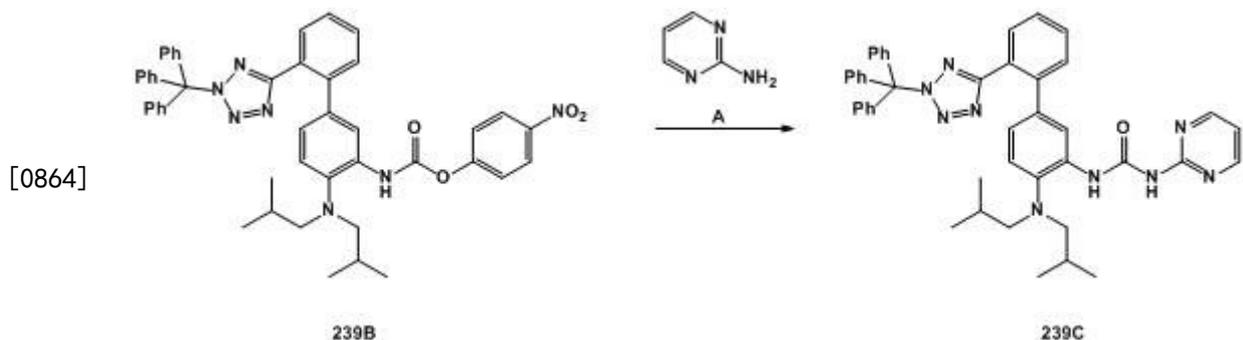
[0859] 将甲苯 (12.5mL) 和水 (5.0mL) 的混合物脱气10分钟。加入4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺 (2.48g, 7.49mmol), 5-(2-溴苯基)-2-三苯甲基-2H-四唑 (2.5g, 5.35mmol), 碳酸钠 (1.13g, 10.70mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (0.371g, 0.321mmol)。将该混合物在N₂气氛下脱气和在80 °C加热过夜。将反应冷却至室温, 在甲苯中浓缩, 并将残余物溶于乙酸乙酯, 用水洗涤, 干燥, 浓缩和在硅胶上纯化 (EtOAc/己烷梯度), 得到N4,N4-二异丁基-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺 (2.4g), 为浅白色固体。MS (ES) :*m/z*=607.4[M+H]⁺。

[0860] 239B. 4-硝基苯基 (4-(二异丁基氨基)-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基) 氨基甲酸酯



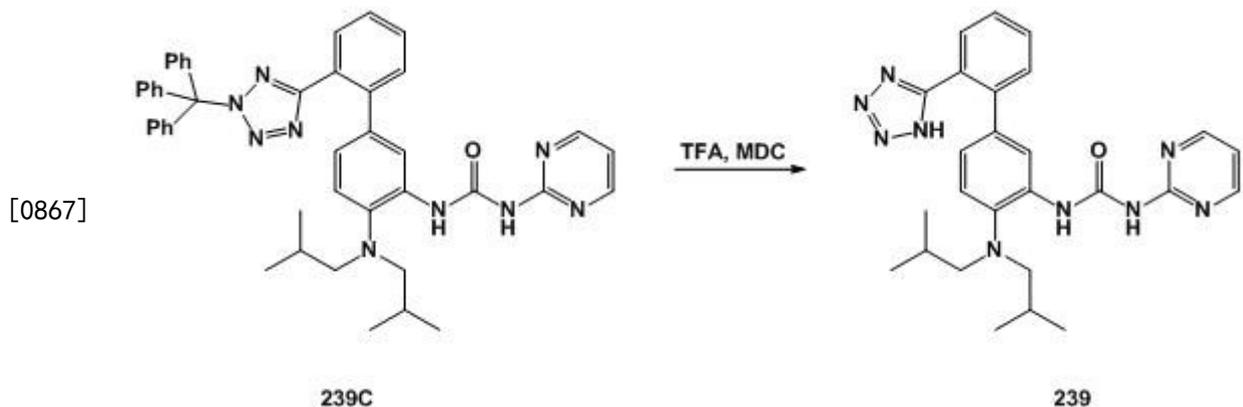
[0862] 将N4,N4-二异丁基-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺 (0.1g, 0.165mmol) 和4-硝基苯基氯甲酸酯 (0.033g, 0.165mmol) 溶于DCM (1mL) 和回流1h。通过LCMS检查反应进程。除去溶剂, 得到4-硝基苯基 (4-(二异丁基氨基)-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基) 氨基甲酸酯 (0.110g)。MS (ES) :*m/z*=772.2[M+H]⁺。

[0863] 239C. 1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(嘧啶-2-基) 脲



[0865] 在0 °C向氢氧化钠(4.76mg, 0.194mmol)/THF(0.5mL)浆液加入溶液嘧啶-2-胺(8.87mg, 0.093mmol)/THF(0.5mL)。将反应混合物搅拌15分钟,和加入4-硝基苯基(4-(二异丁基氨基)-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)氨基甲酸酯(60mg, 0.078mmol)/THF(1.0mL)。使反应混合物缓慢升至室温,和搅拌1h。反应进程通过TLC检查。未观察到原料。用冰冷的水将反应混合物淬灭,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用水,盐水洗涤,经硫酸钠干燥和浓缩,得到1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(嘧啶-2-基)脲(60mg)。MS(ES): $m/z=728.8[M+H]^+$ 。

[0866] 239.1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(嘧啶-2-基)脲



[0868] 在0 °C向1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(嘧啶-2-基)脲(100mg, 0.137mmol)/DCM(1mL)溶液加入TFA(0.5mL, 6.49mmol)。使反应混合物升至rt和搅拌1h。反应进程通过TLC监测。观察到原料的完全转化。反应混合物通过硅胶柱色谱(230-400mesh)采用EtOAc/pet乙醚梯度纯化。将各流分浓缩,得到1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(嘧啶-2-基)脲(50mg; 67.6%byLCMS),其通过反相HPLC纯化和冷冻-干燥,以得到1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(嘧啶-2-基)脲(12mg),为浅白色固体。MS(ES): $m/z=486.2[M+H]^+$ 。

[0869] 实施例240-249

[0870] 根据实施例239的程序,采用合适的三苯甲基-四唑和二氧化硼杂己环原料,制备以下化合物。

[0871] 表12

[0872]



[0873]

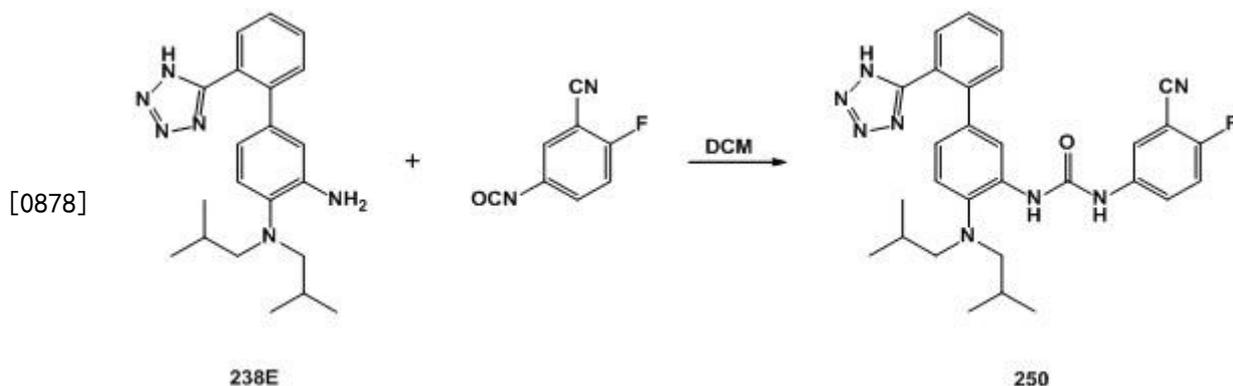
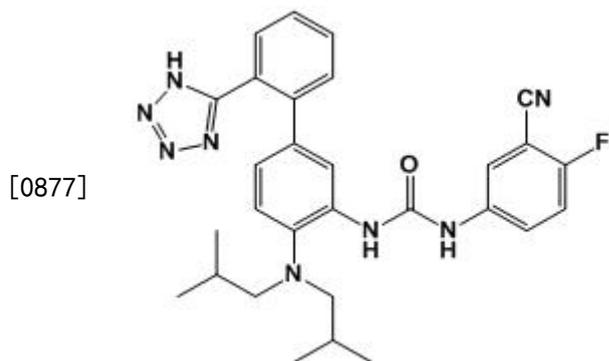
Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
240	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-2-基)脲			20.07 ^t	558.4
241	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(3-乙炔基苯基)脲			19.86 ^t	508.2
242	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(3-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)脲			19.54 ^t	538.4
243	1-(4-氟-2,6-二氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			19.96 ^t	554
244	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)脲			18.91 ^t	536.2

[0874]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
245	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-异丁基脲			10.80 ^t	464.4
246	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-异丙基脲			10.27 ^t	450.4
247	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(异喹啉-5-基)脲			8.80 ^t	533.2
248	2-(3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲基)-N-甲基苯甲酰胺			18.33 ^t	539.2
249	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-三氟甲基)苯基)脲			23.41 ^t	550.0

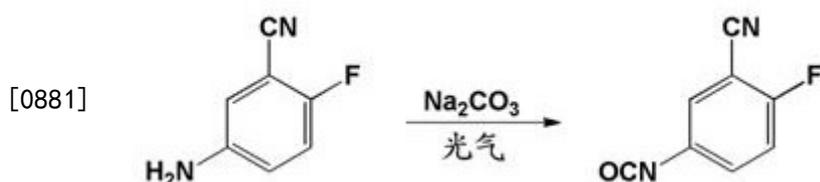
[0875] 实施例250

[0876] 1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲



[0879] 向N4,N4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3,4-二胺(238E)(30mg,0.081mmol)/DCM(2.0mL)搅拌溶液加入2-氟-5-异氰酸合苄腈(13mg,0.082mmol)。将反应在rt搅拌16h。真空去除溶剂和将残余物通过制备型HPLC纯化。浓缩合适流分和冷冻干燥,得到1-(3-氰基-4-氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲(43.0mg,100%收率),为浅白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.82(s,1H),7.97-8.01(m,2H),7.88(d,1H,J=2.0Hz),7.47-7.71(m,6H),7.48(d,1H,J=8.4Hz),6.44(dd,1H,J=8.0,2.0Hz),2.68(d,4H,J=6.8Hz),1.64-1.67(m,2H),0.84(d,12H,J=6.4Hz)。MS(ES):m/z=527.2[M+H]⁺。

[0880] 合成2-氟-5-异氰酸合苄腈



[0882] 在0 °C向5-氨基-2-氟苄腈(30mg,0.220mmol)/DCM(2.0mL)溶液加入碳酸钠(117mg,1.102mmol)和光气(0.047mL0.441mmol)。将反应在rt搅拌1h。MS(ES):m/z=195,(这些质谱对应于[M+H]⁺,对于产物的氨基甲酸甲酯。对于母体化合物未见显著的[M+H]⁺。将上述反应混合物过滤,在减压下浓缩,然后用于下一步骤而无需纯化。

[0883] 实施例251-276

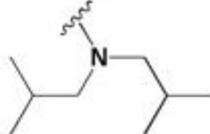
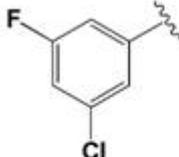
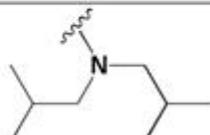
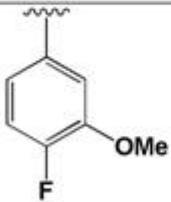
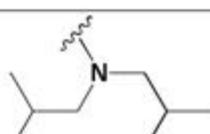
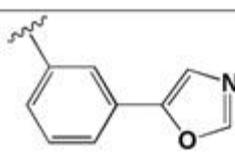
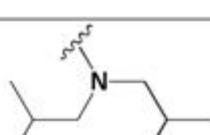
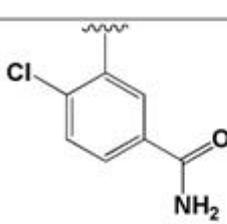
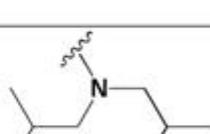
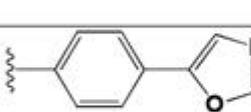
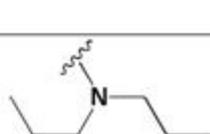
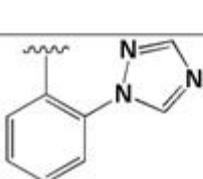
[0884] 根据实施例250的程序,采用合适的R⁹NCO,制备以下化合物。

[0885] 表13

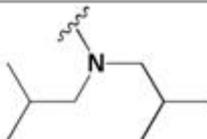
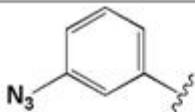
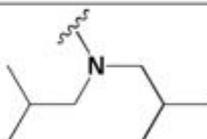
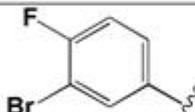
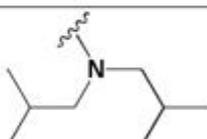
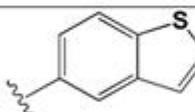
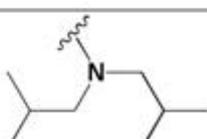
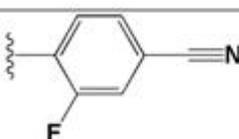
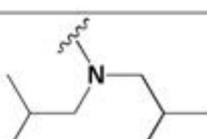
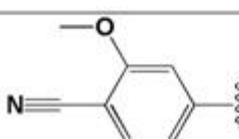
[0886]



[0887]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
251	1-(3-氯-5-氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			20.97 ^t	536.2
252	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)脲			18.81 ^t	532.3
253	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(3-(噁唑-5-基)苯基)脲			11.34 ^t	549.2
254	4-氯-3-(3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲基)苯甲酰胺			10.54 ^t	559
255	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(噁唑-5-基)苯基)脲			18.21 ^t	549.2
256	1-(2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑			10.81 ^t	551.3

[0888]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
	-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲				
257	1-(3-叠氮苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			20.10 _t	525.4
258	1-(3-溴-4-氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			20.54 _t	580.2
259	1-(苯并[b]噻吩-5-基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			20.10 _t	538.0
260	1-(4-氰基-2-氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			19.19 _t	527.2
261	1-(4-氰基-3-甲氧基苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			18.97 _t	537.2

[0889]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
262	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(3-(二甲基氨基)苯基)脲			9.61 ^t	527.2
263	1-(2,3-二氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			19.62 ^t	520.2
264	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-氟-4-甲基苯基)脲			19.68 ^t	516.2
266	3-(3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲基)苯磺酰胺			10.42 ^t	563.2
267	1-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			9.49 ^t	550.4
268	1-(环己基甲基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯			20.03 ^t	502.2

[0890]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPL C 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
	基]-3-基)脲				
269	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)脲			19.71 ^t	538.4
270	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-(哌啶-1-基)苯基)脲			18.26 ^t	567.4
271	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)脲			20.47 ^t	570.2
272	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-氟-2-异丙氧基苯基)脲			20.69 ^t	560.2
273	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)脲			20.38 ^t	568.2

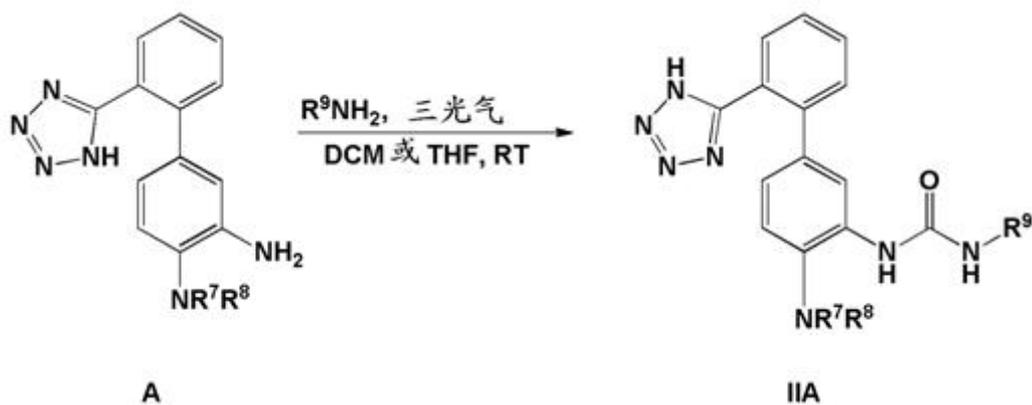
[0891]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
274	1-(2-环丙基苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			20.70 ^t	524.2
275	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(3-氟-2-羟基苯基)脲			17.98 ^t	516.2
276	1-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			20.12 ^t	524.2

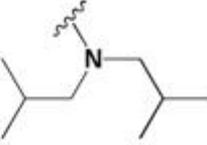
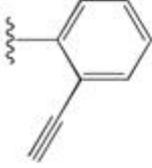
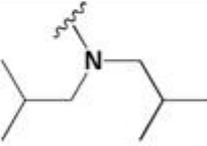
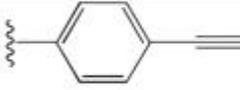
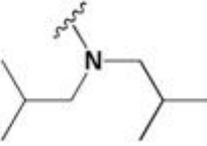
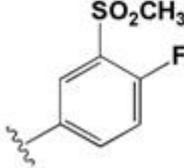
[0892] 实施例277-279的脲类似物通过以下程序制备。

[0893] 表14

[0894]

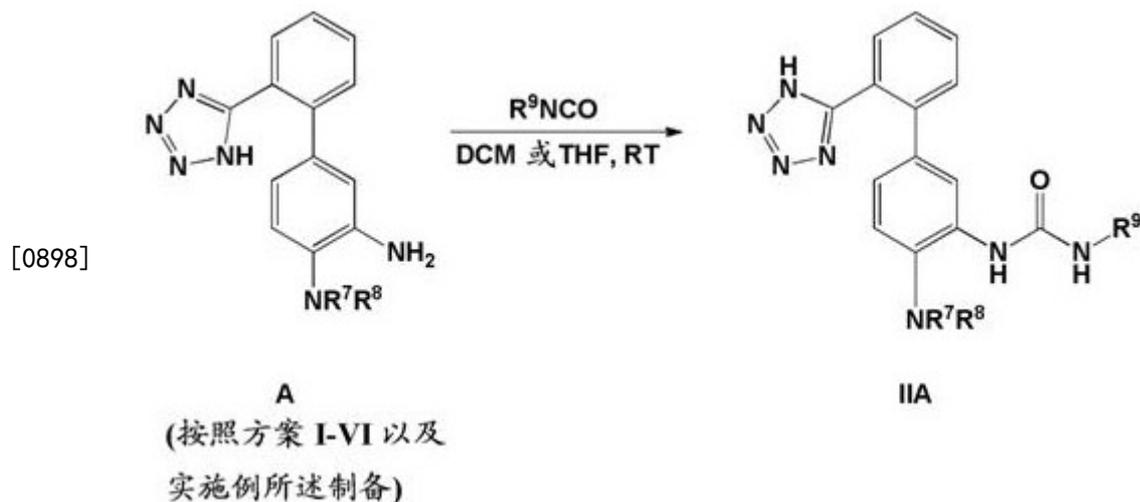


[0895]

实施 例号	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时 间	(M+H) ⁺ / (M-1)
277	1-(4-(二异丁基 氨基)-2'-(1H- 四唑-5- 基)-[1,1'-联苯 基]-3-基)-3-(2- 乙炔基苯基)脲			20.16 ^t	506.2
278	1-(4-(二异丁基 氨基)-2'-(1H- 四唑-5- 基)-[1,1'-联苯 基]-3-基)-3-(4- 乙炔基苯基)脲			19.98 ^t	506.2
279	1-(4-(二异丁基 氨基)-2'-(1H- 四唑-5- 基)-[1,1'-联苯 基]-3-基)-3-(4- 氟-3-(甲基磺 酰基)苯基)脲			18.02 ^t	578.2

[0896] 采用本文描述的方法制备实施例280-287的脲类似物,即自苯胺中间体A和合适的异氰酸酯R⁹NCO,自2A制备2。

[0897] 表15



[0899]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
280	1-(2-(二氟甲氧基)苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基)-3-基)脲			19.84 ^t	550.3
281	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基)-3-基)-3-(2-甲氧基苯基)脲			19.27 ^t	514.3
282	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2,4,6-三氟苯基)脲			18.89 ^t	536.2
283	1-(2,6-二氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			18.72 ^t	518.2

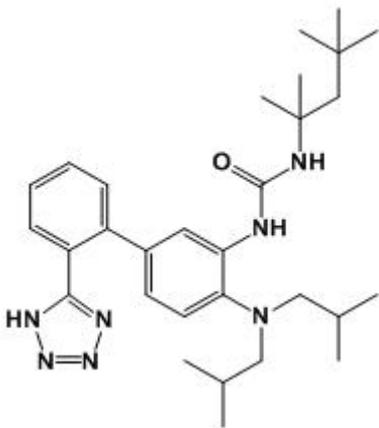
[0900]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
284	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-氟-4-(甲基磺酰基)苯基)脲			17.93 ^t	580.1
285	1-(4-叠氮苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			19.63 ^t	523.2
286	1-(3-氟-4-氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲			20.51 ^t	534.0
287	1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲			19.75 ^t	516.2

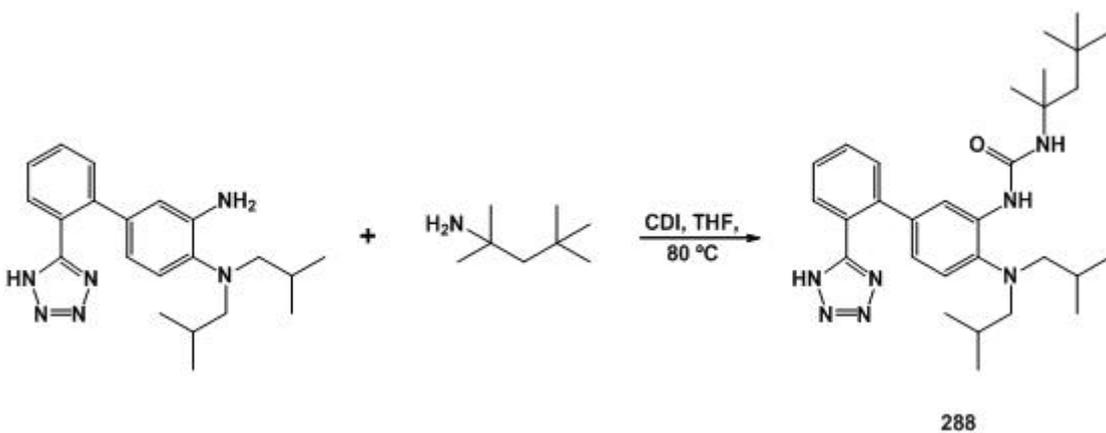
[0901] 实施例288

[0902] 1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2,4,4-三甲基戊-2-基)脲

[0903]



[0904]

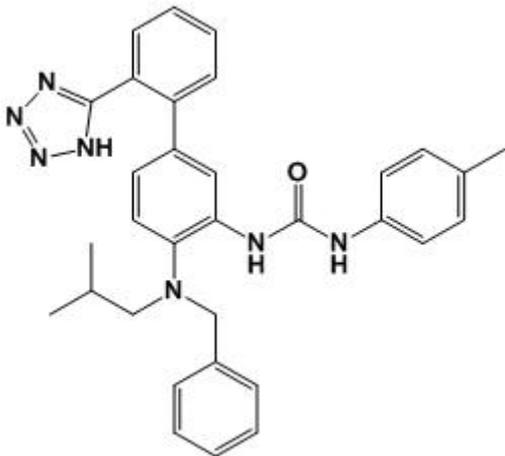


[0905] 向N4,N4-二异丁基-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺 (30mg, 0.082mmol) /THF (0.3mL) 溶液加入2,4,4-三甲基戊-2-胺 (15.96mg, 0.123mmol) 和CDI (40mg, 0.247mmol)。将反应混合物回流过夜。反应进程通过TLC和O-LCMS检查。观察到未反应的原料。将CDI (1.0eq) 加入反应混合物,其经回流。观察到原料被完全消耗。反应混合物用EtOAc稀释,用水洗涤,收集有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤和在减压下蒸发过量溶剂。将所得粗物质通过反相HPLC纯化,冷冻干燥得到1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2,4,4-三甲基戊-2-基)脲 (6.0mg, 13.27%收率),为浅黄色固体。LCMSMS (ES) :*m/z*=520.2[M+H]⁺。

[0906] 实施例289

[0907] 1-(4-(苄基(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲基苯基)脲

[0908]

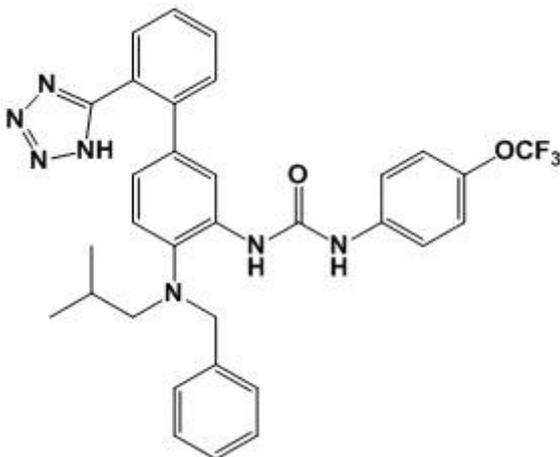


[0909] 自N4-苄基-N4-异丁基-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺,通过实施例280-287之前所述的用于将A转化为IIA的通用程序,接着通过脱三苯甲基化(DCM, TFA, 1hr),制备该化合物。MS (ES) : $m/z=531.2[M+H]^+$, HPLC_{Tr}:19.8。

[0910] 实施例290

[0911] 1-(4-(苄基(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲

[0912]

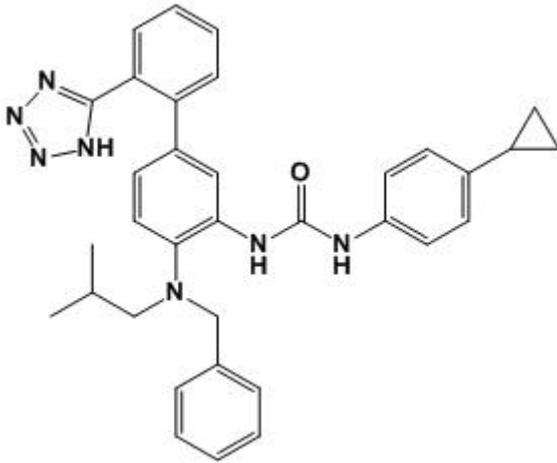


[0913] 自N4-苄基-N4-异丁基-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺,通过实施例280-287之前所述的用于将A转化为IIA的通用程序,接着通过脱三苯甲基化(DCM, TFA, 1hr),制备该化合物。MS (ES) : $m/z=602.2[M+H]^+$, HPLC_{Tr}:20.52。

[0914] 实施例291

[0915] 1-(4-(苄基(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-环丙基苯基)脲

[0916]

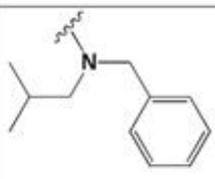
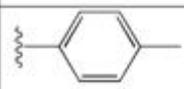


[0917] 自N4-苄基-N4-异丁基-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)联苯基-3,4-二胺,通过用于合成实施例25的通用程序,接着通过脱三苯甲基化(DCM, TFA, 1hr),制备该化合物。MS (ES) : m/z =556.2 [M-H], HPLC $_{Tr}$:21.03。

[0918] 采用本文所述的方法,制备化合物292。

[0919] 表16

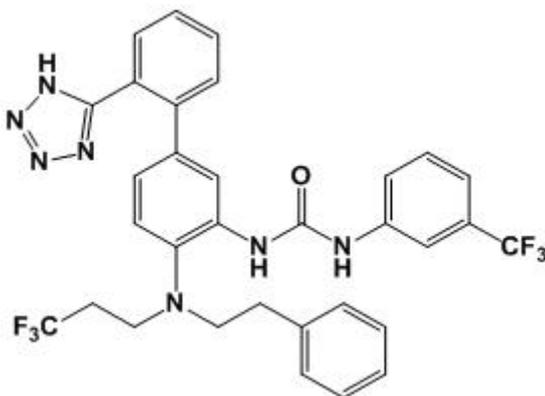
[0920]

Ex No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
292	1-(4-(苄基(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲基)脲			19.80 ^t	531.2

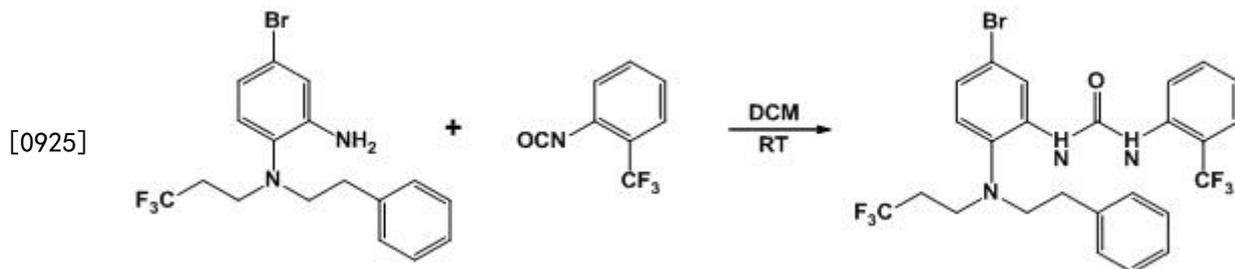
[0921] 实施例295

[0922] 1-(4-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)脲

[0923]



[0924] 295A.1-(5-溴-2-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)苯基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)脲



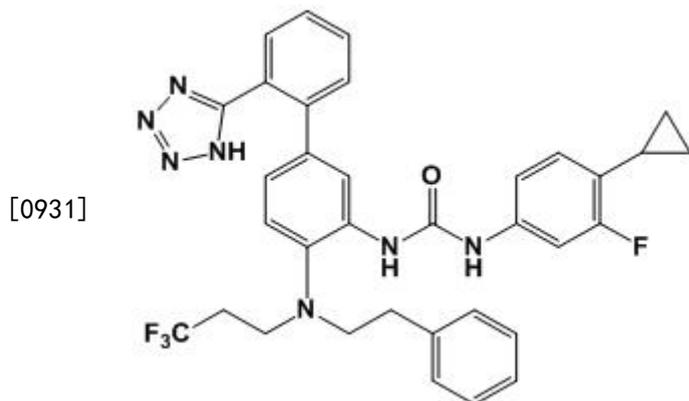
[0926] 向4-溴-N1-苄基-N1-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺 (30mg, 0.077mmol) /DCM 搅拌溶液加入1-异氰酸合-2-(三氟甲基)苯 (17mg, 0.093mmol)。将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物浓缩,得到1-(5-溴-2-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)苯基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)脲 (35mg)。MS (ES) : $m/z=576.1$ [M+H]⁺。

[0927] 295.1-(4-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)脲

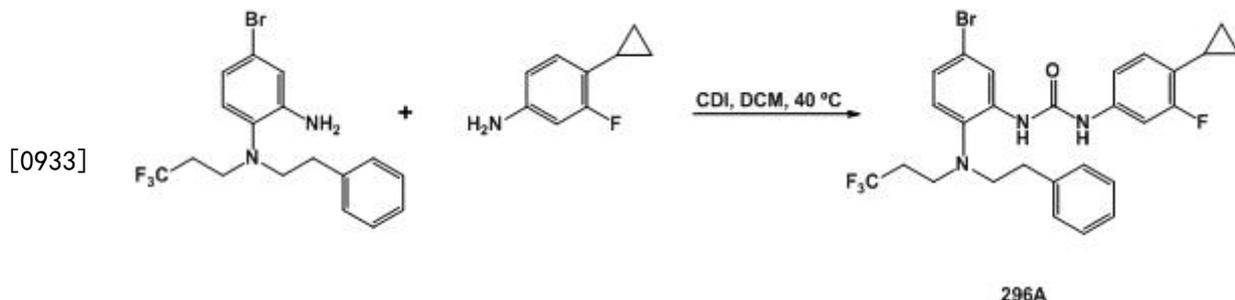
[0928] 采用此处所述程序,自1-(5-溴-2-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)苯基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)脲 (295A) 制备标题化合物。MS (ESI⁻) $m/z=638.2$ [M-H]。

[0929] 实施例296

[0930] 1-(4-环丙基-3-氟苯基)-3-(4-苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲



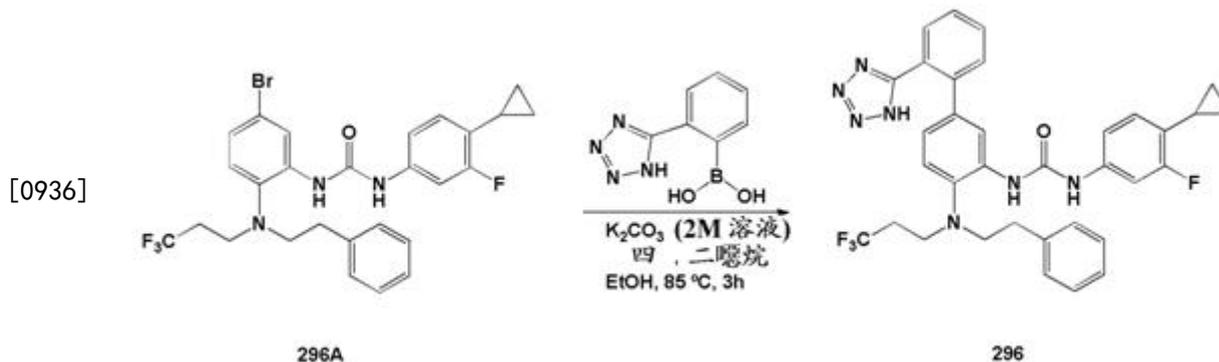
[0932] 296A.1-(5-溴-2-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)苯基)-3-(4-环丙基-3-氟苯基)脲



[0934] 向4-溴-N1-苄基-N1-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺 (30mg, 0.077mmol) /DCM 搅拌溶液加入4-环丙基-3-氟苯胺 (14mg, 0.093mmol) 和CDI (25mg, 0.155mmol)。将反应混合物在40 °C加热48小时。反应混合物用DCM稀释和用水,盐水溶液洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥和浓缩,得到1-(5-溴-2-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)苯基)-3-(4-环丙基-3-氟苯基)脲

(35mg) .¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.49 (d, 1H, J=2.4Hz) , 7.36-7.40 (m, 2H) , 7.21-7.31 (m, 4H) , 7.12-7.15 (m, 2H) , 7.06 (d, 1H, J=8.4Hz) , 6.81-6.90 (m, 2H) , 3.15-3.21 (m, 4H) , 2.72-2.76 (m, 2H) , 2.01-2.08 (m, 2H) , 1.22-1.25 (m, 1H) , 0.92-0.97 (m, 2H) , 0.66-0.70 (m, 2H) .MS (ES) :m/z=564.2[M+H]⁺.

