



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103228636 B

(45) 授权公告日 2016. 02. 10

(21) 申请号 201180052980. 4

(22) 申请日 2011. 10. 31

(30) 优先权数据

1215/KOL/2010 2010. 10. 30 IN

473/KOL/2011 2011. 04. 01 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 05. 02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IN2011/000749 2011. 10. 31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/056478 EN 2012. 05. 03

(73) 专利权人 印度鲁宾有限公司

地址 印度孟买

(72) 发明人 N · R · 艾拉帕蒂

戈克尔 · K · 德神穆科

V · 潘杜朗 · 咖池

圣陶许 · M · 杰凯克 尼利玛 · 森哈

文卡塔 · P · 帕勒

拉金德 · 库马尔 · 坎博日

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有

限公司 11270

代理人 张颖玲 徐川

(51) Int. Cl.

C07D 261/12(2006. 01)

C07D 413/10(2006. 01)

C07D 413/14(2006. 01)

C07D 417/14(2006. 01)

A61K 31/497(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

A61P 11/06(2006. 01)

A61P 17/06(2006. 01)

A61P 19/02(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2007089904 A2, 2007. 08. 09,

CN 101137624 A, 2008. 03. 05,

CN 101137624 A, 2008. 03. 05,

WO 2006081389 A1, 2006. 08. 03,

审查员 迟丽娜

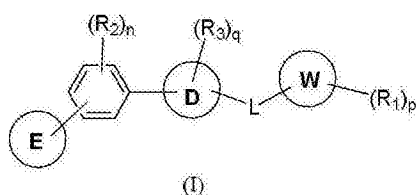
权利要求书2页 说明书110页

(54) 发明名称

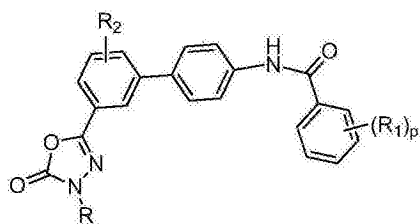
噁唑及异噁唑钙释放激活的钙调节剂

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗、预防和 / 或监控与 CRAC 调节相关的疾病、失调、综合症或病症的式 (I) 的化合物及其制备方法。本发明还涉及式 (I) 的用于治疗、预防、监控和 / 或减轻与 CRAC 调节相关的疾病、失调、综合症或病症的方法。



1. 结构式为



的化合物,或其药学上可接受的盐,或其立

体异构体,其中,

R_1 ,每次出现时可相同或不同,独立地选自卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基和环烷基;

R_2 选自氢、卤素、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基和环烷基;

R 为烷基;以及

p 是 0 至 5 的整数,包括两个端点。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,所述化合物选自:

2,6-二氟-N-(2'-甲基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺、

N-(5'-(4-乙基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺、

2,6-二氟-N-(2'-甲基-5'-(5-氧-4-丙基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺、

N-(2'-乙基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺、

2-氯-N-(2'-乙基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-6-氟苯甲酰胺、

N-(2'-乙基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺、

2,6-二氟-N-(2'-甲氧基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺、

2-氯-6-氟-N-(2'-甲氧基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺、

2-氟-N-(2'-甲氧基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-6-甲基苯甲酰胺、

4-乙基-N-(2'-甲氧基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺、

N-(2'-(二氟甲氧基)-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺、

N-(2'-氯-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺、

2,6-二氟-N-(2'-甲基-3'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺、

2-氯-6-氟-N-(2'-甲基-3'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺,以及

N-(2'-乙基-3'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺,

或其药学上可接受的盐。

3. 一种药物组合物,所述药物组合物包含一种或多种根据权利要求1所述的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

4. 一种药物组合物,所述药物组合物包含一种或多种根据权利要求2所述的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

5. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备在有需要的受试者中,治疗、预防、监控和/或减轻与钙释放激活的钙通道调节相关的疾病或失调、综合症或病症的药物中的应用,其中,所述治疗、预防、监控和/或减轻与钙释放激活的钙通道调节相关的疾病或失调、综合症或病症包括将治疗有效量的权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐给药至所述受试者。

6. 根据权利要求5所述的应用,其中,所述与钙释放激活的钙通道调节相关的疾病、失调、综合症或病症选自炎症性疾病、自身免疫性疾病、过敏性失调、器官移植、癌症和心血管失调组成的组。

7. 根据权利要求5所述的应用,其中,所述疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化症和牛皮癣。

8. 根据权利要求6所述的应用,其中,所述疾病是选自哮喘、慢性阻塞性肺失调或呼吸失调的过敏性失调。

9. 根据权利要求6所述的应用,其中,炎症性疾病选自类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、慢性阻塞性肺失调、炎症肠疾病、胰腺炎、外周神经病变、多发性硬化症以及癌症相关的炎症。

噤唑及异噤唑钙释放激活的钙调节剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2010 年 10 月 30 日和 2011 年 4 月 1 日递交的印度临时专利申请号 1215/KOL/2010 和 0473/KOL/2011 的优先权权益。其整个临时说明书通过引用并入在此。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于治疗、预防、监控 (management) 和 / 或减轻与钙释放激活的钙 (CRAC) 通道的调节相关的疾病、失调 (disorder)、综合症或病症 (condition) 的严重性的杂环化合物、其药学上可接受的盐以及药物组合物。本发明还涉及治疗、预防、监控和 / 或减轻与 CRAC 通道的调节相关的疾病、失调、综合症或病症的严重性的方法。本发明还涉及用于制备本发明的化合物的方法。

背景技术

[0004] 炎症是身体对感染、疼痛或损伤的应答 ; 其中, 应答于这些刺激中的任何刺激, 身体的免疫细胞被激活。炎症不仅在免疫细胞的许多疾病 (例如过敏、哮喘、关节炎、皮炎、多发性硬化、全身性红斑狼疮) 中起着关键的作用, 而且在器官移植、糖尿病、心血管疾病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、炎症和 / 或肠易激综合症 (Di Sabatino et. al., J. Immunol., 183, 3454-3462, 2009)、牛皮癣、癌症中也起着关键的作用。对病原体或损伤的初始炎症反应是必要和需要的以对抗感染或愈合伤口, 但持续性或持久性炎症可导致特征为产生如上所述的炎性细胞因子的任何慢性失调。

[0005] 炎症的特征是产生对不同疾病中发挥的作用负一定责任的不同的细胞因子, 例如 IL-2、IL-4、IL-10、IL-13、IL-17、IL-21、IL-23、IL-28、TNF- γ 、IFN- α 等。任何可调节这些细胞因子的产生的药物将有助于减轻疾病的症状并还可治愈该疾病。

[0006] 已表明 Ca^{+2} 信号对于在不同类型细胞中的多种细胞功能是必要的, 包括在免疫系统细胞中的分化、效应物功能和基因转录以及调节经过钙调磷酸酶和激活 T 细胞核因子 (NFAT) 的细胞因子信令转导通路。

[0007] 在免疫细胞中, 已表明持续的 Ca^{+2} 涌入对于完全和长久的激活钙调磷酸酶 -NFAT 通路是必需的, 对于细胞因子的产生是必要的。诸如 T 细胞抗原受体 (TCR)、B 细胞抗原受体 (BCR) 和 Fc 受体 (FcR) 等受体在肥大细胞、巨噬细胞和 NK 细胞上的啮合 (engagement) 引起酪氨酸磷酸化和激活磷脂酶 C- γ (PLC- γ)。PLC- γ 将磷脂酰肌醇 -3,4- 二磷酸酯 (PIP2) 水解为第二信使, 肌醇 -1,4,5- 三磷酸酯 (IP_3) 和二酰甘油 (DAG)。在内质网 (ER) 的膜中 IP_3 结合到 IP_3 受体 (IP_3R) 并诱导释放存储在细胞质中的 ER Ca^{+2} 。内质网中 Ca^{+2} 浓度降低诱导经过质膜 Ca^{+2} 通道的钙池操纵的钙进入 (SOCE)。经过高度 Ca^{+2} 选择性的 Ca^{+2} 释放 - 激活 Ca^{+2} (下文中, CRAC) 通道的 SOCE 构成在 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、肥大细胞和其他类型细胞中细胞内 Ca^{+2} 进入的主要通路 (Parekh and Putney, Physiol. Rev., 85, 757-810, 2005)。

[0008] CRAC 通道由两类蛋白质组成, 其中一类蛋白质的功能是在 ER- 基质相互作用分子 (STIM)-1 和 STIM-2 中检测 Ca^{+2} 含量, 而另一类蛋白质是成孔蛋白质 -Orai1、Orai2 和

Orai3。STIM 蛋白质是其 N- 末端朝向细胞腔并包含 EF- 手性 Ca^{+2} 结合特征序列的位于 ER 膜上的单跨膜蛋白质。从 ER 中的 Ca^{+2} 耗减导致 Ca^{+2} 从 STIM 中解离, 这导致促进 STIM 分子低聚化和迁移的构象变化以紧密对抗 ER- 质膜接合处。在接合处, STIM 低聚物与 Orai 蛋白质相互作用。在静止细胞中, Orai 通道横跨质膜分散, 并且在从存储池中耗减 Ca^{+2} 时, 它们聚集在 STIM 斑点 (punctae) 附近。最终细胞内 Ca^{+2} 浓度的增加激活钙调磷酸酶 -NFAT 通路。NFAT 激活包括诸如 IL-2 等细胞因子基因以及诸如 AP-1、NF κ B 和 Foxp3 等其他转录因子的几种基因的转录 (Fahmer et. al., Immuno. Rev., 231, 99-112, 2009)。

[0009] 文献中已有报道 CRAC 通道在诸如过敏、炎症肠道疾病、血栓形成和乳腺癌等不同疾病中的作用 (Parekh, Nat. Rev., 9, 399-410, 2010)。本领域内已报道 STIM1 和 Orai1 在体外肿瘤细胞的迁移和体内肿瘤的转移中是必需的。因此, 在肿瘤转移中钙池操纵的 Ca^{+2} 进入的参与使 STIM1 和 Orai1 蛋白质成为癌症治疗的潜在靶体 (Yang et. al., Cancer Cell, 15, 124-134, 2009)。关于癌症中 CRAC 通道的参与的其他可提供的文献是 Abeele et. al., Cancer Cell, 1, 169-179, 2002, Motiani et al., J. Biol. Chem., 285 ;25, 19173-19183, 2010。

[0010] 最近的文献报道了 STIM1 和 ORAI1 在小鼠体内胶原蛋白依赖性动脉血栓形成中的作用, 以及在保护不受胶原蛋白依赖性动脉血栓形成和脑梗塞侵袭中的缺陷 (Varga-Szabo et. al., J. Exp. Med., 205, 1583-1591, 2008 ;Braun et. al., Blood, 113, 2056-2063, 2009)。在血栓形成中 STIM1-Orai1 介导的 SOCE 的作用使得 Orai1 成为治疗血栓和相关病症的潜在靶体 (Gillo et. al., JBC, 285 ;31, 23629-23638, 2010)。

[0011] 因为已表明 Orai 孔通道蛋白质对于由在免疫细胞上抗原与细胞受体结合诱导的信号传输是必要的, 正如上文所述, 潜在的 Orai 相互作用药物将能够调节信令 (signaling), 从而影响炎症病症、癌症、过敏性失调、免疫失调、类风湿性关节炎、心血管疾病、血小板病、动脉和 / 或静脉血栓形成及相关联的或相关的病症中涉及的细胞因子的分泌, 这些疾病可得益于本文所述化合物的 CRAC 通道调节性质。

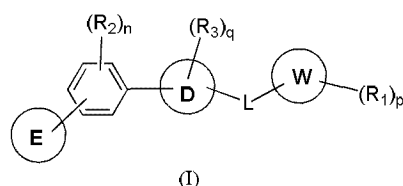
[0012] 本领域中已报道了几种化合物作为 CRAC 通道调节剂。例如, 专利申请公开 W02005009954、W02006081391、W02006083477、W02007089904、W02009017819、W02010039238、W02007087429、W02007087441 和 W02007087442 公开了用于调节 CRAC 通道的取代的联芳基化合物。

[0013] 专利申请公开 W02009076454、W02010027875、W02006081389、W02005009539、W02005009954、W02006034402、W02009035818、US20100152241、W02010025295、W02011034962 公开了用于调节 CRAC 通道的噻吩衍生物。

发明内容

[0014] 根据一个方面, 本发明提供式 (I) 化合物, 或其药学上可接受的盐:

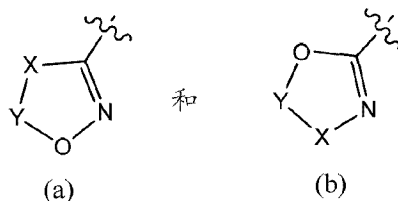
[0015]



[0016] 其中,

[0017] 环 E 是选自下述环的五元非芳族杂环,

[0018]



[0019] X, 每次出现时, 独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-CR_4R_5-$ 和 $-NR-$;

[0020] Y, 每次出现时, 独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-CR_4R_5-$;

[0021] R 选自烷基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)OR_6$ 和 $-C(O)R_6$;

[0022] 环 W 选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基;

[0023] R_1 , 每次出现时可相同或不同, 独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、 $-S(O)_nR_6$ 、 $-NR_6S(O)_2R_7$ 、 $-NR_6(CR_8R_9)NC(O)OR_6$ 、 $-NR_6(CR_8R_9)_nC(O)R_6$ 、 $-NR_6(CR_8R_9)_nC(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)(O)R_6$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-OC(O)R_6$ 和 $-OC(O)NR_6R_7$;

[0024] R_2 , 每次出现时可相同或不同, 独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基、环烷氧基、 $-C(O)OR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_6$ 、 $-NHS(O)_2R_7$ 和 $-NHC(O)R_6$;

[0025] R_3 , 每次出现时可相同或不同, 独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-NR_6R_7$ 、 $-NR_6S(O)_2R_7$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 和 $-C(O)OR_6$;

[0026] R_4 和 R_5 , 每次出现时可相同或不同, 独立地选自氢、卤素、 $-OR_{10}$ 、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、 $-(CR_8R_9)_nC(O)NR_6R_7$ 、 $-C(O)R_6$ 和 $-(CR_8R_9)_nC(O)OR_6$;

[0027] 前提是, 当 Y 中的 R_4 或 R_5 中任一个是 $-OR_{10}$, 则 R_{10} 不是氢; 或

[0028] R_4 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起可形成取代或未取代的三元至七元碳环或杂环; 或

[0029] 当 X 中的 R_4 和 R_5 中任一个和 Y 中的 R_4 和 R_5 中任一个连接到碳原子时, 它们结合在一起, 可形成四元至七元取代或未取代的杂环;

[0030] 前提是, X 和 Y 两者不同时为 $-C(O)-$;

[0031] 环 D 选自

[0032]



[0033] 其中 A^1 和 A^2 独立地选自 C 和 N;

[0034] L 是 $-C(O)NR_{11}-$ 或 $-NR_{11}C(O)-$;

[0035] G 选自 S、 NR_{12} 和 O;

[0036] R_{11} , 每次出现时, 独立地选自氢、烷基和芳基;

[0037] R_{12} 选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基；

[0038] R_{10} 选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基；

[0039] R_6 和 R_7 ，每次出现时可相同或不同，独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基；或 R_6 和 R_7 与它们所连接的氮原子一起可形成取代或未取代的三元至十四元杂环；

[0040] R_8 和 R_9 ，每次出现时可相同或不同，独立地选自氢、卤素、烷基和烷氧基；或 R_8 和 R_9 与它们所连接的碳原子一起可形成三元至六元环，其中，该环可以是碳环或杂环；

[0041] n 是 0 至 2 的整数，包括两个端点；

[0042] p 是 0 至 5 的整数，包括两个端点；

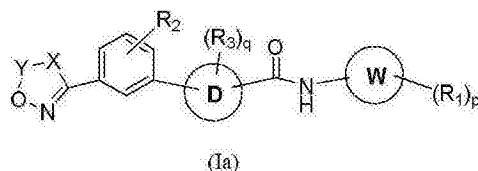
[0043] q 是 1 至 4 的整数，包括两个端点；以及

[0044] 其中烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基、环烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基，当它们出现时，可选地被一个或多个独立地选自以下取代基的取代基取代：羟基、卤素、氰基、硝基、氧代基 (oxo) ($=O$)、硫代基 (thio) ($=S$)、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、杂芳基、杂环、杂环基烷基、杂芳基烷基、 $-C(O)OR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-N(R^x)S(O)R^y$ 、 $-N(R^x)S(O)_2R^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-S(O)_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 和 $-S(O)_2R^x$ ；其中 R^x 、 R^y 和 R^z 每次出现时独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环、杂环基烷基环和杂芳基烷基。

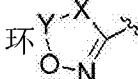
[0045] 本质上仅是示例性的以下实施方式并不意在限制本发明的范围。

[0046] 根据一个实施方式提供式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的盐；

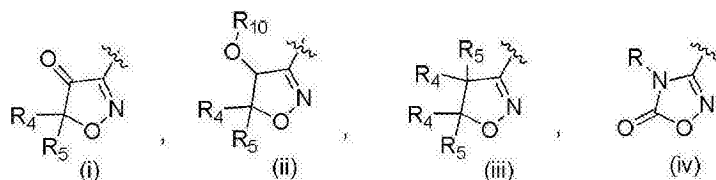
[0047]



[0048] 其中：

[0049] 环  选自式 (i) 至 (iv)，

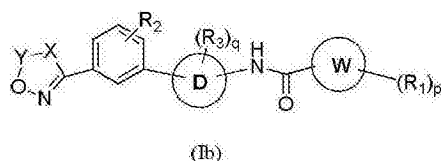
[0050]



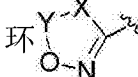
[0051] 环 W、环 D、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{10} 、‘p’和‘q’如本文上述限定。

[0052] 根据另一实施方式提供式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的盐；

[0053]



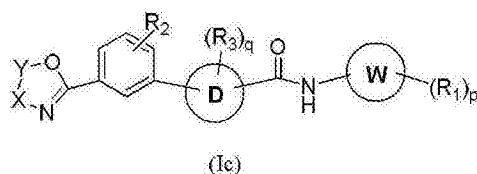
[0054] 其中：

[0055] 环  选自如式 (Ia) 中限定的式 (i) 至 (iv)，

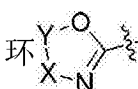
[0056] 环 W、环 D、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₁₀、‘p’ 和 ‘q’ 如本文上述限定。

[0057] 根据另一实施方式提供式 (Ic) 化合物或其药学上可接受的盐；

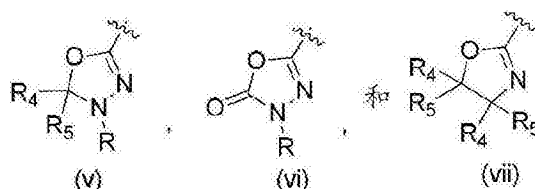
[0058]



[0059] 其中：

[0060] 环  选自式 (v) 至 (vii)，

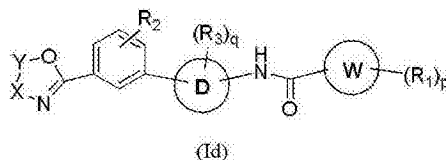
[0061]



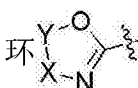
[0062] 环 W、环 D、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、‘p’ 和 ‘q’ 如本文上述限定。

[0063] 根据另一实施方式提供式 (Id) 化合物或其药学上可接受的盐；

[0064]



[0065] 其中：

[0066] 环  选自如式 (Ic) 中限定的式 (v) 至 (vii)，

[0067] 环 W、环 D、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、‘p’ 和 ‘q’ 如本文上述限定。

[0068] 应当理解，式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 和 (Id) 结构上包括所有从本文描述的化学结构可预期的 N-氧化物、互变异构体、立体异构体和药学上可接受的盐。

[0069] 根据子实施方式提供式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和 / 或 (Id) 化合物，其中环 D 为

[0070]



[0071] 其中 A¹ 和 A² 独立地选自 C 和 N；G 是 S 或 NR₁₂；‘q’ 是 1；R₃ 和 R₁₂ 如本文上述限定。

[0072] 根据一个子实施方式提供式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和 / 或 (Id) 的化合物，其中环 W 是芳基、杂芳基或环烷基。

[0073] 根据另一子实施方式提供式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和 / 或 (Id) 的化合物，其中 R₁ 是卤

素、羟基、烷基或烷氧基。

[0074] 根据另一实施方式提供式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和 / 或 (Id) 的化合物, 其中 R_2 是氢、卤素、羟基、烷基、烯基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷基、环烷氧基、 $-C(O)OR_6$ 、 $-NR_6R_7$ 或 $-C(O)R_6$; R_6 和 R_7 如本文上述限定。

[0075] 根据另一实施方式提供式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和 / 或 (Id) 的化合物, 其中 R_3 是氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(O)NR_6R_7$ 或 $-C(O)OR_6$; R_6 和 R_7 如本文上述限定。

[0076] 在另一方面, 本发明提供一种包含至少一种式 (I) 的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0077] 在本发明的又一方面, 提供式 (I) 化合物, 该式 (I) 化合物用于治疗、预防、监控和 / 或减轻与 CRAC 通道调节相关的疾病、失调、综合症或病症的严重性。

[0078] 在另一方面, 本发明提供式 (I) 化合物的药物组合物, 在需要该药物组合物的受试者中, 通过将一定量的一种或多种本文描述的化合物给药至上述受试者, 该药物组合物用于治疗、预防、监控和 / 或减轻与 CRAC 通道调节相关的疾病、失调、综合症或病症的严重性。

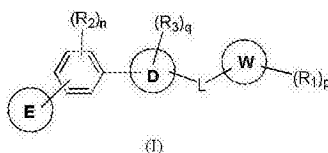
[0079] 在另一方面, 本发明提供一种通过给药有效量的式 (I) 化合物和 / 或药学上可接受的盐, 来调节离子通道例如 CRAC 通道活性的方法。

[0080] 在另一方面, 本发明提供一种通过调节经过钙调磷酸酶和 NFAT 细胞的细胞因子信令转导通路, 调节细胞因子例如 IL-2、IL-4、IL-10、IL-13、IL-17、IL-21、IL-23、IL-28、IFN- γ 和 TNF- α 等的分泌的方法。

[0081] 本发明的另一方面是用于制备本文描述的化合物的方法。

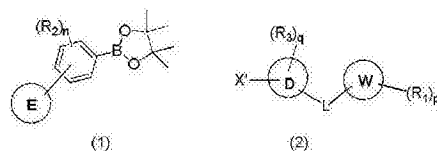
[0082] 根据另一实施方式, 提供一种用于制备式 (I) 化合物的方法:

[0083]



[0084] 所述方法包括在选自 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 、 Pd_2dba_3 、 $Pd(PPh_3)_4$ 或 $Pd(OAc)_2$, 或它们的混合物的催化剂; 选自 BINAP、咕吨膦 (xanthophos) 或三苯基膦, 或它们的混合物的配体以及碱存在下, 使式 (1) 化合物与式 (2) 化合物反应,

[0085]



[0086] 其中 X' 是卤素; 环 E、环 D、环 W、L、 R_1 、 R_2 、 R_3 、p、q 和 n 如本文上述限定。

具体实施方式

[0087] 定义和缩写词:

[0088] 除另有指出外, 在说明书和权利要求书中使用的下列术语具有下面给出的含义。

[0089] 为了解释说明书的目的, 将应用下列定义并且如适用, 使用的单数形式的术语也包括复数, 反之亦然。

[0090] 术语“卤素”或“卤代”意为氟、氯、溴或碘。

[0091] 除另有指出外,本申请中“氧代基(oxo)”意为C(=O)基。该氧代基可以是本发明化合物中环或链的一部分。

[0092] 术语“烷基”指烷烃衍生的烃基,其骨架中仅包括碳和氢原子,不包含不饱和键,具有1~6个碳原子,并通过单键连接到分子的其余部分,例如,甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等。除有相反描述或记载外,本文描述或请求保护的所有烷基都可以是直链或支链的,取代或未取代的。

[0093] 术语“亚烷基”指骨架中仅包括碳和氢原子的饱和二价烃基。具体地,“C₁-C₅亚烷基”意为具有1~6个碳原子的饱和二价烃基,例如亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂-CH₂-)、2,2-二甲基亚乙基、正亚丙基、2-甲基亚丙基等。除有相反描述或记载外,本文描述或请求保护的所有亚烷基可以是直链或支链的,取代或未取代的。

[0094] 术语“烯基”指包含2~10个碳原子并包括至少一个碳-碳双键的烃基。烯基的非限制性实例包括:乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯、2-丁烯等。除有相反描述或记载外,本文描述或请求保护的所有烯基可以是直链或支链的,取代或未取代的。

[0095] 术语“炔基”指包含2~10个碳原子并包括至少一个碳-碳三键的烃基。炔基的非限制性实例包括:乙炔基、丙炔基、丁炔基等。除有相反描述或记载外,本文描述或请求保护的所有炔基可以是直链或支链的,取代或未取代的。

[0096] 术语“烷氧基”指通过氧键连接的烷基。这类基团的非限制性实例是甲氧基、乙氧基、丙氧基等。除有相反描述或记载外,本文描述或请求保护的所有烷氧基可以是直链或支链的,取代或未取代的。

[0097] 术语“烯氧基”指通过氧键连接的烯基。这类基团的非限制性实例是乙烯氧基、烯丙氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基、异丁烯氧基、1-戊烯氧基、2-戊烯氧基、3-甲基-1-丁烯氧基、1-甲基-2-丁烯氧基、2,3-二甲基丁烯氧基、1-己烯氧基等。除有相反描述或记载外,本文描述或请求保护的所有烯氧基可以是直链或支链的,取代或未取代的。

[0098] 术语“炔基”指通过氧键连接的炔基。这类基团的非限制性实例是乙炔氧基、丙炔氧基、1-丁炔氧基、2-丁炔氧基、1-戊炔氧基、2-戊炔氧基、3-甲基-1-丁炔氧基、1-己炔氧基、2-己炔氧基等。

[0099] 术语“环烷基”指具有3~12个碳原子的非芳族单环或多环体系,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。多环环烷基的实例包括但不限于全氢化萘基(perhydronaphthyl)、金刚烷基和降冰片基、桥连环基或螺双环基,例如螺(4,4)壬-2-基等。除有相反描述或记载外,本文描述或请求保护的所有环烷基可以是取代或未取代的。

[0100] 术语“环烷氧基”是指通过氧键连接的本文中限定的环烷基。这类基团的非限制性实例是环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。除有相反描述或记载外,本文描述或请求保护的所有烷氧基可以是直链或支链的,取代或未取代的。

[0101] 术语“环烯基”指具有3~12个碳原子并包括至少一个碳-碳双键的非芳族单环或多环体系,例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基等。除有相反描述或记载外,本文描述或请求保护的所有环烯基可以是取代或未取代的。

[0102] 术语“环烷基烷基”指直接键合到如上限定的烷基的如上限定的环烷基,例如,环

丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环己基乙基等。除有相反描述或记载外，本文描述或请求保护的所有环烷基烷基可以是取代或未取代的。

[0103] 术语“卤代烷基”指被一个或多个如上限定的卤原子取代的如上限定的烷基。优选该卤代烷基可以是单卤代烷基、二卤代烷基或包括全卤代烷基的多卤代烷基。单卤代烷基可具有一个碘、溴、氯或氟原子。二卤代烷基和多卤代烷基可用两个或多个相同的卤原子或不同卤原子的组合取代。优选多卤代烷基用多达 12 个卤素原子取代。卤代烷基的非限制性实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基、二氯丙基等。全卤代烷基指全部氢原子都被卤原子取代的烷基。

[0104] 术语“卤代烷氧基”指通过氧键连接的本文中限定的卤代烷基。这类基团的非限制性实例是单卤代烷氧基、二卤代烷氧基或包括全卤代烷氧基的多卤代烷氧基。除有相反描述或记载外，本文描述或请求保护的所有卤代烷氧基可以是直链或支链的，取代或未取代的。

[0105] 术语“羟烷基”指被一个或多个羟基取代的如上限定的烷基。优选所述羟烷基是单羟烷基或二羟烷基。羟烷基的非限制性实例包括 2-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基等。

[0106] 术语“芳基”指具有 6~14 个碳原子芳族基团，包括单环、双环和三环的芳族体系，例如苯基、萘基、四氢萘基、茚满基和联苯等。除有相反描述或记载外，本文描述或请求保护的所有芳基可以是取代或未取代的。

[0107] 术语“芳烷基”指直接键合到如上限定的烷基的如上限定的芳基，例如， $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ 。除有相反描述或记载外，本文描述或请求保护的所有芳烷基可以是取代或未取代的。

[0108] “碳环”(carbocyclic ring 或 carbocycle) 在本文中指包含碳原子的三元至十元饱和或不饱和的单环、稠合双环、螺环或桥连多环，其可选地被取代，例如，碳环包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙烯、环己酮、芳基、萘基、金刚烷基等。除有相反描述或记载外，本文描述或请求保护的所有碳环基团或环可以是芳族或非芳族的。

[0109] 术语“杂环”或“杂环基环”或“杂环基”，除另有指出外，指由碳原子和独立地选自 N、O 或 S 的一个或多个杂原子组成的取代或未取代的三元至十五元非芳族环。该杂环可以是单环、二环或三环体系，其可包括稠合的、桥连的或螺环体系，并且该杂环中的氮、碳、氧或硫原子可可选地被氧化成各种氧化态。此外，氮原子可可选地被季铵化，所述杂环或杂环基可可选地包含一个或多个烯键，并且所述杂环或杂环基中的一个或两个碳原子可插入有 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{烷基})-$ 或 $-\text{C}(=\text{N}-\text{环烷基})-$ 等。杂环的非限制性实例包括吡啶基、氮杂环丁烷基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并吡喃基、苯并二氢吡喃基、二氧戊环基、二噁磷脂基(dioxaphospholanyl)、十氢异喹啉基、茚满基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、异苯并二氢吡喃基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代吡啶基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、全氢吡啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、哌啶基、吩噻嗪基、苯氧基噻唑基、奎宁环基、四氢异喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑基、噻唑烷基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷等。该杂环可在使产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接到主体结构。除有相反描述或记载外，本文描述或请求保护的所有杂环基可以是取代或未取代的。

[0110] 术语“杂芳基”，除另有指出外，指具有独立地选自 N、O 或 S 的一个或多个杂原子的取代或未取代的五元至十四元芳族杂环。所述杂芳基可以是单环、双环或三环体系。杂芳基环可在使产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接到主体结构。杂芳基环的非限制性实例包括噁唑基、异噁唑基、咪唑基、呋喃基、吡咯基、异吡咯基、吡咯基、三唑基、三嗪基、四唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、邻二氮杂萘基 (naphthyridinyl)、萘啶基、蝶啶基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噻二唑基、中氮茛基、吡啶基、吩嗪基、酞嗪基等。除有相反描述或记载外，本文描述或请求保护的所有杂芳基可以是取代或未取代的。

[0111] 术语“杂环基烷基”指直接键合到烷基的杂环基。所述杂环基烷基可在该烷基中致使产生稳定结构的任何碳原子处连接到主体结构。除有相反描述或记载外，本文描述或请求保护的所有杂环基烷基可以是取代或未取代的。

[0112] 术语“杂芳基烷基”指直接键合到烷基的杂芳基环基。所述杂芳基烷基可在该烷基中致使产生稳定结构的任何碳原子处连接到主体结构。除有相反描述或记载外，本文描述或请求保护的所有杂芳基烷基可以是取代或未取代的。

[0113] 除另有指出外，本文中使用的术语“取代的”指具有连接到基团或部分的结构骨架的一个或多个取代基的基团或部分。这些取代基包括但不限于羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代基 (= O)、硫代基 (= S)、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、环烯基、氨基、杂芳基、杂环、杂环基烷基、杂芳基烷基、 $-C(O)OR^x$ 、 $-C(O)R^x$ 、 $-C(S)R^x$ 、 $-C(O)NR^yR^z$ 、 $-NR^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-N(R^x)S(O)R^y$ 、 $-N(R^x)S(O)_2R^y$ 、 $-NR^xR^y$ 、 $-NR^xC(O)R^y$ 、 $-NR^xC(S)R^y$ 、 $-NR^xC(S)NR^yR^z$ 、 $-S(O)_2NR^xR^y$ 、 $-OR^x$ 、 $-OC(O)R^x$ 、 $-OC(O)NR^xR^y$ 、 $-R^xC(O)OR^y$ 、 $-R^xC(O)NR^yR^z$ 、 $-R^xC(O)R^y$ 、 $-SR^x$ 和 $-S(O)_2R^x$ ；其中每次出现时， R^x 、 R^y 和 R^z 独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、环烯基、杂芳基、杂环、杂环基烷基环和杂芳基烷基。

