



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118488953 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 13

(21) 申请号 202280087103.9

(22) 申请日 2022.12.14

(30) 优先权数据

21215130.2 2021.12.16 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/085744 2022.12.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/110958 EN 2023.06.22

(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 J·本茨 M·吉鲁 U·格雷瑟

B·库恩 F·S·奥哈拉

M·B·威特沃

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 邵红 何茜

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

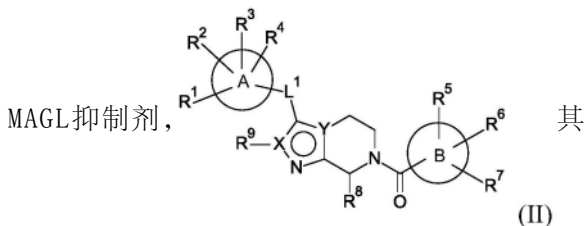
权利要求书22页 说明书133页

(54) 发明名称

用作单酰基甘油脂肪酶抑制剂的双环杂环化合物

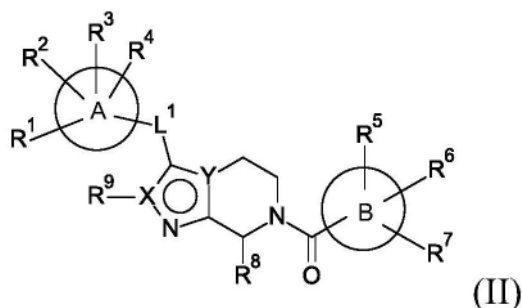
(57) 摘要

本发明提供了具有通式 (II) AB(II) 的新颖



中变量如本文所述;包含所述化合物的组合物;
制造所述化合物的方法;以及使用所述化合物的
方法。

1. 一种式 (II) 化合物



或其药用盐, 其中:

L^1 选自共价键、 $NHCH_2$ 和 CH_2NH ;

R^8 选自 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_{10} -环烷基和卤代- C_3 - C_{10} -环烷基;

R^9 选自氢、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_{10} -环烷基和卤代- C_3 - C_{10} -环烷基;

(a) X 为 NR^9 并且 Y 为 C; 并且

(i) A 选自呋喃基、噻吩基、苯基和吡啶基;

B 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;

L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、

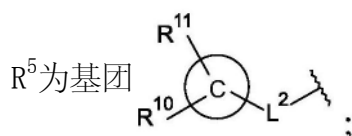
CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ;

C 选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、

1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷和噁唑烷;

R^1 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和卤代- C_1 - C_6 -烷氧基;

R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1 - C_6 -烷基;



R^6 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和卤代- C_1 - C_6 -烷氧基;

R^7 选自氢和卤素;

R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 - 和卤代- C_1 - C_6 -烷基; 并且

R^{11} 选自氢、羟基、氧代和 C_1 - C_6 -烷基; 或者

(ii) A 选自呋喃基、噻吩基、苯基和吡啶基;

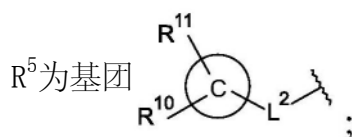
B 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;

L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ;

C 选自苯基和吡啶基;

R^1 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和卤代- C_1 - C_6 -烷氧基;

R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1 - C_6 -烷基;



R⁶选自氢、卤素、C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基和卤代-C₁-C₆-烷氧基；

R⁷选自氢和卤素；

R¹⁰选自氰基和羟基；并且

R¹¹选自氢、羟基和C₁-C₆-烷基；或者

(iii) A选自噁唑基、吡咯基、吡嗪基、环丙基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基；

B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基；

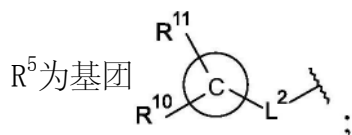
L²选自共价键、CH₂O、OCH₂、CH₂NH、NHCH₂、CH₂、CH₂CH₂、CF₂CH₂和CH₂CF₂；

C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、

1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基和吡啶基；

R¹选自氢、卤素、C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基和卤代-C₁-C₆-烷氧基；

R²、R³和R⁴各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和C₁-C₆-烷基；



R⁶选自氢、卤素、C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基和卤代-C₁-C₆-烷氧基；

R⁷选自氢和卤素；

R¹⁰选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基-SO₂-、NH₂SO₂-和卤代-C₁-C₆-烷基；并且

R¹¹选自氢、羟基和C₁-C₆-烷基；或者

(iv) A选自噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、1,3,4-噁二唑基、环丙基、苯基、吡嗪基、吡啶基和嘧啶基；

B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基；

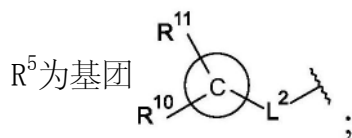
L²选自共价键、CH₂O、OCH₂、CH₂NH、NHCH₂、CH₂、CH₂CH₂、CF₂CH₂和CH₂CF₂；

C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、

1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基和吡啶基；

R¹选自羟基、氨基甲酰基-C₁-C₆-烷基、羟基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基、C₃-C₁₀-环烷基、NH₂SO₂-、C₁-C₆-烷基-SO₂-、C₁-C₆-烷基-SO₂-C₁-C₆-烷基-、(C₁-C₆-烷基)₂-PO-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷基-PO₂-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷基-亚氨磺酰基-C₁-C₆-烷基-、卤代-C₁-C₆-烷基-亚氨磺酰基-C₁-C₆-烷基-、C₁-C₆-烷基-NH-SO₂-C₁-C₆-烷基-和C₁-C₆-烷基-SO₂-NH-C₁-C₆-烷基-；其中所述C₃-C₁₀-环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基、C₁-C₆-烷基-SO₂-和C₁-C₆-烷基-SO₂-NH-的取代基取代；

R²、R³和R⁴各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和C₁-C₆-烷基；



R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基；

R^7 选自氢和卤素；

R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基；并且

R^{11} 选自氢、羟基和 C_1-C_6 -烷基；或者

(b) X为 CR^9 或N并且Y为N；

L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ；

A选自呋喃基、噻吩基、噁唑基、1,3,4-噁二唑基、环丙基、苯基、吡嗪基、吡啶基和嘧啶基；

B选自三唑基、咪唑基、苯基和吡啶基；

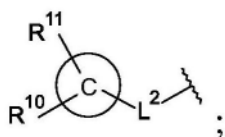
C选自氮杂环丁烷、环丙基、哌啶、哌嗪、吡啶基、吡嗪、嘧啶、1,2-二氢吡啶、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基和三唑基；

R^1 选自卤素、羟基、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基、卤代-

C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤代- C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 C_3-C_{10} -环烷基、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-、(C_1-C_6 -烷基) $_2$ -PO- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基-PO $_2$ - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基-亚氨磺酰基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-亚氨磺酰基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基-NH- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH- C_1-C_6 -烷基-；其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH-的取代基取代；

R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素和氰基；

R^5 选自 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基和基团



R^6 选自氢、卤素和 C_1-C_6 -烷基；

R^7 选自氢和卤素；

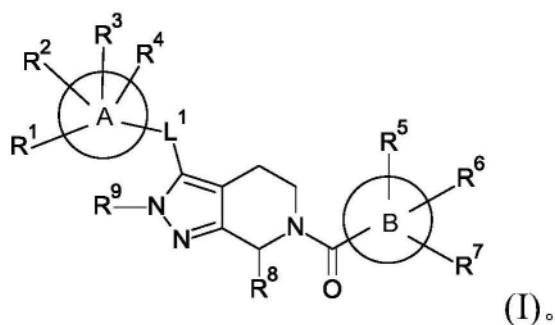
R^8 选自 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基和卤代- C_3-C_{10} -环烷基；

R^9 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基和卤代- C_3-C_{10} -环烷基；

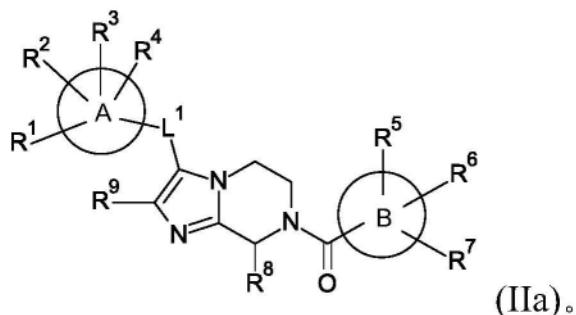
R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基；并且

R^{11} 选自氢、羟基、氧代和 C_1-C_6 -烷基。

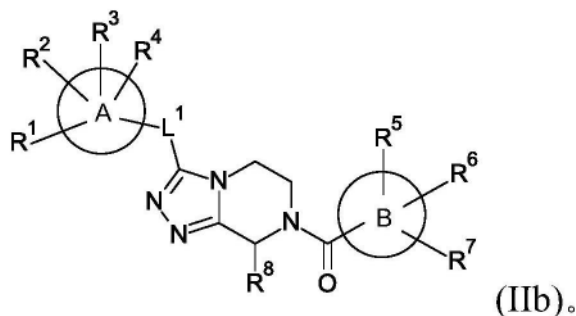
2. 根据权利要求1所述的式(II)化合物或其药用盐，其中X为 NR^9 ，Y为C，所述化合物由式(I)表示



3. 根据权利要求1所述的式 (II) 化合物或其药用盐, 其中X为CR⁹并且Y为N, 所述化合物由式 (IIa) 表示



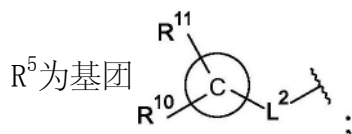
4. 根据权利要求1所述的式 (II) 化合物或其药用盐, 其中X和Y两者均为N, 所述化合物由式 (IIb) 表示



5. 根据权利要求1至4中任一项所述的式 (II) 化合物或其药用盐, 其中
 A选自呋喃基、噻吩基、苯基和吡啶基;
 B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;
 L²选自共价键、CH₂O、OCH₂、CH₂NH、NHCH₂、CH₂、CH₂CH₂、CF₂CH₂和CH₂CF₂;
 C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噻唑、咪唑烷和噁唑烷;

R¹选自氢、卤素、C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基和卤代-C₁-C₆-烷氧基;

R²、R³和R⁴各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和C₁-C₆-烷基;



R⁶选自氢、卤素、C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基和卤代-C₁-C₆-烷氧基;

R^7 选自氢和卤素；

R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基；并且

R^{11} 选自氢、羟基、氧代和 C_1-C_6 -烷基。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的式 (II) 化合物或其药用盐，其中

A选自呋喃基、噻吩基、苯基和吡啶基；

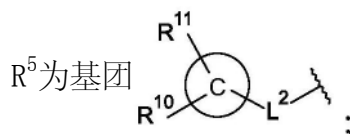
B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基；

L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ；

C选自苯基和吡啶基；

R^1 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基；

R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基；



R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基；

R^7 选自氢和卤素；

R^{10} 选自氰基和羟基；并且

R^{11} 选自氢、羟基和 C_1-C_6 -烷基。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的式 (II) 化合物或其药用盐，其中

A选自噁唑基、吡咯基、吡嗪基、环丙基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基；

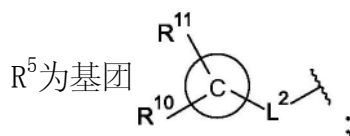
B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基；

L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ；

C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基和吡啶基；

R^1 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基；

R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基；



R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基；

R^7 选自氢和卤素；

R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基；并且

R^{11} 选自氢、羟基和 C_1-C_6 -烷基。

8. 根据权利要求1至4中任一项所述的式 (II) 化合物或其药用盐，其中

A选自噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、1,3,4-噁二唑基、环丙基、苯基、吡嗪基、吡啶基和嘧啶基；

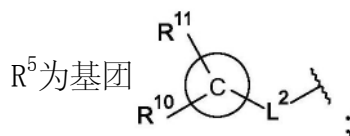
B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基；

L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ;

C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噻唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基和吡啶基;

R^1 选自羟基、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 $(C_1-C_6$ -烷基) $_2$ - PO - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- PO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基-亚氨磺酰基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-亚氨磺酰基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- $NH-SO_2$ - C_1-C_6 -烷基-和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - $NH-C_1-C_6$ -烷基-;其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - NH -的取代基取代;

R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基;



R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

R^7 选自氢和卤素;

R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基;并且

R^{11} 选自氢、羟基和 C_1-C_6 -烷基。

9. 根据权利要求1所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

(i) L^2 选自共价键、 OCH_2 、 CH_2O 、 $NHCH_2$ 、 CH_2CH_2 ,

A为苯基;

B选自苯基、吡啶基、三唑基、咪唑基;

C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、

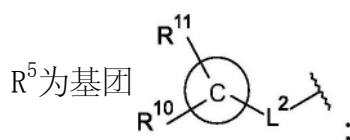
1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噻唑、咪唑烷、噁唑烷;

R^1 为卤素;

R^2 为卤素;

R^3 为氢或卤素;

R^4 为氢或卤素;



R^6 为卤素或 C_1-C_6 -烷基;

R^7 为氢或卤素;

R^{10} 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、氧代、羟基和氰基;并且

R^{11} 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、氧代;或者

(ii) L^2 为共价键;

A为苯基；

B为三唑基或苯基；

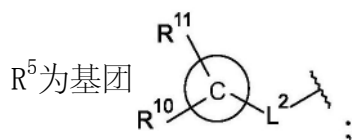
C为吡啶基或苯基；

R¹为卤素；

R²为卤素；

R³为氢；

R⁴为氢；



R⁶为氢或卤素；

R⁷为氢；

R¹⁰为羟基或氰基；并且

R¹¹为氢或卤素；或者

(iii) L²为CH₂或CH₂CH₂；

A为苯基；

B为苯基；

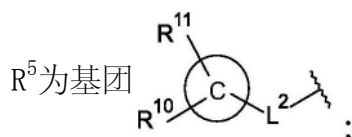
C为三唑基或吡唑基；

R¹为卤素；

R²为卤素；

R³为氢；

R⁴为氢；



R⁶为氢或卤素；

R⁷为氢或卤素；

R¹⁰为氢；并且

R¹¹为氢；或者

(iv) A选自吡嗪基、环丙基、1,3,4-噁二唑基和嘧啶基；

B为苯基；

R¹为卤代-C₁-C₆-烷基；

R²为氢；

R³为氢；

R⁴为氢；

R⁵为C₁-C₆-烷氧基；

R⁶为卤素；并且

R⁷为氢；或者

(v) L^2 为共价键；

A 为吡啶基或苯基；

B 为苯基、三唑基；

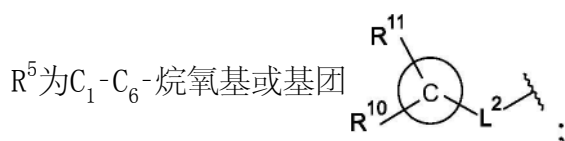
C 为三唑基、吡唑基、吡啶基；

R^1 为羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基-NH- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基、 NH_2SO_2 -、 C_3-C_{10} -环烷基；其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH- 的取代基取代；

R^2 为氢、卤素；

R^3 为氢；

R^4 为氢；



R^6 为卤素；

R^7 为氢或卤素；

R^{10} 为氢、羟基；并且

R^{11} 为氢、卤素；或者

(vi) L^2 为共价键；

A 为吡嗪基；

B 为苯基或三唑基；

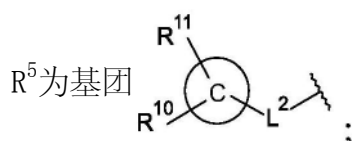
C 选自氮杂环丁烷基、1,2-二氢吡啶、吡咯基和2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷；

R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基；

R^2 为氢；

R^3 为氢；

R^4 为氢；



R^6 为卤素；

R^7 为卤素；

R^{10} 选自 NH_2SO_2 -、氰基和氧代；并且

R^{11} 为氢或氧代；或者

(vii) L^2 选自共价键、 CH_2O 和 CH_2CH_2 ；

A 为苯基；

B 为苯基或三唑基；

C 选自1,2-二氢吡啶、吡咯烷基、吡咯基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷和三唑基；

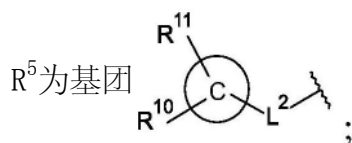
R^1 选自 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- PO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_{10} -环烷基；其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任

选地经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH-的取代基取代；

R^2 为卤素；

R^3 为氢；

R^4 为氢；



R^6 为卤素；

R^7 为卤素；

R^{10} 为氧代或氰基；并且

R^{11} 为氢或氧代。

10. 根据权利要求9所述的式 (II) 化合物或其药用盐，其中：

L^2 选自共价键、 OCH_2 、 CH_2O 、 $NHCH_2$ 、 CH_2CH_2 ，

A为苯基；

B选自苯基、吡啶基、三唑基、咪唑基；

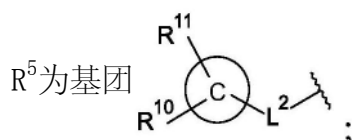
C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噻唑、咪唑烷、噻唑烷；

R^1 为卤素；

R^2 为卤素；

R^3 为氢或卤素；

R^4 为氢或卤素；



R^6 为卤素或 C_1-C_6 -烷基；

R^7 为氢或卤素；

R^{10} 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、氧代、羟基和氰基；并且

R^{11} 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、氧代。

11. 根据权利要求9所述的式 (II) 化合物或其药用盐，其中：

L^2 为共价键；

A为苯基；

B为三唑基或苯基；

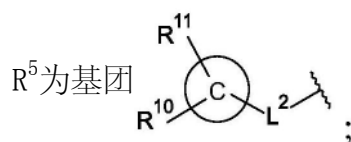
C为吡啶基或苯基；

R^1 为卤素；

R^2 为卤素；

R^3 为氢；

R^4 为氢；



R⁶为氢或卤素；

R⁷为氢；

R¹⁰为羟基或氰基；并且

R¹¹为氢或卤素。

12. 根据权利要求9所述的式 (II) 化合物或其药用盐, 其中:

L²为CH₂或CH₂CH₂;

A为苯基;

B为苯基;

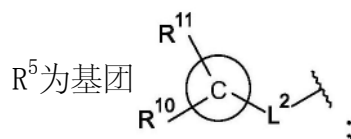
C为三唑基或吡唑基;

R¹为卤素;

R²为卤素;

R³为氢;

R⁴为氢;



R⁶为氢或卤素;

R⁷为氢或卤素;

R¹⁰为氢; 并且

R¹¹为氢。

13. 根据权利要求9所述的式 (II) 化合物或其药用盐, 其中:

A选自吡嗪基、环丙基、1,3,4-噁二唑基和嘧啶基;

B为苯基;

R¹为卤代-C₁-C₆-烷基;

R²为氢;

R³为氢;

R⁴为氢;

R⁵为C₁-C₆-烷氧基;

R⁶为卤素; 并且

R⁷为氢。

14. 根据权利要求9所述的式 (II) 化合物或其药用盐, 其中:

L²为共价键;

A为吡啶基或苯基;

B为苯基、三唑基;

C为三唑基、吡唑基、吡啶基;

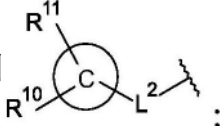
R^1 为羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- $SO_2-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -烷基-、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基-、 NH_2SO_2 -、 C_3-C_{10} -环烷基；其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基和 C_1-C_6 -烷基- SO_2-NH -的取代基取代；

R^2 为氢、卤素；

R^3 为氢；

R^4 为氢；

R^5 为 C_1-C_6 -烷氧基或基团



R^6 为卤素；

R^7 为氢或卤素；

R^{10} 为氢、羟基；并且

R^{11} 为氢、卤素。

15. 根据权利要求9所述的式 (II) 化合物或其药用盐, 其中:

L^2 为共价键；

A为吡嗪基；

B为苯基或三唑基；

C选自氮杂环丁烷基、1,2-二氢吡啶、吡咯基和2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷；

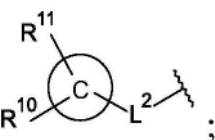
R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基；

R^2 为氢；

R^3 为氢；

R^4 为氢；

R^5 为基团



R^6 为卤素；

R^7 为卤素；

R^{10} 选自 NH_2SO_2 -、氰基和氧代；并且

R^{11} 为氢或氧代。

16. 根据权利要求9所述的式 (II) 化合物或其药用盐, 其中:

L^2 选自共价键、 CH_2O 和 CH_2CH_2 ；

A为苯基；

B为苯基或三唑基；

C选自1,2-二氢吡啶、吡咯烷基、吡咯基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷和三唑基；

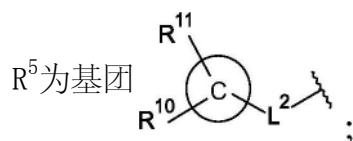
R^1 选自 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- $PO_2-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_{10} -环烷基；

其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1-C_6 -烷基- SO_2-NH -的取代基取代；

R^2 为卤素；

R^3 为氢；

R^4 为氢；



R^6 为卤素；

R^7 为卤素；

R^{10} 为氧代或氰基；并且

R^{11} 为氢或氧代。

17. 根据权利要求9所述的式(II)化合物或其药用盐, 其中(i) L^2 选自共价键、 CH_2O 和 $NHCH_2$;

A为苯基；

B为苯基；

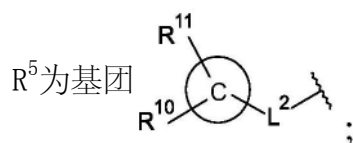
C选自吡咯烷基、1,2-二氢吡啶、咪唑烷、噁唑烷；

R^1 为卤素；

R^2 为卤素；

R^3 为氢；

R^4 为氢；



R^6 为卤素；

R^7 为卤素；

R^{10} 为氧代；并且

R^{11} 为氢；或者

(ii) L^2 为共价键；

A为苯基；

B为三唑基；

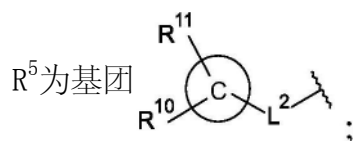
C为吡啶基；

R^1 为卤素；

R^2 为卤素；

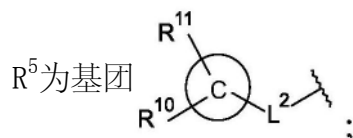
R^3 为氢；

R^4 为氢；

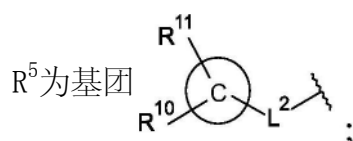


R^6 为氢；

R^7 不存在;
 R^{10} 为羟基;并且
 R^{11} 为氢或卤素;或者
 (iii) L^2 为 CH_2CH_2 ;
 A为苯基;
 B为苯基;
 C为三唑基或吡唑基;
 R^1 为卤素;
 R^2 为卤素;
 R^3 为氢;
 R^4 为氢;



R^6 为卤素;
 R^7 为卤素;
 R^{10} 为氢;并且
 R^{11} 为氢;或者
 (iv) L^2 为共价键;
 A为苯基;
 B为苯基;
 C为吡咯基;
 R^1 为 C_3-C_{10} -环烷基;其中所述 C_3-C_{10} -环烷基经一个 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH-取代基取代;
 R^2 为卤素;
 R^3 为氢;
 R^4 为氢;



R^6 为卤素;
 R^7 为卤素;
 R^{10} 为氰基;并且
 R^{11} 为氢。

18. 根据权利要求17所述的式(II)化合物或其药用盐,其中(i) L^2 选自共价键、 CH_2O 和 $NHCH_2$;

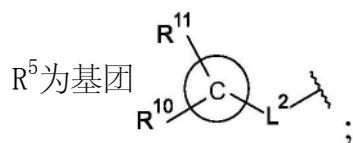
A为苯基;
 B为苯基;
 C选自吡咯烷基、1,2-二氢吡啶、咪唑烷、噁唑烷;

R^1 为氟;

R^2 为氟;

R^3 为氢;

R^4 为氢;



R^6 为氟;

R^7 为氯;

R^{10} 为氧代;并且

R^{11} 为氢;或者

(ii) L^2 为共价键;

A为苯基;

B为三唑基;

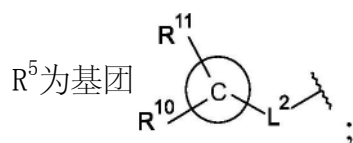
C为吡啶基;

R^1 为氟;

R^2 为氟;

R^3 为氢;

R^4 为氢;



R^6 为氢;

R^7 不存在;

R^{10} 为羟基;并且

R^{11} 为氢或氯;或者

(iii) L^2 为 CH_2CH_2 ;

A为苯基;

B为苯基;

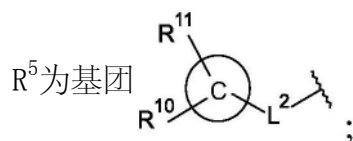
C为三唑基或吡唑基;

R^1 为氟;

R^2 为氟;

R^3 为氢;

R^4 为氢;



R^6 为氟;

R^7 为氯;

R^{10} 为氢;并且

R^{11} 为氢;或者

(iv) L^2 为共价键;

A为苯基;

B为苯基;

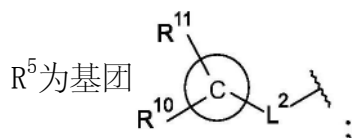
C为吡咯基;

R^1 为环丙基;其中所述环丙基经一个甲基- SO_2 -NH-取代基取代;

R^2 为氯;

R^3 为氢;

R^4 为氢;



R^6 为氟;

R^7 为氯;

R^{10} 为氰基;并且

R^{11} 为氢。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 L^1 选自共价键和 $NHCH_2$ 。

20. 根据权利要求19所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 L^1 为共价键。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 R^8 为 C_1 - C_6 -烷基。

22. 根据权利要求21所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 R^8 为甲基。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 R^9 为 C_1 - C_6 -烷基。

24. 根据权利要求23所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 R^9 为甲基。

25. 根据权利要求1所述的式(II)化合物或其药用盐,所述化合物选自:

4-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]吡咯烷-2-酮;

5-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;

5-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮;

4-[3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;

4-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;

N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-(6-氧代-1H-吡啶-3-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,

7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

4-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;

3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-(6-氧代-1H-吡啶-3-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺;

4-[2-氯-3-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;

N-[[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]甲基]甲磺酰胺;

N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

5-[[3-氯-4-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-2-吡啶基]氧基甲基]噁唑烷-2-酮;

[2-氯-3-(2,2-二氧化-2λ6-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[2-氯-5-氟-3-(3-甲基磺酰基氮杂环丁烷-1-基)苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺;

2-[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]乙酰胺;

[2-氯-3-(2,2-二氧化-2λ6-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

5-[[3-氯-4-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-2-吡啶基]氧基甲基]噁唑烷-2-酮;

(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

1-[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]-N-甲基-甲磺酰胺;

[2-氯-5-氟-3-(3-甲基磺酰基氮杂环丁烷-1-基)苯基]-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺;

(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-3-[3-氯-5-(甲基磺酰基甲基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

3-[3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-4-氟-苯基]苯甲腈;

[2-氯-5-氟-3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯基]-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

4-[2-[3-氯-4-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]乙基]吡咯烷-2-酮;

1-[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺;

[1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

5-[2-氯-3-[3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;

[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(5-氟-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;

2-[3-氯-5-[(7R)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]乙酰胺;

[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(6-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;

5-[2-氯-3-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;

(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

2-[3-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]-5-氟-苯基]乙酰胺;

[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;

4-[2-[3-氯-4-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]乙基]吡咯烷-2-酮;

1-[2-氯-3-[2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]氮杂环丁烷-3-磺酰胺;

(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

3-氯-5-[(7S)-2,7-二甲基-6-[1-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)-1,2,4-三唑-3-羰基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺;

[2-氯-3-(5,5-二甲基-4H-异噻唑-3-基)-5-氟-苯基]-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

3-氯-5-[(7R)-2,7-二甲基-6-[1-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)-1,2,4-三唑-3-羰基]-5,

7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺;

(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-3-(6-羟基-2-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-吡咯烷-3-基-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;盐酸盐;

1-[3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-2-甲基-苯基]咪唑烷-2-酮;

3-氯-5-[2,7-二甲基-6-[1-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)-1,2,4-三唑-3-羰基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺;

[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(三唑-1-基甲基)苯基]甲酮;

5-[[3-氯-4-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-2-吡啶基]氧基甲基]噁唑烷-2-酮;

[2-氯-3-(2,2-二氧代-2λ6-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

N-[[3-氯-5-[(7R)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]甲基]甲磺酰胺;

4-[2-[3-氯-4-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]乙基]吡咯烷-2-酮;

[2-氯-3-(2,2-二氧代-2λ6-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

2-[5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]-3-吡啶基]乙酰胺;

[2-氯-3-(2,2-二氧代-2λ6-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[(7R)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

5-[2-氯-3-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;

3-[3-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-1,2,4-三唑-1-基]-1H-吡啶-2-酮;

(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(5-甲基磺酰基-3-吡啶基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-3-[3-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;

1-[3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-[(5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基]苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺;

1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺;

1-[3-氯-5-[(7R)-6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺;

5-[2-氯-3-[(7S)-3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;5-[2-氯-3-[(7R)-3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-3-(2,2-二氧化-2λ6-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺;

1-[3-氯-5-[(7R)-6-[2-氯-3-(2,2-二氧化-2λ6-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺;

3-[5-氯-4-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]咪唑-1-基]-1H-吡啶-2-酮;

3-[3-[(7S)-3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-1,2,4-三唑-1-基]-1H-吡啶-2-酮;[(7R)-3-[3-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;

N-[[2-氯-6-[6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]-4-吡啶基]甲基]甲磺酰胺;(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

4-[2-氯-5-氟-3-[(7S)-3-[3-氟-5-[[甲基(二氧化)-λ6-磷烷基]甲基]苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;

4-[2-氯-5-氟-3-[(7R)-3-[3-氟-5-[[甲基(二氧化)-λ6-磷烷基]甲基]苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;

N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

N-[1-[3-氯-5-[(7R)-6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

N-[1-[3-氯-5-[(7R)-6-[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

4-[2-氯-3-[(7S)-2,7-二甲基-3-(2,3,4,5-四氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-羰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

4-[2-氯-3-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;

4-[2-氯-3-[(7R)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;

N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2,5-二氟-3-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;[(7S)-3-[3-氯-5-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;