[0935] 296.1-(4-环丙基-3-氟苯基)-3-(4-(苯乙基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)联苯基-3-基)脲

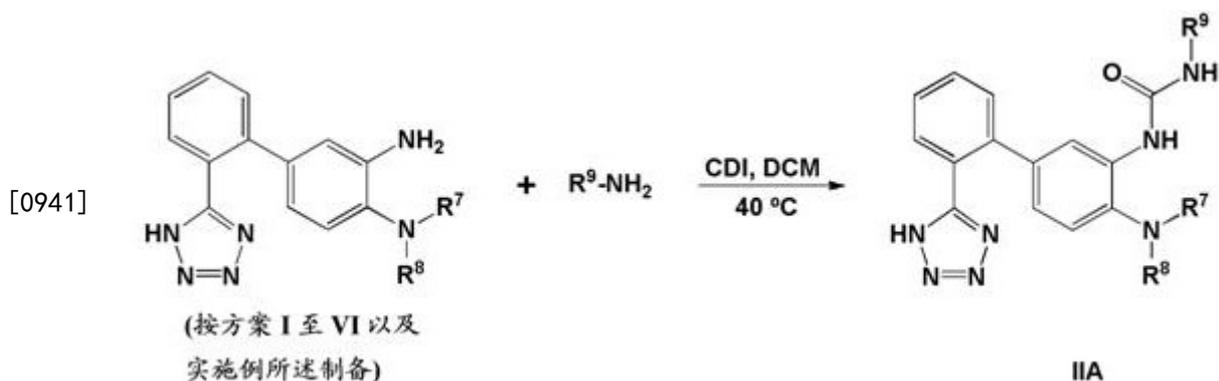


[0937] 如上所概述的,自1-(5-溴-2-(苯乙基(3,3,3-三氟丙基)氨基)苯基)-3-(4-环丙基-3-氟苯基)脲(296A)制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.53 (s, 1H) , 8.38 (s, 1H) , 8.15 (s, 1H) , 7.56-7.72 (m, 4H) , 7.43 (dd, 1H, J=12.8, 2.0Hz) , 7.41-7.45 (m, 3H) , 7.13-7.17 (m, 3H) , 6.89-7.00 (m, 2H) , 6.62 (dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz) , 3.15-3.22 (m, 4H) , 2.51-2.63 (m, 2H) , 2.33-2.39 (m, 2H) , 1.93-1.97 (m, 1H) , 0.89-0.93 (m, 2H) , 0.65-0.67. MS (ES) : m/z=630.2[M+H]⁺.

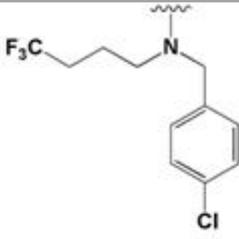
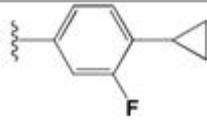
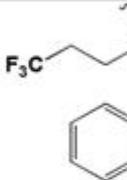
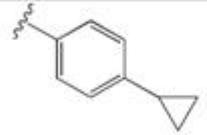
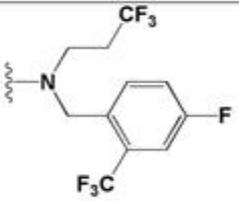
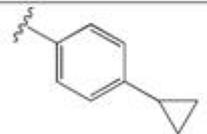
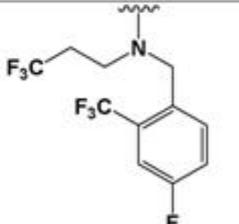
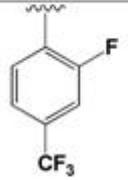
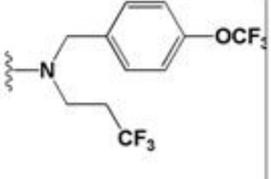
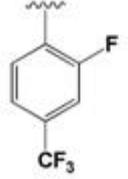
[0938] 实施例297-304

[0939] 采用以下所示的程序,用合适的原料,制备以下化合物。

[0940] 表17



[0942]

Ex No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPL C 保留时间	(M+H) ⁺ (M-1)
297	1-(4-((4-氟苄基)(4,4,4-三氟丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-环丙基-3-氟苯基)脲			21.77 ¹	664.2
298	1-(4-环丙基苯基)-3-(4-(苄基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			20.27 ¹	612.4
299	1-(4-环丙基苯基)-3-(4-((4-氟-2-(三氟甲基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			20.98 ¹	684.5
300	1-(4-((4-氟-2-(三氟甲基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲			20.79 ¹	730.4
301	1-(2'-(1H-四唑-5-基)-4-((4-(三氟甲氧基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲			20.71 ¹	728.3

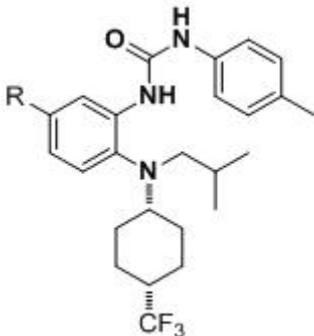
[0943]

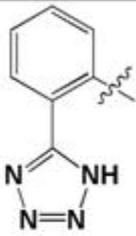
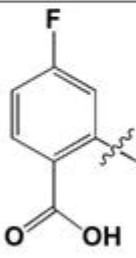
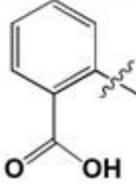
Ex No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ (M-1)
302	1-(2'-(1H-四唑-5-基)-4-((4-(三氟甲氧基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-环丙基苄基)脲			21.21 ^t	682.5
303	1-(2-氟-4-(三氟甲基)苄基)-3-(4-((吡啶-2-基甲基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			16.28 ^t	645.3
304	1-(4-环丙基苄基)-3-(4-((吡啶-2-基甲基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			15.60 ^t	599.4

[0944] 实施例305-307

[0945] 自顺式-N-异丁基-4-(三氟甲基)环己胺(1xy, 表3b)和2-氟-5-溴硝基苯开始, 采用将1B转化为实施例1的程序, 制备具有表中限定的取代基的如下通式结构的以下化合物。

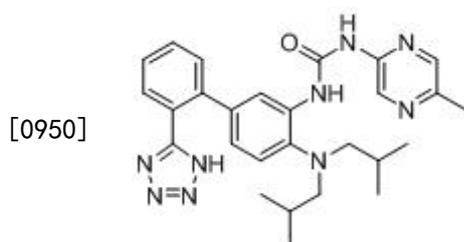
[0946]



Ex No.	名称	R	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺
305	1-(4-(异丁基(4-(三氟甲基)环己基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲		2.31 ^j	592
[0947] 306	5-氟-4'-(异丁基(4-(三氟甲基)环己基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸		2.12 ^j	586
307	4'-(异丁基(4-(三氟甲基)环己基)氨基)-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸		2.28 ^j	568

[0948] 实施例308

[0949] 1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(5-甲基吡嗪-2-基)脲



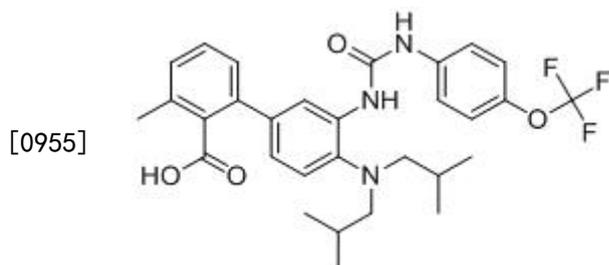
[0951] 在氮气下,向反应小瓶加入N4,N4-二异丁基-2'-(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺 ((38A), 99.3 mg, 0.164 mmol)/无水THF (2 mL)。该溶液用4-硝基苯基氯甲酸酯 (36.3 mg, 0.180 mmol) 处理和搅拌0.5小时。然后反应用5-甲基吡嗪-2-胺 (53.6 mg, 0.491 mmol) 和三乙基胺 (68.4 μl, 0.491 mmol) 处理。将反应温热至50℃过夜,然后冷却和用100 μL 5-6 M HCl/异丙醇处理。将该混合物短暂温热至50℃,在RT搅拌过夜,然后浓缩和通过反相HPLC (甲醇-水 梯度 +0.1% TFA) 部分纯化。该物质通过制备型LC/MS进一步纯化,用以下条件:柱: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5-μm

[0952] 颗粒; 流动相A: 5:95 乙腈: 水与10-mM乙酰胺; 流动相B: 95:5 乙腈: 水与

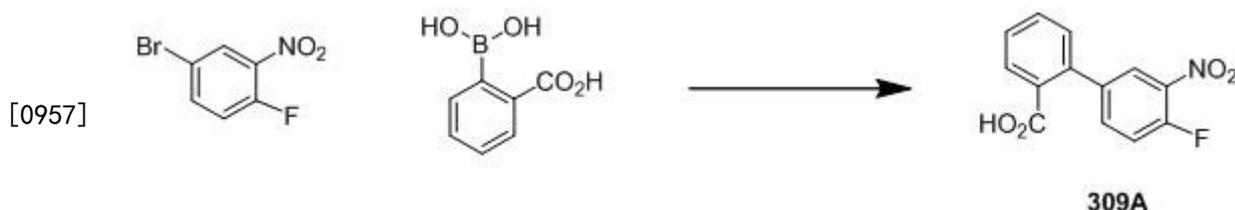
10-mM乙酰胺；梯度：20-80% B over 20 分钟，然后5-分钟保持在100% B；流速 20 mL/min。合并含有所需产物的流分和通过离心蒸发干燥，得到0.012 g (15%) 1-(4-(二异丁基氨基)-2'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(5-甲基吡嗪-2-基)脲。MS (ES) : m/z =500 [M+H]⁺. HPLC ret. 时间:1.71^j。

[0953] 实施例309

[0954] 4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-3'-(3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[0956] 309A 4'-氟-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[0958] 向反应小瓶加入DMF (5.0 mL)、4-溴-1-氟-2-硝基苯 (304 mg, 1.382 mmol) 和 2-二羟硼基苯甲酸 (459 mg, 2.76 mmol)。使氮气冒泡通过溶液达20分钟。加入碳酸钾 (2764 μ l, 2.76 mmol) (1.0 M溶液) 溶液和再用氮气冒泡持续数分钟。加入四(三苯基膦)钯(0) (80 mg, 0.069 mmol) 并密封小瓶。将反应加热至90 °C,持续3小时。将浅橙色反应物冷却和用10%乙酸猝灭。形成一些沉淀。将反应物在氮气流下浓缩。将反应物过滤和黄色固体用水清洗。该第一批含有产物但通过硅胶TLC (1:1 乙酸乙酯-己烷+0.5%乙酸) 不纯。静置后,从母液中沉淀额外固体。过滤得到4'-氟-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸 (153 mg, 42%),为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.10 - 12.87 (m, 1H), 8.06 (dd, J =7.1, 2.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J =7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J =8.6, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.46 (dd, J =7.6, 0.9 Hz, 1H)。

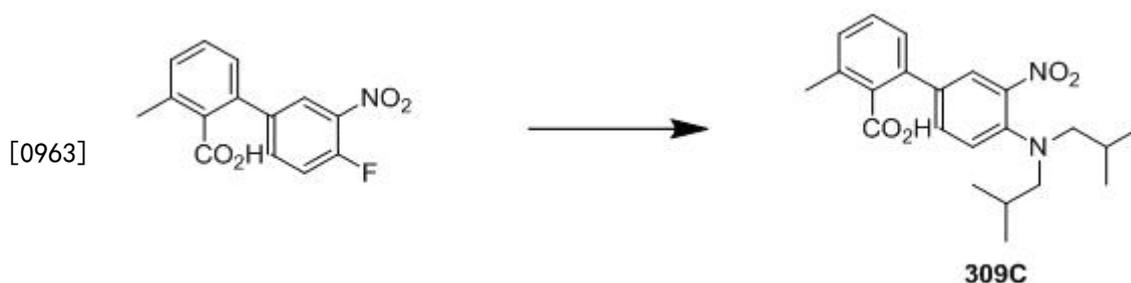
[0959] 309B 4'-氟-3-甲基-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[0961] 向反应小瓶加入4'-氟-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸 (111 mg, 0.425 mmol)、乙酸钡(II) (9.5 mg, 0.042 mmol)、碳酸银 (234 mg, 0.850 mmol)、碳酸锂 (62.8 mg, 0.850 mmol)、t-Boc-L-苯丙氨酸 (22.6 mg, 0.085 mmol)、甲基三氟硼酸钾 (155 mg,

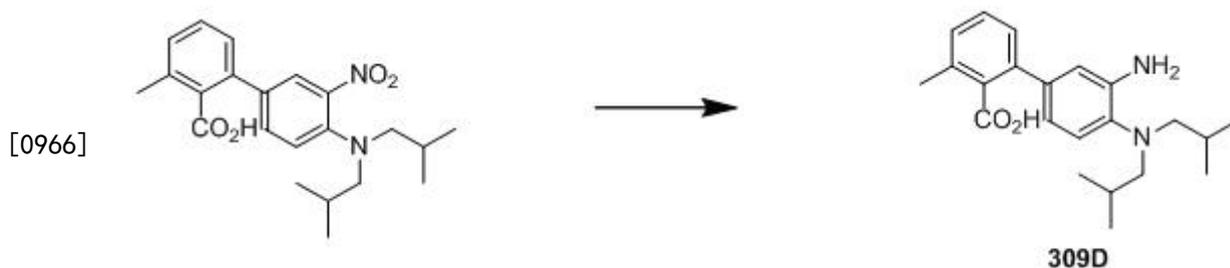
1.275 mmol)、DMF (32.9 L, 0.425 mmol) 和搅拌棒。加入叔丁醇 (3.0 mL) 和抽空小瓶并填充氮气3次。密封小瓶, 将反应物在环境温度搅拌5分钟。然后将反应物温热至90 °C, 持续3天。将冷却的反应物用2 mL 1 N盐酸淬灭和超声处理。加入二氯甲烷, 并将反应物过滤。将滤液转移至分液漏斗和在二氯甲烷和水之间分配。将有机相经硫酸镁干燥, 过滤和蒸发。将粗产物通过RP-HPLC (甲醇-水 梯度 +0.1% TFA) 纯化。蒸发合适的流分, 得到4'-氟-3-甲基-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸 (26 mg, 0.094 mmol, 22 % 收率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.31 (s, 1H), 8.11 (dd, *J*=7.1, 2.3 Hz, 1H), 7.82 (ddd, *J*=8.7, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J*=11.2, 8.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.38 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -121.18。

[0962] 309C 4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



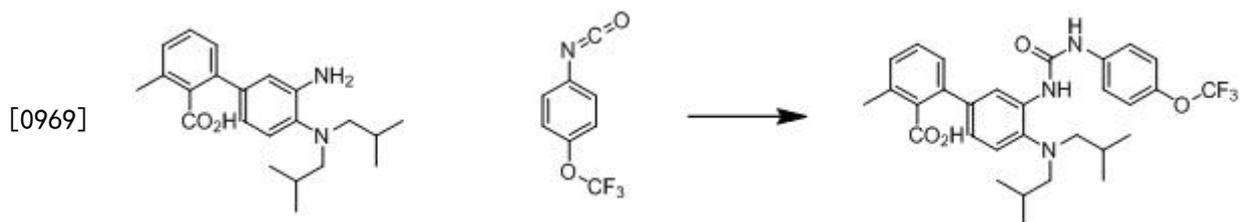
[0964] 将4'-氟-3-甲基-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸 (32 mg, 0.116 mmol) 溶于DMF (1 mL) 和二异丁基胺 (1 mL)。将反应物温热至110°C和搅拌4小时。将冷却的反应物用10%乙酸淬灭。形成精细固体。将固体过滤和用水清洗。空气干燥, 得到4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸 (27.9 mg, 62%), 为橙色固体。MS (ES) : *m/z* = 385 [M+H]⁺。

[0965] 309D 3'-氨基-4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[0967] 向Parr瓶加入4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸 (26 mg, 0.068 mmol)/乙酸乙酯(约10 mL)。加入10% Pd/C (26 mg) 和容器用45 psi氢气加压。3小时, 将反应物过滤和蒸发, 得到20 mg橙色固体。无需纯化将该物质用于后续反应。MS (ES) : *m/z* = 355 [M+H]⁺。

[0968] 309 4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-3'-(3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



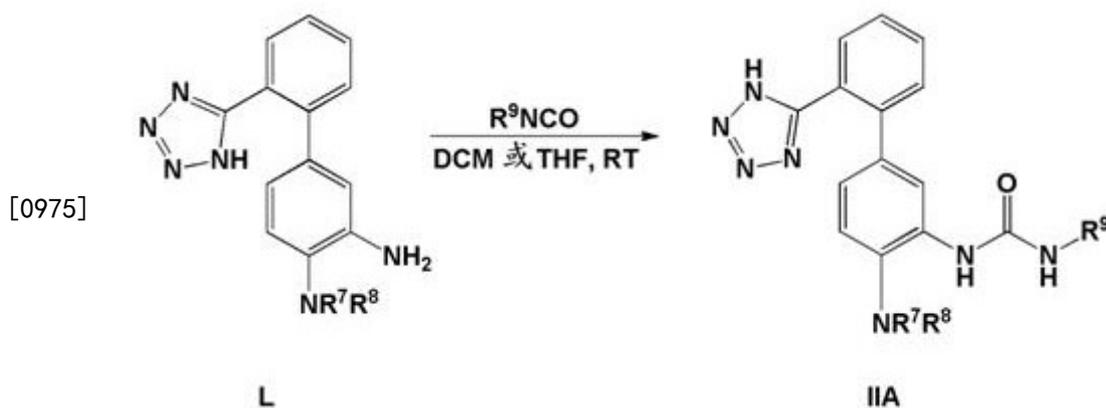
[0970] 将3'-氨基-4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸 (10 mg, 0.028 mmol) 溶于无水DMF (0.25 mL)。加入1-异氰酸合-4-(三氟甲氧基)苯 (10 μ L) 和持续搅拌4小时。然后将反应物用DMF (1.75 mL) 稀释。粗物质通过制备型LC/MS纯化,用以下条件: 柱: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, 5- μ m颗粒; 流动相A: 5:95 乙腈: 水与10-mM 乙酰胺; 流动相B: 95:5 乙腈: 水与10-mM乙酸铵; 梯度: 25-80% B经20 分钟, 然后5-分钟保持在100% B; 流速: 20 mL/min。合并含有所需产物的流分和通过离心蒸发干燥,得到4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-3'-(3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸 (8.0 mg, 50%)。

[0971] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.30 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.19 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J=6.7$ Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.70 (dt, $J=13.1, 6.6$ Hz, 2H), 0.89 (d, $J=6.4$ Hz, 12H). MS (ES): $m/z = 558$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

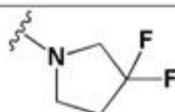
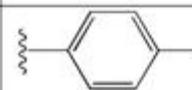
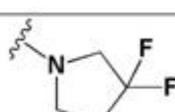
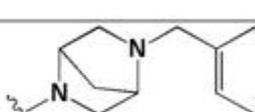
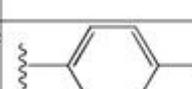
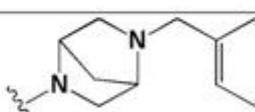
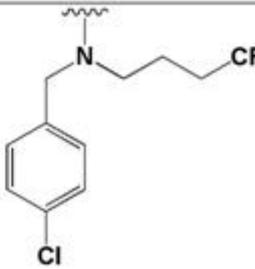
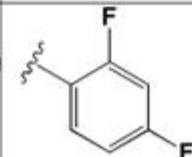
[0972] 实施例315-345

[0973] 采用以下所示的方法,自苯胺中间体L和合适的异氰酸酯 R^9NCO 制备以下本发明化合物。

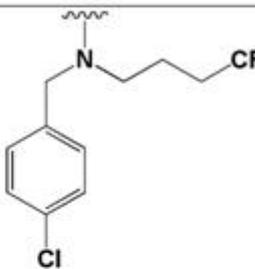
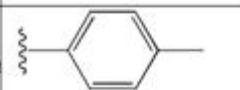
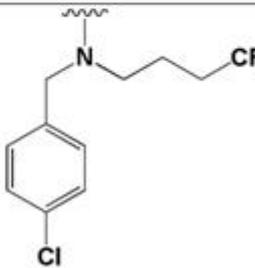
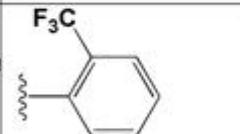
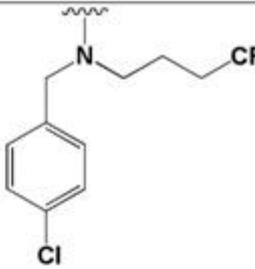
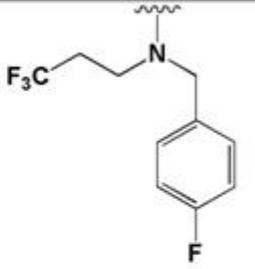
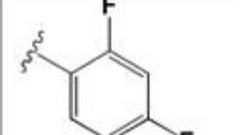
[0974] 表18



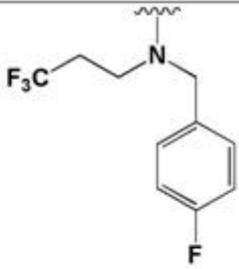
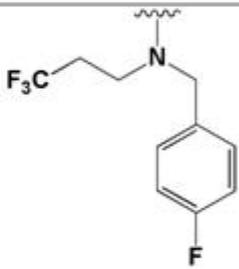
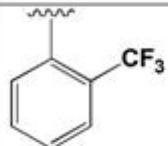
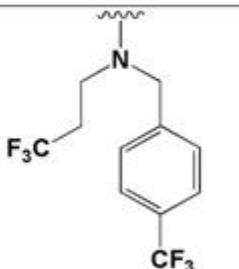
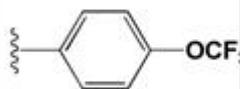
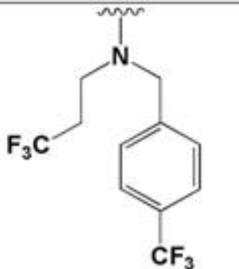
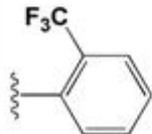
[0976]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
315	1-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲			16.93 ^t	476.2
316	1-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲			18.18 ^t	544.0
317	1-(4-(5-苄基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲			8.80 ^t	555.2
318	1-(4-(5-苄基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲			14.93 ^t	627.2
319	1-(4-((4-氯苄基)(4,4,4-三氟丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2,4-二氟苯基)脲			20.55 ^t	642

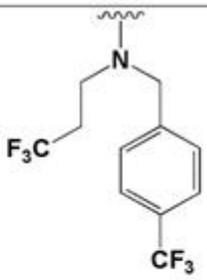
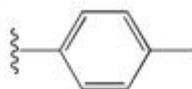
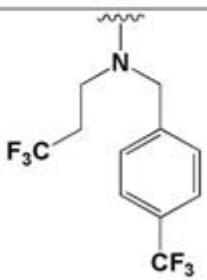
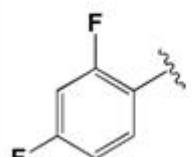
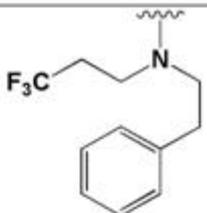
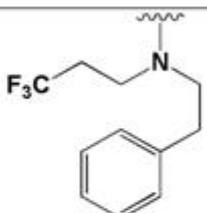
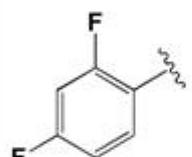
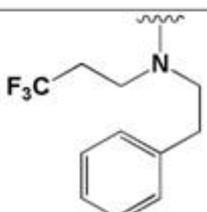
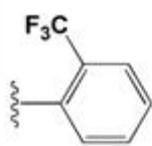
[0977]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
320	1-(4-((4-氯苄基)(4,4,4-三氟丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲			21.06 ^t	620.2
321	1-(4-((4-氯苄基)(4,4,4-三氟丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)脲			12.33 ^t	674.2
322	1-(4-((4-氯苄基)(4,4,4-三氟丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲			21.02 ^t	688.2
323	1-(4-((4-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲			20.13 ^t	660.2
324	1-(2,4-二氟苯基)-3-(4-((4-氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯			19.25 ^t	612

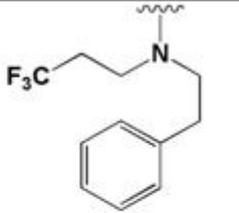
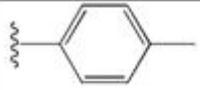
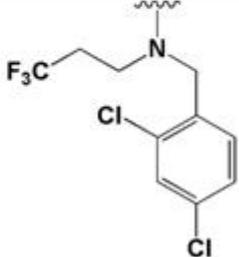
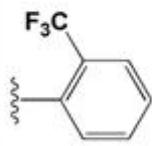
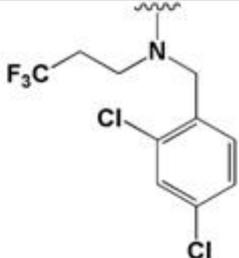
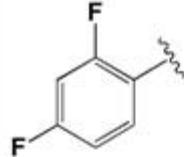
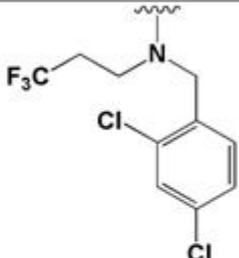
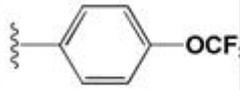
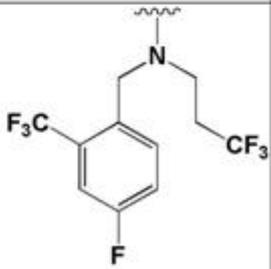
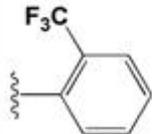
[0978]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
	基]-3-基)脲				
325	1-(4-((4-氟苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲			19.87 ^t	588.2
326	1-(4-((4-氟苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)脲			11.69 ^t	644.2
327	1-(2'-(1H-四唑-5-基)-4-((4-(三氟甲基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲			20.77 ^t	710.2
328	1-(2'-(1H-四唑-5-基)-4-((4-(三氟甲基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)脲			20.11 ^t	692

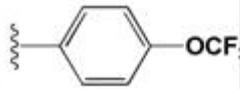
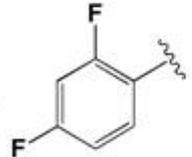
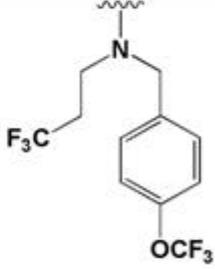
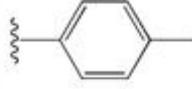
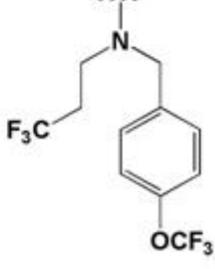
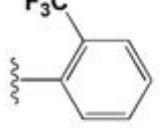
[0979]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
329	1-(2'-(1H-四唑-5-基)-4-((4-(三氟甲基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲			20.64 ^t	640.2
330	1-(2'-(1H-四唑-5-基)-4-((4-(三氟甲基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2,4-二氟苯基)脲			20.43 ^t	662.2
331	1-(4-(苄乙基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲			20.85 ^t	656.4
332	1-(2,4-二氟苯基)-3-(4-(苄乙基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			19.51 ^t	608.2
333	1-(4-(苄乙基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-(三氟甲基)			20.16 ^t	638.2 (M-1)

[0980]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
	苯基)脲				
334	1-(4-(苯乙基(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲			19.79 ^t	586.2
335	1-(4-((2,4-二氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)脲			20.46 ^t	694.9
336	1-(4-((2,4-二氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2,4-二氟苄基)脲			20.58 ^t	662
337	1-(4-((2,4-二氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲			21.25 ^t	710.9
338	1-(4-((4-氟-2-(三氟甲基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-(三氟甲基)			19.83 ^t	712.3

[0981]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
	苯基)脲				
339	1-(4-((4-氟-2-(三氟甲基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苄基)脲			20.46 ^t	728.3
340	1-(2,4-二氟苄基)-3-(4-((4-氟-2-(三氟甲基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			19.58 ^t	680.3
341	1-(2'-(1H-四唑-5-基)-4-((4-(三氟甲氧基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲			20.57 ^t	654
342	1-(2'-(1H-四唑-5-基)-4-((4-(三氟甲氧基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-(三氟甲基)苄基)脲			20.10 ^t	708.2

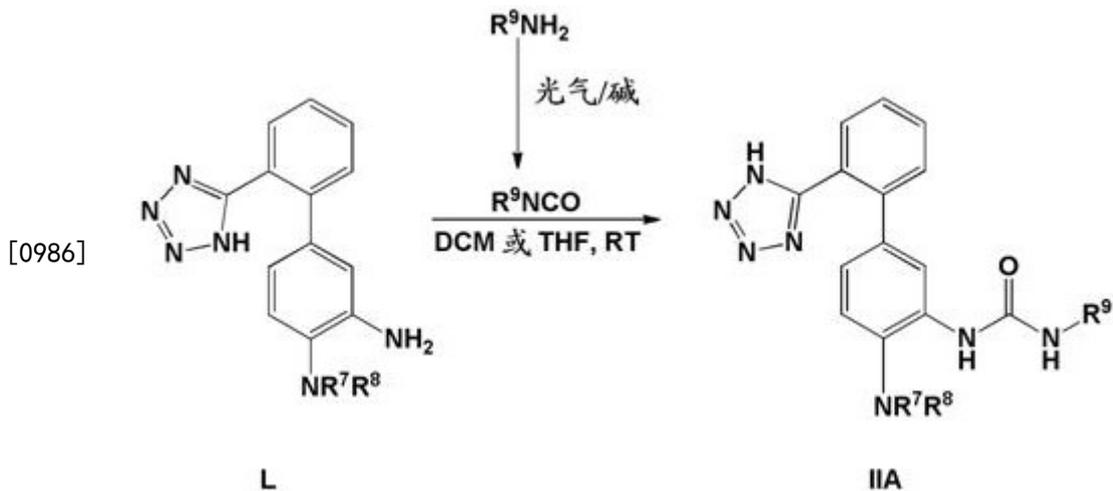
[0982]

Ex. No.	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
343	1-(4-((吡啶-2-基甲基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲			16.06 ^t	643.3
344	1-(2,4-二氟苯基)-3-(4-((吡啶-2-基甲基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			14.48 ^t	595.3
345	1-(4-((吡啶-2-基甲基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-(三氟甲基)苯基)脲			14.63 ^t	627.3

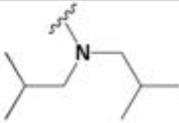
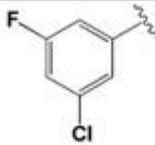
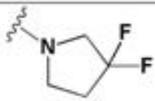
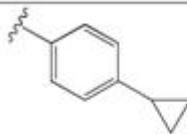
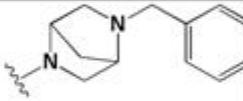
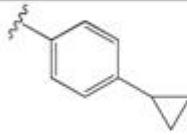
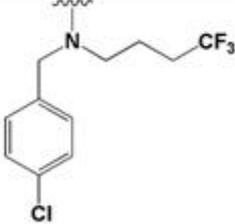
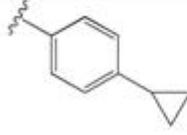
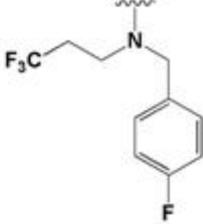
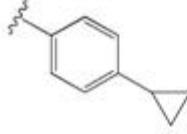
[0983] 实施例346-354

[0984] 采用以下概述的方法,采用合适的原料,制备以下化合物。

[0985] 表19



[0987]

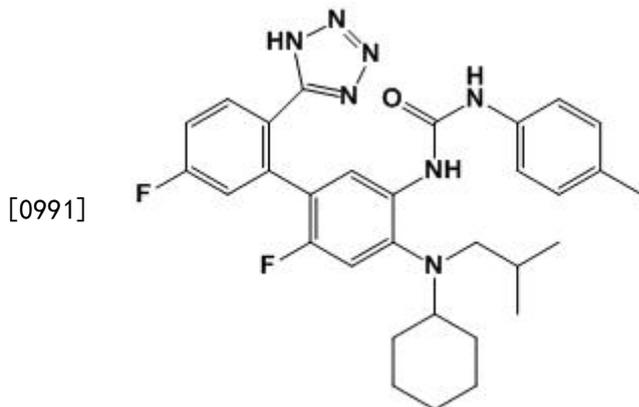
实施 例号	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPL C 保留 时间	(M+H) ⁺ / (M-1)
346	1-(3-氯-5-氟苯基)-3-(4-(二异丁基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			20.97 ^t	536.2
347	1-(4-环丙基苯基)-3-(4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			17.98 ^t	502.2
348	1-(4-(5-苄基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)-2'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-环丙基苯基)脲			9.41 ^t	583.4
349	1-(4-((4-氯苄基)(4,4,4-三氟丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-环丙基苯基)脲			21.33 ^t	646.2
350	1-(4-环丙基苯基)-3-(4-((4-氟苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			20.67 ^t	616.2

[0988]

实施 例号	名称	NR ⁷ R ⁸	R ⁹	HPLC 保留 时间	(M+H) ⁺ / (M-1) ⁻
351	1-(4-环丙基-3-氟苄基)-3-(4-((2,4-二氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			16.70 ^t	684.9
352	1-(4-环丙基-3-氟苄基)-3-(4-((4-氟-2-(三氟甲基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			20.85 ^t	700.2 (M-1) ⁻
353	1-(2'-(1H-四唑-5-基)-4-((4-(三氟甲氧基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-环丙基-3-氟苄基)脲			20.79 ^t	698 (M-H) ⁻
354	1-(4-环丙基-3-氟苄基)-3-(4-((吡啶-2-基甲基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲			15.91 ^t	617.5

[0989] 实施例355

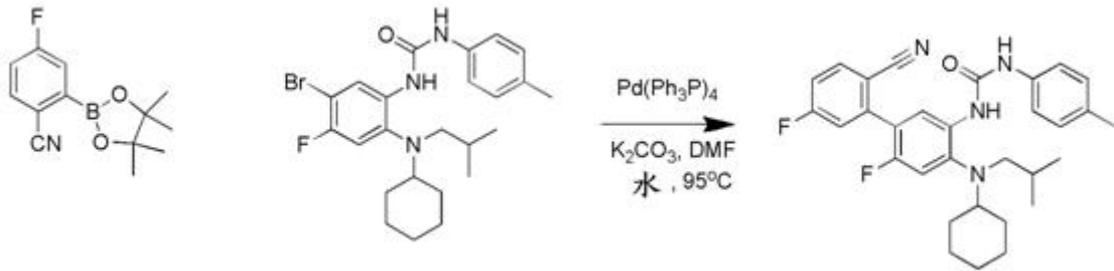
[0990] 1-(4-(环己基(异丁基)氨基)-5',6-二氟-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲



[0992] 部分A:1-(2'-氰基-4-(环己基(异丁基)氨基)-5',6-二氟-[1,1'-联苯基]-3-

基)-3-(p-甲苯基)脲

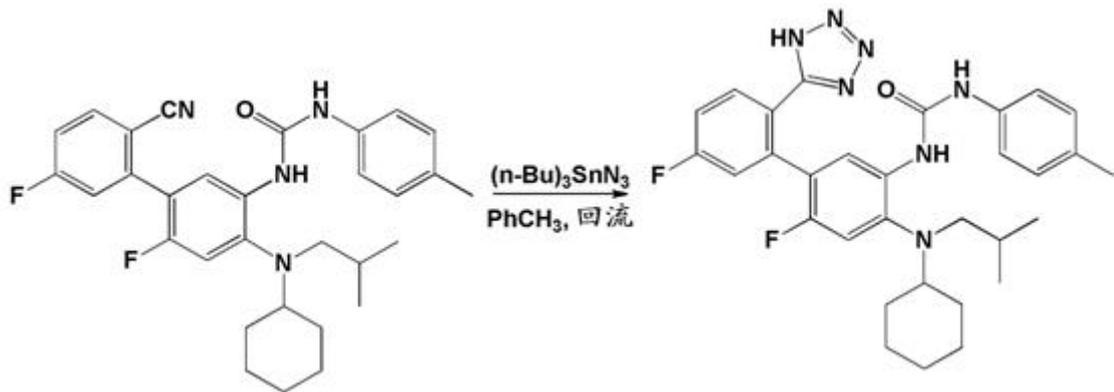
[0993]