[0114] 措词“可可选地被取代”指可被取代或可不被取代的部分或基团。例如，“可可选地被取代的芳基”意为可被取代或可不被取代的芳基并且该描述包括被取代和未被取代的芳基。

[0115] “立体异构体”指具有通过相同的键键合的相同的原子但不能互换的不同的三维取向的化合物。本发明考虑了各种立体异构体及其混合物并且包括对映异构体和非对映异构体。本发明还包括具有双键或具有取代的环烷基环体系的化合物中的几何异构体“E”或“Z”，或顺式或反式构型。

[0116] “互变异构体”指从该化合物的一个原子到该化合物的另一个原子进行快速质子转移的化合物。本文描述的某些化合物可能以具有不同的氢连接点的互变异构体存在。单个互变异构体及其混合物都涵盖在式 (I) 化合物中。

[0117] 术语状态 (state)、疾病、失调、病症或综合症的“治疗” (treating 或 treatment) 包括：(a) 在可能患有或易患有上述状态、疾病、失调、病症或综合症但还没有体验到或显现出该状态、疾病、失调、病症或综合症的临床或亚临床症状的受试者中预防或延缓该状态、疾病、失调、病症或综合症的临床症状的出现的发展；(b) 抑制上述状态、疾病、失调、病症或综合症，即，阻止或减缓疾病或其至少一种临床或亚临床症状的发展；(c) 减轻疾病、失调或病症或其至少一种临床或亚临床症状的严重性；和/或 (d) 缓解疾病，即使状态、失调

或病症或其至少一种临床或亚临床症状消退。

[0118] 术语“调节”(modulate, modulating 或 modulation) 指通过堵塞或抑制钙释放激活的钙 (CRAC) 通道的示例, 减少或抑制特定活性、功能或分子的量、质量或效果。无论是部分或完全抑制, 任何这样的调节有时在本文中称为“堵塞”并且相应的化合物称为“堵塞剂”。例如, 将本发明化合物用作 CRAC 通道的调节剂。

[0119] 术语“受试者”包括哺乳动物, 优选人和诸如家畜等其他动物; 例如包括猫和狗的家庭宠物。

[0120] “治疗有效量”指当给药至需要的受试者时, 化合物的量足以产生希望的效果。“治疗有效量”根据化合物、疾病及其严重性、将被治疗的受试者的年龄、体重、身体状况和应答性而变。

[0121] 药学上可接受的盐:

[0122] 本发明的化合物可形成盐。在化合物有足够的碱性或酸性以形成稳定的无毒的酸盐或碱盐的情况下, 作为药学上可接受的盐给药化合物可能是适当的。药学上可接受的盐的非限制性实例是通过加入形成生理上可接受的阴离子的酸形成的有机酸添加盐, 例如, 甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐、甲酸盐、富马酸盐、丙酸盐、乙醇酸盐、乳酸盐、丙酮酸盐、草酸盐、马来酸盐以及水杨酸盐。也可形成合适的无机盐, 包括硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、氢溴酸盐和磷酸。

[0123] 药学上可接受的盐可使用本领域内熟知的标准方法得到, 例如, 通过使诸如胺等足够碱性的化合物与提供生理上可接受的阴离子的合适的酸反应。也可制成碱金属 (例如钠、钾或锂) 或碱土金属 (例如钙) 的羧酸盐。

[0124] 相对于由式 (I) 描述的所有化合物, 本发明延伸至立体异构形式及其混合物。可通过本领域内已知的方法将本发明不同的立体异构体形式彼此分离, 或通过立体选择性合成或不对称合成得到给定的异构体。也可预料本文描述的化合物的互变异构形式及混合物。

[0125] 除另有指出外, 本申请中的“保护基”指在特定反应条件下用于保护否则不稳定的基团, 例如氨基和羧基等的基团。各种保护基以及保护和去保护的方法是本领域内普通技术人员通常已知的。在这方面作为参考并入本文的是 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York。在本发明中, 优选的氨基保护基是叔丁氧基羰基、苄氧羰基、乙酰基等; 而优选的羧基保护基是酯、酰胺等。

[0126] 药物组合物:

[0127] 本发明涉及包含式 (I) 化合物的药物组合物。具体地, 所述药物组合物包含治疗有效量的至少一种式 (I) 的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂 (例如载体 (carrier) 或稀释剂)。优选地, 所述药物组合物以当给药至受试者时足以调节钙释放激活的钙 (CRAC) 通道以治疗 CRAC 通道介导的疾病, 例如炎症性疾病、自身免疫性疾病、过敏性失调、器官移植、癌症和心血管失调的量包含本文描述的化合物。

[0128] 本发明的化合物可与药学上可接受的赋形剂 (例如载体或稀释剂) 结合, 或用载体稀释, 或封入可以是胶囊、小袋 (sachet)、纸或其他容器的形式的载体内。药学上可接受的赋形剂包括本身不诱导产生对接受组合物的个体有害的抗体, 并且可没有不适当的毒性

给药的药剂。

[0129] 合适载体的实例包括但不限于水、盐溶液、醇、聚乙二醇、多羟基乙氧基化蓖麻油、花生油、橄榄油、明胶、乳糖、白土、蔗糖、糊精、碳酸镁、糖、环糊精、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯树胶、硬脂酸或纤维素的低级烷基醚、水杨酸 (salicylic acid)、脂肪酸、脂肪酸胺、脂肪酸单甘油酯和脂肪酸二甘油酯、季戊四醇脂肪酸酯、聚氧乙烯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

[0130] 上述药物组合物还可包含一种或多种药学上可接受的辅助剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、甜味剂、矫味剂、着色剂,或任何上述物质的组合。可通过应用本领域内已知方法配制本发明的药物组合物以在给药至受试者后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0131] 可通过本领域内已知的常规技术制备本文描述的药物组合物。例如,将活性化合物与载体混合,或用载体稀释,或封入可以是安瓿、胶囊、小袋、纸或其他容器的形式的载体内。当载体用作稀释剂时,它可以是作为活性化合物的运载剂 (vehicle)、赋形剂或介质的固体材料、半固体材料或液体材料。活性化合物可被吸附在颗粒状固体容器上,例如,在小袋子中。

[0132] 上述药物组合物可以常规形式给药,例如,胶囊、片剂、气雾剂、溶液、悬浮液或局部应用的产品。

[0133] 给药途径可以是有效地将本发明的活性化合物传递至适当或需要的作用部位的任何途径。合适的给药途径包括但不限于口、鼻、肺、口腔、皮下、皮内、经皮、肠胃外、直肠、补给 (depot)、皮下、静脉内、尿道内、肌内、鼻内、眼用 (例如眼用溶液) 或局部 (例如外用软膏)。

[0134] 固体口服制剂包括但不限于片剂、胶囊 (软明胶或硬明胶)、糖衣丸 (包含粉末或小丸形式的活性成分)、药片 (troche) 和锭剂。具有滑石和 / 或碳水化合物载体或粘合剂等片的片剂、糖衣丸或胶囊特别适合于口服应用。液体制剂包括但不限于糖浆剂、乳剂、软明胶和无菌可注射液体,例如水性或非水性液体悬浮液或溶液。对于肠胃外应用,特别合适的是可注射溶液或悬浮液制剂。

[0135] 液体制剂包括但不限于糖浆剂、乳剂、悬浮液、溶液、软明胶和无菌可注射液体,例如水性或非水性液体悬浮液或溶液。

[0136] 对于肠胃外应用,特别合适的是可注射溶液或悬浮液,优选具有溶解于多羟基化蓖麻油中的活性化合物的水性溶液。

[0137] 药物剂型优选为单位剂量形式。在这样的形式中,将剂型再分成包含适量活性成分的单位剂量。单位剂量形式可以是成套的剂型,套装中包含离散量的剂型,例如在小瓶或安瓿中的成套的片剂、胶囊剂和粉末。另外,单位剂量形式本身可以是胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂,或者它可以是成套形式的适当数量的这些形式中任意形式。

[0138] 对于给药至人类患者,本发明化合物的每日总剂量当然取决于给药方式。例如,口服给药比静脉内给药 (直接进入血液) 可能需要更高的每日总剂量。根据活性成分的效力或给药方式,单位剂量剂型中活性成分的量可以变化或调整为 0.1mg ~ 10000mg,更通常为 1.0mg ~ 1000mg,并且最通常为 10mg 至 500mg。

[0139] 相关领域内技术人员可以确定本文描述的用于治疗疾病失调、综合症和病症的合

适剂量的化合物。治疗剂量一般通过基于来自动物研究的初步证据在人类中的剂量范围研究而确定。剂量必须足以产生希望的治疗益处,而不会对患者造成不想要的副作用。例如,CRAC 通道调节剂的日剂量可在约 0.1mg/kg ~ 约 30.0mg/kg 范围内。本领域技术人员也可很好地使用和调整给药方式、剂量形式、合适的药物赋形剂、稀释剂或载体。设想的所有变化和修改都在本发明范围内。

[0140] 治疗方法

[0141] 在另一实施方式中,本发明涉及通过给药有效量的本发明化合物治疗或预防炎症性疾病。

[0142] 炎症是对感染和损伤或接触过易致使炎症的某些物质的正常的宿主应答。炎症开始于消除侵入的病原体和毒素的免疫过程以修复受损组织。因此,这些应答是非常有序和受控制的。然而,过多或不适当的炎症促成一系列急性和慢性人类疾病并且其特征是产生炎症细胞因子、花生四烯酸衍生的类二十烷酸(前列腺素、血栓烷、白细胞三烯和其他氧化衍生物)、其他炎性剂(例如,活性氧粒子)和粘附分子。如本文使用,术语“炎症病症”限定为特征是涉及导致炎症的炎性通路的疾病或失调或异常,并且其可能由正常免疫应答的调节障碍导致或触发。

[0143] 本发明化合物用于治疗包括但不限于许多体系统疾病的炎症病症,例如(肌与骨骼)关节炎、肌炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风、痛风性关节炎、急性假痛风、瑞特综合症、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、皮炎;(肺)胸膜炎、肺纤维化或结节、限制性肺疾病、慢性阻塞性肺失调(COPD)、急性呼吸窘迫综合症(ARDS);(心血管)主动脉瓣狭窄、再狭窄、心律失常、冠状动脉炎、心肌炎、心包炎、雷诺氏现象(Raynaud's phenomenon)、系统性血管炎、血管生成、动脉粥样硬化、缺血性心脏疾病、血栓形成、心肌梗死;(胃与肠)运动功能障碍、吞咽困难、炎性肠疾病、胰腺炎;(泌尿生殖)间质性膀胱炎、肾小管性酸中毒、尿脓毒症;(皮肤)紫癜、血管炎硬皮病、湿疹、牛皮癣;(神经系统)中枢神经系统失调、脑神经和外周神经病变、外周神经病变、神经根病、伴随感觉和运动亏损的脊髓或马尾神经受压、多发性硬化症(MS);(精神)认知功能障碍、阿尔茨海默氏病;(肿瘤)淋巴瘤、与癌症相关的炎症;(眼科)虹膜睫状体炎、干燥性角结膜炎、眼色素层炎;(血液)慢性贫血、血小板减少症;(肾脏)淀粉样变性的肾、肾小球性肾炎、肾衰竭以及其他疾病,例如肺结核、麻风病、肉样瘤病、梅毒、干燥综合症、膀胱炎、纤维肌痛、纤维化、感染性休克、内毒素性休克、手术并发症、全身性红斑狼疮(SLE)、移植相关的动脉病、移植物抗宿主反应、异体移植排斥反应、慢性移植排斥反应。

[0144] 炎性肠疾病还包括克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、未定型结肠炎、坏死性小肠结肠炎以及感染性结肠炎。

[0145] “过敏性失调”限定为由导致免疫系统过敏性失调的遗传和环境因素的组合造成的疾病/失调。过敏性疾病的特征是导致极度炎性应答的过量免疫球蛋白 E(IgE) 产生、肥大细胞脱粒、组织嗜酸性粒细胞增多和粘液分泌过多。这些应答也发生在感染多细胞寄生虫期间,并且通过 T 辅助(Th)2 细胞链接到特征组细胞因子(a characteristic set of cytokines)的产生。例如哮喘是肺的慢性炎症病症,其特征是肺对感染、过敏原、环境刺激物形式的刺激过度应答。食品、昆虫叮咬以及对例如阿司匹林的药物和诸如青霉素等抗生素的反应也可导致过敏性反应。食物过敏的症状包括腹痛、胃胀、呕吐、腹泻、皮肤瘙痒以及

荨麻疹期间的皮肤肿胀。食物过敏很少引起呼吸性（哮喘性）反应或鼻炎。昆虫叮咬、抗生素和某些药物产生也称为过敏性反应的全身性过敏性应答。在过敏性失调中围绕 CRAC 的主要治疗兴趣源于其在淋巴细胞和肥大细胞中的作用，CRAC 激活是淋巴细胞激活的必要条件。

[0146] 本发明化合物用于治疗包括但不限于下列疾病的过敏性失调：特应性皮炎、特应性湿疹、花粉热、哮喘、荨麻疹（包括慢性先天性荨麻疹）、春季结膜炎、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎（季节性和常年性）、鼻窦炎、中耳炎、过敏性支气管炎、过敏性咳嗽、过敏性支气管肺曲菌病、过敏性反应、药物反应、食物过敏和对叮咬昆虫的毒液的反应。

[0147] 在又一实施方式中，本发明涉及通过给药有效量的本发明化合物治疗或预防“免疫失调”。

[0148] 本发明化合物可用于治疗患有免疫失调的受试者。如本文使用，术语“免疫失调”和类似术语意为包括自身免疫性疾病的由免疫系统作为整体或其任何组成部分的功能障碍或机能失常引起的疾病、失调或病症。这些失调可以是先天性或后天性的并且特征在于免疫系统的组成部分受到影响或免疫系统或其组成部分变得过于活跃。免疫失调包括在具有免疫组成部分的动物（包括人类）中观察到那些疾病、失调或病症以及基本上或完全是由于免疫系统介导的机制产生的那些。此外，其他免疫系统介导的疾病，例如移植物抗宿主病和过敏性失调，将包括在本文免疫失调的限定中。因为许多免疫失调由炎症引起或导致炎症，所以被认为是免疫失调的失调和炎性失调之间有一些重叠。为了本发明的目的，在该重叠的失调的情况下，可认为是免疫失调或炎性失调。自身免疫性失调是当免疫系统错误地攻击并破坏其自身的体细胞、组织和 / 或器官时发生的病症。这可能导致临时或永久性破坏一种或多种类型的身体组织、器官的异常生长、器官功能改变等。例如，在 1 型糖尿病中破坏产生胰腺细胞的胰岛素。不同的自身免疫性失调在动物中可针对不同的组织、器官或系统而一些自身免疫性疾病在不同的动物中针对不同的组织、器官或系统。例如，自身免疫反应针对溃疡性结肠炎中的胃肠道和多发性硬化症中的神经系统，而在全身性红斑狼疮（狼疮）中，受影响的组织和器官可能在患有相同疾病的个体中有所不同。例如，一个患有狼疮的人可能皮肤和关节受影响，而另一个可能肾、皮肤和肺受影响。

[0149] 可使用本发明化合物和方法改善的特定自身免疫性失调包括但不限于皮肤的自身免疫性失调（例如，牛皮癣、疱疹样皮炎、寻常型天疱疮和白癜风），胃肠道系统的自身免疫性失调（例如，克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、原发性胆汁性肝硬化和自身免疫性肝炎），内分泌腺的自身免疫性事失调（例如，1 型糖尿病或免疫介导的糖尿病、格雷夫氏疾病（Grave's disease）、桥本氏甲状腺炎，自身免疫性卵巢炎和睾丸炎和肾上腺的自身免疫性失调），多种器官的自身免疫性失调（包括结缔组织、肌与骨骼系统疾病）（例如，类风湿关节炎、全身性红斑狼疮、硬皮病、多发性肌炎、皮肌炎、诸如强直性脊柱炎的脊柱关节炎和干燥综合症），神经系统的自身免疫性失调（例如，多发性硬化症、重症肌无力、诸如吉兰-巴雷等的自身免疫性神经病变和自身免疫性眼色素层炎），血液的自身免疫性疾病（例如，自身免疫性溶血性贫血、嗜性贫血和自身免疫性血小板减少症）和血管的自身免疫性疾病（例如，颞动脉炎、抗磷脂综合症、诸如眶坏死性肉芽肿病等血管炎和白塞氏病）。

[0150] 本文的“治疗免疫失调”指将本发明的化合物或组合物单独或与其他试剂组合给药至具有免疫失调、这类疾病的迹象或症状，或具有促使这类疾病的危险因素的受试者，目

的是治愈、缓解、改变、影响或预防这类失调或这类疾病的迹象或症状，或促使该疾病的素因。

[0151] 在另一实施方式中，本发明涉及通过给药有效量的本发明化合物治疗或预防癌症。

[0152] 本领域内已有报道 STIM1 和 Orai1 在体外肿瘤细胞的迁移和体内肿瘤的转移中是必需的。因此，在肿瘤转移中钙池操纵的 Ca^{+2} 进入的参与使 STIM1 和 Orai1 蛋白质成为癌症治疗的潜在靶体 (Yang et. al., Cancer Cell, 15, 124-134, 2009)。关于癌症中 CRAC 通道的参与的其他可提供的文献是 Abeele et. al., Cancer Cell, 1, 169-179, 2002, Motiani et al., J. Biol. Chem., 285 ;25, 19173-19183, 2010。

[0153] 本发明化合物可用于治疗包括但不限于下列疾病的癌症和 / 或其转移：乳腺癌、肺癌、胰腺癌、卵巢癌、结肠癌、颈瘤、肾癌、膀胱癌、甲状腺癌、血癌、皮肤癌等。在又一实施方式中，本发明涉及通过给药有效量的本发明化合物治疗或预防过敏性疾病。

[0154] 在又一实施方式中，本发明涉及通过给药有效量的本发明化合物治疗或预防心血管疾病或失调。

[0155] 本发明化合物可用于治疗患有心血管失调的受试者。“心血管失调”指心脏和血管的结构和功能异常，由包括但不限于下列疾病的疾病组成：动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、心律失常、心力衰竭、高血压、主动脉及其分支的疾病、外周血管系统失调、动脉瘤、心内膜炎、心包炎、心脏瓣膜病。这可以是先天或后天的。所有这些疾病的主要病理特征之一是动脉堵塞和硬化，阻碍血液流向心脏。根据那些血管堵塞有斑块影响有所不同。携载富氧的血液的动脉如果堵塞，导致冠状动脉疾病、胸痛或心脏病发作。如果到达大脑的动脉受到影响，导致短暂性脑缺血发作或中风。如果手臂或腿的血管受到影响，导致外周血管疾病。因为许多心血管疾病也可能与血小板病相关或由血小板病引起，所以被认为是心血管疾病标题下的失调和血小板病之间有一些重叠。为了本发明的目的，在该重叠的失调的情况下，可认为是心血管疾病或血小板病。

[0156] STIM1 位于内质网 (ER) 上并且起钙传感器的作用。Orai1 是位于质膜上的钙通道的成孔子单元，内质网中钙的耗减由 STIM1 感应并且钙通过 Orai1 进入以填充内质网。该填补钙的通路称为钙池操纵的钙进入 (SOCE)，其在钙稳态、细胞功能障碍中起着重要的作用，并且在心血管疾病中具有显著的重要性。在心肌细胞中，钙不仅参与兴奋收缩偶联，而且也起到促进心脏肥大的信令分子的作用。肥大的心脏对心律异常敏感并具有受损的松弛。血管平滑肌细胞 (VSMC) 负责维持血管紧张性。通常显现为表型变化的 VSMC 失调包括在诸如动脉粥样硬化、高血压和再狭窄等主要血管疾病的发病机理中。还发现 SOCE 在代谢综合症 (MetS) 猪冠状动脉平滑肌细胞中增加。本发明化合物可用于治疗新内膜增生、闭塞性血管疾病、代谢综合症 (其是包括冠状动脉疾病、中风和 2 型糖尿病的内科疾病的组合)、腹主动脉瘤、心绞痛、短暂性脑缺血发作、中风、包括炎症、补体激活、纤维蛋白溶解、血管生成的外周动脉闭塞性疾病，和 / 或与 FXII 诱导激肽形成相关的疾病，例如遗传性血管性水肿、肺细菌感染、锥虫感染、低血压休克、胰腺炎、美洲锥虫病、血小板减少症或关节痛风、心肌梗死、导致高血压的门静脉血栓形成、肺动脉高压、深静脉血栓形成、颈静脉血栓形成、全身性败血症、肺栓塞和视神经乳头水肿、巴德 - 吉亚利综合症 (Budd-Chiari syndrome)、培基特 - 施罗特二氏综合症 (Paget-Schroetter disease)、脑静脉窦血栓形成缺血性心肌病、

肥厚性心肌病、致心律失常性右心室心肌病、变异型心绞痛、心绞痛、慢性静脉功能不全、急性冠状动脉综合症、心内膜炎、概念失用症、肺动脉瓣狭窄、血栓性静脉炎、室性心动过速、颤动脉炎、心动过速、阵发性房颤、持续性房颤、永久性房颤、呼吸性窦性心律不齐、颈动脉剥离、脑血管疾病包括出血性中风和缺血性中风（其中血栓炎性级联导致梗塞生长）、心脏扩大症、心内膜炎、心包炎、心包积液。心脏瓣膜病、血管疾病或血管炎症是引发血栓形成的动脉粥样硬化斑块破裂的结果。血小板活化在导致心肌梗死和缺血性中风的血管炎症中起重要作用，本发明化合物将预防血小板活化和斑块形成并且也将用于治疗所有外周血管疾病（PVD）、肺血栓栓塞症和静脉血栓形成。

[0157] 本文的“治疗心血管失调”指将本发明的化合物或组合物单独或与其他试剂组合给药至具有心血管失调、这类疾病的迹象或症状，或具有促使这类疾病的危险因素的受试者，目的是治愈、缓解、改变、影响或预防这类失调或这类疾病的迹象或症状，或促使该疾病的素因。

[0158] 在又一实施方式中，本发明涉及通过给药有效量的本发明化合物治疗或预防“血小板病”。

[0159] 血小板病：本发明化合物可用于治疗患有血小板病的受试者。血小板病是血小板或其功能异常。它可以是先天或后天的。它可能导致血栓形成或出血倾向，或可能是诸如骨髓发育不良等更广泛的失调的一部分。血小板病包括由血小板或凝血系统的功能障碍引起的这种血管失调或由这些血小板病导致的部分或完全限制血液流至不同器官或系统引起的疾病或并发症。因此血小板病将包括但不限于：由于浅静脉血栓形成的疾病、由于深静脉血栓形成的疾病、由于动脉血栓形成的疾病、外周血管疾病、血栓形成倾向、血栓性静脉炎、栓塞、血栓栓塞；缺血性心脑血管疾病包括但不限于心肌缺血、心绞痛；缺血性脑血管疾病包括但不限于中风、短暂性脑缺血发作、脑静脉窦血栓形成（CVST）和由血小板病引起的并发症。除此之外，与静脉或动脉血栓形成相关的失调可以是炎症、补体激活、纤维蛋白溶解、血管生成和/或与FXII诱导激肽形成相关的疾病，例如遗传性血管性水肿、肺细菌感染、锥虫感染、低血压休克、胰腺炎、美洲锥虫病、血小板减少症或关节痛风。

[0160] 正常情况下，当内皮细胞衬里血管破裂时，血小板与血管性血友病因子（vWF）通过膜糖蛋白1b复合物相互作用以帮助密封破裂。糖蛋白IIb/IIIa复合物吸引组合形成聚集体的其他血小板。血小板包含颗粒中破碎以释放纤维蛋白原、vWF、血小板衍生的生长因子腺苷5'-二磷酸（ADP）、钙和5-羟色胺（5-HT）-血清素。所有这些都有助于促使形成止血塞（一期止血）。激活的血小板还由花生四烯酸合成血栓烷A₂，以及在血小板膜双分子层的外层（outer leaflet）上提供带负电荷的磷脂。该负电荷表面为凝血系统的酶和辅助因子提供结合位点。因此，总效果是刺激凝血系统以形成血块（二期止血）。

[0161] 因此在血管损伤的情况下生理血小板激活和血栓形成是止血必需的，但在病态下，由于同一过程在患病血管中触发不充分，这可能导致血管闭塞，从而导致重要器官的血栓形成、血栓栓塞或组织缺血。血小板激活的首要步骤是激动剂诱导的细胞内Ca²⁺浓度升高。这一方面通过从细胞内储存池中释放Ca²⁺和另一方面通过从细胞外空间涌入Ca²⁺而发生。在血小板中，主要的Ca²⁺涌入途径是通过由存储池耗减诱导的钙池操纵的Ca²⁺进入（SOCE）。STIM1是内质网（ER）膜中Ca²⁺的传感器，而Orai1是质膜中主要的钙池操纵Ca²⁺通道（SOC），其在血小板SOCE中起关键作用。

[0162] 本文的“治疗血小板病”指将本发明的化合物或组合物单独或与其他试剂组合给药至具有血小板病、这类疾病的迹象或症状,或具有促使这类疾病的危险因素的受试者,目的是治愈、缓解、改变、影响或预防这类失调或迹象或症状,或促使该疾病的素因。

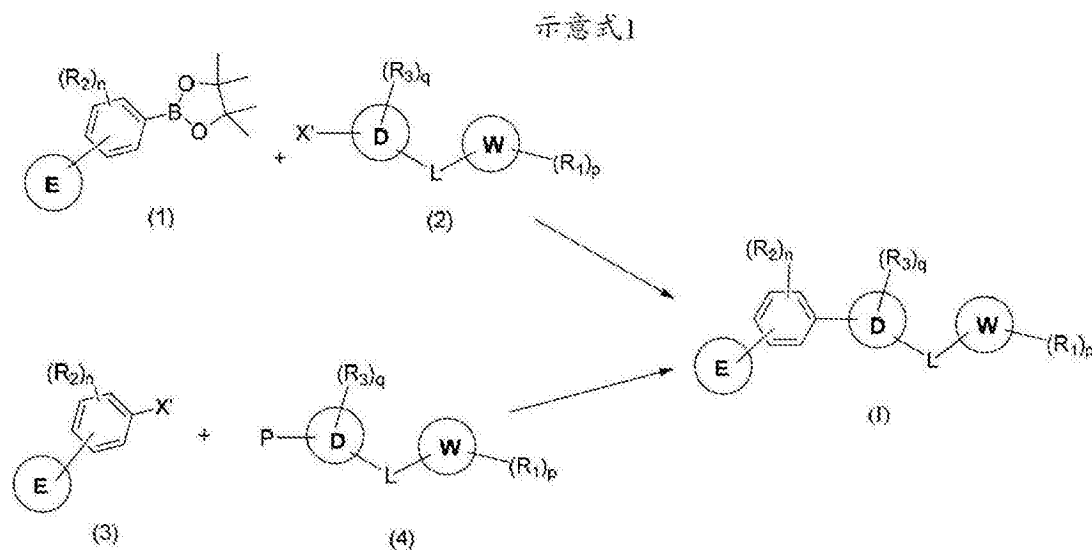
[0163] 制备的通用方法

[0164] 包括通式 (I) 化合物和具体实施例的化合物的本发明化合物通过合成示意式 1 ~ 5 中示出的反应顺序制备,其中环 E、环 W、环 D、L、 R_1 、 R_2 、 R_3 、‘n’、‘p’ 和 ‘q’ 如本文上述限定。起始原料是市售的,或者可通过本文描述的方法或本领域已知的方法制备。此外,在下面的合成示意式中,其中提到具体的酸、碱、试剂、偶联剂、溶剂等的情况下,应当理解也可使用本领域内已知的其他碱、酸、试剂、偶联剂、溶剂等,并因此包括在本发明范围内。反应条件和类似温度、压力、反应时间等参数(可使用本领域已知的参数)的变化,也在本发明范围内。除另有指出外,这些示意式中描述的化合物的所有异构体也涵盖在本发明范围内。

[0165] 通过使用通用的反应顺序得到的化合物可能纯度不足。这些化合物可使用本领域内已知的用于纯化有机化合物的任何方法纯化,例如,使用合适比例的不同溶剂的结晶或硅胶柱色谱法或氧化铝柱色谱法。除另有指出外,室温指 $22^{\circ}\text{C} \sim 27^{\circ}\text{C}$ 范围内的温度。

[0166] 本发明化合物的 ^1H -NMR 谱用 BRUCKNER 仪器(型号:Avance-III),400MHz 记录。本发明化合物的液相色谱-质谱(LCMS)使用 Agilent 离子阱型号 6320 和 Thermo Scientific Single Quad 型号 MSQ 加仪器记录。本发明化合物的 IUPAC 命名使用根据 ChemBioDraw Ultra12.0 软件。

[0167]



X' 是卤素;P是频哪醇硼酸酯或锡烷;

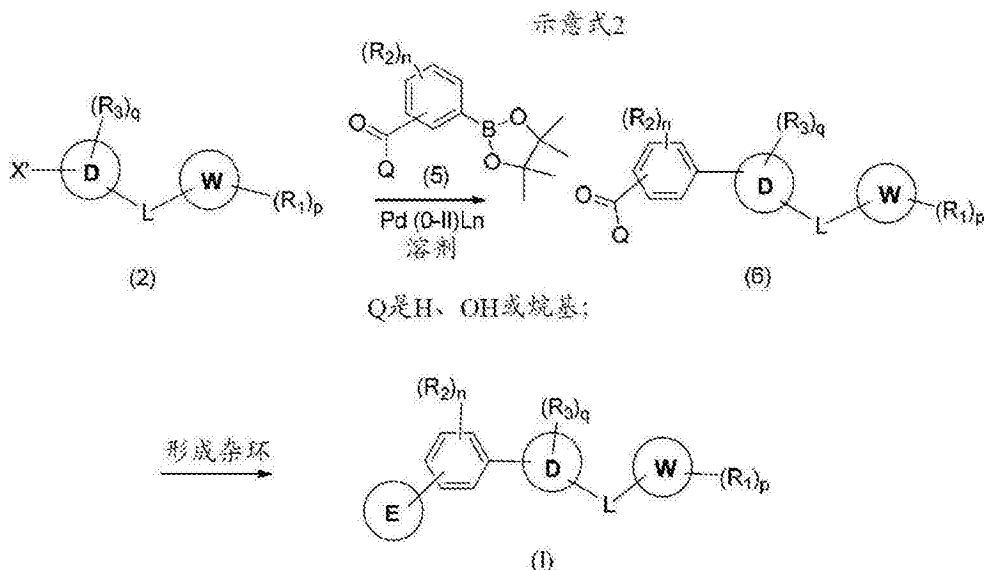
[0168] 如示意式 1 中描述,式 (I) 化合物通过式 (I) 化合物的硼酸酯衍生物与式 (2) 的多种卤代苯甲酰胺反应制备。

[0169] 或者,如示意式 1 中所示,式 (I) 化合物也可通过式 (3) 的卤代衍生物与式 (4) 的硼酸酯/锡烷衍生物反应制备。相同的转化也可通过本领域内已知的其他合适的偶联方法进行。

[0170] 所述反应可通过本领域内已知的合适催化剂,例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 Pd_2dba_3 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或它们的混合物;本领域内已知的合适配体,例如 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(BINAP)、咕吨膦(xanthophos)、三苯基膦或它们的混合物;在合适的