3-[3-[(7R)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-1,2,4-三唑-1-基]-1H-吡啶-2-酮;

3-氯-5-[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-3H-吡啶-2-酮;

3-氯-5-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-3H-吡啶-2-酮;

3-氯-5-[2-氯-3-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-3H-吡啶-2-酮;

[1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]苯基]-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯基]-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

4-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]甲基氨基]吡咯烷-2-酮;盐酸盐;

5-[[2,5-二氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮;

(5S)-5-[[2,5-二氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮;

(5R)-5-[[2,5-二氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮;

4-[[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯氧基]甲基]吡咯烷-2-酮;

[2-氯-3-(1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;2,2,2-三氟乙酸;

[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-

(2-羟基-4-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;

(4S)-4-[[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮;

(4R)-4-[[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮;

(4S)-4-[[2-氯-3-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮;

(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(8S)-3-(3-氯苯基)-8-甲基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基]甲酮;和

(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(8S)-3-(3-氯苯基)-8-甲基-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基]甲酮。

26. 根据权利要求19所述的式(II)化合物或其药用盐,所述化合物选自:

4-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]吡咯烷-2-酮;

5-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;

5-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮;

4-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;

[1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;

N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯基]-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

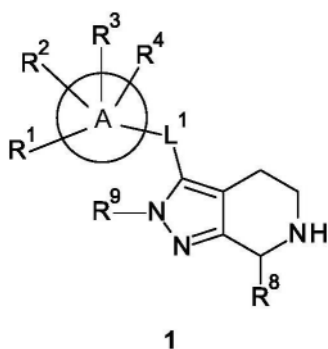
4-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]甲基氨基]吡咯烷-2-酮;盐酸盐;

(4S)-4-[[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮;和

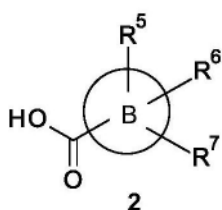
(4S)-4-[[2-氯-3-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮。

27. 一种制造根据权利要求1所述的式(II)化合物或其药用盐的方法,所述方法包括:

(a) 使胺1



其中 R^1 至 R^4 、 R^8 、 R^9 、A和 L^1 如权利要求1中所定义；
与羧酸2



其中 R^5 至 R^7 和B如权利要求1中所定义；

在溶剂中并在碱和偶联剂存在下反应以形成所述式 (II) 化合物；以及任选地

(b) 使所述式 (II) 化合物与酸接触以形成其药用盐。

28. 根据权利要求1至26中任一项所述的式 (II) 化合物,其根据权利要求27所述的方法制造。

29. 根据权利要求1至26中任一项所述的式 (II) 化合物或其药用盐,其用作治疗活性物质。

30. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至26中任一项所述的式 (II) 化合物或其药用盐,以及治疗惰性载体。

31. 一种用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍、炎症性肠病、肠易激综合征和/或腹泻的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的根据权利要求1至26中任一项所述的式 (II) 化合物或其药用盐、或根据权利要求30所述的药物组合物。

32. 根据权利要求1至26中任一项所述的式 (II) 化合物或其药用盐、或根据权利要求30所述的药物组合物,其用于在根据权利要求31所述的方法中使用。

33. 根据权利要求1至26中任一项所述的式 (II) 化合物或其药用盐、或根据权利要求30所述的药物组合物在根据权利要求31所述的方法中的用途。

34. 根据权利要求1至26中任一项所述的式 (II) 化合物或其药用盐用于制造药物的用途,所述药物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍、炎症性肠病、肠易激综合征和/或腹泻。

35. 如前所述的本发明。

用作单酰基甘油脂肪酶抑制剂的双环杂环化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于哺乳动物的治疗或预防的有机化合物,并且特别地涉及用于治疗或预防MAGL相关的疾病或病症,例如神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍、多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、炎症性肠病、炎症性肠综合征、肠道动力、内脏痛、纤维肌痛、子宫内膜异位症、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛、哮喘、COPD和/或内脏痛的单酰基甘油脂肪酶(MAGL)抑制剂。

背景技术

[0002] 内源性大麻素(EC)是通过与大麻素受体(CBR)、CB1和CB2相互作用而发挥其生物作用的脂质信号。它们调控多种生理过程,包括神经炎症、神经退行性疾病和组织再生(Iannotti,F.A.等人,Progress in lipid research 2016,62,107-28.)。在大脑中,主要的内源性大麻素2-花生四烯酰甘油(2-AG)由双酰基甘油脂肪酶(DAGL)产生,并由单酰基甘油脂肪酶(MAGL)水解。MAGL可水解85%的2-AG;剩余15%被ABHD6和ABDH12水解(Nomura,D.K.等人,Science 2011,334,809)。MAGL在整个大脑和大多数脑细胞类型(包括神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞和小神经胶质细胞)中表达(Chanda,P.K.等人,Molecular pharmacology 2010,78,996;Viader,A.等人,Cell reports 2015,12,798.)。2-AG水解形成花生四烯酸(AA),即前列腺素(PG)和白三烯(LT)的前体。炎症组织中的AA氧化代谢增加。炎症过程涉及花生四烯酸氧化的两个主要酶反应途径,即产生PG的环氧化酶和产生LT的5-脂氧合酶。在炎症过程中形成的各种环氧化酶产物中,PGE2是最重要的产物之一。已在炎症部位(例如在神经退行性疾病患者的脑脊液中)检测到这些产物,并且认为其助长了炎症反应和疾病进展。缺乏MAGL(Mg11-/-)的小鼠的神经系统中的2-AG水解酶活性显著降低,而2-AG水平升高,而其他含花生四烯酸的磷酸脂和中性脂类(包括花生四烯酸乙醇胺(anandamide,AEA)以及其他游离脂肪酸)保持不变。相反,衍生自AA和AA衍生的前列腺素和其他类花生酸(包括前列腺素E2(PGE2)、D2(PGD2)、F2(PGF2)和血栓素B2(TXB2))的水平则大大降低。磷脂酶A₂(PLA₂)已被视为AA的主要来源,但cPLA₂缺陷型小鼠的大脑中AA水平不变,从而增强了大脑中的MAGL对AA产生和脑炎症过程的调控的关键作用。

[0003] 神经炎症是脑部疾病的常见病理变化特征,这些疾病包括但不限于神经退行性疾病(例如,多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中和精神障碍诸如焦虑症和偏头痛)。在大脑中,类花生酸和前列腺素的产生控制神经炎症过程。促炎剂脂多糖(LPS)导致脑部类花生酸产生稳定的时间依赖性增高,该现象在Mg11-/-小鼠中明显减弱。LPS治疗还引起促炎性细胞因子(包括白介素-1-a(IL-1-a)、IL-1b、IL-6)和肿瘤坏死因子-a(TNF-a)(在Mg11-/-小鼠中被抑制)普遍升高。

[0004] 神经炎症的特征在于中枢神经系统的先天免疫细胞、小胶质细胞以及星形胶质细胞的活化。据报道,抗炎药在临床前模型中可抑制神经胶质细胞的活化以及疾病(包括阿尔

茨海默病和多发性硬化症)的进展(Lleo A.,Cell Mol Life Sci.2007,64,1403.)。重要的是,MAGL活性的遗传和/或药理破坏也阻断LPS诱导的大脑中小胶质细胞的活化(Nomura, D.K.等人,Science 2011,334,809.)。

[0005] 此外,在多种神经退行性疾病(包括但不限于阿尔茨海默病、帕金森病和多发性硬化症)的动物模型中,证明MAGL活性的遗传和/或药理破坏具有保护作用。例如,不可逆的MAGL抑制剂已广泛应用于神经炎症和神经退行性疾病的临床前模型中(Long, J.Z.等人, Nature chemical biology 2009,5,37.)。全身注射此类抑制剂可重现大脑中的Mg11-/-小鼠表型,包括2-AG水平升高、AA水平下降及相关的类花生酸生成,并且防止LPS诱导神经炎症后发生细胞因子生成和小胶质细胞活化(Nomura, D.K.等人,Science 2011,334,809.) ,完全确认MAGL是一种药物靶点。

[0006] 随着MAGL活性发生遗传和/或药理破坏,大脑中MAGL天然底物2-AG的内源性水平升高。据报道,2-AG对疼痛表现出有益的作用,例如对小鼠具有镇痛作用(Ignatowska-Jankowska B.等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.2015,353,424),并且对精神障碍(例如慢性应激模型中的抑郁症)也具有有益的作用(Zhong P.等人,Neuropsychopharmacology 2014, 39,1763.)。

[0007] 此外,少突胶质细胞(OL)、中枢神经系统的髓鞘细胞及其前体(OPC)在其膜上表达大麻素受体2(CB2)。2-AG是CB1和CB2受体的内源性配体。据报道,大麻素和MAGL的药理抑制作用均减弱了OL和OPC的兴奋性中毒发作弱点,因此可能具有神经保护作用(Bernal-Chico,A.等人,Glia 2015,63,163.)。此外,MAGL的药理抑制提高了小鼠脑部髓鞘OL的数量,表明MAGL抑制作用可促进体内髓鞘OL中OPC的分化(Alpar,A.等人,Nature communications 2014,5,4421.)。在进行性多发性硬化症的小鼠模型中,MAGL的抑制作用还可促进髓鞘再生和机能恢复(Feliu A.等人,Journal of Neuroscience 2017,37(35), 8385.)。

[0008] 此外,近年来,代谢尤其是脂质代谢在癌症研究中受到高度重视。研究人员认为,从头合成脂肪酸在肿瘤发展中具有重要作用。许多研究表明,内源性大麻素具有抗肿瘤作用,包括抗增殖、诱导细胞凋亡和抗转移作用。MAGL作为脂质代谢和内源性大麻素系统中重要的分解酶,并且作为基因表达特征的组成部分,影响肿瘤(包括恶性胶质瘤)发生的不同方面(Qin,H.,等人,Cell Biochem.Biophys.2014,70,33;Nomura DK等人,Cell 2009,140(1),49-61;Nomura DK等人,Chem.Biol.2011,18(7),846-856;Jinlong Yin等人,Nature Communications 2020,11,2978)。

[0009] 内源性大麻素系统还参与许多胃肠道生理和生理病理作用(Marquez,Suarez等人2009)。所有这些影响主要经由大麻素受体(CBR)、CB1和CB2驱动。CB1受体存在于动物和健康人体的整个GI道中,尤其是在肠神经系统(ENS)和上皮衬里以及结肠壁中血管的平滑肌细胞中(Wright,Rooney等人2005),(Duncan,Davison等人2005)。CB1的活化产生止吐、抗蠕虫和抗炎效应,并且有助于调节疼痛(Perisetti,Rimu等人2020)。CB2受体在GI道固有层中的免疫细胞(诸如浆细胞和巨噬细胞)中表达(Wright,Rooney等人2005),并且主要作用于与炎症性肠病(IBD)相关的人结肠组织上皮。CB2的活化通过减少促炎细胞因子发挥抗炎作用。UC患者结肠组织中的MAGL表达增加(Marquez,Suarez等人2009),并且IBD患者血浆中的2-AG水平增加(Grill,Hogenauer等人2019)。几项动物研究证实了MAGL抑制剂对IBD的对症

治疗的潜力。MAGL抑制经由CB1/CB2 MoA来预防TNBS诱导的小鼠结肠炎并且减少局部循环炎症标志物(Marquez, Suarez等人2009)。此外, MAGL抑制经由CB1驱动 MoA来改善肠壁完整性和肠道通透性(Wang, Zhang等人2020)。

[0010] 总之, 抑制MAGL的作用和/或活化是治疗或预防多种疾病和病症的有前景的新颖的治疗策略。

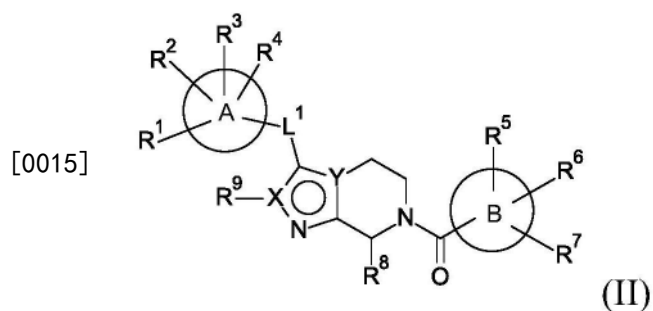
[0011] W02020065613公开了某些MAGL抑制剂。然而, 人们发现, 虽然这些MAGL抑制剂有可能使其适合治疗中枢神经系统适应症(例如抑郁症和疼痛)的特性, 但一些特性(例如高被动渗透性, P_{app})意味着它们不太适合需求或至少会受益于在目标组织中实现比身体其他部位更高暴露的适应症, 例如炎症性肠病。

[0012] 因此, 对新颖MAGL抑制剂的医疗需求仍然存在高度未满足的需求, 特别是对于具有独特特性从而可以在不同组织中实现不同暴露的新颖MAGL抑制剂。

发明内容

[0013] 令人惊讶的是, 从W02020065613中公开的化合物开始, 许多化学修饰使得被动渗透性(P_{app})显着降低, 同时保持高细胞效力和优异的整体药物样特性。

[0014] 在第一方面, 本发明提供式(II)化合物



[0016] 其中变量如本文所定义。

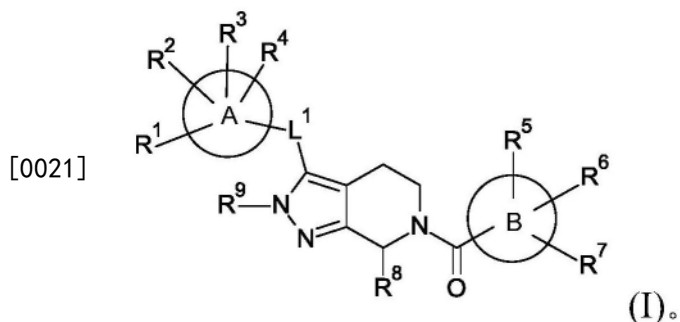
[0017] 在进一步的方面, 本发明提供了包含所述化合物的药物组合物、用于制造所述化合物的方法以及使用所述化合物治疗或预防与MAGL相关的疾病和病症的方法。

具体实施方式

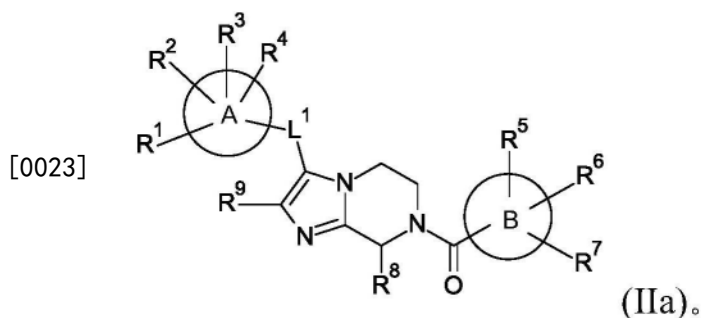
[0018] 定义

[0019] 结合本发明的特定方面、实施例或实例描述的特征、整数、特性、化合物、化学部分或基团应理解为适用于本文所述的任何其他方面、实施例或实例, 除非与其不相容。本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中所公开的所有特征和/或由此公开的任何方法或过程的所有步骤可以任何组合进行组合, 除了这些特征和/或步骤中的至少一些互相排斥的组合之外。本发明不限于任何前述实施例的细节。本发明扩展到本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中所公开的特征的任何新颖特征或任何新颖组合, 或者扩展到由此公开的任何方法或过程的步骤的任何新颖步骤或任何新颖组合。

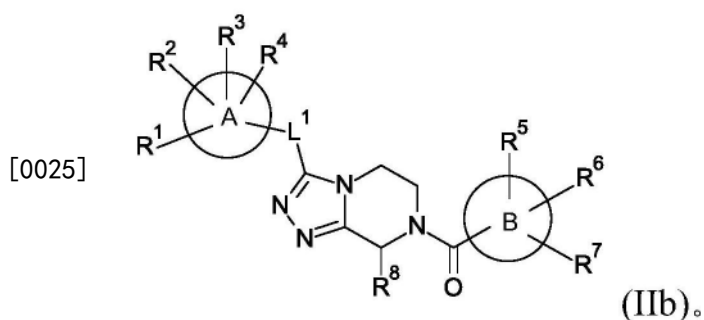
[0020] 如本文所述的式(II)化合物, 其中X为NR⁹并且Y为C, 所述化合物由式(I)表示



[0022] 如本文所述的式 (II) 化合物, 其中X为CR⁹并且Y为N, 所述化合物由式 (IIa) 表示



[0024] 如本文所述的式 (II) 化合物, 其中X和Y两者均为N, 所述化合物由式 (IIb) 表示



[0026] 术语“烷基”是指含有1至12个碳原子的单价或多价(例如, 单价或二价)直链或支链饱和烃基。在一些优选实施例中, 烷基基团含有1至6个碳原子(“C₁₋₆-烷基”), 例如1、2、3、4、5或6个碳原子。在其他实施例中, 烷基基团含有1个至3个碳原子, 例如1个、2个或3个碳原子。烷基的一些非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、2-丙基(异丙基)、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和2,2-二甲基丙基。烷基的特别优选但非限制性的实例为甲基、叔丁基和2,2-二甲基丙基。

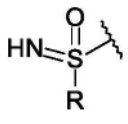
[0027] 术语“烷氧基”是指经由氧原子附接到母体分子部分上的如前所定义的烷基基团。除非另外指明, 否则烷氧基基团含有1至12个碳原子。在一些优选实施例中, 烷氧基基团含有1至6个碳原子(“C₁₋₆-烷氧基”)。在其他实施例中, 烷氧基基团含有1至4个碳原子。在其他实施例中, 烷氧基基团含有1至3个碳原子。烷氧基基团的一些非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。烷氧基的特别优选但非限制性实例是甲氧基。

[0028] 术语“烷氧基烷氧基”是指一种烷氧基基团, 其中该烷氧基基团的至少一个氢原子已被烷氧基基团取代。优选地, “烷氧基烷氧基”是指一种烷氧基基团, 其中该烷氧基基团的1、2或3个氢原子已被烷氧基基团取代。烷氧基烷氧基的一个优选但非限制性的实例是2-甲氧基乙氧基。

[0029] 术语“卤素”或“卤代”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。优选地,术语“卤素”或“卤代”是指氟(F)、氯(Cl)或溴(Br)。“卤素”或“卤代”的特别优选但非限制性实例是氟(F)和氯(Cl)。

[0030] 术语“羟基”是指基团-OH。

[0031] 术语“氨基甲酰基”是指基团-C(=O)NH₂。

[0032] 术语“烷基亚氨磺酰基”是指基团  其中R为烷基。

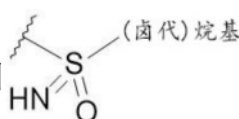
[0033] 如本文所用的术语“环烷基”是指3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀-环烷基”)的饱和或部分不饱和单环或双环烃基团。在一些优选实施例中,环烷基基团为具有3至8个环碳原子的饱和单环烃基。“双环环烷基”是指由具有两个共同碳原子的两个饱和碳环组成的环烷基部分(即分离两个环的桥是单键或一个或两个环原子的链)以及螺环部分(即两个环经由一个共同环原子连接)。优选地,环烷基基团是3至6个环碳原子(例如,3、4、5或6个碳原子)的饱和单环烃基团。环烷基的一些非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、1-双环[1.1.1]戊烷基、降冰片烷基和1-双环[2.2.2]辛烷基。环烷基的一个特别优选但非限制性的实例为环丙基。

[0034] 术语“三唑基”应理解为包括5元杂芳环中三个氮原子的所有可能的排列。特别地,“三唑基”包括2H-三唑-4-基、1H-1,2,4-三唑基、1H-三唑基和4H-1,2,4-三唑基。

[0035] 术语“卤代环烷基”是指其中环烷基基团的至少一个氢原子已被卤素原子、优选氟代替的环烷基基团。优选地,“卤代环烷基”是指其中环烷基基团的1、2或3个氢原子已被卤素原子、最优选氟代替的环烷基基团。卤代环烷基的特别优选但非限制性的实例为2-氟环丙基和2,2-二氟环丙基。

[0036] 术语“氰基”是指-CN(腈)基团。

[0037] 术语“氧代”是指基团=O。

[0038] 术语“(卤代)烷基亚氨磺酰基”是指基团 。

[0039] 术语“卤代烷基”是指其中烷基基团的至少一个氢原子已被卤素原子、优选氟代替的烷基基团。优选地,“卤代烷基”是指其中烷基基团的1、2或3个氢原子已被卤素原子、最优选氟代替的烷基基团。卤代烷基的特别优选但非限制性的实例为三氟甲基、二氟甲基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基和2,2,2-三氟乙基。

[0040] 术语“羟基烷基”是指一种烷基基团,其中该烷基基团的至少一个氢原子已被羟基基团取代。优选地,“羟基烷基”是指其中烷基基团的1个、2个或3个氢原子已被羟基基团取代的烷基基团。羟基烷基的一个特别优选但非限制性的实例为1-羟基乙基。

[0041] 术语“氨基甲酰基烷基”是指一种烷基基团,其中该烷基基团的至少一个氢原子已被氨基甲酰基基团取代。优选地,“氨基甲酰基烷基”是指一种烷基基团,其中该烷基基团的1、2或3个氢原子已被氨基甲酰基基团取代。氨基甲酰基烷基的一个特别优选但非限制性的实例为2-氨基-2-氧代-乙基。

[0042] 术语“药用盐”是指保留游离碱或游离酸的生物效果和性质的那些盐,这些盐在生

物学或其他方面不是不合需要的。这些盐用无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等(特别是盐酸)和有机酸诸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲基磺酸、乙基磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸等形成。另外,这些盐可通过向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亚胺树脂等)。

[0043] 式(I)化合物可以含有若干不对称中心,并且可以以光学纯对映体、对映体的混合物(例如外消旋体)、光学纯非对映体、非对映体的混合物、非对映外消旋体或非对映外消旋体的混合物存在。

[0044] 根据Cahn-Ingold-Prelog Convention,不对称碳原子可以是“R”或“S”构型。

[0045] 缩写“MAGL”是指单酰基甘油脂肪酶。术语“MAGL”和“单酰基甘油脂肪酶”在本文中可互换使用。

[0046] 如本文所用的术语“治疗”包括:(1)抑制疾病的至少一种临床或亚临床症状的状态、病症或病情(例如,在维持治疗的情况下,阻止、减轻或延迟疾病的发展或其复发);和/或(2)缓解病情(即,使疾病的状态、病症或病情或者至少一种临床或亚临床症状消退)。对待治疗患者的益处从统计学上是显著的或者至少是患者或医生可察觉的。然而,应当理解,当向患者施用药物以治疗疾病时,结果可能并不总是有效的治疗。

[0047] 如本文所用的术语“防治”包括:预防或延迟状态、病症或病情的临床症状的出现,该状态、病症或病情在可能患有或易患该状态、病症或病情但尚未经历或显示该状态、病症或病情的临床或亚临床症状的哺乳动物中、尤其是在人类中发展。

[0048] 如本文所用,术语“神经炎症”涉及神经组织的急性和慢性炎症,该神经组织为神经系统的两个部分的主要组织成分;中枢神经系统(CNS)的脑和脊髓以及周围神经系统(PNS)的分支周围神经。慢性神经炎症与神经退行性疾病诸如阿尔茨海默病、帕金森病和多发性硬化症相关联。急性神经炎症通常在中枢神经系统受伤后立即发生,例如,由创伤性脑损伤(TBI)引起。

[0049] 如本文所用,术语“创伤性脑损伤”(“TBI”,也称为“颅内损伤”)涉及因外部机械力诸如快速加速或减速、冲击、冲击波或弹丸穿透而造成的脑损伤。

[0050] 如本文所用,术语“神经退行性疾病”涉及与神经元的结构或功能的进行性丧失(包括神经元死亡)相关的疾病。神经退行性疾病的实例包括但不限于多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病和肌萎缩性脊髓侧索硬化症。

[0051] 如本文所用,术语“精神障碍”(也称为精神病或精神疾病)涉及可能引起痛苦或生活能力差的行为或精神模式。此类特征可能是持续的、复发的或缓和的,也可能是单个事件。精神障碍的实例包括但不限于焦虑症和抑郁症。

[0052] 如本文所用,术语“疼痛”是指与实际或潜在的组织损伤相关联的不愉快的感觉和情感体验。疼痛的实例包括但不限于感受伤害性疼痛、慢性疼痛(包括特发性疼痛)、神经病理性疼痛(包括化疗诱导的神经病变)、幻痛和精神性疼痛。疼痛的一个特定实例是神经病理性疼痛,其由影响到涉及身体感觉的神经系统(即躯体感觉系统)的任何部分的损伤或疾病引

起。在一个实施例中,“疼痛”是由于截肢或开胸手术引起的神经病性疼痛。在一个实施例中,“疼痛”是化疗诱导的神经病变。

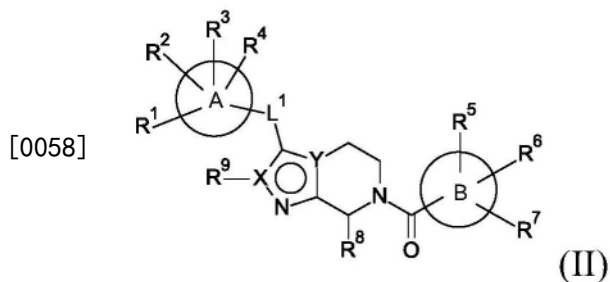
[0053] 如本文所用,术语“神经毒性”是指神经系统的毒性。这种情况发生于暴露于天然或人造有毒物质(神经毒素)时,这些物质改变神经系统的正常活动,从而对神经组织造成损伤。神经毒性的实例包括但不限于因暴露于化疗、放射治疗、药物治疗、药物滥用和器官移植中所用的物质以及暴露于重金属、某些食品和食品添加剂、农药、工业和/或清洁溶剂、化妆品和一些天然物质而引起的神经毒性。

[0054] 如本文所用,术语“癌症”是指特征在于因异常失控的细胞(此类细胞为“癌细胞”)的生长而导致赘生物或肿瘤存在的疾病。如本文所用,术语癌症明确地包括但不限于肝细胞癌、结肠癌变和卵巢癌。

[0055] 如本文所用的术语“哺乳动物”包括人类和非人类,并且包括但不限于人类、非人类灵长类动物、犬、猫、鼠、牛、马和猪。在一个特别优选的实施例中,术语“哺乳动物”是指人类。

[0056] 本发明的化合物

[0057] 在第一方面,本发明提供了一种式(II)化合物



[0059] 或其药用盐,其中:

[0060] L^1 选自共价键、 $NHCH_2$ 和 CH_2NH ;

[0061] R^8 选自 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基和卤代- C_3-C_{10} -环烷基;

[0062] R^9 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基和卤代- C_3-C_{10} -环烷基;

[0063] (a) X为 NR^9 并且Y为C;并且

[0064] (i) A选自呋喃基、噻吩基、苯基和吡啶基;

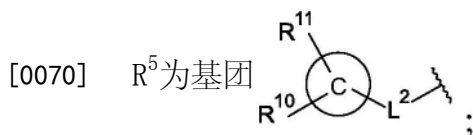
[0065] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;

[0066] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ;

[0067] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噻唑、咪唑烷和噻唑烷;

[0068] R^1 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

[0069] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基;



[0071] R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

[0072] R^7 选自氢和卤素;

[0073] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基;并且

[0074] R^{11} 选自氢、羟基、氧代和 C_1-C_6 -烷基;或者

[0075] (ii)A选自呋喃基、噻吩基、苯基和吡啶基;

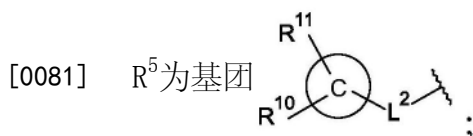
[0076] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;

[0077] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ;

[0078] C选自苯基和吡啶基;

[0079] R^1 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

[0080] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基;



[0082] R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

[0083] R^7 选自氢和卤素;

[0084] R^{10} 选自氰基和羟基;并且

[0085] R^{11} 选自氢、羟基和 C_1-C_6 -烷基;或者

[0086] (iii)A选自噁唑基、吡咯基、吡嗪基、环丙基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基;

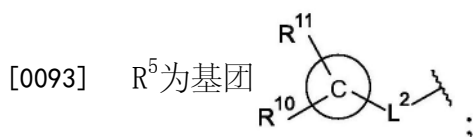
[0088] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;

[0089] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ;

[0090] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基和吡啶基;

[0091] R^1 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

[0092] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基;



[0094] R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

[0095] R^7 选自氢和卤素；

[0096] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基；并且

[0097] R^{11} 选自氢、羟基和 C_1-C_6 -烷基；或者

[0098] (iv)A选自噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、1,3,4-噁二唑基、环丙

[0099] 基、苯基、吡嗪基、吡啶基和嘧啶基；

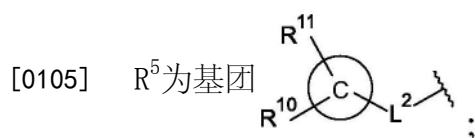
[0100] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基；

[0101] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ；

[0102] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基和吡啶基；

[0103] R^1 选自羟基、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 $(C_1-C_6-烷基)_2-PO-C_1-C_6-烷基$ -、 $C_1-C_6-烷基-PO_2-C_1-C_6-烷基$ -、 $C_1-C_6-烷基-亚氨磺酰基-C_1-C_6-烷基$ -、卤代- $C_1-C_6-烷基-亚氨磺酰基-C_1-C_6-烷基$ -、 $C_1-C_6-烷基-NH-SO_2-C_1-C_6-烷基$ -和 $C_1-C_6-烷基-SO_2-NH-C_1-C_6-烷基$ -；其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 $C_1-C_6-烷基-SO_2-NH$ -的取代基取代；

[0104] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基；



[0106] R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基；

[0107] R^7 选自氢和卤素；

[0108] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基；并且

[0109] R^{11} 选自氢、羟基和 C_1-C_6 -烷基；或者

[0110] (b)X为 CR^9 或N并且Y为N；

[0111] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ；

[0112] A选自呋喃基、噻吩基、噁唑基、1,3,4-噁二唑基、环丙基、苯基、吡嗪基、吡啶基和嘧啶基；

[0113] B选自三唑基、咪唑基、苯基和吡啶基；

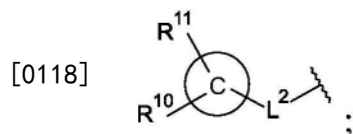
[0114] C选自氮杂环丁烷、环丙基、哌啶、哌嗪、吡啶基、吡嗪、嘧啶、1,2-二氢吡啶、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基和三唑基；