[0994] 自1-(5-溴-2-(环己基(异丁基)氨基)-4-氟苯基)-3-(p-甲苯基)脲(表7)和4-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苄腈,通过用于将1C转化为1的程序,制备以上化合物。MS(ES): $m/z = 517[M + H]^+$.HPLC Tr:5.17¹。

[0995] 355.1-(4-(环己基(异丁基)氨基)-5',6-二氟-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲

[0996]

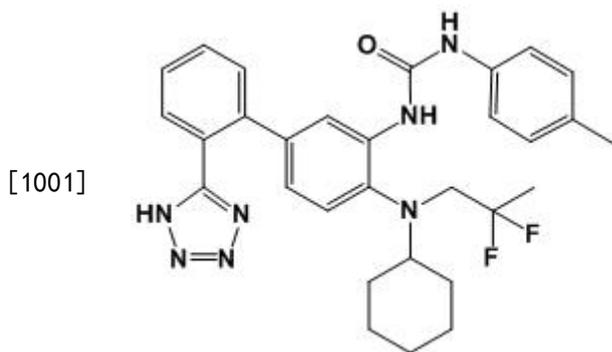


[0997] 355:1-(4-(环己基(异丁基)氨基)-5',6-二氟-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲

[0998] 自1-(2'-氰基-4-(环己基(异丁基)氨基)-5',6-二氟-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲,通过用于将7A转化为7B的通用程序,制备该化合物。MS(ES): $m/z = 560[M + H]^+$.HPLC Tr:2.94^a。

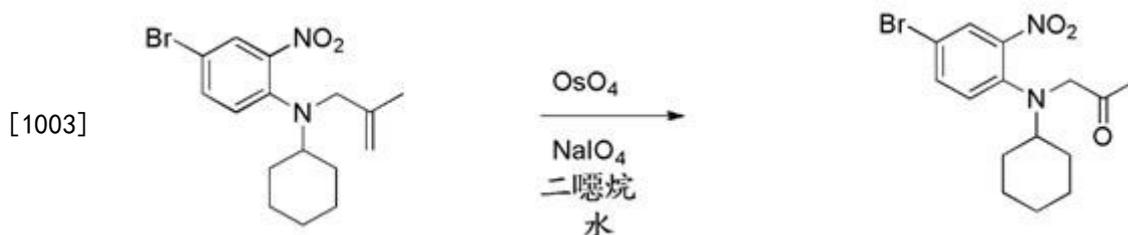
[0999] 实施例356

[1000] 1-(4-(环己基(2,2-二氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲



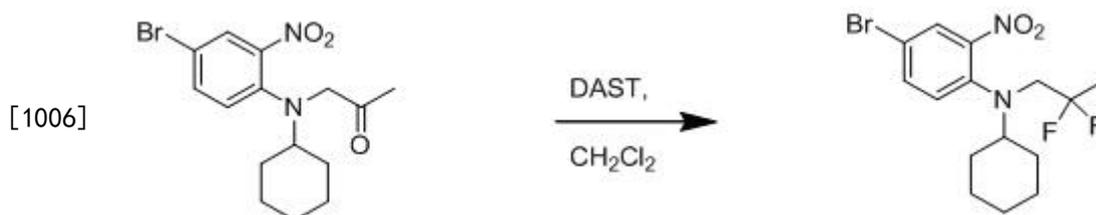
[1001]

[1002] 部分A:1-((4-溴-2-硝基苯基)(环己基)氨基)丙-2-酮



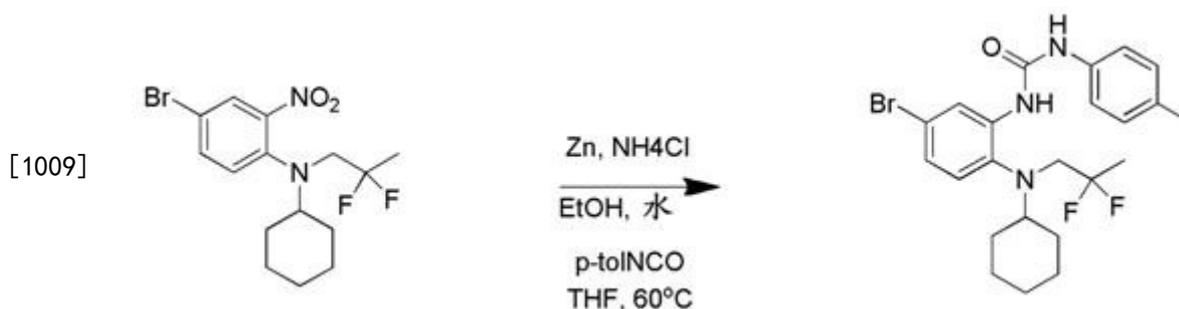
[1004] 将4-溴-N-环己基-N-(2-甲基烯丙基)-2-硝基苯胺 (0.05 g, 0.142 mmol)/二噁烷 (2 mL) 溶液用四氧化锇 (0.072 g, 7.08 μmol) 和2,6-二甲基吡啶 (0.016 mL, 0.142 mmol) 处理,接着用高碘酸钠 (0.121 g, 0.566 mmol)/水 (0.5 mL) 处理。在RT将该混合物物搅拌3h。然后用乙醚稀释和用水洗涤两次。将有机相经干燥,汽提,和硅胶色谱(乙醚-己烷梯度洗脱)。浓缩合适的流分,得到 1-((4-溴-2-硝基苯基)(环己基)氨基)丙-2-酮,为油状物。MS (ES) : m/z = 275 $[\text{M} + \text{H}]^+$.HPLC Tr:4.47¹。

[1005] 部分B:4-溴-N-环己基-N-(2,2-二氟丙基)-2-硝基苯胺



[1007] 将1-((4-溴-2-硝基苯基)(环己基)氨基)丙-2-酮 (0.045 g, 0.127 mmol)/二氯甲烷 (0.5 mL) 溶液用DAST (0.067 mL, 0.507 mmol) 处理和RT搅拌。24h后,加入额外的DAST (0.1 mL)。将反应物再搅拌24h。将反应物施加到硅胶柱(己烷)和用乙醚-己烷梯度洗脱。浓缩合适的流分,得到4-溴-N-环己基-N-(2,2-二氟丙基)-2-硝基苯胺 (0.04 g, 0.101 mmol, 80 %收率),为橙色油状物。MS (ES) : m/z = 297 $[\text{M} + \text{H}]^+$.HPLC Tr:2.30^p。

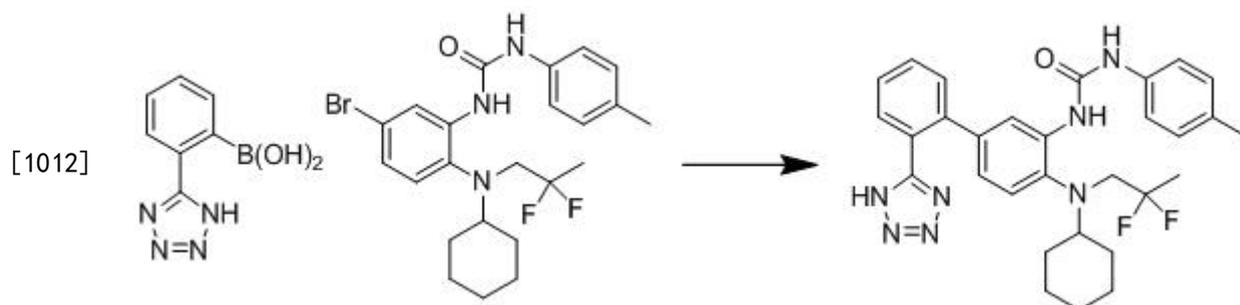
[1008] 部分C:1-(5-溴-2-(环己基(2,2-二氟丙基)氨基)苯基)-3-(p-甲苯基)脲



[1010] 将4-溴-N-环己基-N-(2,2-二氟丙基)-2-硝基苯胺 (0.037 g, 0.098 mmol)/乙醇 (3 mL) 溶液用氯化铵 (0.079 g, 1.471 mmol) 和 0.3 mL 水处理。在RT搅拌该混合物10 min,然后用锌 (0.096 g, 1.471 mmol) 处理。将反应物在RT搅拌5 min,然后用二氯甲烷稀释和过滤。滤液用水洗涤,干燥和汽提,得到油状物。将其溶于0.5 mL THF和用0.03 mL p-甲苯基异氰酸酯处理。将反应物在RT搅拌1h。第一步LCMS指示存在许多羟基胺中间体。进行第二步,得到所需脲和N-羟基脲的混合物。将反应物用2 mL乙醇和0.2 mL水,接着0.05g氯化铵和0.1g锌稀释。将反应物继续在RT搅拌。将反应物浓缩和施加至硅胶柱。用乙醚-己烷

梯度洗脱,得到0.016 g (34%) 1-(5-溴-2-(环己基(2,2-二氟丙基)氨基)苯基)-3-(p-甲苯基)脲,为玻璃。MS (ES) : $m/z = 482[M + H]^+$.HPLC Tr:4.46¹。

[1011] 356:1-(4-(环己基(2,2-二氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲



自1-(5-溴-2-(环己基(2,2-二氟丙基)氨基)苯基)-3-(p-甲苯基)脲和(2-(1H-四唑-5-基)苯基)硼酸,通过用于将1C转化为1的程序,制备标题化合物。MS (ES) : $m/z = 546[M + H]^+$.HPLC Tr:4.02¹。

[1013] 实施例357

[1014] 1-(2-氟苯基)-3-(4-(异丁基氨基)-5-(1-苯基烯丙基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲



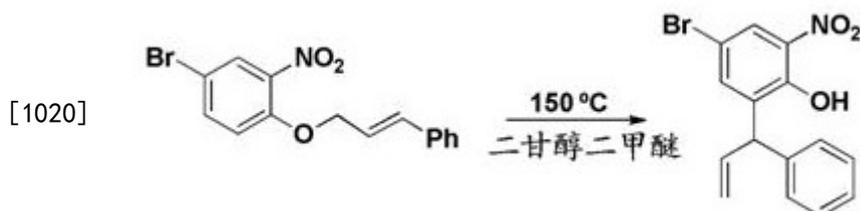
[1016] 部分A:4-溴-1-(肉桂基氧基)-2-硝基苯



[1018] 向(E)-3-苯基丙-2-烯-1-醇2.415 g, 18.00 mmol)/THF (3 mL)的搅拌、冷却(-78 °C)溶液经4-5 min滴加正丁基锂(5.76 mL, 14.40 mmol)。在-78 °C将溶液搅拌5 min,然后用4-溴-1-氟-2-硝基苯(2.64 g, 12 mmol)处理和让其升温至RT,同时搅拌。在RT持续搅拌30 min,此后将反应物转移至水性HCl,和该混合物用乙醚萃取。有机萃取物经干燥,汽提,和硅胶色谱(用乙醚-己烷梯度洗脱)。浓缩合适的流分,得到油状黄色固体。将其用庚烷研磨,得到4-溴-1-(肉桂基氧基)-2-硝基苯(2.2 g, 52.1% 收率),为浅黄色粉末,mp 95-97 °C.¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13(d, 1 H, J = 2.4 Hz); 7.84(dd, 1 H, J = 9.0, 2.4 Hz); 7.47(d, 2 H, J = 7.3 Hz); 7.42(d, 1H, J = 9.2 Hz); 7.35

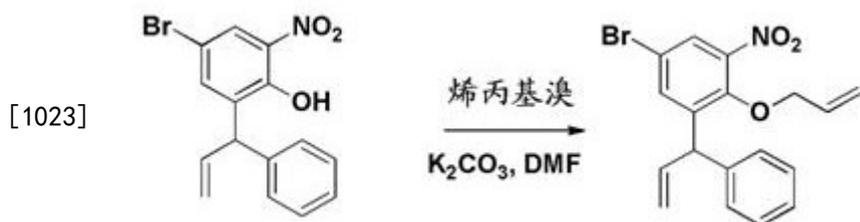
(t, 2H, J = 7.4 Hz); 7.28(t, 1H, J = 7.8 Hz); 6.78(d, 1H, J = 16.1 Hz); 6.46(dt, 1H, J = 16.1, 5.8 Hz); 4.92(d, 2H, J = 5.9 Hz)。

[1019] 部分B: (+/-)-4-溴-2-硝基-6-(1-苯基烯丙基)苯酚



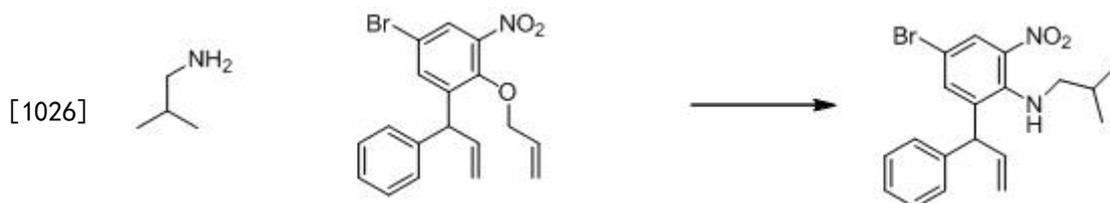
[1021] 将4-溴-1-(肉桂基氧基)-2-硝基苯 (8A) (1.5 g, 4.49 mmol)/二甘醇二甲醚 (3 mL) 置于氮气下和加热至150 °C,持续36h。将反应物冷却和纯化通过快速色谱(用己烷多至15% 乙醚-己烷梯度洗脱)。浓缩合适的流分,得到4-溴-2-硝基-6-(1-苯基烯丙基)苯酚 (1.08 g, 68.4%收率),为油状黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.73(br. s, 1H); 8.04(d, 1H, J = 2.4 Hz) 7.62(d, 1 H, J = 2.4 Hz); 7.31(t, 2 H, J = 7.4 Hz); 7.16-7.25(m, 3H); 6.39(ddd, 1H, J = 17.1, 10.1, 7.5 Hz); 5.23(d, 1H, J = 10.1 Hz); 5.15(d, 1H, J = 7.3 Hz); 5.00(d, 1H, J = 17.2 Hz)。

[1022] 部分C:2-(烯丙基氧基)-5-溴-1-硝基-3-(1-苯基烯丙基)苯



[1024] 向4-溴-2-硝基-6-(1-苯基烯丙基)苯酚 (0.1 g, 0.299 mmol)/DMF (1 mL) 溶液加入碳酸钾 (0.124 g, 0.898 mmol),接着加入3-溴丙-1-烯 (0.145 g, 1.197 mmol)。使该混合物至60°C和搅拌17h。将反应物冷却,用冰HOAc 淬灭,和通过快速色谱纯化(用乙醚-己烷梯度洗脱)。浓缩合适的流分,得到 2-(烯丙基氧基)-5-溴-1-硝基-3-(1-苯基烯丙基)苯 (0.105 g, 89 %收率),为无色油状物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.08(d, 1H, J = 2.2 Hz) 7.69(d, 1 H, J = 2.2 Hz); 7.33(dd, 2 H, J = 7.5, 7.3 Hz); 7.24(td, 1H, J = 7.5, 1.8 Hz); 7.19(d, 2H, J = 7.7 Hz); 6.34-6.44(m, 1H); 5.84-5.95(m, 1H); 5.21-5.32(m, 3H); 5.13(d, 1H, J = 7.0 Hz); 5.02(dd, 1H, J = 17.0, 1.1 Hz); 4.25-4.41(m, 2H)。

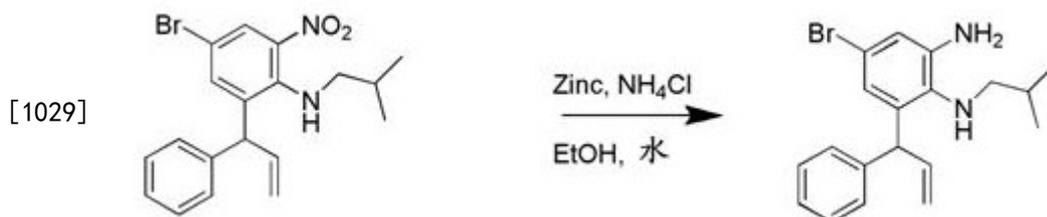
[1025] 部分D:4-溴-N-异丁基-2-硝基-6-(1-苯基烯丙基)苯胺



[1027] 将2-(烯丙基氧基)-5-溴-1-硝基-3-(1-苯基烯丙基)苯 (0.09 g, 0.240 mmol)/NMP (0.2 mL) 溶液在60°C加热20 min。LCMS表明发生LTN反应。将溶液再用0.05 mL异丁基胺处理和加热至80°C,持续2h。LCMS表明发生反应,得到两种产物。将反应物冷却和通过制

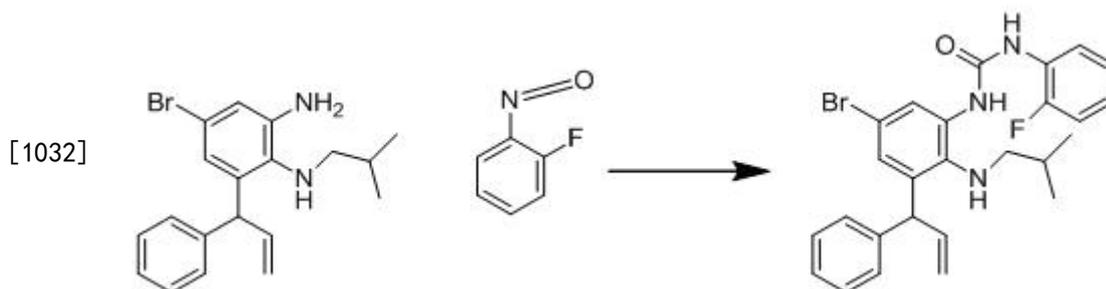
备型HPLC纯化(Axia Luna 30 x 100 mm柱, MeOH-水-TFA 梯度)。浓缩合适的(较早洗脱的)流分,得到4-溴-N-异丁基-2-硝基-6-(1-苯基烯丙基)苯胺,为黄色油状物。MS (ES) : $m/z = 391 [M + H]^+$ 。HPLC Tr:5.43¹。

[1028] 部分E:4-溴-N1-异丁基-6-(1-苯基烯丙基)苯-1,2-二胺



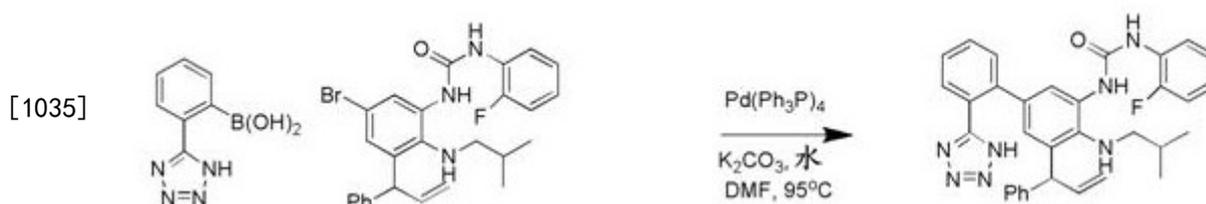
[1030] 将4-溴-N-异丁基-2-硝基-6-(1-苯基烯丙基)苯胺 (0.06 g, 0.154 mmol)/乙醇 (4 mL) 溶液用0.4 mL水处理,和将所得混合物在RT搅拌5 min。该搅拌悬浮液用锌 (0.151 g, 2.312 mmol) 处理,和在搅拌30 min后,反应物用二氯甲烷稀释和过滤。滤液用水洗涤,干燥,和汽提,得到4-溴-N1-异丁基-6-(1-苯基烯丙基)苯-1,2-二胺 (0.055 g, 92 %收率),为浅琥珀色油状物。MS (ES) : $m/z = 359 [M + H]^+$ 。HPLC Tr:4.35¹。

[1031] 部分F:1-(5-溴-2-(异丁基氨基)-3-(1-苯基烯丙基)苯基)-3-(2-氟苯基)脲



[1033] 将4-溴-N1-异丁基-6-(1-苯基烯丙基)苯-1,2-二胺 (0.033 g, 0.092 mmol)/THF (0.8 mL) 溶液用1-氟-2-异氰酸合苯 (0.025 g, 0.184 mmol) 处理。将反应物在60°C 搅拌30 min,然后冷却,浓缩和通过快速色谱纯化(用乙醚-己烷梯度洗脱)。浓缩合适的流分,得到1-(5-溴-2-(异丁基氨基)-3-(1-苯基烯丙基)苯基)-3-(2-氟苯基)脲 (0.04 g, 88 %收率),为无色固体。MS (ES) : $m/z = 498 [M + H]^+$ 。HPLC Tr:5.23¹。

[1034] 357.1-(2-氟苯基)-3-(4-(异丁基氨基)-5-(1-苯基烯丙基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲



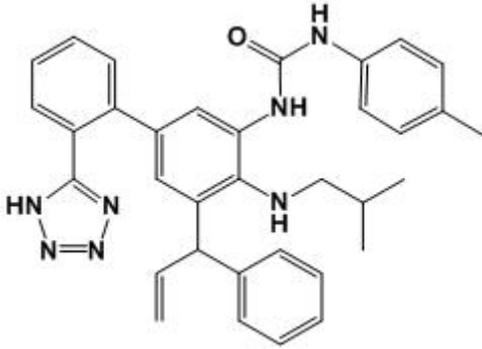
[1036] 自1-(5-溴-2-(异丁基氨基)-3-(1-苯基烯丙基)苯基)-3-(2-氟苯基)脲和(2-(1H-四唑-5-基)苯基)硼酸,通过用于将1C转化为1程序,制备标题化合物。MS (ES) : $m/z = 562 [M + H]^+$ 。HPLC Tr:4.02¹。

[1037] 实施例358

[1038] 1-(4-(异丁基氨基)-5-(1-苯基烯丙基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-

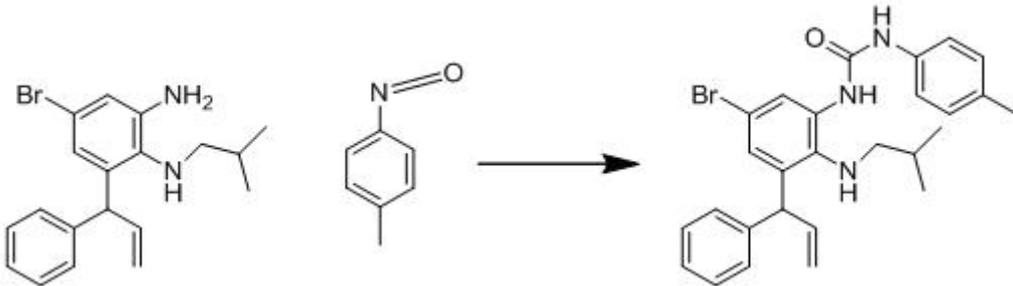
基)-3-(p-甲苯基)脲

[1039]



[1040] 部分A:1-(5-溴-2-(异丁基氨基)-3-(1-苯基烯丙基)苯基)-3-(p-甲苯基)脲

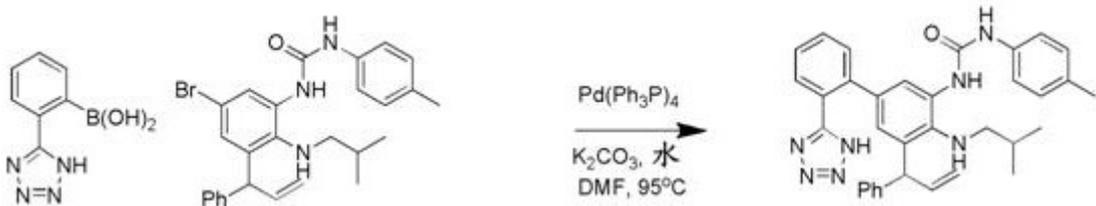
[1041]



[1042] 自4-溴-N1-异丁基-6-(1-苯基烯丙基)苯-1,2-二胺和1-异氰酸合-4-甲基苯,通过用于制备1-(5-溴-2-(异丁基氨基)-3-(1-苯基烯丙基)苯基)-3-(2-氟苯基)脲的程序,制备标题化合物。MS (ES) : $m/z = 492[M + H]^+$. HPLC Tr: 5.09¹。

[1043] 358:1-(4-(异丁基氨基)-5-(1-苯基烯丙基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲

[1044]

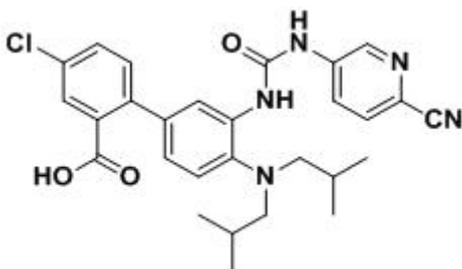


[1045] 自1-(5-溴-2-(异丁基氨基)-3-(1-苯基烯丙基)苯基)-3-(p-甲苯基)脲和(2-(1H-四唑-5-基)苯基)硼酸,通过用于将1C转化为1的程序,制备标题化合物。MS (ES) : $m/z = 558[M + H]^+$. HPLC Tr: 4.48¹。

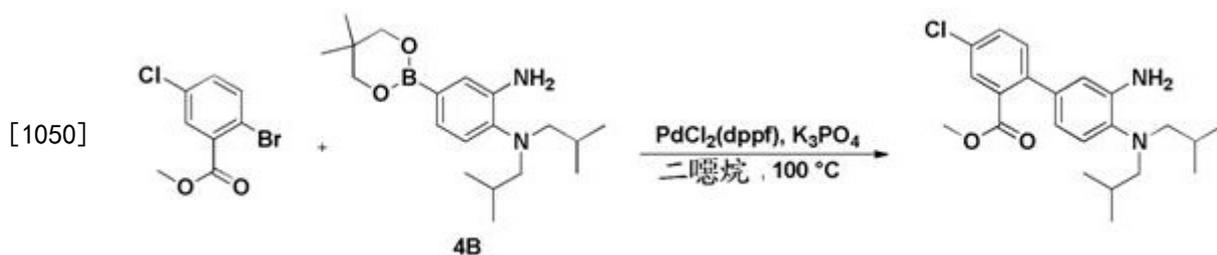
[1046] 实施例359

[1047] 4-氯-3'-(3-(6-氰基吡啶-3-基)脲基)-4'-(二异丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[1048]

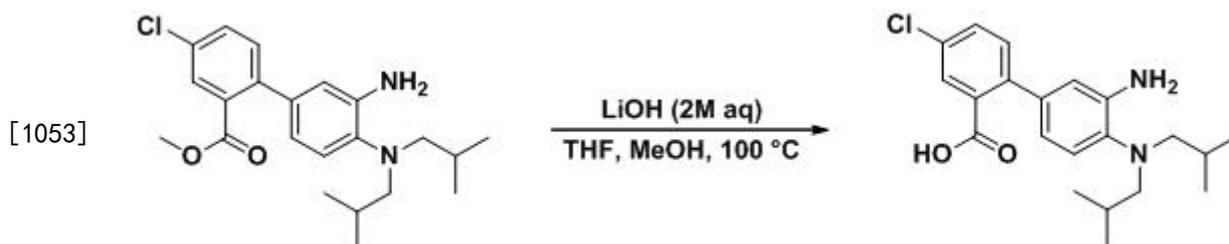


[1049] A. 3'-氨基-4-氯-4'-(二异丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯



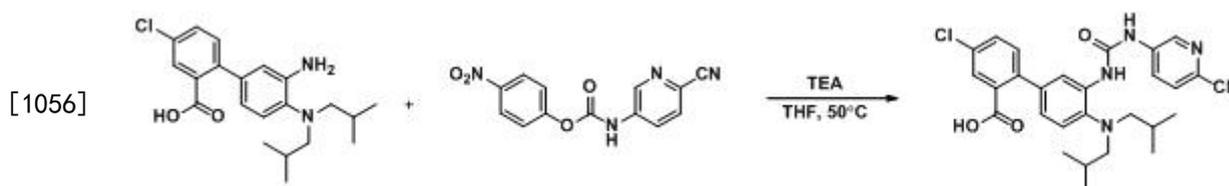
[1051] 向2 dram小瓶加入4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N,N-二异丁基苯-1,2-二胺(4B) (128 mg, 0.385 mmol)、2-溴-5-氯苯甲酸甲酯(80 mg, 0.321 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(23.5 mg, 0.032 mmol)和磷酸钾(204 mg, 0.962 mmol),然后将小瓶抽空和填充氮气3x。加入二噁烷(2 mL)和将所得混合物用氮气扫气5分钟。然后在100 °C加热混合物达20h。将反应物冷却至rt,过滤和真空浓缩,然后通过ISCO Companion纯化(12g硅胶柱,用0-10% EtOAc/己烷梯度),得到标题化合物,为澄清油状物(99.4 mg, 75%)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) 7.71 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J*=8.0, 1.9 Hz, 1H), 4.17 (br. s., 2H), 2.65 (d, *J*=7.2 Hz, 4H), 1.79 (m, 2H), 0.93 (d, *J*=6.7 Hz, 12H)。MS (ES): *m/z*= 389 [M+H]⁺。

[1052] B. 3'-氨基-4-氯-4'-(二异丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[1054] 向3'-氨基-4-氯-4'-(二异丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯(99.4 mg, 0.256 mmol)/MeOH (1 mL)和THF (0.6 mL)混合物加入LiOH (2M水溶液, 1.28 mL, 2.56 mmol)。将所得混合物在100 °C加热30分钟,然后,冷却至室温和用HCl (1N/二乙醚, 2.56 mL, 2.56 mmol)中和。将混合物浓缩以除去挥发物,然后用EtOAc (3x)萃取。将合并的有机层在真空下浓缩,得到标题化合物,为褐色固体(75 mg, 77%),其无需纯化而使用。MS (ES): *m/z*= 375 [M+H]⁺。

[1055] 359. 4-氯-3'-(3-(6-氰基吡啶-3-基)脲基)-4'-(二异丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[1057] 向5-氨基吡啶甲腈(20 mg, 0.168 mmol)/无水THF (1 mL)混合物加入4-硝基苯基氯甲酸酯(41 mg, 0.201 mmol)。将混合物在35 °C搅拌达20分钟,得到4-硝基苯基(6-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸酯。MS (ESI⁺) *m/z* 285.2 (M + H)⁺。使用整个反应混合物无需进一步纯化。

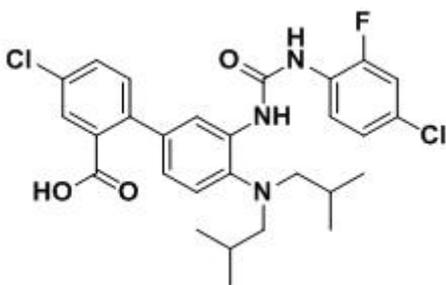
[1058] 向4-硝基苯基(6-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸酯反应混合物加入3'-氨基-4-氯-

4'-(二异丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸 (25 mg, 0.067 mmol),接着加入TEA (0.04 mL, 0.267 mmol)。将所得混合物在50℃搅拌20分钟。在冷却至室温后,将化合物通过制备型LC/MS纯化,用以下条件:柱:WatersXBridgeC18,19x150mm,5- μ m颗粒;保护柱:WatersXBridgeC18,19x10mm,5- μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:水与10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水与10-mM乙酸铵;梯度:15-100%B经5分钟,然后5-分钟保持在100%B;流速:20mL/min.合并含有所需产物的流分和通过离心蒸发干燥,得到标题化合物(17.7 mg, 51%收率)。MS (ES) : m/z = 520 $[M+H]^+$,HPLCT_r:1.73^j。

[1059] 实施例360

[1060] 4-氯-3'-(3-(4-氯-2-氟苯基)脲基)-4'-(二异丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[1061]

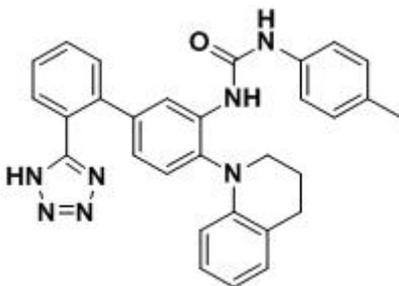


[1062] 向3'-氨基-4-氯-4'-(二异丁基氨基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸 (25 mg, 0.067 mmol)/无水THF (0.5 mL)混合物加入4-氯-2-氟-1-异氰酸合苯 (19 mg, 0.113 mmol)。将所得混合物在50℃搅拌10分钟。在冷却至室温后,将化合物通过制备型LC/MS纯化,用以下条件:柱:WatersXBridgeC18,19x150mm,5- μ m颗粒;保护柱:WatersX BridgeC18,19x10mm,5- μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:水与10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水与10-mM乙酸铵;梯度:15-100%B经15分钟,然后5-分钟保持在100%B;流速:20mL/min.合并含有所需产物的流分和通过离心蒸发干燥,得到标题化合物(28.1 mg, 76%收率)。MS (ES) : m/z = 546 $[M+H]^+$,HPLCT_r:2.03^j。

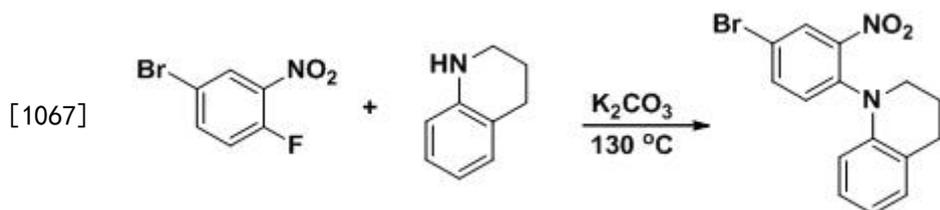
[1063] 实施例361

[1064] 1-(4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(*p*-甲苯基)脲

[1065]

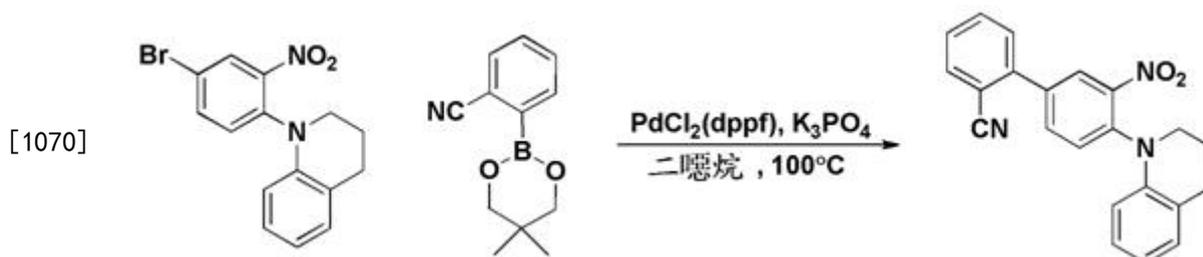


[1066] A.1-(4-溴-2-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉



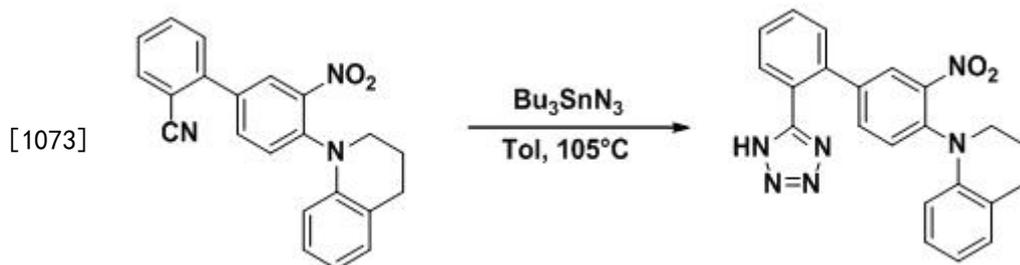
[1068] 向100 mL耐压烧瓶中的4-溴-1-氟-2-硝基苯 (2.02 ml, 16.4 mmol)和1,2,3,4-四氢喹啉 (8.72 g, 65.5 mmol)混合物加入 K_2CO_3 (11.31 g, 82.0 mmol)。将烧瓶密封和将所得混合物在130℃加热16小时,然后冷却至rt,然后在水和EtOAc之间分配。分离各层和将水层再用EtOAc 萃取两次。将这些有机萃取物与原始有机层合并,用盐水洗涤,然后经无水硫酸钠干燥。粗物质经过滤,然后真空浓缩,得到残余物,其用1-甲基哌嗪(1.64 g, 16.4 mmol)处理。将所得混合物在80℃加热1小时,然后冷却至室温。将粗反应混合物通过快速色谱纯化,得到标题化合物 (1.43 g, 26%)。MS (ES) : m/z = 333 $[M+H]^+$,HPLC_T:4.62¹。