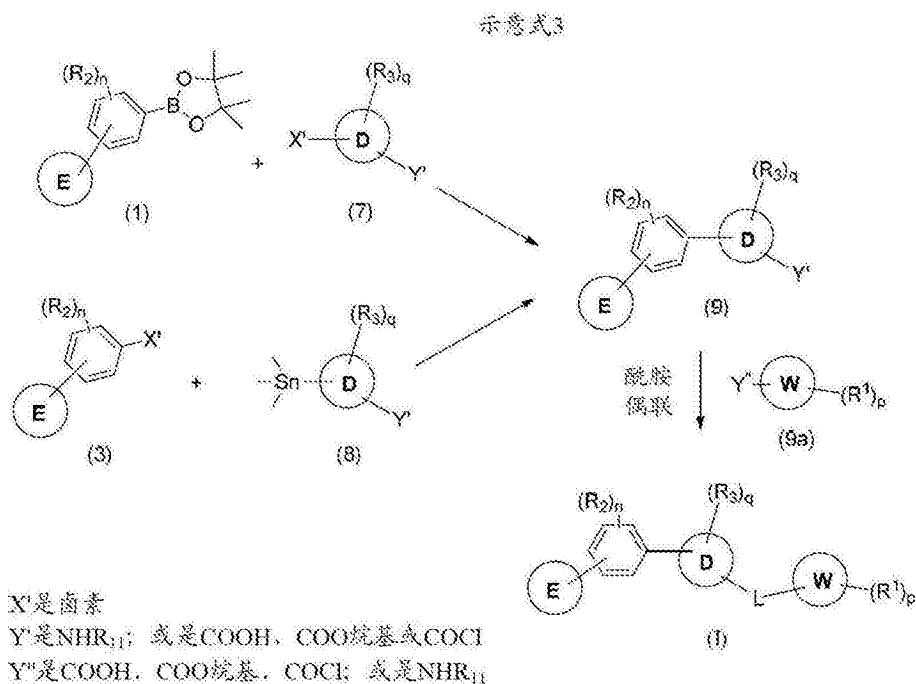
碱优选无机碱,例如碱金属碳酸盐(如碳酸钠、碳酸铯)和磷酸盐(如磷酸钾)或其混合物存在下介导进行。正如本领域也已知的,这样的反应在溶剂,例如醚(如四氢呋喃、二噁烷等);烃(如甲苯);酰胺(如DMA、DMF等);亚砷(如二甲亚砷);卤化烃(如DCM);或它们的混合物中发生以提供式(I)化合物。

[0171]



[0172] 在供选择的方法中,本发明化合物也可如示意图2中所示来制备。由此,式(5)的硼酸酯配合物由相应的卤代衍生物通过金属催化的硼酸化反应制备。正如本领域也已知的,这样的反应在金属催化剂例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 Pd_2dba_3 、 $\text{PdCl}_2 \cdot \text{dppf}$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 存在下,在合适的溶剂例如醚(如THF、二噁烷等);烃(如甲苯);酰胺(如DMA、DMF等);亚砷(如二甲亚砷)中进行。式(2)的卤代苯甲酰胺衍生物与式(5)的硼酸酯衍生物的偶联反应通过按照本领域内已知的方法或如示意图1描述的内容进行以得到式(6)化合物。通过按照本领域内已知的方法,该式(6)化合物可转变成式(I)化合物。

[0173]



[0174] 另一供选择的方法示于示意式 3 中,其中式 (I) 化合物可通过式 (1) 的硼酸酯衍生物与式 (7) 的多种卤化衍生物反应,然后通过酰胺偶联反应而制备。

[0175] 或者,如示意式 3 中所示,本发明化合物还可通过式 (3) 的卤代衍生物与式 (8) 的锡烷衍生物反应,然后通过酰胺偶联反应而制备。相同的转化也可通过本领域内已知的其他合适的偶联方法进行。根据本领域内已知的方法或示意式 1 描述的内容进行式 (7) 的卤化衍生物与式 (1) 的硼酸酯衍生物的偶联反应,或式 (3) 的卤代衍生物与式 (8) 的锡烷衍生物的偶联反应以提供式 (9) 化合物。使用本领域内已知的技术,将该式 (9) 化合物转化为式 (I) 化合物。

[0176] 例如,通过酰胺偶联反应,即形成酰胺键,与其他中间体 (9a) 偶联,将本发明化合物转化为式 (9) 化合物。该酰胺偶联反应通过出现在中间体 (9) 或 (9a) 任一中的氨基或受保护的氨基与羧酸酯基例如羧酸或活化的羧酸或酯缩合而进行。这些基团由中间体 (9) 和 (9a) 上的 Y' 和 Y'' 表示。如 Y' 或 Y'' 基团表示的氨基或受保护的氨基与羧酸酯基(例如羧酸或活化的羧酸或酯)的缩合使用本领域内已知的技术进行。然而,当 Y' 是氨基或受保护的氨基,并且 Y'' 是羧酸酯基,例如羧酸基或活化的羧酸基或酯基时 – 或当 Y' 是羧酸酯基,例如羧酸基或活化的羧酸基或酯基,并且 Y'' 是氨基或受保护的氨基时,在本发明的几个优选方面中,该酰胺偶联反应以下列方式之一完成:

[0177] (a) 在肽键合成中使用的合适的活化试剂例如羟基苯并三唑、2- 羟基吡啶、丙酮肟和偶联剂例如碳二亚胺(如 EDC、DCC 或其混合物)存在下使 Y' 和 Y'' 基团缩合;或者

[0178] (b) 用亚硫酸氯、草酰氯等使在式 (9) 或 (9a) 化合物的 Y' 或 Y'' 处的酸衍生物卤化,随后分别与在 Y'' 或 Y' 处的氨基或受保护的氨基缩合;或者

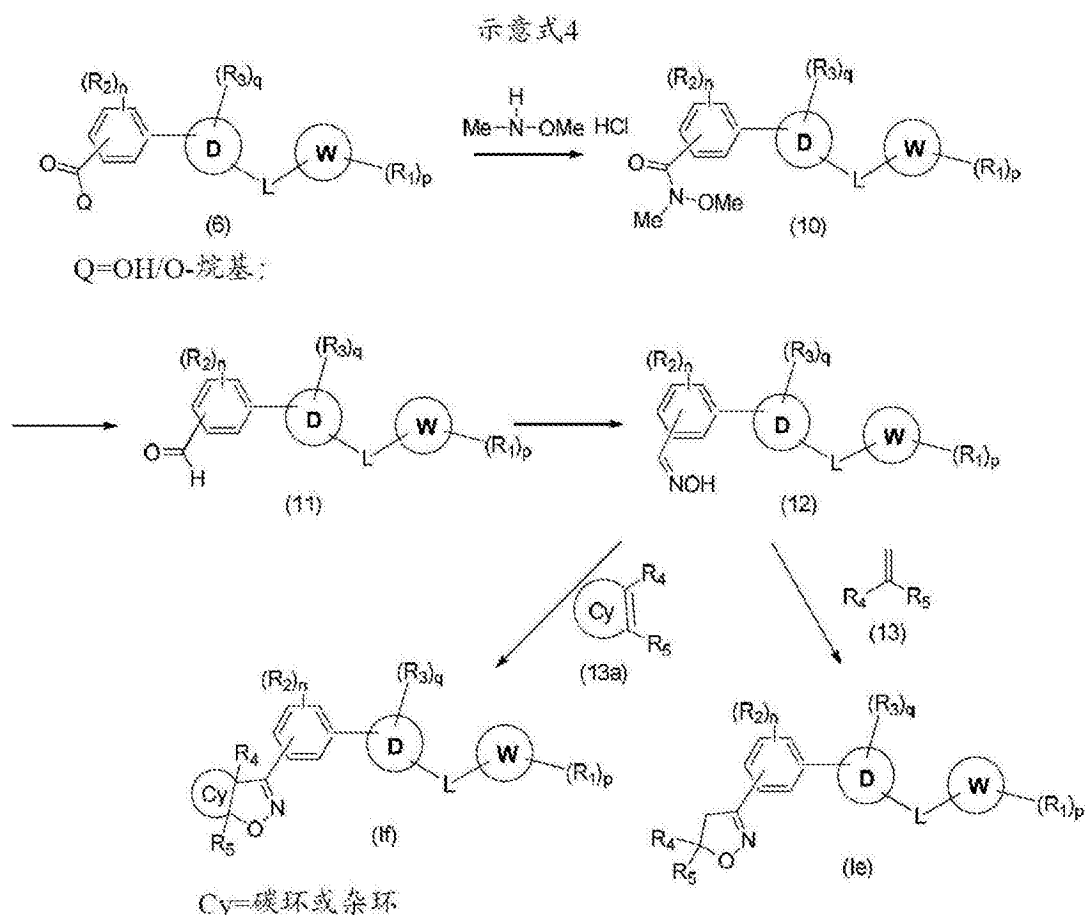
[0179] (c) 在式 (9) 或 (9a) 化合物的 Y' 或 Y'' 处的酸衍生物与氯甲酸异丁酯、氯甲酸乙酯等或其混合物混合形成酸酐,随后分别与在式 (9) 或 (9a) 化合物的 Y'' 或 Y' 处的氨基或受保护的氨基缩合;或者

[0180] (d) 在三甲基铝存在下,使式 (9) 或 (9a) 化合物的 Y' 或 Y'' 分别与在式 (9) 或 (9a) 化合物的 Y'' 或 Y' 处的相应的胺衍生物反应;或者

[0181] (e) 使在式 (9) 或 (9a) 化合物的 Y' 或 Y'' 处的胺衍生物分别与在式 (9) 或 (9a) 化合物的 Y'' 或 Y' 处的相应的酰基氯衍生物进行酰胺偶联。

[0182] 这些反应在合适的碱例如三乙胺、N- 乙基二异丙基胺;4- 二烷基氨基吡啶(如 4- 二甲基氨基吡啶)、吡啶或它们的混合物存在下,在本领域内已知的一种或多种溶剂中进行,例如氯化溶剂(DCM、氯仿等);醚(如乙醚,THF 等);酰胺(如 DMF、DMA 等);或它们的混合物。

[0183]



[0184] 在另一实施方式中,其中环 E 是二氢异噻唑的本发明化合物可如合成示意式 4 描述的内容制备。然后,在活化试剂例如羟基苯并三唑、2-羟基吡啶、丙酮肟或其混合物以及偶联剂碳二亚胺(如 EDC、DCC 或其混合物)存在下,其中 Q = O 烷基 /OH 的式 (6) 化合物通过与 N,O-二甲基羟胺盐酸盐反应转变成式 (10) 的 Weinreb 酰胺。这些反应在合适的碱例如三乙胺、N-乙基二异丙基胺;4-二烷基氨基吡啶(如 4-二甲基氨基吡啶)或它们的混合物存在下,在本领域内已知的一种或多种溶剂中进行,例如氯化溶剂(如 DCM、氯仿等);醚(如乙醚、THF 等);酰胺(如 DMF、DMA 等);或它们的混合物。

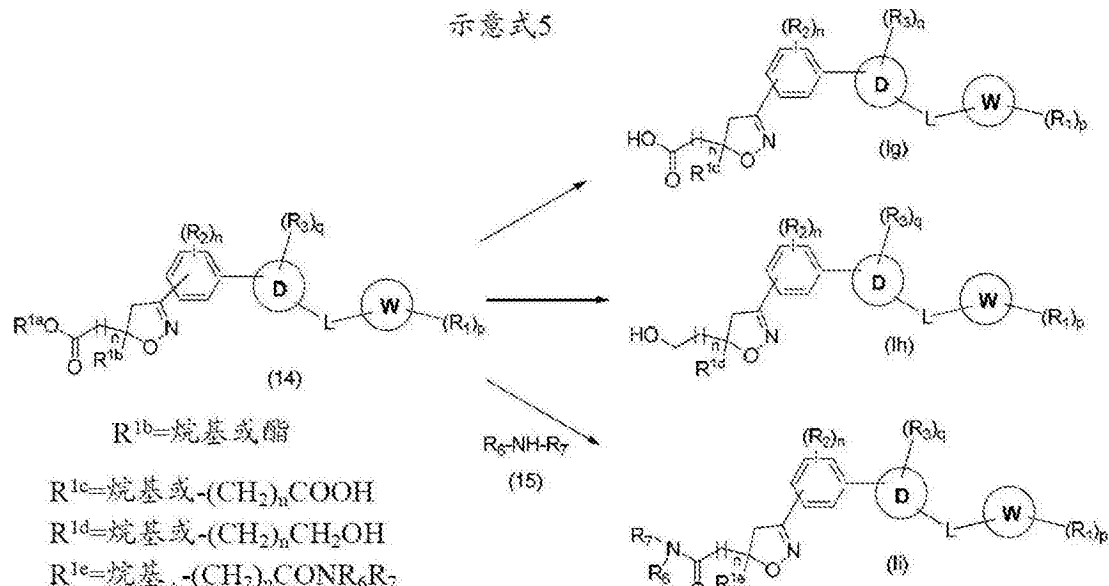
[0185] 用本领域内已知的还原剂将式 (10) 化合物还原成相应的式 (11) 的醛。虽然没有限制,这些还原剂包括烷基金属氢化物和烷氧基金属氢化物,例如双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠、氢化铝锂、氢化二异丁基铝或其混合物。该式 (10) 化合物的还原反应在一种或多种溶剂中进行,例如醚(如乙醚、THF 等);醇(如甲醇、乙醇、异丙醇等);酰胺(如 DMF、DMA 等);氯化溶剂(如 DCM、氯仿等);或它们的混合物。

[0186] 通过本领域内已知的方法将式 (11) 化合物转变成相应的式 (12) 的肟。优选地,在碱存在下,用羟基胺盐酸盐处理式 (11) 化合物。可将本领域内任何已知的碱用于所述反应,例如碱金属碳酸盐(如碳酸钠);碱金属氢氧化物(如氢氧化钾、氢氧化钠等);或其混合物。在本领域通常使用的条件下,该反应可在本领域内使用的一种或多种溶剂中发生,例如醇(如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇或其混合物)。

[0187] 使式 (12) 的肟与式 (13) 的取代的烯烃或环状烯烃 (13a) 反应以分别提供式 (1e) 或式 (1f) 化合物。该反应在一种或多种卤化剂或氧化剂存在下,可根据本领域内已知的方法进行。虽然没有特别限制,卤化剂包括例如 N-卤代琥珀酰亚胺(如 N-溴代琥珀酰亚胺

或 N- 氯代琥珀酰亚胺)、次氯酸钠。使用本领域内已知的氧化剂(如二氧化铬)。这些反应在一种或多种溶剂中发生,例如腈(如乙腈);酮(如丙酮);醇(如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等);醚(如乙醚、THF 等);酰胺(如 DMF、DMA 等);亚砷(如二甲亚砷等);烃(如己烷、甲苯等);卤化烃(如 DCM、氯仿等);或其混合物。

[0188]



[0189] 式 (Ig) 化合物可通过按照示意图 5 中描述的内容制备。通过本领域内已知的水解过程将式 (Ig) 化合物转变成式 (14) 的酯衍生物。由此,该水解可在酸例如三氟乙酸、盐酸等或其混合物,或碱例如碱金属氢氧化物(如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等);或碱土金属氢氧化物(如氢氧化钡等);或其混合物存在下进行。这些水解可在合适的溶剂中进行,例如乙醚、四氢呋喃等;质子溶剂(如水、甲醇、乙醇、丙醇、异丁醇);或其混合物。

[0190] 相应地,式 (Ih) 化合物可通过按照示意图 5 中描述的方法制备。使用合适的还原剂例如氢化铝锂、二异丁基氢化铝、硼氢化钠,并且在合适的溶剂中例如醚(如乙醚、THF 等);醇(如甲醇、乙醇、丙醇等);酰胺(如二甲基甲酰胺、二甲基甲酰胺等);亚砷(如二甲亚砷等);烃(如己烷、甲苯等);氯化溶剂(如 DCM);或其混合物,通过本领域内已知的还原过程,式 (14) 的酯衍生物转变成式 (Ih) 化合物。

[0191] 相应地,式 (Ii) 化合物可通过按照示意图 5 中描述的方法制备。在合适的溶剂中例如醇(如甲醇、乙醇、异丙醇等)、醚(如乙醚、四氢呋喃等);烃(如苯、甲苯等);或其混合物,式 (14) 化合物用式 (15) 化合物处理,其中 R_4 和 R_5 如本文上述限定。

[0192] 本发明进一步通过下列中间体和具有制备它们的详细过程的实施例阐明,将这些解释为不以任何方式对本公开的范围实施限制,而仅用于示例。

[0193] 中间体

[0194] 所有用于制备本发明化合物的中间体都通过文献中报道的方法或有机化学领域内已知的方法制备。合成这些相应的中间体的详细实验过程描述如下。

[0195] 中间体 1a 和 1b

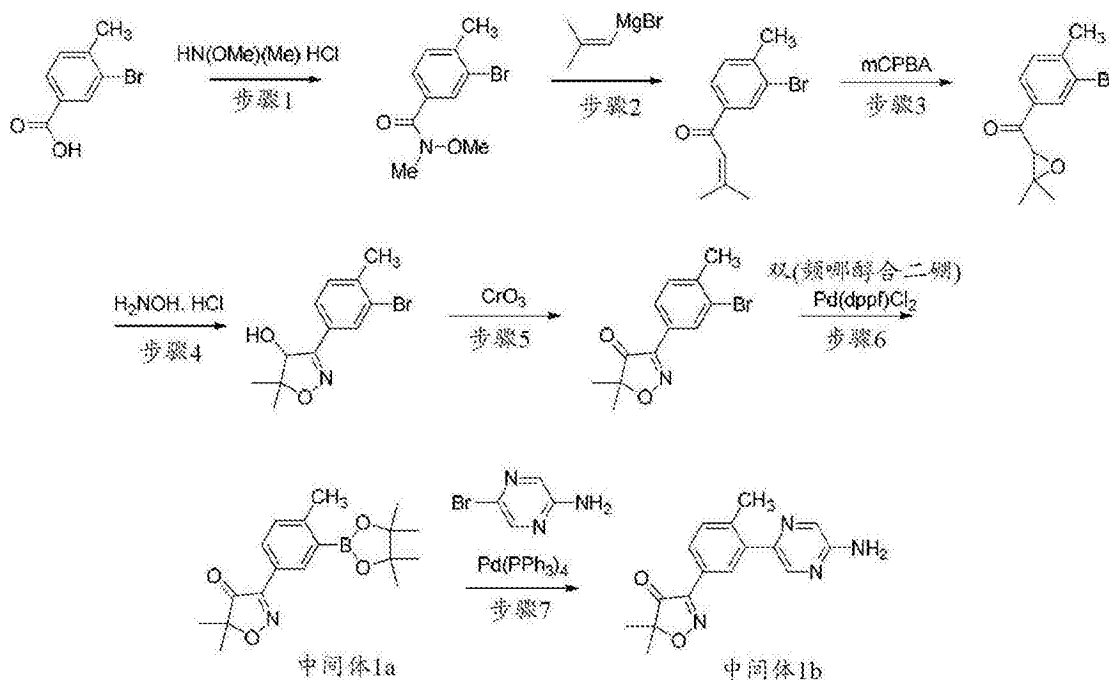
[0196] 5,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)异噁唑-4(5H)-酮

[0197] (1a)

[0198] 和

[0199] 3-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮 (1b)

[0200]



[0201] 步骤 1: 3-溴-4-甲基-[N-(甲氧基)-N'-(甲基)]苯甲酰胺: 向 3-溴-4-甲基苯甲酸 (10g, 46.5mmol) 的 DCM 溶液中, 连续加入 N-甲基-N'-甲氧基胺盐酸盐 (4.5g, 46.5mmol, 1.0 当量)、EDC·HCl (9.80g, 51.1mmol, 1.1 当量)、HOBT (6.91g, 51.15mmol, 1.1 当量) 和三乙胺 (13mL, 93mmol, 2 当量)。在室温下将得到的混合物搅拌 3 小时。用乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 稀释反应混合物。将各个层分离, 并且用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取水层。合并的有机层经盐水 (50mL) 清洗, 干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在减压下浓缩滤液, 得到 6.80g 期望的 3-溴-4-甲基-[N-(甲氧基)-N'-(甲基)]苯甲酰胺。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 258, 260 [(MH)⁺, Br^{79,81}]。

[0202] 步骤 2: 1-(3-溴-4-甲基苯基)-3-甲基丁-2-烯-1-酮: 向搅拌并冷却 (-20℃) 的 3-溴-4-甲基-[N-(甲氧基)-N'-(甲基)]苯甲酰胺 (600mg, 2.32mmol, 1.0 当量) 的 THF (5mL) 溶液中加入异丙基溴化镁的 THF 溶液 (0.5M, 5.6mL, 2.79mmol, 1.2 当量)。历时 15~20 分钟使得到的反应混合物温热至室温, 然后在室温下搅拌 2 小时。在用饱和氯化铵溶液 (3mL) 淬灭之前, 将上述反应混合物冷却至 0℃。用乙酸乙酯萃取 (3×10mL) 得到的混合物。合并的有机层经盐水 (10mL) 清洗, 干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在真空下浓缩滤液, 得到 0.58g 为白色固体的期望产物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.0, 8.0Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 253, 255 [(MH)⁺, Br^{79,81}]。

[0203] 步骤 3: (3-溴-4-甲基苯基)(3,3-二甲基氧杂环丙烷-2-基)甲酮: 向冷却 (0℃ 时) 的 1-(3-溴-4-甲基苯基)-3-甲基丁-2-烯-1-酮 (1.50g, 5.92mmol, 1.0 当量) 的 DCM (100mL) 溶液中, 分批加入间氯过苯甲酸 (77%, 4.30g, 17.78mmol, 3.0 当量), 然后使其温热至室温。室温下搅拌 12 小时后, 向反应混合物中加入水, 并且将各个层分离。有机层

用饱和碳酸氢钠水溶液 (3×50mL) 清洗, 随后用盐水 (50mL) 清洗, 然后干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在真空下浓缩滤液。粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 己烷中 5% 的乙酸乙酯) 纯化, 得到 1.60g 为白色固体的期望产物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.13(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.81(dd, J = 1.5, 8.0Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.0Hz, 1H), 3.99(s, 1H), 2.47(s, 3H), 1.58(s, 3H), 1.23(s, 3H); ESI-MS(m/z) 269, 271[(MH)⁺, Br^{79,81}]。

[0204] 步骤 4: 3-(3-溴-4-甲基苯基)-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑-4-醇: 将在甲醇和吡啶体积比 5 : 3 的混合物中的 (3-溴-4-甲基苯基)(3,3-二甲基氧杂环丙烷-2-基) 甲酮 (500mg, 1.85mmol, 1.0 当量) 和盐酸羟胺 (500mg, 7.19mmol, 3.9 当量) 的混合物加热温和回流 12 小时。将得到的混合物冷却至室温, 并在真空下蒸发溶剂。将残余物溶解 (take) 在用冰醋酸酸化的水 (10mL) 中, 并搅拌 10 分钟。将乙酸乙酯 (50mL) 加入到上述混合物中, 并将各个层分离。用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取水层。合并的有机层用水 (20mL)、盐水 (20mL) 清洗, 经干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在真空下蒸发滤液, 得到 320mg 为白色固体的期望产物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.97(d, J = 1.0Hz, 1H), 7.65(dd, J = 1.0, 8.0Hz, 1H), 7.26(d, J = 8.0Hz, 1H), 4.78(s, 1H), 2.42(s, 3H), 1.51(s, 3H), 1.31(s, 3H); ESI-MS(m/z) 284, 286[(MH)⁺, Br^{79,81}]。

[0205] 步骤 5: 3-(3-溴-4-甲基苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮: 向 3-(3-溴-4-甲基苯基)-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑-4-醇 (1.80g, 6.42mmol) 的冰醋酸 (70mL) 溶液中, 连续加入三氧化铬 (640mg, 6.42mmol, 1.0 当量)、水 (4mL) 和浓硫酸 (0.8mL), 并将得到的混合物在 100℃ 下搅拌 30 分钟。将反应物冷却至室温, 并倾入水 (10mL) 中, 并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取。用水 (10mL)、盐水 (10mL) 清洗合并的有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在真空下浓缩滤液。粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 己烷中 2% 的乙酸乙酯) 纯化, 得到 800mg 为白色固体的期望产物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.29(d, J = 1.0Hz, 1H), 7.94(dd, J = 1.0, 8.0Hz, 1H), 7.31(d, J = 8.0Hz, 1H), 2.44(s, 3H), 1.46(s, 3H), 1.24(s, 3H); ESI-MS(m/z) 282, 284[(MH)⁺, Br^{79,81}]。

[0206] 步骤 6: 5,5-二甲基-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 异噁唑-4(5H)-酮:

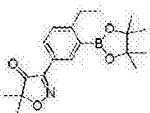
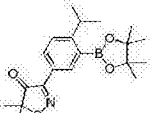
[0207] 频哪醇合二硼烷 (pinacolatodiborane) 形成的通用过程: 向含 3-(3-溴-4-甲基苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮 (180mg, 0.64mmol, 1.0 当量) 的二噁烷 (10mL) 溶液中, 连续加入双 (频哪醇合) 二硼 (243mg, 0.95mmol, 1.5 当量)、乙酸钾 (187mg, 1.91mmol, 3 当量) 和 Pd(dppf)Cl₂ (26mg, 0.031mmol, 0.05 当量)。通过进行真空 / 氮气循环三次, 将得到的溶液彻底除氧, 然后在氮气气氛下将反应混合物在 100℃ 下加热过夜。将得到的混合物冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。在真空下浓缩滤液, 粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 己烷中 6% 的乙酸乙酯) 纯化, 得到 140mg 为白色固体的中间体 1a。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.44(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.99(dd, J = 2.0, 8.0Hz, 1H), 7.23(d, J = 8.0Hz, 1H), 2.55(s, 3H), 1.44(s, 6H), 1.33(s, 12H); ESI-MS(m/z) 330(MH)⁺。

[0208] 步骤 7: 3-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮: 向 5,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 异噁唑-4(5H)-酮 (5.4g, 16.4mmol, 1.0 当量) 和 2-氨基-5-溴吡嗪 (2.8g, 16.4mmol, 1.0 当量) 在 THF : 水 (4 : 1, 100mL) 中的溶液中加入碳酸氢钠 (4.5g, 54.1mmol, 3.3 当

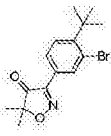
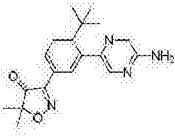
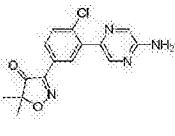
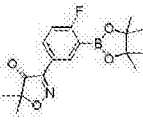
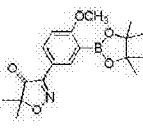
量), 然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.95g, 0.82mmol, 0.05 当量)。通过进行真空 / 氮气循环三次, 将得到的溶液彻底除氧, 并且在氮气气氛下将反应混合物在 75°C 下加热 15 小时。将得到的混合物冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。在真空下浓缩滤液, 粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 己烷中的乙酸乙酯) 纯化, 得到 1.5g 为白色固体的中间体 1b。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.73 (s, 2H, D_2O 交换), 2.41 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 297 (MH^+)。

[0209] 下面的中间体 2 至 12b 通过按照类似于中间体 1a 或中间体 1b 中描述的方法制备:

[0210]

中间体/IUPAC 命名	结构	^1H NMR/ESI-MS (MH^+)
中间体 2: 3-(4-乙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.94 (q, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.35 (s, 12H), 1.20 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H); ESI-MS (m/z) 344 (MH^+).
中间体 3: 3-(4-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.35 (s, 12H), 1.23 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H); ESI-MS (m/z) 358 (MH^+).

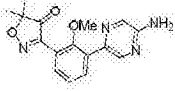
[0211]

中间体 4a: 3-(3-溴-4-(叔丁基)苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.55 (s, 9H), 1.49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 324, 326 $[(\text{MH})^+, \text{Br}^{79,81}]$
实施例 4b: 3-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-(叔丁基)苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H, D_2O 交换), 1.44 (s, 6H), 1.24 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 339 $(\text{MH})^+$
中间体 5: 3-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-氯苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮		ESI-MS (m/z) 317, 319 $[(\text{MH})^+, \text{Cl}^{35,37}]$
中间体 6: 3-(4-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 7.13 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.37 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 334 $(\text{MH})^+$
中间体 7a: 3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.36 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 346 $(\text{MH})^+$

[0212]

中间体 7b: 3-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-甲氧基苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H, D_2O 交换), 3.93 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 313 (MH) $^+$
中间体 8: N-(4-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H, D_2O 交换), 2.27 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 325, 327 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79,81}$]
中间体 9: 5,5-二甲基-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)异噁唑-4(5H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 8.15 (td, $J = 7.5$, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (td, $J = 7.5$, 1.0 Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.47 (s, 6H), 1.35 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 316 (MH) $^+$
中间体 10: 5,5-二甲基-3-(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)异噁唑-4(5H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.79 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.35 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 330 (MH) $^+$
中间体 11: 5,5-二甲基-3-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)异噁唑-4(5H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.35 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 330 (MH) $^+$
中间体 12a: 3-(3-溴-2-甲氧基苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H),

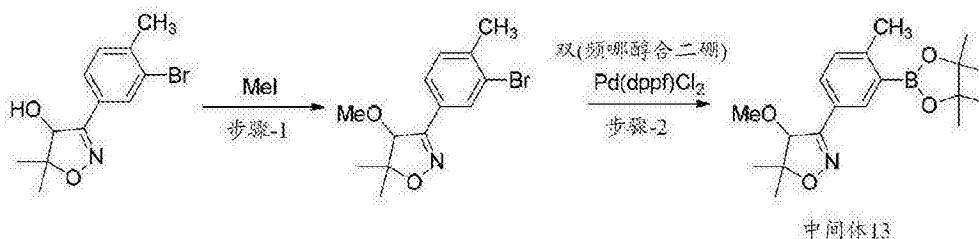
[0213]

噁唑-4(5H)-酮		7.57 (dd, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.09 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 298, 300 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}]
中间体 12b: 3-(3-(5-氨基 吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯 基)-5,5-二甲基异噁唑 -4(5H)-酮		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.52 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 313 (MH) ⁺

[0214] 中间体 13

[0215] 4-甲氧基-5,5-二甲基-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4,5-二氢异噁唑

[0216]



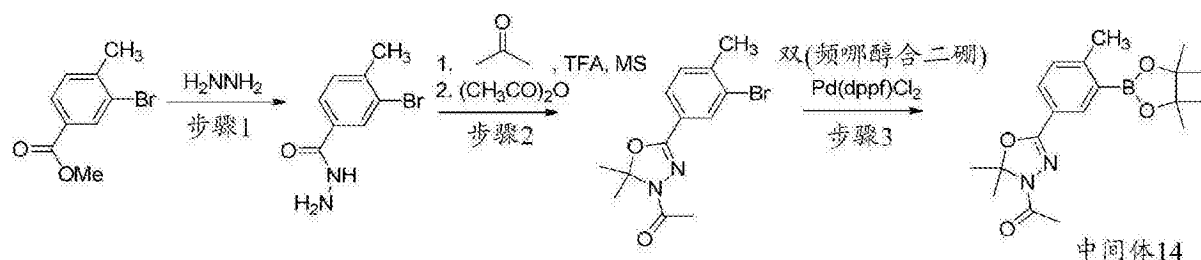
[0217] 步骤 1: 3-(3-溴-4-甲基苯基)-4-甲氧基-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑: 在冷却至 0℃ 的 3-(3-溴-4-甲基苯基)-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑-4-醇 (240mg, 0.84mmol, 1.0 当量, 在前述中间体 1 的步骤 4 中制备) 的 DMF (3mL) 溶液中一次性加入氢化钠 (60% 的在油中的分散液, 43mg, 1.09mmol, 1.3 当量)。在相同温度下搅拌 20 分钟后, 将碘甲烷 (70 μ l, 1.09mmol, 1.09 当量) 加入到上述混合物中, 然后继续在室温下搅拌 1 小时。将水 (5mL) 加入到反应混合物中, 随后加入乙酸乙酯 (10mL)。将各个层分离, 并且用乙酸乙酯 (2 $\times$ 10mL) 萃取水层, 用水 (2 $\times$ 10mL)、盐水 (10mL) 清洗合并的有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在真空下浓缩滤液, 得到 200mg 为糖浆状油状物的标题产物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 298, 300 [(MH)⁺, Br^{79,81}]

[0218] 步骤 2: 4-甲氧基-5,5-二甲基-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4,5-二氢异噁唑: 标题化合物通过按照前述中间体 1 的步骤 6 中的通用方法制备。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (s, 12H), 1.31 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 346 (MH)⁺。

[0219] 中间体 14

[0220] 1-(2,2-二甲基-5-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)乙酮

[0221]



[0222] 步骤 1 :3-溴-4-甲基苯甲酰肼:将甲醇(50mL)中甲基-3-溴-4-甲基苯甲酸酯(5.0g, 21.8mmol, 1.0 当量)和水合肼(5mL, 99mmol, 4.5 当量)的混合物加热至 80℃ 过夜。将反应混合物冷却至室温并过滤。在真空下蒸发滤液。将残余物溶解到乙酸乙酯(100mL)中,并用水(2×50mL)、盐水(50mL)清洗,干燥(Na₂SO₄)并过滤。在减压下蒸发滤液,得到 2.5g(50%)为白色固体的期望产物。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.84(s, 1H, D₂O 交换), 8.02(d, J = 1.0Hz, 1H), 7.74(dd, J = 1.0, 8.0Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.0Hz, 1H), 3.35(s, 2H, D₂O 交换), 2.38(s, 3H); ESI-MS(m/z) 229, 231[(MH)⁺, Br^{79,81}]