[0115] R^1 选自卤素、羟基、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤代- C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 C_3-C_{10} -环烷基、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- $SO_2-C_1-C_6$ -烷基-、 $(C_1-C_6-烷基)_2-PO-C_1-C_6-烷基$ -、 $C_1-C_6-烷基-PO_2-C_1-C_6-烷基$ -、 $C_1-C_6-烷基-亚氨磺酰基-C_1-C_6-烷基$ -、卤代- $C_1-C_6-烷基$ -

亚氨磺酰基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基-NH-SO₂- C_1-C_6 -烷基-和 C_1-C_6 -烷基-SO₂-NH- C_1-C_6 -烷基-；其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基-SO₂-和 C_1-C_6 -烷基-SO₂-NH-的取代基取代；

[0116] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素和氰基；

[0117] R^5 选自 C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基和基团



[0119] R^6 选自氢、卤素和 C_1-C_6 -烷基；

[0120] R^7 选自氢和卤素；

[0121] R^8 选自 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基和卤代- C_3-C_{10} -环烷基；

[0122] R^9 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基和卤代- C_3-C_{10} -环烷基；

[0123] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基-SO₂-、NH₂SO₂-和卤代- C_1-C_6 -烷基；并且

[0124] R^{11} 选自氢、羟基、氧代和 C_1-C_6 -烷基。

[0125] 在一个优选的实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐，其中：

[0126] X为NR⁹并且Y为C；或者

[0127] X为CR⁹或N并且Y为N；

[0128] L¹选自共价键、NHCH₂和CH₂NH；

[0129] R^8 选自 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基和卤代- C_3-C_{10} -环烷基；

[0130] R^9 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基和卤代- C_3-C_{10} -环烷基；以及

[0131] (i) A选自呋喃基、噻吩基、苯基和吡啶基；

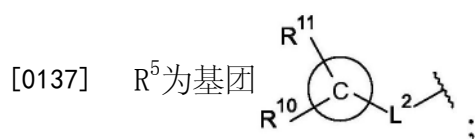
[0132] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基；

[0133] L²选自共价键、CH₂O、OCH₂、CH₂NH、NHCH₂、CH₂、CH₂CH₂、CF₂CH₂和CH₂CF₂；

[0134] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噻唑、咪唑烷和噻唑烷；

[0135] R^1 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基；

[0136] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基；



[0138] R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基；

基;

[0139] R^7 选自氢和卤素;

[0140] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基;并且

[0141] R^{11} 选自氢、羟基、氧代和 C_1-C_6 -烷基;或者

[0142] (ii)A选自呋喃基、噻吩基、苯基和吡啶基;

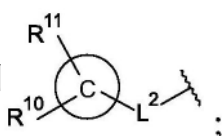
[0143] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;

[0144] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ;

[0145] C选自苯基和吡啶基;

[0146] R^1 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

[0147] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基;

[0148] R^5 为基团  ;

[0149] R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

[0150] R^7 选自氢和卤素;

[0151] R^{10} 选自氰基和羟基;并且

[0152] R^{11} 选自氢、羟基和 C_1-C_6 -烷基;或者

[0153] (iii)A选自噁唑基、吡咯基、吡嗪基、环丙基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基;

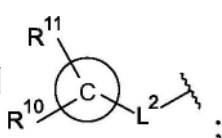
[0155] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;

[0156] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ;

[0157] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基和吡啶基;

[0158] R^1 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

[0159] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基;

[0160] R^5 为基团  ;

[0161] R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

[0162] R^7 选自氢和卤素;

[0163] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基;并且

[0164] R^{11} 选自氢、羟基和 C_1-C_6 -烷基;或者

[0165] (iv)A选自噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、1,3,4-噁二唑基、环丙

[0166] 基、苯基、吡嗪基、吡啶基和嘧啶基；

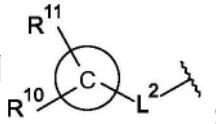
[0167] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基；

[0168] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ；

[0169] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基和吡啶基；

[0170] R^1 选自羟基、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 $(C_1-C_6$ -烷基) $_2$ - PO - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- PO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基-亚氨基磺酰基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-亚氨基磺酰基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基-NH- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH- C_1-C_6 -烷基-；其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH-的取代基取代；

[0171] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基；

[0172] R^5 为基团  ;

[0173] R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基；

[0174] R^7 选自氢和卤素；

[0175] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基；并且

[0176] R^{11} 选自氢、羟基和 C_1-C_6 -烷基。

[0177] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐，其中：

[0178] X为 CR^9 或N并且Y为N；

[0179] L^1 选自共价键、 $NHCH_2$ 和 CH_2NH ；

[0180] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ；

[0181] A选自呋喃基、噻吩基、噁唑基、1,3,4-噁二唑基、环丙基、苯基、吡嗪基、吡啶基和嘧啶基；

[0182] B选自三唑基、咪唑基、苯基和吡啶基；

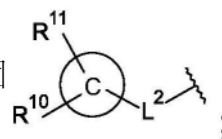
[0183] C选自氮杂环丁烷、环丙基、哌啶、哌嗪、吡啶基、吡嗪、嘧啶、1,2-二氢吡啶、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基和三唑基；

[0184] R^1 选自卤素、羟基、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤代- C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 C_3-C_{10} -环烷基、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 $(C_1-C_6$ -烷基) $_2$ - PO - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- PO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基-亚氨基磺酰基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-亚氨基磺酰基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基-NH- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH- C_1-C_6 -烷基-；其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1-C_6 -烷基-

SO₂-NH-的取代基取代；

[0185] R²、R³和R⁴各自独立地不存在或选自氢、卤素和氰基；

[0186] R⁵选自C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基和基团



[0187] R⁶选自氢、卤素和C₁-C₆-烷基；

[0188] R⁷选自氢和卤素；

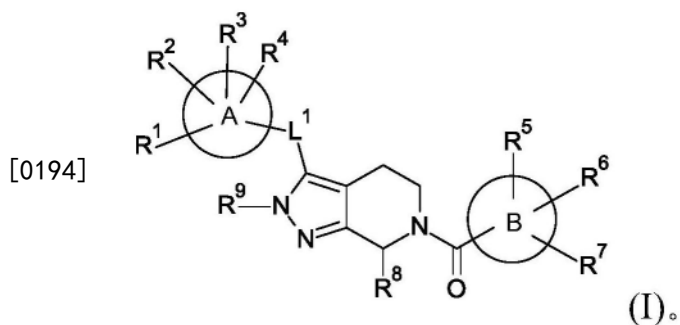
[0189] R⁸选自C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、羟基-C₁-C₆-烷基、C₃-C₁₀-环烷基和卤代-C₃-C₁₀-环烷基；

[0190] R⁹选自氢、C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、羟基-C₁-C₆-烷基、C₃-C₁₀-环烷基和卤代-C₃-C₁₀-环烷基；

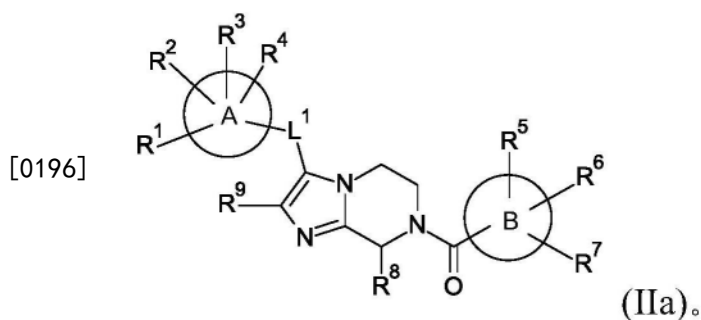
[0191] R¹⁰选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基-SO₂-、NH₂SO₂-和卤代-C₁-C₆-烷基；并且

[0192] R¹¹选自氢、羟基、氧代和C₁-C₆-烷基。

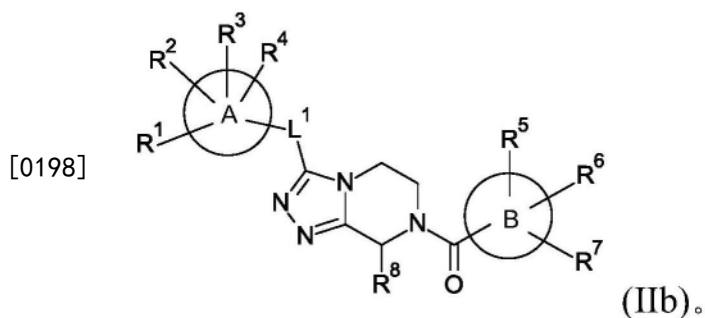
[0193] 在一个特别优选的实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐，其中X为NR⁹并且Y为C，所述化合物由式 (I) 表示



[0195] 在一个实施例中，本发明提供了如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐，其中X为CR⁹并且Y为N，所述化合物由式 (IIa) 表示



[0197] 在一个实施例中，本发明提供了如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐，其中X和Y两者均为N，所述化合物由式 (IIb) 表示



[0199] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中:

[0200] (i)A选自呋喃基、噻吩基、苯基和吡啶基;

[0201] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;

[0202] L²选自共价键、CH₂O、OCH₂、CH₂NH、NHCH₂、CH₂、

[0203] CH₂CH₂、CF₂CH₂和CH₂CF₂;

[0204] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-

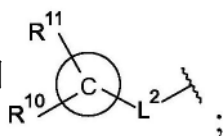
[0205] 二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷和噁唑烷;

[0206] R¹选自氢、卤素、C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基和卤代-C₁-C₆-烷氧基;

[0207] R²、R³和R⁴各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和C₁-C₆-

[0208] 烷基;

[0209] R⁵为基团



[0210] R⁶选自氢、卤素、C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基和卤代-C₁-C₆-烷氧基;

[0211] R⁷选自氢和卤素;

[0212] R¹⁰选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基-SO₂-、NH₂SO₂-和卤代-C₁-C₆-烷基;并且

[0213] R¹¹选自氢、羟基、氧代和C₁-C₆-烷基;或者

[0214] (ii)A选自呋喃基、噻吩基、苯基和吡啶基;

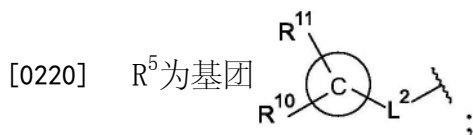
[0215] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;

[0216] L²选自共价键、CH₂O、OCH₂、CH₂NH、NHCH₂、CH₂、CH₂CH₂、CF₂CH₂和CH₂CF₂;

[0217] C选自苯基和吡啶基;

[0218] R¹选自氢、卤素、C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基和卤代-C₁-C₆-烷氧基;

[0219] R²、R³和R⁴各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和C₁-C₆-烷基;



[0221] R^6 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和卤代- C_1 - C_6 -烷氧基；

[0222] R^7 选自氢和卤素；

[0223] R^{10} 选自氰基和羟基；并且

[0224] R^{11} 选自氢、羟基和 C_1 - C_6 -烷基。

[0225] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐，其中：

[0226] (i) A选自噁唑基、吡咯基、吡嗪基、环丙基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基；

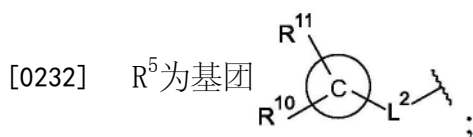
[0227] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基；

[0228] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ；

[0229] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基和吡啶基；

[0230] R^1 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和卤代- C_1 - C_6 -烷氧基；

[0231] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1 - C_6 -烷基；



[0233] R^6 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和卤代- C_1 - C_6 -烷氧基；

[0234] R^7 选自氢和卤素；

[0235] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1 - C_6 -烷基；并且

[0236] R^{11} 选自氢、羟基和 C_1 - C_6 -烷基；或者

[0237] (ii) A选自噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、1,3,4-噁二唑基、环丙基、苯基、吡嗪基、吡啶基和嘧啶基；

[0238] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基；

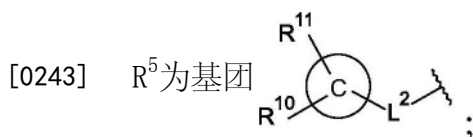
[0239] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ；

[0240] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基和吡啶基；

[0241] R^1 选自羟基、氨基甲酰基- C_1 - C_6 -烷基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_{10} -环烷基、 NH_2SO_2 -、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 - C_1 - C_6 -烷基-、 $(C_1$ - C_6 -烷基) $_2$ - PO - C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷基- PO_2 - C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷基-亚氨磺酰基- C_1 - C_6 -烷基-、卤代- C_1 - C_6 -烷基-亚氨磺酰基- C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷基-NH- SO_2 -

C_1-C_6 -烷基-和 C_1-C_6 -烷基- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -烷基-;其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1-C_6 -烷基- SO_2-NH -的取代基取代;

[0242] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基;



[0244] R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

[0245] R^7 选自氢和卤素;

[0246] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基;并且

[0247] R^{11} 选自氢、羟基和 C_1-C_6 -烷基。

[0248] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0249] A选自呋喃基、噻吩基、苯基和吡啶基;

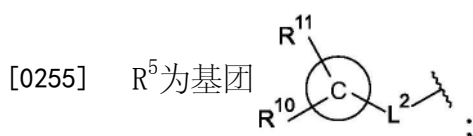
[0250] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;

[0251] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ;

[0252] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷和噁唑烷;

[0253] R^1 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

[0254] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基;



[0256] R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基;

[0257] R^7 选自氢和卤素;

[0258] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基;并且

[0259] R^{11} 选自氢、羟基、氧代和 C_1-C_6 -烷基。

[0260] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0261] A选自呋喃基、噻吩基、苯基和吡啶基;

[0262] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;

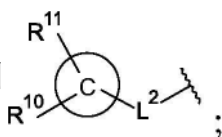
[0263] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ;

[0264] C选自苯基和吡啶基;

[0265] R^1 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基

基;

[0266] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1 - C_6 -烷基;

[0267] R^5 为基团 ;

[0268] R^6 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和卤代- C_1 - C_6 -烷氧基;

[0269] R^7 选自氢和卤素;

[0270] R^{10} 选自氰基和羟基;并且

[0271] R^{11} 选自氢、羟基和 C_1 - C_6 -烷基。

[0272] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0273] A选自噁唑基、吡咯基、吡嗪基、环丙基、1,3,4-噁二唑基、嘧啶基;

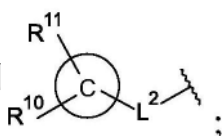
[0274] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;

[0275] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ;

[0276] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基和吡啶基;

[0277] R^1 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和卤代- C_1 - C_6 -烷氧基;

[0278] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1 - C_6 -烷基;

[0279] R^5 为基团 ;

[0280] R^6 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基和卤代- C_1 - C_6 -烷氧基;

[0281] R^7 选自氢和卤素;

[0282] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1 - C_6 -烷基;并且

[0283] R^{11} 选自氢、羟基和 C_1 - C_6 -烷基。

[0284] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0285] A选自噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、1,3,4-噁二唑基、环丙基、苯基、吡嗪基、吡啶基和嘧啶基;

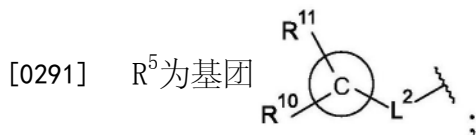
[0286] B选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基和咪唑基;

[0287] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ;

[0288] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基和吡啶基;

[0289] R^1 选自羟基、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 $(C_1-C_6$ -烷基) $_2$ - PO - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- PO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基-亚氨基磺酰基- C_1-C_6 -烷基-、卤代- C_1-C_6 -烷基-亚氨基磺酰基- C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- $NH-SO_2$ - C_1-C_6 -烷基-和 C_1-C_6 -烷基- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -烷基-；其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1-C_6 -烷基- SO_2-NH -的取代基取代；

[0290] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素、氰基和 C_1-C_6 -烷基；



[0292] R^6 选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基和卤代- C_1-C_6 -烷氧基；

[0293] R^7 选自氢和卤素；

[0294] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基；并且

[0295] R^{11} 选自氢、羟基和 C_1-C_6 -烷基。

[0296] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐，其中

[0297] (i) L^2 选自共价键、 OCH_2 、 CH_2O 、 $NHCH_2$ 、 CH_2CH_2 ，

[0298] A为苯基；

[0299] B选自苯基、吡啶基、三唑基、咪唑基；

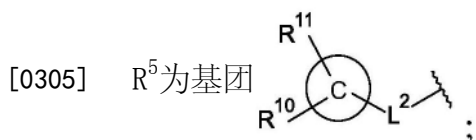
[0300] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噻唑、咪唑烷、噁唑烷；

[0301] R^1 为卤素；

[0302] R^2 为卤素；

[0303] R^3 为氢或卤素；

[0304] R^4 为氢或卤素；



[0306] R^6 为卤素或 C_1-C_6 -烷基；

[0307] R^7 为氢或卤素；

[0308] R^{10} 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、氧代、羟基和氰基；并且

[0309] R^{11} 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、氧代；或者

[0310] (ii) L^2 为共价键；

[0311] A为苯基；

[0312] B为三唑基或苯基；

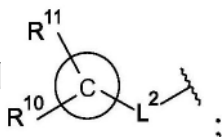
[0313] C为吡啶基或苯基；

[0314] R^1 为卤素；

[0315] R^2 为卤素；

[0316] R^3 为氢；

[0317] R^4 为氢；

[0318] R^5 为基团  ;

[0319] R^6 为氢或卤素；

[0320] R^7 为氢；

[0321] R^{10} 为羟基或氰基；并且

[0322] R^{11} 为氢或卤素；或者

[0323] (iii) L^2 为 CH_2 或 CH_2CH_2 ；

[0324] A为苯基；

[0325] B为苯基；

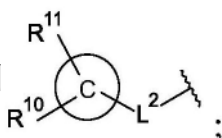
[0326] C为三唑基或吡唑基；

[0327] R^1 为卤素；

[0328] R^2 为卤素；

[0329] R^3 为氢；

[0330] R^4 为氢；

[0331] R^5 为基团  ;

[0332] R^6 为氢或卤素；

[0333] R^7 为氢或卤素；

[0334] R^{10} 为氢；并且

[0335] R^{11} 为氢；或者

[0336] (iv) A选自吡嗪基、环丙基、1,3,4-噁二唑基和嘧啶基；

[0337] B为苯基；

[0338] R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基；

[0339] R^2 为氢；

[0340] R^3 为氢；

[0341] R^4 为氢；

[0342] R^5 为 C_1-C_6 -烷氧基；

[0343] R^6 为卤素；并且

[0344] R^7 为氢；或者

[0345] (v) L^2 为共价键；

[0346] A为吡啶基或苯基；

[0347] B为苯基、三唑基；

[0348] C为三唑基、吡唑基、吡啶基；

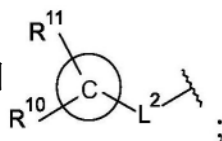
[0349] R^1 为羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- $SO_2-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- $SO_2-NH-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -烷基-、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基、 NH_2SO_2 -、 C_3-C_{10} -环烷基；其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基和 C_1-C_6 -烷基- SO_2-NH -的取代基取代；

[0350] R^2 为氢、卤素；

[0351] R^3 为氢；

[0352] R^4 为氢；

[0353] R^5 为 C_1-C_6 -烷氧基或基团



[0354] R^6 为卤素；

[0355] R^7 为氢或卤素；

[0356] R^{10} 为氢、羟基；并且

[0357] R^{11} 为氢、卤素；或者

[0358] (vi) L^2 为共价键；

[0359] A为吡嗪基；

[0360] B为苯基或三唑基；

[0361] C选自氮杂环丁烷基、1,2-二氢吡啶、吡咯基和2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷；

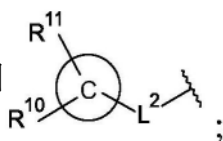
[0362] R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基；

[0363] R^2 为氢；

[0364] R^3 为氢；

[0365] R^4 为氢；

[0366] R^5 为基团



[0367] R^6 为卤素；

[0368] R^7 为卤素；

[0369] R^{10} 选自 NH_2SO_2 -、氰基和氧代；并且

[0370] R^{11} 为氢或氧代；或者

[0371] (vii) L^2 选自共价键、 CH_2O 和 CH_2CH_2 ；

[0372] A为苯基；

[0373] B为苯基或三唑基；

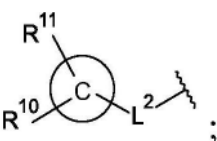
[0374] C选自1,2-二氢吡啶、吡咯烷基、吡咯基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷和三唑基；

[0375] R^1 选自 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- $PO_2-C_1-C_6$ -烷基-、 C_3-C_{10} -环烷基；其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1-C_6 -烷基- SO_2-NH -的取代基取代；

[0376] R^2 为卤素；

[0377] R^3 为氢；

[0378] R^4 为氢；

[0379] R^5 为基团  ;

[0380] R^6 为卤素；

[0381] R^7 为卤素；

[0382] R^{10} 为氧代或氰基；并且

[0383] R^{11} 为氢或氧代。

[0384] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐，其中：

[0385] L^2 选自共价键、 OCH_2 、 CH_2O 、 $NHCH_2$ 、 CH_2CH_2 ，

[0386] A为苯基；

[0387] B选自苯基、吡啶基、三唑基、咪唑基；

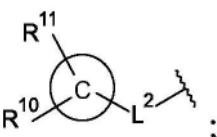
[0388] C选自氮杂环丁烷、环丙基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、吡咯烷基、吡咯基、1,2-二氢吡啶、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷；

[0389] R^1 为卤素；

[0390] R^2 为卤素；

[0391] R^3 为氢或卤素；

[0392] R^4 为氢或卤素；

[0393] R^5 为基团  ;

[0394] R^6 为卤素或 C_1-C_6 -烷基；

[0395] R^7 为氢或卤素；

[0396] R^{10} 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、氧代、羟基和氰基；并且

[0397] R^{11} 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、氧代。

[0398] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐，其中：

[0399] L^2 为共价键；

[0400] A为苯基；

[0401] B为三唑基或苯基；

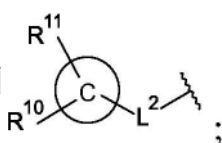
[0402] C为吡啶基或苯基；

[0403] R^1 为卤素；

[0404] R^2 为卤素；

[0405] R^3 为氢;

[0406] R^4 为氢;

[0407] R^5 为基团 ;

[0408] R^6 为氢或卤素;

[0409] R^7 为氢;

[0410] R^{10} 为羟基或氰基;并且

[0411] R^{11} 为氢或卤素。

[0412] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中:

[0413] L^2 为 CH_2 或 CH_2CH_2 ;

[0414] A为苯基;

[0415] B为苯基;

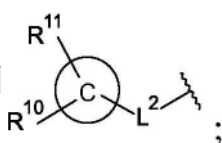
[0416] C为三唑基或吡唑基;

[0417] R^1 为卤素;

[0418] R^2 为卤素;

[0419] R^3 为氢;

[0420] R^4 为氢;

[0421] R^5 为基团 ;

[0422] R^6 为氢或卤素;

[0423] R^7 为氢或卤素;

[0424] R^{10} 为氢;并且

[0425] R^{11} 为氢。

[0426] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中:

[0427] A选自吡嗪基、环丙基、1,3,4-噁二唑基和嘧啶基;

[0428] B为苯基;

[0429] R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基;

[0430] R^2 为氢;

[0431] R^3 为氢;

[0432] R^4 为氢;

[0433] R^5 为 C_1-C_6 -烷氧基;

[0434] R^6 为卤素;并且

[0435] R^7 为氢。

[0436] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其

中:

[0437] L^2 为共价键;

[0438] A为吡啶基或苯基;

[0439] B为苯基、三唑基;

[0440] C为三唑基、吡唑基、吡啶基;

[0441] R^1 为羟基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- $SO_2-C_1-C_6$ -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- SO_2-NH-C_1 -

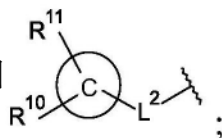
[0442] C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- $NH-SO_2-C_1-C_6$ -烷基-、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基-、 NH_2SO_2 -、 C_3-C_{10} -环烷基;其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基和 C_1-C_6 -烷基- SO_2-NH -的取代基取代;

[0443] R^2 为氢、卤素;

[0444] R^3 为氢;

[0445] R^4 为氢;

[0446] R^5 为 C_1-C_6 -烷氧基或基团



[0447] R^6 为卤素;

[0448] R^7 为氢或卤素;

[0449] R^{10} 为氢、羟基;并且

[0450] R^{11} 为氢、卤素。

[0451] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中:

[0452] L^2 为共价键;

[0453] A为吡嗪基;

[0454] B为苯基或三唑基;

[0455] C选自氮杂环丁烷基、1,2-二氢吡啶、吡咯基和2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷;

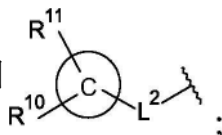
[0456] R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基;

[0457] R^2 为氢;

[0458] R^3 为氢;

[0459] R^4 为氢;

[0460] R^5 为基团



[0461] R^6 为卤素;

[0462] R^7 为卤素;

[0463] R^{10} 选自 NH_2SO_2 -、氰基和氧代;并且

[0464] R^{11} 为氢或氧代。

[0465] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其

中:

[0466] L^2 选自共价键、 CH_2O 和 CH_2CH_2 ;

[0467] A为苯基;

[0468] B为苯基或三唑基;

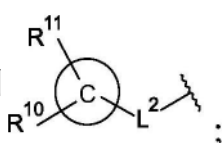
[0469] C选自1,2-二氢吡啶、吡咯烷基、吡咯基、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷和三唑基;

[0470] R^1 选自 NH_2SO_2- 、 C_1-C_6 -烷基- PO_2- 、 C_1-C_6 -烷基-、 C_3-C_{10} -环烷基;其中所述 C_3-C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2- 和 C_1-C_6 -烷基- SO_2-NH- 的取代基取代;

[0471] R^2 为卤素;

[0472] R^3 为氢;

[0473] R^4 为氢;

[0474] R^5 为基团 ;

[0475] R^6 为卤素;

[0476] R^7 为卤素;

[0477] R^{10} 为氧代或氰基;并且

[0478] R^{11} 为氢或氧代。

[0479] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0480] (i) L^2 选自共价键、 CH_2O 和 $NHCH_2$;

[0481] A为苯基;

[0482] B为苯基;

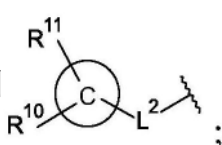
[0483] C选自吡咯烷基、1,2-二氢吡啶、咪唑烷、噁唑烷;

[0484] R^1 为卤素;

[0485] R^2 为卤素;

[0486] R^3 为氢;

[0487] R^4 为氢;

[0488] R^5 为基团 ;

[0489] R^6 为卤素;

[0490] R^7 为卤素;

[0491] R^{10} 为氧代;并且

[0492] R^{11} 为氢;或者

[0493] (ii) L^2 为共价键;

[0494] A为苯基;

[0495] B为三唑基;

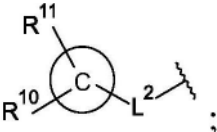
[0496] C为吡啶基;

[0497] R^1 为卤素;

[0498] R^2 为卤素;

[0499] R^3 为氢;

[0500] R^4 为氢;

[0501] R^5 为基团 ;

[0502] R^6 为氢;

[0503] R^7 不存在;

[0504] R^{10} 为羟基;并且

[0505] R^{11} 为氢或卤素;或者

[0506] (iii) L^2 为 CH_2CH_2 ;

[0507] A为苯基;

[0508] B为苯基;

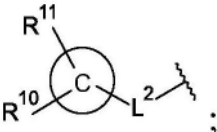
[0509] C为三唑基或吡唑基;

[0510] R^1 为卤素;

[0511] R^2 为卤素;

[0512] R^3 为氢;

[0513] R^4 为氢;

[0514] R^5 为基团 ;

[0515] R^6 为卤素;

[0516] R^7 为卤素;

[0517] R^{10} 为氢;并且

[0518] R^{11} 为氢;或者

[0519] (iv) L^2 为共价键;

[0520] A为苯基;

[0521] B为苯基;

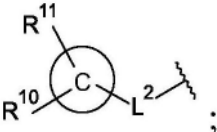
[0522] C为吡咯基;

[0523] R^1 为 C_3-C_{10} -环烷基;其中所述 C_3-C_{10} -环烷基经一个 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH-取代基取代;

[0524] R^2 为卤素;

[0525] R^3 为氢;

[0526] R^4 为氢;

[0527] R^5 为基团 ;

[0528] R^6 为卤素;

[0529] R^7 为卤素;

[0530] R^{10} 为氰基;并且

[0531] R^{11} 为氢。

[0532] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0533] L^2 选自共价键、 CH_2O 和 $NHCH_2$;

[0534] A为苯基;

[0535] B为苯基;

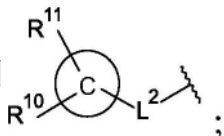
[0536] C选自吡咯烷基、1,2-二氢吡啶、咪唑烷、噁唑烷;

[0537] R^1 为卤素;

[0538] R^2 为卤素;

[0539] R^3 为氢;

[0540] R^4 为氢;

[0541] R^5 为基团 ;

[0542] R^6 为卤素;

[0543] R^7 为卤素;

[0544] R^{10} 为氧代;并且

[0545] R^{11} 为氢。

[0546] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0547] L^2 为共价键;

[0548] A 为苯基;

[0549] B 为三唑基;

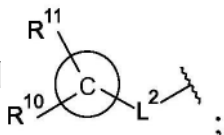
[0550] C 为吡啶基;

[0551] R^1 为卤素;

[0552] R^2 为卤素;

[0553] R^3 为氢;

[0554] R^4 为氢;

[0555] R^5 为基团 ;

[0556] R^6 为氢;

[0557] R^7 不存在;

[0558] R^{10} 为羟基;并且

[0559] R^{11} 为氢或卤素。

[0560] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0561] L^2 为 CH_2CH_2 ;

[0562] A 为苯基;

[0563] B 为苯基;