[1069] B.4'- (3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲腈



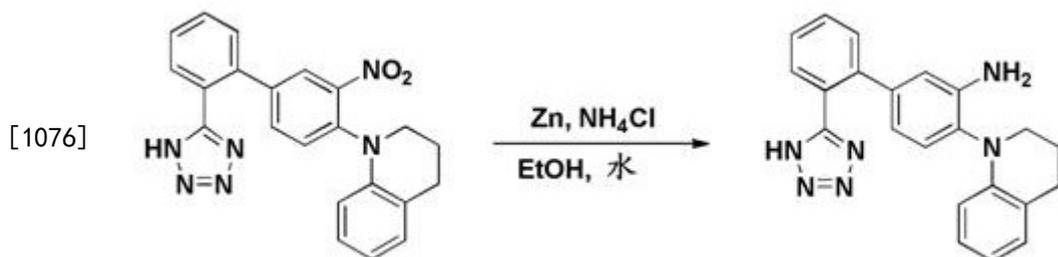
[1071] 向可密封反应小瓶中的1-(4-溴-2-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉 (1.43 g, 4.3 mmol)/二噁烷 (14.3 mL) 溶液加入2-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基) 苄腈 (1.20 g, 5.6 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (0.18 g, 0.22 mmol)和磷酸钾(2.24 g, 12.9 mmol)。混合物用氮气扫气5分钟,然后将小瓶密封和将反应物在100℃加热 达2小时。将反应物冷却至室温和将固体通过真空过滤通过烧结玻璃漏斗除去。将滤液在真空浓缩,和将粗反应混合物通过快速色谱纯化,得到标题化合物,为深红色固体 (1.26 g, 83%)。MS (ES) : m/z = 356 $[M+H]^+$,HPLC_T:4.40¹。

[1072] C.1-(3-硝基-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉



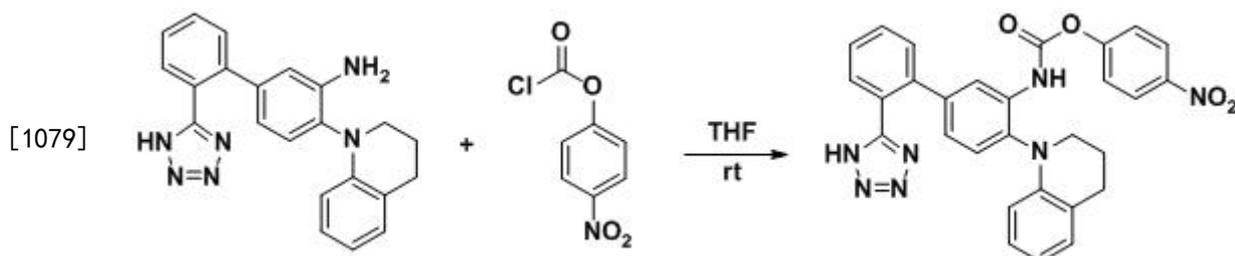
[1074] 向可密封反应小瓶中的4'- (3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲腈 (0.6 g, 1.7 mmol)/甲苯 (7 mL) 溶液加入叠氮三丁基锡烷 (3 ml, 10.9 mmol)。然后将反应物在105 °C加热16小时,然后冷却至室温。将溶剂在减压下除去,和将所得残余物通过快速色谱纯化,得到标题化合物 (0.61 g, 86%)。MS (ES) : m/z = 399 $[M+H]^+$,HPLC_T:4.07¹。

[1075] D.4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-胺



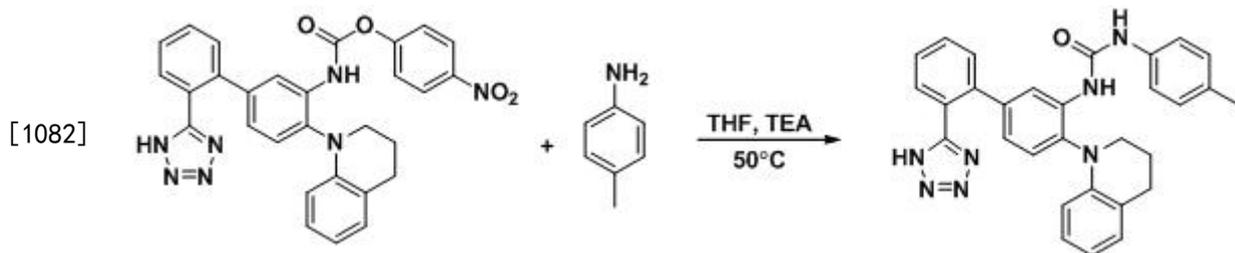
[1077] 向氯化铵 (0.49 g, 9.2 mmol) 水 (0.92 mL) 溶液加入 EtOH (6.4 mL)。将混合物冷却至 0 °C, 然后用锌 (325 mesh flake, 0.83 g, 12.6 mmol) 处理。向该混合物加入 1-(3-硝基-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉 (0.61 g, 1.53 mmol) / EtOH (1 mL) 溶液。让混合物温热至室温, 搅拌 1.5 小时。此后, 将反应混合物过滤通过硅藻土垫并将分离的固体用 DCM 彻底清洗, 然后在水和 DCM 之间分配。分离各层和有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩, 得到褐色残余物。通过快速色谱纯化, 接着用 DCM 处理, 除去剩余固体和真空浓缩, 得到标题化合物 (0.21 g, 29%), 其无需进一步纯化而使用。MS (ES) : $m/z = 369$ $[M+H]^+$, HPLC_T: 3.57¹。

[1078] E. 4-硝基苯基 (4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基) 氨基甲酸酯



[1080] 向 4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-胺 (0.03 g, 0.08 mmol) / 无水 THF (1.3 mL) 的均质混合物加入 4-硝基苯基氯甲酸酯 (0.02 g, 0.10 mmol)。将混合物在室温搅拌 20 分钟, 得到 4-硝基苯基 (4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基) 氨基甲酸酯。MS (ES) : $m/z = 534$ $[M+H]^+$, HPLC_T: 4.50¹。使用整个反应混合物而无需进一步纯化。

[1081] 361.1-(4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(*p*-甲苯基) 脲

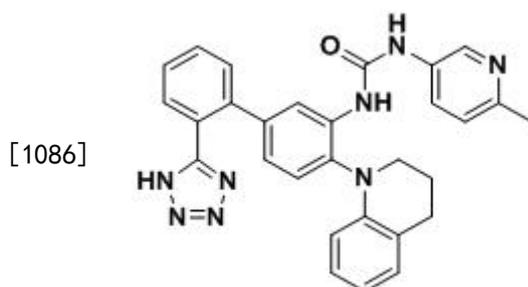


[1083] 向来自步骤 E 的含有 4-硝基苯基 (4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基) 氨基甲酸酯的反应混合物加入 *p*-甲苯胺 (12 mg, 0.11 mmol), 接着加入三乙胺 (0.05 mL, 0.33 mmol)。然后将混合物在 50 °C 加热 30 分钟。冷却至室温后, 真空浓缩反应混合物, 然后重新溶于 DMF (1 mL), 然后通过制备型 LC/MS 纯化, 用以下条

件:柱:Waters XBridge C18,19x150mm,5- μ m颗粒;保护柱:Waters XBridgeC18,19x10mm,5- μ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:水与10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水与10-mM乙酸铵;梯度:15-100%B经25分钟,然后5-分钟保持在100%B;流速:20mL/min.合并含有所需产物的流分并通过离心蒸发干燥,得到标题化合物(11.9 mg, 29%收率).MS (ES) : m/z = 502 [M+H]⁺, HPLCT_r:1.66^j.

[1084] 实施例362

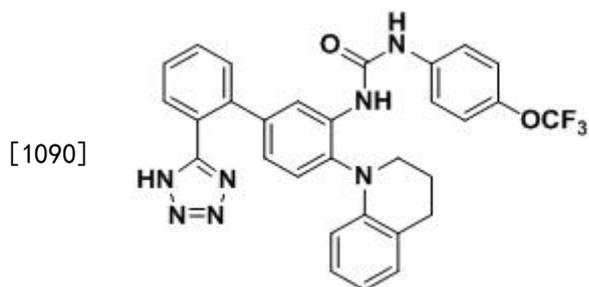
[1085] 1-(4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(6-甲基吡啶-3-基)脲



[1087] 根据类似于合成实施例361的程序制备标题化合物(25.2 mg, 60%),不同之处在于,使用6-甲基吡啶-3-胺(12 mg, 0.11 mmol)代替*p*-甲苯胺。MS (ES) : m/z = 503 [M+H]⁺, HPLCT_r:1.36^j.

[1088] 实施例363

[1089] 1-(4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲

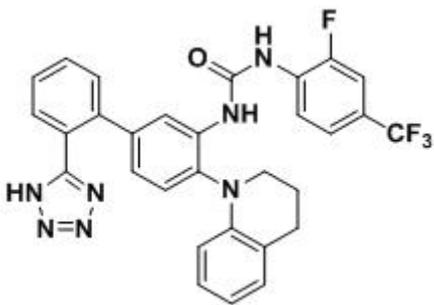


[1091] 根据类似于合成实施例361的程序制备标题化合物(5.4 mg, 12%),不同之处在于,使用4-(三氟甲氧基)苯胺(20 mg, 0.11 mmol)代替*p*-甲苯胺。MS (ES) : m/z = 572 [M+H]⁺, HPLCT_r:1.82^j.

[1092] 实施例364

[1093] 1-(4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)脲

[1094]

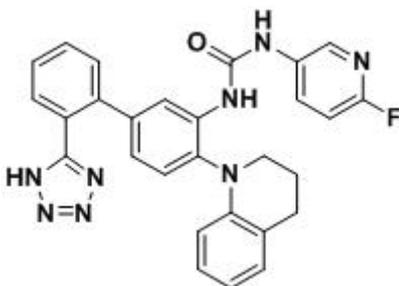


[1095] 根据类似于合成实施例361的程序制备标题化合物 (9.3 mg, 20%), 不同之处在于, 使用2-氟-4-(三氟甲基)苯胺 (20 mg, 0.11 mmol) 代替*p*-甲苯胺。MS (ES) : m/z = 574 $[M+H]^+$, HPLC_T: 1.86^j。

[1096] 实施例365

[1097] 1-(4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(6-氟吡啶-3-基)脲

[1098]

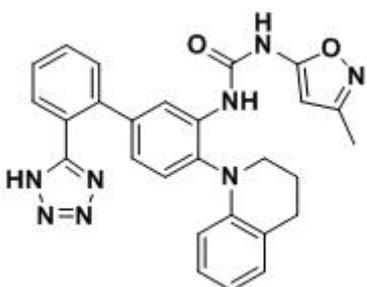


[1099] 根据类似于合成实施例361的程序制备标题化合物 (24.7 mg, 59%), 不同之处在于, 使用6-氟吡啶-3-胺 (13 mg, 0.11 mmol) 代替*p*-甲苯胺。MS (ES) : m/z = 507 $[M+H]^+$, HPLC_T: 1.42^j。

[1100] 实施例366

[1101] 1-(4-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(3-甲基异噁唑-5-基)脲

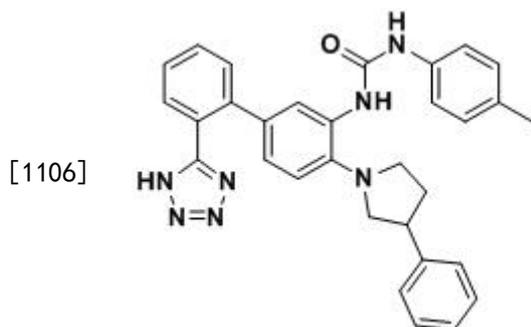
[1102]



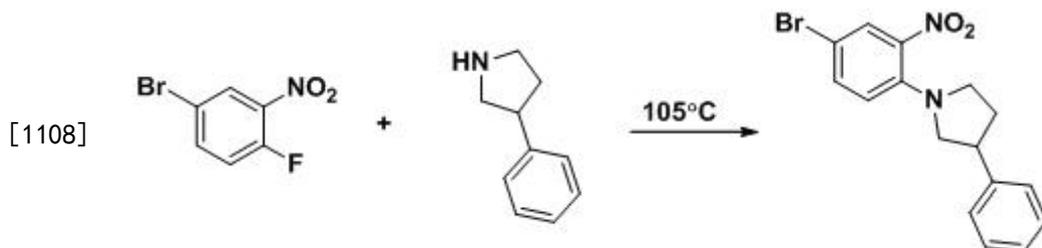
[1103] 根据类似于合成实施例361的程序制备标题化合物 (11.5 mg, 26%), 不同之处在于, 使用3-甲基异噁唑-5-胺 (11 mg, 0.11 mmol) 代替*p*-甲苯胺。MS (ES) : m/z = 493 $[M+H]^+$, HPLC_T: 1.39^j。

[1104] 实施例367

[1105] (±)-1-(4-(3-苯基吡咯烷-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(*p*-甲基)脲

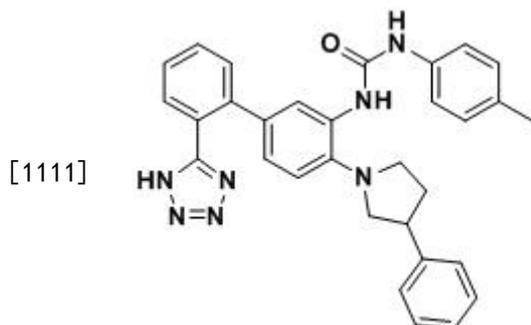


[1107] A. (±)-1-(4-溴-2-硝基苯基)-3-苯基吡咯烷



[1109] 将带有压力释放盖的可密封小瓶中的4-溴-1-氟-2-硝基苯 (0.39 ml, 3.2 mmol) 和3-苯基吡咯烷 (1.0g, 6.79 mmol) 混合物在105° C加热16小时,然后冷却至室温。将粗反应混合物通过快速色谱纯化,得到标题化合物 (1.04 g, 94%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.90 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J*=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 3H), 6.83 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.39 (m, 4H), 3.28 (ddd, *J*=10.1, 7.5, 2.9 Hz, 1H), 2.41 (dtd, *J*=12.1, 6.1, 2.6 Hz, 1H), 2.16 (dtd, *J*=12.0, 9.7, 7.7 Hz, 1H)。MS (ES): *m/z* = 347 [M+H]⁺, HPLC_T: 4.81¹。

[1110] 367. (±)-1-(4-(3-苯基吡咯烷-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(*p*-甲苯基)脲

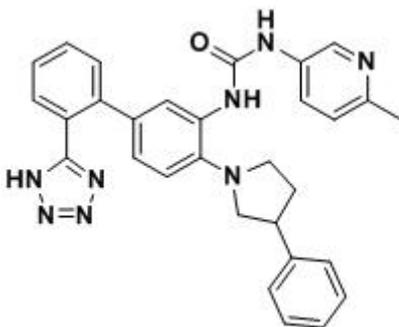


[1112] 根据类似于合成实施例361的程序制备标题化合物 (19.8 mg, 52%), 不同之处在于, 使用(±)-1-(4-溴-2-硝基苯基)-3-苯基吡咯烷代替1-(4-溴-2-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉。MS (ES): *m/z* = 516 [M+H]⁺, HPLC_T: 1.65^j。

[1113] 实施例368

[1114] (±)-1-(6-甲基吡啶-3-基)-3-(4-(3-苯基吡咯烷-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲

[1115]

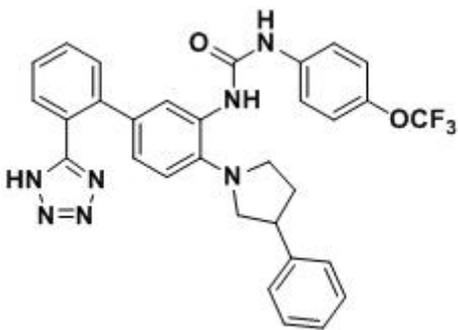


[1116] 根据类似于合成实施例362的程序制备标题化合物 (20.6 mg, 54%), 不同之处在于, 使用 (±)-1-(4-溴-2-硝基苯基)-3-苯基吡咯烷代替1-(4-溴-2-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉。MS (ES) : m/z = 517 $[M+H]^+$, HPLC_T: 1.36^j。

[1117] 实施例369

[1118] (±)-1-(4-(3-苯基吡咯烷-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲

[1119]

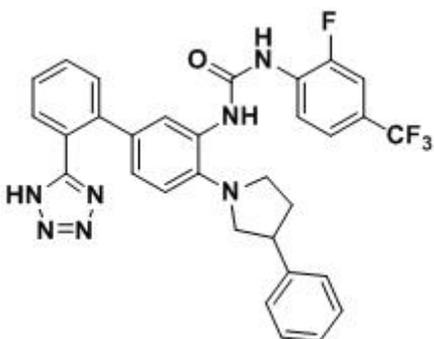


[1120] 根据类似于合成实施例363的程序制备标题化合物 (22.6 mg, 52%), 不同之处在于, 使用 (±)-1-(4-溴-2-硝基苯基)-3-苯基吡咯烷代替1-(4-溴-2-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉。MS (ES) : m/z = 586 $[M+H]^+$, HPLC_T: 1.79^j。

[1121] 实施例370

[1122] (±)-1-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-3-(4-(3-苯基吡咯烷-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲

[1123]

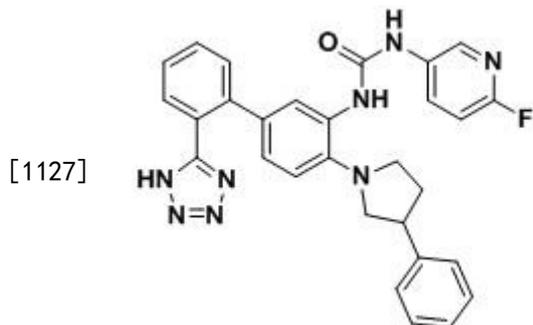


[1124] 根据类似于合成实施例364的程序制备标题化合物 (9.5 mg, 22%), 不同之处在于, 使用 (±)-1-(4-溴-2-硝基苯基)-3-苯基吡咯烷代替1-(4-溴-2-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉。MS (ES) : m/z = 588 $[M+H]^+$, HPLC_T: 1.85^j。

[1125] 实施例371

[1126] (±)-1-(6-氟吡啶-3-基)-3-(4-(3-苯基吡咯烷-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,

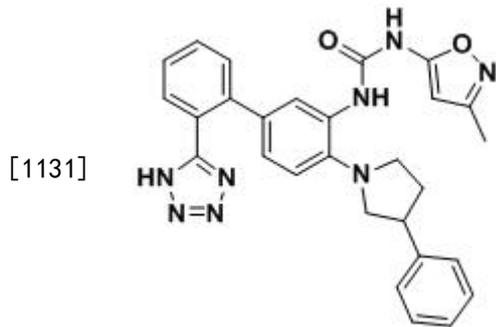
1'-联苯基]-3-基)脲



[1128] 根据类似于合成实施例365的程序制备标题化合物 (11.8 mg, 31%), 不同之处在于, 使用(±)-1-(4-溴-2-硝基苯基)-3-苯基吡咯烷代替1-(4-溴-2-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉。MS (ES) : $m/z = 521$ $[M+H]^+$, HPLCT_r: 1.42^j。

[1129] 实施例372

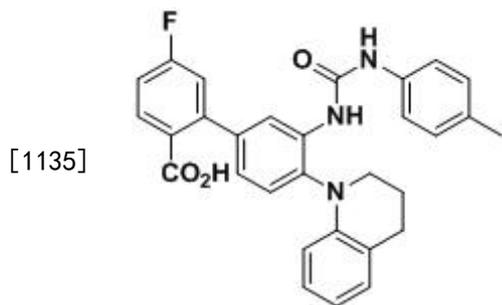
[1130] (±)-1-(3-甲基异噁唑-5-基)-3-(4-(3-苯基吡咯烷-1-基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)脲



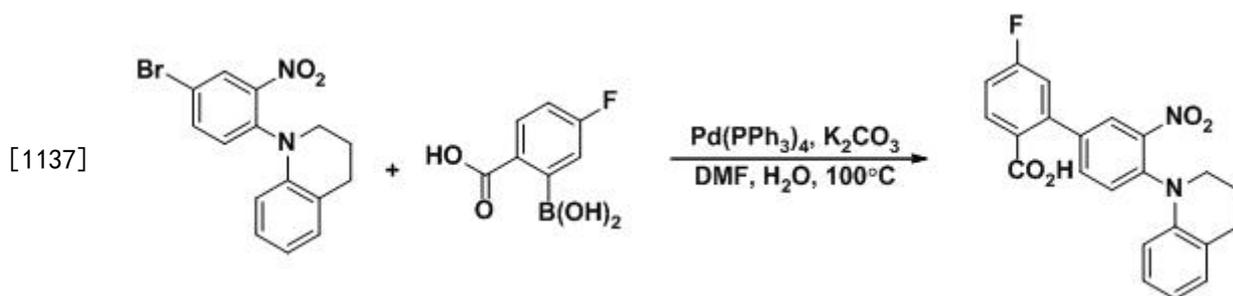
[1132] 根据类似于合成实施例366的程序制备标题化合物 (8.8 mg, 23%), 不同之处在于, 使用(±)-1-(4-溴-2-硝基苯基)-3-苯基吡咯烷代替1-(4-溴-2-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉。MS (ES) : $m/z = 507$ $[M+H]^+$, HPLCT_r: 1.38^j。

[1133] 实施例373

[1134] 4'-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-5-氟-3'-(3-(*p*-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

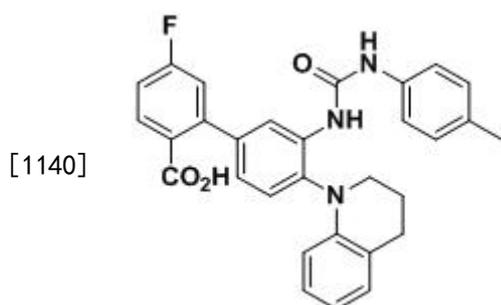


[1136] A. 4'-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-5-氟-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[1138] 向可密封反应小瓶中的1-(4-溴-2-硝基苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉 (0.40 g, 1.20 mmol)/DMF (10.5 mL)溶液加入2-二羟硼基-4-氟苯甲酸(0.29 g, 1.57 mmol)、K₂CO₃ (0.83 g, 6.02 mmol)和水(1.5 ml)。非均匀混合物用氮气扫气15分钟,然后将四(三苯基膦)钯(0) (0.07 g, 0.06 mmol)加入烧瓶。混合物用氮气扫气另外5分钟,然后密封小瓶,将反应物在100℃加热3小时。将反应混合物冷却至室温,然后用Et₂O和水处理。加入水性HCl (1N),直至水层达到pH 4。将混合物用Et₂O彻底萃取和合并这些有机萃取物,用水然后用盐水洗涤,和经无水硫酸钠干燥。将干燥剂通过过滤除去,并将滤液真空浓缩,得到粗产物,其通过快速色谱纯化,得到标题化合物 (0.34 g, 72%)。MS (ES) :*m/z*= 393 [M+H]⁺, HPLC_T:1.27^l。

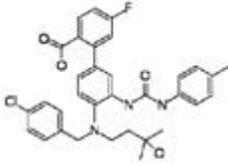
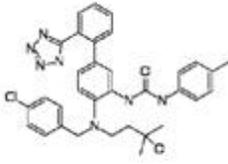
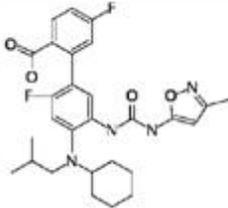
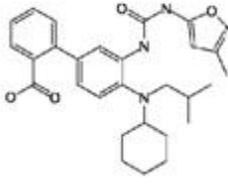
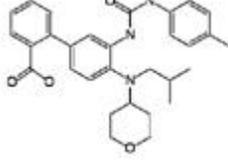
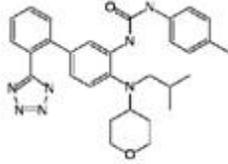
[1139] 373.4'- (3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-5-氟-3'- (3-(*p*-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

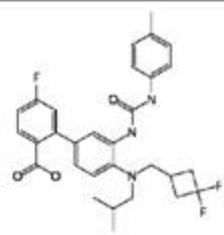
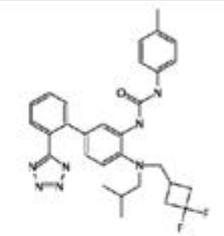
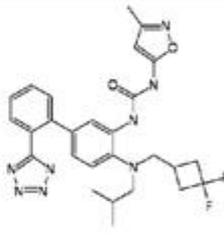
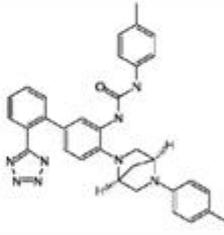
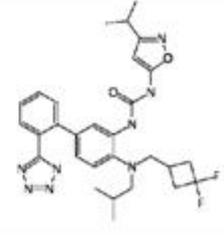
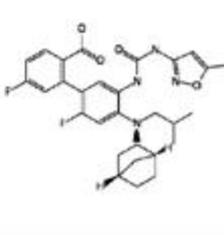


[1141] 根据类似于合成实施例361的程序制备标题化合物 (11.8 mg, 41%),不同之处在于,使用4'- (3,4-二氢-喹啉-1(2H)-基)-5-氟-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸代替1-(3-硝基-2'- (1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1,2,3,4-四氢喹啉。MS (ES) :*m/z*= 496 [M+H]⁺, HPLC_T:1.67^j。

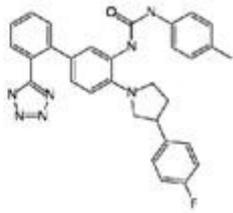
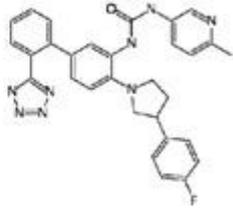
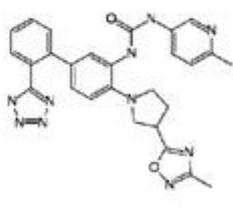
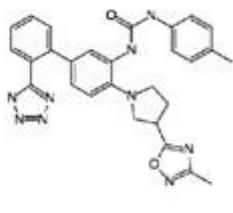
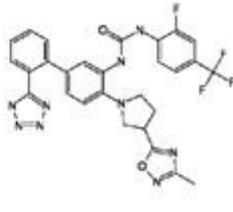
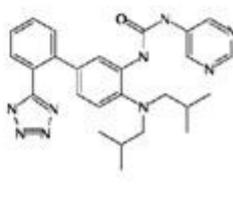
[1142] 采用本文所述的方法,制备本发明以下额外的化合物。

[1143]

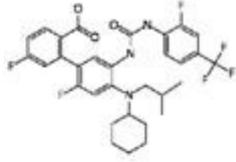
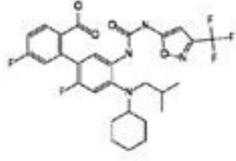
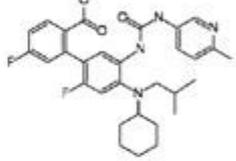
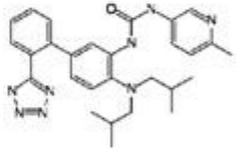
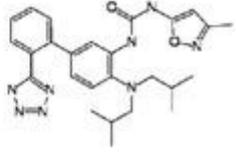
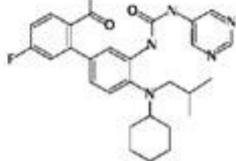
实施例编号	化合物	HPLCT _r	(M+H) ⁺
374		1.86 ^j	590
375		1.92 ^j	596
376		1.74 ^j	527
377		1.64 ^j	491
378		1.53 ^j	502
379		1.65 ^j	526

实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
380		2.52 ^d	540
381		1.90 ^d	546
382		1.53 ^d	537
383		1.64 ^d	561
384		1.70 ^d	565
385		2.14 ^d	539

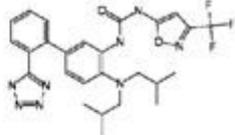
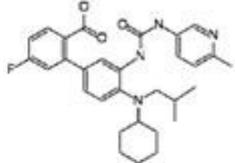
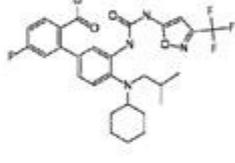
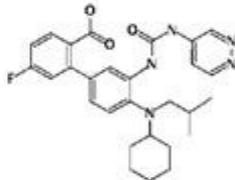
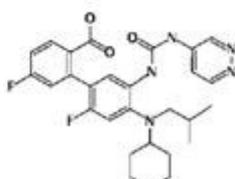
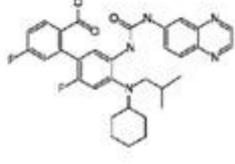
[1144]

实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
386		1.67 ^l	534
387		1.38 ^l	535
388		1.08 ^l	523
389		1.38 ^l	522
390		1.59 ^l	594
391		1.51 ^l	486

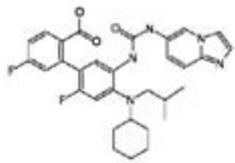
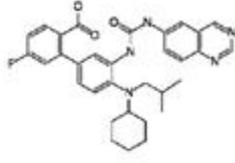
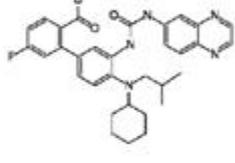
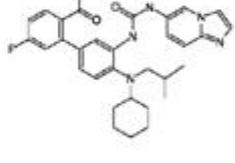
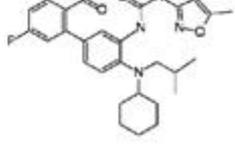
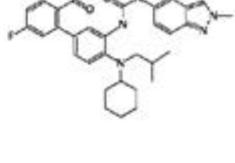
[1145]

实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
392		2.28 ^j	608
393		2.13 ^j	581
394		1.74 ^j	537
395		1.61 ^j	499
396		1.40 ^j	489
397		1.64 ^j	506

[1146]

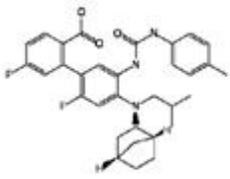
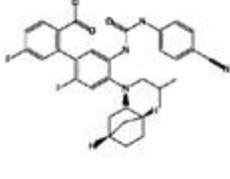
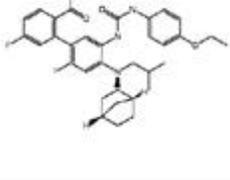
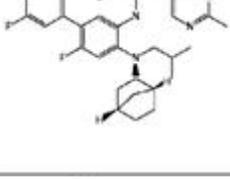
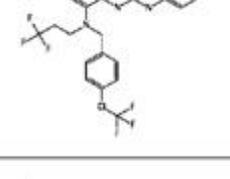
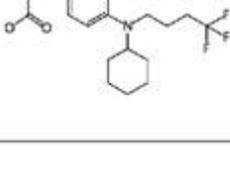
实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
398		1.92 ^J	543
399		1.46 ^J	519
400		1.73 ^J	563
401		0.82 ^J	506
402		1.37 ^J	524
403		1.51 ^J	574

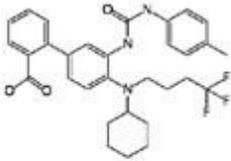
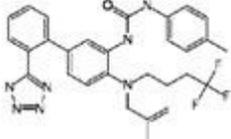
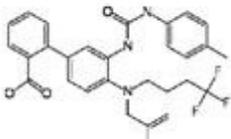
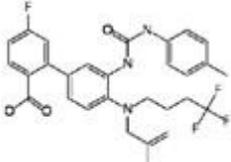
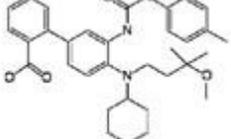
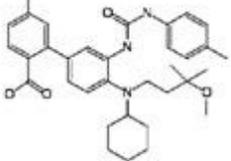
[1147]

实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
404		1.41 ^j	562
405		1.68 ^j	556
406		1.47 ^j	556
407		1.40 ^j	544
408		1.59 ^j	509
409		1.68 ^j	558

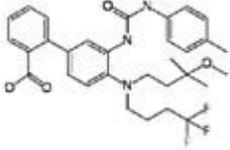
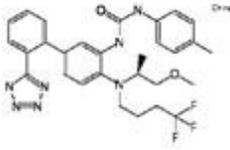
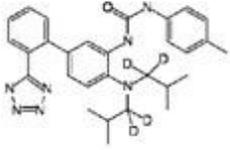
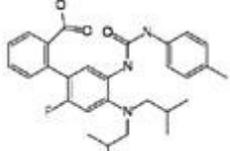
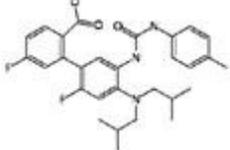
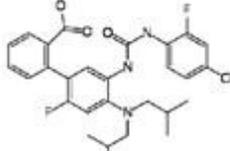
[1148]

[1149]

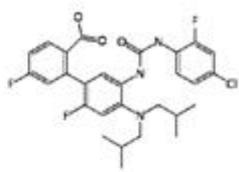
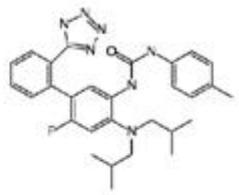
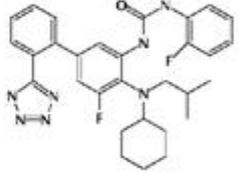
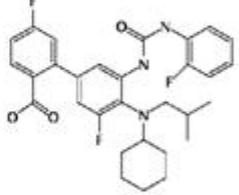
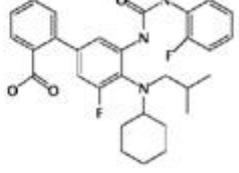
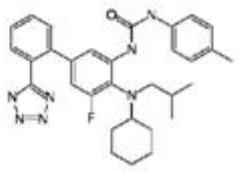
实施例编号	化合物	HPLC _T _r	(M+H) ⁺
410		2.19 ^j	548
411		1.72 ^j	559
412		2.10 ^j	578
413		1.49 ^j	550
414		2.13 ^v	654
415		1.67 ^j	572

实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
416		1.92 ^j	554
417		17.27 ^a	550
418		1.84 ^l	526
419		1.87 ^j	544
420		1.95 ^l	544
421		1.97 ^k	562