[0223] 步骤 2 :1-(5-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)乙酮:向己烷(10mL)中 3-溴-4-甲基苯甲酰肼(2.0g, 8.72mmol, 1.0 当量)和丙酮(10mL, 172mmol, 21 当量)的混合物中,加入分子筛(500mg),随后加入三氟乙酸(2mL)并且将得到的混合物回流 3 小时。将反应混合物冷却至室温并过滤。在真空下浓缩滤液,并将残余物溶解到乙酸乙酯(100mL)中,用水(50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)、盐水(50mL)清洗,干燥(Na₂SO₄)并过滤。在减压下浓缩滤液,得到 2.10g 3-溴-4-甲基-N'-(2-亚丙基)苯甲酰肼(3-bromo-4-methyl-N'-(propan-2-ylidene)benzohydrazide)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.51(s, 1H, D₂O 交换), 8.02(s, 1H), 7.75(dd, J = 1.0, 8.0Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.0Hz, 1H), 2.40(s, 3H), 2.01(s, 3H), 1.94(s, 3H); ESI-MS(m/z) 269, 271[(MH)⁺, Br^{79,81}]

[0224] 将前述得到的 3-溴-4-甲基-N'-(2-亚丙基)苯甲酰肼(2.0g, 7.46mmol)和乙酸酐(30mL)的混合物回流 1 小时。在将反应混合物冷却至室温后,在真空下除去过量的乙酸酐,并将得到的粗残余物用己烷研碎(triturate)以除去反应混合物中存在的微量乙酸酐。粗产物用快速柱色谱(硅胶, 100 ~ 200 目, 己烷中 13% 的乙酸乙酯)纯化,得到 800mg 为油状物的期望产物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.97(s, 1H), 7.65(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.0Hz, 1H), 2.44(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.85(s, 6H); ESI-MS(m/z) 311, 313[(MH)⁺, Br^{79,81}]

[0225] 步骤 3 :1-(2,2-二甲基-5-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)乙酮:通过按照前述在中间体 1 的步骤 6 中的方法,使 1-(5-(3-溴-4-甲基苯基)-2,2-二甲基-1,3,4-噁二唑-3(2H)-基)乙酮(400mg, 1.28mmol, 1.0 当量)与双(频哪醇合)二硼(480mg, 1.92mmol, 1.5 当量)和 Pd(dppf)Cl₂(52mg, 0.064mmol, 0.05 当量)反应,得到 120mg 为白色固体的中间体 2。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.12(s, 1H), 7.77(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.21(d, J = 8.0Hz, 1H),

2. 57 (s, 3H), 2. 31 (s, 3H), 1. 86 (s, 6H), 1. 36 (s, 6H), 1. 26 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 359 (MH)⁺。

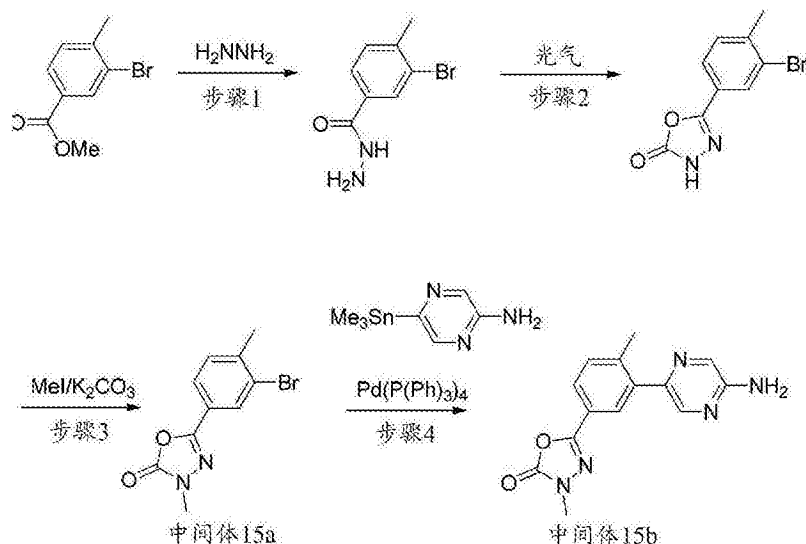
[0226] 中间体 15a 和 16b

[0227] 5-(3-溴-4-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (15a)

[0228] 和

[0229] 5-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (15b)

[0230]



[0231] 步骤 1 :3-溴-4-甲基苯甲酰肼:将甲醇 (50mL) 中甲基-3-溴-4-甲基苯甲酸酯 (5.0g, 21.8mmol, 1.0 当量) 和水合肼 (5mL, 99mmol, 4.5 当量) 的混合物加热至 80℃ 过夜。将反应混合物冷却至室温并过滤。在真空中蒸发滤液。将残余物溶解到乙酸乙酯 (100mL) 中,并用水 (2×50mL)、盐水 (50mL) 清洗,干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在减压下蒸发滤液,得到 2.5g (50%) 为白色固体的期望产物。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H, D₂O 交换), 8.01 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.50 (s, 2H, D₂O 交换), 2.37 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 229, 231 [(MH)⁺, Br^{79,81}]。

[0232] 步骤 2 :5-(3-溴-4-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮:历时 10 分钟,向搅拌和冷却 (0℃) 后的 3-溴-4-甲基苯甲酰肼 (3.0g, 13.1mmol, 1.0 当量) 和二异丙基乙基胺 (4.6mL, 26.8mmol, 2.0 当量) 的 DCM (20mL) 溶液中加入三光气 (1.55g, 5.2mmol, 0.4 当量) 的 DCM (10mL) 溶液。将得到的混合物在相同温度下搅拌 1 小时。用 DCM (50mL) 稀释反应混合物并且用水 (50mL)、碳酸氢钠水溶液 (10%, 50mL)、盐水 (50mL) 清洗,干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在真空中蒸发滤液,得到 3.0g 为白色固体的期望产物。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H, D₂O 交换), 7.90 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0Hz, 1H), 2.40 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 255, 257 [(MH)⁺, Br^{79,81}]。

[0233] 步骤 3 :5-(3-溴-4-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮:将在 DMF (10mL) 中的 5-(3-溴-4-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (400mg, 1.57mmol, 1.0 当量)、碘甲烷 (0.2mL, 3.15mmol, 2.0 当量) 和碳酸钾 (210mg, 3.15mmol, 2.0 当量) 的混合物在室温下搅拌 24 小时。将水 (50mL) 加入到反应混合物中,随后加入乙酸乙酯 (30mL)。将各个层分离,并且用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取水层。用水 (2×25mL)、盐水 (20mL) 清洗合并的有机层,干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在真空中浓缩滤液,得到 400mg 为白色固体的期望产物。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 269, 271 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79,81}$]。

[0234] 步骤4: 5-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮: 向 5-(3-溴-4-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (500mg, 1.76mmol) 和 5-(三甲基甲锡烷基)-吡嗪-2-胺 (683mg, 2.65mmol, 通过按照 Chem. Eur. J. 2000, 6, 4132 中描述的方法由 2-氨基-5-溴吡嗪制备) 的 THF (10mL) 溶液中, 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100mg, 0.088mmol)。通过进行真空/氮气循环三次, 将得到的溶液彻底除氧, 并且在氮气气氛下将反应混合物在 75°C 下加热 15 小时。将得到的混合物冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。在真空下浓缩滤液, 并且在硅胶上用乙酸乙酯-己烷混合物作为洗脱剂, 用快速柱色谱纯化粗产物, 得到 250mg 为白色固体的中间体 15b。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 2H, D_2O 交换), 3.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 284 ($\text{MH})^+$ 。

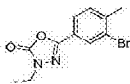
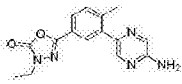
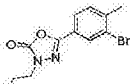
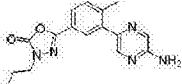
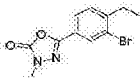
[0235] 通过按照上述方法, 由相应的起始原料制备下列中间体。

[0236] 下面的中间体 16a 至 24b 通过按照类似于中间体 15a 或中间体 15b 中描述的方法制备:

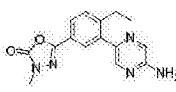
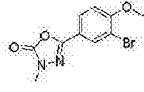
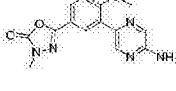
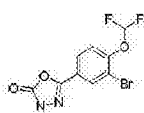
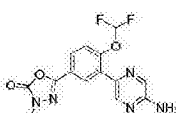
[0237]

中间体/IUPAC 命名	结构	^1H NMR/ESI-MS($\text{MH})^+$
--------------	----	---

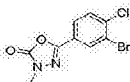
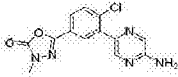
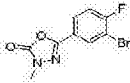
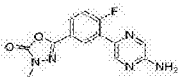
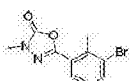
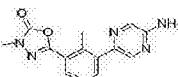
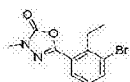
[0238]

中间体 16a: 5-(3-溴-4-甲基苯基)-3-乙基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.76 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 283, 285 [(MH) $^+$, Br ^{79,81}].
中间体 16b: 5-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-3-乙基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (s, 2H, D $_2$ O 交换), 3.76 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 298 (MH) $^+$.
中间体 17a: 5-(3-溴-4-甲基苯基)-3-丙基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.75-1.70 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 296, 298 [(MH) $^+$, Br ^{79,81}].
中间体 17b: 5-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-3-丙基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8.14 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.74 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 312 (MH) $^+$.
中间体 18a: 5-(3-溴-4-乙基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.89 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.75 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 283, 285 [(MH) $^+$, Br ^{79,81}].

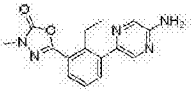
[0239]

中间体 18b: 5-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-乙基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 2H, D ₂ O 交换), 3.40 (s, 3H), 2.75 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 298 (MH) ⁺ .
中间体 19a: 5-(3-溴-4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 285, 287 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}].
中间体 19b: 5-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-甲氧基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H, D ₂ O 交换), 3.94 (s, 3H), 3.39 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 300 (MH) ⁺ .
中间体 20a: 5-(3-溴-4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 321, 323 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}].
中间体 20b: 5-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-(二氟甲氧基)苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H, D ₂ O 交换), 3.41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 336 (MH) ⁺ .

[0240]

中间体 21a: 5-(3-溴-4-氟苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.50 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 289, 291 [(MH) $^+$, Cl ^{35,37}]
中间体 21b: 5-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-氟苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		ESI-MS (m/z) 304, 306 [(MH) $^+$, Cl ^{35,37}]
中间体 22a: 5-(3-溴-4-氟苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J = 6.5, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.21 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.50 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 273, 275 [(MH) $^+$, Br ^{79,81}]
中间体 22b: 5-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-氟苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.42 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 7.0, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.5, 11.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.86 (s, 2H, D_2O 交换), 3.41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 288 (MH) $^+$
中间体 23a: 5-(3-溴-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 269, 271 [(MH) $^+$, Br ^{79,81}]
中间体 23b: 5-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		ESI-MS (m/z) 284 (MH) $^+$
中间体 24a: 5-(3-溴-2-乙基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.16 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.16 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.22 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H)

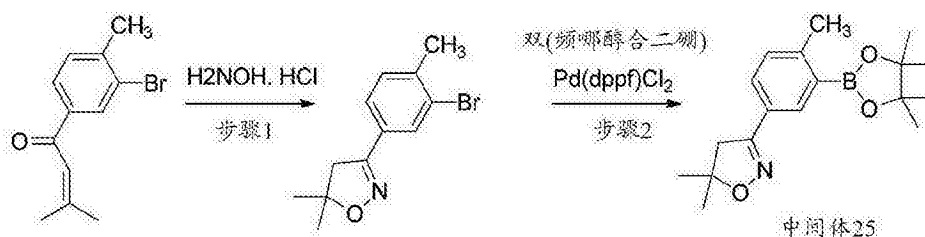
[0241]

中间体 24b: 5-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-2-乙基苯基)-3-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮		ESI- MS (m/z) 298 (MH ⁺)
---	---	--------------------------------------

[0242] 中间体 25

[0243] 5,5-二甲基-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4,5-二氢异噁唑

[0244]



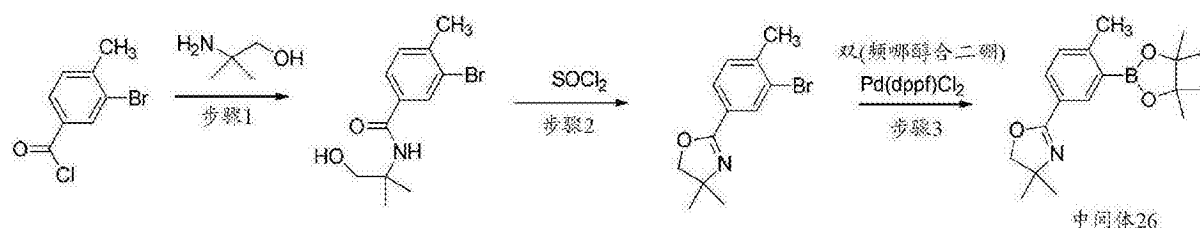
[0245] 步骤 1: 3-(3-溴-4-甲基苯基)-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑: 在 0℃ 下乙醇 (10mL) 中的 1-(3-溴-4-甲基苯基)-3-甲基丁-2-烯-1-酮 (在本文前述中间体 1 的步骤 2 中制备, 1.0g, 3.95mmol, 1.0 当量) 和盐酸羟胺 (330mg, 4.74mmol, 1.2 当量) 混合物中, 加入氢氧化钾水溶液 (1N, 4mL) 中, 直至该反应物的 pH 值为碱性。将得到的混合物在室温下搅拌 4 小时。用乙酸乙酯 (20mL) 稀释反应混合物, 随后用水 (20mL) 稀释。将各个层分离, 并用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取有机层。用盐水 (20mL) 清洗合并的有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在真空下浓缩滤液。粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 己烷中 5% 的乙酸乙酯) 纯化, 得到 250mg 为白色固体的期望产物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 268, 270 [(MH)⁺, Br^{79,81}]

[0246] 步骤 2: 5,5-二甲基-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4,5-二氢异噁唑: 通过按照前述中间体 1 的步骤 6 中的方法, 使 3-(3-溴-4-甲基苯基)-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑 (250mg, 0.93mmol, 1.0 当量) 与双(频哪醇合)二硼反应, 得到 200mg 为白色固体的期望产物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.16 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.36 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 316 (MH)⁺。

[0247] 中间体 26

[0248] 4,4-二甲基-2-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4,5-二氢异噁唑

[0249]



[0250] 步骤1:3-溴-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-4-甲基苯甲酰胺:用15分钟向经搅拌并冷却至0℃的3-溴-4-甲基苯甲酰氯(由相应的羧酸制备;1.40g,6.04mmol,1.0当量)的DCM(10mL)溶液中,滴加2-氨基-2-甲基丙醇(1.44mL,15.11mmol,2.5当量)的DCM(10mL)溶液,然后温热至室温。在室温下搅拌24小时后,用DCM(50mL)稀释反应混合物,并且用水(20mL)清洗有机层,随后用盐水(20mL)清洗,干燥(Na_2SO_4)并过滤。在真空下浓缩滤液,得到1.7g为白色固体的期望产物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00(d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.70(dd, $J = 1.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.62(s, 1H, D_2O 交换), 7.40(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.85(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H, D_2O 交换), 3.49(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 2.37(s, 3H), 1.28(s, 6H); ESI-MS(m/z) 286, 288[(MH) $^+$, $\text{Br}^{79,81}$]。

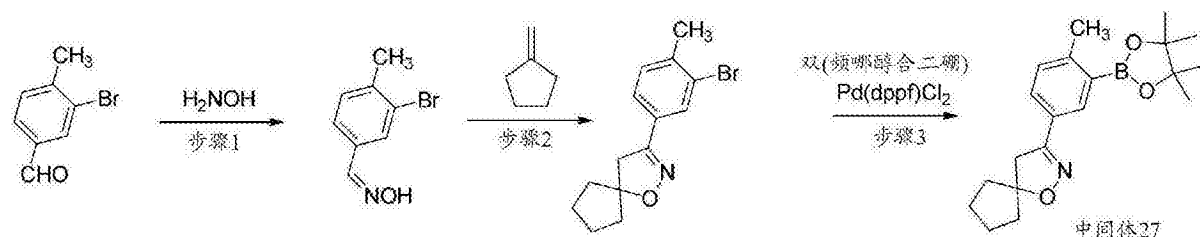
[0251] 步骤2:2-(3-溴-4-甲基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑:用亚硫酰氯(0.9mL, 12.08mmol, 2.0当量)处理3-溴-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-4-甲基苯甲酰胺(1.7g, 6.04mmol, 1.0当量),并且该无水的(neat)反应混合物在室温下搅拌12小时。用乙醚(50mL)稀释该混合物,过滤沉淀的固体并用乙醚(20mL)清洗。将收集的固体溶解在氢氧化钠溶液(1N, 15mL)中,并用乙醚(2×20mL)萃取。用盐水(20mL)清洗合并的有机层,干燥(Na_2SO_4)并过滤。在真空下浓缩滤液,得到1.0g为白色固体的期望的标题产物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.12(d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.75(dd, $J = 1.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.25(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.09(s, 2H), 2.42(s, 3H), 1.37(s, 6H); ESI-MS(m/z) 268, 270[(MH) $^+$, $\text{Br}^{79,81}$]。

[0252] 步骤3:通过按照前述中间体1的步骤6中的方法,使2-(3-溴-4-甲基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑(600mg, 2.23mmol, 1.0当量)与双(频哪醇)二硼(850mg, 3.35mmol, 1.5当量)和Pd(dppf) Cl_2 (90mg, 0.11mmol, 0.05当量)反应,得到700mg为白色固体的期望产物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.28(d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.87(dd, $J = 1.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.18(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.07(s, 2H), 2.55(s, 3H), 1.36(s, 6H), 1.33(s, 12H); ESI-MS(m/z) 316(MH) $^+$ 。

[0253] 中间体 27

[0254] 3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4,4]壬-2-烯

[0255]



[0256] 步骤1:3-溴-4-甲基苯甲醛肟:在室温下,向搅拌后的3-溴-4-甲基苯甲醛(1.0g, 5mmol, 1.0当量)的甲醇(50mL)溶液中加入盐酸羟胺(434mg, 6.3mmol, 1.2当量)

的水 (2mL) 溶液。将得到的溶液冷却至 0℃, 然后用碳酸钠水溶液 (2M, 2mL) 处理。在室温下搅拌 1 小时后, 在真空下除去溶剂。将残余物加入到乙酸乙酯 (20mL) 和水 (10mL) 中。将各个层分离, 并且用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取水层。用盐水 (15mL) 清洗合并的有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在真空下蒸发滤液, 得到 0.85g 为白色固体的标题产物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H, D₂O 交换), 7.76 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.0Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 214, 216 [(MH)⁺, Br^{79,81}]。

[0257] 步骤 2: 3-(3-溴-4-甲基苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4,4]壬-2-烯: 向 3-溴-4-甲基苯甲醛肟 (0.85g, 4mmol, 1.0 当量) 的 THF (50mL) 溶液中加入吡啶 (0.2mL, 2.4mmol, 0.6 当量), 随后加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (530mg, 4mmol, 1.0 当量), 并将得到的混合物回流 1 小时。将反应物冷却至室温后, 加入亚甲基环戊烷 (0.42mL, 4mmol, 1.0 当量) 的 THF (5mL) 溶液, 随后加入三乙胺 (0.94mL, 7mmol, 1.7 当量)。将得到的溶液回流 1 小时。在真空下蒸发溶剂, 常规处理后, 得到 690mg 为白色固体的标题产物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 294, 296 [(MH)⁺, Br^{79,81}]。

[0258] 步骤 3: 3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4,4]壬-2-烯: 通过按照前述在中间体 1 的步骤 6 中的方法, 使 3-(3-溴-4-甲基苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4,4]壬-2-烯 (690mg, 2mmol, 1.0 当量) 与双(频哪醇合二硼) (720mg, 3mmol, 1.2 当量) 和 Pd(dppf)Cl₂ (96mg, 0.11mmol, 0.05 当量) 反应, 得到 640mg 为白色固体的期望产物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 1.5Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.74-1.70 (m, 4H); ESI-MS (m/z) 342 (MH)⁺。

[0259] 下面的中间体 28 至 29 通过按照类似于中间体 27 中描述的方法制备:

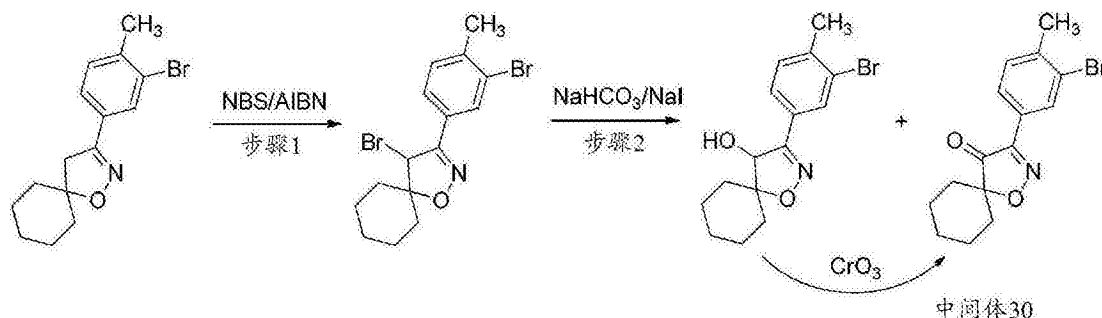
[0260]

中间体/IUPAC 命名	结构	^1H NMR /ESI-MS(MH) $^+$
中间体 28: 甲基 5-甲基-3-(4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-羧酸酯		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.26 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.79 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 312, 314 [(MH) $^+$, Br ^{79,81}]
中间体 29: (±)-乙基 3-(3-溴-4-甲基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢异噁唑-5-羧酸酯		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 340, 342 [(MH) $^+$, Br ^{79,81}]

[0261] 中间体 30

[0262] 3-(3-溴-4-甲基苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-4-酮

[0263]



[0264] 步骤 1: 4-溴-3-(3-溴-4-甲基苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯: 向 3-(3-溴-4-甲基苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯 (2.0g, 6.49mmol, 1.0 当量) (通过按照中间体 27 的步骤 2 中描述的方法, 由 3-甲基-4-甲基苯甲醛肟与亚甲基环己烷反应而制备) 的氯仿 (20mL) 溶液中加入 NBS (1.15g, 6.49mmol, 1.0 当量), 随后加入催化量的 AIBN (21mg, 0.13mmol, 0.02 当量)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。用氯仿 (50mL) 稀释反应物, 并用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 清洗。将有机层干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。在真空下浓缩滤液。粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 乙酸乙酯和己烷) 纯化, 得到 600mg 为白色固体的标题产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 4H), 1.65-1.62 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 386, 388, 390 [(MH) $^+$, Br ^{79,81}]

[0265] 步骤 2: 3-(3-溴-4-甲基苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-4-酮: 向

4-溴-3-(3-溴-4-甲基苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯(500mg, 1.29mmol, 1.0当量)的DMSO(8mL)溶液中加入碳酸氢钠(218mg, 2.59mmol, 2.0当量), 随后加入碘化钠(289mg, 1.93mmol, 1.5当量)。将得到的混合物在100℃下搅拌5小时。将反应物冷却至室温, 并将水(15mL)加入上述反应混合物中, 随后加入乙酸乙酯(15mL)。将各个层分离, 并且用乙酸乙酯(2×10mL)萃取水层。用水(2×10mL)、盐水(15mL)清洗合并的有机层, 干燥(Na_2SO_4)并过滤。在真空下蒸发滤液。

[0266] 粗产物用柱色谱(硅胶, 乙酸乙酯和己烷)纯化, 得到170mg期望的标题产物与100mg 3-(3-溴-4-甲基苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-4-醇。通过按照中间体1的步骤5中描述的方法, 用三氧化铬氧化将3-(3-溴-4-甲基苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-4-醇再转化成标题产物。

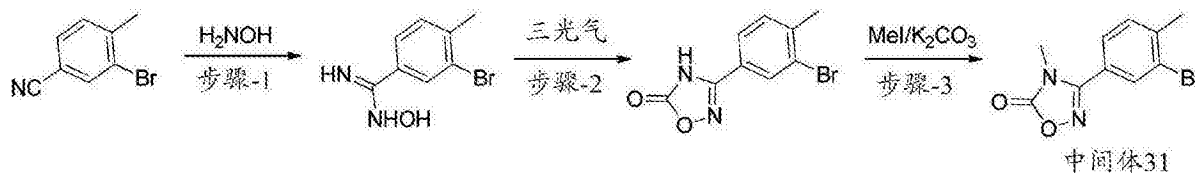
[0267] 3-(3-溴-4-甲基苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-4-醇: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.94(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.63(dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.23(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.82(d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 2.40(s, 3H), 1.87-1.33(m, 8H), 0.89-0.83(m, 2H); ESI-MS(m/z) 324, 326[(MH) $^{+}\text{Br}^{79,81}$]。

[0268] 3-(3-溴-4-甲基苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-4-酮: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.30(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.95(dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.44(s, 3H), 1.87-1.42(m, 10H); ESI-MS(m/z) 322, 324[(MH) $^{+}\text{Br}^{79,81}$]。

[0269] 中间体 31

[0270] 3-(3-溴-4-甲基苯基)-4-甲基-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

[0271]



[0272] 步骤1: 3-溴-N-羟基-4-甲基苯甲脒: 向搅拌后的3-溴-4-甲基苯甲脒(2.0g, 10.2mmol, 1.0当量)的乙醇(20mL)溶液中加入盐酸羟胺(1.77g, 25.5mmol, 2.5当量), 随后加入碳酸钠(2.70g, 25.5mmol, 2.5当量)的水(2mL)溶液。将得到的混合物回流6小时。将反应物冷却至室温, 并在真空下除去溶剂。将残留物加入DCM(100mL)中, 并用水(30mL)、盐水(30mL)清洗, 干燥(Na_2SO_4)并过滤。旋转蒸发滤液, 得到1.5g为白色固体的标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.70(s, 1H), 7.86(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.59(dd, $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.34(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.86(s, 2H), 2.34(s, 3H); ESI-MS(m/z) 229, 231[(MH) $^{+}\text{Br}^{79,81}$]。

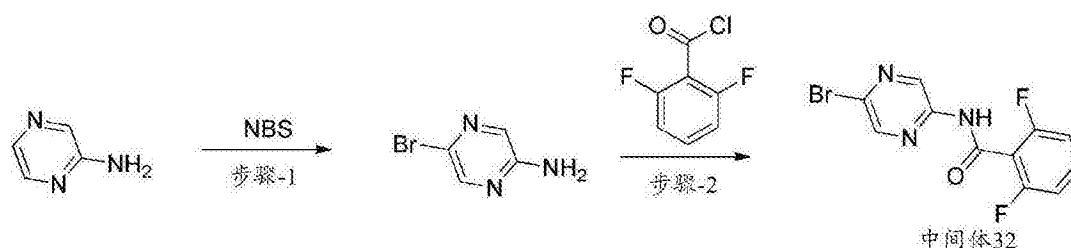
[0273] 步骤2: 3-(3-溴-4-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮: 向冷却至0℃的3-溴-N-羟基-4-甲基苯甲脒(500mg, 2.18mmol, 1.0当量)的DCM(10mL)溶液中加入三光气(250mg, 0.87mmol, 0.4当量), 随后加入二异丙基乙基胺(0.76mL, 4.46mmol, 2当量)。将得到的混合物在室温下搅拌3小时。将反应物冷却至室温, 并且用水(5mL)淬灭, 随后用DCM稀释。将各个层分离, 用盐水(10mL)清洗有机层, 干燥(Na_2SO_4)并过滤。在真空下蒸发滤液, 得到250mg为白色固体的标题产物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.10(s, 1H, D_2O 交换), 8.01(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.74(dd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.56(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.42(s, 3H); ESI-MS(m/z) 255, 257[(MH) $^{+}$, $\text{Br}^{79,81}$]。

[0274] 步骤3:3-(3-溴-4-甲基苯基)-4-甲基-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮:向搅拌后的3-(3-溴-4-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(1.5g,5.92mmol,1.0当量)的DMF(10mL)溶液中加入碘甲烷(0.73mL,11.85mmol,2.0当量)和碳酸钾(1.6g,11.85mmol,2.0当量),并将反应物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水(20mL),随后加入乙酸乙酯(20mL)。将各个层分离,并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取水层,用水(2×20mL)、盐水(20mL)清洗合并的有机层,干燥(Na_2SO_4)并过滤。旋转蒸发滤液,粗产物用快速柱色谱(硅胶,己烷体系中10%的乙酸乙酯作为洗脱剂)纯化,得到1.35g为白色固体的标题产物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.93(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.66(dd, $J = 7.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 3.34(s, 3H), 2.44(s, 3H); ESI-MS(m/z) 269, 271 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79,81}$]。

[0275] 中间体 32

[0276] N-(5-溴吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

[0277]

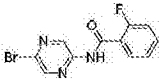
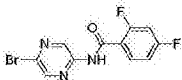


[0278] 步骤1:2-氨基-5-溴吡嗪:向0℃的经冷却并搅拌的2-氨基吡嗪(10g,105mmol,1.0当量)的DCM(1000mL)溶液中滴加N-溴代琥珀酰亚胺(16.8g,94.6mmol,0.9当量),将得到的溶液在相同的温度下搅拌30分钟。将反应混合物过滤,同时将滤液保持在0℃并将冷水(500mL)加入到滤液中。将各个层分离,并且用盐水(200mL)清洗有机层,干燥(Na_2SO_4)并过滤。在真空下浓缩滤液。使用DCM和己烷通过重结晶纯化粗产物,得到12g为浅黄色固体的期望产物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.06(s, 1H), 7.75(s, 1H), 4.72(brs, 2H, D_2O 交换); ESI-MS(m/z) 174, 176 [$(\text{MH})^+\text{Br}^{79,81}$]。

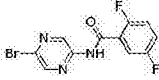
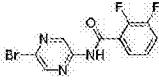
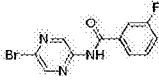
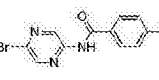
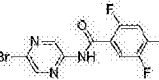
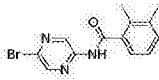
[0279] 步骤2:N-(5-溴吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺:向0℃的经冷却并搅拌的2,6-二氟苯甲酰氯(5.7g,36.2mmol,0.9当量)的DCM(200mL)溶液中滴加2-氨基-5-溴吡嗪(7.0g,40.2mmol,1.0当量)的DCM(50mL)溶液,随后加入吡啶(3.1g,36.2mmol,0.9当量)。将得到的混合物在室温下搅拌15小时。用DCM(100mL)稀释该反应物,并用10%盐酸(100mL)清洗,干燥(Na_2SO_4)并过滤。在真空下浓缩滤液,粗产物用快速柱色谱(硅胶,在己烷中10%的乙酸乙酯)纯化,得到6.0g为黄色固体的标题产物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.47(s, 1H), 8.62(s, 1H, D_2O 交换), 8.24(s, 1H), 7.53-7.45(m, 1H), 7.03(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H); ESI-MS(m/z) 314, 316 [$(\text{MH})^+\text{Br}^{79,81}$]。

[0280] 下面的中间体33至44通过按照类似于中间体32中描述的方法制备:

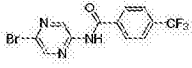
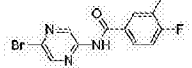
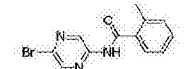
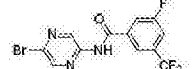
[0281]

中间体/IUPAC 命名	结构	¹ HNMR/ESI-MS MH ⁺
中间体 33: N-(5-溴 吡嗪-2-基)-2-氟苯甲 酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.51 (s, 1H), 9.08 (d, <i>J</i> = 15 Hz, 1H, D ₂ O 交换), 8.40 (s, 1H), 8.17 (dt, <i>J</i> = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 9.0, 12.5 Hz, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 296, 298 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}].
中间体 34: N-(5-溴 吡嗪-2-基)-2,4-二氟 苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.23 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.80 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 314, 316 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}].

[0282]

中间体 35: N-(5-溴吡嗪-2-基)-2,5-二氟苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.52 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.23 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 314, 316 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}].
中间体 36: N-(5-溴吡嗪-2-基)-2,3-二氟苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.57 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.24 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 314, 316 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}]
中间体 37: N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-氟苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.43 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.25 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 296, 298 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}]
中间体 38: N-(5-溴吡嗪-2-基)-4-氟苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.37 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.24 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.37 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 296, 298 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}]
中间体 39: N-(5-溴吡嗪-2-基)-2,4,5-三氟苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.52 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.22 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H); ESI-MS (m/z) 332, 334 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}]
中间体 40: N-(5-溴吡嗪-2-基)-2,3-二甲基苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.51 (s, 1H), 8.38 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.14 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 306, 308 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}].