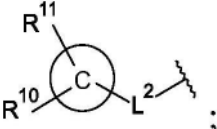
[0564] C为三唑基或吡唑基;

[0565] R^1 为卤素;

[0566] R^2 为卤素;

[0567] R^3 为氢;

[0568] R^4 为氢;

[0569] R^5 为基团 ;

[0570] R^6 为卤素;

[0571] R^7 为卤素;

[0572] R^{10} 为氢;并且

[0573] R^{11} 为氢。

[0574] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0575] L^2 为共价键;

[0576] A为苯基;

[0577] B为苯基;

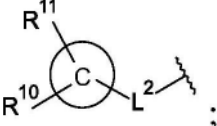
[0578] C为吡咯基;

[0579] R^1 为 C_3-C_{10} -环烷基;其中所述 C_3-C_{10} -环烷基经一个 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH-取代基取代;

[0580] R^2 为卤素;

[0581] R^3 为氢;

[0582] R^4 为氢;

[0583] R^5 为基团 ;

[0584] R^6 为卤素;

[0585] R^7 为卤素;

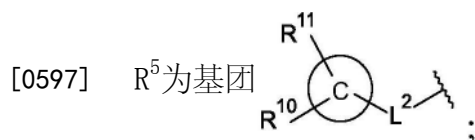
[0586] R^{10} 为氰基;并且

[0587] R^{11} 为氢。

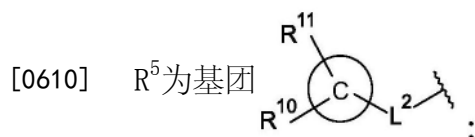
[0588] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0589] (i) L^2 选自共价键、 CH_2O 和 $NHCH_2$;

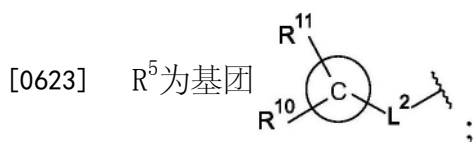
- [0590] A为苯基；
 [0591] B为苯基；
 [0592] C选自吡咯烷基、1,2-二氢吡啶、咪唑烷、噁唑烷；
 [0593] R^1 为氟；
 [0594] R^2 为氟；
 [0595] R^3 为氢；
 [0596] R^4 为氢；



- [0598] R^6 为氟；
 [0599] R^7 为氯；
 [0600] R^{10} 为氧代；并且
 [0601] R^{11} 为氢；或者
 [0602] (ii) L^2 为共价键；
 [0603] A为苯基；
 [0604] B为三唑基；
 [0605] C为吡啶基；
 [0606] R^1 为氟；
 [0607] R^2 为氟；
 [0608] R^3 为氢；
 [0609] R^4 为氢；



- [0611] R^6 为氢；
 [0612] R^7 不存在；
 [0613] R^{10} 为羟基；并且
 [0614] R^{11} 为氢或氯；或者
 [0615] (iii) L^2 为 CH_2CH_2 ；
 [0616] A为苯基；
 [0617] B为苯基；
 [0618] C为三唑基或吡唑基；
 [0619] R^1 为氟；
 [0620] R^2 为氟；
 [0621] R^3 为氢；
 [0622] R^4 为氢；



[0624] R^6 为氟;

[0625] R^7 为氯;

[0626] R^{10} 为氢;并且

[0627] R^{11} 为氢;或者

[0628] (iv) L^2 为共价键;

[0629] A为苯基;

[0630] B为苯基;

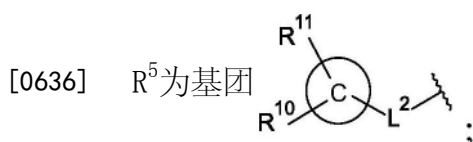
[0631] C为吡咯基;

[0632] R^1 为环丙基;其中所述环丙基经一个甲基-SO₂-NH-取代基取代;

[0633] R^2 为氯;

[0634] R^3 为氢;

[0635] R^4 为氢;



[0637] R^6 为氟;

[0638] R^7 为氯;

[0639] R^{10} 为氰基;并且

[0640] R^{11} 为氢。

[0641] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0642] L^2 选自共价键、CH₂O和NHCH₂;

[0643] A为苯基;

[0644] B为苯基;

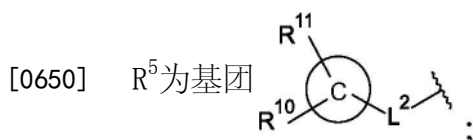
[0645] C选自吡咯烷基、1,2-二氢吡啶、咪唑烷、噁唑烷;

[0646] R^1 为氟;

[0647] R^2 为氟;

[0648] R^3 为氢;

[0649] R^4 为氢;



[0651] R^6 为氟;

[0652] R^7 为氯;

[0653] R^{10} 为氧代;并且

[0654] R^{11} 为氢。

[0655] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0656] L^2 为共价键;

[0657] A为苯基;

[0658] B为三唑基;

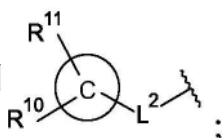
[0659] C为吡啶基;

[0660] R^1 为氟;

[0661] R^2 为氟;

[0662] R^3 为氢;

[0663] R^4 为氢;

[0664] R^5 为基团  ;

[0665] R^6 为氢;

[0666] R^7 不存在;

[0667] R^{10} 为羟基;并且

[0668] R^{11} 为氢或氯。

[0669] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0670] L^2 为 CH_2CH_2 ;

[0671] A 为苯基;

[0672] B 为苯基;

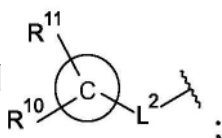
[0673] C 为三唑基或吡唑基;

[0674] R^1 为氟;

[0675] R^2 为氟;

[0676] R^3 为氢;

[0677] R^4 为氢;

[0678] R^5 为基团  ;

[0679] R^6 为氟;

[0680] R^7 为氯;

[0681] R^{10} 为氢;并且

[0682] R^{11} 为氢。

[0683] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中

[0684] L^2 为共价键;

[0685] A 为苯基;

[0686] B 为苯基;

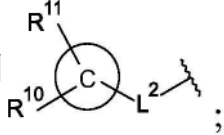
[0687] C 为吡咯基;

[0688] R^1 为环丙基;其中所述环丙基经一个甲基-SO₂-NH-取代基取代;

[0689] R^2 为氯;

[0690] R^3 为氢;

[0691] R^4 为氢;

[0692] R^5 为基团 ;

[0693] R^6 为氟;

[0694] R^7 为氯;

[0695] R^{10} 为氰基;并且

[0696] R^{11} 为氢。

[0697] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐,其中 L^1 选自共价键和 $NHCH_2$ 。

[0698] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐,其中 L^1 为 $NHCH_2$ 。

[0699] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐,其中 L^1 为共价键。

[0700] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐,其中 R^8 为 C_1 - C_6 -烷基。

[0701] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐,其中 R^8 为甲基。

[0702] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐,其中 R^9 为 C_1 - C_6 -烷基。

[0703] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐,其中 R^9 为甲基。

[0704] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐,其中:

[0705] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2NH 、 $NHCH_2$ 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和 CH_2CF_2 ;

[0706] A 选自呋喃基、噻吩基、噁唑基、1,3,4-噁二唑基、环丙基、苯基、吡嗪基、吡啶基和嘧啶基;

[0707] B 选自三唑基、咪唑基、苯基和吡啶基;

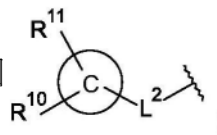
[0708] C 选自氮杂环丁烷、环丙基、哌啶、哌嗪、吡啶基、吡嗪、嘧啶、1,2-二氢吡啶、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基和三唑基;

[0709] R^1 选自卤素、羟基、氨基甲酰基- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、卤代- C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷氧基、 C_3 - C_{10} -环烷

基、 NH_2SO_2 -、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 - C_1 - C_6 -烷基-、 $(\text{C}_1$ - C_6 -烷基) $_2$ - PO - C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷基- PO_2 - C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷基-亚氨磺酰基- C_1 - C_6 -烷基-、卤代- C_1 - C_6 -烷基-亚氨磺酰基- C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷基- NH - SO_2 - C_1 - C_6 -烷基-和 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 - NH - C_1 - C_6 -烷基-；其中所述 C_3 - C_{10} -环烷基任选地经一个选自氨基甲酰基、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 - NH -的取代基取代；

[0710] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地不存在或选自氢、卤素和氰基；

[0711] R^5 选自 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷基和基团



[0712] R^6 选自氢、卤素和 C_1 - C_6 -烷基；

[0713] R^7 选自氢和卤素；

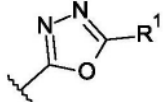
[0714] R^8 选自 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_{10} -环烷基和卤代- C_3 - C_{10} -环烷基；

[0715] R^9 选自氢、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_{10} -环烷基和卤代- C_3 - C_{10} -环烷基；

[0716] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1 - C_6 -烷基；并且

[0717] R^{11} 选自氢、羟基、氧代和 C_1 - C_6 -烷基。

[0718] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐，其中A为：

[0719] (i)  和 R^1 为卤代- C_1 - C_6 -烷基；或者

[0720] (ii) 环丙基； R^1 为卤代- C_1 - C_6 -烷基；并且 R^2 、 R^3 和 R^4 均为氢；或者

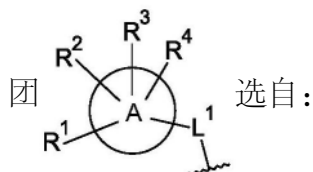
[0721] (iii) 苯基； R^1 选自卤素、氨基甲酰基- C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_{10} -环烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷氧基、 NH_2SO_2 -、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 - C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷基- NH - SO_2 - C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 - NH - C_1 - C_6 -烷基-、羟基- C_1 - C_6 -烷基和 $(\text{C}_1$ - C_6 -烷基) $_2$ - PO - C_1 - C_6 -烷基-；其中所述 C_3 - C_{10} -环烷基经一个选自氨基甲酰基、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 - NH -的取代基取代；并且 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢和卤素；或者

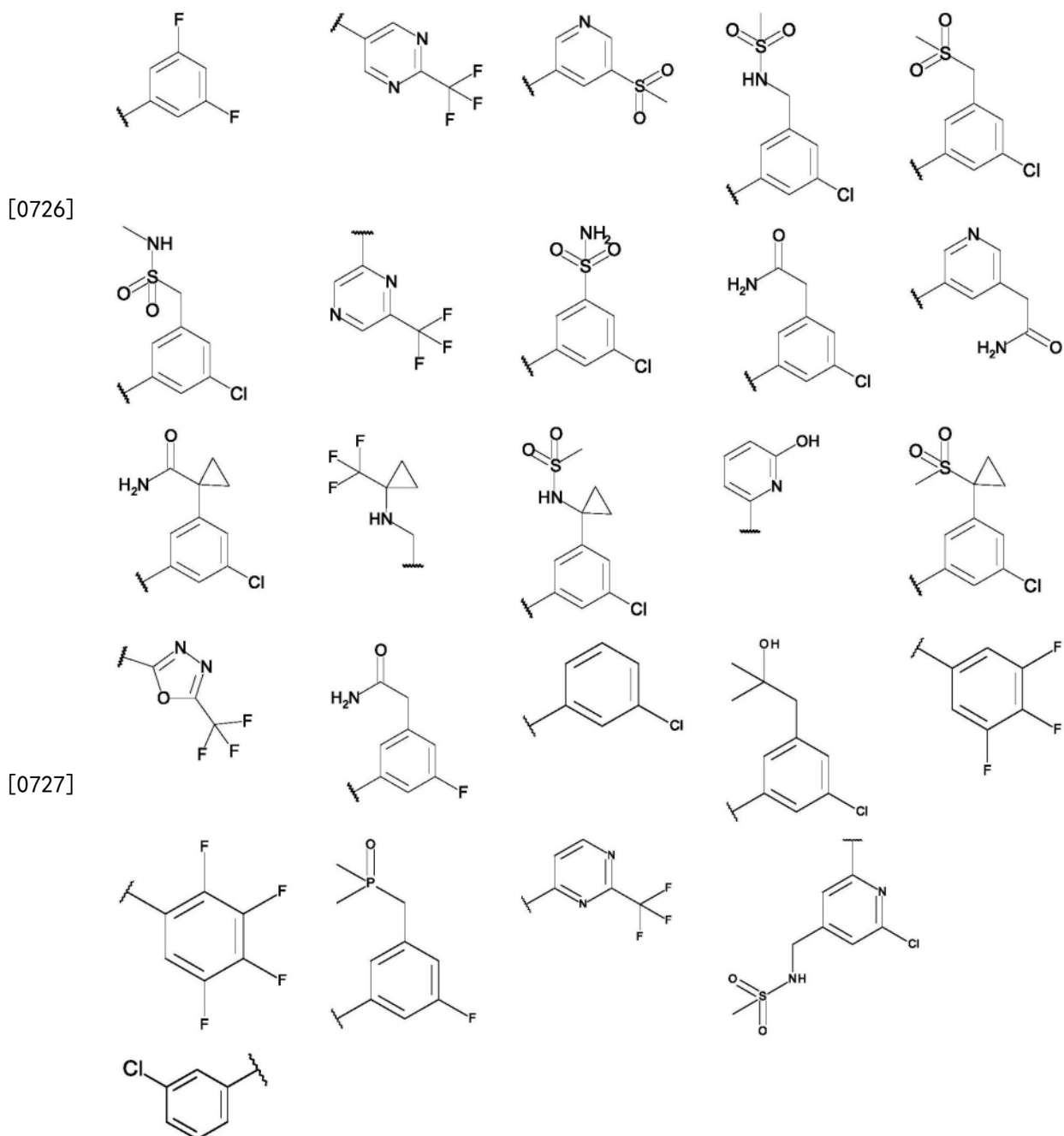
[0722] (iv) 吡嗪基； R^1 为卤代- C_1 - C_6 -烷基； R^2 和 R^3 两者均为氢；并且 R^4 不存在；或者

[0723] (v) 吡啶基； R^1 选自羟基、氨基甲酰基- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 - NH - C_1 - C_6 -烷基-； R^2 选自氢和卤素；并且 R^3 和 R^4 两者均为氢；或者

[0724] (vi) 嘧啶基； R^1 为卤代- C_1 - C_6 -烷基； R^2 和 R^3 两者均为氢；并且 R^4 不存在。

[0725] 在一个实施例中，本发明提供了如本文所述的式(II)化合物或其药用盐，其中基





[0728] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐,其中:

[0729] A为苯基;

[0730] R^1 为经一个 C_1 - C_6 -烷基-SO₂-NH-取代基取代的卤素或 C_3 - C_{10} -环烷基;

[0731] R^2 为卤素;并且

[0732] R^3 和 R^4 两者均为氢。

[0733] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐,其中:

[0734] A为苯基;

[0735] R^1 为经一个甲基-SO₂-NH-取代基取代的氟或环丙基;

[0736] R^2 为氟或氯;并且

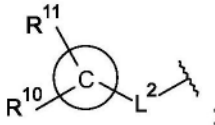
[0737] R^3 和 R^4 两者均为氢。

[0738] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中:

[0739] B选自三唑基、苯基和吡啶基;

[0740] C选自氮杂环丁烷、环丙基、吡啶基、1,2-二氢吡啶、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基和三唑基;

[0741] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 CH_2 、 $NHCH_2$ 和 CH_2CH_2 ;

[0742] R^5 选自 C_1-C_6 -烷氧基和基团  ;

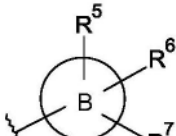
[0743] R^6 选自氢、卤素和 C_1-C_6 -烷基;

[0744] R^7 选自氢和卤素;

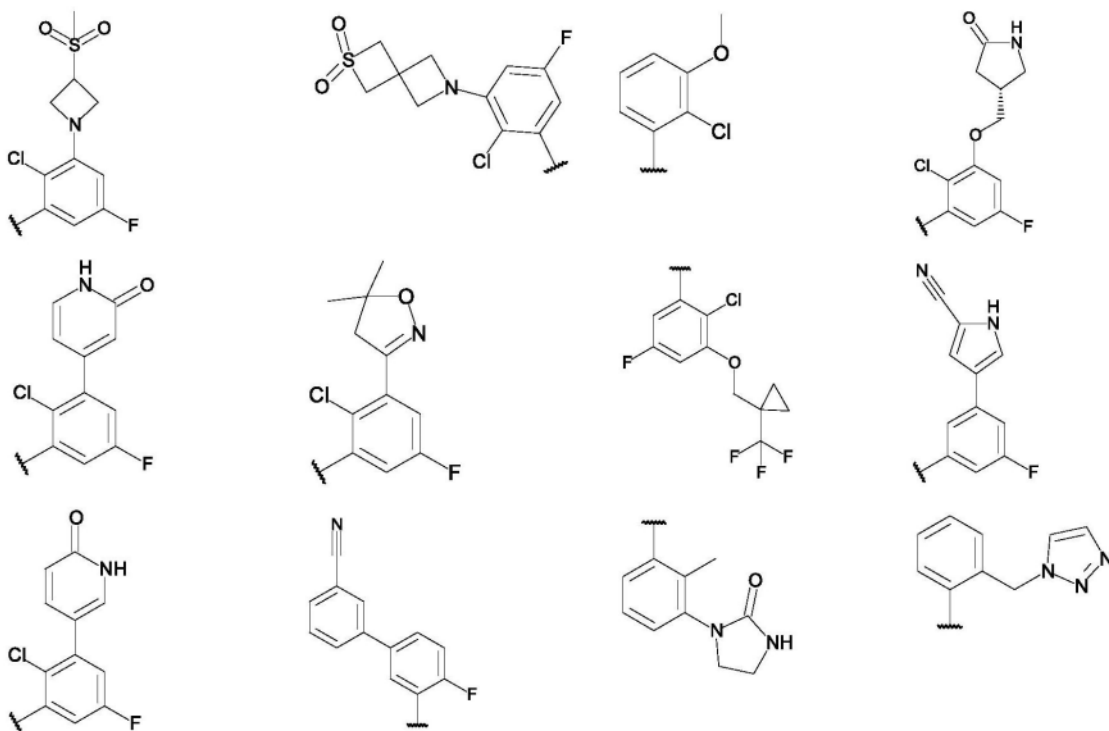
[0745] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基;并且

[0746] R^{11} 选自氢、羟基和氧代。

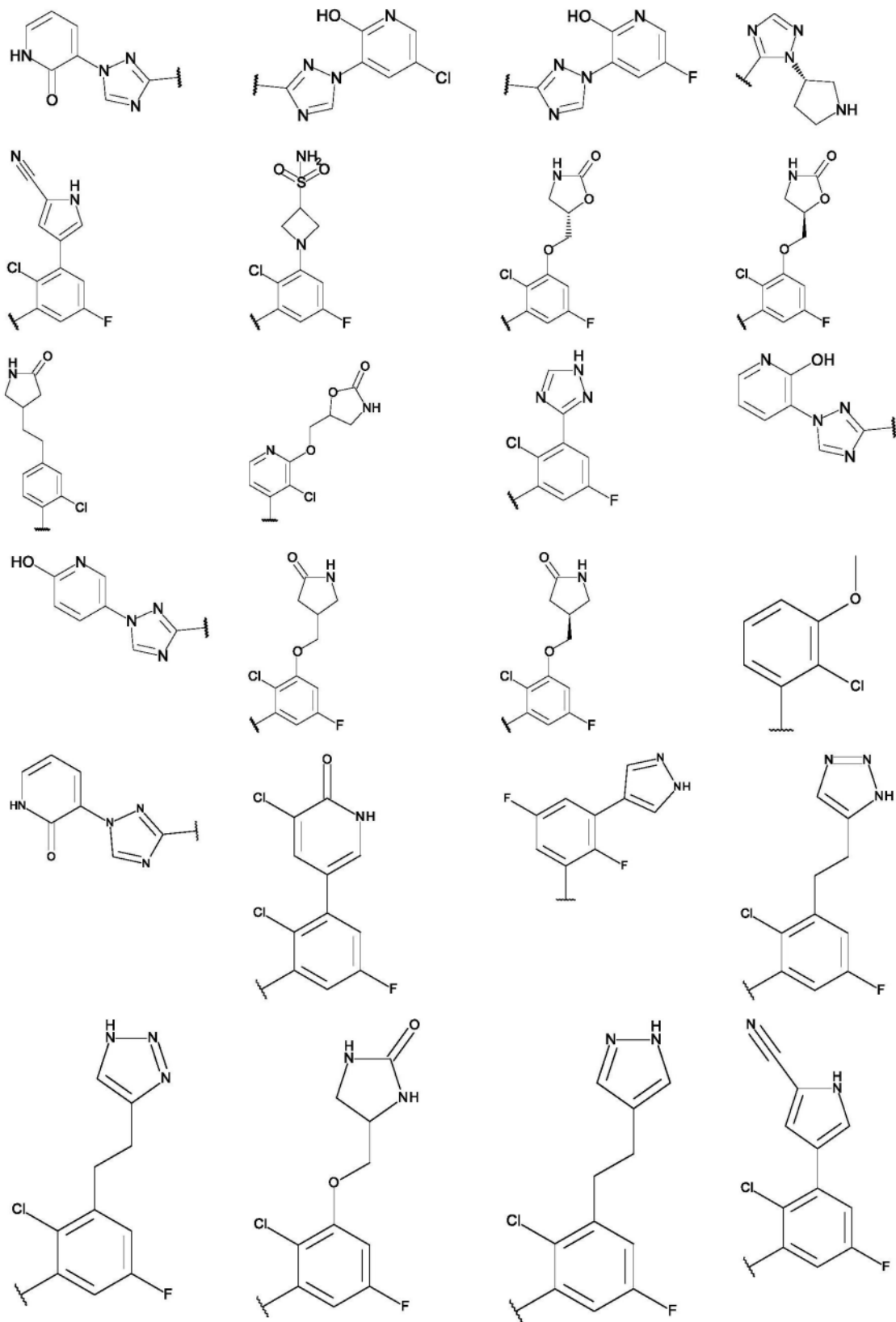
[0747] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中基

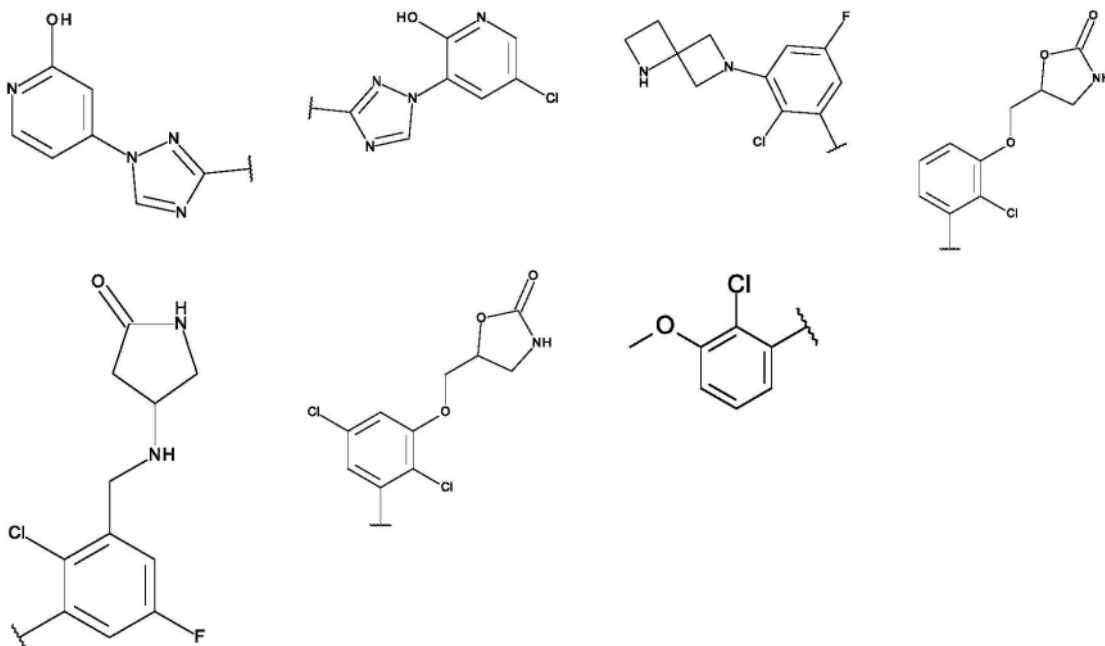
团  选自:

[0748]



[0749]





[0751] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐,其中:

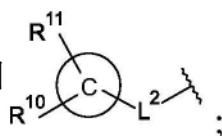
[0752] B选自三唑基和苯基;

[0753] C选自咪唑烷、三唑基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基、吡啶基、

[0754] 1,2-二氢吡啶和噁唑烷;

[0755] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 $NHCH_2$ 和 CH_2CH_2 ;

[0756] R^5 选自 C_1-C_6 -烷氧基和基团



[0757] R^6 选自氢和卤素;

[0758] R^7 选自氢和卤素;

[0759] R^{10} 选自氢、卤素、氰基和氧代;并且

[0760] R^{11} 选自氢和羟基。

[0761] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐,其中:

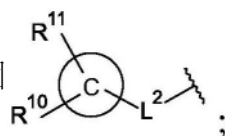
[0762] B选自三唑基和苯基;

[0763] C选自咪唑烷、三唑基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基、吡啶基、

[0764] 1,2-二氢吡啶和噁唑烷;

[0765] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 $NHCH_2$ 和 CH_2CH_2 ;

[0766] R^5 选自甲氧基和基团



[0767] R^6 选自氢和氟;

[0768] R^7 选自氢和氯;

[0769] R^{10} 选自氢、氯、氰基和氧代;并且

[0770] R^{11} 选自氢和羟基。

[0771] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中:

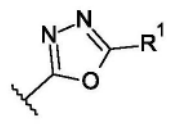
[0772] X为 NR^9 并且Y为C;或者

[0773] X为 CR^9 或N并且Y为N;

[0774] L^1 选自共价键和 $NHCH_2$;

[0775] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 CH_2 、 $NHCH_2$ 和 CH_2CH_2 ;

[0776] A为:

[0777] (i)  R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基;并且 R^2 、 R^3 和 R^4 都不存在;或者

[0778] (ii) 环丙基; R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基;并且 R^2 、 R^3 和 R^4 均为氢;或者

[0779] (iii) 苯基; R^1 选自卤素、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基-NH- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH- C_1-C_6 -烷基-、羟基- C_1-C_6 -烷基和 $(C_1-C_6$ -烷基) $_2$ -PO- C_1-C_6 -烷基-;其中所述 C_3-C_{10} -环烷基经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH-的取代基取代;并且 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢和卤素;或者

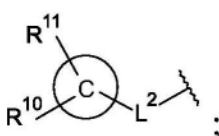
[0780] (iv) 吡嗪基; R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基; R^2 和 R^3 两者均为氢;并且 R^4 不存在;或者

[0781] (v) 吡啶基; R^1 选自羟基、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH- C_1-C_6 -烷基-; R^2 选自氢和卤素;并且 R^3 和 R^4 两者均为氢;或者

[0782] (vi) 嘧啶基; R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基; R^2 和 R^3 两者均为氢;并且 R^4 不存在;

[0783] B选自三唑基、苯基和吡啶基;

[0784] C选自氮杂环丁烷、环丙基、吡啶基、1,2-二氢吡啶、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基和三唑基;

[0785] R^5 选自 C_1-C_6 -烷氧基和基团  ;

[0786] R^6 选自氢、卤素和 C_1-C_6 -烷基;

[0787] R^7 选自氢和卤素;

[0788] R^8 和 R^9 两者均为 C_1-C_6 -烷基;

[0789] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基;并且

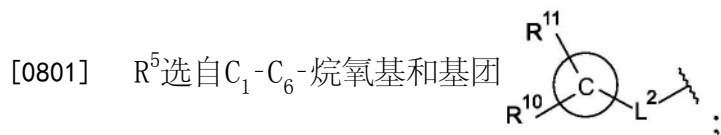
[0790] R^{11} 选自氢、羟基和氧代。

[0791] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中:

[0792] X为 NR^9 并且Y为C;

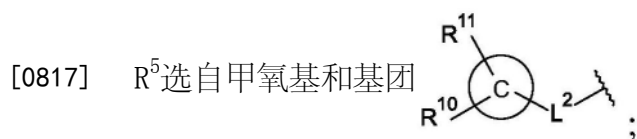
[0793] L^1 为共价键;

- [0794] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 NHCH_2 和 CH_2CH_2 ；
 [0795] A为苯基；
 [0796] B选自三唑基和苯基；
 [0797] C选自咪唑烷、三唑基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基、吡啶基、1,2-二氢吡啶和噁唑烷；
 [0798] R^1 为经一个 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -NH-取代基取代的卤素或 C_3 - C_{10} -环烷基；
 [0799] R^2 为卤素；
 [0800] R^3 和 R^4 两者均为氢；



- [0802] R^6 选自氢和卤素；
 [0803] R^7 选自氢和卤素；
 [0804] R^8 和 R^9 两者均为 C_1 - C_6 -烷基；
 [0805] R^{10} 选自氢、卤素、氰基和氧代；并且
 [0806] R^{11} 选自氢和羟基。
 [0807] 在一个特别优选的实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐，其中：

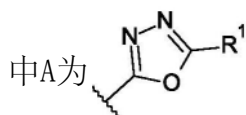
- [0808] X为 NR^9 并且Y为C；
 [0809] L^1 为共价键；
 [0810] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 NHCH_2 和 CH_2CH_2 ；
 [0811] A为苯基；
 [0812] B选自三唑基和苯基；
 [0813] C选自咪唑烷、三唑基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基、吡啶基、1,2-二氢吡啶和噁唑烷；
 [0814] R^1 为经一个甲基- SO_2 -NH-取代基取代的氟或环丙基；
 [0815] R^2 为氟或氯；
 [0816] R^3 和 R^4 两者均为氢；



- [0818] R^6 选自氢和氟；
 [0819] R^7 选自氢和氯；
 [0820] R^8 和 R^9 两者均为甲基；
 [0821] R^{10} 选自氢、氯、氰基和氧代；并且
 [0822] R^{11} 选自氢和羟基。
 [0823] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐，其中 L^1 选自共价键和 NHCH_2 。
 [0824] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐，其