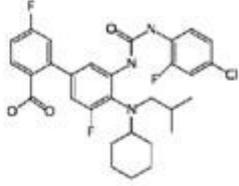
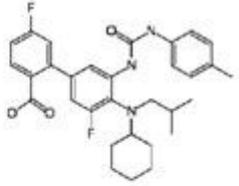
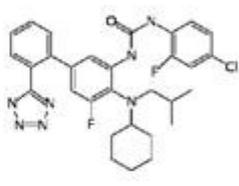
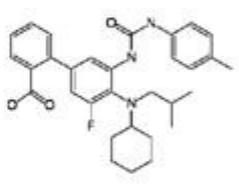
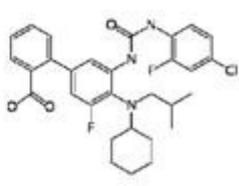
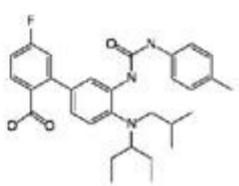
[1150]

实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
422		2.00 ^k	572
423		1.80 ^l	568
424		17.73 ^a	502
425		1.94 ^l	492
426		1.96 ^l	510
427		1.77 ^l	530

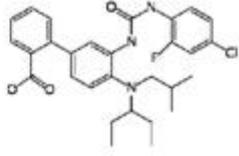
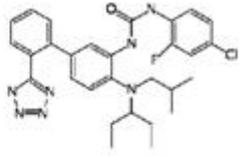
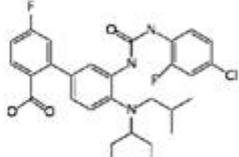
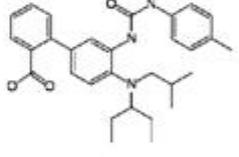
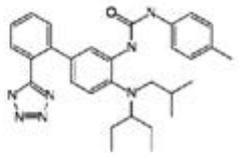
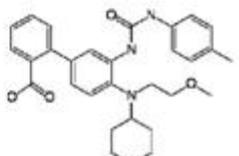
[1151]

实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
428		2.05 ^j	548
429		2.27 ^k	516
430		1.66 ^j	546
431		1.71 ^j	540
432		1.69 ^j	522
433		2.00 ^j	542

[1152]

实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
434		2.12 ^j	574
435		2.06 ^j	536
436		2.08 ^j	580
437		2.03 ^j	518
438		2.10 ^j	556
439		1.67 ^j	506

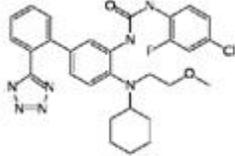
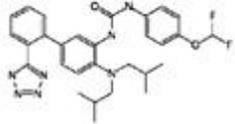
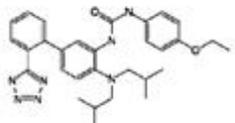
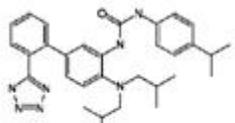
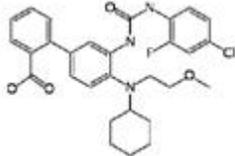
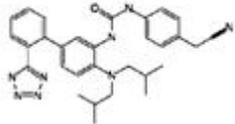
[1153]

实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
440		1.72 ^j	526
441		1.73 ^j	550
442		1.74 ^j	544
443		1.66 ^j	488
444		1.65 ^j	512
445		1.69 ^j	502

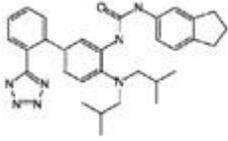
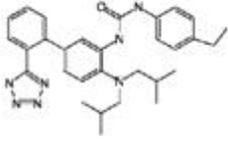
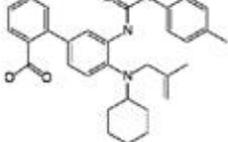
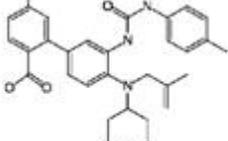
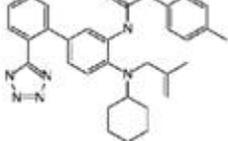
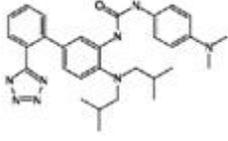
[1154]

实施例编号	化合物	HPLCT _r	(M+H) ⁺
446		1.51 ^d	526
447		1.51 ^d	520
448		1.91 ^d	492
449		1.93 ^d	516
450		1.93 ^d	510
451		1.89 ^d	558

[1155]

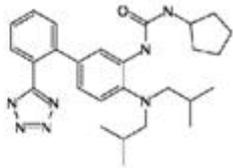
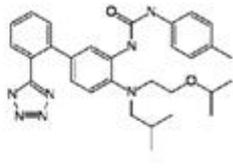
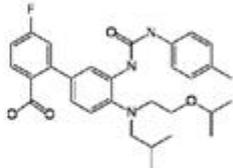
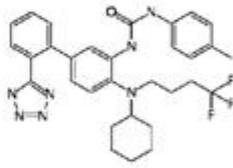
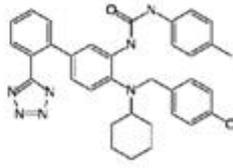
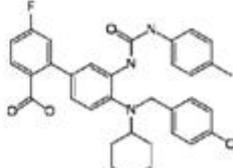
实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
452		1.90 ^j	564
453		1.92 ^j	550
454		1.93 ^j	528
455		1.60 ^k	526
456		4.56 ^l	540
457		1.75 ^j	523

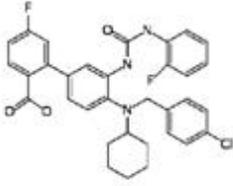
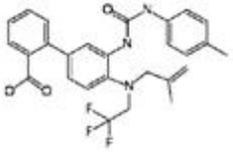
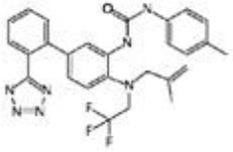
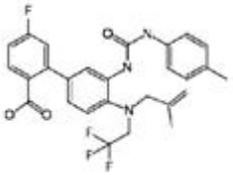
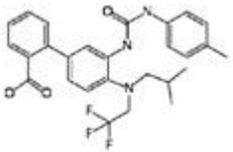
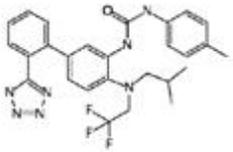
[1156]

实施例编号	化合物	HPLCT _r	(M+H) ⁺
458		2.08 ^l	524
459		2.05 ^l	512
460		1.93 ^l	498
461		1.95 ^l	516
462		1.95 ^j	522
463		1.89 ^l	527

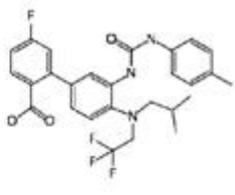
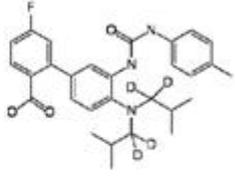
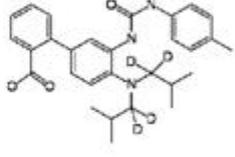
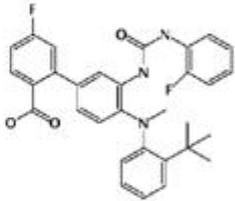
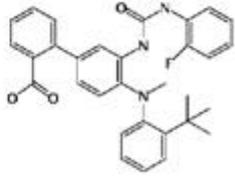
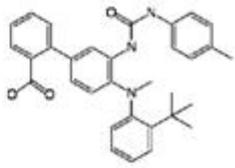
[1157]

[1158]

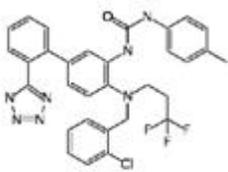
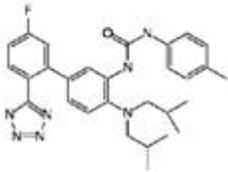
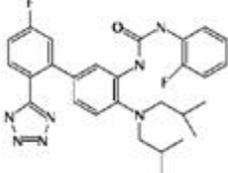
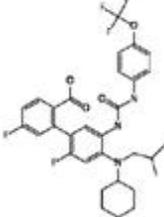
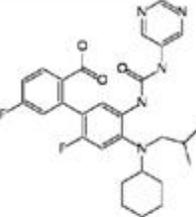
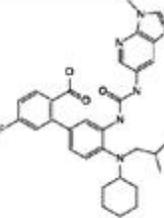
实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
464		1.88 ^j	476
465		1.90 ^j	528
466		1.92 ^j	522
467		17.73 ^a	578
468		2.11 ^j	592
469		2.05 ^j	586

实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
470		1.97 ¹	590
471		4.53 ¹	498
472		4.45 ¹	522
473		4.68 ¹	516
474		4.64 ¹	500
475		4.58 ¹	524

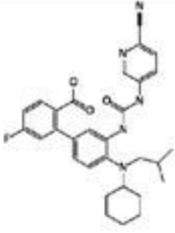
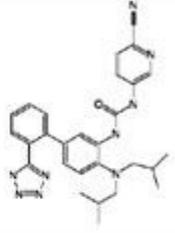
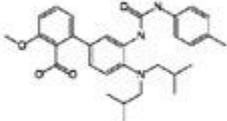
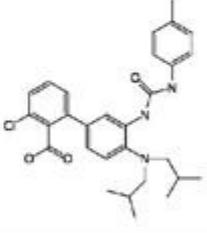
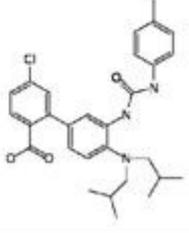
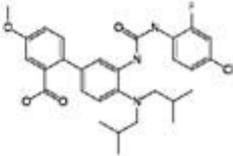
[1159]

实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
476		4.80 ^l	518
477		2.78 ^q	496
478		2.67 ^q	478
479		2.73 ^q	530
480		2.68 ^q	512
481		2.36 ^k	508

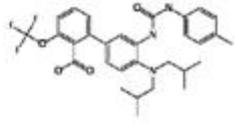
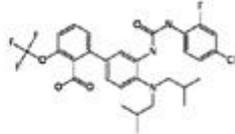
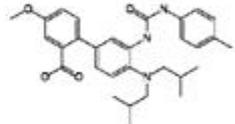
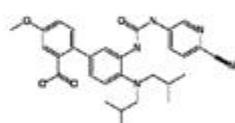
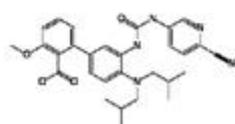
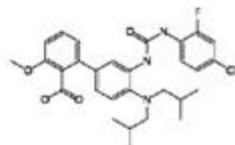
[1160]

实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
482		4.81 ^l	606
483		4.75 ^l	516
484		4.64 ^l	520
485		1.64 ^w	606
486		1.26 ^w	524
487		4.21 ^x	559

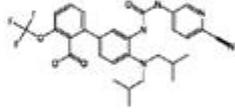
[1161]

实施例编号	化合物	HPLCT _r	(M+H) ⁺
488		4.75 ^x	530
489		4.38 ^x	510
491		1.18 ^y	518
492		2.15 ^k	508
493		2.24 ^k	508
494		1.09 ^y	542

[1162]

实施例编号	化合物	HPLC _{T_r}	(M+H) ⁺
495		4.97 ^x	558
496		5.17 ^x	596
497		2.02 ^k	504
498		1.93 ^k	516
499		1.26 ^w	516
500		4.81 ^x	542

[1163]

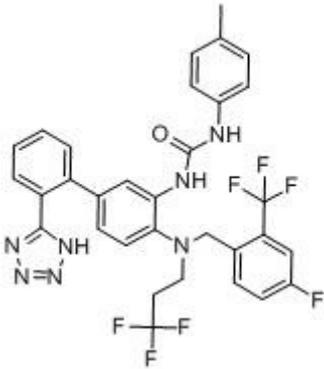
实施例编号	化合物	HPLCT _r	(M+H) ⁺
501		4.90 ^x	570

[1164]

[1165] 实施例502

[1166] 1-(4-((4-氟-2-(三氟甲基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲

[1167]



[1168] 502A. 3,3,3-三氟-N-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)丙酰胺

[1169]



[1170] 自3,3,3-三氟丙酸和(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-甲胺,通过用于合成实施例651A的通用程序,制备标题化合物。MS (ES) :*m/z*=304.32 [M+H]⁺。

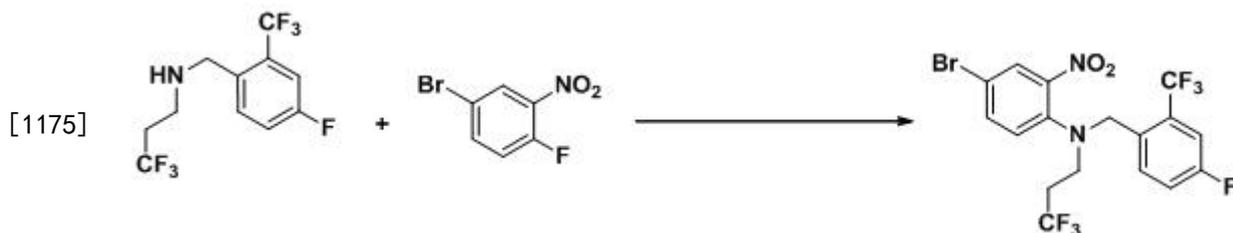
[1171] 502B. 3,3,3-三氟-N-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)丙-1-胺

[1172]



[1173] 自3,3,3-三氟-N-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)丙酰胺,通过用于合成实施例651B的通用程序,制备标题化合物。MS (ES) :*m/z*= 290 [M+H]⁺。

[1174] 502C. 4-溴-N-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苄胺

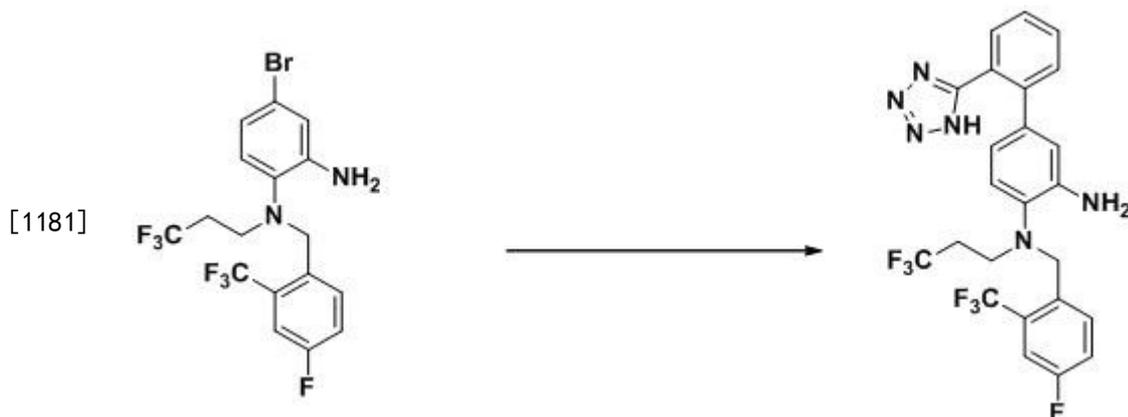


[1176] 在 -78°C 向3,3,3-三氟-N-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)丙-1-胺(631mg, 2.182mmol)/四氢呋喃(4mL)溶液加入LiHMDS(5.45mL, 5.45mmol, 1 M)。将混合物搅拌10min,然后加入4-溴-1-氟-2-硝基苯(400mg, 1.818mmol)。3h后,TLC指示原料完全消耗。将反应混合物倾入冷却饱和氯化铵溶液和用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤和浓缩。该粗物质通过硅胶(230-400mesh)柱色谱采用乙酸乙酯和己烷纯化。蒸发溶剂以得到4-溴-N-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺(550mg, 47.0%收率),为黄色液体。MS (ES) : $m/z=489$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[1177] 502D. 4-溴-N1-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-N1-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺
[1178] g

[1179] 自4-溴-N-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺,在 0°C ,通过用于将1A转化为1B的通用程序,制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=461.14$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

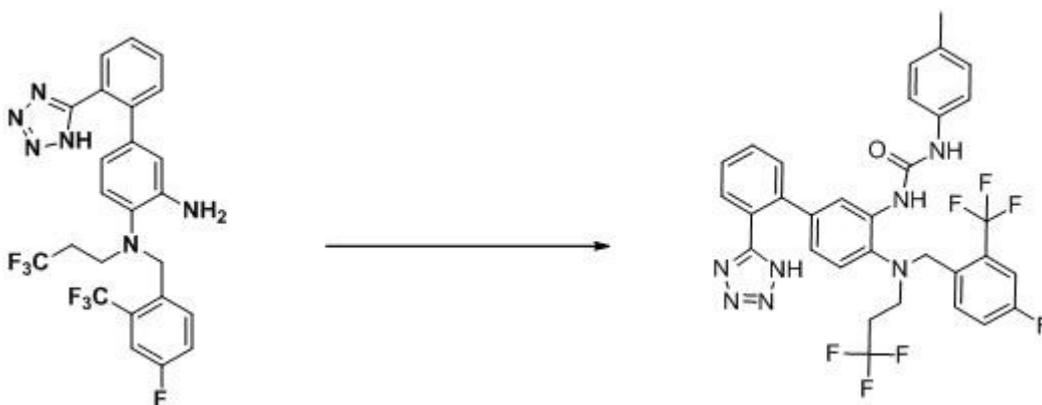
[1180] 502E. N4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-2'-(1H-四唑-5-基)-N4-(3,3,3-三氟丙基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺



[1182] 自4-溴-N1-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-N1-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺,通过用于合成实施例651的通用程序,制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=525$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[1183] 502. 1-(4-((4-氟-2-(三氟甲基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲

[1184]

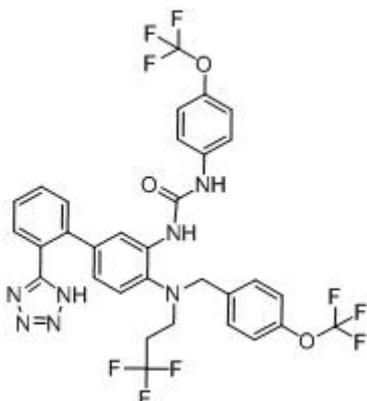


[1185] 向N4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-2'-(1H-四唑-5-基)-N4-(3,3,3-三氟丙基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺 (20 mg, 0.038 mmol)/二氯甲烷 (200 μ L)的搅拌溶液加入1-异氰酸合-4-甲基苯 (5.08 mg, 0.038 mmol)。将反应物搅拌过夜。蒸发溶剂,粗样品通过RP-HPLC纯化(乙腈-水 梯度 + TFA)。将含有产物的流分部分蒸发以除去乙腈,然后冻干,得到产物 (15 mg)。MS (ES): $m/z = 656 [M+H]^+$ HPLC T_r : 22.46^u。

[1186] 实施例503

[1187] 1-(2'-(1H-四唑-5-基)-4-((4-(三氟甲氧基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苄基)脲

[1188]

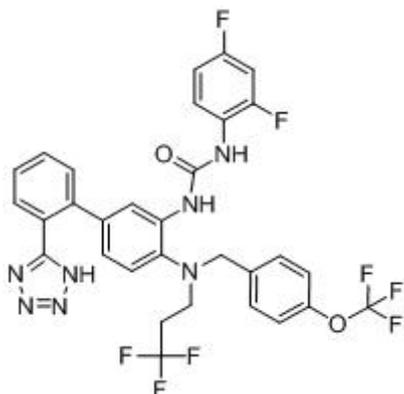


[1189] 采用用于制备实施例503的程序,制备实施例503。MS (ES): $m/z = 724 [M+H]^+$, HPLC T_r : 23.63^u。

[1190] 实施例504

[1191] 1-(2'-(1H-四唑-5-基)-4-((4-(三氟甲氧基)苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2,4-二氟苄基)脲

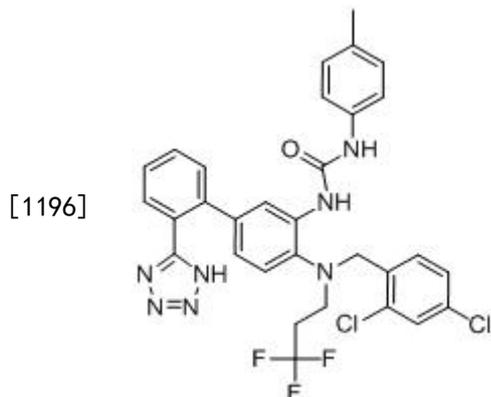
[1192]



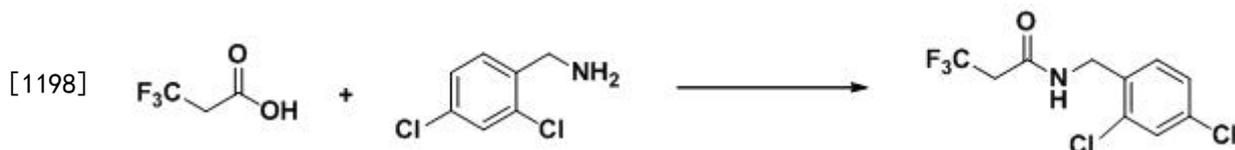
[1193] 采用用于制备实施例503的程序,制备实施例504。MS (ES): $m/z = 676$ $[M+H]^+$, HPLC T_r : 22.63^u。

[1194] 实施例505

[1195] 1-(4-((2,4-二氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲



[1197] 505A. N-(2,4-二氯苄基)-3,3,3-三氟丙酰胺



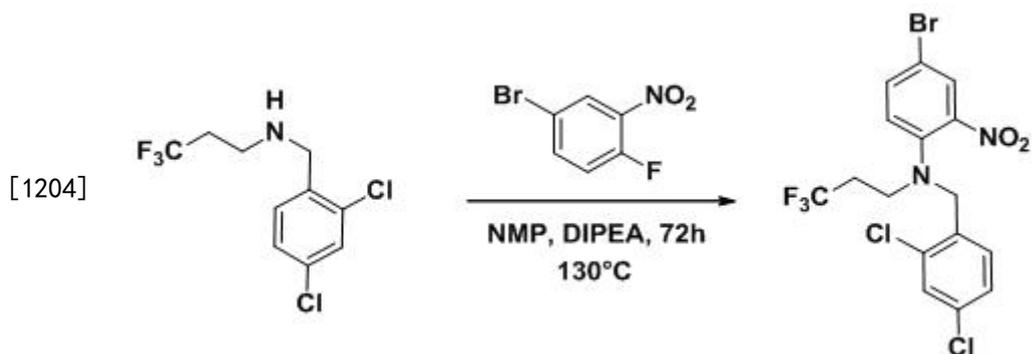
[1199] 在0℃,向(2,4-二氯苄基)甲胺(2.0g, 11.36mmol)、3,3,3-三氟丙酸(1.74g, 13.63mmol)和吡啶(1.79g, 22.72mmol)/二氯甲烷的搅拌溶液加入氧氯化磷(1.27mL, 13.63mmol)。使反应混合物升至室温和搅拌1h。反应混合物用二氯甲烷稀释和用水,然后盐水溶液洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤和浓缩,以得到N-(2,4-二氯苄基)-3,3,3-三氟丙酰胺。(2.93g)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.40 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.32 (d, 1H, J=14.4Hz), 7.24 (dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 6.17 (brs, 1H), 4.53 (d, 2H, J=6.0Hz), 3.06-3.14 (q, 2H)。

[1200] 505B. N-(2,4-二氯苄基)-3,3,3-三氟丙-1-胺



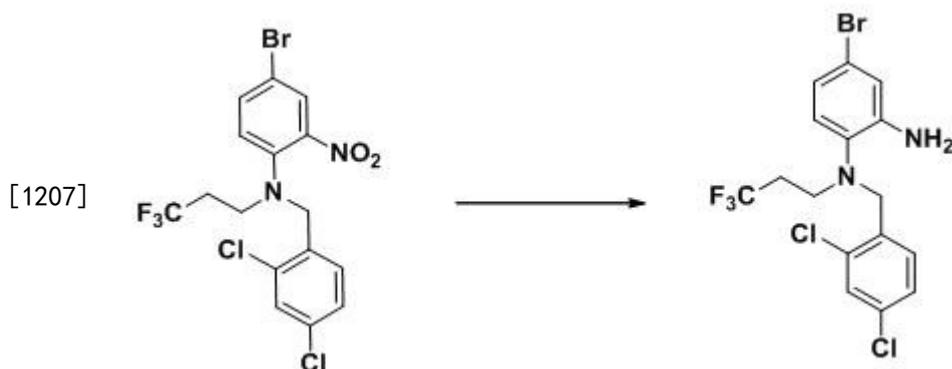
[1202] 在0℃,向N-(2,4-二氯苄基)-3,3,3-三氟丙酰胺(2.9g, 10.14mmol)/四氢呋喃(150 mL)搅拌溶液加入硼烷-甲基硫化物复合物(4.81mL, 50.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟。将反应混合物回流2小时。将反应混合物冷却至0℃,缓慢用甲醇淬灭(观察到冒泡),然后在减压下完全除去过量溶剂。在0℃加入甲醇和将混合物回流过夜。除去甲醇和加入1.5N盐酸。混合物用二氯甲烷萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤和浓缩,以得到N-(2,4-二氯苄基)-3,3,3-三氟丙-1-胺(2.25g, 8.27mmol)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.32 (d, 1H, J=14.4Hz), 7.24 (dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 4.22 (d, 2H, J=8.4Hz), 3.08-3.11 (q, 2H), 2.78-2.84 (q, 2H)。

[1203] 505C. 4-溴-N-(2,4-二氯苄基)-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺



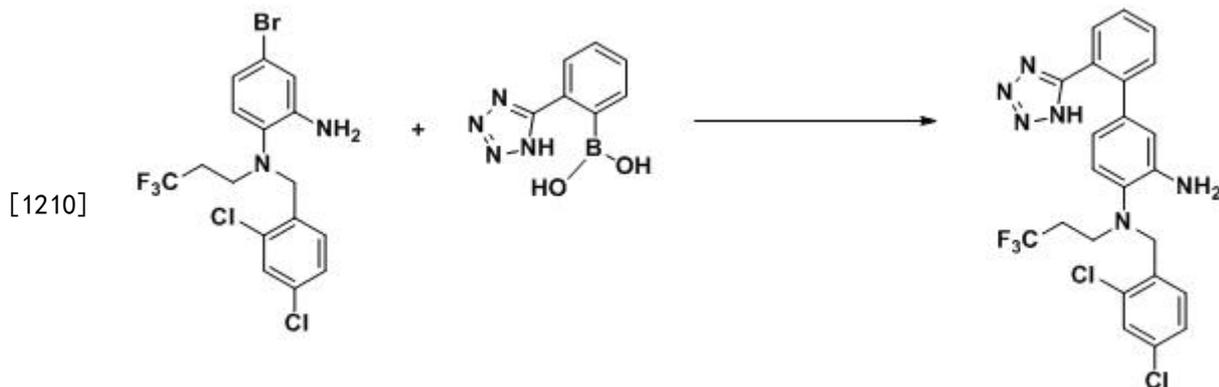
[1205] 向压力管装入4-溴-1-氟-2-硝基苯 (1.5g, 6.82mmol)、N-(2,4-二氯苄基)-3,3,3-三氟丙-1-胺 (2.22g, 8.18mmol)、DIPEA (2.38mL, 13.64mmol)/NMP (10.5 mL) 溶剂。将反应混合物在130°C加热72小时。将反应混合物冷却至室温,用MTBE稀释,用水 (3x), 盐水 (1x) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤和真空浓缩,得到粗的深褐色固体。采用快速柱色谱纯化 (0%-5%乙酸乙酯/己烷梯度),得到4-溴-N-(2,4-二氯苄基)-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺 (0.750g)。

[1206] 505D. 4-溴-N1-(2,4-二氯苄基)-N1-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺



[1208] 自4-溴-N-(2,4-二氯苄基)-2-硝基-N-(3,3,3-三氟丙基)苯胺,通过用于形成1B的通用程序,制备标题化合物。MS (ES) : $m/z=443.0$ [M+H]⁺。

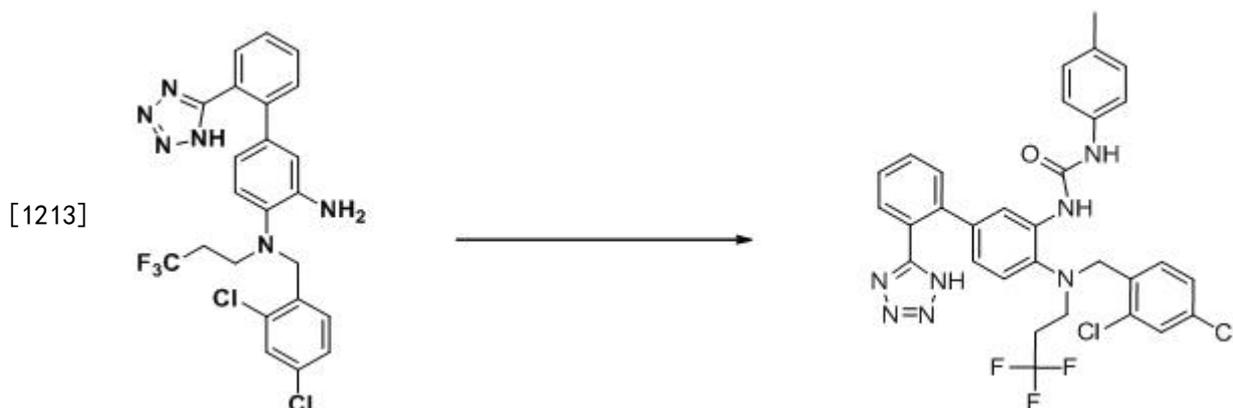
[1209] 505E. N4-(2,4-二氯苄基)-2'-(1H-四唑-5-基)-N4-(3,3,3-三氟丙基)联苯基-3,4-二胺



[1211] 向4-溴-N1-(2,4-二氯苄基)-N1-(3,3,3-三氟丙基)苯-1,2-二胺 (140mg, 0.317mmol)、碳酸钾2M溶液 (3.33mL, 6.65mmol)/二噁烷乙醇混合物的搅拌溶液加入(2-

(1H-四唑-5-基) 苯基) 硼酸 (60 mg, 0.317mmol)。将反应混合物脱气30分钟。加入Pd (Ph₃P)₄ (18mg, 0.016mmol) 和再次将反应物脱气5分钟, 然后在85℃加热3小时。将反应混合物真空浓缩。将所得残余物重新溶于乙酸乙酯和用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤和浓缩, 得到粗产物。采用快速色谱纯化, 得到 (80mg)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.63-7.67 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.27 (dd, 1H, J=8.0, 2.0Hz), 7.17 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.01 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.61 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.34 (dd, 1H, J=8.0, 2.0Hz), 4.20 (s, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.31-2.38 (m, 2H)。MS (ES): *m/z* = 507 [M+H]⁺。

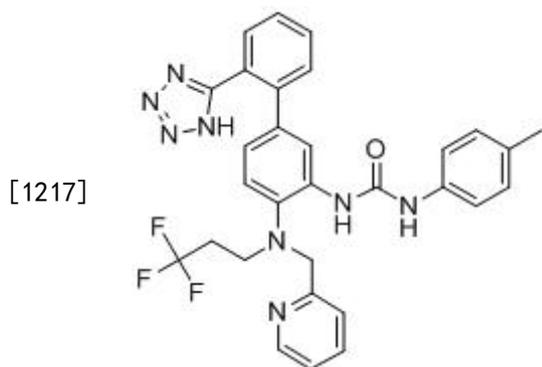
[1212] 505. 1-(4-((2,4-二氯苄基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲



[1214] 向N4-(4-氟-2-(三氟甲基)苄基)-2'-(1H-四唑-5-基)-N4-(3,3,3-三氟丙基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺 (20 mg, 0.038 mmol)/二氯甲烷 (200 μL) 搅拌溶液加入1-异氰酸合-4-甲基苯 (5.08 mg, 0.038 mmol)。将反应物搅拌过夜。蒸发溶剂和粗样品通过RP-HPLC (乙腈-水 梯度 + TFA) 纯化。将含有产物的流分部分蒸发以除去乙腈, 然后冻干, 得到产物 (20 mg)。MS (ES): *m/z* = 640 [M+H]⁺ HPLC T_r: 23.54^u。

[1215] 实施例506

[1216] 1-(4-((吡啶-2-基甲基)(3,3,3-三氟丙基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲

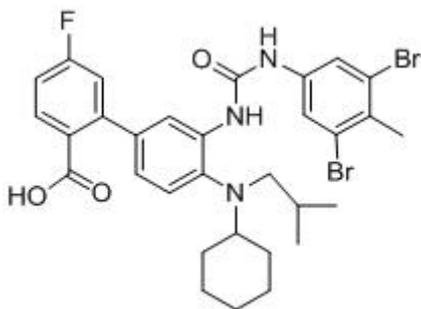


[1218] 采用对于实施例505描述的的程序, 制备实施例506。MS (ES): *m/z* = 573 [M+H]⁺, HPLC T_r: 14.4^u。

[1219] 实施例507

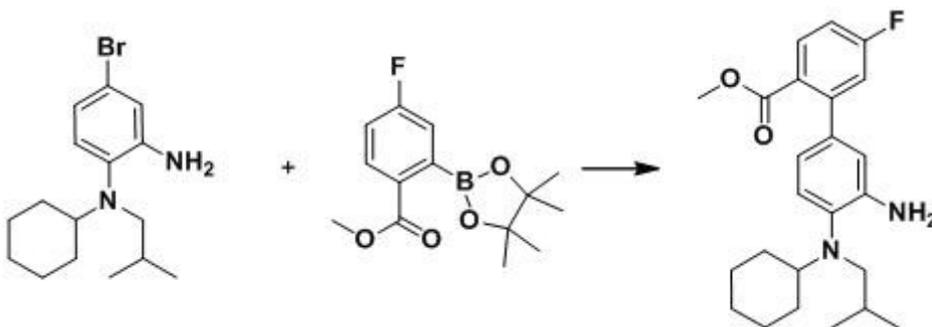
[1220] 4'-(环己基(异丁基)氨基)-3'-(3-(3,5-二溴-4-甲基苯基)脲基)-5-氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[1221]



[1222] 507A. 3'-氨基-4'-(环己基(异丁基)氨基)-5-氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯

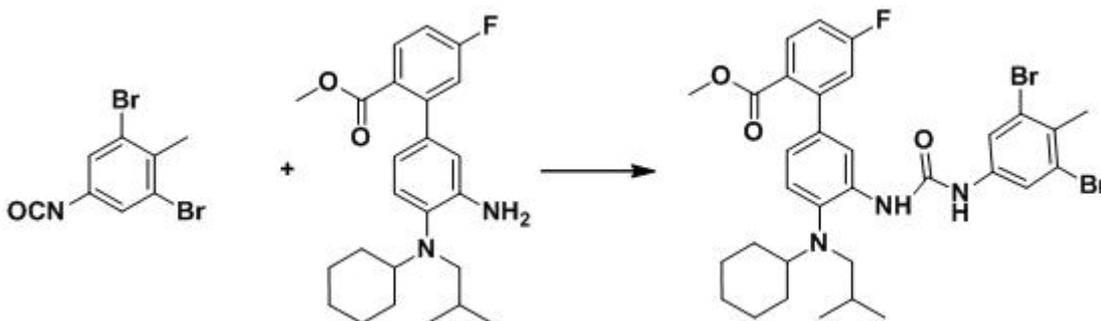
[1223]



[1224] 向4-溴-N1-环己基-N1-异丁基苯-1,2-二胺 (200 mg, 0.615 mmol) (中间体 iiii 在表 1A中)/无水二噁烷 (4.0 ml) 的搅拌溶液加入4-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基) 苯甲酸甲酯 (207 mg, 0.738 mmol), 接着加入磷酸钾 (0.153 ml, 1.845 mmol)。将反应物用氩气扫气15 分钟和加入PdCl₂(dppf) (90 mg, 0.123 mmol)。将反应物再次用氩气扫气5 分钟。然后将反应物密封和加热至80℃过夜。将反应物用乙酸乙酯(10 ml) 稀释和依次用水(10 ml) 和盐水(10 ml) 洗涤。有机相经硫酸钠干燥, 过滤和浓缩, 得到粗产物。粗产物通过快速柱采用60-120目硅胶采用0-20%乙酸乙酯/石油醚作为洗脱液而纯化。蒸发合适流分, 得到产物, 为半-固体。