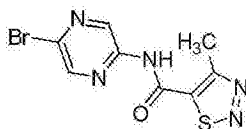
[0283]

中间体 41: N-(5-溴吡嗪-2-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.26 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 346, 348 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}]
中间体 42: N-(5-溴吡嗪-2-基)-4-氟-3-甲基苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.48 (s, 1H), 8.40-8.37 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 310, 312 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}]
中间体 43: N-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.26 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 2.46 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 292, 294 [(MH) ⁺ Br ^{79,81}].
中间体 44: N-(5-溴吡嗪-2-基)-3-氟-5-三氟甲基苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.25 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 364, 366 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}]

[0284] 中间体 45

[0285] N-(5-溴吡嗪-2-基)-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰胺

[0286]



[0287] 在室温下,向 2-氨基-5-溴吡嗪 (1.0g, 5.74mmol, 1.2 当量) 和 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酸 (690mg, 4.79mmol, 1.0 当量) 的 THF (20mL) 溶液中,连续加入 EDC·HCl (970mg, 7.18mmol, 1.5 当量)、HOBT (1.37g, 7.18mmol, 1.5 当量) 和二异丙基乙基胺 (1.23mL, 9.58mmol, 2.0 当量)。在相同温度下将得到的溶液搅拌 24 小时。将水 (30mL) 加入到反应混合物中,随后加入乙酸乙酯 (30mL)。将各个层分离,并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取水层。用 1N 盐酸 (20mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (20mL)、盐水 (20mL) 清洗合并的有机层,

干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。在真空下浓缩滤液, 并且粗产物用快速柱色谱 (硅胶) 纯化, 得到 321mg 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.91 (s, 1H, D_2O 交换), 9.20 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 2.83 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 300, 302 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79,81}$]。

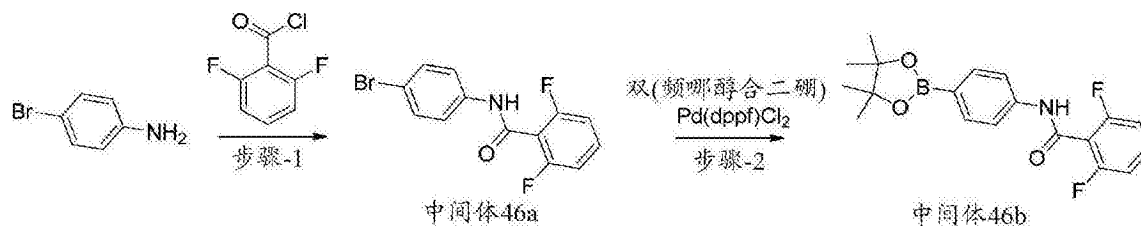
[0288] 中间体 46a 和 46b

[0289] N-(4-溴苯基)-2,6-二氟苯甲酰胺 (46a)

[0290] 和

[0291] 2,6-二氟-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺 (46b)

[0292]

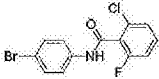
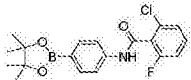
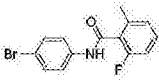
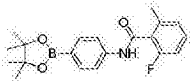


[0293] 步骤 1 :N-(4-溴苯基)-2,6-二氟苯甲酰胺:向搅拌并冷却至 0°C 的 4-溴苯胺 (1.0g, 5.8mmol, 1.0 当量) 和吡啶 (0.61mL, 7mmol, 1.2 当量) 的 DCM (20mL) 溶液中滴加 2,6-二氟苯甲酰氯 (0.8mL, 6.4mmol, 1.1 当量) 的 DCM (5mL) 溶液。在相同温度下搅拌得到的混合物 1 小时后, 在真空下除去溶剂。将残余物加入到乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 中。将各个层分离。用乙酸乙酯 ($2 \times 20\text{mL}$) 萃取水层, 并且用盐水 (20mL) 清洗合并的有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。在真空下浓缩滤液, 得到 1.20g 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (brs, 1H, D_2O 交换), 7.53-7.37 (m, 5H), 7.02-6.95 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 312, 314 [$(\text{MH})^+\text{Br}^{79,81}$]。

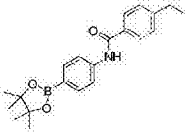
[0294] 步骤 2 :2,6-二氟-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺:通过按照中间体 1 的步骤 6 中描述的方法, 使 N-(4-溴苯基)-2,6-二氟苯甲酰胺 (5.0g, 16.1mmol, 1.0 当量) 与双(频哪醇合)二硼 (4.88g, 19.2mmol, 1.2 当量) 反应, 得到 4.20g 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.92 (brs, 1H, D_2O 交换), 7.72 ~ 7.64 (m, 4H), 7.62 ~ 7.56 (m, 1H), 7.26 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.29 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 360 ($\text{MH})^+$ 。

[0295] 下面的中间体 47a 至 49 通过按照类似于中间体 46a 或中间体 46b 中描述的方法制备:

[0296]

中间体/IUPAC 命名	结构	¹ HNMR/ESI-MS MH ⁺
中间体 47a: N-(4-溴苯基)-2-氯-6-氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.95 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H); ESI- MS (<i>m/z</i>) 327, 329 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}]
中间体 47b: 2-氯-6-氟-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 1.35 (s, 12H); ESI- MS (<i>m/z</i>) 376 (MH) ⁺
中间体 48a: N-(4-溴苯基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.63 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 307, 309 [(MH) ⁺ , Br ^{79,81}]
中间体 48b: 2-氟-6-甲基-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.34 (s, 12H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 356 (MH) ⁺

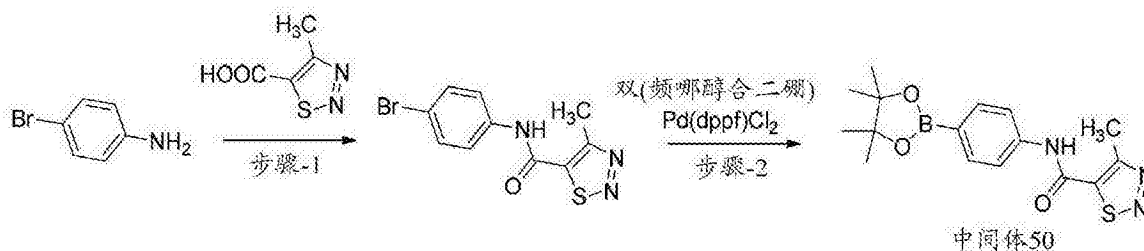
[0297]

中间体 49: 4-乙基 -N-(4-(4,4,5,5-四甲基 -1,3,2-二氧杂环戊硼烷 -2-基)苯基)苯甲酰胺		ESI-MS (m/z) 352 (MH)⁺
--	---	--

[0298] 中间体 50

[0299] 4-甲基-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-1,2,3-噻二唑-5-甲酰胺

[0300]



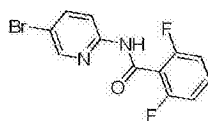
[0301] 步骤 1: N-(4-溴苯基)-1,2,3-噻二唑-5-甲酰胺: 在室温下, 向 4-溴苯胺 (820mg, 4.79mmol, 1.0 当量) 和 4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酸 (690mg, 4.79mmol, 1.0 当量) 的 THF (20mL) 溶液中, 连续加入 EDCI·HCl (970mg, 7.18mmol, 1.5 当量)、HOBT (1.37g, 7.18mmol, 1.5 当量) 和二异丙基乙基胺 (1.23mL, 9.58mmol, 2.0 当量)。在相同温度下将得到的溶液搅拌 24 小时。将水 (30mL) 加入到反应混合物中, 接着加入乙酸乙酯 (30mL)。将各个层分离, 并用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取水层。用 1N 盐酸 (20mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (20mL)、盐水 (20mL) 清洗合并的有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在真空下浓缩滤液, 粗产物用快速柱色谱 (硅胶) 纯化, 得到 321mg 为白色固体的期望产物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.64 (brs, 1H, D₂O 交换), 7.51-7.45 (m, 4H), 2.94 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 298, 300 [(MH)⁺Br^{79,81}]

[0302] 步骤 2: 4-甲基-N-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-1,2,3-噻二唑-5-甲酰胺: 按照中间体 1 的步骤 6 中描述的方法, 通过使 N-(4-溴苯基)-1,2,3-噻二唑-5-甲酰胺与双(频哪醇合)二硼反应制备标题化合物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.61 (s, 1H, D₂O 交换), 7.55 (d, J = 8.5Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 1.32 (s, 12H); ESI-MS (m/z) 346 (MH)⁺。

[0303] 中间体 51

[0304] N-(5-溴吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

[0305]



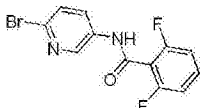
[0306] 向二噁烷 (10mL) 中 2-氯-5-溴吡啶 (370mg, 1.9mmol, 1.2 当量) 和 2,6-二氟苯甲酰胺 (250mg, 1.5mmol, 1.0 当量) 的混合物中, 依次加入碘化亚铜 (151mg, 0.75mmol, 0.5 当量)、磷酸钾 (670mg, 3.15mmol, 2.1 当量) 和 N,N-二甲基乙二胺 (0.1mL, 1.05mmol, 0.7

当量)。将得到的混合物在搅拌下回流 15 小时。将反应物冷却至室温,过滤以除去固体成分,并在真空下浓缩滤液。将残余物溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中,并用水 (20mL)、盐水 (20mL) 清洗,干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。在真空下浓缩滤液,粗产物用快速柱色谱法 (硅胶,乙酸乙酯和己烷) 纯化,得到 300mg 为白色固体的固体产物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.22 (s, 1H, D_2O 交换), 8.70 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.0, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H); ESI-MS (m/z) 313, 315 [$(\text{MH})^+\text{Br}^{79,81}$]。

[0307] 中间体 52

[0308] N-(6-溴吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

[0309]



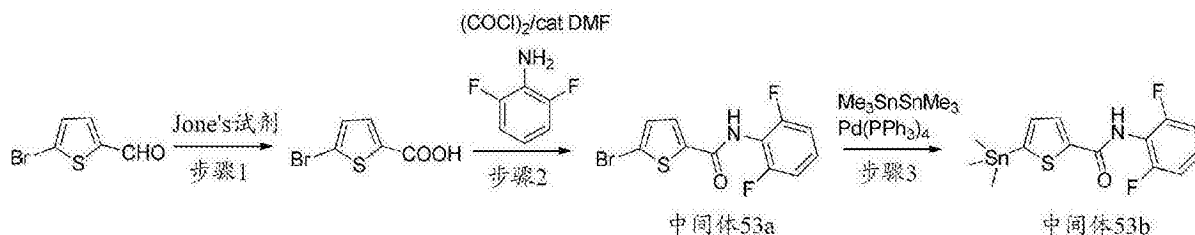
[0310] 向经冷却 (0°C) 并搅拌的 2-溴-5-氨基吡啶 (2.0g, 11.56mmol, 1.0 当量) 的 DCM (25mL) 溶液中依次加入 2,6-二氟苯甲酰氯 (1.44mL, 11.56mmol, 1.0 当量) 和吡啶 (1.19mL, 13.87mmol, 1.2 当量)。使得到的混合物温热至室温,然后在相同温度下搅拌 30 分钟。用 DCM (30mL) 稀释反应物,并用水 (20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL)、盐水 (20mL) 清洗,干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。旋转蒸发滤液,残余物用己烷研碎,得到 3.4g 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.96 (brs, 1H, D_2O 交换), 7.49 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.00 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H); ESI-MS (m/z) 313, 315 [$(\text{MH})^+\text{Br}^{79,81}$]。

[0311] 中间体 53a :5-溴-N-(2,6-二氟苯基)噻吩-2-甲酰胺

[0312] 和

[0313] 中间体 53b :N-(2,6-二氟苯基)-5-(三甲基甲锡烷基)噻吩-2-甲酰胺

[0314]



[0315] 步骤 1 :5-溴噻吩-2-甲酸 :向 0°C 的 5-溴噻吩-2-羧醛 (5.0g, 26.1mmol) 的丙酮 (50mL) 溶液,滴加新制备的 Jones' 试剂 (25mL) (将溶解在 25mL 浓硫酸中的 25g 三氧化铬慢慢加入已冷却至 0°C 的 75mL 水中并搅拌),将得到的混合物在室温下搅拌 4 小时。然后将水 (50mL) 加入到上述混合物中,随后加入乙酸乙酯 (50mL)。将各个层分离,并用乙酸乙酯 ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取水层。用水 (50mL)、盐水 (50mL) 清洗合并的萃取液,干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。在真空下蒸发滤液,得到 5.2g (95%) 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.87 (brs, 1H, D_2O 交换), 7.63 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H)。

[0316] 步骤 2 :5-溴-N-(2,6-二氟苯基)噻吩-2-甲酰胺 :向 0°C 的 5-溴噻吩-2-甲酸 (5.20g, 25mmol, 1.0 当量) 的 DCM (60mL) 溶液中滴加草酰氯 (16g, 125mmol, 5 当量) 的 DCM (20mL) 溶液,然后加入催化量的 DMF (0.5mL)。将得到的混合物在室温下搅拌 2 小

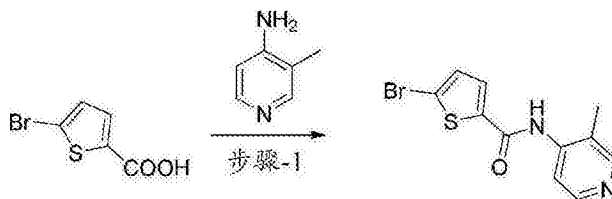
时,然后在真空下除去溶剂、过量的草酰氯。将上述得到的残余物加入到冷却至 0℃ 的 DCM(50mL) 中,然后加入 2,6-二氟苯胺(4.0g,31mmol,1.2 当量),随后加入吡啶(5mL)。使反应物逐渐温热至室温,然后在相同温度下搅拌过夜。用 DCM(100mL) 稀释反应物,并用水(2×50mL)、10% 盐酸(50mL)、盐水(50mL) 清洗,干燥(Na_2SO_4) 并过滤。在真空下蒸发滤液,得到 5g(65%) 为白色固体的期望的固体。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.52(s, 1H, D_2O 交换), 7.43(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.17(m, 1H), 7.06(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.94(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H); ESI-MS(m/z) 320, 322 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79,81}$]。

[0317] 步骤 3: N-(2,6-二氟苯基)-5-(三甲基甲锡烷基)噻吩-2-甲酰胺: 向 5-溴-N-(2,6-二氟苯基)噻吩-2-甲酰胺(2.50g, 7.86mmol, 1.0 当量) 和六甲基二锡(1.63mL, 7.86mmol, 1.0 当量) 的二噁烷(40mL) 溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (454mg, 0.39mmol, 0.05 当量)。通过进行真空/氮气循环三次,将得到的混合物彻底除氧,并且在氮气气氛下将反应混合物在 75℃ 下加热 15 小时。将得到的混合物冷却至室温,并通过硅藻土过滤。在真空下浓缩滤液,粗产物用快速柱色谱(硅胶,乙酸乙酯-己烷混合物作为洗脱剂) 纯化,得到 1.0g(31%) 为浅黄色固体的期望产物。ESI-MS(m/z) 404 [$(\text{MH})^+$]。

[0318] 中间体 54

[0319] 5-溴-N-(3-甲基吡啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺

[0320]



[0321] 在 0℃ 下,向 3-甲基吡啶-4-胺(1.23g, 11.37mmol, 1.2 当量) 的 DMF 溶液(5mL) 中,加入固体氢化钠(矿物油中 60% 悬浮液,0.44g, 18.49mmol, 2.0 当量) 并在室温下搅拌 1 小时。在另一烧瓶中,在 0℃ 下,向 5-溴噻吩-2-甲酸(1.91g, 9.25mmol, 1.0 当量) 的 DCM(10mL) 溶液中加入草酰氯(4.0mL, 46.2mmol, 5.0 当量),然后在相同温度下搅拌 2 小时。在真空下蒸发除去溶剂和过量的草酰氯。将残余物溶解在 DMF(2mL) 中,并在 0℃ 下加入到上述混合物中,将得到的混合物在室温下搅拌过夜。将水(10mL) 加入到该反应物中,随后加入乙酸乙酯(10mL)。将各个层分离,并用乙酸乙酯(2×20mL) 萃取水层。用水(2×20mL)、盐水(20mL) 清洗合并的有机层,干燥(Na_2SO_4) 并过滤。在真空下浓缩滤液,并且用柱色谱(硅胶,DCM:MeOH 体系) 纯化,得到 1.0g 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.39(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 8.36(s, 1H), 8.05(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.87(s, 1H, D_2O 交换), 7.40(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.09(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.29(s, 3H); ESI-MS(m/z) 297, 299 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79,81}$]。

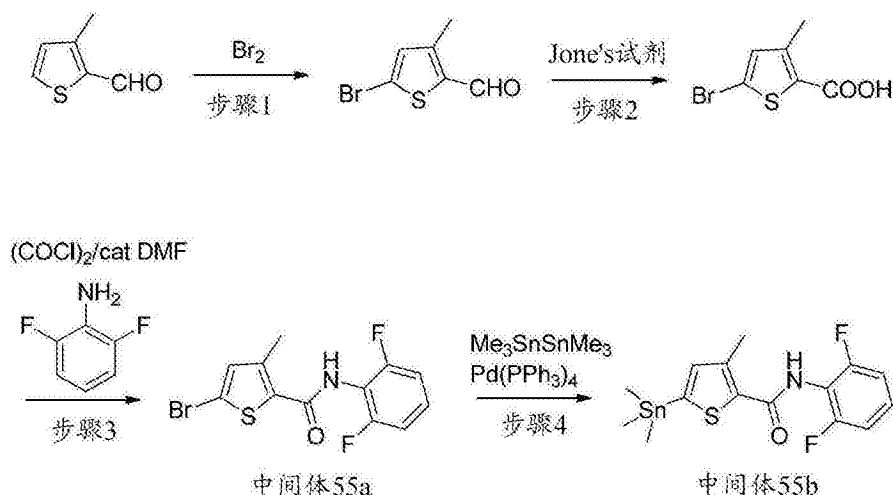
[0322] 中间体 55a 和 55b

[0323] 5-溴-N-(2,6-二氟苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺(55a)

[0324] 和

[0325] N-(2,6-二氟苯基)-3-甲基-5-(三甲基甲锡烷基)噻吩-2-甲酰胺(55b)

[0326]



[0327] 步骤1: 5-溴-3-甲基噻吩-2-甲醛: 向冷却至 0℃ 的 3-甲基噻吩-2-甲醛 (10.0g, 79.3mmol, 1.0 当量) 的 DCM (100mL) 溶液中滴加溴 (12.6g, 79.3mmol, 1.0 当量) 溶液, 并将得到的混合物在 70℃ 下搅拌 4 小时。将反应物冷却至室温, 并用 DCM (100mL) 稀释。用水 (100mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (100mL)、盐水 (100mL) 清洗得到的有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。旋转蒸发滤液, 得到 11g 为棕色固体的期望产物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.87 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 2.51 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 205, 207 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

[0328] 步骤2: 5-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸: 通过按照中间体 53 的步骤 1 中描述的方法, 由 5-溴-3-甲基噻吩-2-羧醛制备标题化合物。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.20 (s, 1H, D₂O 交换), 7.20 (s, 1H), 2.43 (s, 3H); SI-MS (m/z) 221, 223 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

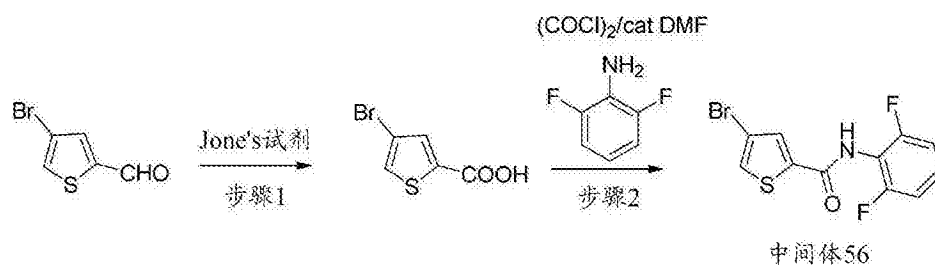
[0329] 步骤3: 5-溴-N-(2,6-二氟苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺: 通过按照中间体 53 的步骤 2 中描述的方法制备标题化合物。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (s, 1H, D₂O 交换), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 3H), 2.43 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 332, 334 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

[0330] 步骤4: N-(2,6-二氟苯基)-3-甲基-5-(三甲基甲锡烷基)噻吩-2-甲酰胺: 通过按照前述中间体 53 的步骤 3 中描述的方法制备标题化合物。ESI-MS (m/z) 418 (MH)⁺.

[0331] 中间体 56

[0332] 4-溴-N-(2,6-二氟苯基)噻吩-2-甲酰胺

[0333]

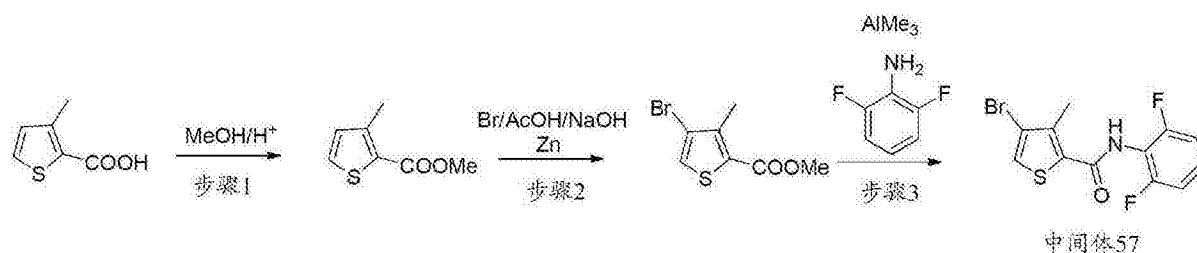


[0334] 通过按照中间体 53 中描述的方法, 由相应的起始原料制备标题化合物。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1H, D₂O 交换), 7.60 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.93 (t, J = 8.5Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 318, 320 [(MH)⁺, Br^{79,81}].

[0335] 中间体 57

[0336] 4-溴-N-(2,6-二氟苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺

[0337]



[0338] 步骤1: 甲基 3-甲基噻吩-2-甲酸酯: 向 3-甲基噻吩-2-甲酸 (15g, 105mmol, 1.0 当量) 的甲醇 (150mL) 溶液中滴加浓硫酸 (7.5mL) 并回流 12 小时。在真空下蒸发溶剂, 并将残余物加入到乙酸乙酯 (200mL) 中, 并用水 (2×50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (2×50mL)、盐水 (50mL) 清洗, 干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。在真空下蒸发滤液, 得到 20g (97%) 为油状物的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.55 (s, 3H); ESI-MS [(m/z) 157 (MH) $^+$]。

[0339] 步骤2: 甲基 4-溴-3-甲基噻吩-2-甲酸酯: 将甲基 3-甲基噻吩-2-甲酸酯 (20g, 103mmol, 1.0 当量) 和氢氧化钠 (12.3g, 307mmol, 3 当量) 的醋酸 (75mL) 溶液加热至 60℃。以使反应混合物的温度维持在 < 85℃ 的速率滴加溴 (46.9g, 294mmol, 2.85 当量)。将得到的混合物在 85℃ 下搅拌 6 小时。然后使该溶液冷却至 50℃ 并且将锌粉 (15.4g, 236mmol, 2.3 当量) 以 3g 每部分加入到反应物中使得放热得以控制至保持在低于 85℃。将得到的混合物在 85℃ 下搅拌 1 小时, 然后趁热过滤通过硅藻土小床。加入水 (300mL) 并用己烷 (300mL) 萃取该混合物。用水清洗有机相, 然后浓缩至干, 得到 27g (89%) 灰白色油状物, 该油状物经室温下静置慢慢结晶。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.43 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

[0340] 步骤3: 4-溴-N-(2,6-二氟苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺: 向 0℃ 的 2,6-二氟苯胺 (1.10g, 8.58mmol, 1.0 当量) 的 DCM (20mL) 溶液中滴加三甲基铝 (在甲苯中 2M, 4.3mL, 1.0 当量), 随后加入甲基 4-溴-3-甲基噻吩-2-甲酸酯 (2.0g, 8.58mmol, 1.0 当量) 的溶液。使反应混合物恢复到室温, 然后在相同温度下搅拌 2 小时。用水 (10mL) 淬灭反应, 随后加入 DCM (20mL)。将各个层分离, 并用盐水 (15mL) 清洗有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。旋转蒸发滤液, 残余物用快速柱色谱 (硅胶, 在己烷中 30% 的乙酸乙酯) 纯化, 得到 1.0g (35%) 为棕色固体的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.42 (s, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.15 (s, 1H, D_2O 交换), 7.03-6.94 (m, 2H), 2.56 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 332, 334 [(MH) $^+$, Br ^{79,81}]。

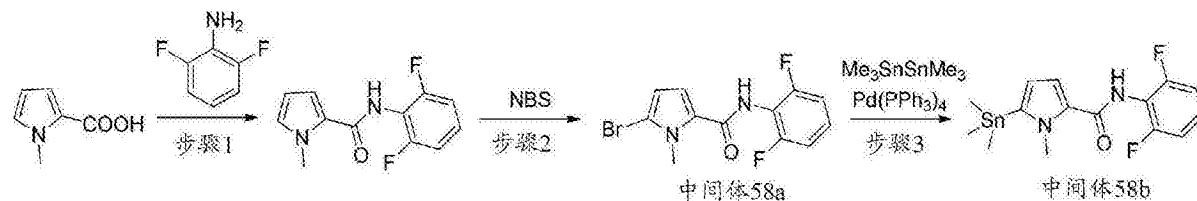
[0341] 中间体 58a 和 58b

[0342] 5-溴-N-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (58a)

[0343] 和

[0344] N-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-5-(三甲基甲锡烷基)-1H-吡咯-2-甲酰胺 (58b)

[0345]



[0346] 步骤1: N-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺: 使 1-甲基吡咯-2-甲酸 (1.0g, 7.99mmol, 1.0 当量) 和亚硫酰氯 (9.5g, 80mmol, 10 当量) 的混合物回流 3 小时。

将反应物冷却至室温,并在真空下除去过量的亚硫酸氯。将得到的残余物与苯共蒸馏以除去微量的亚硫酸氯。将残余物溶解于 DCM(10mL) 中,冷却至 0℃ 并且滴加 2,6-二氟苯胺(1.0g, 7.99mmol, 1.0 当量)的 DCM(2mL) 溶液,随后加入吡啶(1.0g, 12.79mmol, 1.5 当量)。使反应物温热至室温并搅拌 12 小时。用 DCM(50mL) 稀释反应物并向反应混合物中加入水(30mL)。将各个层分离,并且用 1N 盐酸(20mL)、盐水(20mL) 清洗有机层,干燥(Na_2SO_4) 并过滤。在真空下浓缩滤液。粗产物用于下一步骤。ESI-MS(m/z) 237 (MH^+)。

[0347] 步骤 2: 5-溴-N-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺: 在室温,将 DCM(30mL) 中 N-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺(3.40g, 14.39mmol, 1.0 当量) 和 NBS(2.70g, 15.11mmol, 1.05 当量) 的混合物搅拌 12 小时。将水(50mL) 加入反应物中,随后加入 DCM(100mL), 并将各个层分离。用水(50mL)、盐水(50mL) 清洗有机层,干燥(Na_2SO_4) 并过滤。旋转蒸发滤液,粗产物用快速柱色谱(硅胶,己烷体系中乙酸乙酯作为洗脱剂) 纯化,得到 3.30g 为白色固体的标题产物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.18(m, 1H), 6.98(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.82(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.27(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.97(s, 3H); ESI-MS(m/z) 315, 317 [$(\text{MH})^+$, $\text{Br}^{79,81}$]。

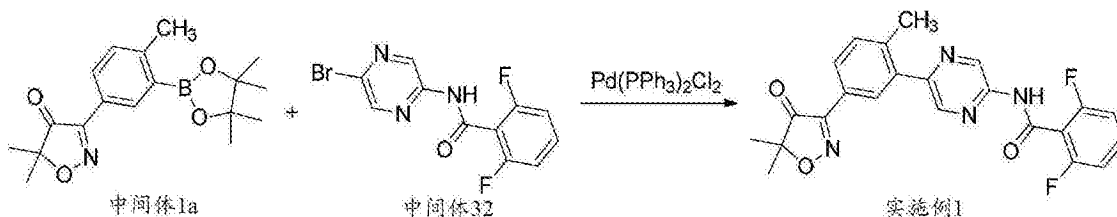
[0348] 步骤 3: N-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-5-(三甲基甲锡烷基)-1H-吡咯-2-甲酰胺: 向 5-溴-N-(2,6-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺(1.20g, 3.81mmol, 1.0 当量) 和六甲基二锡(1.25g, 3.81mmol, 1.0 当量) 的二噁烷(15mL) 溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (220mg, 0.19mmol, 0.05 当量)。通过进行真空/氮气循环三次,将得到的溶液彻底除氧,并且在氮气气氛下将反应混合物在 75℃ 下加热 15 小时。将得到的混合物冷却至室温,并通过硅藻土过滤。在真空下浓缩滤液,粗产物不经进一步纯化用于下一步骤。ESI-MS(m/z) 400 (MH^+)。

[0349] 实施例

[0350] 实施例 1

[0351] N-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

[0352]



[0353] 向搅拌的 N-(5-溴吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺(中间体 32)(400mg, 1.27mmol, 1.0 当量) 的二噁烷(10mL) 溶液中,连续加入 5,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)异噁唑-4(5H)-酮(中间体 1a)(419mg, 1.27mmol, 1.0 当量)、碳酸钠水溶液(2N, 4mL) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (44mg, 0.063mmol, 0.05 当量)。通过进行真空/氮气循环三次,将得到的混合物彻底除氧,然后在氮气气氛下将反应混合物在 100℃ 下加热 24 小时。将反应混合物冷却至室温,并通过硅藻土过滤。在真空下浓缩滤液,并且粗产物用快速柱色谱(硅胶,己烷中 30% 的乙酸乙酯) 纯化,得到 200mg 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.82(s, 1H, D_2O 交换), 9.53(s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.11(d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.99(dd, $J = 1.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.59(m, 1H), 7.54(d, $J =$

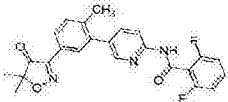
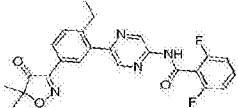
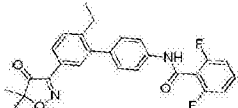
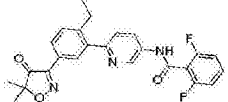
8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH)⁺.

[0354] 通过按照类似于实施例 1 中描述的方法,由相应的中间体制备下面的实施例 2 至 75:

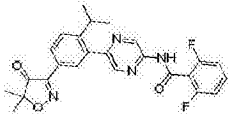
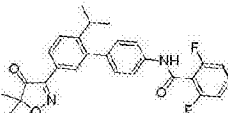
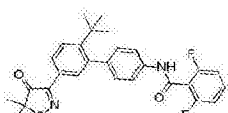
[0355]

实施列编号: IUPAC 命名	结构	^1H NMR/ESI-MS(MH) $^+$
实施列 2: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基 -4-氧-4,5-二氢异噁 唑-3-基)-2-甲基苯 基)吡嗪-2-基)-4-甲 基-1,2,3-噻二唑-5-甲 酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H, D $_2$ O 交换), 9.48 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.44 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 423 (MH) $^+$.
实施列 3: <i>N</i> -(5'-(5,5- 二甲基-4-氧-4,5-二		^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8.00-7.98 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.46-7.42 (m, 1H),

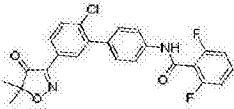
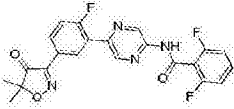
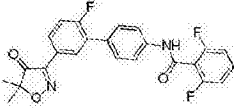
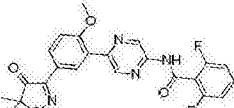
[0356]

氢异噁唑-3-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基-2,6-二氟苯甲酰胺		7.38-7.35 (m, 3H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 435 (MH) ⁺ .
实施例 4: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.2 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.94 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.42 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) ⁺ .
实施例 5: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-乙基苯基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.82 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.51 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 3H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 451 (MH) ⁺ .
实施例 6: <i>N</i> -(5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-乙基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.94 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.94 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 3H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.62 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 449 (MH) ⁺ .
实施例 7: <i>N</i> -(6-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-乙基苯基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.19 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.93 (s, 1H), 8.27 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (s,

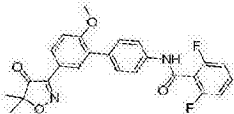
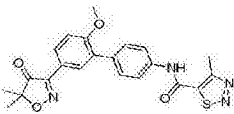
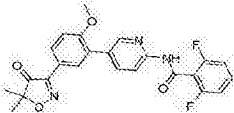
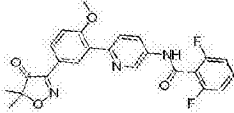
[0357]

基)吡啶-3-基)-2,6-二 氟苯甲酰胺		1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.75 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 450 (MH) ⁺ .
实施例 8: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-异丙基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.34 (s, 1H), 8.16 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 465 (MH) ⁺ .
实施例 9: <i>N</i> -(5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-异丙基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.07 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H+1H D ₂ O 交换), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.18 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 463 (MH) ⁺ .
实施例 10: <i>N</i> -(2'-(叔丁基)-5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.01 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.68 (brs, D ₂ O 交换, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.22 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 477 (MH) ⁺ .