中 L^2 选自共价键、 CH_2O 、 CH_2 、 $NHCH_2$ 和 CH_2CH_2 。

[0825] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其



[0826] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中A为环丙基。

[0827] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中A为苯基。

[0828] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中A为吡嗪基。

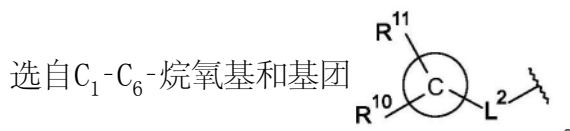
[0829] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中A为吡啶基。

[0830] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中A为嘧啶基。

[0831] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中B选自三唑基、苯基和吡啶基。

[0832] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中C选自氮杂环丁烷、环丙基、吡啶基、1,2-二氢吡啶、2-硫杂-6-氮杂螺环[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基和三唑基。

[0833] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^5



[0834] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^6 选自氢、卤素和 C_1-C_6 -烷基。

[0835] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^7 选自氢和卤素。

[0836] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基。

[0837] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^{11} 选自氢、羟基和氧代。

[0838] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 L^2 选自共价键、 CH_2O 、 $NHCH_2$ 和 CH_2CH_2 。

[0839] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中B选自三唑基和苯基。

[0840] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中B为三唑基。

[0841] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其

药用盐,其中B为苯基。

[0842] 在一个优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中C自咪唑烷、三唑基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基、吡啶基、1,2-二氢吡啶和噁唑烷。

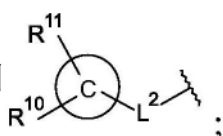
[0843] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^1 为经一个 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -NH-取代基取代的卤素或 C_3-C_{10} -环烷基。

[0844] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^2 为卤素。

[0845] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^3 为氢。

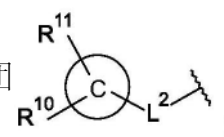
[0846] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^4 为氢。

[0847] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用

盐,其中 R^5 选自 C_1-C_6 -烷氧基和基团  其中C、 L^2 、 R^{10} 和 R^{11} 如本文所定义。

[0848] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^5 为 C_1-C_6 -烷氧基。

[0849] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其

药用盐,其中 R^5 为基团  其中C、 L^2 、 R^{10} 和 R^{11} 如本文所定义。

[0850] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^6 选自氢和卤素。

[0851] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^7 选自氢和卤素。

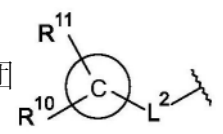
[0852] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^{10} 选自氢、卤素、氰基和氧代。

[0853] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^{11} 选自氢和羟基。

[0854] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^1 为经一个甲基- SO_2 -NH-取代基取代的氟或环丙基。

[0855] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^2 为氟或氯。

[0856] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其

药用盐,其中 R^5 选自甲氧基和基团 。

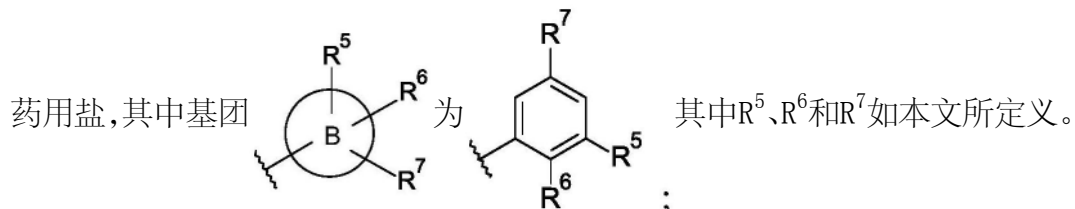
[0857] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其

药用盐,其中 R^6 选自氢和氟。

[0858] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^7 选自氢和氯。

[0859] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其中 R^{10} 选自氢、氯、氰基和氧代。

[0860] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(II)化合物或其



[0861] 在一个实施例中,根据本发明的式(II)化合物为式(IIa)或(IIb)化合物或其药用盐,

[0862] A为苯基;

[0863] R^1 为卤素;并且

[0864] R^2 、 R^3 和 R^4 各自为氢。

[0865] 在一个实施例中,根据本发明的式(II)化合物为式(IIa)或(IIb)化合物或其药用盐,

[0866] B为苯基;

[0867] R^5 为 C_1 - C_6 -烷氧基;

[0868] R^6 为卤素;并且

[0869] R^7 为氢。

[0870] 在一个实施例中,根据本发明的式(II)化合物为式(IIa)或(IIb)化合物或其药用盐,

[0871] A为苯基;

[0872] R^1 为氯;并且

[0873] R^2 、 R^3 和 R^4 各自为氢。

[0874] 在一个实施例中,根据本发明的式(II)化合物为式(IIa)或(IIb)化合物或其药用盐,

[0875] B为苯基;

[0876] R^5 为甲氧基;

[0877] R^6 为氯;并且

[0878] R^7 为氢。

[0879] 在一个实施例中,根据本发明的式(II)化合物为式(IIa)或(IIb)化合物或其药用盐,

[0880] A 为苯基;

[0881] B 为苯基;

[0882] R^1 为卤素;

[0883] R^2 、 R^3 和 R^4 各自为氢;

[0884] R^5 为 C_1 - C_6 -烷氧基;

[0885] R^6 为卤素;并且

[0886] R^7 为氢。

[0887] 在一个实施例中,根据本发明的式(II)化合物为式(IIa)或(IIb)化合物或其药用盐,

[0888] A 为苯基;

[0889] B 为苯基;

[0890] R^1 为氯;

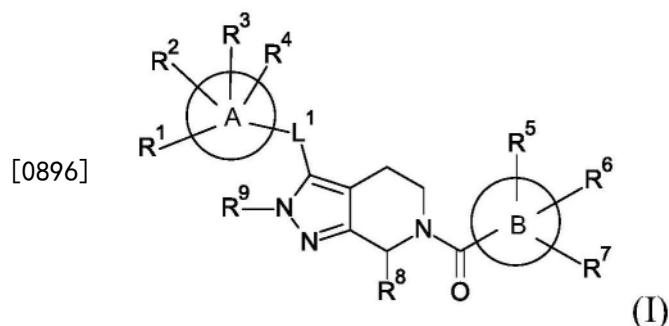
[0891] R^2 、 R^3 和 R^4 各自为氢;

[0892] R^5 为甲氧基;

[0893] R^6 为氯;并且

[0894] R^7 为氢。

[0895] 在另一方面,本发明提供了一种式(I)化合物



[0897] 或其药用盐,其中:

[0898] L^1 选自共价键、 $NHCH_2$ 和 CH_2NH ;

[0899] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 OCH_2 、 CH_2 、 CH_2CH_2 、 CF_2CH_2 和

[0900] CH_2CF_2 ;

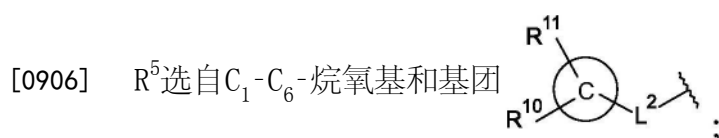
[0901] A选自噁唑基、1,3,4-噁二唑基、环丙基、苯基、吡嗪基、吡啶基和嘧啶基;

[0902] B选自2H-三唑-4-基、咪唑基、1H-1,2,4-三唑-3-基、苯基和吡啶基;

[0903] C选自氮杂环丁烷、环丙基、哌啶、哌嗪、吡啶基、吡嗪、嘧啶、1,2-二氢吡啶、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、4,5-二氢异噁唑、咪唑烷、噁唑烷、苯基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基、三唑-1-基、1H-三唑-4-基和1H-1,2,4-三唑-3-基;

[0904] R^1 选自卤素、羟基、氨基甲酰基- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷氧基、 C_3 - C_{10} -环烷基、 NH_2SO_2 -、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 - C_1 - C_6 -烷基-、 $(C_1$ - C_6 -烷基) $_2$ - PO - C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷基-亚氨磺酰基- C_1 - C_6 -烷基-、卤代- C_1 - C_6 -烷基-亚氨磺酰基- C_1 - C_6 -烷基-、 C_1 - C_6 -烷基- NH - SO_2 - C_1 - C_6 -烷基-和 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 - NH - C_1 - C_6 -烷基-;其中所述 C_3 - C_{10} -环烷基经一个选自氨基甲酰基、 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1 - C_6 -烷基- SO_2 - NH -的取代基取代;

[0905] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、卤素和氰基;



[0907] R^6 选自氢、卤素和 C_1-C_6 -烷基；

[0908] R^7 选自氢和卤素；

[0909] R^8 选自 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基和卤代- C_3-C_{10} -环烷基；

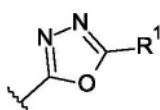
[0910] R^9 选自 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基和卤代- C_3-C_{10} -环烷基；

[0911] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基；并且

[0912] R^{11} 选自氢、羟基、氧代和 C_1-C_6 -烷基。

[0913] 在一个优选的实施例中，本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中 L^1 为共价键。

[0914] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中A为：

[0915] (i)  和 R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基；或者

[0916] (ii) 环丙基； R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基；并且 R^2 、 R^3 和 R^4 均为氢；或者

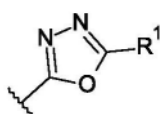
[0917] (iii) 苯基； R^1 选自卤素、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- $NH-SO_2$ - C_1-C_6 -烷基-和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - $NH-C_1-C_6$ -烷基-；其中所述 C_3-C_{10} -环烷基经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - NH -的取代基取代； R^2 为卤素；并且 R^3 和 R^4 两者均为氢；或者

[0918] (iv) 吡嗪基； R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基； R^2 和 R^3 两者均为氢；并且 R^4 不存在；或者

[0919] (v) 吡啶基； R^1 选自羟基、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -；并且 R^2 、 R^3 和 R^4 均为氢；或者

[0920] (vi) 嘧啶基； R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基； R^2 和 R^3 两者均为氢；并且 R^4 不存在。

[0921] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中A为：

[0922] (i)  和 R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基；或者

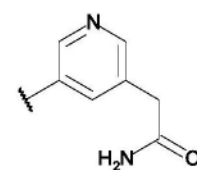
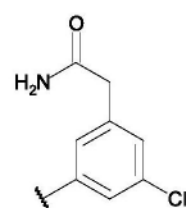
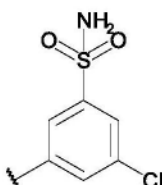
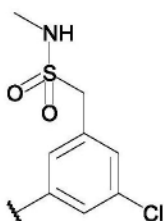
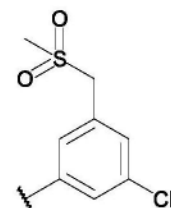
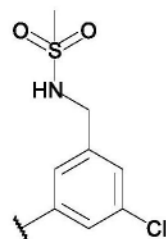
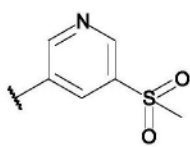
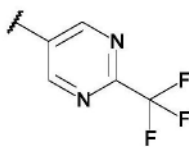
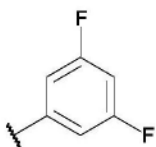
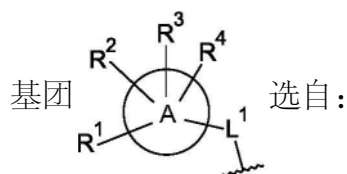
[0923] (ii) 苯基； R^1 选自氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_{10} -环烷基、 C_1-C_6 -烷氧基- C_1-C_6 -烷氧基、 NH_2SO_2 -、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - C_1-C_6 -烷基-、 C_1-C_6 -烷基- $NH-SO_2$ - C_1-C_6 -烷基-和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - $NH-C_1-C_6$ -烷基-；其中所述 C_3-C_{10} -环烷基经一个选自氨基甲酰基、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 - NH -的取代基取代； R^2 为卤素；并且 R^3 和 R^4 两者均为氢；或者

[0924] (iii) 吡嗪基； R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基； R^2 和 R^3 两者均为氢；并且 R^4 不存在；或者

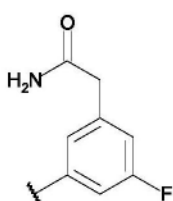
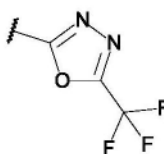
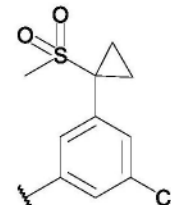
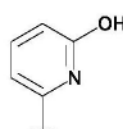
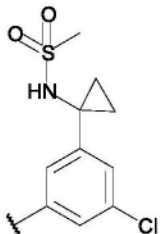
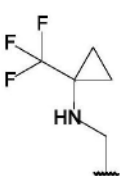
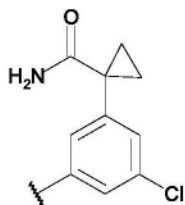
[0925] (iv) 吡啶基； R^1 选自羟基、氨基甲酰基- C_1-C_6 -烷基和 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -；并且 R^2 、 R^3 和 R^4 均为氢；或者

[0926] (v) 嘧啶基； R^1 为卤代- C_1-C_6 -烷基； R^2 和 R^3 两者均为氢；并且 R^4 不存在。

[0927] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中



[0928]



[0929] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (I) 化合物或其药用盐,其中:

[0930] A为苯基;

[0931] R^1 和 R^2 均为卤素;并且

[0932] R^3 和 R^4 两者均为氢。

[0933] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (I) 化合物或其药用盐,其中:

[0934] A为苯基;

[0935] R^1 和 R^2 两者均为氟;并且

[0936] R^3 和 R^4 两者均为氢。

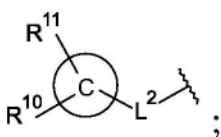
[0937] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式 (I) 化合物或其药用盐,其中:

[0938] B选自1H-1,2,4-三唑-3-基、苯基和吡啶基;

[0939] C选自氮杂环丁烷、环丙基、吡啶基、1,2-二氢吡啶、2-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、

4,5-二氢异噻唑、咪唑烷、噻唑烷、苯基、吡咯基、吡咯烷基、三唑-1-基和1H-1,2,4-三唑-3-基;

[0940] L^2 选自共价键、 CH_2O 、 CH_2 和 CH_2CH_2 ;

[0941] R^5 选自 C_1-C_6 -烷氧基和基团  ;

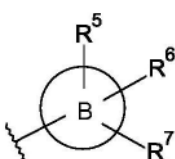
[0942] R^6 选自氢、卤素和 C_1-C_6 -烷基;

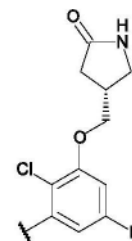
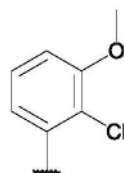
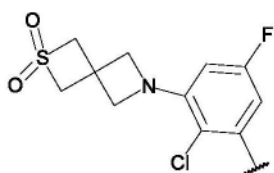
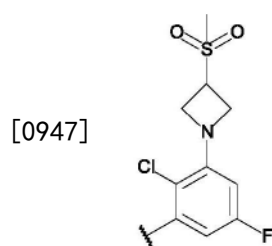
[0943] R^7 选自氢和卤素;

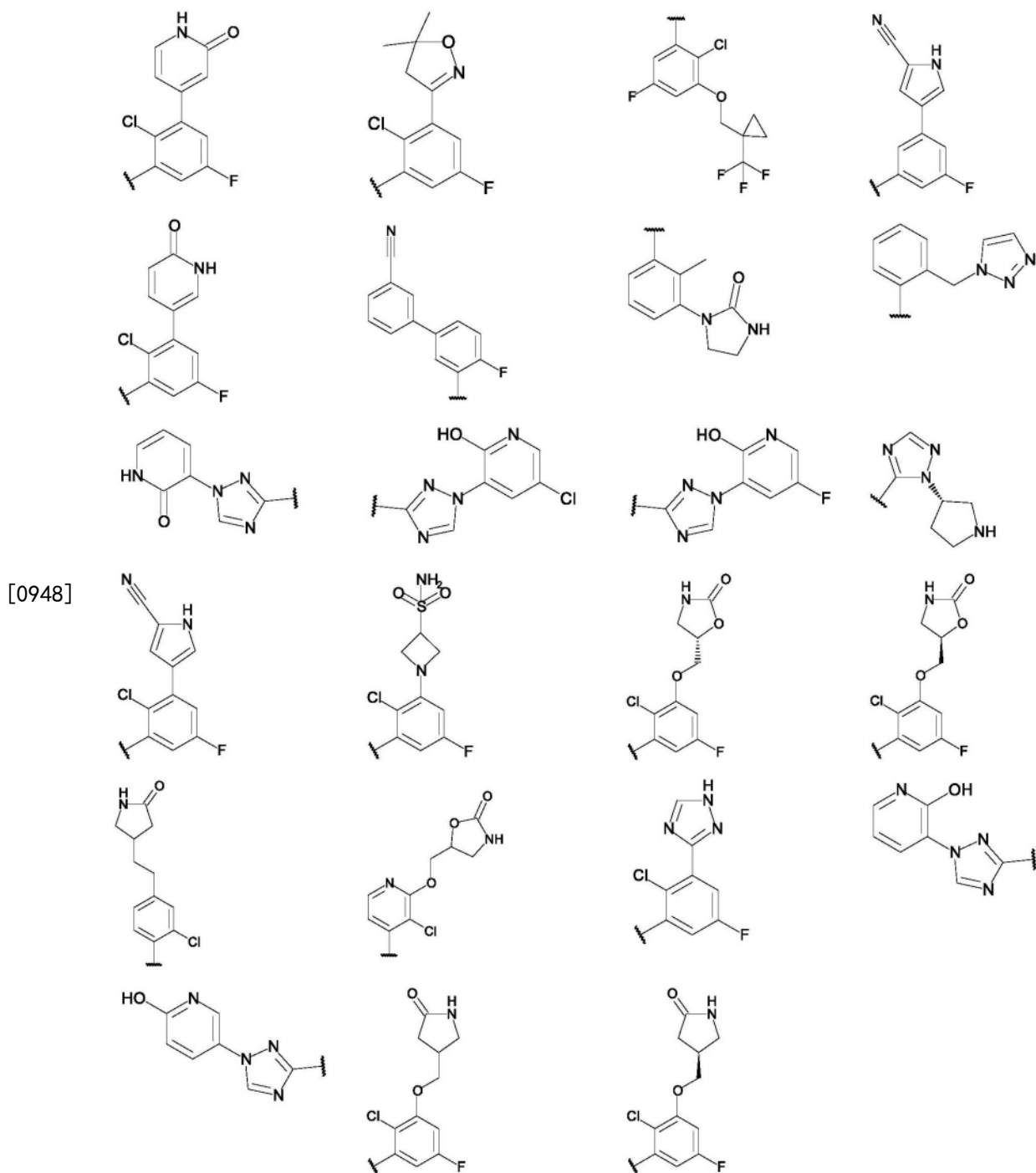
[0944] R^{10} 选自氢、氰基、羟基、卤素、氧代、 C_1-C_6 -烷基- SO_2 -、 NH_2SO_2 -和卤代- C_1-C_6 -烷基; 并且

[0945] R^{11} 选自氢、羟基和氧代。

[0946] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中

基团  选自:





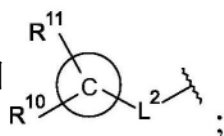
[0949] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

[0950] B选自1H-1,2,4-三唑-3-基和苯基;

[0951] C选自吡啶基、1,2-二氢吡啶和噁唑烷;

[0952] L^2 选自共价键和 CH_2O ;

[0953] R^5 选自 C_1-C_6 -烷氧基和基团



[0954] R^6 选自氢和卤素;

[0955] R^7 选自氢和卤素；

[0956] R^{10} 选自氢、卤素和氧代；并且

[0957] R^{11} 选自氢和羟基。

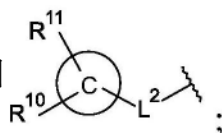
[0958] 在一个特别优选的实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

[0959] B选自1H-1,2,4-三唑-3-基和苯基；

[0960] C选自吡啶基、1,2-二氢吡啶和噁唑烷；

[0961] L^2 选自共价键和 CH_2O ；

[0962] R^5 选自 C_1-C_6 -烷氧基和基团



[0963] R^6 选自氢和氟；

[0964] R^7 选自氢和氯；

[0965] R^{10} 选自氢、氯和氧代；并且

[0966] R^{11} 选自氢和羟基。

[0967] 在一个优选的实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中 R^8 为 C_1-C_6 -烷基。

[0968] 在一个特别优选的实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中 R^8 为甲基。

[0969] 在一个优选的实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中 R^9 为 C_1-C_6 -烷基。

[0970] 在一个特别优选的实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中 R^9 为甲基。

[0971] 在一个实施例中，本发明提供如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，所述化合物选自：

[0972] 4-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]吡咯烷-2-酮；

[0973] 5-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮；

[0974] 5-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮；

[0975] 4-[3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈；

[0976] 4-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮；

[0977] N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-(6-氧代-1H-吡啶-3-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺；

[0978] 4-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈；

- [0979] 3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-(6-氧代-1H-吡啶-3-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺;
- [0980] 4-[2-氯-3-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;
- [0981] N-[[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]甲基]甲磺酰胺;
- [0982] N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;
- [0983] 5-[[3-氯-4-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-2-吡啶基]氧基甲基]噁唑烷-2-酮;
- [0984] [2-氯-3-(2,2-二氧化-2λ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [0985] [2-氯-5-氟-3-(3-甲基磺酰基氮杂环丁烷-1-基)苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [0986] 3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺;
- [0987] 2-[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]乙酰胺;
- [0988] [2-氯-3-(2,2-二氧化-2λ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [0989] 5-[[3-氯-4-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-2-吡啶基]氧基甲基]噁唑烷-2-酮;
- [0990] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [0991] 1-[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]-N-甲基-甲磺酰胺;
- [0992] [2-氯-5-氟-3-(3-甲基磺酰基氮杂环丁烷-1-基)苯基]-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [0993] 3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺;
- [0994] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-3-[3-氯-5-(甲基磺酰基甲基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [0995] 3-[3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-4-氟-苯基]苯甲腈;
- [0996] [2-氯-5-氟-3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯基]-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [0997] 4-[2-[3-氯-4-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]乙基]吡咯烷-2-酮;
- [0998] 1-[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡

唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺;

[0999] [1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[1000] N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

[1001] 5-[2-氯-3-[3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;

[1002] [(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(5-氟-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;

[1003] 2-[3-氯-5-[(7R)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]乙酰胺;

[1004] [(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(6-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;

[1005] 5-[2-氯-3-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;

[1006] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[1007] 2-[3-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]-5-氟-苯基]乙酰胺;

[1008] [(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮;

[1009] 4-[2-[3-氯-4-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]乙基]吡咯烷-2-酮;

[1010] 1-[2-氯-3-[2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]氮杂环丁烷-3-磺酰胺;

[1011] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[1012] 3-氯-5-[(7S)-2,7-二甲基-6-[1-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)-1,2,4-三唑-3-羰基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺;

[1013] [2-氯-3-(5,5-二甲基-4H-异噁唑-3-基)-5-氟-苯基]-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[1014] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[1015] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[1016] 3-氯-5-[(7R)-2,7-二甲基-6-[1-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)-1,2,4-三唑-3-羰基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺;

[1017] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-3-(6-羟基-2-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

- [1018] [3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-吡咯烷-3-基-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;盐酸盐;
- [1019] 1-[3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-2-甲基-苯基]咪唑烷-2-酮;
- [1020] 3-氯-5-[2,7-二甲基-6-[1-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)-1,2,4-三唑-3-羰基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺;
- [1021] [3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-(三唑-1-基甲基)苯基)甲酮;
- [1022] 5-[[3-氯-4-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-2-吡啶基]氧基甲基]噁唑烷-2-酮;
- [1023] [2-氯-3-(2,2-二氧化-2 λ^6 -硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [1024] N-[3-氯-5-[(7R)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]甲基甲磺酰胺;
- [1025] 4-[2-[3-氯-4-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]乙基]吡咯烷-2-酮;
- [1026] [2-氯-3-(2,2-二氧化-2 λ^6 -硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [1027] 2-[5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]-3-吡啶基]乙酰胺;
- [1028] [2-氯-3-(2,2-二氧化-2 λ^6 -硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[(7R)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [1029] 5-[2-氯-3-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;
- [1030] 3-[3-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-1,2,4-三唑-1-基]-1H-吡啶-2-酮;
- [1031] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-(5-甲基磺酰基-3-吡啶基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [1032] [(7S)-3-[3-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [1033] 1-[3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-[(5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基]苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺;
- [1034] 1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺;
- [1035] 1-[3-氯-5-[(7R)-6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺;
- [1036] 5-[2-氯-3-[(7S)-3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二

氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;

[1037] 5-[2-氯-3-[(7R)-3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮;

[1038] 1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-3-(2,2-二氧化-2 λ^6 -硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲磺酰胺;

[1039] 1-[3-氯-5-[(7R)-6-[2-氯-3-(2,2-二氧化-2 λ^6 -硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲磺酰胺;

[1040] 3-[5-氯-4-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]咪唑-1-基]-1H-吡啶-2-酮;

[1041] 3-[3-[(7S)-3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-1,2,4-三唑-1-基]-1H-吡啶-2-酮;

[1042] [(7R)-3-[3-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;

[1043] N-[[2-氯-6-[6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]-4-吡啶基]甲基]甲磺酰胺;

[1044] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[1045] 4-[2-氯-5-氟-3-[(7S)-3-[3-氟-5-[[甲基(二氧化)- λ^6 -磷烷基]甲基]苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;

[1046] 4-[2-氯-5-氟-3-[(7R)-3-[3-氟-5-[[甲基(二氧化)- λ^6 -磷烷基]甲基]苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;

[1047] N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

[1048] N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

[1049] N-[1-[3-氯-5-[(7R)-6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

[1050] N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

[1051] N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

[1052] N-[1-[3-氯-5-[(7R)-6-[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

[1053] 4-[2-氯-3-[(7S)-2,7-二甲基-3-(2,3,4,5-四氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;

[1054] N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-羰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

- [1055] 4-[2-氯-3-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;
- [1056] 4-[2-氯-3-[(7R)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈;
- [1057] N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2,5-二氟-3-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;
- [1058] [(7S)-3-[3-氯-5-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [1059] 3-[3-[(7R)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-1,2,4-三唑-1-基]-1H-吡啶-2-酮;
- [1060] 3-氯-5-[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-3H-吡啶-2-酮;
- [1061] 3-氯-5-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-3H-吡啶-2-酮;
- [1062] 3-氯-5-[2-氯-3-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-3H-吡啶-2-酮;
- [1063] [1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [1064] [1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [1065] [2-氯-5-氟-3-[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [1066] [2-氯-5-氟-3-[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]苯基]-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [1067] [2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [1068] [2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯基]-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;
- [1069] 4-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]甲基氨基]吡咯烷-2-酮;盐酸盐;
- [1070] 5-[[2,5-二氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮;
- [1071] (5S)-5-[[2,5-二氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮;
- [1072] (5R)-5-[[2,5-二氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮;
- [1073] 4-[[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯氧基]甲基]吡咯烷-2-酮;
- [1074] [2-氯-3-(1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;2,2,2-三氟乙酸;

[1075] [(7S) -3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基] -[1- (2-羟基-4-吡啶基) -1,2,4-三唑-3-基]甲酮;

[1076] (4S) -4- [[2-氯-3- [(7S) -3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基] -5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮;

[1077] (4R) -4- [[2-氯-3- [(7S) -3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基] -5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮;

[1078] (4S) -4- [[2-氯-3- [(7R) -3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基] -5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮;

[1079] (2-氯-3-甲氧基-苯基) -[(8S) -3- (3-氯苯基) -8-甲基-6,8-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基]甲酮;和

[1080] (2-氯-3-甲氧基-苯基) -[(8S) -3- (3-氯苯基) -8-甲基-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基]甲酮。

[1081] 在一个优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,所述化合物选自:

[1082] 4- [[2-氯-3- [3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基] -5-氟-苯氧基]甲基]吡咯烷-2-酮;

[1083] 5- [2-氯-3- [(7S) -3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基] -5-氟-苯基] -1H-吡啶-2-酮;

[1084] 5- [[2-氯-3- [3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基] -5-氟-苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮;

[1085] 4- [2-氯-3- [(7S) -3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基] -5-氟-苯基] -1H-吡啶-2-酮;

[1086] [1- (5-氯-2-羟基-3-吡啶基) -1,2,4-三唑-3-基] -[(7S) -3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[1087] [(7S) -3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基] -[1- (2-羟基-3-吡啶基) -1,2,4-三唑-3-基]甲酮;

[1088] N- [1- [3-氯-5- [(7S) -6- [2-氯-3- (5-氰基-1H-吡咯-3-基) -5-氟-苯甲酰基] -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺;

[1089] [2-氯-5-氟-3- [2- (1H-吡唑-4-基) 乙基]苯基] -[(7S) -3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[1090] [2-氯-5-氟-3- [2- (1H-三唑-4-基) 乙基]苯基] -[(7R) -3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;

[1091] 4- [[2-氯-3- [3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基] -5-氟-苯基]甲基氨基]吡咯烷-2-酮;盐酸盐;

[1092] (4S) -4- [[2-氯-3- [(7S) -3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基] -5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮;和

[1093] (4S) -4- [[2-氯-3- [(7R) -3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基] -5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮。

[1094] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为4-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]吡咯烷-2-酮。

[1095] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为5-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮。

[1096] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为5-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮。

[1097] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为4-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮。

[1098] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为[1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[1099] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮。

[1100] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺。

[1101] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[1102] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯基]-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮。

[1103] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为4-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]甲基氨基]吡咯烷-2-酮;盐酸盐。

[1104] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为(4S)-4-[[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮。

[1105] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物为(4S)-4-[[2-氯-3-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮。

[1106] 在一个特定实施例中,本发明提供了如本文所述的根据式(I)化合物的药用盐。在另一特定实施例中,本发明提供了游离形式的如本文所述的根据式(I)的化合物(即,作为游离碱或游离酸)。

[1107] 在一些实施例中,式(I)化合物通过其中一个或多个原子被具有不同原子质量或质量数的原子代替而被同位素标记。此类同位素标记(即,放射性标记)的式(I)化合物被认为在本公开的范围。可以掺入式(I)化合物中的同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,诸如但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。某些同位素标记的式(I)化合物(例如,包含放射性同位素的那些)可用于药物和/或基体组织分布研究。放射性同位素氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)对此特别有用,因为它们容易掺入并且检测手段是现成的。例如,式(I)化合物可以富含1、2、5、10、25、50、75、90、95或99%的给定同位素。