[1225] 507B. 4'-(环己基(异丁基)氨基)-3'-(3-(3,5-二溴-4-甲基苯基)脲基)-5-氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯

[1226]

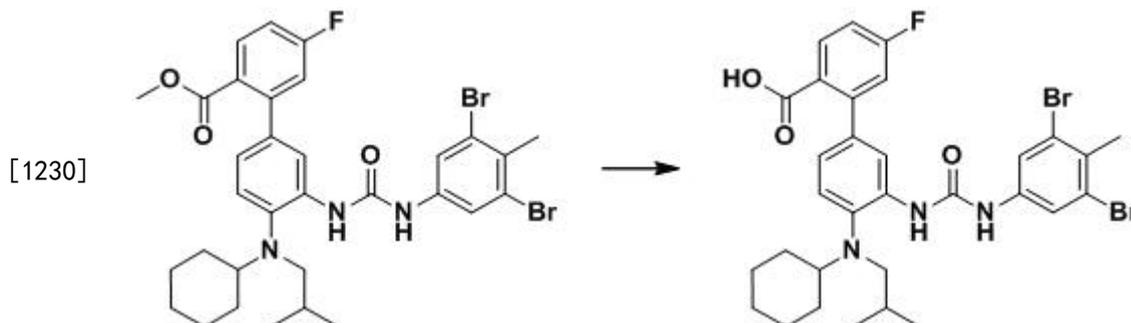


[1227] 在氮气下向3,5-二溴-4-甲基苯胺 (0.020 g, 0.075 mmol)/无水二氯甲烷 (2.0 mL) 搅拌溶液加入碳酸钠(0.040 g, 0.377 mmol)。将反应物冷却至0℃和加入光气 (0.037 g, 0.075 mmol) 溶液。将反应物在室温搅拌1.5小时。将反应物过滤通过硅藻土, 用无水二氯甲烷 (2 ml) 洗涤和在减压下浓缩。在高真空下向下泵送, 得到产物1,3-二溴-5-异氰酸合-2-甲基苯 (20 mg, 0.069 mmol, 91 %收率)。

[1228] 将该中间体 1,3-二溴-5-异氰酸合-2-甲基苯 (0.02 g, 0.069 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (1.0 ml) 和加入3'-氨基-4'-(环己基(异丁基)氨基)-5-氟-[1,1'-联苯基]-2-

甲酸甲酯 (0.027 g, 0.069 mmol) (溶于二氯甲烷 (2 ml))。将反应物搅拌30分钟,此时浓缩混合物,得到粗产物。粗产物通过制备型TLC采用10% 乙酸乙酯/石油醚作为洗脱液纯化。纯产物带用二氯甲烷萃取和过滤通过硅藻土床。然后蒸发得到纯产物 (22 mg)。

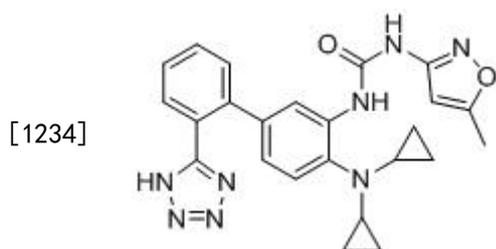
[1229] 507. 4'-(环己基(异丁基)氨基)-3'-(3-(3,5-二溴-4-甲基苯基)脲基)-5-氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



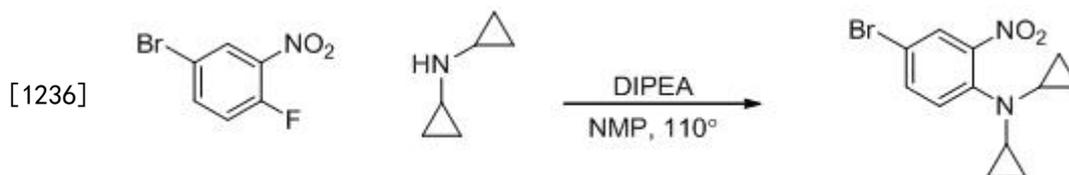
[1231] 向冷却至0℃的4'-(环己基(异丁基)氨基)-3'-(3-(3,5-二溴-4-甲基苯基)脲基)-5-氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯 (0.02 g, 0.029 mmol) 在无水四氢呋喃 (1.0 mL)、甲醇 (1.0 mL) 和水 (0.200 mL) 混合物中的搅拌溶液加入氢氧化锂一水合物 (6.09 mg, 0.145 mmol)。将反应物在室温搅拌36小时。将反应混合物浓缩,得到灰白色固体。反应物用MTBE稀释和用水洗涤。水层用MTBE (2X10 mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤和浓缩,得到灰白色固体。粗产物通过制备型HPLC纯化,得到最终产物 (10 mg)。MS (ES): $m/z = 676 [M+H]^+$ HPLC $T_r: 27.32^u$ 。

[1232] 实施例509

[1233] 1-(4-(二环丙基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲



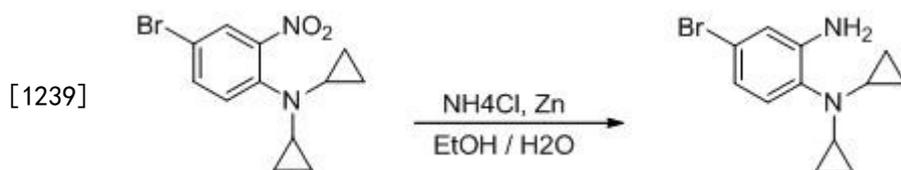
[1235] 509A. 4-溴-N,N-二环丙基-2-硝基苯胺



[1237] 向可密封管中的4-溴-1-氟-2-硝基苯 (700 mg, 3.18 mmol)/N-甲基吡咯烷酮 (3.2 mL) 均质混合物加入DIPEA (2.2 mL, 12.60 mmol),接着加入二环丙基胺盐酸盐 (510 mg, 3.82 mmol)。将管密封和将混合物加热至110℃。将反应物加热3小时,此时将其冷却。将反应物用水淬灭然后用3份乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,然后用无水硫酸钠干燥,过滤和真空浓缩,得到血红色油状物 (1.3035g)。将粗产物在ISCO CombiFlash System上采用40 g硅胶柱纯化。将化合物用0-50% 乙酸乙酯/己烷洗脱。由于分离不好,重

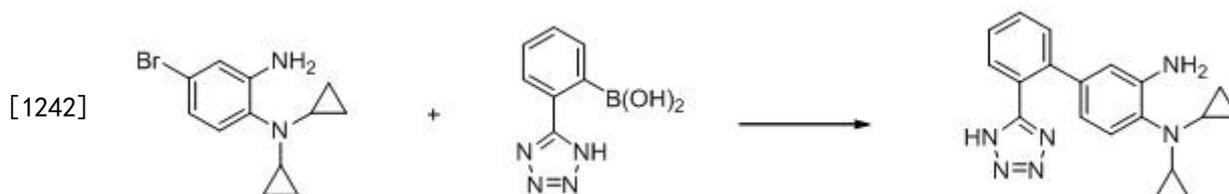
复色谱；然而，在该尝试中也没有出现适当分离。真空蒸发含有产物的流分，得到琥珀色油状物 (609.8 mg)。该物质仍含有显著的杂质，但由于纯化有问题，因此将化合物带入下一反应。

[1238] 509B. 4-溴-N1,N1-二环丙基苯-1,2-二胺



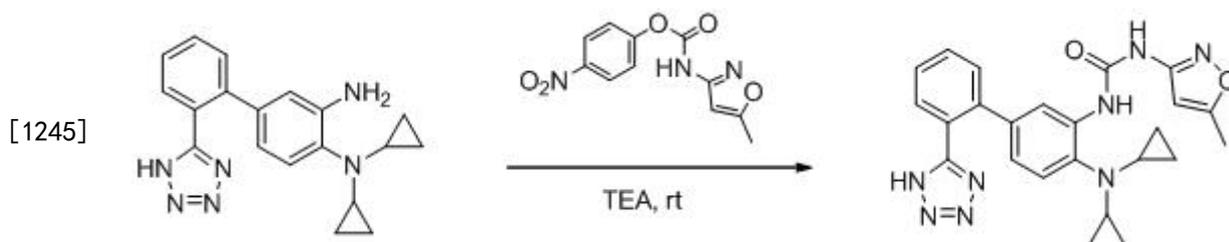
[1240] 在氮气下，向4-溴-N,N'-二环丙基-2-硝基苯胺 (609.8 mg, 2.052 mmol) /乙醇 (15 mL) 和水 (3.00 mL) 的溶液加入氯化铵 (2195 mg, 41.0 mmol)。将反应物搅拌5分钟，然后加入锌 (2683 mg, 41.0 mmol)。将混合物在室温搅拌约6小时。将反应混合物过滤通过硅藻土垫，然后其用氯仿彻底清洗。真空浓缩合并的有机滤液，得到深褐色残余物，将其重新溶于氯仿。采用40 g二氧化硅快速柱，在ISCO CombiFlash System上纯化粗产物。化合物用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分，得到所需产物，为金色油状物 (180 mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J*=8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 0.48 - 0.34 (m, 8H) (环丙基甲烷 (cyclopropyl methine) 被DMSO掩盖)。

[1241] 509C. N4,N4'-二环丙基-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺



[1243] 向4-溴-N1,N1-二环丙基苯-1,2-二胺 (45 mg, 0.168 mmol) /氩气扫气的二甲基甲酰胺 (1 mL) 的搅拌溶液加入2-(四唑-5-基)苯基硼酸 (64.0 mg, 0.337 mmol)，接着加入碳酸铯 (0.561 mL, 0.842 mmol, 1.5 M水溶液)。将反应物用氩气扫气15分钟，然后加入Pd(Ph3P)₄ (19.46 mg, 0.017 mmol)。将反应物再用氩气扫气5分钟，此时将小瓶加盖和加热至100℃。将反应物加热4.5小时，然后让其冷却至室温过夜。粗产物在ISCO CombiFlash System上采用RediSep正常相二氧化硅快速柱 (12g) 纯化。化合物用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发含有产物的流分，得到所需产物，为金色残余物 (15.5 mg)。MS (ES): *m/z* = 333 [M+H]⁺。

[1244] 509. 1-(4-(二环丙基氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲



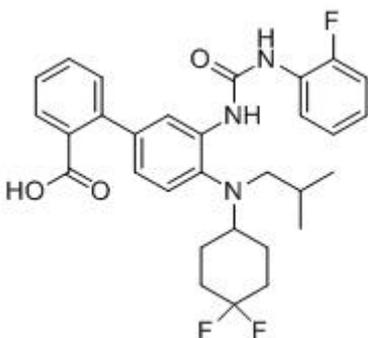
[1246] 在室温，向可密封小瓶中的5-甲基异噁唑-3-胺 (11 mg, 0.112 mmol) /无水四氢

呋喃 (1 mL) 溶液加入4-硝基苯基氯甲酸酯 (27.1 mg, 0.135 mmol)。将混合物搅拌0.5小时,此时LCMS指示存在所需氨基甲酸酯中间体。将反应物按体积一分为二,其中一份用于该制备。将该物质加入可密封小瓶中的N4,N4-二环丙基-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3,4-二胺 (15.5 mg, 0.047 mmol)/二氯甲烷 (2 mL) 溶液。然后加入三乙胺 (0.01 mL, 0.072 mmol),将反应物搅拌10天。将反应物浓缩至干,然后重新溶于1.5mL二甲基甲酰胺。将反应物过滤通过AcrodisC (13mm注射滤器,具有0.45 μ m Nylon膜) 注射滤器。将粗物质通过制备型LCMS用以下条件纯化:柱: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5- μ m 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5- μ m 颗粒; 流动相A: 5:95 乙腈:水与0.05% TFA; 流动相B: 95:5 乙腈:水与0.05% TFA; 梯度: 20-100% B经10 分钟, 然后5-分钟保持在100% B; 流速: 20 mL/min。合并含有所需产物的流分和通过离心蒸发干燥,得到0.6 mg。MS (ES): $m/z = 457 [M+H]^+$, HPLC T_r : 1.85^k。

[1247] 实施例510

[1248] 4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[1249]

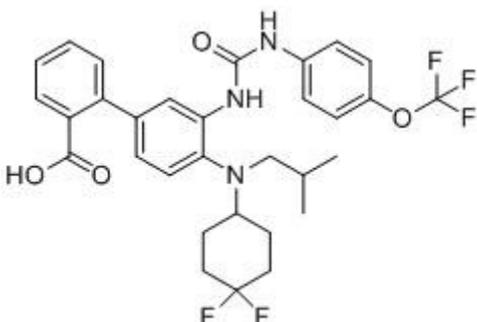


[1250] 采用制备实施例532的程序制备实施例510。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.06 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.74 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (td, $J=7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 3H), 7.06 (dd, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H), 2.82 (br. s., 3H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.88 (br. s., 2H), 1.79 - 1.60 (m, 4H), 1.51 (dquin, $J=13.3, 6.7$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J=6.9$ Hz, 6H). MS (ES): $m/z = 539 [M+H]^+$, HPLC T_r : 2.18^k。

[1251] 实施例511

[1252] 4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-3'-(3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[1253]

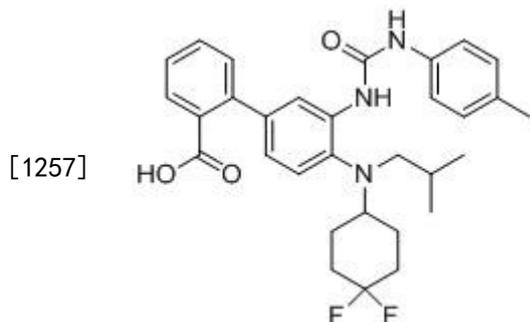


[1254] 采用制备实施例532的程序制备实施例511。MS (ES): $m/z = 606 [M+H]^+$ HPLC T_r :

2.39^k, ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.13 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=9.4 Hz, 2H), 7.45 (d, *J*=4.0 Hz, 3H), 7.36 (dq, *J*=8.2, 4.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 2.83 (br. s., 3H), 2.05 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.79 - 1.58 (m, 4H), 1.50 (dq, *J*=13.3, 6.7 Hz, 1H), 0.87 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。

[1255] 实施例512

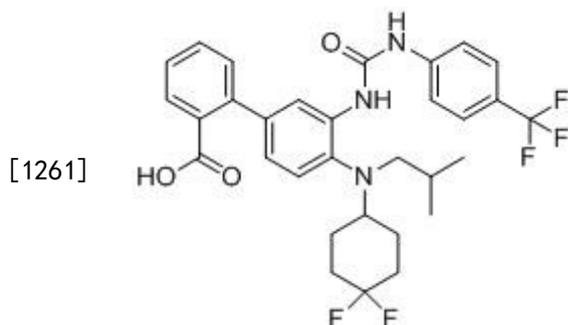
[1256] 4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-3'-(3-(*p*-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[1258] 采用制备实施例532的程序制备实施例512。MS (ES): *m/z* = 536[M+H]⁺ HPLC T_R: 2.25^k, ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.16 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.76 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 6.99 (dd, *J*=7.9, 2.0 Hz, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.83 - 1.53 (m, 6H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 0.82 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。

[1259] 实施例513

[1260] 4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-3'-(3-(4-(三氟甲基)苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



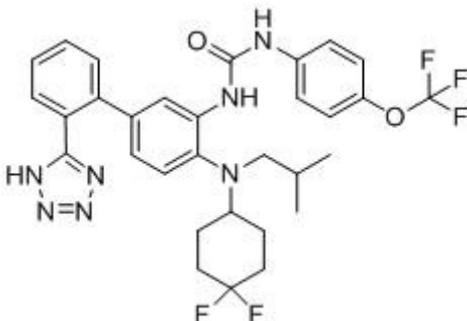
[1262] 采用制备实施例532的程序制备实施例513。MS (ES): *m/z* = 590[M+H]⁺ HPLC T_R: 2.38^k. ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.12 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 2H), 7.54 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 2.84 (br. s., 3H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.96 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 4H), 1.51 (dq, *J*=13.3, 6.6 Hz, 1H), 0.88 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)。

[1263] 实施例514

[1264] 1-(4-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-

3-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲

[1265]

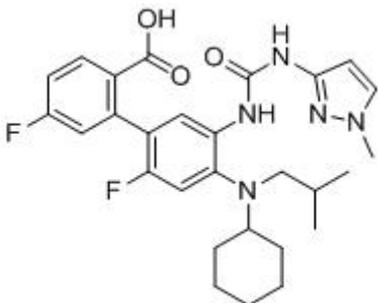


[1266] 采用制备实施例531的程序制备实施例514。MS (ES): $m/z = 630$ $[M+H]^+$ HPLC T_r : 2.35^k. ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.95 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.05 (br. s., 2H), 1.86 (br. s., 2H), 1.77 - 1.57 (m, 4H), 1.43 (dquin, $J=13.3, 6.6$ Hz, 1H), 0.84 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

[1267] 实施例515

[1268] 4'-(环己基(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[1269]



[1270] 采用对于实施例522描述的方法制备实施例515。MS (ES): $m/z = 526$ $[M+H]^+$ HPLC T_r : 1.79^k. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 13.86 - 11.94 (m, 1H), 9.65 (br. s., 1H), 8.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J=8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=9.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 3.74 (s, 3H), 2.82 (br. s., 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 1.88 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 1.69 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 1.53 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 1.41 (dquin, $J=13.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.35 - 1.20 (m, 2H), 1.16 - 0.97 (m, 3H), 0.87 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

[1271] 实施例516

[1272] 4'-(环己基(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(*m*-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[1273]



[1274] 采用对于实施例522描述的方法制备实施例516。MS (ES) : $m/z = 536 [M+H]^+$ HPLC T_r : 2.06^k. ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 3H), 7.12 (td, $J=8.2, 2.5$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.76 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=11.6$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.73 (d, $J=9.9$ Hz, 4H), 1.58 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.51 (dquin, $J=13.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.35 - 1.21 (m, 2H), 1.21 - 0.99 (m, 3H), 0.84 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

[1275] 实施例517

[1276] 4'-(环己基(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

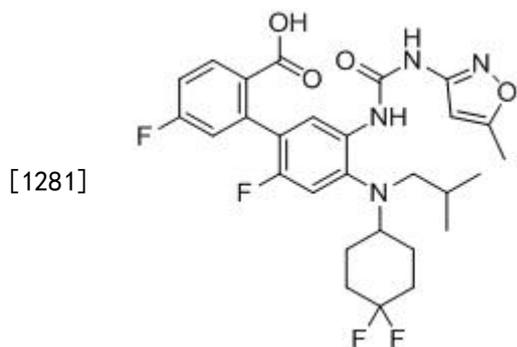
[1277]



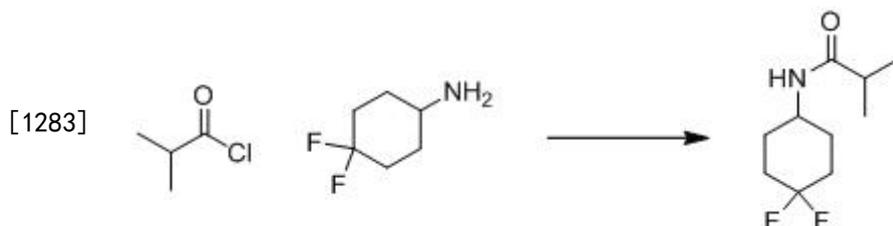
[1278] 采用对于实施例522描述的方法制备实施例517。MS (ES) : $m/z = 591 [M+H]^+$ HPLC T_r : 2.06^k. ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.64 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J=8.7, 2.2$ Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.67 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=9.4, 3.0$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J=8.3, 2.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 1H), 1.93 (d, $J=11.4$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.60 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.28 - 1.04 (m, 4H), 0.90 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

[1279] 实施例518

[1280] 4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

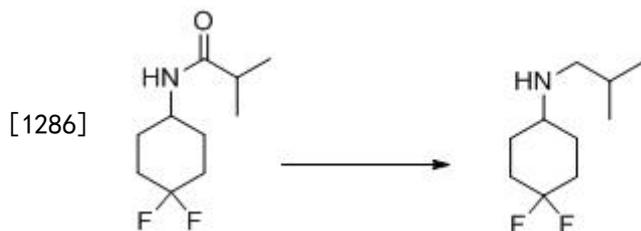


[1282] 518A. N-(4,4-二氟环己基)异丁酰胺



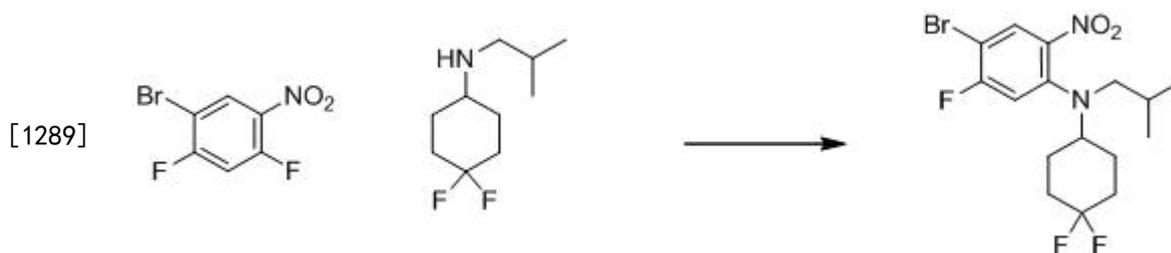
[1284] 在氮气下将4,4-二氟环己胺盐酸盐 (426.3 mg, 2.484 mmol) / 无水二氯甲烷 (15 mL) 溶液冷却至0 °C。然后加入三乙胺 (0.74 mL, 5.31 mmol)。将混合物在0 °C搅拌15分钟,此时通过注射器滴加异丁基氯 (0.25 mL, 2.386 mmol)。将混合物搅拌和让其缓慢温热至室温过夜。反应物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭然后用4份二氯甲烷萃取。合并的有机萃取物用1N 盐酸和盐水洗涤。该有机相经硫酸钠干燥。酸性水层的LCMS表明存在产物,用3份5% MeOH/CHCl₃萃取。水层的HPLC表明没有其它产物并丢弃。甲醇-氯仿萃取物用盐水洗涤,将有机层加入原始二氯甲烷萃取物。合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤和蒸发,得到白色固体 (513.9mg)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.46 - 5.23 (m, 1H), 4.03 - 3.78 (m, 1H), 2.43 - 2.26 (m, 1H), 2.22 - 1.98 (m, 4H), 1.98 - 1.73 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.18 (d, J=7.0 Hz, 6H)。

[1285] 518B. 4,4-二氟-N-异丁基环己胺



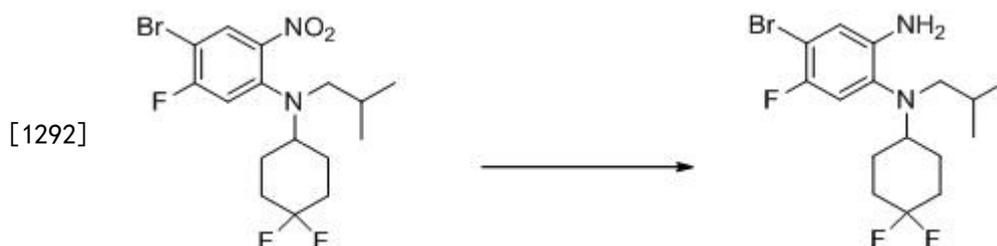
[1287] 在室温在氮气下,通过注射器向N-(4,4-二氟环己基)异丁酰胺 (510 mg, 2.485 mmol) / 无水THF (15 mL) 溶液加入硼烷-THF复合物 (6 mL, 6.00 mmol, 1M溶液/THF)。持续搅拌过夜。将反应物小心用甲醇淬灭,然后真空浓缩,得到灰白色残余物 (491.9mg)。在随后转化中使用该物质,无需纯化。

[1288] 518C. 4-溴-N-(4,4-二氟环己基)-5-氟-N-异丁基-2-硝基苯胺



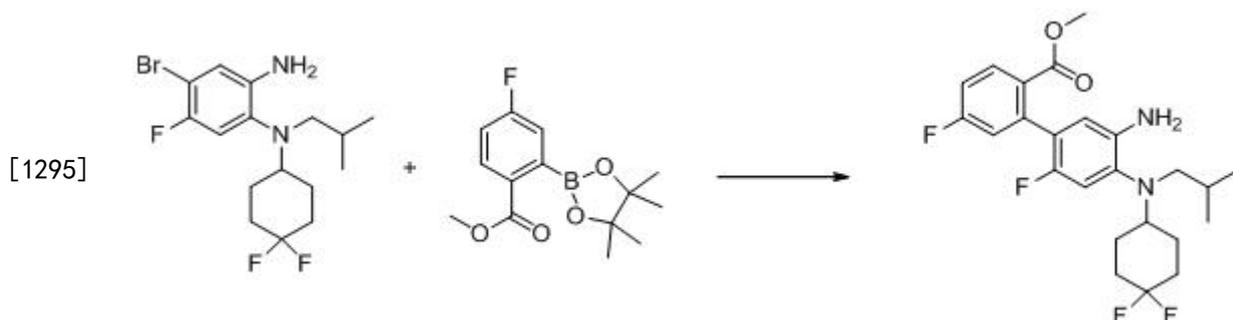
[1290] 在氮气下向5-溴-2,4-二氟硝基苯 (537 mg, 2.258 mmol)/无水NMP (1 mL) 溶液加入DIPEA (1.183 mL, 6.77 mmol),接着加入4,4-二氟-N-异丁基环己胺 (475 mg, 2.484 mmol)/NMP (2 mL)。将混合物温热至110 °C和搅拌3天。将反应物冷却至室温并用乙醚稀释。稀释的反应物用1N盐酸洗涤两次。然后有机层用饱和碳酸氢钠溶液和然后用盐水洗涤两次。将有机相经硫酸钠干燥,过滤和真空浓缩,得到深褐色残余物(925.2mg)。在ISCO CombiFlash System上采用4 g二氧化硅柱纯化粗产物。产物用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分,得到所需产物,为红色-橙色固体 (682 mg)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.04 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.13 - 2.95 (m, 1H), 2.87 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.16 (dd, *J*=11.0, 3.3 Hz, 2H), 1.99 - 1.75 (m, 5H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 0.92 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)。MS (ES): *m/z* = 409 [M+H]⁺。

[1291] 518D.4-溴-N1-(4,4-二氟环己基)-5-氟-N1-异丁基苯-1,2-二胺



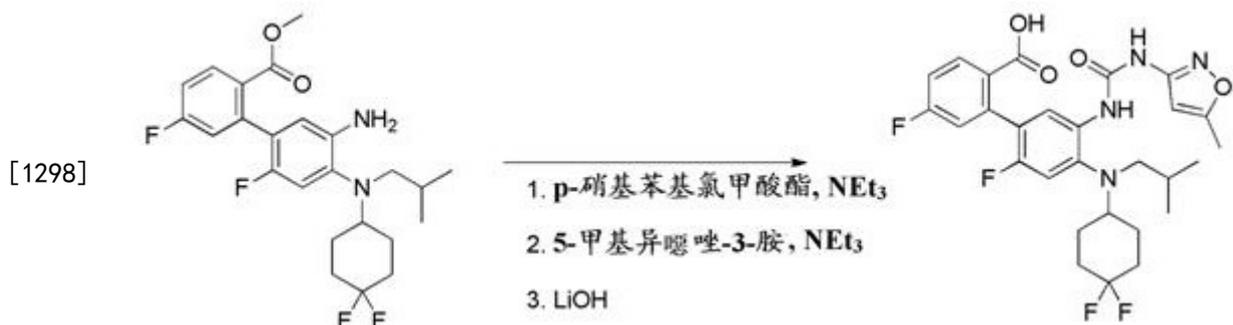
[1293] 在氮气下将4-溴-N-(4,4-二氟环己基)-5-氟-N-异丁基-2-硝基苯胺 (680 mg, 1.662 mmol) /乙醇 (6 mL) 和水 (1.200 mL) 溶液冷却至0°C。反应物用锌 (652 mg, 9.97 mmol) 和氯化铵 (533 mg, 9.97 mmol) 处理。然后将反应物搅拌过夜。然后将反应混合物过滤通过硅藻土垫,然后将其用氯仿彻底清洗。合并的有机滤液经真空浓缩,得到深色残余物,将其在乙酸乙酯和水之间分配。分离各层,将有机层在真空浓缩,得到深紫色油状残余物 (722.0mg)。将粗产物在ISCO CombiFlash System上采用40 g硅胶柱纯化。产物用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分,得到所需产物,为紫色油状物 (308 mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.06 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.95 - 2.64 (m, 3H), 1.91 - 1.68 (m, 4H), 1.58 (d, *J*=11.4 Hz, 2H), 1.36 (dq, *J*=13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.81 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)。MS (ES): *m/z* = 379 [M+H]⁺。

[1294] 518E.5'-氨基-4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯



[1296] 向4-溴-N1-(4,4-二氟环己基)-5-氟-N1-异丁基苯-1,2-二胺 (305 mg, 0.804 mmol)/无水二噁烷 (5mL) 搅拌溶液加入4-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基) 苯甲酸甲酯 (270 mg, 0.965 mmol) 和磷酸钾 (512 mg, 2.413 mmol)。将反应物用氩气扫气15分钟, 然后加入PdCl₂(dppf) (118 mg, 0.161 mmol)。将反应物再用氩气扫气5分钟。将反应物密封和加热至80°C过夜。将冷却的反应混合物真空浓缩, 以除去挥发物, 然后重新溶于乙酸乙酯。混合物依次用水, 然后盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 过滤和蒸发, 得到深褐色油状物 (928.9mg)。将粗产物在ISCO CombiFlash System上采用40 g硅胶柱纯化。产物用0-50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分, 得到所需产物, 为油状物 (224.3 mg)。MS (ES): $m/z = 453 [M+H]^+$ 。

[1297] 518.4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

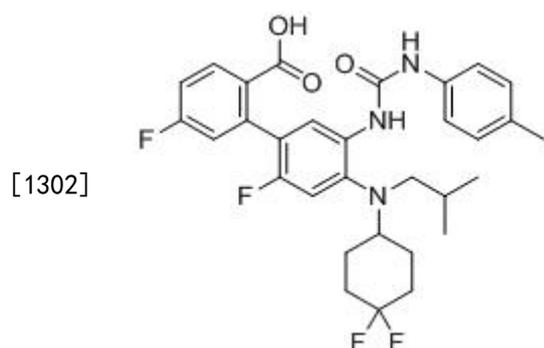


[1299] 向反应小瓶加入5'-氨基-4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯 (37 mg, 0.082 mmol)/无水四氢呋喃 (2 mL)。加入4-硝基苯基氯甲酸酯 (18.13 mg, 0.090 mmol), 接着加入三乙胺 (0.23 mL, 1.650 mmol)。在40分钟后, 加入5-甲基异噁唑-3-胺 (64.2 mg, 0.654 mmol) 和将反应物温热至50°C。将反应物搅拌过夜。LCMS表明部分转化为产物。将反应物用水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机萃取物用盐水洗涤, 然后真空浓缩, 得到金黄色残余物。将该物质再次经历该反应条件。将冷却的反应物用水淬灭和用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤和真空浓缩, 得到黄色残余物 (49mg)。LCMS与存在预期产物一致。向4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(5-甲基异噁唑-3-基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯 (47.1 mg, 0.082 mmol)/无水四氢呋喃 (2 mL)、甲醇 (2 mL) 和水 (1 mL) 的均质混合物加入氢氧化锂 (19.56 mg, 0.817 mmol)。将混合物搅拌21小时。将反应物真空浓缩以除去挥发物, 然后用2 mL水处理。然后加入1 N 盐酸直至pH为约4。将所得混合物用乙酸乙酯萃取两次, 将合并的有机萃取物用盐水洗涤然后真空浓缩, 得到粗产物。将残余物重新溶于1.5mL DMF和

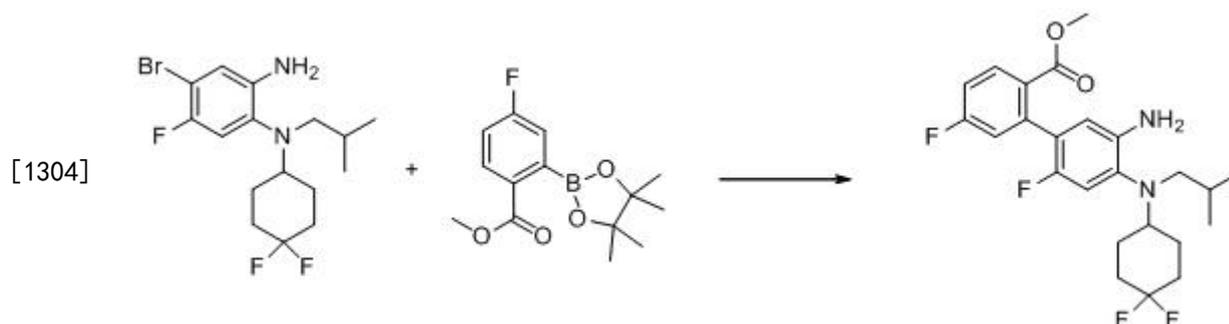
通过注射滤器。粗物质通过制备型LCMS用以下条件纯化:柱: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5- μ m颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5- μ m 颗粒; 流动相A: 5:95 乙腈:水与10-mM乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈:水与10-mM乙酰胺; 梯度: 15-100% B经15 分钟, 然后5-分钟保持在100% B; 流速: 20 mL/min。合并含有所需产物的流分和通过离心蒸发干燥。产物收率为17.6 mg, MS (ES): $m/z = 563 [M+H]^+$ HPLC T_r : 1.88^k. ¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (br. s., 1H), 8.84 (br. s., 1H), 8.24 - 8.07 (m, 1H), 7.94 - 7.73 (m, 1H), 7.33 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 6.38 (br. s., 1H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.35 (d, $J=3.0$ Hz, 3H), 2.09 - 1.91 (m, 4H), 1.87 - 1.69 (m, 2H), 1.58 (q, $J=12.2$ Hz, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 1H), 0.89 - 0.82 (m, 6H)。

[1300] 实施例519

[1301] 4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-((3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基])-2-甲酸



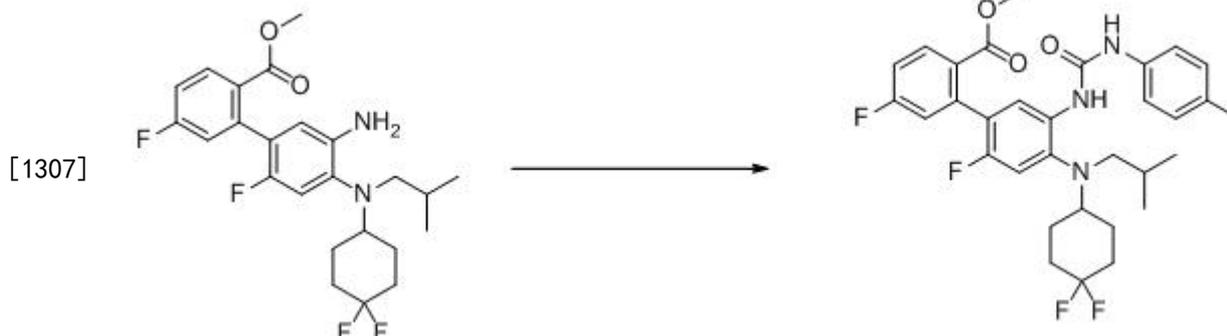
[1303] 519A.5'-氨基-4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯