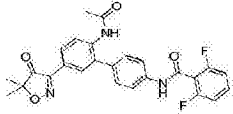
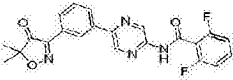
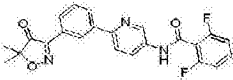
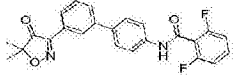
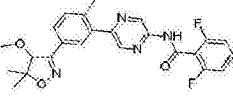
[0358]

实施例 11: <i>N</i>-(2'-氯-5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (s, 1H, D_2O 交换), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.5, 1.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 3H); ESI-MS [(m/z) 455, 457 [(MH)$^+$, Cl^{35,37})]
实施例 12: <i>N</i>-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-氟苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.89 (s, 1H, D_2O 交换), 9.58 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.65 (dd, $J = 7.5, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.27 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.45 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH)$^+$.
实施例 13: <i>N</i>-(5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H, D_2O 交换), 8.12 (dd, $J = 8.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.83 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.51 (dd, $J = 11.0, 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 439 (MH)$^+$.
实施例 14: <i>N</i>-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H, D_2O 交换), 8.17 (dd, $J = 8.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.04 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.95 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 453 (MH)$^+$.

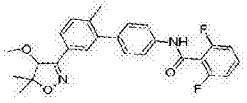
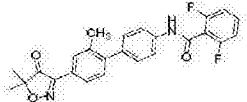
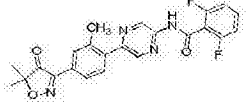
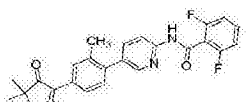
[0359]

实施例 15: <i>N</i>-(5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14-8.11 (m, 3H), 7.77 (s, 1H, D₂O 交换), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.49 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 451 (MH)⁺.
实施例 16: <i>N</i>-(5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰胺		¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.84 (s, 1H, D₂O 交换), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.41 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 437 (MH)⁺.
实施例 17: <i>N</i>-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H, D₂O 交换), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 452 (MH)⁺.
实施例 18: <i>N</i>-(6-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.39 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H, D₂O 交换), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.44 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 452 (MH)⁺.

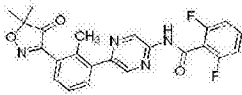
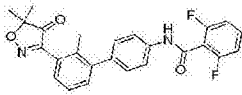
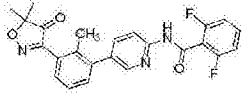
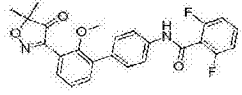
[0360]

实施例 19: <i>N</i>-(2'-乙酰氨基-5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.95 (s, 1H, D_2O 交换), 9.34 (s, 1H, D_2O 交换), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 3H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.26 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.42 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 478 (MH)$^+$.
实施例 20: <i>N</i>-(5-(3-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (t, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.41 (s, 1H, D_2O 交换), 8.20-8.14 (m, 2H), 7.62 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.55 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 423 (MH)$^+$.
实施例 21: <i>N</i>-(6-(3-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯基)吡啶-3-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71-8.69 (m, 2H), 8.45 (dd, $J = 8.5, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.84 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H, D_2O 交换), 7.58 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.03 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 422 (MH)$^+$.
实施例 22: <i>N</i>-(3'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (t, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.07 (td, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.74-7.63 (m, 6H), 7.53 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.01 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 421 (MH)$^+$.
实施例 23: 2,6-二氟-<i>N</i>-(5-(5-(4-甲氧基		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H, D_2O 交换), 8.36 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73

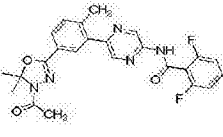
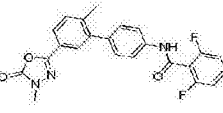
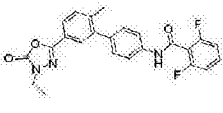
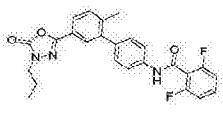
[0361]

-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺		(dd, $J = 8.0, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 453 (MH) ⁺ .
实施例 24: 2,6-二氟-N-(5'-(4-甲氧基-5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.70 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 451 (MH) ⁺ .
实施例 25: N-(4'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.74 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.04 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.51 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 435 (MH) ⁺ .
实施例 26: N-(5-(4-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.38 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) ⁺ .
实施例 27: N-(5-(4-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, $J =$

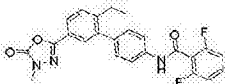
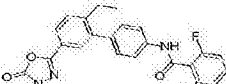
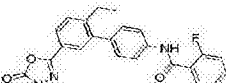
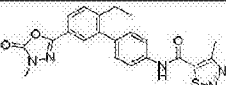
[0362]

唑-3-基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		8.5 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.04 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) ⁺ .
实施例 28: <i>N</i> -(5-(3-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.82 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.48 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) ⁺ .
实施例 29: <i>N</i> -(3'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.73 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.35-7.33 (m, 4H), 7.02 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 435 (MH) ⁺ .
实施例 30: <i>N</i> -(5-(3-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.18 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.67-7.42 (m, 5H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) ⁺ .
实施例 31: <i>N</i> -(3'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.79 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 451 (MH) ⁺ .

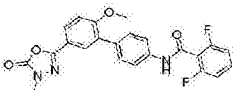
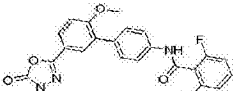
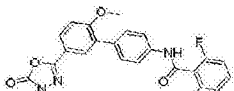
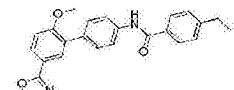
[0363]

实施例 32: <i>N</i>-(5-(5-(4-乙酰基-5,5-二甲基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H, D_2O 交换), 8.41 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52-7.48 (m 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.86 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 466 (MH)$^+$.
实施例 33: 2,6-二氟-<i>N</i>-(2'-甲基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1H, D_2O 交换), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 422 (MH)$^+$.
实施例 34: <i>N</i>-(5'-(4-乙基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1H, D_2O 交换), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.58 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.77 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 436 (MH)$^+$.
实施例 35: 2,6-二氟-<i>N</i>-(2'-甲基-5'-(5-氧-4-丙基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1H, D_2O 交换), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J =$

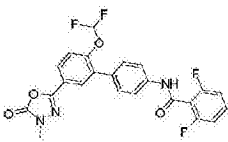
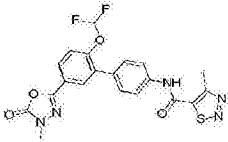
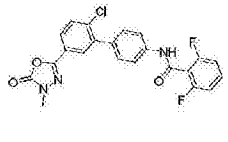
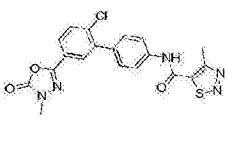
[0364]

		7.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.68 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 450 (MH) ⁺ .
实施例 36: <i>N</i> -(2'-乙基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.74 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H+1H D ₂ O 交换), 7.67 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.65 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) ⁺ .
实施例 37: 2-氯- <i>N</i> -(2'-乙基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-6-氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.77 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.66 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS [(m/z) 452, 454 [(MH) ⁺ , Cl ³⁵ , ³⁷]
实施例 38: <i>N</i> -(2'-乙基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.76 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.68 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 432 (MH) ⁺ .
实施例 39: <i>N</i> -(2'-乙基-5'-(4-甲基-5-氧		¹ HNMR (400 MHz, CdCl ₃) δ 7.78 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.70-7.64

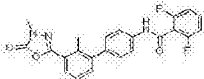
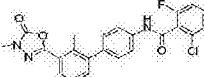
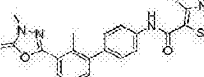
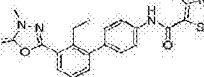
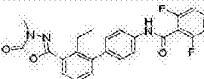
[0365]

-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰胺		(m, 4H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.03 (s, 3H) 2.66 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) ⁺
实施例 40: 2,6-二氟-N-(2'-甲氧基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81-7.77 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.67 (brs, 1H, D ₂ O 交换), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) ⁺
实施例 41: 2-氯-6-氟-N-(2'-甲氧基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81-7.76 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.11 (dt, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 454, 456 [(MH) ⁺ , (Cl ^{35,37})]
实施例 42: 2-氟-N-(2'-甲氧基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-6-甲基苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81-7.77 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.56-7.54 (m, 3H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 434 (MH) ⁺
实施例 43: 4-乙基-N-(2'-甲氧基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.83-7.81 (m, 3H), 7.77 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.88

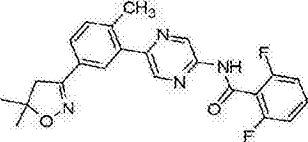
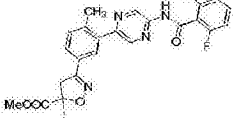
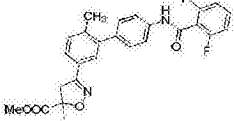
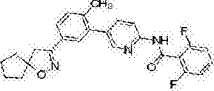
[0366]

苯甲酰胺		(s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.73 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 1.28 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H); ESI-MS (m/z) 430 (MH) ⁺ .
实施例 44: <i>N</i> -(2'-(二氟甲氧基)-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.89 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.81-7.73 (m, 4H), 7.52 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 6.44 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.49 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 474 (MH) ⁺
实施例 45: <i>N</i> -(2'-(二氟甲氧基)-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.5, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.71 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.47 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.02 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 460 (MH) ⁺
实施例 46: <i>N</i> -(2'-氯-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.82 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.76-7.71 (m, 4H), 7.58 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.50 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 442, 444 [(MH) ⁺ , (Cl ^{35,37})]
实施例 47: <i>N</i> -(2'-氯-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.81 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.5, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.63 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.59 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.00 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 428, 430 [(MH) ⁺ (Cl ^{35,37})]

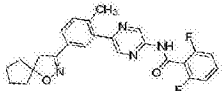
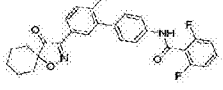
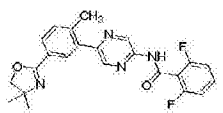
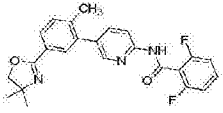
[0367]

实施例 48: 2,6-二氟 -N-(2'-甲基-3'-(4-甲 基-5-氧-4,5-二氢 -1,3,4-噁二唑-2- 基)-[1,1'-联苯]-4-基) 苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 10.94 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) ⁺ .
实施例 49: 2-氯-6- 氟-N-(2'-甲基-3'-(4- 甲基-5-氧-4,5-二氢 -1,3,4-噁二唑-2- 基)-[1,1'-联苯]-4-基) 苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 10.93 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.48-7.37 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 438, 440 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
实施例 50: 4-甲基 -N-(2'-甲基-3'-(4-甲 基-5-氧-4,5-二氢 -1,3,4-噁二唑-2- 基)-[1,1'-联苯]-4- 基)-1,2,3-噁二唑-5- 甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 10.87 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.43-7.42 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 408 (MH) ⁺
实施例 51: N-(2'-乙 基-3'-(4-甲基-5-氧 -4,5-二氢-1,3,4-噁二 唑-2-基)-[1,1'-联 苯]-4-基)-4-甲基 -1,2,3-噁二唑-5-甲酰 胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (dd, J = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.92 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) ⁺
实施例 52: N-(2'-乙 基-3'-(4-甲基-5-氧		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.93-7.76 (m, 1H), 7.76-7.71 (m,

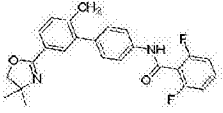
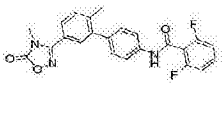
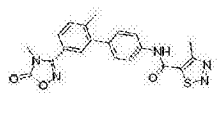
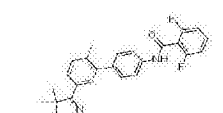
[0368]

-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		3H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.04 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.94 (q, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.02 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 3H); ESI-MS (m/z) 435 (MH) ⁺
实施例 53: <i>N</i> -(5-(5,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.80 (brs, 1H, D ₂ O 交换), 9.50 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 423 (MH) ⁺ .
实施例 54: 甲基 3-(3-(5-(2,6-二氟苯甲酰胺基)吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-5-甲基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸酯		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.35 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.90 (d, $J = 17.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 17.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 467 (MH) ⁺ .
实施例 55: 甲基 3-(4'-(2,6-二氟苯甲酰胺基)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-5-甲基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸酯		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.70 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.03 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.88 (d, $J = 17.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 17.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 465 (MH) ⁺
实施例 56: 2,6-二氟-N-(2'-甲基-5'-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.17 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.92 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.5, 2.5$

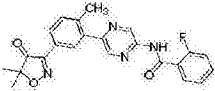
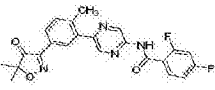
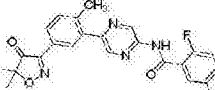
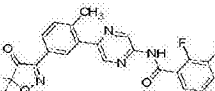
[0369]

-2-烯-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺		Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 4H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 448 (MH) ⁺ .
实施例 57: 2,6-二氟-N-(5-(2-甲基-5-(1-氧杂-2-氮杂螺[4.4]壬-2-烯-3-基)苯基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.81 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.51 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.80-1.67 (m, 6H); ESI-MS (m/z) 449 (MH) ⁺ .
实施例 58: 2,6-二氟-N-(2'-甲基-5'-(4-氧-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H+1H D ₂ O 交换), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.85-0.82 (m, 10H); ESI-MS (m/z) 475 (MH) ⁺ .
实施例 59: N-(5-(5-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.39 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 423 (MH) ⁺ .
实施例 60: N-(5-(5-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-2-甲基苯基)吡啶		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 2.0, 8.5$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.94 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.31

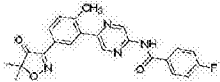
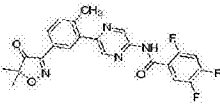
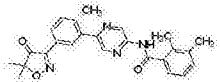
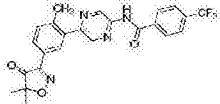
[0370]

-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.35 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) ⁺ .
实施例 61: N-(5'-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.82-7.80 (m, 2H), 7.77 (brs, 1H, D ₂ O 交换), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.37 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 421 (MH) ⁺ .
实施例 62: 2,6-二氟-N-(2'-甲基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.95 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 422 (MH) ⁺ .
实施例 63: 4-甲基-N-(2'-甲基-5'-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1,2,3-噁二唑-5-甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.88 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.8 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 406 (M-H).
实施例 64: 乙基 3-(4'-(2,6-二氟苯甲酰胺基)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4,4-二甲基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸酯		¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.22 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.21

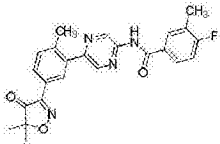
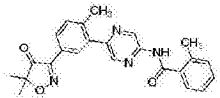
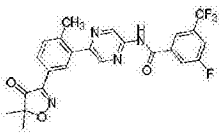
[0371]

		(t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 493 (MH) ⁺
实施例 65: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2-氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.79 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 15$ Hz, 1H, D ₂ O 交换), 8.47 (s, 1H), 8.23-8.19 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 419 (MH) ⁺ .
实施例 66: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2,4-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.36 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.52 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) ⁺ .
实施例 67: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2,5-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.46 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.51 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) ⁺ .
实施例 68: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2,3-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.52 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.52 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.67 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 2.44 (s, 3H),

[0372]

氟苯甲酰胺		1.43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) ⁺ .
实施例 69: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-4-氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.33 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.52 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.16 (dd, <i>J</i> = 8.4, 11.0 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 419 (MH) ⁺ .
实施例 70: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2,4,5-三氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.47 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.50 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.96-7.89 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 455 (MH) ⁺ .
实施例 71: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2,3-二甲基苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.26 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 429 (MH) ⁺ .
实施例 72: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-4-三氟甲基苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.56 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.55 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 469 (MH) ⁺ .

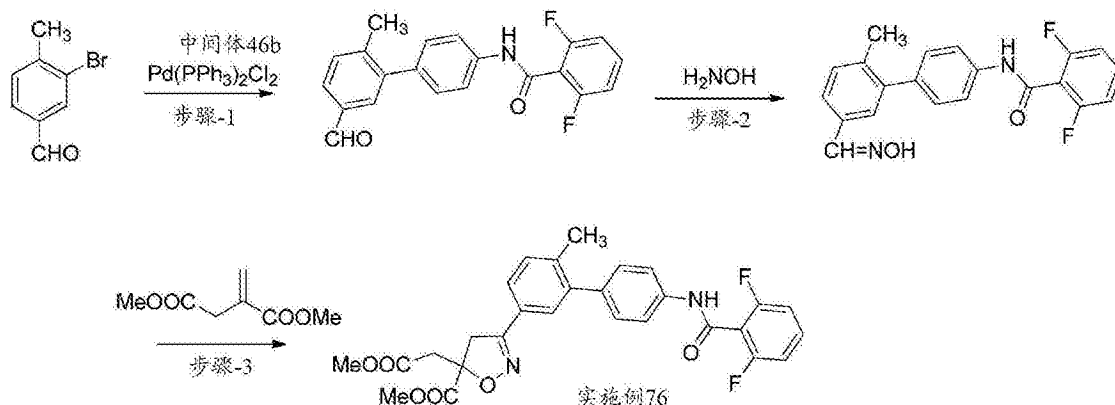
[0373]

实施例 73: <i>N</i>-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-4-氟-3-甲基苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 8.50 (s, 1H, D_2O 交换), 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI- MS (m/z) 433 (MH^+)
实施例 74: <i>N</i>-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2-甲基苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 (s, 1H, D_2O 交换), 9.54 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.56- 7.53 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.34- 7.29 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); ESI- MS (m/z) 415 (MH^+)
实施例 75: <i>N</i>-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-3-氟-5-三氟甲基苯甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (s, 1H), 8.73 (s, 1H, D_2O 交换), 8.50 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.5 (s, 6H); ESI- MS (m/z) 487 (MH^+)

[0374] 实施例 76

[0375] 甲基-3-(4'-(2,6-二氟苯甲酰胺)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-5-(2-甲氧基-2-氧乙基)-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸酯

[0376]



[0377] 步骤1: 2,6-二氟-N-(5'-(甲酰基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺: 向搅拌后的3-溴-4-甲基苯甲醛(1.40g, 7.0mmol, 1.0当量)的二噁烷(20mL)溶液中,依次加入硼酸酯中间体46b(2.52g, 1.27mmol, 1.0当量)、碳酸钠水溶液(2N, 10mL)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(246mg, 0.35mmol, 0.05当量)。通过进行真空/氮气循环三次,将得到的混合物彻底除氧,然后在氮气气氛下将该混合物在100℃下加热24小时。将反应混合物冷却至室温,并通过硅藻土过滤。在真空下浓缩滤液,粗产物用快速柱色谱(硅胶,己烷体系中乙酸乙酯作为洗脱剂)纯化,得到1.70g为白色固体的期望产物。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.98(s, 1H), 7.86(s, 1H, D₂O交换), 7.77-7.71(m, 4H), 7.46-7.39(m, 2H), 7.34(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.00(t, J = 8.0Hz, 2H), 2.36(s, 3H); ESI-MS(m/z) 352(MH)⁺。

[0378] 步骤2: 2,6-二氟-N-(5'-((羟基亚氨基)甲基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺: 向冷却至0℃的2,6-二氟-N-(5'-(甲酰基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺(683mg, 1mmol, 1.0当量)在甲醇(30mL)中的溶液和盐酸羟胺(168mg, 2.4mmol, 2.5当量)在水(1mL)中的溶液滴加碳酸钠(123mg, 1.14mmol, 1.1当量)水(1.0mL)溶液。将得到的混合物在室温下搅拌1小时。在真空下蒸发溶剂,用水(10mL)稀释残余物,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄)并过滤。旋转蒸发滤液,得到650mg为白色固体的标题化合物。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13(s, 1H), 7.71-7.68(m, 3H), 7.48-7.43(m, 3H), 7.35-7.28(m, 3H), 7.03(t, J = 8.0Hz, 2H), 2.29(s, 3H); ESI-MS(m/z) 367(MH)⁺。

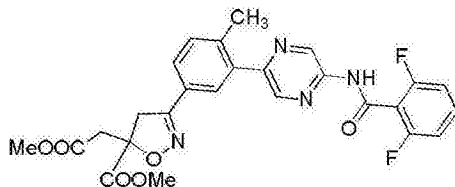
[0379] 步骤3: 甲基-3-(4'-(2,6-二氟苯甲酰胺)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-5-(2-甲氧基-2-氧乙基)-4,5-二氢异噻唑-5-甲酸酯: 向2,6-二氟-N-(5'-((羟基亚氨基)甲基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺(400mg, 1.0mmol, 1.0当量)的THF(15mL)溶液中,加入NCS(173mg, 1.3mmol, 1.3当量),随后加入吡啶(60 μL, 0.6mmol, 0.6当量)。将得到的混合物加热至70℃保持1小时。然后将反应物冷却至室温,并向上述混合物中加入二甲基2-亚甲基琥珀酸酯(0.14mL, 1.0mmol, 1.0当量),随后加入三乙胺(0.27mL, 1.7mmol, 1.7当量)。然后将得到的混合物进一步加热至70℃保持2小时。将反应物冷却至室温,然后加入水(30mL),随后加入乙酸乙酯(20mL)。将各个层分离,用乙酸乙酯(2×10mL)萃取水层。用盐水(10mL)清洗合并的有机层,干燥(Na₂SO₄)并过滤。在真空下浓缩滤液,粗产物用快速柱色谱(硅胶,乙酸乙酯和己烷体系作为洗脱剂)纯化,得到510mg为白色固体的期望产物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.76(s, 1H, D₂O交换), 7.70(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.58(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.45-7.41(m, 1H),

7.33-7.30(m, 3H), 7.02(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.02(d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 3.81(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.49(d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 3.26(d, $J = 17.5\text{Hz}$, 1H), 2.98(d, $J = 17.5\text{Hz}$, 1H), 2.30(s, 3H); ESI-MS(m/z) 523(MH)⁺。

[0380] 实施例 77

[0381] 甲基 3-(3-(5-(2,6-二氟苯甲酰胺)吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-5-(2-甲氧基-2-氧乙基)-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸酯

[0382]

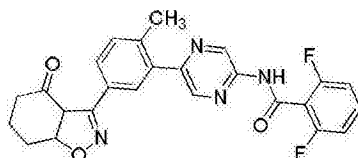


[0383] 通过按照类似于实施例 76 中描述的方法制备标题化合物。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.82(s, 1H, D₂O 交换), 9.51(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.75(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.71(dd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.46(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.27(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.96(d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 3.71(d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 3.71(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.20(d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 3.13(d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 2.42(s, 3H); ESI-MS(m/z) 525(MH)⁺。

[0384] 实施例 77A

[0385] 2,6-氟-N-(5-(2-甲基-5-(4-氧-3a,4,5,6,7,7a-六氢苯并[d]异噁唑-3-基)苯基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺

[0386]

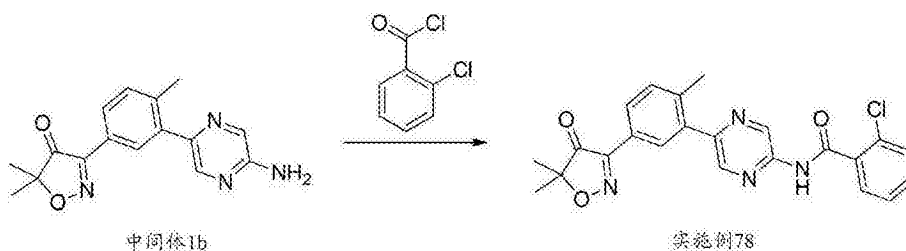


[0387] 通过按照类似于实施例 76 中描述的方法,在步骤 3 中用环己-2-烯-1-酮代替二甲基 2-亚甲基琥珀酸酯来制备标题化合物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.76(s, 1H), 8.56(s, 1H, D₂O 交换), 8.40(s, 1H), 7.83(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.43(dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.49(m, 1H), 7.36(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.07(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 5.14-5.13(m, 1H), 4.29(d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 2.50-2.39(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.30-2.26(m, 1H), 2.17-2.12(m, 1H), 2.00-1.93(m, 2H); ESI-MS(m/z) 463(MH)⁺。

[0388] 实施例 78

[0389] 2-氯-N-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺

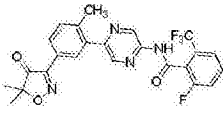
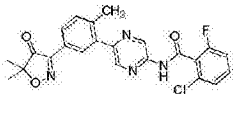
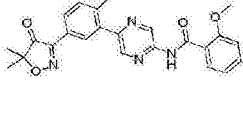
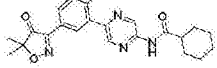
[0390]



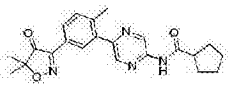
[0391] 向冷却至 0℃并搅拌的 2-氯苯甲酰氯 (43 μl, 0.34mmol, 1.0 当量) 的 DCM(2mL) 溶液中滴加中间体 1b(100mg, 0.34mmol, 1.0 当量) 的 DCM(5mL) 溶液, 随后加入吡啶 (47 μl, 0.44mmol, 1.3 当量)。将得到的混合物在室温下搅拌 15 小时。用 DCM(10mL) 稀释反应物, 并用 10% 的盐酸 (5mL) 清洗, 干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在真空下浓缩滤液, 并且粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 己烷中的乙酸乙酯作为洗脱剂) 纯化, 得到 50mg 为白色固体的标题产物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.78(s, 1H), 8.80(s, 1H, D₂O 交换), 8.39(s, 1H), 8.19(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.09(dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.84(dd, J = 7.0, 1.5Hz, 1H), 7.52-7.40(m, 4H), 2.47(s, 3H), 1.48(s, 6H); ESI-MS(m/z) 435, 437[(MH)⁺, Cl^{35,37}]。

[0392] 下面的实施例 79 至 83 通过按照类似于实施例 78 中描述的方法制备:

[0393]

实施例编号: IUPAC 命名	结构	$^1\text{H NMR/ESI-MS}(\text{MH})^+$
实施例 79: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-(三氟甲基)苯甲酰胺		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H, D_2O 交换), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 487 ($\text{MH})^+$
实施例 80: 2-氯- <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-6-氟苯甲酰胺		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H, D_2O 交换), 8.32 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 453, 455 [$(\text{MH})^+$, ($\text{Cl}^{35,37}$)]
实施例 81: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯甲酰胺		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.48 (s, 1H, D_2O 交换), 9.83 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (dd, $J = 1.5, 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 (ddd, $J = 1.5, 7.5, 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.17 (dt, $J = 8.0, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 431 ($\text{MH})^+$
实施例 82: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81 (s, 1H, D_2O 交换), 9.44 (s,

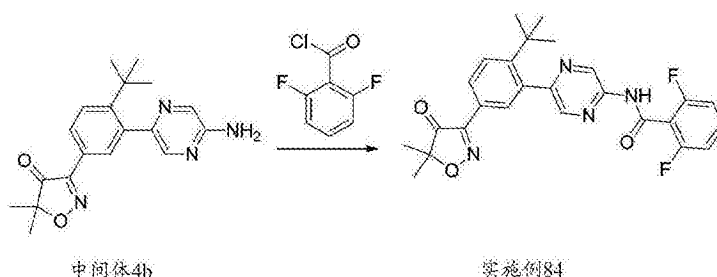
[0394]

实施例编号: IUPAC 命名	结构	$^1\text{H NMR/ESI-MS}(\text{MH})^+$
-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)环己烷甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.85-1.64 (m, 5H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.39-1.18 (m, 3H); ESI-MS (m/z) 407 (MH) $^+$
实施例 83: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)环戊烷甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.91 (brs, 1H, D_2O 交换), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.83-2.79 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 393 (MH) $^+$

[0395] 实施例 84

[0396] N-(5-(2-(叔丁基)-5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

[0397]



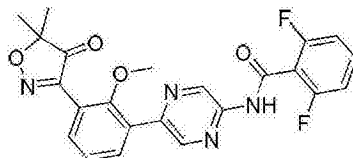
[0398] 向冷却至 0℃并搅拌后的 2,6-二氟苯甲酰氯 (0.083mL, 0.66mmol, 1.5 当量) 的 DCM(200mL) 溶液中滴加 3-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-(叔丁基)苯基)-5,5-二甲基异噁唑-4(5H)-酮 (中间体 4b) (150mg, 0.44mmol, 1.0 当量) 的 DCM(50mL) 溶液, 随后加入吡啶 (0.053mL, 0.66mmol, 1.5 当量)。将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。用 DCM(100mL) 稀释该反应物, 并用 10% 的盐酸 (100mL) 清洗, 干燥 (Na₂SO₄) 并过滤。在真空下浓缩滤液, 粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 己烷中 10% 的乙酸乙酯) 纯化, 得到 40mg 为白色固体的标题产物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.72(s, 1H), 8.55(s, 1H, D₂O 交换), 8.28(s, 1H), 8.14(dd, J = 9.0, 2.5Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.70(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.52-7.45(m, 1H), 7.07(t, J =

8. 5Hz, 2H), 1. 43 (s, 6H), 1. 23 (s, 9H); ESI-MS (m/z) 479 (MH)⁺。

[0399] 实施例 85

[0400] N-(5-(3-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

[0401]

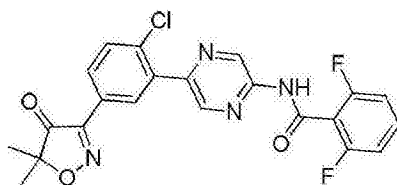


[0402] 通过按照类似于实施例 84 中描述的方法,用中间体 12b 和 2,6-二氟苯甲酰氯制备标题化合物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 9. 81 (s, 1H), 8. 89 (s, 1H), 8. 55 (s, 1H, D₂O 交换), 7. 98 (dd, J = 7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 72 (dd, J = 7. 5, 1. 5Hz, 1H), 7. 54-7. 47 (m, 1H), 7. 39 (t, J = 7. 5Hz, 1H), 7. 07 (t, J = 8. 0Hz, 2H), 3. 57 (s, 3H), 1. 54 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 453 (MH)⁺。

[0403] 实施例 86

[0404] N-(5-(2-氯-5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

[0405]

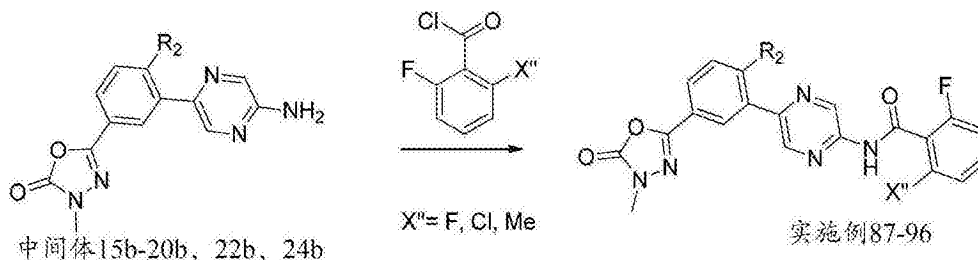


[0406] 通过按照类似于实施例 84 中描述的方法,用中间体 5 和 2,6-二氟苯甲酰氯制备标题化合物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 9. 78 (s, 1H), 8. 68 (s, 1H), 8. 58 (s, 1H, D₂O 交换), 8. 29 (d, J = 1. 5Hz, 1H), 8. 15 (dd, J = 8. 0, 1. 5Hz, 1H), 7. 76 (d, J = 8. 0Hz, 1H), 7. 51-7. 43 (m, 1H), 7. 04 (t, J = 8. 5Hz, 2H) 1. 49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 457, 459 (MH)⁺, Cl^{35,37}]

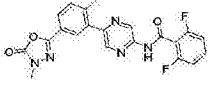
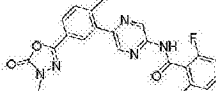
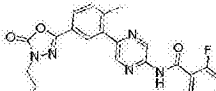
[0407] 实施例 87 至 96

[0408] 如以下示意式所示,下面的实施例 87 至 96 通过按照类似于实施例 84 中描述的方法,由相应的中间体和合适取代的苯甲酰氯制备。

[0409]



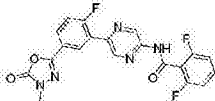
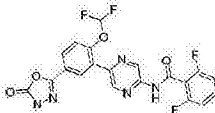
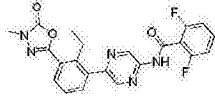
[0410]

实施例: IUPAC 命名	结构	¹ HNMR/ESI-MS (MH) ⁺
实施例 87: 2,6-二氟-N-(5-(2-甲基-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.84 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.53 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 424 (MH) ⁺ .
实施例 88: N-(5-(5-(4-乙基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.84 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.53 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.78 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 438 (MH) ⁺ .
实施例 89: 2,6-二氟-N-(5-(2-甲基-5-(5-氧-4-丙基-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.84 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.53 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.71 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.74 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 0.91 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 452 (MH) ⁺ .