[1108] 用较重同位素(诸如氘,即 ^2H)取代可提供由于更高的代谢稳定性带来的某些治疗优势,例如,体内半衰期增加或剂量要求减少。

[1109] 用正电子发射同位素(诸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N)取代可以用于检查底物受体占用的正电子发射断层扫描(PET)研究。同位素标记的式(I)化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于如以下所陈述的实例中所述的那些方法使用适当的同位素标记的试剂代替之前使用的非标记的试剂来制备。

[1110] 制造过程

[1111] 本发明的式(II)化合物的制备可按照顺序或并发合成路线进行。本发明的合成如下总体方案所示。执行反应和纯化所得产物所需的技能对于本领域的技术人员是已知的。除非指明是相反情况,否则以下方法说明中所用的取代基和指数具有本文所提供的含义。

[1112] 如果起始材料、中间体或式(II)化合物中的一者含有在一或多个反应步骤的反应条件下不稳定或具有反应性的一个或多个官能团,则可在施加本领域中众所周知的方法的关键步骤之前引入适当的保护基团(如T.W.Greene和P.G.M.Wutts的“Protective Groups in Organic Chemistry”第5版,2014,John Wiley&Sons,N.Y.中所述)。此类保护基团可在合成的后期使用文献中所述的标准方法去除。

[1113] 如果起始材料或中间体含有立体异构中心,则式(II)化合物可以非对映体或对映体的混合物的形式获得,它们可通过本领域中众所周知的方法(例如,手性HPLC、手性SFC或手性结晶)来分离。外消旋化合物可例如通过非对映体盐分离为相应的对应体,其通过用光学纯的酸进行结晶,或通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特定色谱法分离对映体。同样可分离含有立体异构中心的起始物质和中间体,以提供非对映异构体/对映异构体富集的起始物质和中间体。在式(II)化合物的合成中使用此类非对映异构体/对映异构体富集的起始材料和中间体通常将产生相应的式(II)的非对映异构体/对映异构体富集的化合物。

[1114] 本领域的技术人员将认识到,在式(II)化合物的合成中(如果不希望如此)将应用“正交保护基团策略”,其允许每次裂解多个保护基而不影响分子中的其他保护基团。正交保护的原理是本领域中众所周知的,并且也已经见诸文献报道(例如,Barany和R.B.Merrifield,J.Am.Chem.Soc.1977,99,7363;H.Waldmann等人,Angew.Chem.Int.Ed.Engl.1996,35,2056)。

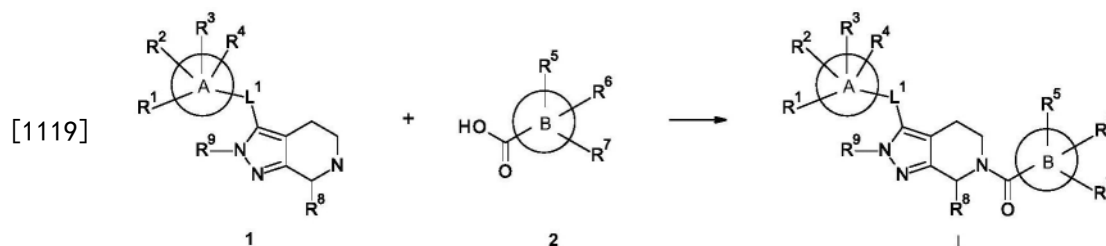
[1115] 本领域的技术人员将认识到,反应顺序可根据中间体的反应性和性质而变化。

[1116] 更详细地,式(II)化合物可以通过以下给出的方法、通过实例中给出的方法或通过类似方法来制造。各个反应步骤的适当反应条件是本领域技术人员已知的。同样,有关文

献中报道的影响所述反应的反应条件,参见例如:Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations,第2版,Richard C.Larock. John Wiley&Sons, New York, NY. 1999。在存在或不存在溶剂的情况下进行反应都很方便。对所用溶剂的性质没有特别的限制,只要它对反应或所涉及的试剂没有不利影响并且至少在一定程度上可以溶解试剂即可。所描述的反应可以在很宽的温度范围内发生,并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。可以方便地在 -78°C 至回流的温度范围内执行上述反应。反应所需的时间还可在很大范围内变化,这取决于许多因素,特别是反应温度和试剂的性质。但是,通常需要0.5小时至几天的时间以得到所述的中间体和化合物。反应顺序不限于方案中显示的顺序,但是,根据起始物质及其相应的反应性不同,可自由改变反应步骤的顺序。

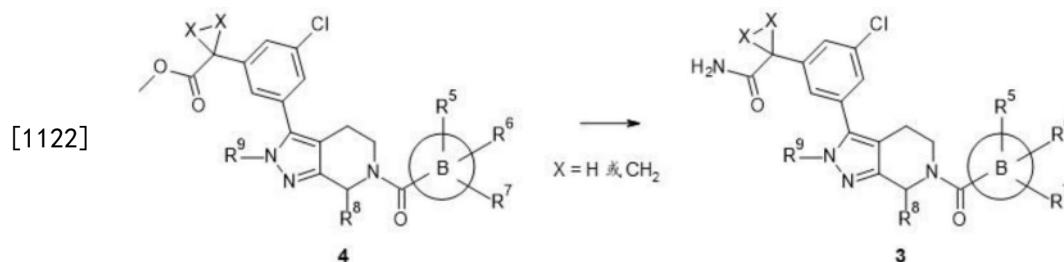
[1117] 如果起始原料或中间体无法商购获得,或者其合成未见诸文献报道,则可以采用类似于接近的类似物的现有制备方法或按照实验部分的概述进行制备。

[1118] 本发明的式(II)化合物,其中X为 NR^9 并且Y为C(下文中“式(I)”),可以通过使式1中间体与式2的羧酸在极性溶剂(如DMF或DMA)中,在碱(如DIPEA或TEA)和偶联剂(如HATU或HOBT)存在下搅拌反应来制备(方案1)。在一些情况下,可以用亚硫酰氯或草酰氯处理甲酸2以生成对应的酰氯。当在胺1存在下用碱例如TEA处理时,也会生成式I化合物。在一些情况下,当 R^1 被保护基团保护时(例如当 $\text{R}^1 = \text{NH}_2\text{SO}_2^-$)时,进行随后的脱保护步骤,也得到式I的化合物。



[1120] 方案1

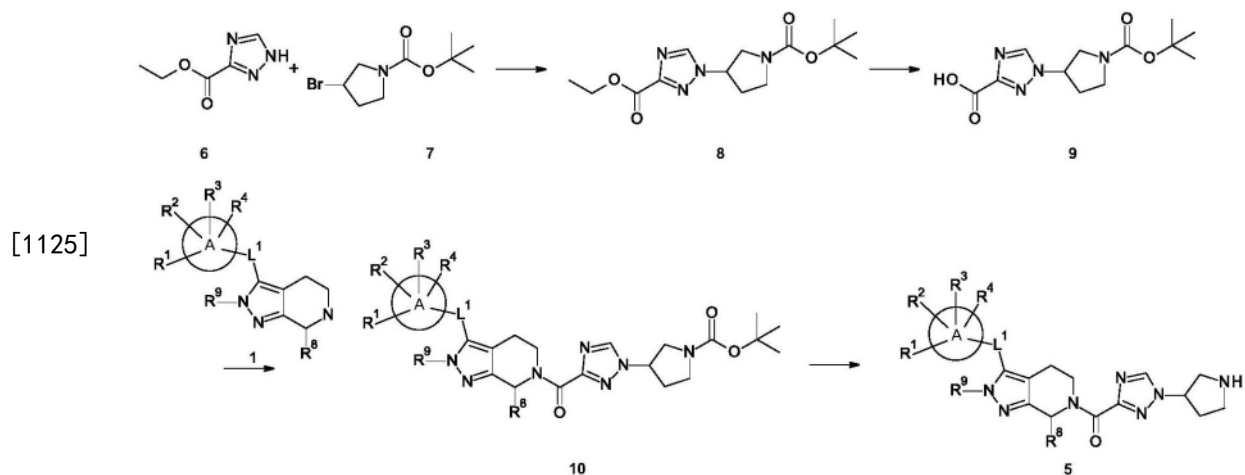
[1121] 或者,通式I的化合物,其中 L^1 为共价键,A为苯环, R^1 为氨基甲酰基- C_1 - C_6 -烷基(此处描述为化合物3),可以由酯4制备(方案2)。酯4可以用氨和偶联剂例如CDI处理。或者,可以首先将酯4皂化成对应的羧酸,然后用氨和合适的偶联剂处理,得到化合物3。



[1123] 方案2

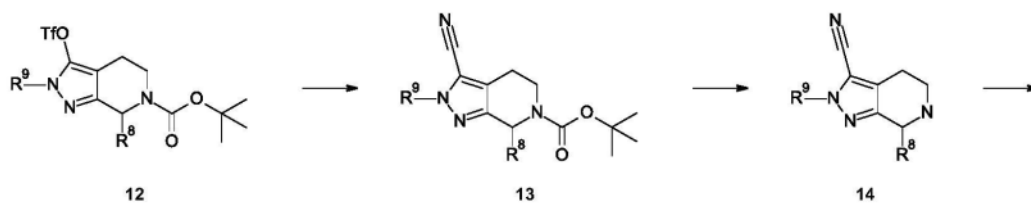
[1124] 或者,通式I的化合物,其中环B=1H-1,2,4-三唑-3-基, L^2 =共价键,且 R^{10} =吡咯烷基(此处描述为化合物5),可以如方案3中所示进行制备。在碱存在下,三唑6对溴化物7进行N-烷基化,得到中间体8(以及对应的区域异构体,此处未显示)。中间体9可以通过使用碱例如NaOH或LiOH,在极性溶剂例如THF、MeOH或水(或其混合物)中进行酯8的皂化而产生。中间体10可以使用合适的偶联试剂例如HATU或HOBT、碱(例如TEA或DIPEA),在极性质子溶剂

例如DMF或DMA中由酸9与胺1之间的酰胺偶联制备。中间体10在酸性条件(例如HCl或TFA)下,在溶剂(例如1,4-二噁烷或DCM)中进行N-Boc脱保护后,可以获得中间体5。

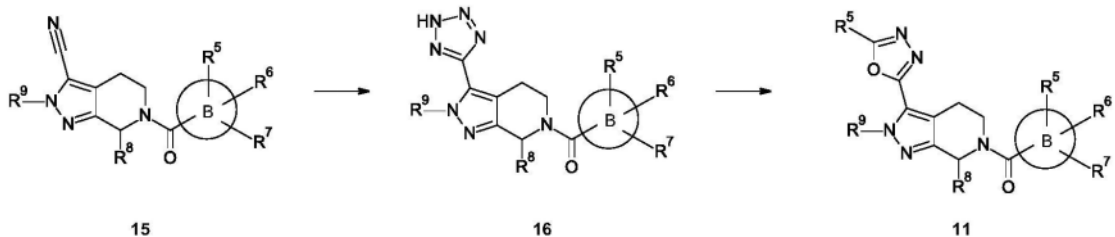


[1126] 方案3

[1127] 或者,通式I的化合物,其中 L^1 为共价键并且环A为1,3,4-噁二唑基(描述为化合物11),可以通过使用标准反应条件(如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、氰化锌、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)和DMF)对中间体12进行钨催化氰化(方案4)来制备。使用酸例如HCl、TFA或PTSA对所得中间体13进行N-Boc脱保护,得到对应的胺14(或其盐)。使用HATU或HOBT和TEA或DIPEA在DMF或DMA中将中间体14与式2的酸偶联,得到中间体15。中间体15与叠氮化钠进行[2+3]环加成得到中间体16。化合物11可以通过例如用酸酐处理中间体16来获得。

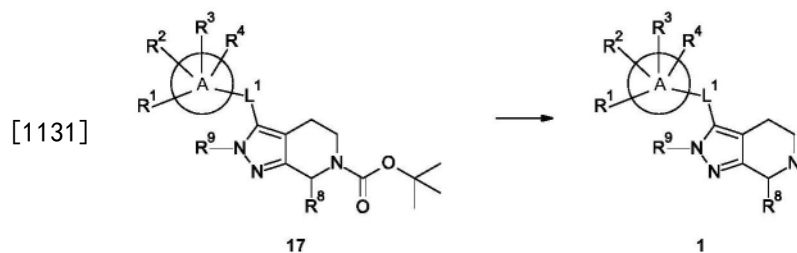


[1128]



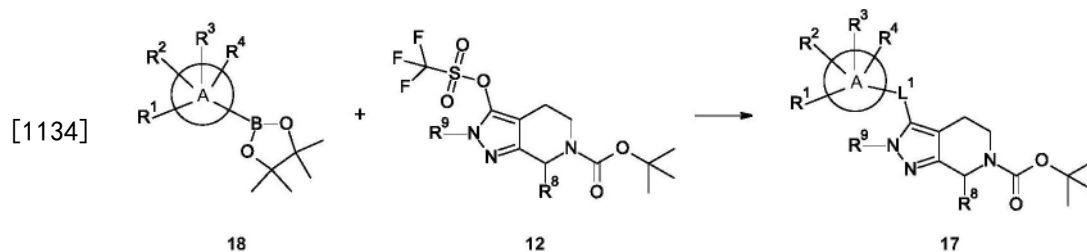
[1129] 方案4

[1130] 式1的结构单元可以由中间体17通过N-Boc脱保护,使用诸如HCl或TFA的酸在诸如1,4-二噁烷或DCM的溶剂中制备(方案5)。当环A=吡啶且 $R^1 = -OMe$ 时,中间体17可以在100℃用12N HCl处理,导致N-Boc保护基团脱保护并除去甲氧基上的甲基基团,得到中间体1与吡啶酮。在一些情况下,可能需要在 R^1 上引入保护基团。这可以在进行N-Boc脱保护步骤之前完成,脱保护同时发生/随后使用标准条件进行脱保护。方案5中描述的化学也可以应用于通式IIa和IIb的化合物。



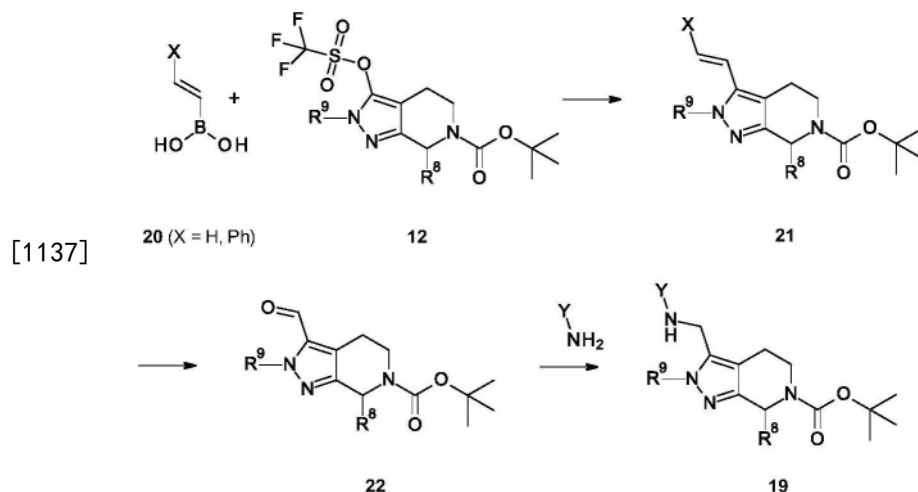
[1132] 方案5

[1133] 中间体17可以通过Pd催化的Suzuki-Miyaura交叉偶联(例如XPhos G3、 K_2CO_3 、1,4-二噁烷/水或Pd(PPh_3)₄、 Na_2CO_3 、THF/水),在频哪醇酯18(或对应的有机硼酸)和三氟甲磺酸酯12之间制备(方案6)。中间体12的制备已在别处描述(Patentnr.WO2020/065613A1, 2020)。有机硼酸可以商购获得或者可以由频哪醇酯18在用偏高碘酸钠和乙酸铵处理后制备。在一些情况下,硼酸酯可以安装在中间体12上,然后将其与(杂)芳基溴反应,也得到中间体17。在其他情况下,使用溴化物代替中间体12上的三氟甲磺酸酯来制备中间体17。



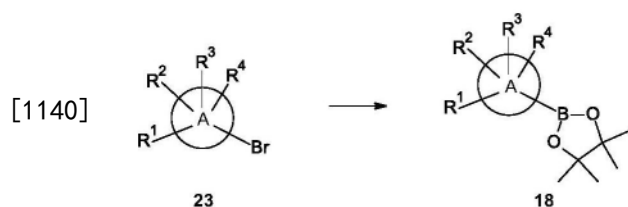
[1135] 方案6

[1136] 或者,中间体19,其中Y为-C₁-C₆-(卤代)-烷基或-C₃-C₁₀-(卤代)-环烷基,可以使用标准Suzuki-Miyaura交叉偶联条件(例如 Na_2CO_3 、Pd(PPh_3)₄、DMF)由有机硼酸20和三氟甲磺酸酯12制备,得到烯烃21(方案7)。使用OsO₄和NaOI₄在1,4-二噁烷/水中氧化裂解烯烃21,得到醛22。在中间体22和伯胺之间的还原胺化(例如,使用氰基硼氢化钠的DCM溶液)得到中间体19。在一些情况下,使用溴化物代替中间体12上的三氟甲磺酸酯来制备中间体21。



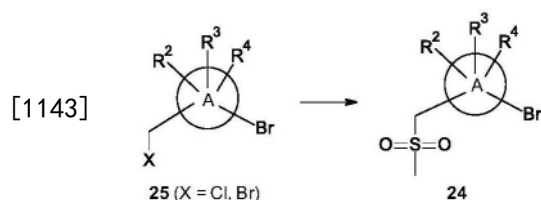
[1138] 方案7

[1139] 通式18的结构单元可以由对应的溴化物23通过Miyaura硼化反应制备(例如KOAc、双(频那醇)二硼、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)、1,4-二噁烷)(方案8)。



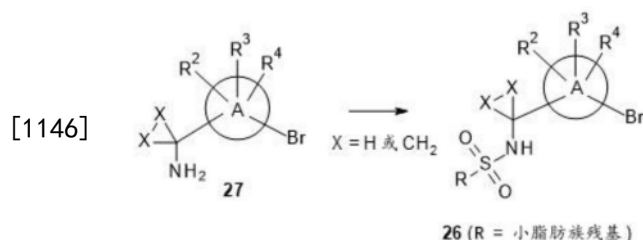
[1141] 方案8

[1142] 中间体24可以使用DMF中的甲烷亚磺酸钠由(杂)芳基溴化物或氯化物25制备(方案9)。



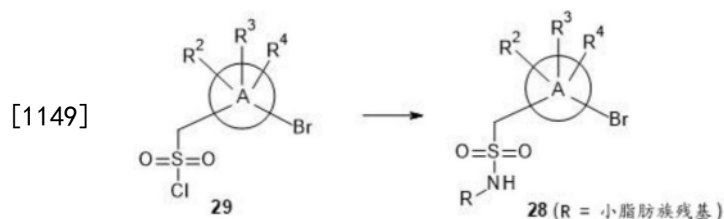
[1144] 方案9

[1145] 中间体26可以由苄胺27在用TEA和合适的磺酰氯处理后制备(方案10)。



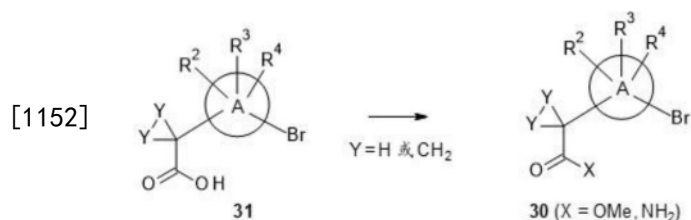
[1147] 方案10

[1148] 中间体28可以由对应的磺酰氯29在用合适的胺处理后获得(方案11)。



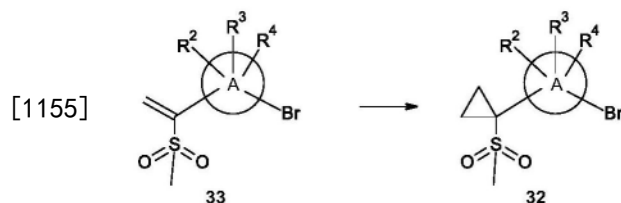
[1150] 方案11

[1151] 或者,可以使用亚硫酸氯在MeOH (X=OMe) 或氨 (X=NH₂) 中从羧酸31制备中间体30(方案12)。



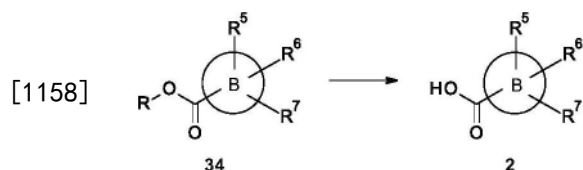
[1153] 方案12

[1154] 中间体32可以由中间体33使用铯盐如甲基(二苯基)铯;四氟硼酸盐和双(三甲基甲硅烷基)叠氮化钠来制备(方案13)。其中,中间体33可以使用标准反应条件通过卤化物和硼酸酯或有机硼酸之间的Suzuki-Miyaura交叉偶联来制备。



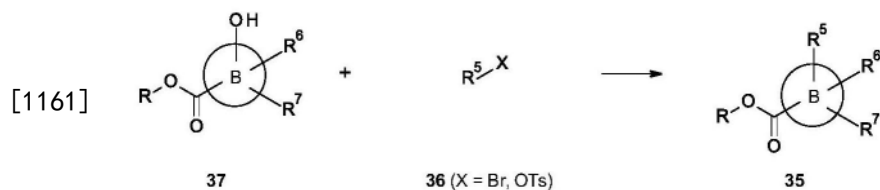
[1156] 方案13

[1157] 中间体2可以通过中间体34 (其中R=Me或Et) 的皂化来制备,使用NaOH或LiOH在THF/MeOH/水或三种溶剂中的一种或多种的任意组合中(方案14)。有时,当R⁵含有甲氧基吡啶时,可以在高温下使用浓HCl同时将甲氧基吡啶和甲酯或乙酯脱保护,一步得到对应的含吡啶的羧酸2。在一些情况下,该顺序依序发生(脱保护后皂化,或反之亦然)。类似地,对于带有保护基团(例如三苯甲基)的中间体34,在皂化过程中发生脱保护。



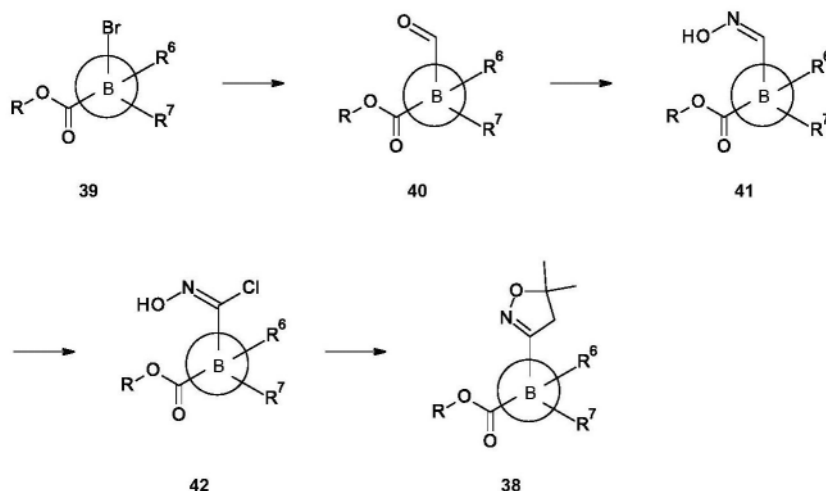
[1159] 方案14

[1160] 中间体35,其中R=C₁-C₆-烷基(例如Me、Et),环B为苯基或吡啶基,且R⁵定义为L²=OCH₂,并且环C为环状氨基甲酸酯、内酰胺或卤代环烷基,可通过苯酚37与中间体36,使用碱例如碳酸铯、碳酸钾、或TEA,在DMF或DMSO中(方案15)。



[1162] 方案15

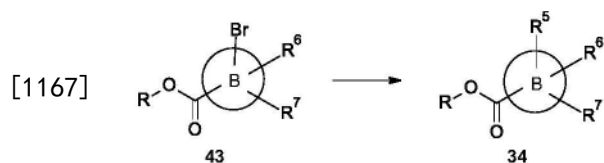
[1163] 中间体38可以从溴化物39开始制备(方案16)。溴化物39可以用n-BuLi和DMF处理,得到醛40。醛40可以用盐酸羟胺和乙酸钠处理,得到中间体41。中间体41氯化(使用NCS)得到中间体42。使用2-甲基丙烯和TEA进行环加成得到中间体38。



[1165] 方案16

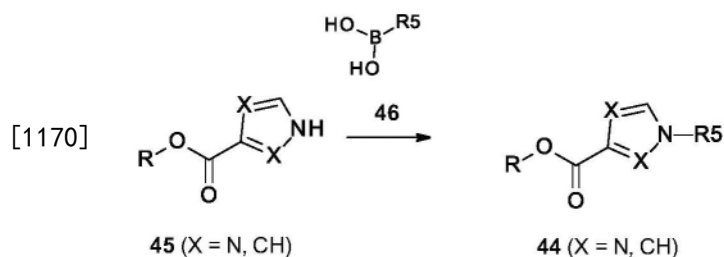
[1166] 中间体34,其中R=Me、Et,环B为苯基或吡啶基,R⁵定义为L²为共价键,并且C为杂环

胺,例如氮杂环丁烷、哌啶、哌嗪、2-硫杂-6-氮杂螺环[3.3]庚烷、或1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷,可以由对应的溴化物43制备(方案17)。这些仲胺的引入可以通过标准Buchwald-Hartwig交叉偶联,使用胺作为游离碱或作为盐(例如HCl)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、碱例如碳酸铯、配体例如黄磷,在溶剂例如1,4-二噁烷中。在一些情况下,当带有额外受保护官能团的胺用于Buchwald-Hartwig偶联时,交叉偶联后需要额外的脱保护步骤,此处未描述。或者,当中间体34,其中 $\text{R}=\text{Me}$ 或 Et ,环B为(杂芳基)环如苯基或吡啶基时, R^5 定义为 L^2 =共价键并且环C为吡啶基、吡嗪、嘧啶、1,2-二氢吡啶、苯基、吡咯基、吡唑基、三唑-1-基、1H-三唑-4-基和1H-1,2,4-三唑-3-基,与中间体43反应得到对应的联(杂)芳基34(方案17)。中间体34可以通过标准Suzuki-Miyaura交叉偶联使用溴化物43和硼酸酯或酸来制备,例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、碳酸钠。在一些情况下,溴化物也可以转化为对应的硼酸酯或硼酸。在环C为1H-1,2,4-三唑-3-基的情况下,交叉偶联后需要脱保护步骤。



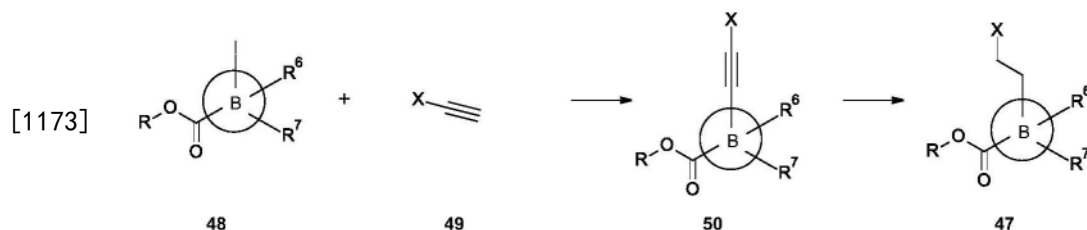
[1168] 方案17

[1169] 中间体44,其中 $\text{R}=\text{Me}$ 、 Et ,环B为2H-三唑-4-基、咪唑基、1H-1,2,4-三唑-3-基,且 R^5 定义为 L^2 =共价键,并且环C为1,2-二氢吡啶,且 R^{10} 为氧代,可以通过中间体之间的Chan-Lam偶联来制备45和有机硼酸46,使用标准条件(例如 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、吡啶、在DCM中)(方案18)。



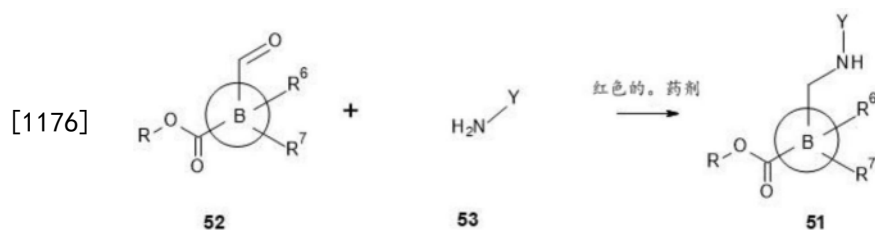
[1171] 方案18

[1172] 中间体47,其中 $\text{R}=\text{Me}$ 或 Et ,并且X为(杂)环或(杂)芳香族化合物,可以通过碘化物48与炔49之间的Sonogashira交叉偶联来制备,使用标准反应条件,例如 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 CuI 和TEA在ACN中,得到中间体50,然后进行氢化(方案19)。