[1305] 向4-溴-N1-(4,4-二氟环己基)-5-氟-N1-异丁基苯-1,2-二胺 (150 mg, 0.396 mmol)/无水二噁烷 (3 mL) 搅拌溶液加入4-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基) 苯甲酸甲酯 (133 mg, 0.475 mmol), 接着加入磷酸钾 (252 mg, 1.187 mmol)。将反应混合物用氩气扫气15 分钟, 然后加入PdCl₂(dppf) (57.9 mg, 0.079 mmol)。将反应混合物再次用氩气扫气另外5 分钟, 然后将反应物配备Vigreux柱和在氩气气氛下加热至80 °C。在加热5小时后, LCMS表明部分转化为产物。将反应物再次用氩气扫气15min, 然后加入62.5 mg 硼酸盐试剂和49mg Pd 催化剂。使氩气冒泡通过反应混合物达5分钟, 然后在80 °C 再次加热。将反应物搅拌过夜。将反应物冷却至室温和用乙酸乙酯稀释。将混合物依次用水然后盐水洗涤。将有机相经硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩, 得到深褐色油状物 (528.3mg)。在

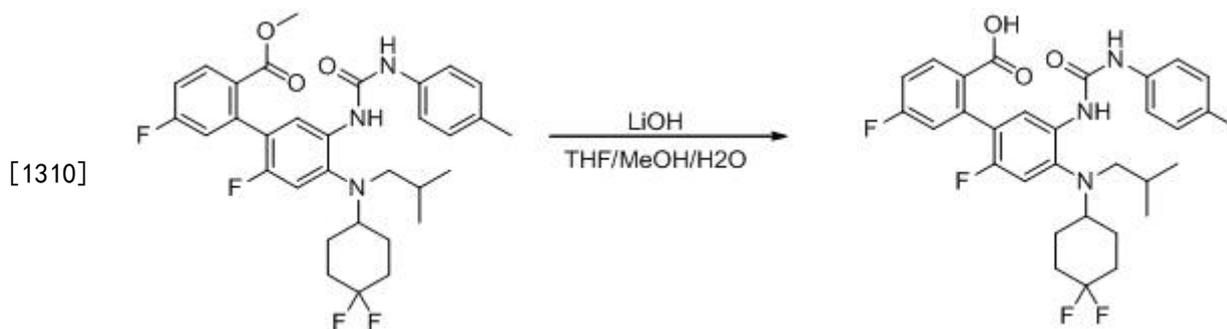
ISCO CombiFlash System上采用24 g 硅胶柱纯化粗产物。产物用0-50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分,得到所需产物, (53 mg)。MS (ES): $m/z = 453 [M+H]^+$ 。

[1306] 519B.4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯



[1308] 向5'-氨基-4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯 (52.8 mg, 0.117 mmol)/无水四氢呋喃 (2 mL) 溶液加入1-异氰酸合-4-甲基苯 (21.75 mg, 0.163 mmol)。在氮气气氛下将混合物温热至50 °C。2小时后,终止加热和让反应物在室温搅拌过夜。将反应物在水和乙酸乙酯之间分配。分离各层,水层再用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机萃取物用水和盐水各洗一次。有机层经硫酸钠干燥,过滤和蒸发,得到深褐色残余物(106.6mg)。将粗产物在SCO CombiFlash System上采用12 g 硅胶柱纯化。产物用0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分,得到所需产物,为无色玻璃 (56 mg)。MS (ES): $m/z = 586 [M+H]^+$ 。

[1309] 519.4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[1311] 在室温在氮气下,向4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯(56.0 mg, 0.096 mmol)/无水四氢呋喃(1 mL)、甲醇(1 mL)和水(0.5 mL)的均质混合物加入氢氧化锂(22.90 mg, 0.956 mmol)。将反应物搅拌过夜。将反应物真空浓缩以除去挥发物,然后用2mL水处理。然后加入盐酸(1N)直至约pH 4。将所得混合物用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机萃取物用盐水洗涤。然后蒸发得到玻璃状残余物。在ISCO CombiFlash System上采用12 g硅胶柱纯化粗产物。产物用0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。合并含有预期产物峰的合适流分和浓缩以除去挥发物然后冻干,得到白色固体(21.1mg)。MS (ES): $m/z = 572 [M+H]^+$, HPLC T_r : 12.97^s。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.79 (br. s., 1H), 9.45 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.00 - 7.87 (m, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.25 (dd, $J=9.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.16

(d, $J=11.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.96 - 2.78 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.14 - 1.93 (m, 4H), 1.93 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.42 (dq, $J=13.2, 6.7$ Hz, 1H), 0.88 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

[1312] 实施例520

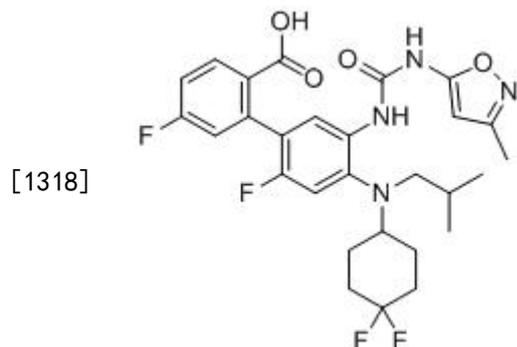
[1313] 4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[1315] 采用对于实施例518描述的化学法,制备实施例520。MS (ES): $m/z = 630$ [M+H]⁺, HPLC T_r : 2.13^k. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (br. s., 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (td, $J=8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=9.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 5.06 (q, $J=9.2$ Hz, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 3H), 2.14 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.71 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.38 (dq, $J=13.3, 6.6$ Hz, 1H), 0.86 (d, $J=6.9$ Hz, 6H)。

[1316] 实施例521

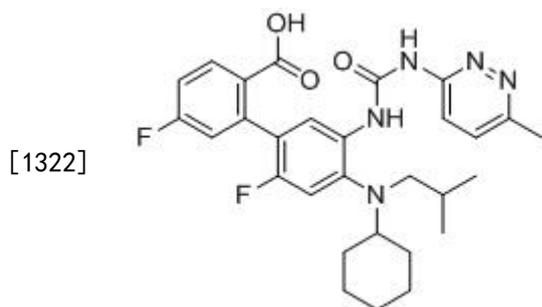
[1317] 4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(3-甲基异噁唑-5-基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



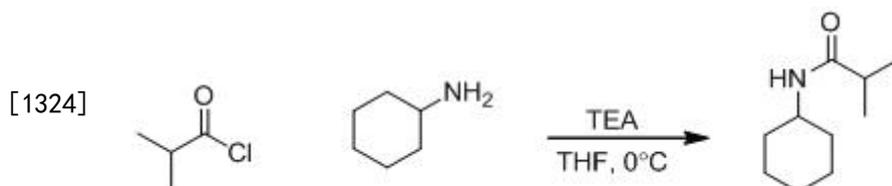
[1319] 采用对于实施例518描述的化学法,制备实施例521。MS (ES): $m/z = 675$ [M+H]⁺, HPLC T_r : 2.12^k. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (br. s., 1H), 8.28 (br. s., 1H), 8.09 (dd, $J=8.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.82 (br. s., 3H), 2.16 (d, $J=3.5$ Hz, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 4H), 1.90 - 1.71 (m, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 1H), 0.91 - 0.80 (m, 6H)。

[1320] 实施例522

[1321] 4'-(环己基(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(6-甲基哒嗪-3-基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

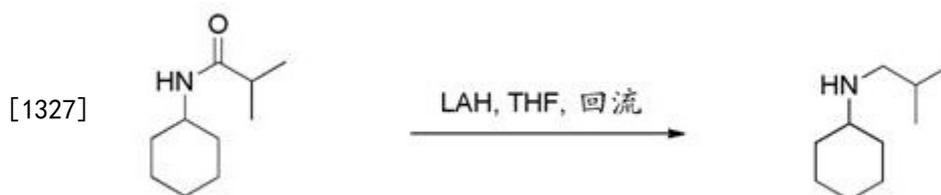


[1323] 522A.N-环己基异丁酰胺



[1325] 在氮气下将环己胺 (3.65 g, 36.8 mmol)/无水四氢呋喃 (30 mL) 溶液冷却至0 °C。加入三乙胺 (5.60 mL, 40.1 mmol)。将混合物在0 °C 搅拌10分钟,然后通过注射器滴加异丁酰氯 (3.51 mL, 33.5 mmol)。让混合物缓慢温热至室温。3天后,反应物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭然后用4份二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用1N盐酸和盐水洗涤。将水层进一步用3份5% MeOH/CHCl₃萃取。水层中没有明显产物,然后将其丢弃。将有机萃取物与原始有机层合并和真空浓缩,得到灰白色固体 (5.43g)。粗产物在ISCO CombiFlash System 上采用120 g硅胶柱纯化。产物用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分,得到所需产物,为无色固体 (5.05 g)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.28 (br. s., 1H), 3.92 - 3.60 (m, 1H), 2.32 (spt, *J*=6.9 Hz, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.51 - 1.33 (m, 2H), 1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 6H) (一些共振被异丁基的甲基遮蔽)。

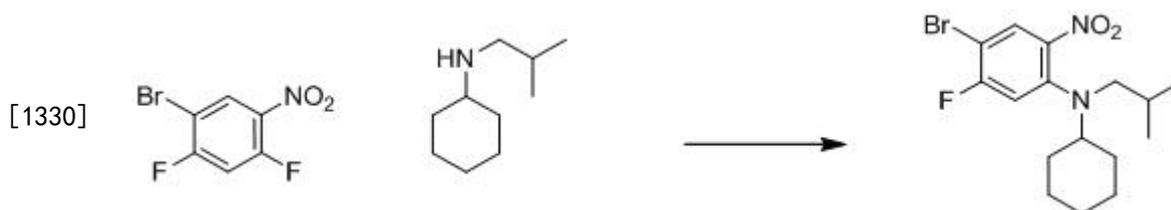
[1326] 522B.N-异丁基环己胺



[1328] 在氮气下将氢化铝锂 (48 mL, 48.0 mmol, 1M/四氢呋喃) 缓慢加至N-环己基异丁酰胺 (4 g, 23.63 mmol)/无水四氢呋喃 (100 mL) 溶液。将所得溶液在70 °C 加热20小时。将反应混合物冷却至室温,然后用乙醚稀释和在冰浴冷却至0 °C。将水 (2mL) 缓慢加至反应混合物中,接着加入15%氢氧化钠水溶液 (2 mL)。然后加入水 (6mL) 和将反应混合物从冰浴中移出和让其温热至室温。将混合物在室温搅拌15分钟,然后加入硫酸镁和将混合物搅拌另外15分钟。将混合物过滤通过烧结玻璃漏斗以除去盐。将滤液转移至分液漏斗,其中分离各层。将水层再用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取物用水然后盐水洗涤。将有机相经硫酸镁干燥,过滤和真空浓缩,以得到油状物 (2.9573g)。无需纯化使用该物质。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.52 (dt, *J*=3.6, 1.9 Hz, 1H), 2.33 (d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.62 - 1.48 (m, 2H), 1.27 - 1.09

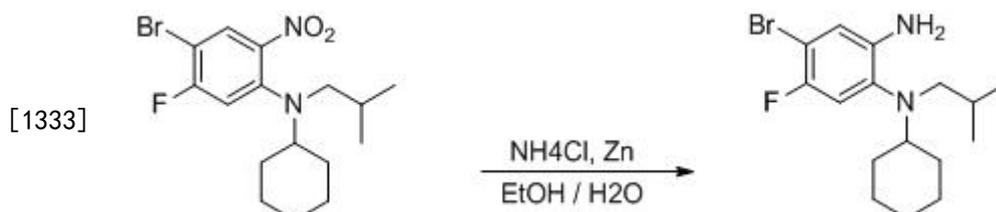
(m, 4H), 1.06 - 0.93 (m, 2H), 0.87 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。

[1329] 522C.4-溴-N-环己基-5-氟-N-异丁基-2-硝基苯胺



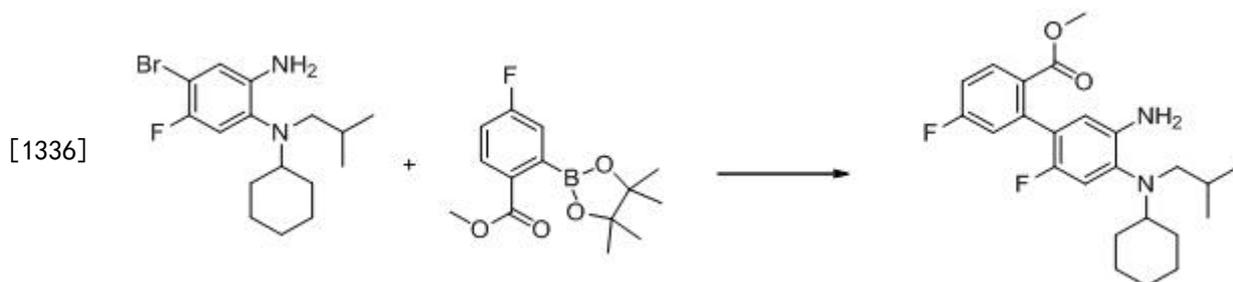
[1331] 向5-溴-2,4-二氟硝基苯 (1.806 g, 7.59 mmol)/无水NMP (3 mL)溶液加入二异丙基乙胺(3.98 mL, 22.77 mmol)接着加入N-异丁基环己胺 (1.2964 g, 8.35 mmol)/NMP (6 mL)。将混合物在110 °C在氮气下加热。搅拌19小时后,让反应物冷却至室温,然后用乙醚稀释。将乙醚溶液用1N 盐酸洗涤两次。然后有机层分别用饱和碳酸氢钠溶液然后盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤和真空浓缩,得到深色残余物 (3.06g)。将粗产物在ISCO CombiFlash System上采用80 g硅胶柱纯化。产物用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分,得到所需产物,为红色-橙色固体 (2.30 g)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.99 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.89 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.91 - 1.77 (m, 4H), 1.71 (dt, $J=13.5, 6.8$ Hz, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 1.34 - 1.18 (m, 2H), 1.16 - 1.02 (m, 1H), 0.92 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。MS (ES): $m/z = 373$ [M+H]⁺。

[1332] 522D.4-溴-N1-环己基-5-氟-N1-异丁基苯-1,2-二胺



[1334] 在氮气下将4-溴-N-环己基-5-氟-N-异丁基-2-硝基苯胺 (1.116 g, 2.99 mmol) 在乙醇 (20 mL) 和水 (4.00 mL) 中的溶液冷却至0°C。然后加入锌 (3.91 g, 59.8 mmol) 和氯化铵 (3.20 g, 59.8 mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物过滤通过硅藻土垫,然后将其用氯仿彻底清洗。真空浓缩合并的有机滤液,得到蜡状、金色残余物 (1.1283g)。将样品悬浮于氯仿。将样品过滤和将滤液施加到40 g ISCO 硅胶柱。产物用0-100% 乙酸乙酯/己烷洗脱。仅实现部分纯化。浓缩含有产物的流分。将部分纯化的产物在ISCO CombiFlash System上采用40 g 硅胶柱纯化。产物用0-50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分,得到所需产物,为金色油状物 (246 mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.00 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.11 - 6.96 (m, 1H), 6.91 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.89 - 2.67 (m, 2H), 2.60 (tt, $J=11.7, 3.2$ Hz, 1H), 1.73 (br. s., 4H), 1.55 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 1.44 - 1.28 (m, 3H), 1.16 - 0.95 (m, 3H), 0.80 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。MS (ES): $m/z = 343$ [M+H]⁺。

[1335] 522E.5'-氨基-4'-(环己基(异丁基)氨基)-2',5-二氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯



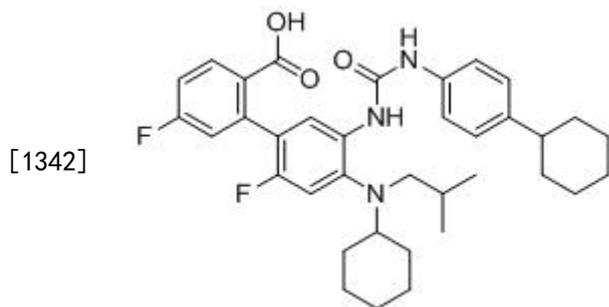
[1337] 向4-溴-N1-环己基-5-氟-N1-异丁基苯-1,2-二胺 (246 mg, 0.717 mmol)/无水二噁烷 (5mL)的搅拌溶液加入4-氟-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯甲酸甲酯(241 mg, 0.860 mmol),接着加入磷酸钾 (456 mg, 2.150 mmol)。将反应物用氩气扫气15分钟。加入PdCl₂(dppf) (105 mg, 0.143 mmol)和继续用氩气扫气5分钟。然后将反应物加热至80℃。将反应物加热约24小时。蒸发冷却的反应物,然后重悬浮于乙酸乙酯。将混合物依次用水和然后盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤和真空浓缩,得到深褐色残余物(953.5mg)。在CombiFlash System上采用40 g ISCO 硅胶柱进行纯化。柱用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。由于仅实现部分纯化,因此将该物质再次在ISCO CombiFlash System上采用24 g硅胶柱纯化。产物用0-50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分,得到所需产物,为油状物。(144.7 mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (dd, *J*=8.7, 6.1 Hz, 1H), 7.34 (td, *J*=8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J*=9.9, 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J*=12.1 Hz, 1H), 6.67 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.78 (br. s., 2H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 1.77 (t, *J*=11.1 Hz, 4H), 1.58 (d, *J*=10.6 Hz, 1H), 1.49 - 1.35 (m, 3H), 1.19 - 1.00 (m, 3H), 0.84 (d, *J*=6.6 Hz, 6H)。

[1338] 522.4'- (环己基(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'- (3-(6-甲基哒嗪-3-基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[1339] 其余制备如实施例518所述完成。MS (ES): *m/z* = 538 [M+H]⁺, HPLC T_R: 1.82^j。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (br. s., 1H), 8.09 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=8.7, 6.2 Hz, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.51 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 7.33 (td, *J*=8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J*=9.7, 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.84 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.69 (t, *J*=11.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.67 (d, *J*=9.4 Hz, 2H), 1.52 (br. s., 1H), 1.44 (dt, *J*=13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.14 - 0.97 (m, 3H), 0.86 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。

[1340] 实施例523

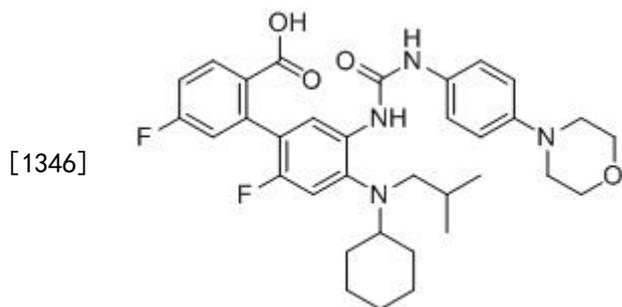
[1341] 4'- (环己基(异丁基)氨基)-5'- (3-(4-环己基苯基)脲基)-2',5-二氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[1343] 采用对于实施例522描述的化学法制备实施例523。MS (ES) : $m/z = 604 [M+H]^+$, HPLC T_r : 2.78^k. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.7, 6.2$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 1H) (partially obscured), 7.25 (dd, $J=9.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 1.87 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 7H), 1.53 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 1.46 - 1.17 (m, 8H), 1.16 - 0.95 (m, 3H)。

[1344] 实施例524

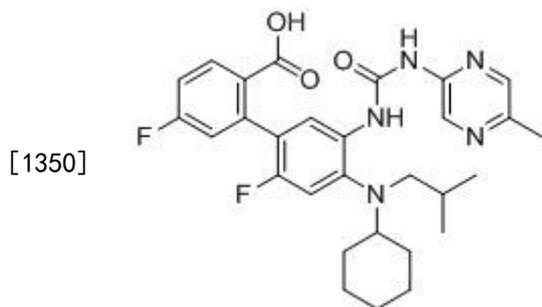
[1345] 4'-(环己基(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(4-吗啉基苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[1347] 采用对于实施例522描述的化学法制备实施例524。MS (ES) : $m/z = 607 [M+H]^+$, HPLC T_r : 2.04^k. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (br. s., 1H), 8.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.31 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J=9.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 4H), 3.08 - 3.00 (m, 4H), 2.79 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J=11.4$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J=9.9$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.53 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 1.39 (dquin, $J=13.3, 6.6$ Hz, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 1.16 - 0.95 (m, 3H), 0.85 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

[1348] 实施例525

[1349] 4'-(环己基(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(5-甲基吡嗪-2-基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

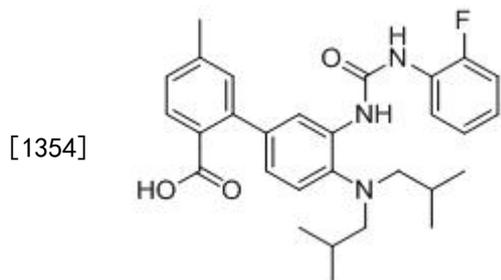


[1351] 采用对于实施例522描述的化学法制备实施例525。MS (ES) : $m/z = 538 [M+H]^+$, HPLC T_r : 2.28^k. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.98 - 7.88 (m, 2H), 7.35 (td, $J=8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=9.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J=5.4$ Hz, 2H),

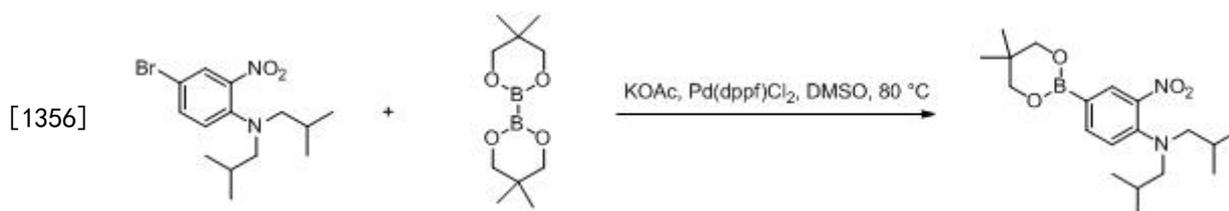
2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.87 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.52 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 1.43 (dq, $J=13.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.13 - 0.96 (m, 3H), 0.87 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

[1352] 实施例526

[1353] 4'-(二异丁基氨基)-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)-5-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

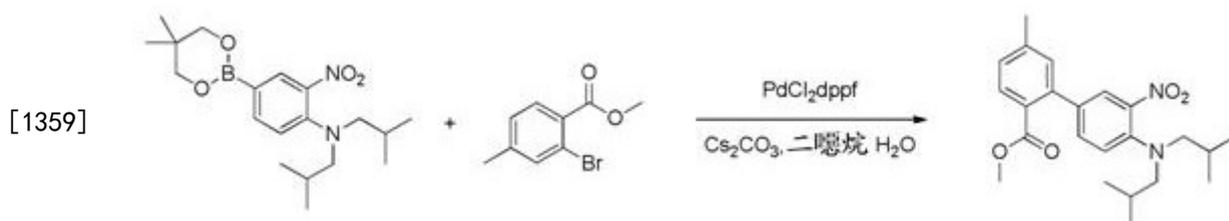


[1355] 526A. 4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺



[1357] 将4-溴-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺 (20 g, 60.7 mmol) (1A), 5,5,5',5'-四甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂己环) (15.09 g, 66.8 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物 (1.111 g, 1.519 mmol) 和乙酸钾 (17.89 g, 182 mmol) 在圆底烧瓶中混合。加入二甲基亚砜 (200 mL) 和抽空烧瓶和回填氮气3次。然后将反应物在80 °C加热8 h。将反应物冷却至室温,一分为二,和通过两个短的硅胶塞。将硅胶用己烷/乙酸乙酯(4:1) (3x100mL) 清洗。在除去溶剂后,将粗产物在750 g RediSep 硅胶柱上采用 0-10% 乙酸乙酯/己烷梯度纯化。得到4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺 (22.17 g),为黄色/橙色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.15 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.09 - 2.89 (m, 4H), 1.95 (dq, $J=13.5, 6.8$ Hz, 2H), 1.03 (s, 6H), 0.85 (d, $J=6.6$ Hz, 12H)。

[1358] 526B. 4'-(二异丁基氨基)-5-甲基-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯

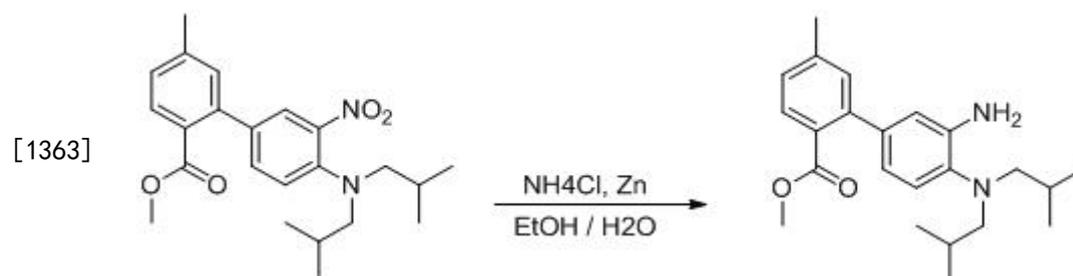


[1360] 向20 mL小瓶加入4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺 (300 mg, 0.828 mmol)、2-溴-4-甲基苯甲酸甲酯(158 mg, 0.690 mmol) 和碳酸铯 (675 mg, 2.070 mmol)。将小瓶密封,抽空,和用氩气回填 (x3)。然后加入二噁烷-水 (3:1, 3.0 mL) 和将混合物再次用氩气扫气。加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (56.4 mg, 0.069 mmol) 和然后将反应小瓶密封和在100 °C加热。。将反应物加热约5小时。将冷却的反

应物转移至分液漏斗和用乙酸乙酯稀释。有机层用水洗涤。分离各层和层再用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取物用水然后盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤和真空浓缩,得到深褐色残余物(637mg)。将粗产物在ISCO CombiFlash System上采用2 g 硅胶柱纯化。产物用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分,得到所需产物,为粘性橙红色油状物(292.5 mg)。

[1361] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.82 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.00 (d, $J=7.0$ Hz, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 12H)。

[1362] 526C. 3'-氨基-4'-(二异丁基氨基)-5-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯



[1364] 在0℃在氮气下向4'-(二异丁基氨基)-5-甲基-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯(275 mg, 0.690 mmol)/乙醇(3.5 mL)和水(0.5 mL)溶液加入锌(271 mg, 4.14 mmol)和氯化铵(221 mg, 4.14 mmol)。将混合物在室温搅拌4小时,然后置于冰箱过夜。将反应物过滤通过硅藻土垫,然后将其用氯仿彻底清洗。将滤液真空浓缩,得到油状残余物(313.3mg)。将粗产物在ISCO CombiFlash System上采用12 g 硅胶柱纯化。产物用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分,得到所需产物,为琥珀色油状物(150.1 mg)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.69 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.08 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J=8.0, 2.1$ Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.68 (d, $J=7.3$ Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.82 (dq, $J=13.5, 6.8$ Hz, 2H), 0.96 (d, $J=6.6$ Hz, 12H)。

[1365] 526. 4'-(二异丁基氨基)-3'-(3-(2-氟苯基)脲基)-5-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[1366] 其余制备如实施例519所述完成。MS (ES): $m/z = 492$ [M+H]⁺, HPLC T_r : 2.11^k。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.38 (br. s., 1H), 8.16 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.90 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=7.4, 4.5$ Hz, 1H), 7.30 - 7.09 (m, 5H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 2.73 (d, $J=2.0$ Hz, 4H), 2.38 (d, $J=3.5$ Hz, 3H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 0.96 - 0.81 (m, 12H)。

[1367] 实施例527

[1368] 3'-(3-(4-氯-2-氟苯基)脲基)-4'-(二异丁基氨基)-5-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[1369]

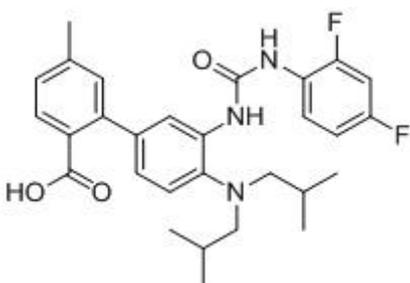


[1370] 实施例527采用对于实施例526描述的程序制备。MS (ES) : $m/z = 526 [M+H]^+$, HPLC T_r : 2.20^k。

[1371] 实施例528

[1372] 3'-(3-(2,4-二氟苯基)脲基)-4'-(二异丁基氨基)-5-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[1373]

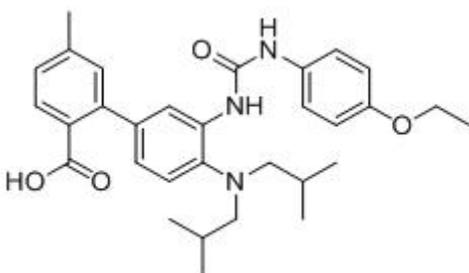


[1374] 采用对于实施例526描述的程序制备实施例528。MS (ES) : $m/z = 510 [M+H]^+$ HPLC T_r : 2.16^k. ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.94 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.78 (td, $J=8.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.02 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.95 - 6.79 (m, 2H), 2.70 (d, $J=7.4$ Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.78 (dquin, $J=13.4, 6.7$ Hz, 2H), 0.91 (d, $J=6.4$ Hz, 12H)。

[1375] 实施例529

[1376] 4'-(二异丁基氨基)-3'-(3-(4-乙氧基苯基)脲基)-5-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

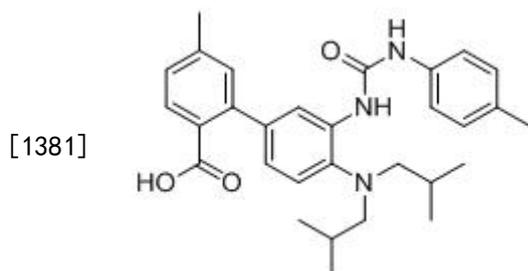
[1377]



[1378] 采用对于实施例526描述的程序制备实施例529。MS (ES) : $m/z = 518 [M+H]^+$, HPLC T_r : 2.14^k. ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.02 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 4.02 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.64 (d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.72 (dquin, $J=13.5, 6.7$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.4$ Hz, 12H)。

[1379] 实施例530

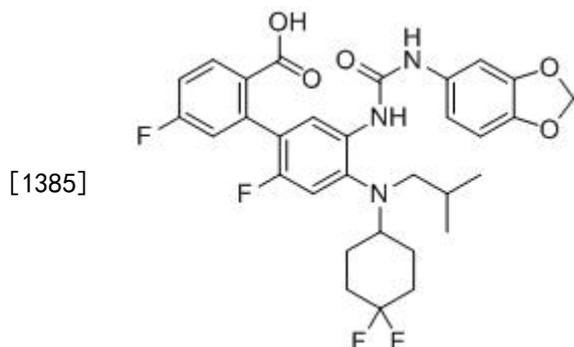
[1380] 4'-(二异丁基氨基)-5-甲基-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



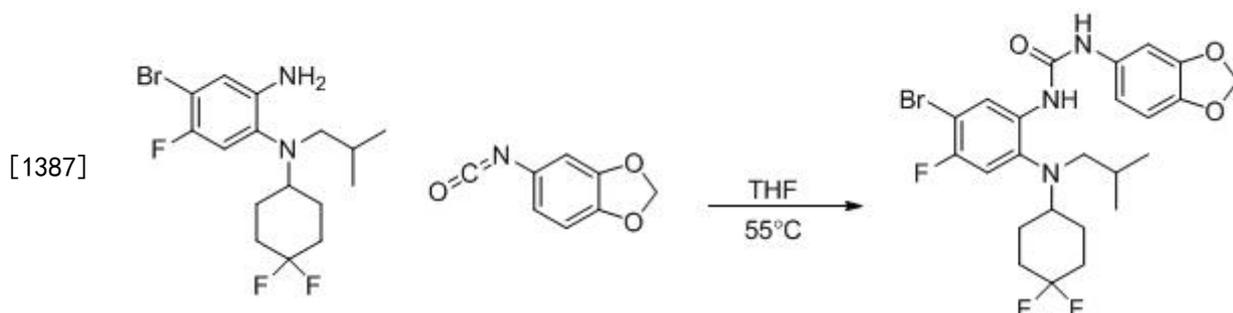
[1382] 采用对于实施例526描述的程序制备实施例530。MS (ES): $m/z = 488 [M+H]^+$, HPLC T_R : 2.16^k, ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.00 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J=7.7, 3.7$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.90 (dd, $J=7.9, 2.0$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.70 (dq, $J=13.3, 6.6$ Hz, 2H), 0.88 (d, $J=6.4$ Hz, 12H)。

[1383] 实施例531

[1384] 5'-(3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)脲基)-4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



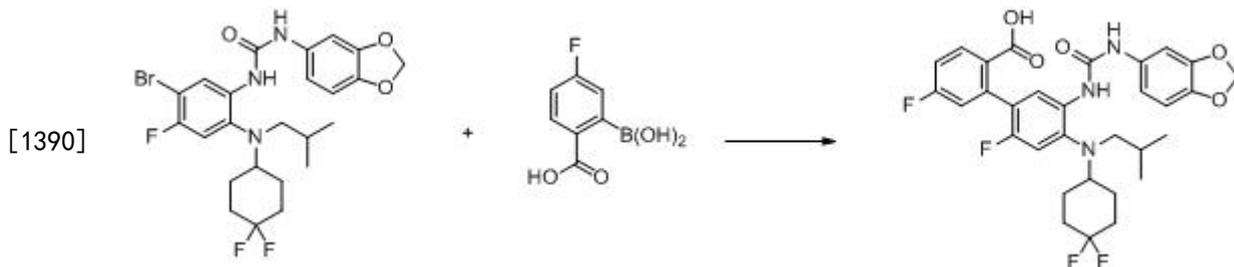
[1386] 531A.1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-3-(5-溴-2-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-4-氟苯基)脲



[1388] 向4-溴-N1-(4,4-二氟环己基)-5-氟-N1-异丁基苯-1,2-二胺 (60 mg, 0.158 mmol) (中间体 518D)/无水四氢呋喃 (1mL) 溶液加入3,4-(亚甲基二氧基)异氰酸苯酯 (43.9 mg, 0.269 mmol)。将管密封和将所得混合物在50 °C加热0.5小时,然后让其在室温搅拌过夜。将粗产物在ISCO CombiFlash System上采用24 g 硅胶柱纯化。产物用0-50% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分,得到所需产物,为玻璃 (71.2 mg)。MS (ES): $m/z =$

542 [M+H]⁺。

[1389] 531.5'- (3- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 脲基) -4'- ((4,4-二氟环己基) (异丁基) 氨基) -2',5-二氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[1391] 向1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-3-(5-溴-2-((4,4-二氟环己基) (异丁基) 氨基)-4-氟苯基) 脲 (35.6 mg, 0.066 mmol)/氩气-扫气的二甲基甲酰胺 (1 mL) 的搅拌溶液加入2-二羟硼基-4-氟苯甲酸 (24.14 mg, 0.131 mmol), 接着加入碳酸钾 (0.219 mL, 0.328 mmol, 1.5 M水溶液)。将反应物用氩气扫气15分钟, 然后加入Pd (Ph₃P)₄ (7.58 mg, 6.56 μmol)。用氩气继续扫气另外5分钟。然后将小瓶加盖和加热至100℃。将反应物加热2.25小时, 然后让其冷却至室温。将反应物通过滴加冰乙酸处理直至pH约4, 然后用1.5 mL二甲基甲酰胺稀释。将反应物过滤通过AcrodisC (13mm注射滤器, 具有0.45μm尼龙膜) 注射滤器。粗物质通过制备型LCMS用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5-μm颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5-μm 颗粒; 流动相A: 5:95 乙腈:水与10-mM乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈:水与10-mM乙酰胺; 梯度: 20-100% B经15分钟, 然后 a5-分钟保持在100% B; 流速: 20 mL/min。合并含有所需产物的流分和通过离心蒸发干燥, 得到终产物 (7.2 mg)。MS (ES): *m/z* = 602[M+H]⁺, HPLC *T_r*: 2.18^k, ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.05 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (d, *J*=11.4 Hz, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 2.75 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 2.04 (br. s., 2H), 1.82 - 1.58 (m, 6H), 1.55 - 1.43 (m, 1H), 0.84 (d, *J*=6.4 Hz, 6H)。