[0411]

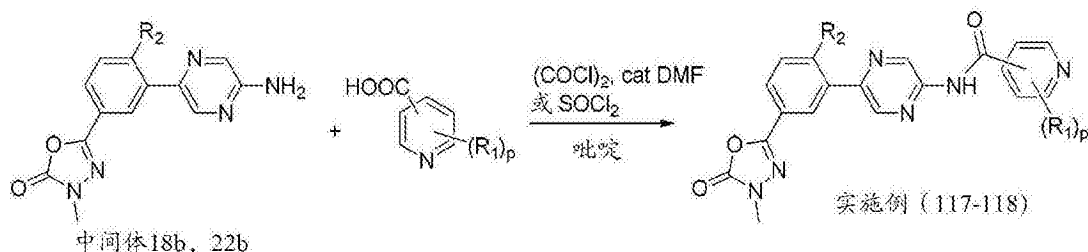
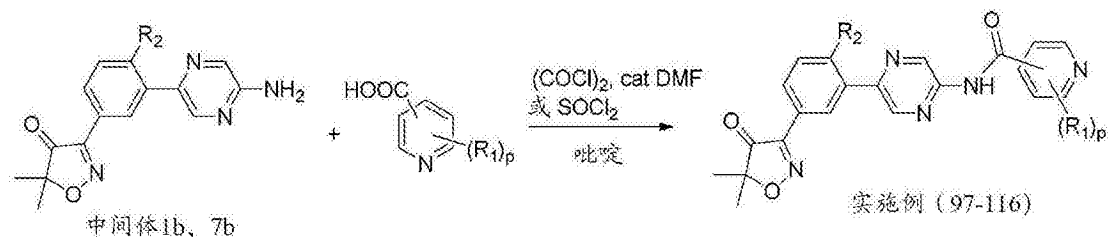
实施例: IUPAC 命名	结构	¹ HNMR/ESI-MS (MH) ⁺
实施例 90: <i>N</i> -(5-(2-乙基-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.39 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.07 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.18 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 438 (MH) ⁺
实施例 91: 2-氯- <i>N</i> -(5-(2-乙基-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡嗪-2-基)-6-氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.78 (s, 1H), 8.38 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.37 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.18-7.14 (td, <i>J</i> = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.82-2.78 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.18 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 454, 456 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
实施例 92: <i>N</i> -(5-(2-乙基-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡嗪-2-基)-2-氟-6-甲基苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.78 (s, 1H), 8.45 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.31 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.80 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 434 (MH) ⁺
实施例 93: 2,6-二氟- <i>N</i> -(5-(2-甲氧基-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.78 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.53 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H),

[0412]

实施例: IUPAC 命名	结构	¹ HNMR/ESI-MS (MH) ⁺
		3.99 (s, 3H), 3.41 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 440 (MH) ⁺ .
实施例 94: 2,6-二氟-N-(5-(2-氟-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.80 (s, 1H), 8.83 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.62 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 11.0, 9.0 Hz, 1H), 7.07 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 428 (MH) ⁺ .
实施例 95: N-(5-(2-(二氟甲氧基)-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.82 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.43 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 476 (MH) ⁺ .
实施例 96: N-(5-(2-乙基-3-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.78 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.08 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.03 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.10 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) ⁺ .

[0413] 实施例 97 至 118

[0414]



[0415] 方法 A: 向搅拌并冷却 (0°C) 后的相应的取代的吡啶羧酸 (0.44mmol, 1.3 当量) 的 DCM (5mL) 溶液中加入草酰氯 (1.5 当量), 随后加入催化量的 DMF。在相同温度下将得到的混合物搅拌 2 小时。在真空下除去溶剂和过量的草酰氯, 并将残余物溶解于 DCM 中。将得到的酰氯溶液冷却至 0°C , 并加入氨基吡嗪中间体 (1.0 当量) 的 DCM 溶液, 随后加入吡啶 (1.5 当量)。将反应混合物在室温下搅拌 15 小时。用 DCM (10mL) 稀释反应物, 并用水 (5mL)、盐水 (5mL) 清洗有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。在减压下浓缩滤液, 粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 己烷中乙酸乙酯) 纯化, 得到为固体的期望产物。

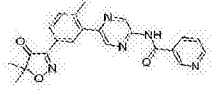
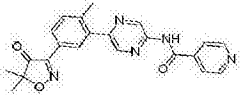
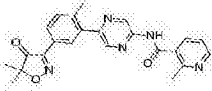
[0416] 方法 B: 将相应的取代的吡啶羧酸 (0.37mmol, 1.3 当量) 和亚硫酸氯 (2mL) 的混合物回流 2 小时。通过减压蒸发除去过量的亚硫酸氯。将得到的酰基氯的 DCM (3mL) 溶液滴加到搅拌并冷却 (0°C) 后的氨基吡嗪中间体 (1.0 当量) 和吡啶 (1.5 当量) 的 DCM (5mL) 溶液中。将得到的混合物在室温下搅拌 15 小时。如方法 A 中描述, 进行常规操作和分离, 得到为白色固体的期望产物。

[0417] 下面的实施例 97 至 118, 通过按照类似于方法 A 或方法 B 中描述的方法, 用相应的中间体 1b、7b、18b 或 22b 制备。

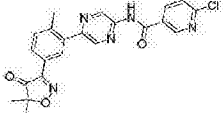
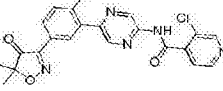
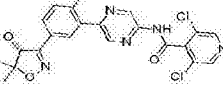
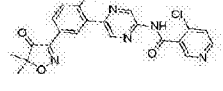
[0418]

实施例编号: IUPAC 命名	结构	$^1\text{HNMR}$ ESI-MS (MH) $^{+}$
实施例 97: N-(5-(5-(5,5-二甲基		$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.75 (s, 1H, D_2O 交换), 9.61 (s,

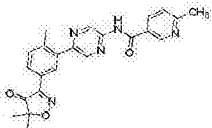
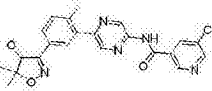
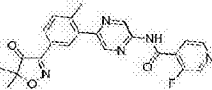
[0419]

-4-氧-4,5-二氢异噁唑 -3-基)-2-甲基苯基)吡 嗪-2-基)吡啶酰胺		1H), 8.80 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.43 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 402 (MH)⁺.
实施例 98: <i>N</i>-(5-(5-(5,5-二甲基 -4-氧-4,5-二氢异噁唑 -3-基)-2-甲基苯基)吡 嗪-2-基)烟酰胺		¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 9.22 (d, $J = 1.5$, Hz, 1H), 8.86 (dd, $J = 4.5$, 1.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H, D₂O 交换), 8.49 (s, 1H), 8.31 (td, $J = 8.0$, 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J = 8.0$, 4.5, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 402 (MH)⁺
实施例 99: <i>N</i>-(5-(5-(5,5-二甲基 -4-氧-4,5-二氢异噁唑 -3-基)-2-甲基苯基)吡 嗪-2-基)异烟酰胺		¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.87 (dd, $J = 1.5$, 4.5 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H, D₂O 交换), 8.47 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (dd, $J = 8.0$, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 1.5$, 4.5 Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 402 (MH)⁺
实施例 100: <i>N</i>-(5-(5-(5,5-二甲基 -4-氧-4,5-二氢异噁唑 -3-基)-2-甲基苯基)吡 嗪-2-基)-2-甲基烟酰		¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.65 (dd, $J = 5.0$, 1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H, D₂O 交换), 8.19 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.5$, 1.5 Hz, 1H),

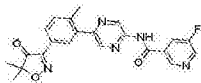
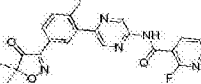
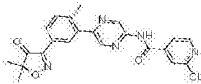
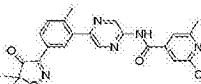
[0420]

胺		7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 416 (MH) ⁺ .
实施例 101: 6-氯 -N-(5-(5-(5,5-二甲基 -4-氧-4,5-二氢异噁唑 -3-基)-2-甲基苯基)吡 嗪-2-基)烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.48 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
实施例 102: 6-氯 -N-(5-(5-(5,5-二甲基 -4-氧-4,5-二氢异噁唑 -3-基)-2-甲基苯基)吡 嗪-2-基)异烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.75 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
实施例 103: 3,5-二氯 -N-(5-(5-(5,5-二甲基 -4-氧-4,5-二氢异噁唑 -3-基)-2-甲基苯基)吡 嗪-2-基)异烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.74 (s, 1H), 8.63 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H+1H, D ₂ O 交换), 8.10 (d, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 470, 472, 474 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
实施例 104: 4-氯 -N-(5-(5-(5,5-二甲基 -4-氧-4,5-二氢异噁唑 -3-基)-2-甲基苯基)吡 嗪-2-基)烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz,

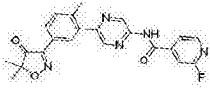
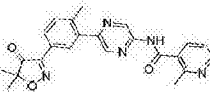
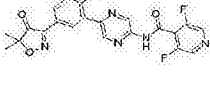
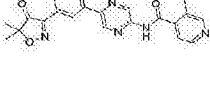
[0421]

嗪-2-基)烟酰胺		1H), 7.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
实施例 105: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-6-甲基烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.47 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 416 (MH) ⁺
实施例 106: 5-氯- <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.52 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.33 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}]
实施例 107: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-3-氟异烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (s, 1H), 9.07 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 6.5, 5.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 420 (MH) ⁺

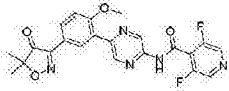
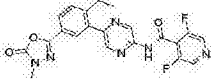
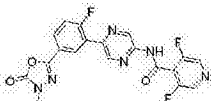
[0422]

实施例 108: <i>N</i>-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-5-氟烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (s, 1H), 9.19 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, D ₂ O 交换, 1H), 8.71 (dt, <i>J</i> = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47-8.45 (m, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.48 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 420 (MH) ⁺ .
实施例 109: <i>N</i>-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2-氟烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.79 (s, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 14 Hz, D ₂ O 交换, 1H), 8.72 (dt, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.50 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 420 (MH) ⁺ .
实施例 110: 2-氯-<i>N</i>-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)异烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (s, 1H), 8.67 (dd, <i>J</i> = 1.0, 5.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.52 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 1.5, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 436, 438 [(MH) ⁺ , Cl ^{35,37}].
实施例 111: 2-氯-<i>N</i>-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz,

[0423]

嗪-2-基)-6-甲基异烟酰胺		1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 450, 452 [(MH) ⁺ , Cl ^{35, 37}]
实施例 112: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2-氟异烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.48 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 420 (MH) ⁺
实施例 113: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2-甲基烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.66 (dd, $J = 1.5, 5.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 1.5, 7.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 416 (MH) ⁺
实施例 114: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-3,5-二氟异烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.57 (s, 2H+1H, D ₂ O 交换), 8.49 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 438 (MH) ⁺
实施例 115: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2-氟异烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.21 (d, $J =$

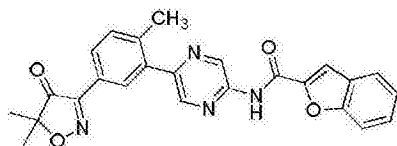
[0424]

-3-基)-2-甲基苯基)吡 嗪-2-基)-3-甲基异烟 酰胺		2.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 416 (MH) ⁺
实施例 116: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基 -4-氧-4,5-二氢异噁唑 -3-基)-2-甲氧基苯基) 吡嗪-2-基)-3,5-二氟 异烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.71 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.41 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.17 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 454 (MH) ⁺
实施例 117: <i>N</i> -(5-(2-乙基-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡嗪-2-基)-3,5-二氟异烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.73 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H+1H, D ₂ O 交换), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 439 (MH) ⁺
实施例 118: 3,5-二氟 <i>N</i> -(5-(2-氟-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡嗪-2-基)异烟酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.77 (s, 1H), 8.87 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.48 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.32 (dd, $J = 11.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.53 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 429 (MH) ⁺ .

[0425] 实施例 119

[0426] *N*-(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0427]

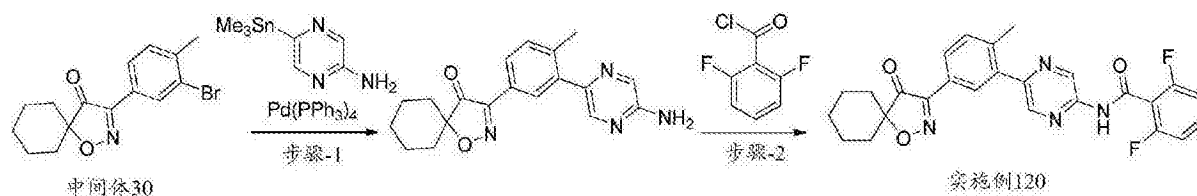


[0428] 通过按照类似于实施例 97 至 118 的方法 B 中描述的方法,用中间体 1b 和苯并呋喃-2-甲酸制备标题化合物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.79(s, 1H), 9.04(s, 1H, D₂O 交换), 8.50(s, 1H), 8.21(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.09(dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.74(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.59(dd, J = 8.5, 1.0Hz, 1H), 7.51(dt, J = 7.5, 1.0Hz, 1H), 7.43(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.36(dt, J = 8.0, 1.0Hz, 1H), 2.48(s, 3H), 1.47(s, 6H); ESI-MS(m/z) 441 (MH)⁺。

[0429] 实施例 120

[0430] 2,6-二氟-N-(5-(2-甲基-5-(4-氧-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)苯基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺

[0431]



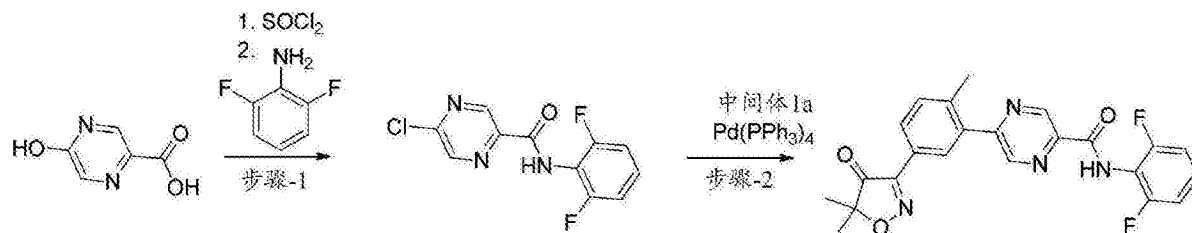
[0432] 步骤 1: 3-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-4-酮: 向中间体 30(100mg, 0.311mmol, 1.0 当量) 和 5-(三甲基甲锡烷基)吡嗪-2-胺(通过按照 Chem. Eur. J. 2000, 6, 4132 中描述的方法, 由 2-氨基-5-溴吡嗪制备)(241mg, 0.93mmol, 3 当量) 的二噁烷(5mL) 溶液中加入 Pd(PPh₃)₄(18mg, 0.015mmol, 0.05 当量)。通过进行真空/氮气循环三次, 将得到的混合物彻底除氧, 并且在氮气气氛下将反应混合物在 75℃ 下加热 15 小时。将得到的混合物冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。在真空下浓缩滤液, 粗产物用快速柱色谱(硅胶, 用乙酸乙酯-己烷混合物作为洗脱剂) 纯化, 得到 44mg 为白色固体的标题化合物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.72(s, 1H), 8.55(s, 1H, D₂O 交换), 8.16(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.08(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.01(dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.36(d, J = 8.0Hz, 1H), 4.64(s, 2H, D₂O 交换), 2.42(s, 3H), 1.86-1.65(m, 10H); ESI-MS(m/z) 337 (MH)⁺。

[0433] 步骤 2: 2,6-二氟-N-(5-(2-甲基-5-(4-氧-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-3-基)苯基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺: 向冷却至 0℃ 并搅拌后的 2,6-二氟苯甲酰氯(0.013mL, 0.11mmol, 1.0 当量) 的 DCM(3mL) 溶液中滴加 3-(3-(5-氨基吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-1-氧杂-2-氮杂螺[4.5]癸-2-烯-4-酮(40mg, 0.11mmol, 1.0 当量) 的 DCM(2mL) 溶液, 随后加入吡啶(0.01mL, 0.11mmol, 1.0 当量)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。用 DCM(5mL) 稀释反应物, 并用 10% 的盐酸(5mL) 清洗, 干燥(Na₂SO₄) 并过滤。在真空下浓缩滤液, 并且粗产物用快速柱色谱(硅胶, 己烷中乙酸乙酯) 纯化, 得到 8mg 为白色固体的标题产物。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.76(s, 1H), 8.51(s, 1H, D₂O 交换), 8.41(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.08(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.51-7.47(m, 1H), 7.42(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.06(t, J = 8.0Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 1.82-0.87(m, 10H); ESI-MS(m/z) 477 (MH)⁺。

[0434] 实施例 121

[0435] N-(2,6-二氟苯基)-5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-甲酰胺

[0436]



实施例121

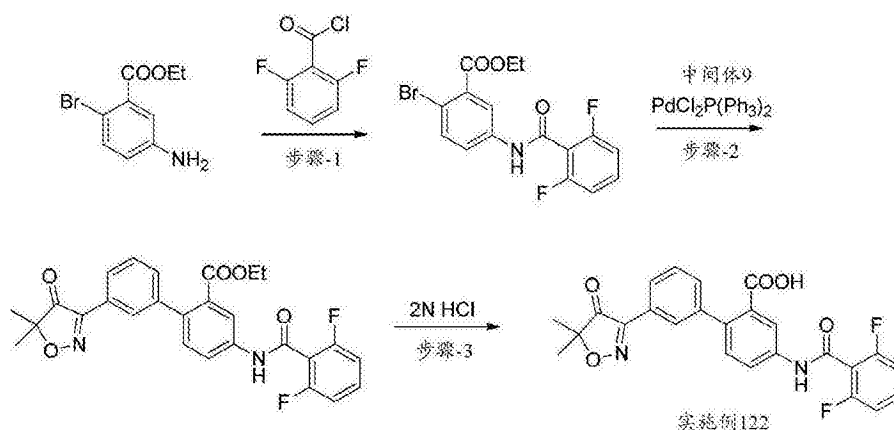
[0437] 步骤1:5-氯-N-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺:将5-羟基吡嗪-2-甲酸(500mg, 3.57mmol, 1.0当量)、亚硫酰氯(5mL)和DMF(0.3mL)的混合物回流15小时。在真空下除去过量的亚硫酰氯,并且将残余物加入THF(5mL)中。将得到的混合物冷却至0℃,并向上述混合物中加入2,6-二氟苯胺(0.58mL, 5.35mmol, 1.5当量)的溶液,随后加入三乙胺(0.75mL, 5.35mmol, 1.5当量)。在室温下搅拌3小时后,用乙酸乙酯(15mL)稀释反应物。用水(10mL)、2N盐酸(10mL)清洗有机层,干燥(Na_2SO_4)并过滤。在真空下浓缩滤液。粗产物用快速柱色谱(硅胶,乙酸乙酯和己烷的体系作为洗脱剂)纯化,得到500mg为白色固体的标题产物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.67(s, 1H, D_2O 交换), 9.11(s, 1H), 9.98(s, 1H), 7.47-7.41(m, 1H), 7.26-7.21(m, 2H);ESI-MS(m/z) 270, 272[(MH) $^+$, $\text{Cl}^{35,37}$]。

[0438] 步骤2:N-(2,6-二氟苯基)-5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-甲酰胺:向中间体1a(100mg, 0.30mmol, 1.0当量)和5-氯-N-(2,6-二氟苯基)吡嗪-2-甲酰胺(61mg, 0.30mmol, 1.0当量)的THF:H₂O(4:1, 5mL)溶液中加入碳酸氢钠(38mg, 0.45mmol, 1.5当量),随后加入Pd(PPh₃)₄(17mg, 0.015mmol, 0.05当量)。通过进行真空/氮气循环三次,将得到的混合物彻底除氧,并且在氮气气氛下将反应混合物在75℃下加热15小时。将得到的混合物冷却至室温,并通过硅藻土过滤。在真空下浓缩滤液,粗产物用快速柱色谱(硅胶,己烷中乙酸乙酯)纯化,得到50mg为白色固体的标题产物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.59(s, 1H), 9.26(s, 1H, D_2O 交换), 8.82(s, 1H), 8.29(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.18(dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.28(m, 1H), 7.07(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.53(s, 3H), 1.51(s, 6H);ESI-MS(m/z) 437(MH) $^+$ 。

[0439] 实施例122

[0440] 4-(2,6-二氟苯甲酰胺)-3'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-甲酸

[0441]



[0442] 步骤 1: 乙基-2-溴-5-(2,6-二氟苯甲酰胺)苯甲酸酯: 向冷却至 0℃ 并搅拌后的 2,6-二氟苯甲酰氯 (0.5mL, 4.11mmol, 1.0 当量) 的 DCM (5mL) 溶液中滴加乙基-2-溴-5-氨基苯甲酸酯 (1.0g, 4.11mmol, 1.0 当量) 的 DCM (5mL) 溶液, 随后加入吡啶 (0.43mL, 4.93mmol, 1.2 当量)。将得到的混合物在室温下搅拌 15 小时。用 DCM (15mL) 稀释反应物, 并用 10% 的盐酸 (10mL) 清洗, 干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。在真空下浓缩滤液, 粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 己烷中乙酸乙酯作为洗脱剂) 纯化, 得到 500mg 为白色固体的标题产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H, D_2O 交换), 7.97 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.41–7.34 (m, 1H), 6.92 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H); ESI-MS (m/z) 384, 386 [$(\text{MH})^+\text{Br}^{79,81}$]。

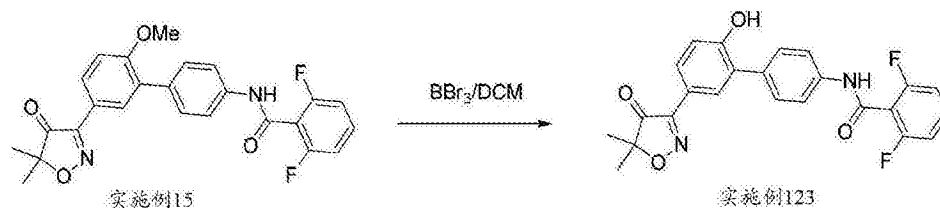
[0443] 步骤 2: 乙基 4-(2,6-二氟苯甲酰胺)-3'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-甲酸酯: 向乙基-2-溴-5-(2,6-二氟苯甲酰胺基)苯甲酸酯 (180mg, 0.47mmol, 1.0 当量) 的二噁烷 (5mL) 溶液中, 连续加入中间体 9 (150mg, 0.47mmol, 1.0 当量)、碳酸钠 (100mg, 0.95mmol, 2 当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (33mg, 0.047mmol, 0.1 当量)。通过进行真空/氮气循环三次, 将得到的溶液彻底除氧, 然后将反应混合物在微波 (Biotage) 中在 120℃ 下加热 30 分钟。将得到的混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 并通过硅藻土过滤。在真空下浓缩滤液, 并且粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 己烷体系中乙酸乙酯作为洗脱剂) 纯化, 得到 90mg 为白色固体的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.13–8.09 (m, 2H), 8.05–8.01 (m, 2H), 7.88 (s, 1H, D_2O 交换), 7.52–7.42 (m, 4H), 7.04 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.14 (q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.09 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H); ESI-MS (m/z) 493 (MH) $^+$ 。

[0444] 步骤 3: 4-(2,6-二氟苯甲酰胺基)-3'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-甲酸: 使乙基 4-(2,6-二氟苯甲酰胺基)-3'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-[1,1'-联苯]-2-甲酸酯 (80mg, 0.16mmol) 在二噁烷和 2N 盐酸 (5mL, 1:1 (体积/体积)) 的混合物中的溶液回流 15 小时。真空下除去溶剂, 并且残余物用柱色谱纯化 (硅胶, DCM:MeOH 作为洗脱剂), 得到 30mg 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.12–8.09 (m, 3H), 8.06 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H, D_2O 交换), 7.51–7.41 (m, 4H), 7.03 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 465 (MH) $^+$ 。

[0445] 实施例 123

[0446] N-(5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

[0447]

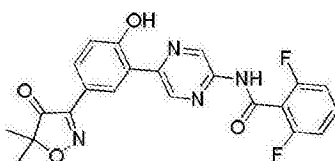


[0448] 向冷却至 0℃ 并搅拌后的实施例 15 (60mg, 0.13mmol, 1.0 当量) 的 DCM (2mL) 溶液中滴加三溴化硼 (在 DCM 中 1M, 0.20mL, 1.5 当量), 然后使温热至 10℃。搅拌 1 小时后, 再次向反应物中加入三溴化硼 (在 DCM 中 1M, 0.20mL, 1.5 当量), 并且在 10℃ 下继续搅拌另外 2 小时。在 0℃ 下, 用甲醇 (1mL) 淬灭反应, 并在真空下除去溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯 (5mL) 中, 并用水 (3mL)、盐水 (3mL) 清洗, 干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。在真空下蒸发滤液, 粗产物用柱色谱 (硅胶, 乙酸乙酯和己烷作为洗脱剂) 纯化, 得到 45mg 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H, D_2O 交换), 10.29 (s, 1H, D_2O 交换), 7.93 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.65–7.59 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.27 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 1.40 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) $^+$ 。

[0449] 实施例 124

[0450] N(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-羟基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

[0451]

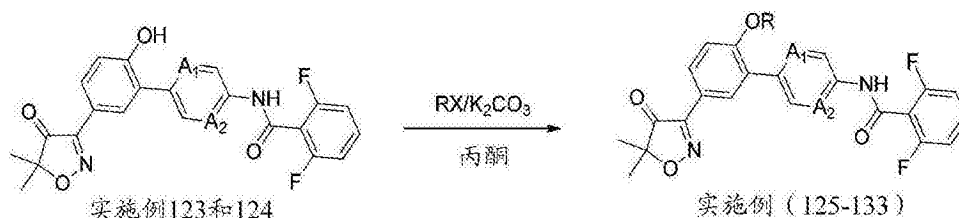


[0452] 通过按照类似于实施例 123 中描述的方法, 用实施例 14 制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 13.13 (s, 1H, D_2O 交换), 9.60 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (s, 1H, D_2O 交换), 8.11 (dd, $J = 8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.58–7.43 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.06 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 1.49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 439 (MH) $^+$ 。

[0453] 实施例 125 至 133

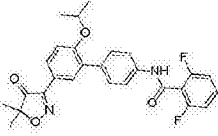
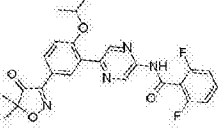
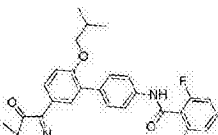
[0454] 用于 O-烷基化实施例 123 和 124 的化合物的通用方法:

[0455]

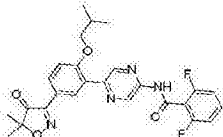
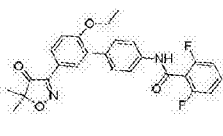
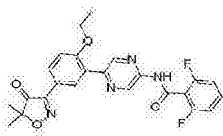


[0456] 向搅拌后的实施例 123 或实施例 124 的羟基化合物 (1.0 当量) 的丙酮 (5mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.0 当量) 和相应的烷基卤化物 (1.0 ~ 3.0 当量), 并使得到的混合物回流过夜。将反应物冷却至室温, 然后过滤。用丙酮清洗固体残余物, 并且在真空下蒸发合并的滤液。粗残余物用快速柱色谱 (硅胶, 乙酸乙酯: 己烷作洗脱剂) 纯化, 得到为白色固体的期望产物。

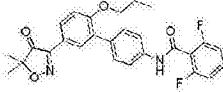
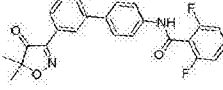
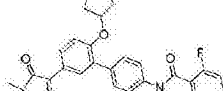
[0457]

实施例编号: IUPAC 命名	结构	^1H NMR /ESI-MS (MH) $^+$
实施例 125: <i>N</i> -(5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-异丙氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H+1H, D_2O 交换), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.65-4.61 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 479 (MH) $^+$.
实施例 126: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-异丙氧基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H, D_2O 交换), 8.13 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.78-4.72 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 481 (MH) $^+$.
实施例 127: <i>N</i> -(5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-异丁氧基		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H+1H, D_2O 交换), 7.59 (d, $J = 8.5$

[0458]

基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		Hz, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 493 (MH) ⁺ .
实施例 128: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-异丁氧基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.12 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H); ESI-MS (m/z) 495 (MH) ⁺ .
实施例 129: <i>N</i> -(5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-乙氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H+1H, D ₂ O 交换), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.12 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 465 (MH) ⁺ .
实施例 130: <i>N</i> -(5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-乙氧基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.14 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.21 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 467 (MH) ⁺ .