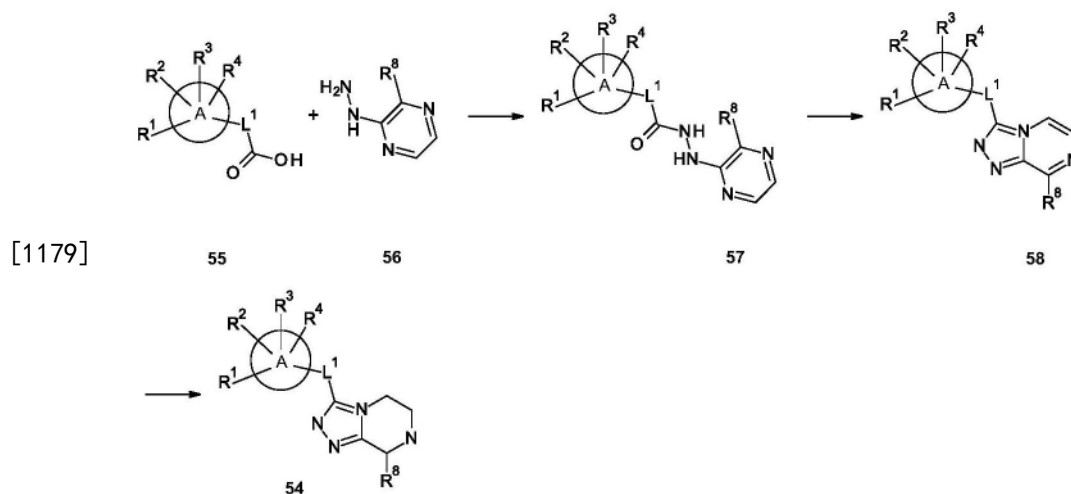
[1174] 方案19

[1175] 中间体51,其中Y=咪唑烷、噁唑烷、吡咯烷基,可以在还原剂如钠的存在下由醛52和胺53在二氯甲烷中制备氰基硼氢化物(方案20)。



[1177] 方案20

[1178] 中间体54,其中 L^1 =共价键,可以从羧酸55和胍56在碱(如三甲胺或DIPEA)和偶联剂(例如HATU、HOBT)存在下在二氯甲烷中制备,得到中间体57(方案21)。用酸(例如乙酸)处理中间体57并加热得到中间体58。中间体54可以由结构单元58使用非均相催化剂(例如Pt/C)在极性溶剂(例如MeOH)中在氢化反应中获得。



[1180] 方案21

[1181] 通式(II)的化合物,其中X为 CR^9 、Y为N(下文中“式(IIa)”)或X和Y两者均为N(下文中“式(IIb)”),可以是类似于上面方案1至20中概述的用于制造式(I)化合物的程序来制备。例如,可以用溴化物代替中间体12中的三氟甲磺酸酯,以制备通式IIb的化合物。

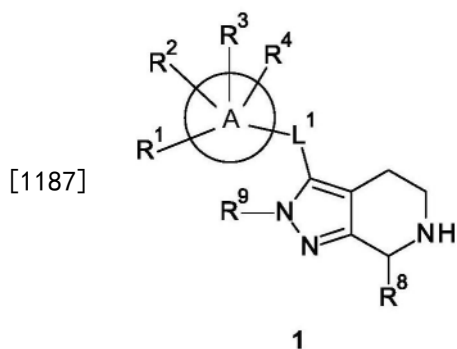
[1182] 在一些情况下,可将式I化合物进一步官能化以得到其他式I化合物。例如,携带(杂)芳基溴化物或碘化物的式I化合物可用其他基团(例如,小胺、小烷基)使用金属催化的交叉偶联条件(诸如Buchwald或Suzuki反应)进一步官能化。

[1183] 在一些情况下,式I化合物或带有酯的结构单元可以进一步官能化成对应的酰胺或羧酸。类似地,可以使用标准官能团互变技术从市售片段生成结构单元(例如,使用金属催化的交叉偶联条件(例如Buchwald或Suzuki反应)将卤化物转化为其他基团(例如小胺、小烷基)、将硼酸酯转化为有机硼酸、将溴化物转化为硼酸酯、通过 S_N2 反应或还原胺化对羟基或胺基进行烷基化、使用活化的羰基衍生物进行酰化,或使用文献技术安装 $-SO_2Me$ 基团)。此类技术也可用于在上述合成顺序反应之前、之后或中间精心制成片段。

[1184] 在一些情况下,交叉偶联反应(例如铃木交叉偶联)中被描述为亲电试剂或亲核试剂的构件、也可以被修饰以充当亲核试剂或亲电试剂。

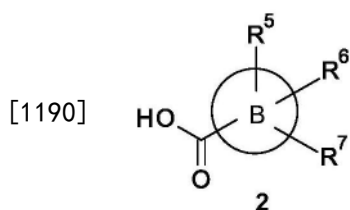
[1185] 在一个方面,本发明提供了一种制造本文所述的式(I)化合物或其药用盐的方法,该方法包括:

[1186] (a) 使胺1



[1188] 其中变量如本文所描述；

[1189] 与羧酸2



[1191] 其中变量如本文所描述；

[1192] 在溶剂中并在碱和偶联剂的存在下反应以形成所述式 (I) 化合物；以及任选地

[1193] (b) 使所述式 (I) 化合物与酸接触以形成其药用盐。

[1194] 在一个实施例中,在所述方法中使用的碱选自DIPEA和TEA。

[1195] 在一个实施例中,在所述方法中使用的溶剂选自DMF、DMA和CH₃CN。

[1196] 在一个实施例中,在所述方法中使用的偶联剂选自HATU和HOBT。

[1197] 在一个方面,本发明提供了一种如本文所述的式 (II) 化合物或其药用盐,该化合物根据本文所述的方法中的任一项进行制造。

[1198] MAGL抑制活性

[1199] 本发明的化合物为MAGL抑制剂。因此,在一个方面,本发明提供了如本文所述的式 (II) 化合物用于抑制哺乳动物的MAGL的用途。

[1200] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式 (II) 化合物用于抑制哺乳动物的MAGL的方法。

[1201] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式 (II) 化合物在制备用于抑制哺乳动物的MAGL药物中的用途。

[1202] 在另一方面,本发明提供了抑制哺乳动物的MAGL的方法,所述方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的式 (II) 化合物。

[1203] 通过在天然底物2-花生四烯酰甘油 (2-AG) 水解得到花生四烯酸后测定酶促活性,分析式 (II) 化合物对MAGL的抑制活性,随后可进行质谱分析。该测定在后文缩写为“2-AG测定”。

[1204] 通过在天然底物2-花生四烯酰甘油 (2-AG) 水解得到花生四烯酸后测定酶促活性,分析式 (II) 化合物对MAGL的抑制活性,随后可进行质谱分析。该测定在后文缩写为“2-AG测定”。2-AG测定在384孔聚丙烯测定板中进行。在聚丙烯板中,利用3倍稀释步骤在100% DMSO中制备化合物稀释液,以使测定的最终浓度范围为12.5μM至0.8pM。将化合物稀释液加入含有MAGL蛋白质的测定缓冲液 (50mM TRIS、1mM EDTA、0.01% (v/v) Tween-20、2.5% (v/

v) DMSO) 中。振摇后, 将板在RT下孵育15分钟。加入2-花生四烯酰甘油的测定缓冲液溶液, 以开始反应。该测定中的最终浓度为50pM MAGL蛋白质和8 μ M 2-花生四烯酰甘油。振摇并且在室温孵育30分钟后, 加入两倍测定体积的含有4 μ M d8-花生四烯酸的乙腈淬灭反应。利用在线SPE系统 (Agilent Rapidfire) 与三重四极杆质谱仪联用系统追踪所形成的花生四烯酸的含量。在乙腈/水液体位置中, 使用C18 SPE小柱 (Agilent G9205A)。质谱仪在负电喷雾模式下操作, 花生四烯酸的质量离子对为303.1 $\rightarrow$ 259.1, d8-花生四烯酸的质量离子对为311.1 $\rightarrow$ 267.0。基于[花生四烯酸/d8-花生四烯酸]的强度比计算化合物的活性。

[1205] 表1

[1206]

实例	IC ₅₀ MAGL [μ M]
1	0.014
2	1.650
3	0.063
4	0.027
5	0.059
6	0.084
7	0.017
8	0.183
9	0.311
10	4.871
11	0.464
12	0.390
13	0.622
14	0.041
15	0.152

实例	IC ₅₀ MAGL [μ M]
16	0.101
17	0.188
18	3.085
19	0.041
20	0.027
21	1.427
22	0.076
23	0.027
24	1.234
25	0.892
26	0.084
27	0.088
28	0.385
29	0.001
30	0.388

实例	IC ₅₀ MAGL [μ M]
31	0.003
32	0.232
33	0.163
34	0.149
35	0.104
36	0.017
37	0.005
38	0.0005
39	0.169
40	0.293
41	0.053
42	0.026
43	1.336
44	0.261
45	0.099

[1207]

实例	IC ₅₀ MAGL [μM]
46	0.258
47	0.127
48	1.676
49	0.001
50	0.005
51	0.187
52	1.998
53	0.003
54	0.714
55	0.007
56	0.012
57	0.115
58	0.304
59	1.071
60	0.138
61	0.077
62	0.326
63	0.552
64	0.013
65	2.828
66	3.241
67	4.217
68	4.290
69	0.003

实例	IC ₅₀ MAGL [μM]
70	0.042
71	2.156
72	0.062
73	0.145
74	0.293
75	1.237
76	1.424
77	1.459
78	0.275
79	1.243
80	0.23989
81	0.02103
82	0.09864
83	4.45497
84	0.00618
85	0.01381
86	1.00500
87	0.00815
88	0.00177
89	0.02680
90	0.02461
91	1.72790
92	0.00435
93	0.73438

实例	IC ₅₀ MAGL [μM]
94	0.47185
95	0.01686
96	1.25560
97	0.00844
98	0.00597
99	0.76654
100	0.03190
101	3.01559
102	0.00153
103	0.43955
104	0.04242
105	0.00101
106	0.01238
107	0.00061
108	0.29428
109	0.37064
110	0.00209
111	0.05163
112	1.65766
113	0.00248
114	0.92907
115	0.00488
116	2.37954
117	0.12743

[1208] 在一个方面,本发明提供了如本文所述的式(II)化合物及其药用盐或酯,其中所述式(II)化合物及其药用盐或酯具有低于25μM、优选低于10μM、更优选地低于5μM的MAGL抑制IC₅₀,该IC₅₀值在本文所述的MAGL测定中测得。

[1209] 在一个实施例中,如本文所述的式(II)化合物及其药用盐或酯的IC₅₀(MAGL抑制)值介于0.000001μM与25μM之间,特定化合物具有介于0.000005μM与10μM之间的IC₅₀值,更特定的化合物具有介于0.00005μM与5μM之间的IC₅₀值,该IC₅₀值在本文所述的MAGL测定中测得。

[1210] P_{app}(被动渗透率测量)作为单向P-gp屏幕的一部分获得

[1211] 实验说明

[1212] 一般测定使用过表达人或小鼠P-gp的转染LLC-PK1细胞(猪肾上皮细胞),在96孔半透滤膜板上培养,其中它们形成具有紧密连接的极化单层,并充当顶侧室和基底区室之间的屏障。

[1213] P-gp在单层的顶面膜中表达。

[1214] 分别通过添加细胞不可渗透标记物荧光黄和参考P-gp底物艾多沙班,来确认细胞单层的紧密性和P-gp的功能活性。

[1215] 该测定在Tecan液体处理机器人上完全自动化。

[1216] 数据分析和解释

[1217] 对于底物测试,该测定通过在不存在和存在以下物质的情况下向细胞单层的顶端(即供体室)侧给药来确定测试化合物的单向渗透性(P_{app} A>B方程1),在特异性P-gp抑制剂zosuquidar存在和不存在下,并在37°C孵育3小时,测量化合物进入基底外侧(即接收器)区室的运动。P-gp的效果通过表达顶端流出率(AP-ER,公式2)来测量。平均渗透率(P_{app})在没有P-gp的情况下通过zosuquidar条件确定。然后使用AP-ER和平均 P_{app} 对化合物的外排程度和渗透性特性进行分类(表2)。

$$[1218] \quad P_{app} = \frac{1}{A * C_0} * \frac{dQ}{dt}$$

[1219] 反应式1。 P_{app} 、A、C₀和dQ/dt分别代表表观渗透率、过滤器表面积、初始浓度和每个时间段的输送量。 P_{app} 值是根据单个时间点计算的。

$$[1220] \quad AP - ER = \frac{P_{app, inh} (A > B)}{P_{app} (A > B)}$$

[1221] 反应式2。计算顶端流出率(AP-ER)。 $P_{app, inh}$ (A>B)是存在抑制剂时从顶端到基底外侧方向的渗透性值,并且 P_{app} (A>B)是不存在抑制剂时从顶端到基底外侧方向的渗透性值。

[1222] 使用本发明的化合物

[1223] 在一个方面,本发明提供如本文所述的式(II)化合物或其药用盐,其用作治疗活性物质。

[1224] 在一个实施例中,本发明的化合物主要具有“外周”活性,即它们不穿透血脑屏障,或仅有限程度地穿透。外周活性的特征在于低 P_{app} 值,如本文所述的 P_{app} 测定中所测量的。

[1225] 在另一方面,本发明提供了治疗或预防哺乳动物中与MAGL相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的如本文所述式(II)化合物或其药用盐。

[1226] 在一个实施例中,所述与MAGL相关的疾病或病症选自神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和炎症性肠病。

[1227] 在一个实施例中,所述与MAGL相关的疾病或病症选自神经炎症和神经退行性疾病。

[1228] 在一个实施例中,所述与MAGL相关的疾病或病症为神经退行性疾病。

[1229] 在一个实施例中,所述与MAGL相关的疾病或病症为癌症。

[1230] 在一个特别优选的实施例中,所述与MAGL相关的疾病或病症是炎症性肠病,例如

溃疡性结肠炎或克罗恩病。

[1231] 在一个特别优选的实施例中,所述与MAGL相关的疾病或病症为溃疡性结肠炎。

[1232] 在一个特别优选的实施例中,所述与MAGL相关的疾病或病症为克罗恩病。

[1233] 在一个实施例中,所述与MAGL相关的疾病或病症为肠易激综合征。

[1234] 临床缓解期IBD患者中与MAGL相关的细胞系统持续失调被认为会导致肠易激综合征(IBS)样症状,例如腹痛和腹泻。因此,在一个特别优选的实施例中,本发明提供了治疗或预防临床缓解的IBD患者的IBS样症状(例如腹痛和腹泻)的方法。

[1235] 在一个实施例中,所述与MAGL相关的疾病或病症为疼痛,特别是内脏痛。

[1236] 在一个实施例中,所述与MAGL相关的疾病或病症选自多发性硬化症、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛。

[1237] 在一个实施例中,所述与MAGL相关的疾病或病症选自多发性硬化症、阿尔茨海默病和帕金森病。

[1238] 在一个实施例中,所述与MAGL相关的疾病或病症选自炎症性肠病、炎症性肠病症状、肠道能动性、内脏痛、纤维肌痛、子宫内膜异位、COPD和哮喘。

[1239] 在一个方面,本发明提供了式(II)化合物或其药用盐,其用于上述的方法。

[1240] 在一个方面,本发明提供了式(II)化合物或其药用盐在上述的方法中的用途。

[1241] 在一个方面,本发明提供了式(II)化合物或其药用盐用于制造药物的用途,该药物用于本文所述与MAGL相关的疾病或病症的治疗或预防。

[1242] 药物组合物和施用

[1243] 在一个方面,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的式(II)化合物和治疗惰性载体。

[1244] 在一个实施例中,提供了一种根据实例118或119所述的药物组合物。

[1245] 式(II)化合物及其药用盐和酯可用作药物(例如,呈药物制剂的形式)。药物制剂可以内部施用,诸如口服(例如,以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、溶液、乳液或混悬剂的形式)、鼻内(例如,以鼻腔喷雾剂的形式)或直肠内(例如,以栓剂的形式)。但是,也可通过肠胃外诸如肌内或静脉内(例如以注射液的形式)给药。

[1246] 式(II)化合物及其药用盐和酯可与药学上惰性、无机或有机助剂一起加工制成片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊。例如,可使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物(滑石粉、硬脂酸或其盐等)作为片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的此类助剂。

[1247] 用于软明胶胶囊的合适的助剂例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[1248] 用于制备溶液和糖浆的合适的助剂例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[1249] 用于注射液的合适的助剂例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[1250] 用于栓剂的合适的助剂例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[1251] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增粘物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香料、用于改变渗透压的盐、缓冲剂掩模剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他有治疗价值的物质。

[1252] 剂量可以在宽范围内变化,当然将适合每种特定情况下的各种要求。一般而言,口服给药的日剂量每kg体重约0.1mg至20mg、优选每kg体重约0.5mg至4mg(例如每人约300mg)应当是合适的,其优选地分为1-3个单独的剂量(可由例如相同的量组成)。但是,显而易见的是,当显示为标明时,可超过本文中给出的上限。

[1253] 实例

[1254] 通过参考以下实例将更全面地理解本发明。然而,权利要求不应被解释为限于实例的范围。

[1255] 在作为对映体的混合物获得制备实例的情况下,可以通过本文所述的方法或通过本领域技术人员已知的方法(诸如手性色谱(例如,手性SFC)或结晶)分离纯对映体。通过配体与复合物在蛋白质中的共晶结构确定实例1、实例3、实例4、实例16和实例64的实例的绝对立体化学。以此类推,根据生物活性将绝对立体化学分配给其余的实例,但未经实验验证。当分离非对映体混合物时,任意指定绝对立体化学,并将非对映体命名为A、B、C、或D。

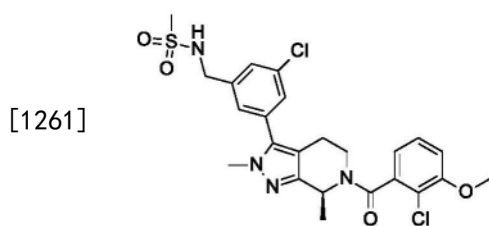
[1256] 如果没有另行说明,则在氩气氛下制备所有反应实例和中间体。

[1257] 缩写

[1258] ACN=乙腈、Ar=氩气、Boc=叔丁氧基羰基、CAS RN=化学文摘登记号、CDI=N,N'-羰基二咪唑、CHCl₃=氯仿、Cu(OAc)₂=乙酸铜、CuI=碘化铜、DCM=二氯甲烷(CH₂Cl₂)、DMA=N,N-二甲基乙酰胺、DME=二甲氧基乙烷、DMF=N,N-二甲基甲酰胺、DMSO=二甲亚砜、DIPEA=N,N-二异丙基乙胺、EI=电子电离、ESI=电喷雾电离、EtOAc=乙酸乙酯、EtOH=乙醇、FC=快速色谱法、g=克、GC=气体色谱法、h=小时、HATU=1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐、HCl=氯化氢、HOBt=1-羟基-1H-苯并三唑;HPLC=高效液相色谱法、H₃PO₄=磷酸、IPA=异丙醇、K₂CO₃=钾碳酸盐、KOAc=醋酸钾、LiOH=氢氧化锂、M=摩尔、MeOH=甲醇、mg=毫克、MgSO₄=硫酸镁、min=分钟、mL=毫升、μL=微升、mm Hg=毫米汞柱、MS=质谱法或分子筛、MTBE=甲基叔丁基醚、N=正态浓度、NaOH=氢氧化钠、n-BuLi=正丁基锂、NaHSO₄=硫酸氢钠、Na₂SO₄=硫酸钠、NBS=N-溴丁二酰亚胺、NCS=N-氯代琥珀酰亚胺、TEA=三乙胺、THF=四氢呋喃、NH₄Cl=氯化铵、PE=石油醚、Pd₂(dba)₃=三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、PTSA=对甲苯磺酸、R=任意基团、RP=反相、SFC=超临界流体色谱、SiO₂=二氧化硅、tBu=叔丁基、TEA=三甲胺、TFA=三氟乙酸、THF=四氢呋喃、Xantphos=4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨、XPhos G3=(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)。

[1259] 实例1

[1260] N-[[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]甲基]甲磺酰胺



[1262] 将N-[[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]甲基]甲磺酰胺;盐酸盐(320.0mg,0.789mmol)在无水DMF(5.0mL)中的溶液,用HATU(390.2mg,

1.03mmol)、TEA(495 μ L,3.55mmol)和2-氯-3-甲氧基苯甲酸(CAS RN 33234-36-5;147.3mg,0.789mmol),在25℃,氩气下处理。将混合物在此温度搅拌12小时,然后用水稀释。将水相用Et₂O(3x)萃取,并且将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。通过RP-HPLC纯化得到65mg外消旋体。通过手性色谱法纯化,得到标题化合物(20.9mg,产率4.9%),其为黄色油状物。MS(ESI):m/z=537.0[M+H]⁺。

[1263] 步骤a):N-[[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)苯基]甲基]甲磺酰胺

[1264] 将N-[(3-溴-5-氯-苯基)甲基]甲磺酰胺(A.1)(3.6g,12.06mmol)在1,4-二噁烷(140mL)中的溶液,用KOAc(3.55g,36.17mmol)、双(频哪醇)二硼(3.21g,12.66mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.88g,1.21mmol),在25℃、Ar下处理。将混合物加热至110℃并且在此温度搅拌24小时,然后过滤。将滤液蒸发,并用水和EtOAc稀释。将有机层用盐水和水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发,以得到棕色固体状标题化合物(3.0g,61.2%)。MS(ESI):m/z=345.0[M+H]⁺。

[1265] 步骤b):3-[3-氯-5-(甲磺酰氨基甲基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1266] 将2,7-二甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1,2020)(1.50g,3.76mmol)在5:11,4-二噁烷/水(18mL)中的溶液,用N-[[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)苯基]甲基]甲磺酰胺(1.36g,3.94mmol)、K₂CO₃(1.04g,7.51mmol)和Xphos G3(0.32g,0.376mmol),在25℃、Ar下处理。将混合物加热至110℃并且在此温度搅拌24小时,然后冷却至23℃、过滤、并蒸发。将残余物溶解在水和EtOAc中,并用EtOAc(3x)萃取水相。合并的有机层经Na₂SO₄,过滤并且蒸发。通过FC进行纯化,得到黄色冻干固体状的标题化合物(220mg,7.5%)。MS(ESI):m/z 469.0[M+H]⁺。

[1267] 步骤c):N-[[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]甲基]甲磺酰胺;盐酸盐

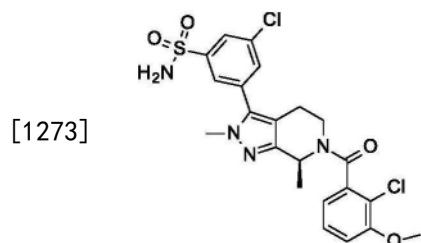
[1268] 将3-[3-氯-5-(甲磺酰氨基甲基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯溶液(500.0mg,0.693mmol)在MeOH(2.0mL)中的溶液,用HCl(4M在1,4-二噁烷溶液中;693 μ L,2.77mmol)在25℃处理。将混合物加热至50℃,并在此温度搅拌24小时,然后蒸发,得到深棕色油状标题化合物(320.0mg,30.4%)。MS(ESI):m/z=369.0[M+H]⁺。

[1269] 与实例1类似,使用相应的构建块A.1或A.2和2-氯-3-甲氧基苯甲酸(CAS RN 33234-36-5)生成了下表中的实例。

实例	结构	系统名	结构单元	MS, ESI: m/z
2		<i>N</i> -[[3-氯-5-[(7 <i>R</i>)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>c</i>]吡啶-3-基]苯基]甲基]甲磺酰胺	A.1 和 CAS RN 33234- 36-5	537.0 [M+H] ⁺
3		1-[[3-氯-5-[(7 <i>S</i>)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4 <i>H</i> -吡唑并[3,4- <i>c</i>]吡啶-3-基]苯基]- <i>N</i> -甲基-甲磺酰胺	A.2 和 CAS RN 33234- 36-5	537.0 [M+H] ⁺

[1271] 实例4

[1272] 3-氯-5-[(7*S*)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基]苯磺酰胺



[1274] 将N'-[3-氯-5-[6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-3-基]苯基]磺酰基-N,N-二甲基甲脒(260.0mg, 0.460mmol)在MeOH(3mL)中的溶液,用12N HCl(0.38mL, 4.61mmol)在23℃处理。将混合物加热至60℃,并在此温度搅拌10小时,然后浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化,得到白色固体状外消旋体(134.8mg, 产率56.88%)。通过手性色谱法纯化,得到黄色固体状标题化合物(55.2mg, 产率40.95%)。MS (ESI): m/z=511.0 [M+H]⁺。

[1275] 步骤a): 3-(3-氯-5-氨磺酰基-苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-6-甲酸叔丁基酯

[1276] 将2,7-二甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-5,7-二氢-4*H*-吡唑并[3,4-*c*]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1, 2020)(845.0mg, 1.59mmol)在无水DMF中的溶液,用3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)苯磺酰胺(EN300-12593930; 655.16mg, 2.06mmol)和碳酸钠(336.37mg, 3.17mmol),在25℃、Ar下处理。将溶液用Ar鼓泡10分钟,然后用四(三苯基膦)钯(0)(91.68mg, 0.080mmol)处理。将所得混合物在100℃搅拌

16小时,冷却至25℃并用水(50mL)稀释。将水相用EtOAc(2x)萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。通过FC(SiO₂;己烷/EtOAc)纯化,得到粗制白色固体状标题化合物(350mg,产率50.02%)。MS(ESI):m/z=385.0[M-Bu+H]⁺。

[1277] 步骤b):3-[3-氯-5-[(E)-二甲基氨基亚甲基氨基]磺酰基-苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1278] 将3-(3-氯-5-氨磺酰基-苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(30.0mg,0.070mmol)在1,1-二甲氧基-N,N-二甲基-甲胺(0.18mL,1.36mmol)中的溶液于20℃搅拌5小时,然后蒸发,得到无色泡沫状标题化合物(30mg,产率88.9%)。MS(ESI):m/z=440.0[M-Bu+H]⁺。

[1279] 步骤c):N'-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎧-3-基)苯基]磺酰基-N,N-二甲基甲脒;2,2,2-三氟乙酸酯

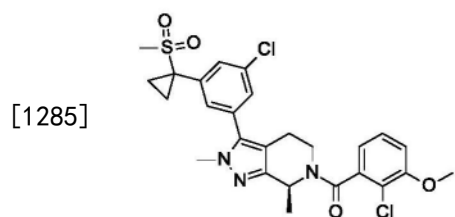
[1280] 将3-[3-氯-5-[(E)-二甲基氨基亚甲基氨基]磺酰基-苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(30.0mg,0.060mmol)在DCM(1mL)中的溶液,用TFA(0.05mL,0.600mmol)在20℃处理。将混合物在此温度搅拌10小时,然后蒸发,得到浅黄色油状标题化合物(B.1;28mg,产率81.89%)。MS(ESI):m/z=396.0/398.2[M+H]⁺。

[1281] 步骤d):N'-[3-氯-5-[6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]磺酰基-N,N-二甲基甲脒

[1282] 将2-氯-3-甲氧基苯甲酸(CAS RN 33234-36-5;93.31mg,0.500mmol)在ACN(5mL)中的溶液,用HATU(209.16mg,0.550mmol)和TEA(0.35mL,2.5mmol)在20℃处理。将混合物在此温度搅拌10分钟,然后用N'-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎧-3-基)苯基]磺酰基-N,N-二甲基甲脒;2,2,2-三氟乙酸酯(255.0mg,0.500mmol)处理,并在20℃搅拌10小时。蒸发混合物,并将残余物溶解在EtOAc中。将溶液用水稀释,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发,以得到浅黄色泡沫状标题化合物(260mg,产率79.4%)。MS(ESI):m/z=564.2/566.2/568.0[M+H]⁺。

[1283] 实例5

[1284] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮



[1286] 将3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶;盐酸盐(115.82mg,0.280mmol)在DMF(5mL)中的溶液,用2-氯-3-甲氧基苯甲酸(CAS RN 33234-36-5;51.91mg,0.280mmol)、HATU(137.5mg,0.360mmol)和DIPEA(0.12mL,0.830mmol),在25℃,Ar下处理。将混合物在此温度搅拌18小时,然后倒入水中。将水相用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。通过RP-HPLC和手性色谱法纯化,得到白色固体状标题化合物(41.9mg,产率27.46%)。MS(ESI):m/z=563.2[M+H]⁺。

[1287] 步骤a): 2-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[1288] 将1-溴-3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯(A.3; 2.0g, 6.50mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的溶液,用双(频哪醇)二硼(1804.42mg, 7.11mmol)、乙酸钾(1.21mL, 19.38mmol)、和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(527.11mg, 0.650mmol),在25℃,Ar下处理。将混合物加热至80℃,并在此温度搅拌16小时,然后冷却、过滤、并蒸发。将残余物溶解在EtOAc中,并将有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。通过FC(SiO₂; 己烷/MTBE)纯化,得到粗制浅黄色固体状标题化合物(1.2g, 产率49.48%),其直接用于下一步。

[1289] 步骤b): 3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

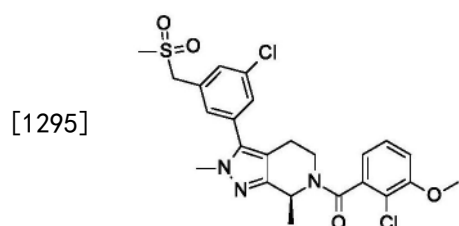
[1290] 将2-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂硼烷(1270.0mg, 3.56mmol)在4:1THF/水(50mL)中的溶液,用2,7-二甲基-3-(三氟甲磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1, 2020)(1422.11mg, 3.56mmol)和碳酸钠(754.79mg, 7.12mmol),在25℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡5分钟,然后用四(三苯基膦)钯(0)(411.46mg, 0.360mmol)处理。将混合物加热至70℃并在此温度搅拌16小时,然后冷却至25℃并通过SiO₂垫过滤。将滤液蒸发并通过FC(SiO₂; CHCl₃/ACN)纯化,得到白色固体状标题化合物(1.3g, 产率66.93%)。MS(ESI): m/z = 424.0 [M-tBu+H]⁺。

[1291] 步骤c): 3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[3,4-c]吡啶; 盐酸盐

[1292] 将3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(120.0mg, 0.250mmol)在1,4-二噁烷(1.0mL, 4.0mmol)中4M HCl中的溶液,在23℃搅拌16小时,然后蒸发。与MTBE一起研磨,得到浅黄色固体状标题化合物(B.2; 105mg, 产率97.85%)。MS(ESI): m/z = 380.0 [M+H]⁺。

[1293] 实例6

[1294] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-3-[3-氯-5-(甲基磺酰基甲基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮



[1296] 将3-[3-氯-5-(甲基磺酰基甲基)苯基]-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶; 2,2,2-三氟乙酸(550.0mg, 1.18mmol)在DMF(3mL)中的溶液,用2-氯-3-甲氧基苯甲酸(CAS RN 33234-36-5; 219.33mg, 1.18mmol)、DIPEA(0.82mL, 4.7mmol)和HATU(536.35mg, 1.41mmol),在23℃处理。将混合物在此温度搅拌18小时,然后通过RP-HPLC和手性色谱法纯化,得到黄色胶状标题化合物(37.4mg, 产率6.09%)。MS(ESI): m/z = 522 [M+H]⁺。