[1392] 实施例532

[1393] 1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-3-(4-((4,4-二氟环己基) (异丁基) 氨基)-6-氟-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基) 脲



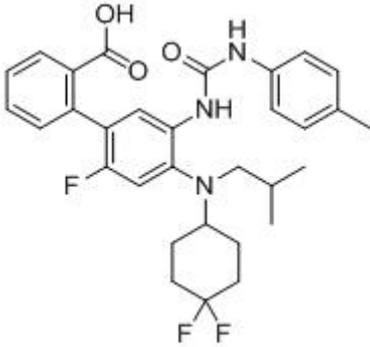
[1395] 采用实施例531所示的方法, 制备实施例532。MS (ES): *m/z* = 608 [M+H]⁺, HPLC *T_r*: 2.07^k。

[1396] 实施例533

[1397] 4'-((4,4-二氟环己基) (异丁基) 氨基)-2'-氟-5'-(3-(*p*-甲苯基) 脲基)-[1,1'-

联苯基]-2-甲酸

[1398]

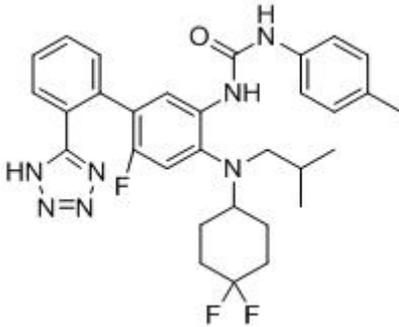


[1399] 采用实施例531所示的方法,制备实施例533。MS (ES): $m/z = 554[M+H]^+$, HPLC T_r : 2.26^k, ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.93 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.28 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.81 - 1.56 (m, 6H), 1.50 (dq, $J=13.4, 6.7$ Hz, 1H), 0.85 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

[1400] 实施例534

[1401] 1-(4-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-6-氟-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(p-甲苯基)脲

[1402]

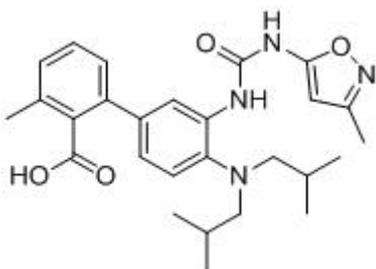


[1403] 采用实施例531所示的方法,制备实施例534。MS (ES): $m/z = 578[M+H]^+$, HPLC T_r : 2.23^k, ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.86 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 2.83 - 2.68 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.81 - 1.57 (m, 6H), 1.46 (dq, $J=13.4, 6.7$ Hz, 1H), 0.84 (d, $J=6.4$ Hz, 6H)。

[1404] 实施例535

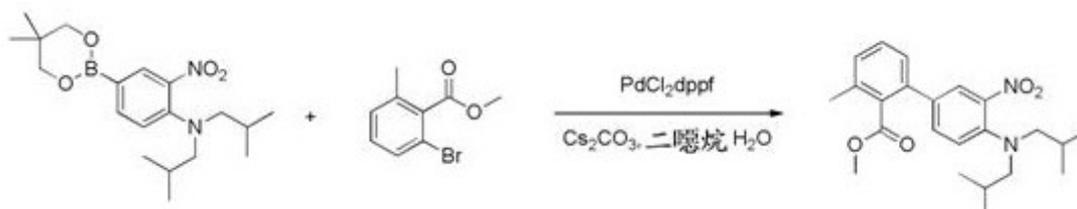
[1405] 4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-3'-(3-(3-甲基异噁唑-5-基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[1406]



[1407] 535A. 4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯

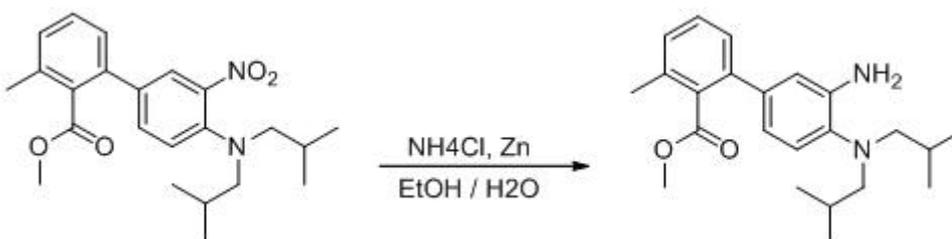
[1408]



[1409] 向闪烁小瓶加入-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N,N-二异丁基-2-硝基苯胺 (300 mg, 0.828 mmol) (中间体 526A) 和2-溴-6-甲基苯甲酸甲酯 (158 mg, 0.690 mmol)。然后加入二噁烷 (3.00 mL) 和水 (1 mL)。向该混合物加入碳酸铯 (675 mg, 2.070 mmol) 并将所得混合物用氩气扫气15-20 min。然后向反应混合物加入PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 加合物 (56.4 mg, 0.069 mmol)。将反应混合物再用氩气扫气5分钟,此时将小瓶密封和温热至100 °C。在搅拌过夜后,将冷却的反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。分离各层和将水层再用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机萃取物用水和然后盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤和真空浓缩,得到深褐色油状物 (428.0mg)。将粗产物在ISCO CombiFlash System上采用24 g 硅胶柱纯化。产物用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分,得到所需产物,为橙色油状物 (244.2 mg)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.78 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 2H), 7.24 (dd, *J*=7.4, 5.0 Hz, 2H), 7.15 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.99 (d, *J*=7.3 Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (dq_{in}, *J*=13.5, 6.8 Hz, 2H), 0.89 (d, *J*=6.6 Hz, 12H)。

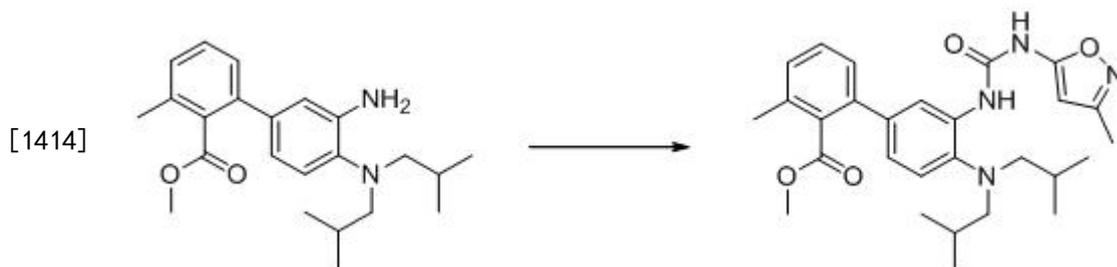
[1410] 535B. 3'-氨基-4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯

[1411]



[1412] 在氮气下向4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-3'-硝基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯 (230.9 mg, 0.579 mmol)/乙醇 (4.90 mL) 和水 (0.7 mL) 溶液加入氯化铵 (310 mg, 5.79 mmol)。将混合物在室温搅拌达10 min,然后加入锌 (379 mg, 5.79 mmol)。将反应物搅拌2小时。将反应物用二氯甲烷稀释和过滤通过硅藻土垫。真空浓缩滤液,得到油状残余物206.7 mg)。MS (ES): *m/z* = 369 [M+H]⁺。

[1413] 535C. 4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-3'-(3-(3-甲基异噁唑-5-基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯



[1415] 3'-氨基-4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯 (34.4 mg, 0.093 mmol)/无水四氢呋喃 (2 mL) 溶液用4-硝基苯基氯甲酸酯 (20.70 mg, 0.103 mmol) 处理。将混合物搅拌约2小时。加入5-氨基-3-甲基异噁唑 (73.3 mg, 0.747 mmol) 和三乙胺 (0.23 mL, 1.650 mmol), 将反应物温热至50 °C。在搅拌过夜后, 将反应物在水和乙酸乙酯之间分配。分离各层, 然后将水层用乙酸乙酯萃取两次。这些合并的有机萃取物用盐水洗涤。将有机层然后真空浓缩。将粗产物在ISCO CombiFlash System上采用12 g 硅胶柱纯化。产物用0-100%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱。蒸发合适流分, 得到所需产物, 为黄色固体 (14.8 mg)。MS (ES): $m/z = 493 [M+H]^+$ 。

[1416] 535.4'- (二异丁基氨基)-3-甲基-3'-(3-(3-甲基异噁唑-5-基) 脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

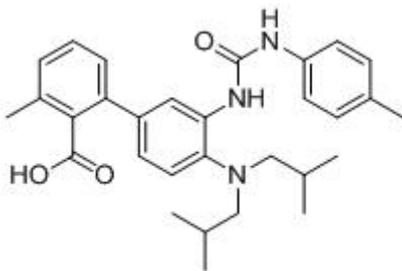


[1418] 向4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-3'-(3-(3-甲基异噁唑-5-基) 脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯 (14.8 mg, 0.030 mmol)/四氢呋喃 (1 mL)、甲醇 (1 mL) 和水 (0.5 mL) 的均质混合物加入氢氧化锂 (7.20 mg, 0.300 mmol)。将混合物在室温搅拌1天。加入更多的氢氧化锂 (7.20 mg, 0.300 mmol) 和水 (0.5 mL)。将反应物搅拌3天, 此时温度升至40 °C。在约5小时后, 加入氢氧化钠溶液 (0.060 mL, 0.300 mmol, 5 M) 并将反应物在50°C加热。4小时后, 让反应物冷却至室温。第二天早上, 将反应物温热至0°C和搅拌5天。让反应物静置16天, 此时LCMS分析表明存在一些所需产物。将反应混合物用冰乙酸处理直至pH约4。酸化反应混合物用1.5 mL二甲基甲酰胺稀释, 然后过滤通过AcrodisC (13mm注射滤器, 具有0.45μm尼龙膜) 注射滤器。将粗物质通过制备型LCMS用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19 x 150 mm, 5-μm颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5-μm颗粒; 流动相A: 5:95 乙腈:水与10-mM乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈:水与10-mM乙酰胺; 梯度: 15-100% B经15分钟, 然后 a5-分钟保持在100% B; 流速: 20 mL/min. 合并含有所需产物的流分和通过离心蒸发干燥, 得到0.8 mg所需产物。MS (ES): $m/z = 479 [M+H]^+$, HPLC $T_r: 1.74^k$ 。

[1419] 实施例536

[1420] 4'-(二异丁基氨基)-3-甲基-3'-(3-(p-甲苯基) 脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[1421]

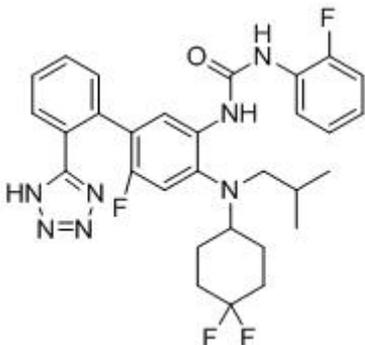


[1422] 向4-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)-N1,N1-二异丁基苯-1,2-二胺 (80 mg, 0.241 mmol) (中间体 4B)/无水四氢呋喃 (2.5 mL) 溶液加入1-异氰酸合-4-甲基苯 (54.5 mg, 0.409 mmol)。将管密封和将所得混合物在50 °C 搅拌。将反应物加热过夜。然后将反应物冷却和将粗产物在ISCO CombiFlash System上采用12 g硅胶柱纯化。产物用0-100% 乙酸乙酯/己烷梯度。蒸发合适流分,得到所需产物,将其在真空下干燥过夜 (107.4 mg)。LCMS表明存在硼酸 (MS (ES): $m/z = 479 [M+H]^+$)。将一部分该物质1-(2-(二异丁基氨基)-5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼杂己环-2-基)苯基)-3-(p-甲苯基)脲 (26.8 mg, 0.058 mmol) 溶于氩气-扫气的二甲基甲酰胺 (1 mL)。加入2-溴-6-甲基苯甲酸 (24.76 mg, 0.115 mmol),接着加入碳酸钾 (0.192 mL, 0.288 mmol, 1.5 M水溶液)。继续用氩气扫气15 分钟,此时加入Pd(Ph₃P)₄ (6.65 mg, 5.76 μmol)。将反应物用氩气扫气5 分钟,加盖,和加热至100°C。将反应物加热4小时,然后让其冷却至室温。反应物通过滴加冰乙酸处理直至pH约4,然后用二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 稀释。将反应物通过AcrodisC (13mm 注射滤器,具有0.45μm尼龙膜) 注射滤器。将粗物质通过制备型LCMS用以下条件纯化:柱: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5-μm颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5-μm 颗粒; 流动相A: 5:95 乙腈:水与10-mM乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈:水与10-mM乙酰胺; 梯度: 15-100% B经25 分钟,然后 a5-分钟保持在100% B; 流速: 20 mL/min。合并含有所需产物的流分和通过离心蒸发干燥,得到0.8 mg所需产物。MS (ES): $m/z = 488[M+H]^+$, HPLC T_r : 2.13^k, ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.04 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 4H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 2.65 (d, $J=7.4$ Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.73 (dq, $J=13.4, 6.7$ Hz, 2H), 0.87 (d, $J=6.4$ Hz, 12H)。

[1423] 实施例537

[1424] 1-(4-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-6-氟-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(2-氟苯基)脲

[1425]

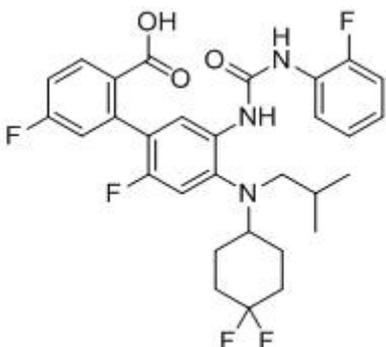


[1426] 采用对于实施例531描述的的程序制备实施例537。MS (ES): $m/z = 582 [M+H]^+$,

HPLC T_r : 2.18^k。

[1427] 实施例538

[1428] 4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-2',5-二氟-5'-(3-(2-氟苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

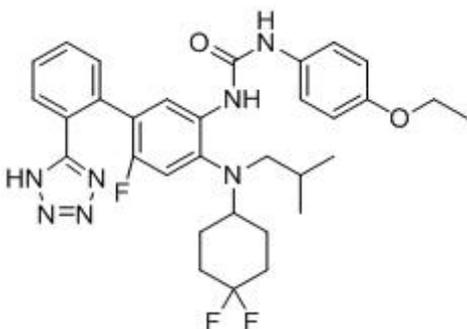


[1429]

[1430] 采用对于实施例531描述的程序制备实施例538。MS (ES): $m/z = 576 [M+H]^+$, HPLC T_r : 1.93^k。

[1431] 实施例539

[1432] 1-(4-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-6-氟-2'-(1H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)-3-(4-乙氧基苯基)脲

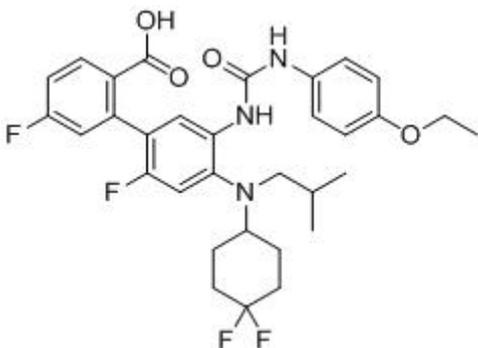


[1433]

[1434] 采用对于实施例531描述的程序制备实施例539。MS (ES): $m/z = 608 [M+H]^+$, HPLC T_r : 1.88^k。

[1435] 实施例540

[1436] 4'-((4,4-二氟环己基)(异丁基)氨基)-5'-(3-(4-乙氧基苯基)脲基)-2',5-二氟-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

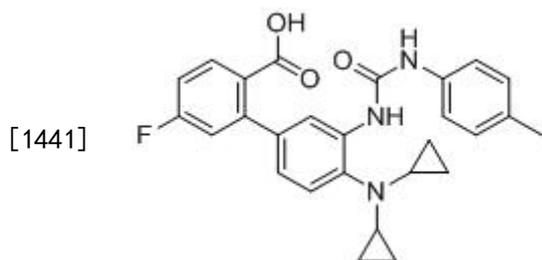


[1437]

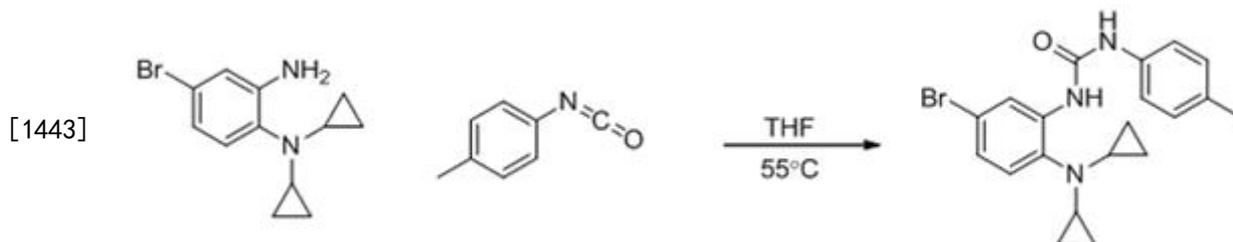
[1438] 采用对于实施例531描述的程序制备实施例540。MS (ES): $m/z = 602 [M+H]^+$, HPLC T_r : 1.96^k。

[1439] 实施例541

[1440] 4'-(二环丙基氨基)-5-氟-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

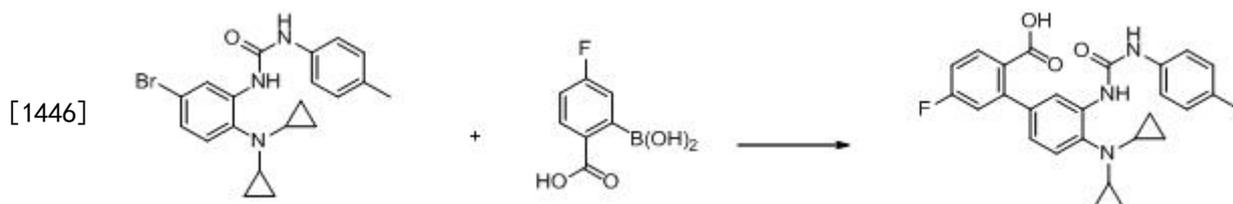


[1442] 541A.1-(5-溴-2-(二环丙基氨基)苯基)-3-(p-甲苯基)脲



[1444] 向可密封管中的4-溴-N1,N1-二环丙基苯-1,2-二胺 (30 mg, 0.112 mmol) (中间体 509B)/无水四氢呋喃(1mL)溶液加入1-异氰酸合-4-甲基苯 (0.024 mL, 0.191 mmol)。将管密封和将所得混合物在50 °C加热。将反应物加热约1.5小时。将反应物用水淬灭,然后在乙酸乙酯和盐水之间分配。分离各层和水层再用乙酸乙酯萃取两次。将有机萃取物合并和真空浓缩,得到棕褐色固体 (60.8 mg)。LCMS表明存在所需产物和 N,N'-二甲苯甲酰基脲。将该物质直接用于下一转换。

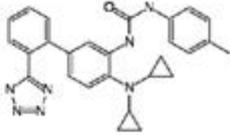
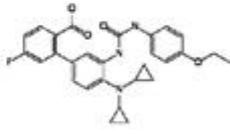
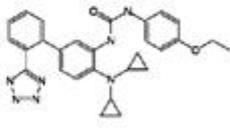
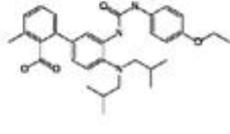
[1445] 541.4'-(二环丙基氨基)-5-氟-3'-(3-(p-甲苯基)脲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸



[1447] 向1-(5-溴-2-(二环丙基氨基)苯基)-3-(p-甲苯基)脲 (22.5 mg, 0.056 mmol)/氩气-扫气的二甲基甲酰胺 (1 mL)的搅拌溶液加入2-二羟硼基-4-氟苯甲酸(20.68 mg, 0.112 mmol),接着加入碳酸钾水溶液(0.187 mL, 0.281 mmol, 1.5 M)。将反应物用氩气扫气15分钟,然后加入Pd(Ph3P)4 (6.49 mg, 5.62 μmol)。继续用氩气扫气另外5分钟,此时将小瓶加盖和加热至00°C。继续加热6小时,此时,让反应物冷却至室温。3天后,反应物通过滴加冰乙酸处理,直至pH约4。然后将反应物用1.5mL二甲基甲酰胺稀释和过滤通过AcrodisC (13mm注射滤器,具有0.45 μm 尼龙膜)注射滤器。将粗物质通过制备型LCMS用以下条件纯化:柱: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5-μm 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5-μm 颗粒; 流动相A: 5:95 乙腈:水与10-mM乙酰胺; 流动相B: 95:5 乙腈:水与10-mM乙酰胺; 梯度: 15-100% B经25分钟, 然后5-分钟保持在100% B; 流速: 20 mL/min。合并含有所需产物的流分和通过离心蒸发干燥。产物收率为3.3 mg。MS(ES): $m/z = 460[M+H]^+$, HPLC $T_r: 2.17^k$, 1H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.11 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=8.4, 5.9$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=7.9, 3.0$ Hz,

3H), 7.16 (dd, $J=9.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.07 (td, $J=8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 0.49 (d, $J=5.9$ Hz, 4H), 0.39 (br. s., 4H)。

[1448] 采用本文描述的方法,制备以下另外的本发明化合物。

实施例编号	化合物	HPLCT _r	(M+H) ⁺
542			
543		2.14 ^k	490
[1449] 544		2.04 ^k	496
545		2.15 ^k	518

[1450] 生物活性评价

[1451] 测试示例性化合物对IDO活性的抑制。实验程序和结果在下文提供。

[1452] 用人ID01/HEK293细胞的IDO犬尿酸测定

[1453] 以10,000个细胞/50uL/孔,用包含10% FBS的RPMI/无酚红培养基将人ID01/HEK293细胞接种在384-孔黑壁透明底组织培养板(Matrix Technologies LLC)。然后使用ECHO液体操作系统向各孔中加入125nL某一浓度的化合物。在37℃培养箱中以5% CO₂将细胞孵育20小时。

[1454] 通过加入三氯乙酸(Sigma-Aldrich)至终浓度为0.2%,停止化合物处理。将细胞板在50℃进一步孵育30分钟。将等体积的上清液(20uL)和在冰乙酸中的0.2% (w/v) Ehrlich试剂(4-二甲基氨基苯甲醛, Sigma-Aldrich)在新的透明底384-孔板中混合。该板然后在室温下孵育30分钟。在Envision读板器上测量490nm的吸光度。

- [1455] 使用500nM的参考标准处理的计数作为100%抑制,和无化合物但有DMSO处理的计数作为0%抑制,计算化合物IC₅₀值。
- [1456] 试剂:HeLa细胞(ATCC, CCL-2)
- [1457] IFN γ (R&D, 28-IF-100) —以10 μ g/mL悬浮于含0.1% BSA的PBS
- [1458] 30% TCA
- [1459] Ehrlich试剂(含2% w/v对二甲基氨基苯甲醛的冰乙酸)
- [1460] Cell Titer 96 Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay, MTS (Promega, Cat # G5430)
- [1461] 细胞系和培养条件
- [1462] HeLa癌症细胞系获自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection)。将细胞保持在包含高葡萄糖和L-谷氨酰胺的无酚红-RPMI1640培养基(Invitrogen)中,所述培养基补充有10%胎牛血清(FBS; Invitrogen)。细胞培养物在37°C, 5% CO₂和100%湿度下孵育。
- [1463] 细胞处理和犬尿氨酸测定
- [1464] 将HeLa细胞接种在96-孔板上(40,000个细胞/孔)和使之粘附5-6小时。然后将细胞用溶媒(DMSO)或IDO抑制剂以最高剂量为30 μ M (3倍稀释直至1.5nM)处理。立刻加入最终浓度100 ng/mL的人重组IFN- γ (R&D, 28-IF-100)至细胞中,以刺激IDO表达。处理的细胞然后在37°C孵育20小时。在20h孵育结束时,通过加入30% TCA至各孔终止反应。将板在50°C孵育30分钟,以水解N-甲酰基犬尿氨酸为犬尿氨酸。将细胞以2400 rpm离心10分钟。将100 μ l的上清液转移至新的平底96孔板和与100 μ l Ehrlich试剂混合。将得到的溶液在室温下孵育10分钟。490 nm的吸光度使用Spectra Max 384 (Molecular Devices)读出。
- [1465] IDO测定的结果显示在下表中。

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
1	3.31E-03	1.37E-03	3.45E-03
2		0.02	0.09
3		0.01	0.06
4			0.08
5			4.05E-03
6			6.47E-03
7			0.02
8			0.18
9			0.35
10			0.10
11			0.25
12			0.22
13	0.06		0.03
14	0.10		0.08
15			0.09
16	0.02		0.01
17			0.27
18			0.63
19	0.04		0.02
20			0.13
21			0.15
22			0.03
23			0.45
24			0.01
25			0.03
26			0.37
27			2.55E-03
28			0.01
29			4.76E-03
30			5.19E-03
31			5.18E-03
32			2.54E-03
33			4.99E-03
34			4.01E-03

[1466]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
35			0.01
36			5.90E-03
37		0.01	0.04
38	1.78E-03		1.84E-03
39	2.37E-03		1.00E-03
40	0.01		3.79E-03
41	6.31E-03		1.78E-03
42		1.17	
43		1.43	
44		1.72E-03	7.93E-03
45		0.01	0.06
46		0.09	0.13
47		0.01	0.04
48		0.85	0.50
49		0.18	0.16
50		0.06	0.31
51		2.13	
52		5.57E-03	0.01
53		7.72E-04	3.45E-03
54		0.08	0.30
55		0.11	0.23
56		3.12	3.59
57		0.22	0.27
58		0.06	0.10
59		0.01	0.02
60		0.14	0.14
61		0.70	0.51
62		2.28	4.12
63			0.12
64			0.29
65			3.70
66			0.03
67			0.35
68			0.56

[1467]

[1468]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
69			0.89
70			0.11
71			1.74
72			0.85
73			0.15
74			5.77
75			3.24E-03
76			0.02
77			3.26
78			1.92
79			1.81E-03
80			8.75E-03
81			0.27
82			0.0038
83			0.02
84			2.11
85			1.65E-03
86			4.16E-03
87			3.68E-03
88			9.82E-03
89			0.05
90			0.01
91			0.06
92			0.02
93			0.08
94			9.24E-03
95			0.20
96			1.18
97			4.64
98			0.03
99			0.09
100			0.09
101			0.01
102			0.21

[1469]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
103			1.76
104			0.10
105			0.19
106			8.81E-03
107			1.86
108			0.25
109			0.41
110			0.04
111			0.21
112			0.03
113			0.40
114			0.16
115			0.35
116			2.34
117			0.01
118			4.76E-03
119			5.19E-03
120			0.03
121			2.59E-03
122			3.47E-03
123			0.02
124			5.18E-03
125			5.92E-03
126	0.01		0.02
127	0.08		0.13
128			0.39
129			9.53E-03
130			0.04
131			0.05
132			0.05
133			6.45E-03
134			0.03
135			0.02
136			0.07

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
137			5.24E-03
138			6.24E-03
139			1.98
140			2.96
141			0.43
142			0.95
143			0.15
144			0.01
145			0.08
146			0.01
147			0.01
148			0.04
149			0.06
150	0.06		0.04
151			4.62
152			0.77
153			5.16E-03
154			0.03
155			0.04
156			7.45E-03
157			0.02
158			0.03
159			0.98
160			0.19
161			0.24
162			1.27
163			1.03
164			5.40E-03
165			0.01
166			0.02
167			0.04
168			0.03
169			4.55E-03
170			5.68E-03

[1470]

[1471]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
171			0.02
172			0.01
173			0.01
174			9.92E-03
175			4.36E-03
176			7.86E-03
177			9.59E-03
178			5.49E-03
179			0.05
180			0.23
181			0.27
182			0.05
183			0.02
184			0.01
185			2.63E-03
186			0.03
187			0.02
188			0.29
189			0.48
190			0.08
191			5.79E-03
192			7.82E-03
193	0.07		0.03
194			4.74E-03
195			4.79E-03
196			0.02
197			0.01
198			0.21
199			0.06
200			0.11
201			4.46E-03
202			0.01
203			7.31E-03
204			5.26E-03

[1472]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
205			0.02
206			0.60
207			0.13
208			0.05
209			0.56
210			0.21
211		0.11	0.49
212		0.20	1.27
213		6.56E-03	0.01
214		1.07E-03	2.36E-03
215		0.12	1.28
216		8.31E-04	8.35E-04
217		0.01	0.06
218		0.09	0.49
219		0.01	0.08
220		0.44	1.47
221		6.56E-03	9.05E-03
222		2.63E-03	0.01
223		0.16	0.42
224		0.44	0.64
225			2.52E-03
226			2.67E-03
227			2.91E-03
228			1.74E-03
229			2.56E-03
230			2.14E-03
231	2.13E-03		2.73E-03
232			0.66
233			0.81
234			9.37
235			0.79
236			2.14
237			1.29
238			0.75

[1473]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
239			3.86
240			2.23
241			0.02
242			4.72E-03
243			7.60E-04
244			9.30E-03
245			0.18
246			1.22
247			2.76
248			5.07
249			0.14
250			0.93
251			0.09
252			1.23
253			2.49
254			6.07
255			0.03
256			4.18
257			2.73E-03
258			0.09
259			2.44E-03
260			6.48E-03
261			4.31
262			0.19
263			7.97E-03
264			2.61E-03
266			4.49
267			1.46
268			0.83
269			0.25
270			1.83
271			1.01
272			2.72
273			0.18

[1474]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
274			0.46
275			0.50
276			0.78
277			0.16
278			1.31E-03
279			5.05
280			2.39
281			1.45
282			8.20E-03
283			0.01
284			2.09
285			2.28E-03
286			0.11
287			4.47E-03
288			9.12
289			1.21
290	0.05		0.03
291	1.83		0.09
292			4.03E-03
295			0.30
296			0.18
297			0.01
298			0.08
299	0.05		0.02
300			0.18
301	7.87E-03		2.85E-03
302	5.53E-03		3.26E-03
303	0.28		0.05
304			0.07
305	0.006		
306	0.04		
307	0.04		
308	0.27		
309	0.004		

[1475]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
315			7.77
316			7.72
317	0.05		0.03
318			0.12
319	0.02		0.02
320			4.85E-03
321			0.61
322	0.22		0.06
323			0.54
324			0.16
325			0.09
326			1.33
327			0.26
328			0.39
329			4.03E-03
330			0.02
331			0.16
332	0.11		0.08
333			0.30
334			0.02
335			1.08
336			0.34
337			0.41
338			0.49
339			0.16
340	0.04		0.03
341	8.45E-04		1.73E-03
342			0.17
343			0.23
344	0.05		0.03
345			0.82
346			0.09
347			5.26
348	0.01		0.01

[1476]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
349	0.13		7.49E-03
350			0.25
351			0.35
352	0.22		0.09
353	2.37E-03		5.10E-03
354			0.12
355	3.29E-03		2.37E-03
356	4.06E-03		
357	0.32		0.04
358	0.35		0.02
359	0.55		
360	0.02		
361	0.22		0.11
362			5.49
363			0.90
364			4.67
365			5.06
366			5.01
367	0.01		0.02
368			2.50
369			0.52
370	0.07		0.05
371			3.74
372			1.94
373	4.00		3.34
374			6.84
375			4.74
376	2.15E-03		
377	1.68E-03		
378	0.07		0.06
379	0.03		0.02
380	0.07		0.05
381			0.11
382	0.35		0.50

[1477]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
383	0.13		0.07
384	1.89		1.64
385	0.20		
386			0.04
387			2.23
388			10.00
389			0.62
390			1.59
391	0.28		
392	0.01		
393	2.07E-03		
394	7.90E-03		
395	0.07		
396	6.07E-03		
397	0.01		
398	9.69E-03		
399	0.02		
400	5.35E-03		
401	1.18		
402	4.83		
403	2.32E-03		
404	2.56		
405	1.23		
406	7.59E-03		
407	3.11		
408	0.01		
409	0.11		
410	0.05		
411	0.05		
412	0.06		
413	1.96		
414	8.45E-04		1.73E-03
415	0.13		
416	0.10		

[1478]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
417	1.89E-03		
418	4.63E-03		
419	5.08E-03		
420	5.25		
421	3.30		
422	1.48		
423	0.02		
424	5.27E-03		
425	0.01		
426	8.85E-03		
427	1.61E-03		
428	1.84E-03		
429	5.55E-03		
430	6.06E-04		
431	3.76E-03		
432	1.82E-03		
433	1.97E-03		
434	3.70E-03		
435	3.00E-03		
436	1.16E-03		
437	3.13E-03		
438	1.67E-03		
439	0.01		
440	1.55E-03		
441	1.14E-03		
442	2.23E-03		
443	0.01		
444	3.21E-03		
445	0.05		
446	2.45E-03		
447	0.06		
448	1.56E-03		
449	1.41E-03		
450	5.47E-03		

[1479]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
451	1.74E-03		
452	6.61E-04		
453	9.90E-03		
454	2.35E-03		
455	0.51		
456	8.63E-04		
457	0.37		
458	0.14		
459	7.09E-03		
460	2.40E-03		
461	4.24E-03		
462	1.11E-03		
463	0.02		
464	0.79		
465	0.20		
466	1.74		
467	0.01		
468			0.08
469			0.72
470			0.19
471			0.04
472	9.13E-03		0.01
473	0.06		0.07
474			0.09
475			0.05
476			0.14
477	7.65E-03		
478	0.01		
479			3.80
480			1.84
481			1.84
482	0.04		0.02
483	7.33E-03		6.12E-03
484	0.01		2.50E-03

[1480]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
485	5.75E-03		
486	0.03		
487	1.05		
488	3.46E-03		
489	0.22		
491	0.13		
492	0.16		
493	0.12		
494	0.03		
495	0.05		
496	0.01		
497	0.23		
498	0.59		
499	1.26		
500	0.02		
501	0.32		
502	0.02		5.01E-03
503	0.01		2.24E-03
504	5.14E-03		4.00E-04
505			0.04
506			0.04
507	2.87		
509	6.63		
510			1.38E-03
511			8.10E-03
512	0.05		2.88E-03
513			0.01
514	0.02		0.01
515	4.22		
516	0.05		
517	0.07		
518	0.02		
519	6.91E-03		
520	4.87		

[1481]

实施例编号	HEK 人 IDO-1 (IC50, uM)	Hela 犬尿氨酸 (IC50, uM)	LLE_IDO_ABS_DR (IC50, uM)
521	8.44E-03		
522	1.22		
523	5.52		
524	2.72		
525	0.09		
526	0.24		
527	0.04		
528	0.16		
529	0.39		
530	0.30		
531	0.02		
532	4.82E-03		
533	8.02E-03		
534	3.05E-03		
535	0.14		
536	0.07		
537	6.08E-03		
538	0.01		
539	0.0033		
540	0.01		
541	3.43		
542	0.76		
543	7.24		
544	1.74		
545	0.06		