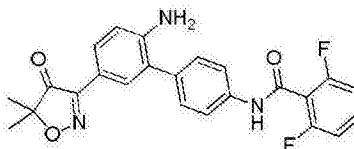
[0459]

实施例 131: <i>N</i>-(5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-丙氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 3H), 4.02 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.02 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H); ESI- MS (m/z) 479 (MH)$^+$
实施例 132: <i>N</i>-(2'-(烯丙氧基)-5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 3H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.05-6.99 (m, 3H), 6.05-5.95 (m, 1H), 5.39-5.24 (m, 2H), 4.63-4.61 (m, 2H), 1.46 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 477 (MH)$^+$
实施例 133: <i>N</i>-(2'-(环戊氧基)-5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 3H), 4.87-4.85 (m, 1H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 2H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 505 (MH)$^+$

[0460] 实施例 134

[0461] *N*-(2'-氨基-5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

[0462]



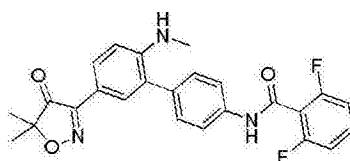
[0463] 将实施例 19 (50mg, 0.10mmol) 在二噁烷和甲醇混合物 (5mL, 1 : 1 (体积 / 体积)) 中的溶液加热至 70℃ 保持 12 小时。真空下除去溶剂, 并且将残余物加入水 (5mL) 和乙酸乙

酯 (5mL) 中。用饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 使混合物碱化。将各个层分离, 并且用乙酸乙酯 (10mL) 萃取水层。用盐水 (5mL) 清洗合并的有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。旋转蒸发滤液, 并且粗产物用柱色谱 (硅胶, DCM:MeOH 作为洗脱剂) 纯化, 得到 20mg 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.92 (s, 1H, D_2O 交换), 7.80 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.71 (dd, $J = 8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.26 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 5.48 (s, 2H, D_2O 交换), 1.35 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 436 (MH) $^+$ 。

[0464] 实施例 135

[0465] N-(5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-(甲基氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

[0466]

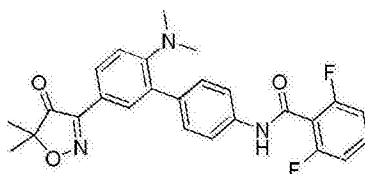


[0467] 向 0°C 的实施例 134 (50mg, 0.11mmol, 1.0 当量) 的甲醇 (5mL) 溶液中加入甲醛 (37% 水溶液) (10 μL , 0.12mmol, 1.1 当量)。在室温下搅拌 30 分钟后, 向上述反应混合物中加入氰基硼氢化钠 (8mg, 0.14mmol, 1.2 当量), 随后加入催化量的乙酸。将得到的混合物在室温下搅拌 12 小时。真空下除去溶剂, 并且将残余物溶解在乙酸乙酯 (10mL) 中, 用水 (5mL)、盐水 (5mL) 清洗, 干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。在真空下蒸发滤液, 并且粗产物用柱色谱法 (硅胶, DCM:MeOH 作为洗脱剂) 纯化, 得到 8mg 的标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.07 (dd, $J = 8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.09 (m, 3H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.04 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.72 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 4.33 (s, 1H, D_2O 交换), 2.86 (s, 3H), 1.45 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 450 (MH) $^+$ 。

[0468] 实施例 136

[0469] N-(5'-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-(二甲基氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

[0470]

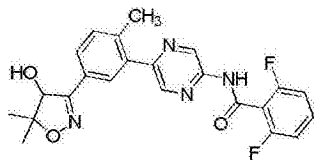


[0471] 通过按照类似于实施例 135 中描述的方法, 使用实施例 134 制备标题化合物 (产率: 10mg)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (dd, $J = 8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.65 (s, 1H, D_2O 交换), 7.61 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 3H), 2.64 (s, 6H), 1.45 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 464 (MH) $^+$ 。

[0472] 实施例 137

[0473] (R/S)-N-(5-(5-(5,5-二甲基-4-羟基-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯甲酰胺

[0474]

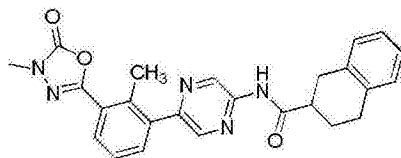


[0475] 在室温下,向实施例 1(100mg,0.23mmol,1.0 当量)的甲醇(5mL)溶液中,分批加入硼氢化钠(13mg,0.34mmol,1.5 当量)。在相同温度下搅拌 10 分钟后,在真空下除去溶剂。向上面得到的残余物中加入水(3mL),随后加入乙酸乙酯。将各个层分离,并且用乙酸乙酯(2×10mL)萃取水层。用盐水(10mL)清洗合并的有机层,干燥(Na_2SO_4)并过滤。在真空下浓缩滤液。该粗产物用己烷研碎并干燥,得到 90mg 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.81(s, 1H, D_2O 交换), 9.51(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.86(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.77(dd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.64–7.60(m, 1H), 7.44(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.27(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 5.95(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H, D_2O 交换), 4.92(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.42(s, 3H), 1.18(s, 6H); ESI-MS (m/z) 439 (MH) $^+$ 。

[0476] 实施例 138

[0477] (R/S)-N-(5-(2-甲基-3-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氢化萘-2-甲酰胺

[0478]

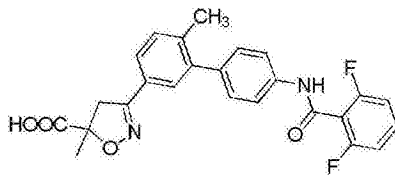


[0479] 通过按照类似于实施例 97 至 118 的方法 B 中描述的方法,用中间体 23b 和 1,2,3,4-四氢化萘-2-甲酸制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.71(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.08(s, 1H, D_2O 交换), 7.87(dd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.54(dd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.43(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.19–7.14(m, 4H), 3.55(s, 3H), 3.24–2.81(m, 5H), 2.56(s, 3H), 2.33–2.28(m, 1H), 2.10–2.03(m, 1H); ESI-MS (m/z) 442 (MH) $^+$ 。

[0480] 实施例 139

[0481] 3-(4'-(2,6-二氟苯甲酰胺)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-5-甲基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸

[0482]



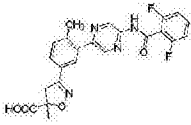
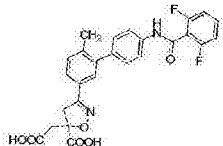
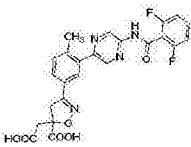
[0483] 在室温下,向实施例 55(50mg,0.1mmol,1.0 当量)的 THF(2mL)溶液中加入氢氧化锂(13mg,0.32mmol,3.0 当量)的水(1mL)溶液。然后将得到的溶液在相同温度下搅拌 4 小时。在真空下除去溶剂,并将残余物加入水(3mL)中,并用 10% 的盐酸水溶液酸化至 $\text{pH} = 2.0$,然后用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。用盐水(10mL)清洗合并的有机层,干燥(Na_2SO_4)并过滤。在真空下浓缩滤液,得到 35mg 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.74(s, 1H, D_2O 交换), 7.71(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.55(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.46(s, 1H),

7.46-7.41 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 3H), 7.02 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.87 (d, $J = 17.5\text{Hz}$, 1H), 3.31 (d, $J = 17.5\text{Hz}$, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.77 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 451 (MH^+).

[0484] 实施例 140 至 142

[0485] 下面的实施例通过按照类似于实施例 139 中描述的方法制备, 用实施例 54 制备实施例 140, 用实施例 76 制备实施例 141, 用实施例 77 制备实施例 142。

[0486]

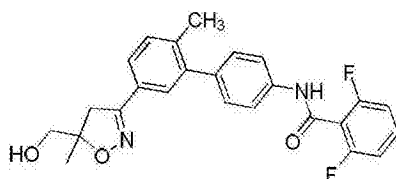
实施例编号: IUPAC 命名	结构	¹ HNMR/ESI-MS (MH) ⁺
实施例 140: 3-(3-(5-(2,6-二氟苯甲酰胺基)吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-5-甲基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.79 (s, 1H), 9.09 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.37 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.88 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.74 (s, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 453 (MH) ⁺ .
实施例 141: 5-羧甲基-3-(4'-(2,6-二氟苯甲酰胺基)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.22 (s, 1H, D ₂ O 交换), 12.56 (s, 1H, D ₂ O 交换), 10.91 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 3H), 7.26 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.87 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 3.58 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.28 (s, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 495 (MH) ⁺ .
实施例 142: 5-(羧甲基)-3-(3-(5-(2,6-二氟苯甲酰胺基)吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.29 (s, 1H, D ₂ O 交换), 12.58 (s, 1H, D ₂ O 交换), 11.82 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.51 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 17.0 Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.42 (s, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 495 (M-H).

[0487] 实施例 143

[0488] 2,6-二氟-N-(5'-(5-(羟甲基)-5-甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2'-甲基-[1,

1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺

[0489]



[0490] 向实施例 55 (50mg, 0.10mmol, 1.0 当量) 的甲醇 (5mL) 溶液中, 分批加入硼氢化钠 (11mg, 0.3mmol, 3 当量)。将得到的溶液在室温下搅拌 1 小时。真空下除去溶剂, 并且将残余物加入乙酸乙酯 (10mL) 和水 (5mL) 中。将各个层分离, 并且用乙酸乙酯 (2×10mL) 萃取水层。用盐水 (10mL) 清洗合并的有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。在真空下浓缩滤液, 得到 40mg 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.74 (s, 1H, D_2O 交换), 7.70 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.72 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 3.48 (d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 3.02 (d, $J = 17.0\text{Hz}$, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 437 (MH) $^+$ 。

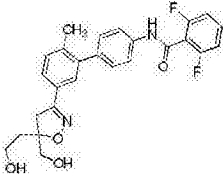
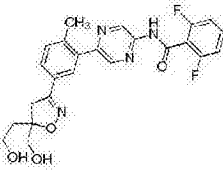
[0491] 实施例 144 至 146

[0492] 下面的实施例通过按照类似于实施例 143 中描述的方法制备, 用实施例 54 制备实施例 144, 用实施例 76 制备实施例 145, 用实施例 77 制备实施例 146。

[0493]

实施例编号: IUPAC 命名	结构	^1H NMR /ESI-MS (MH) $^+$
实施例 144: 2,6-二氟- <i>N</i> -(5-(5-(5-(羟甲基)-5-甲基-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (s, 1H), 8.70 (s, 1H, D_2O 交换), 8.35 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.45 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 3.75–3.71 (m, 1H), 3.61–3.50 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 17.0\text{ Hz}$, 1H), 3.04 (d, $J = 17.0\text{ Hz}$, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.43 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 439 (MH) $^+$ 。

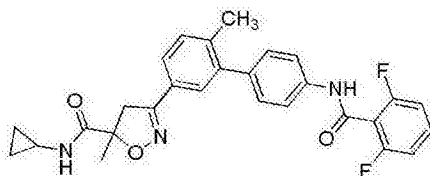
[0494]

实施例编号: IUPAC 命名	结构	^1H NMR /ESI-MS (MH) $^+$
实施例 145: 2,6-二氟 -N-(5'-(5-(2-羟乙 基)-5-(羟甲基)-4,5-二 氢异噁唑-3-基)-2'-甲 基-[1,1'-联苯]-4-基)苯 甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 10.92 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.04 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.51 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, <i>J</i> = 6.5, 5.0 Hz, 2H), 3.42 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 2H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 467 (MH) $^+$.
实施例 146: N-(5-(5-(5,5-双(羟甲 基)-4,5-二氢异噁唑-3- 基)-2-甲基苯基)吡嗪 -2-基)-2,6-二氟苯甲酰 胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 11.80 (s, 1H, D ₂ O 交换), 9.51 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.01 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.0 Hz, 4H), 3.48 (s, 4H), 3.27 (s, 2H), 2.41 (s, 3H); ESI-MS (<i>m/z</i>) 469 (MH) $^+$.

[0495] 实施例 147

[0496] N-环丙基-3-(4'-(2,6-二氟苯甲酰胺基)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-5-甲基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺

[0497]



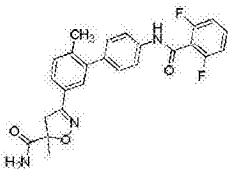
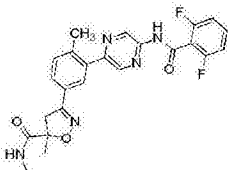
[0498] 向实施例 139 (200mg, 0.44mmol, 1.0 当量) 的乙腈 (10mL) 溶液中加入亚硫酸氯 (0.3mL, 4.4mmol, 10 当量), 并将得到的溶液回流 2 小时。在真空下除去溶剂和过量的亚硫酸氯, 并干燥。将残余物溶解在冷却至 0℃ 的 DCM (10mL) 中, 并依次加入环丙基胺 (30 μ l, 0.44mmol, 1.0 当量) 和三乙胺 (0.6mL, 3.52mmol, 8 当量)。将得到的溶液在室温下搅拌 1 小时。浓缩反应混合物, 并且粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 己烷中 40% 的乙酸乙酯) 纯化,

得到 90mg 为白色固体的期望产物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H, D_2O 交换), 7.71 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.52 (dd, $J = 8.0, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.02 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H, D_2O 交换), 3.82 (d, $J = 17.5\text{Hz}$, 1H), 3.22 (d, $J = 17.5\text{Hz}$, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 0.89-0.74 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 490 (MH) $^+$ 。

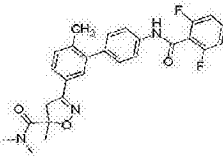
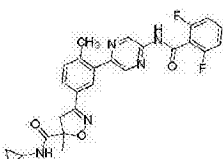
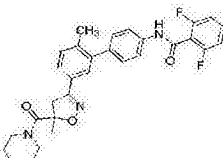
[0499] 实施例 148 至 153

[0500] 下面的实施例 148 至 153 通过按照类似于实施例 147 中描述的方法, 用实施例 139 或实施例 140 和合适的胺制备。

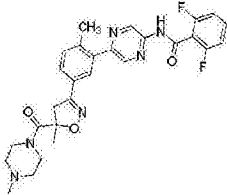
[0501]

实施例编号: IUPAC 命名	结构	^1H NMR / ESI-MS (MH) $^+$
实施例 148: 3-(4'-(2,6-二氟苯甲酰胺基)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-5-甲基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (s, 1H, D_2O 交换), 7.71 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.53 (dd, $J = 8.0, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.02 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 6.82 (s, 1H, D_2O 交换), 5.52 (s, 1H, D_2O 交换), 3.84 (d, $J = 17.0\text{ Hz}$, 1H), 3.24 (d, $J = 17.0\text{ Hz}$, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.74 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 450 (MH) $^+$ 。
实施例 149: 3-(3-(5-(2,6-二氟苯甲酰胺基)吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-N,5-二甲基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (s, 1H), 8.46 (s, 1H, D_2O 交换), 8.39 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.0, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H, D_2O 交换),

[0502]

		3.85 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 466 (MH) ⁺ .
实施例 150: 3-(4'-(2,6-二氟苯甲酰胺基)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)- <i>N,N</i> ,5-三甲基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.76 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.69 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 478 (MH) ⁺ .
实施例 151: <i>N</i> -环丙基-3-(3-(5-(2,6-二氟苯甲酰胺基)吡嗪-2-基)-4-甲基苯基)-5-甲基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.52 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.38 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.91-6.89 (m, 1H, D ₂ O 交换), 3.85 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 0.81-0.75 (m, 2H), 0.55-0.52 (m, 2H); ESI-MS (m/z) 492 (MH) ⁺ .
实施例 152: 2,6-二氟- <i>N</i> -(2'-甲基-5'-(5-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.91 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 3H), 7.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.42-4.35 (m, 2H), 4.20-4.17 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.53-3.48

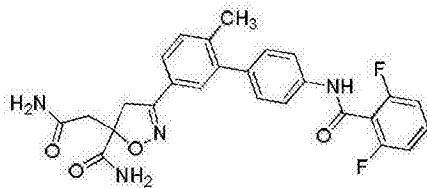
[0503]

		(m, 1H), 3.17-3.08 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.69 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 533 (MH) ⁺ .
实施例 153: 2,6-二氟-N-(5-(2-甲基-5-(5-甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯基)吡嗪-2-基)苯甲酰胺		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.38 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.15 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.49-2.43 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.69 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 535 (MH) ⁺ .

[0504] 实施例 154

[0505] 5-(2-氨基-2-氧乙基)-3-(4'-(2,6-二氟苯甲酰胺基)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺

[0506]

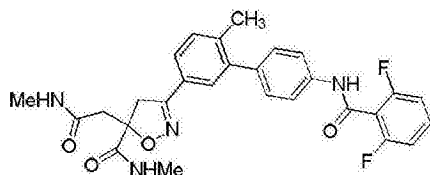


[0507] 在室温下,将实施例 76(200mg,0.4mmol,1.0 当量)和氨水(33%,5mL)的 THF(5mL)溶液搅拌 12 小时。真空下除去溶剂,并且粗残余物用制备 HPLC 纯化,得到 30mg 为白色固体的期望产物。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 13.22(s, 1H, D₂O 交换), 12.56(s, 1H, D₂O 交换), 10.92(s, 1H, D₂O 交换), 7.70(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.54-7.50(m, 2H), 7.42-7.33(m, 2H), 7.19-7.14(m, 2H), 3.70(d, J = 17.5Hz, 1H), 3.57(d, J = 17.5Hz, 1H), 2.86(d, J = 15.0Hz, 1H), 2.67(d, J = 15.0Hz, 1H), 2.23(s, 3H); ESI-MS(m/z) 493 (MH)⁺.

[0508] 实施例 155

[0509] 3-(4'-(2,6-二氟苯甲酰胺基)-6-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-N-甲基-5-(2-(甲基氨基)-2-氧乙基)-4,5-二氢异噁唑-5-甲酰胺

[0510]



[0511] 通过按照类似于实施例 154 中描述的方法,用实施例 76 和甲胺制备标题化合物。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H, D₂O 交换), 7.98 (q, J = 4.5Hz, 1H, D₂O 交换), 7.84 (q, J = 4.5Hz, 1H, D₂O 交换), 7.78 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 1.5Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.27 (t, J = 8.0Hz, 2H), 3.84 (d, J = 17.5Hz, 1H), 3.61 (d, J = 17.5Hz, 1H), 2.75 (d, J = 15.0Hz, 1H), 2.69 (d, J = 15.0Hz, 1H), 2.59 (d, J = 4.5Hz, 3H), 2.52 (d, J = 4.5Hz, 3H), 2.28 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 521 (MH)⁺。

[0512] 实施例 156 至 169

[0513] 合成本发明化合物的通用方法:

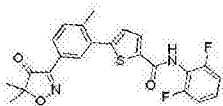
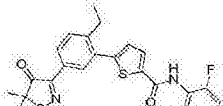
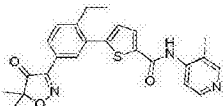
[0514]



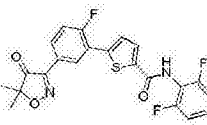
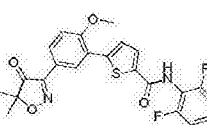
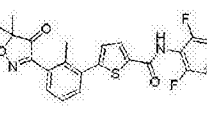
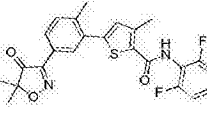
[0515] 向搅拌后的中间体 1a、2、6、7a、9 或 11 的硼酸酯衍生物中任一种 (1.0 当量) 的二噁烷 (10mL) 溶液中,依次加入 53a、54、55、56、57 或 58 的卤代中间体中的任一种 (1.0 当量)、碳酸钠水溶液 (2M, 4mL) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.05 当量)。通过进行真空/氮气循环三次,将得到的混合物彻底除氧,然后在微波 (Biotage) 中在 130℃ 下加热 30 分钟。将反应混合物冷却至室温,并通过硅藻土过滤。在真空下浓缩滤液,并且粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 己烷中乙酸乙酯) 纯化,得到为固体的期望产物。

[0516] 下面的实施例,通过按照类似于上述通用方法中描述的方法制备。

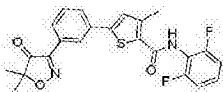
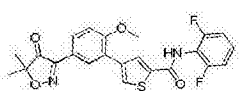
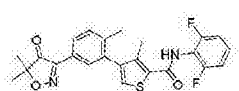
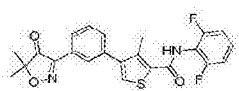
[0517]

实施例编号: IUPAC 命名	结构	^1H NMR/ESI-MS (MH) $^+$
实施例 156: <i>N</i> -(2,6-二氟苯基)-5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H, D_2O 交换), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH) $^+$
实施例 157: <i>N</i> -(2,6-二氟苯基)-5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-乙基苯基)噻吩-2-甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H, D_2O 交换), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.80 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 455 (MH) $^+$
实施例 158: 5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-乙基苯基)- <i>N</i> -(3-甲基吡啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H, D_2O 交换), 7.68 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.82 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 434 (MH) $^+$

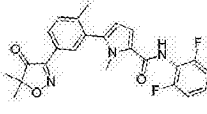
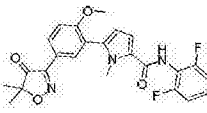
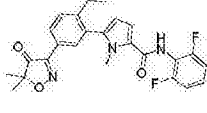
[0518]

实施例 159: <i>N</i>-(2,6-二氟苯基)-5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-氟苯基)噻吩-2-甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (dd, $J = 7.5, 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H, D_2O 交换), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.52 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 445 (MH)$^+$
实施例 160: <i>N</i>-(2,6-二氟苯基)-5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.13 (dd, $J = 9.0, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H, D_2O 交换), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.03 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 457 (MH)$^+$
实施例 161: <i>N</i>-(2,6-二氟苯基)-5-(3-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 7.36 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H, D_2O 交换) 7.28-7.22 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.03 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.51 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH)$^+$
实施例 162: <i>N</i>-(2,6-二氟苯基)-5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.0, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.13 (s, 1H, D_2O 交换), 7.03-6.98 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 455 (MH)$^+$

[0519]

实施例 163: <i>N</i>-(2,6-二氟苯基)-5-(3-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13 (s, 1H, D_2O 交换), 7.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.50 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH)$^+$
实施例 164: <i>N</i>-(2,6-二氟苯基)-4-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H, D_2O 交换), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.48 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 457 (MH)$^+$
实施例 165: <i>N</i>-(2,6-二氟苯基)-4-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.19 (s, 1H, D_2O 交换), 7.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 455 (MH)$^+$
实施例 166: <i>N</i>-(2,6-二氟苯基)-4-(3-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16-8.13 (m, 2H), 7.56 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.49 (dt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.21 (s, 1H, D_2O 交换), 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.51 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 441 (MH)$^+$

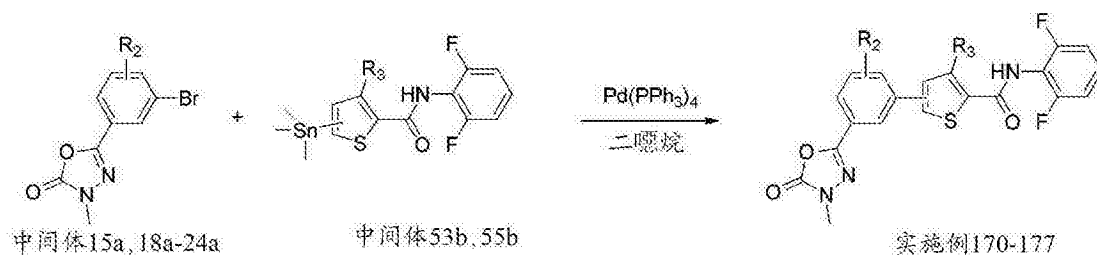
[0520]

实施例 167: <i>N</i>-(2,6-二氟苯基)-5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲基苯基)-1-甲基-1<i>H</i>-吡咯-2-甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.09 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.47 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 438 (MH)$^+$
实施例 168: <i>N</i>-(2,6-二氟苯基)-5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-甲氧基苯基)-1-甲基-1<i>H</i>-吡咯-2-甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.49 (s, 6H); ESI-MS (m/z) 453 (MH)$^+$
实施例 169: <i>N</i>-(2,6-二氟苯基)-5-(5-(5,5-二甲基-4-氧-4,5-二氢异噁唑-3-基)-2-乙基苯基)-1-甲基-1<i>H</i>-吡咯-2-甲酰胺		^1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.18 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.56 (q, $J = 7.5$ Hz, 2), 1.48 (s, 6H), 1.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 452 (MH)$^+$

[0521] 实施例 170 至 177

[0522] 合成本发明化合物的通用方法：

[0523]



[0524] 向搅拌后的 15a 或 18a 至 24a 的溴代中间件中任一种 (1.0 当量) 的二噁烷 (10mL) 溶液中, 依次加入中间件 53b 或 55b 的锡烷衍生物中的任一种 (1.0 当量) 和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.05 当量)。通过进行真空 / 氮气循环三次, 将得到的混合物彻底除氧, 然后在微波 (Biotage) 中在 130°C 下加热 30 分钟。将反应混合物冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。在真空下浓缩滤液, 并且粗产物用快速柱色谱 (硅胶, 乙酸乙酯与己烷) 纯化, 得到为固体的期望产物。

[0525] 下面的实施例, 通过按照类似于上述通用方法中描述的方法制备。

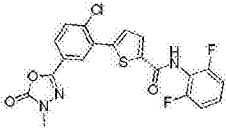
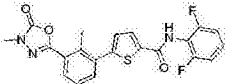
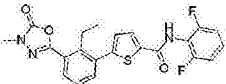
[0526]

实施例编号/ IUPAC 命名	结构	$^1\text{H NMR/ESI-MS (MH)}^+$
实施例 170: N-(2,6-二氟苯基)-5-(2-甲基-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)噻吩-2-甲酰胺		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H, D_2O 交换) 7.27-7.21 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 428 (MH) $^+$
实施例 171: N-(2,6-二氟苯基)-5-(2-乙基-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)噻吩-2-甲酰胺		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H, D_2O 交换) 7.27-7.23 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.81 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 442 (MH) $^+$

[0527]

实施例编号/ IUPAC 命名	结构	^1H NMR/ESI-MS (MH) $^+$
实施例 172: <i>N</i> -(2,6-二氟苯基)-5-(2-氟-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)噻吩-2-甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 10.34 (s, 1H, D ₂ O 交换), 8.18 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 4.0, Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 11.0, 8.5 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.24 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 432 (MH) $^+$
实施例 173: 5-(2-(二氟甲氧基)-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)- <i>N</i> -(2,6-二氟苯基)噻吩-2-甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H, D ₂ O 交换) 7.31-7.23 (m, 1H), 7.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.66 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 480 (MH) $^+$
实施例 174: <i>N</i> -(2,6-二氟苯基)-5-(2-甲氧基-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.18 (s, 1H, D ₂ O 交换), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 458 (MH) $^+$

[0528]

实施例编号/ IUPAC 命名	结构	^1H NMR/ESI-MS (MH) $^+$
实施例 175: 5-(2-氯-5-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)-N-(2,6-二氟苯基)噻吩-2-甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H, D_2O 交换) 7.29-7.24 (m, 1H), 7.03 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.53 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 448 (MH) $^+$
实施例 176: N-(2,6-二氟苯基)-5-(2-甲基-3-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)噻吩-2-甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H, D_2O 交换) 7.28-7.23 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); ESI-MS (m/z) 428 (MH) $^+$
实施例 177: N-(2,6-二氟苯基)-5-(2-乙基-3-(4-甲基-5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基)噻吩-2-甲酰胺		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H, D_2O 交换), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ESI-MS (m/z) 442 (MH) $^+$

[0529] 生物试验和效用：

[0530] 通过测量体外由抗原刺激的T细胞的IL-2的分泌,从而评估了上述化合物的CRAC通道的调节活性。或者,该活性也可通过本领域技术人员已知的试验方法评估。

[0531] 体外试验

[0532] 实施例 178

[0533] 抑制 IL-2 分泌:在 RPMI 培养基中以 0.5 ~ 1 百万个细胞每孔的密度接种 Jurkat

T 细胞。将来自本发明的测试化合物以不同浓度加入到细胞中。10 分钟后,接着加入 T 细胞有丝分裂原 PHA。将这些细胞在 37℃ 下的 CO₂ 培养箱中培养 20 小时~24 小时。用化合物培养后,将细胞离心,收集上清液,并进行 ELISA 处理,以定量分泌的 IL-2 的量。使用商业 ELISA 试剂盒 (R&D 系统, Inc. Minneapolis, MN, USA) 估计 IL-2 浓度。由用 PHA 刺激的细胞分泌的 IL-2 的量视为 100% 最大信号,并且由用测试化合物处理的细胞分泌的 IL-2 的量的减少表示为最大信号的抑制百分数。使用 4 参数 Σ 形剂量应答 (sigmoidal dose response) 曲线 (可变斜率) 拟合分析剂量应答数据。

[0534] 在上述 IL-2 试验中,发现本发明化合物具有如下所示的 IC₅₀ (nM) 值:

[0535]

IC ₅₀ (nM)	实施例
<100nM	3、16、19、29、33、34、40、46、80、87、93、114、135、157、158、160、171、173、176
100nM~1000nM	4、7、8、11、18、23、24、31、113、53、58、61、67、78、103、107、121、126、132、136、138
>1000nM	10、17、69、145

[0536] 因此,表明本发明化合物抑制 IL-2 分泌。

[0537] 实施例 179

[0538] SOCE 抑制:在无钙 HBSS (Sigma, USA) 中制备的钙 4 染料中以 $1 \times 10^5 \sim 2 \times 10^5$ 个细胞每孔的密度接种 JurkatE6.1 细胞。将来自本发明的测试化合物以不同浓度加入到细胞中。随后加入 SERCA 抑制剂毒胡萝卜素 (TG),以清空存储池中的钙。10 ~ 30 分钟后,将氯化钙加入到细胞中,以诱导钙涌入,并且使用 FLIPR-Tetra 检测系统测量荧光 10 分钟。加入钙 30 分钟~90 分钟后,还用在 485nm 激发和 520nm 发射的酶标仪 (plate reader) (Synergy2, Biotek, USA) 测量荧光。在用毒胡萝卜素和氯化钙溶液处理的细胞中观察到的荧光认为是 100% 最大信号并且将在测试化合物存在下观察到的减弱的荧光信号表示为最大信号的抑制百分数。使用 4 参数 Σ 形剂量应答数据 (可变斜率) 拟合分析剂量反应数据。

[0539] 如下所示,在上述 SOCE 抑制试验中,本发明化合物再次显示出抗 SOCE 活性:

[0540]

IC ₅₀ (nM)	实施例
< 1000nM	15、41、135、160、176

[0541] 因此,表明本发明化合物具有通过抑制 SOCE 的 CRAC 通道调节活性。

[0542] 实施例 180

[0543] NFAT 转录活性:使 HEK293 细胞稳定地转染有 NFAT-Luc 报道基因。每孔接种 30000 ~ 80000 细胞。将来自本发明的测试化合物以不同浓度加入到细胞中。10 分钟后加入毒胡萝卜素 (TG),并将细胞培养 4 ~ 8 小时。用 BrightGlo 试剂 (Promega USA) 测量 NFAT 转录活性。在用毒胡萝卜素处理的细胞中观察到的发光被看作 100% 最大信号并且将在测试化合物存在下观察到的减弱的荧光信号表示为最大信号的抑制百分数。使用 4 参数 Σ 形剂量应答数据 (可变斜率) 拟合分析数据。

[0544] 如下所示,在上述 NFAT 转录活性试验中,本发明化合物显示出如下所示的活性:

[0545]

IC ₅₀ (nM)	实施例
< 500nM	29、50、135、176

[0546] 因此,表明本发明化合物抑制了 NFAT 转录活性。

[0547] 因此,上述体外筛选试验表明本发明化合物抑制了 CRAC 通道活性。

[0548] 实施例 181

[0549] 本发明化合物对卵清蛋白诱导的(迟发型超敏反应)DTH 模型的影响:

[0550] 在第 0 天,在尾根部给雌性路易斯大鼠(每组 n = 6)皮内注射包含弗氏完全佐剂(FCA)的乳剂、在完全弗氏佐剂中的加热杀死的结核分枝杆菌(4mg/mL)和卵清蛋白(10mg/mL)的乳液。在第 7 天,将卵清蛋白(20mg/mL)注射到动物的右耳。注射卵清蛋白 24 小时后,用游标卡尺评估了由于抗原接触(antigenic challenge)诱导的耳肿胀。从第 0 天至第 8 天用每日口服一次的运载剂或测试化合物治疗各动物。

[0551] 在抗原接触的动物中,本发明化合物显示出抑制耳朵肿胀的疗效。

[0552] 实施例 182

[0553] 本发明化合物对胶原诱导性关节炎(CIA)的影响:

[0554] 在第 0 天和第 7 天,给雌性路易斯大鼠(每组 n = 6)皮内注射(在尾根部)包含猪胶原蛋白-II(2mg/mL)和弗氏不完全佐剂的乳液。从第 10 天起直到第 35 天,观察动物疾病进展。将疾病分值分为:0- 正常,1- 仅限于一个或两个足趾的肿胀和红斑,2- 多于两个足趾的肿胀和红斑,并且红斑和轻度肿胀从脚踝延伸至跗骨,3- 红斑和中度肿胀从脚踝延伸至跗骨,4- 红斑和严重肿胀围绕脚踝脚和足趾和/或肢体强直。从第 0 天至第 35 天动物服用每日口服一次的运载剂或测试化合物。

[0555] 发现在这些动物中本发明化合物减轻关节炎。

[0556] 如前所述,CRAC 通道涉及经过多个 Ca²⁺信令通路的许多生物应答。因此,本发明化合物用于治疗 and / 或预防,但并不限于炎症病症、癌症、类风湿性关节炎、过敏性失调、免疫失调,心血管疾病、血小板病以及所有相关病症,这些疾病可得益于本文所述化合物的 CRAC 通道调节性质。

[0557] 本发明化合物可给药至包括人类的温血动物,用于治疗 and / 或预防可得益于本文所述化合物的 CRAC 通道调节性质的上述疾病或失调中的一种或多种。上述化合物可根据本领域已知的方法以及新方法配制,并可通过胃肠道和本领域技术人员已知的其他途径给药至体系统。因此,通过口服途径、肠胃外途径、吸入和 / 或局部应用给药本发明化合物在本申请范围内。用于所述病症、疾病 and / 或失调的本发明化合物与本领域内已知的赋形剂和 / 或其他治疗剂的任何组合也包括在本发明范围内。

[0558] 为了所有目的,以如同每项单独的专利、专利申请或公开单独表示相同的程度,在本申请中引用的所有专利、专利申请和公开通过引用全文并入在此。

[0559] 虽然某些实施方式和实施例已在上面详细描述,但本领域内普通技术人员将清楚地理解,上述实施方式和实施例中可进行许多修改而不背离其教导。所有这些修改将包括在本发明所附权利要求书中。