[1297] 步骤a): 1-溴-3-氯-5-(甲磺酰基甲基)苯

[1298] 将1-溴-3-(溴甲基)-5-氯-苯溶液(CAS RN:762292-63-7;6.3g,22.15mmol)DMF(12mL)中的溶液,用甲烷亚磺酸钠(3.39g,33.23mmol)在23℃处理。将混合物加热至50℃,并在此温度搅拌18小时,然后冷却。将混合物用水稀释,并且将所得沉淀过滤并干燥,用水润洗,以得到白色固体状标题化合物(5.7g,产率90.73%)。MS(ESI): $m/z=282.8[M-H]^-$ 。

[1299] 步骤b):2-[3-氯-5-(甲基磺酰基甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷

[1300] 将1-溴-3-氯-5-(甲基磺酰基甲基)苯(5.6g,19.75mmol)在1,4-二噁烷(200mL)中的溶液用双(频哪醇)二硼(5.27g,20.74mmol)、KOAc(3.7mL,59.24mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(0.81g,0.990mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物加热至100℃并在此温度搅拌16小时,然后冷却并经SiO₂过滤。蒸发滤液。在己烷中研磨得到粗制浅棕色固体状标题化合物(4.37g,产率63.58%),其直接用于下一步。

[1301] 步骤c):[3-氯-5-(甲基磺酰基甲基)苯基]有机硼酸

[1302] 将2-[3-氯-5-(甲基磺酰基甲基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷(4.37g,13.22mmol)在3:1THF/水(100mL)中的溶液,用偏高碘酸钠(8.48g,39.65mmol)和乙酸铵缓冲溶液(2.04g,26.43mmol)在25℃处理。将混合物在此温度搅拌18小时,然后过滤并蒸发。在己烷中研磨得到粗制灰色固体状标题化合物(3.4g,产率98.35%),其直接用于下一步。

[1303] 步骤d):3-[3-氯-5-(甲基磺酰基甲基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

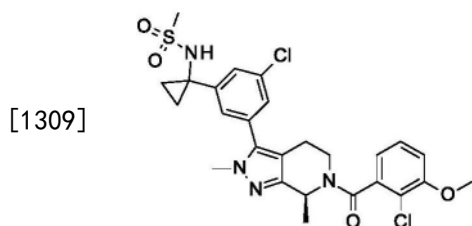
[1304] 将[3-氯-5-(甲基磺酰基甲基)苯基]有机硼酸(373.3mg,1.5mmol)在无水DMF(10mL)中的溶液,用2,7-二甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1,2020)(500.0mg,1.25mmol)和碳酸钠(265.37mg,2.5mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡10分钟,然后用四(三苯基膦)钯(0)(144.67mg,0.130mmol)处理,并加热至100℃。将混合物在此温度搅拌16小时,冷却、过滤、并蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到浅黄色固体状标题化合物(236mg,产率41.52%)。MS(ESI): $m/z=452.2[M-H]^-$ 。

[1305] 步骤e):3-[3-氯-5-(甲基磺酰基甲基)苯基]-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶;2,2,2-三氟乙酸

[1306] 将3-[3-氯-5-(甲基磺酰基甲基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(550.0mg,1.21mmol)在DCM(5.5mL)中的溶液,用TFA(0.37mL,4.85mmol)在25℃处理。将混合物此温度搅拌18小时。加入二乙醚,并且将所得沉淀过滤并且干燥,以得到白色固体状标题化合物(500mg,产率80.09%)。MS(ESI): $m/z=354[M+H]^+$ 。

[1307] 实例7

[1308] N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺



[1309]

[1310] 将N-[1-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]环丙基]甲磺酰胺;盐酸盐(B.3;150.0mg,0.350mmol)在DMF(5mL)中的溶液,用2-氯-3-甲氧基苯甲酸(CAS RN 33234-36-5;64.88mg,0.350mmol)、HATU(171.88mg,0.450mmol)和TEA(0.15mL,1.04mmol),在25℃处理。将混合物在此温度搅拌18小时,然后倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且将其蒸发。通过RP-HPLC纯化得到200mg外消旋体。手性色谱法得到浅棕色固体状标题化合物(49.5mg,产率25.26%)。MS (ESI):m/z=563.2[M+H]⁺。

[1311] 步骤a):N-[1-(3-溴-5-氯-苯基)环丙基]甲磺酰胺

[1312] 将1-(3-溴-5-氯-苯基)环丙胺盐酸盐溶液(CAS RN:2089255-58-1;3.0g, 10.6mmol)在无水DCM(40mL)中的溶液,用TEA(3.69mL,26.5mmol)在23℃处理。将混合物在此温度搅拌10分钟并冷却至0℃。在0℃,用甲磺酰氯(0.98mL,12.72mmol)在DCM(4mL)中的溶液逐滴处理混合物。将混合物在23℃搅拌4小时,然后用水处理并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发,以得到白色固体状标题化合物(3g,产率82.82%)。MS(ESI):m/z=324.0[M+H]⁺。

[1313] 步骤b): N-[1-[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)苯基]环丙基]甲磺酰胺

[1314] 将N-[1-(3-溴-5-氯-苯基)环丙基]甲磺酰胺(3.0g, 9.24mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的溶液,用双(频哪醇)二硼(2581.49mg, 10.17mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(754.11mg, 0.920mmol)和乙酸钾(2.72g, 27.72mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物加热至80℃并且在此温度搅拌16小时,然后冷却、过滤、并蒸发。将残余物在EtOAc与水之间分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。通过FC(SiO₂;己烷/MTBE)纯化,得到浅黄色固体状标题化合物(2g, 产率55.31%)。MS(ESI):m/z=289.0[M+H]⁺。

[1315] 步骤c): [3-氯-5-[1-(甲磺酰胺基)环丙基]苯基]有机硼酸

[1316] 将N-[1-[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)苯基]环丙基]甲磺酰胺(1.6g,4.3mmol)在丙酮(20mL)中的溶液,用偏高碘酸钠(2762.2mg,12.91mmol)和乙酸铵缓冲溶液(663.63mg,8.61mmol)在水(8mL)中的溶液,在23℃处理。将混合物在此温度搅拌3小时,并添加水(4mL)。将混合物在40℃搅拌24小时。添加4N HCl水溶液(3mL)后,将有机相真空浓缩,并用EtOAc萃取剩余的水溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并蒸发,以得到深棕色油状标题化合物(1.1g,产率79.43%)。MS (ESI):m/z=287.8[M-H]⁻。

[1317] 步骤d): 3-[3-氯-5-[1-(甲磺酰氨基)环丙基]苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1318] 将[3-氯-5-[1-(甲磺酰氨基)环丙基]苯基]有机硼酸(942.44mg, 3.25mmol)在4:

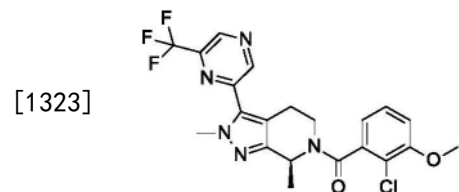
1THF/水(5mL)中的溶液,用2,7-二甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1,2020)(1.0g,2.5mmol)和碳酸钠(530.0mg,5mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡10分钟,并添加四(三苯基膦)钯(0)(290.0mg,0.250mmol)。将混合物加热至70℃并在此温度搅拌16小时,然后冷却、经SiO₂过滤、并蒸发。通过FC(SiO₂;CHCl₃/ACN)纯化,得到白色固体状标题化合物(900mg,产率72.61%)。MS(ESI):m/z=495.0[M+H]⁺。

[1319] 步骤e):N-[1-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]环丙基]甲磺酰胺;盐酸盐

[1320] 将3-[3-氯-5-[1-(甲磺酰氨基)环丙基]苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(780.0mg,1.58mmol)在MeOH(5mL)中的溶液,用在1,4-二噁烷(2.34mL,9.36mmol)中的4M HCl处理。将混合物在23℃搅拌16h,然后蒸发。与MTBE一起研磨,得到浅黄色固体状标题化合物(B.3;387.8mg,产率54.2%)。MS(ESI):m/z=395.0[M+H]⁺。

[1321] 实例8

[1322] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮



[1324] 将2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶(400.0mg,1.35mmol)在DMF(3.0mL)中的溶液,用2-氯-3-甲氧基苯甲酸(CAS RN 33234-36-5;251.06mg,1.35mmol)、HATU(613.93mg,1.61mmol)和DIPEA(0.94mL,5.38mmol),在25℃、Ar下处理。将混合物再搅拌18小时,然后通过RP-HPLC和手性色谱法纯化,得到白色固体状标题化合物(117.4mg,产率18.73%)。MS(ESI):m/z=466.0[M+H]⁺。

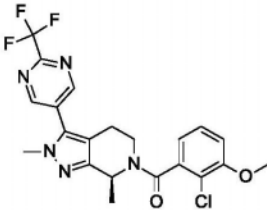
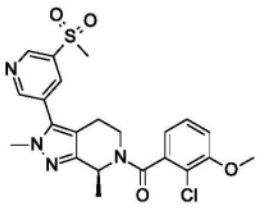
[1325] 步骤a):2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1326] 将2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶(CAS RN 2223053-21-0;3.92g,10.01mmol)在无水DMF(95.99mL)中的溶液,用2,7-二甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1,2020)(4.0g,10.01mmol)和碳酸钠(2.12g,20.03mmol),在25℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡10分钟,然后用四(三苯基膦)钯(0)(1.16g,1mmol)处理。将所得混合物搅拌加热至100℃并且在此温度搅拌16小时,然后冷却、过滤、并蒸发。通过FC(SiO₂;己烷/MtBE)纯化,得到浅黄色固体状标题化合物(1.3g,产率31%)。MS(ESI):m/z=342.0[(M-tBu+H)⁺。

[1327] 步骤b):2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶;盐酸盐

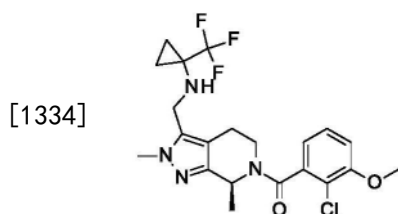
[1328] 将2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁基酯(1298.4mg,3.27mmol),用在1,4-二噁烷(16.23mL)中的4M HCl,在25℃处理。将混合物在此温度搅拌18小时。滤出所得悬浮液并用二乙醚洗涤,得到白色粉末状标题化合物(B.3;950mg,产率87.12%)。MS(ESI):m/z=298[M+H]⁺。

[1329] 与实例8类似,下表中的实例是使用可以商购获得的杂芳烃结构单元来生成的。

实例	结构	系统名	结构单元	MS, ESI: m/z
[1330]		(2-氯-3-甲氧基-苯基)- [(7S)-2,7-二甲基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]- 5,7-二氢-4H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-6-基] 甲酮	CAS RN 1701434-52- 7 和 CAS RN 33234-36-5	466.0 [M+H] ⁺
[1331]		(2-氯-3-甲氧基-苯基)- [(7S)-2,7-二甲基-3-(5- 甲基磺酰基-3-吡啶基)- 5,7-二氢-4H-吡唑并 [3,4-c]吡啶-6-基] 甲酮	CAS 1206641-26- 0 和 CAS RN 33234-36-5	475.0 [M+H] ⁺

[1332] 实例11

[1333] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮



[1335] 将2-氯-3-甲氧基-苯甲酸(CAS RN 33234-36-5;320.9mg,1.72mmol)在DCM(5mL)中的溶液,用一滴DMF和草酰氯(0.15mL,1.72mmol),在20℃、Ar下处理。将混合物在此温度搅拌1小时,然后蒸发。将(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎗-3-基)甲基-[1-(三氟甲基)环丙基]铵;二氯化物(310.0mg,0.860mmol)在DCM(10mL)中的溶液,用DIPEA(0.6mL,3.43mmol),在20℃处理。然后将混合物冷却至0℃,并滴加上面制备的酰氯处理。将混合物升温至20℃,并在此温度搅拌5小时,然后蒸发。通过RP-HPLC和手性色谱法纯化,得到棕色固体状标题化合物(134.6mg,产率52.3%)。MS(ESI):m/z=457.0/459.0[M+H]⁺。

[1336] 步骤a):2,7-二甲基-3-[(E)-苯乙烯基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1337] 将(E)-苯基乙烯基有机硼酸(1867.27mg,12.62mmol)在DMF(30mL)中的溶液,用2,7-二甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1,2020)(4200.0mg,10.52mmol)、碳酸钠(2229.19mg,21.03mmol)在DMF(30mL)中的溶液、和四(三苯基膦)钯(0)(607.6mg,0.530mmol),在20℃、

Ar下处理。将混合物加热至100℃并且在此温度搅拌15小时,然后冷却并且用水稀释。将水层用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。通过FC(SiO₂;己烷/EtOAc 3:1)纯化,得到黄色固体状标题化合物(3200mg,产率83.42%)。ESI (MS):m/z=354.2[M+H]⁺。

[1338] 步骤b):3-甲酰基-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1339] 将2,7-二甲基-3-[(E)-苯乙烯基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(3200.0mg,9.05mmol)在5:1 1,4-二噁烷/水(60mL)中的溶液,用四氧化钨(115.08mg,0.450mmol)和偏高碘酸钠(5809.27mg,27.16mmol)在0℃处理。将混合物升温至25℃并在此温度搅拌5小时。形成沉淀。滤出沉淀,并将滤液用盐水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并且蒸发。通过FC(SiO₂;己烷/EtOAc 3:1)纯化,得到黄色油状标题化合物(C.1)(1022mg,产率36.76%)。MS (ESI):m/z=224.2[M-Bu+H]⁺。

[1340] 步骤c):2,7-二甲基-3-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

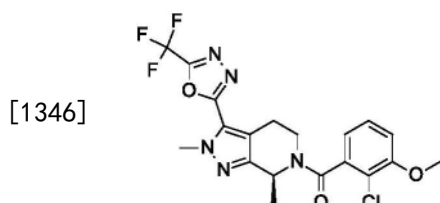
[1341] 将3-甲酰基-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(300.0mg,1.07mmol)在1,2-二氯乙烷(8mL)中的溶液,用[1-(三氟甲基)环丙基]氯化铵(190.85mg,1.18mmol)和乙酸(144μL,0.25mmol),在25℃处理。将混合物搅拌30分钟,然后用三乙酰氧基硼氢化钠(796.68mg,3.76mmol)处理。将所得混合物在20℃再搅拌15小时,然后将其用DCM稀释。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发,以得到浅黄色油状标题化合物(390mg,产率93.49%)。ESI (MS):m/z=389.3[M+H]⁺。

[1342] 步骤d):(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎗-3-基)甲基-[1-(三氟甲基)环丙基]铵;二氯化物

[1343] 将2,7-二甲基-3-[[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]甲基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(340.0mg,0.880mmol)在DCM(10mL)中的溶液,用盐酸(4M在1,4-二噁烷中的)(2.19mL,8.75mmol),在20℃处理。将混合物在此温度搅拌10小时,然后蒸发,得到粗制浅黄色粉末状标题化合物(310mg,产率98.04%)。MS (ESI):m/z=289.2[M+H]⁺。

[1344] 实例12

[1345] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮



[1347] 将(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[2,7-二甲基-3-(2H-四唑-5-基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮(230.0mg,0.590mmol)在甲苯(10mL)中的溶液,用三氟乙酸酐(0.1mL,0.710mmol),在20℃处理。将混合物在此温度搅拌1小时,然后加热至100℃并再搅拌10小时。然后将混合物冷却并蒸发。通过RP-HPLC和手性色谱法纯化,得到浅棕色泡沫状标题化合物(51.8mg,产率29.3%)。MS (ESI):m/z=456.2/458.2[M+H]⁺。

[1348] 步骤a):3-氰基-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1349] 将2,7-二甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1, 2020) (3000.0mg, 7.51mmol) 在DMF (25mL) 中的溶液, 用氰化锌(0.52mL, 8.26mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(416.42mg, 0.750mmol)、和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (343.92mg, 0.380mmol), 在20℃、Ar下处理。将所得混合物加热至100℃, 并在此温度搅拌10小时, 然后将其冷却并倒入水中。将水层用EtOAc萃取, 并且将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发。通过FC(SiO₂; 己烷/EtOAc 5:1) 纯化, 得到浅黄色固体状标题化合物(1100mg, 产率49.97%)。MS (ESI): m/z=221.0[M-Bu+H]⁺。

[1350] 步骤b): 2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎓-3-甲腈; 氯化物

[1351] 将3-氰基-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(300.0mg, 1.09mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液, 用HCl (4M在1,4-二噁烷中的) (2.71mL, 10.86mmol), 在20℃处理。将混合物在此温度搅拌10小时, 然后蒸发, 得到白色固体状标题化合物(230mg, 产率91.44%)。MS (ESI): m/z=177.2[M+H]⁺。

[1352] 步骤c): 6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲腈

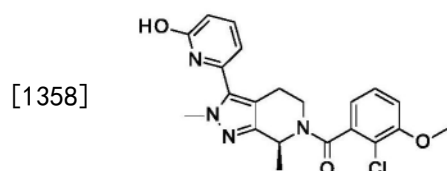
[1353] 将2-氯-3-甲氧基苯甲酸(CAS RN 33234-36-5; 201.79mg, 1.08mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液, 用草酰氯(0.14mL, 1.62mmol) 在20℃逐滴处理, 在此温度搅拌1小时, 并蒸发。将残余物溶解在DCM (10mL) 中并冷却至0℃, 然后用2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎓-3-甲腈; 氯化物(230.0mg, 1.08mmol) 和DIPEA (0.75mL, 4.33mmol) 处理。将混合物升温至20℃, 并在此温度搅拌5小时。将反应混合物用水稀释并且分离各层。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发, 以得到黄色固体状标题化合物(340mg, 产率78.96%)。MS (ESI): m/z=345.2/347.2[M+H]⁺。

[1354] 步骤d): (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[2,7-二甲基-3-(2H-四唑-5-基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮

[1355] 将6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-甲腈(240.0mg, 0.700mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液, 用氯化铵(55.85mg, 1.04mmol) 和叠氮化钠(0.04mL, 1.04mmol) 在20℃处理。将混合物加热至100℃并在此温度搅拌10小时, 然后冷却。将混合物用盐水稀释, 并且用EtOAc萃取(3×10mL)。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并且蒸发, 以得到粉红色固体状标题化合物(230mg, 产率69.61%)。MS (ESI): m/z=386.0/388.0[M-H]⁻。

[1356] 实例13

[1357] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-3-(6-羟基-2-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮



[1359] 将2-氯-3-甲氧基苯甲酸(CAS RN 33234-36-5; 152.76mg, 0.820mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液, 用6-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-醇(200.0mg, 0.820mmol)、TEA (0.57mL, 4.09mmol) 和HATU (373.55mg, 0.980mmol), 在23℃处

理。将混合物在此温度搅拌16小时,然后通过RP-HPLC和手性色谱法纯化,得到标题化合物(105.8mg,产率38.09%),其为棕色固体。ESI (MS): $m/z = 413.0/415.0 [M+H]^+$ 。

[1360] 步骤a): 3-(6-甲氧基-2-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1361] 将2,7-二甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1,2020)(1.0g,2.25mmol)在无水DMF(15mL)中的溶液,用6-甲氧基吡啶-2-硼酸频哪醇酯(CAS RN:1034297-69-2;688.69mg,2.93mmol)和碳酸钠(477.67mg,4.51mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡10分钟,然后用四(三苯基膦)钯(0)(260.4mg,0.230mmol)处理,并加热至100℃。将混合物在此温度搅拌16小时,冷却并过滤。通过RP-HPLC纯化,得到浅棕色油状标题化合物(559mg,产率69.21%)。ESI (MS): $m/z = 359.4 [M+H]^+$ 。

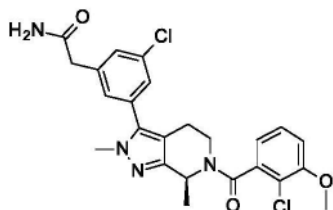
[1362] 步骤b): 6-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)吡啶-2-醇

[1363] 将3-(6-甲氧基-2-吡啶基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(559.0mg,1.56mmol)在12N HCl(7.8mL,77.98mmol)中的溶液,加热至100℃,并在此温度搅拌16小时。然后将混合物冷却、蒸发,并通过RP-HPLC纯化,以得到浅棕色固体状标题化合物(159.5mg,产率41.86%)。ESI (MS): $m/z = 245.2 [M+H]^+$ 。

[1364] 实例14

[1365] 2-[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]乙酰胺

[1366]



[1367] 将2-[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]乙酸甲酯(80.0mg,0.160mmol)在THF(10mL)中的溶液,用氨(1.0mL,14.68mmol)处理,然后加热至50℃。将混合物在此温度搅拌30分钟,然后用一份CDI(51.64mg,0.320mmol)处理。将混合物在此温度再搅拌18小时,然后蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到白色固体状标题化合物(57.2mg,产率72.68%)。MS (ESI): $m/z = 488 [M+H]^+$ 。

[1368] 步骤a): 2-[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酸甲酯

[1369] 将2-(3-溴-5-氯-苯基)乙酸甲酯(CAS RN:960305-70-8;500.0mg,1.9mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液,用双(频哪醇)二硼(505.91mg,1.99mmol)和乙酸钾(0.36mL,5.69mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡,然后用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(154.83mg,0.190mmol)处理并加热至110℃。将混合物在此温度搅拌16小时,冷却、过滤、并蒸发。将残余物在EtOAc与水之间分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发,以得到标题化合物(500mg,产率74.67%)。MS (ESI): $m/z = 310.0 [M+H]^+$ 。

[1370] 步骤b): [3-氯-5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)苯基]有机硼酸

[1371] 将2-[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)苯基]乙酸甲酯(2.5g, 8.05mmol)在2.5:1THF/水(56mL)中的溶液,用偏高碘酸钠(5.17g, 24.15mmol)和乙酸铵缓冲溶液(1.24g, 16.1mmol),在25℃处理。将混合物在此温度搅拌18小时,然后过滤并蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到浅黄色固体状标题化合物(400mg, 产率21.1%)。MS (ESI): $m/z = 227.8 [M-H]^-$ 。

[1372] 步骤c): 3-[3-氯-5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1373] 将[3-氯-5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)苯基]有机硼酸(400.38mg, 1.75mmol)在无水DMF(10mL)中的溶液,用2,7-二甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1, 2020)(700.0mg, 1.75mmol)和碳酸钠(371.52mg, 3.51mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡,然后用四(三苯基磷)钯(0)(202.53mg, 0.180mmol)处理,并加热至100℃。将混合物在此温度搅拌16小时,冷却、过滤、并蒸发。FC(SiO₂; 己烷/EtOAc)得到浅黄色固体状标题化合物(170mg, 产率22.35%)。MS (ESI): $m/z = 434.0 [M+H]^+$ 。

[1374] 步骤d): 2-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]乙酸甲酯; 盐酸盐

[1375] 将3-[3-氯-5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(170.0mg, 0.390mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中4M HCl中的溶液,在25℃搅拌18小时。加入Et₂O,过滤所得沉淀并干燥,得到白色固体状标题化合物(100mg, 产率62.04%)。MS (ESI): $m/z = 334.0/336.0 [M+H]^+$ 。

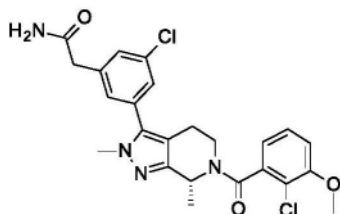
[1376] 步骤e): 2-[3-氯-5-[6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]乙酸甲酯

[1377] 将2-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]乙酸甲酯(1081.08mg, 2.4mmol)在DMF(8mL)中的溶液,用2-氯-3-甲氧基-苯甲酸盐盐酸盐(534.56mg, 2.4mmol)、HATU(1093.5mg, 2.88mmol)和DIPEA(1.67mL, 9.59mmol),在23℃处理。将混合物在此温度搅拌18小时,然后通过RP-HPLC纯化,得到浅棕色固体状外消旋体(373mg, 产率30.98%)。通过手性色谱法纯化,得到白色固体状标题化合物(153mg, 产率12.35%)。MS (ESI): $m/z = 503.0 [M+H]^+$ 。

[1378] 实例15

[1379] 2-[3-氯-5-[(7R)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]乙酰胺

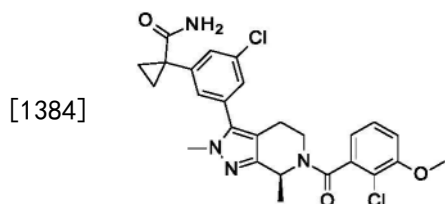
[1380]



[1381] 类似于实例14制备标题化合物: 149mg, 产率12.2%, 白色固体。MS (ESI): $m/z = 503.0 [M+H]^+$ 。

[1382] 实例16

[1383] 1-[3-氯-5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺



[1385] 将1-[3-氯-5-[6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酸(99.81mg,0.190mmol)在无水THF(10mL)中的溶液,用CDI(47.28mg,0.290mmol),在25℃处理。将混合物在此温度搅拌15小时,然后用氨水合物(296.25mg,1.94mmol)处理并搅拌15小时。蒸发混合物,并将残余物溶解在EtOAc中。将有机层用0.1NHCl、饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。通过手性色谱法纯化,得到浅棕色固体状标题化合物(27.6mg,产率27.65%)。MS(ESI):m/z=513.0[M+H]⁺。

[1386] 步骤a):1-(3-溴-5-氯-苯基)环丙烷甲酸甲酯

[1387] 将1-(3-溴-5-氯-苯基)环丙烷甲酸(CAS RN:1505800-30-5;500.0mg,1.81mmol)在MeOH(1mL)中的溶液,用亚硫酸氯(259.07mg,2.18mmol),在0℃逐滴处理。然后将混合物加热至50℃,并在此温度搅拌16小时,然后蒸发。将残余物在DCM中溶解,用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发,以得到白色固体状标题化合物(520mg,产率94.02%)。MS(ESI):m/z=289.0/290.8[M+H]⁺。

[1388] 步骤b):1-[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)苯基]环丙烷-甲酸甲酯

[1389] 将双(频哪醇)二硼(456.05mg,1.8mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的溶液,用1-(3-溴-5-氯-苯基)环丙烷甲酸甲酯(520.0mg,1.8mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(1465.45mg,1.8mmol)和乙酸钾(0.11mL,1.8mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物加热至110℃并且在此温度搅拌16小时,然后过滤并蒸发。将残余物在EtOAc与水之间分配。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。通过FC(SiO₂;己烷/MTBE)纯化,得到粗制白色固体状标题化合物(400mg,产率62.86%),其直接用于下一步。

[1390] 步骤c):3-[3-氯-5-(1-甲氧基羰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1391] 将2,7-二甲基-3-(三氟甲磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1,2020)(310.0mg,0.780mmol)在无水DMF(30mL)中的溶液,用四(三苯基膦)钯(0)(89.69mg,0.080mmol)、碳酸钠(164.53mg,1.55mmol)和1-[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂硼烷-2-基)苯基]环丙烷甲酸甲酯(313.53mg,0.930mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物加热至100℃并且在此温度搅拌16小时,然后冷却、过滤、并蒸发。通过FC(SiO₂;己烷/EtOAc)纯化,得到浅棕色固体状标题化合物(300mg,产率84%)。MS(ESI):m/z=460.2[M+H]⁺。

[1392] 步骤d):1-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]环丙烷甲酸甲酯;盐酸盐

[1393] 将3-[3-氯-5-(1-甲氧基羰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并

[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(300.0mg,0.650mmol)在1,4-二噁烷(2.0mL,8mmol)中4M HCl中的溶液,在23℃处理。将混合物搅拌16小时,然后蒸发。与MTBE一起研磨,得到白色粉末状标题化合物(200mg,产率73.51%)。MS (ESI): $m/z=360.0[M+H]^+$ 。

[1394] 步骤e):1-[3-氯-5-[6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酸甲酯

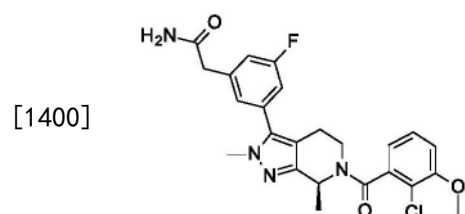
[1395] 将1-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]环丙烷甲酸甲酯;盐酸盐(200.0mg,0.500mmol)在DMF(5mL)中的溶液,用2-氯-3-甲氧基苯甲酸(CAS RN 33234-36-5;94.16mg,0.500mmol)、HATU(287.8g,0.757mmol)和TEA(0.25mL,1.77mmol),在23℃处理。将混合物在此温度搅拌16小时,然后倒入水中。将水层用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到浅棕色油状标题化合物(129mg,产率48.37%)。MS (ESI): $m/z=529.0[M+H]^+$ 。

[1396] 步骤f):1-[3-氯-5-[6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酸

[1397] 将1-[3-氯-5-[6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酸酯(129.0mg,0.240mmol)在2.5:2.5:1THF/MeOH/水(6mL)中的溶液,用一水合LiOH(25.61mg,0.610mmol),在25℃处理。将混合物加热至50℃,并在此温度搅拌16小时,然后蒸发。将残余物用水稀释,并将pH调节至3。将混合物用MTBE萃取,并且合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且蒸发,以得到白色固体状标题化合物(100mg,产率79.63%)。MS (ESI): $m/z=514.2[M+H]^+$ 。

[1398] 实例17

[1399] 2-[3-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]-5-氟-苯基]乙酰胺



[1401] 将2-[3-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎗-3-基)-5-氟-苯基]乙酰胺;氯化物(86.0mg,0.250mmol)在DMF(0.500mL)中的溶液,用2-氯-3-甲氧基苯甲酸(CAS RN 33234-36-5;47.36mg,0.250mmol)、HATU(115.82mg,0.300mmol)和TEA(0.18mL,1.27mmol),在20℃处理。将混合物搅拌10小时,然后过滤并蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到浅棕色固体状标题化合物(70mg,产率58.56%)。手性色谱法得到黄色固体状所需的对映体(23.1mg,产率33.0%)。MS (ESI): $m/z=471.0/473.0[M+H]^+$ 。

[1402] 步骤a):2-(3-溴-5-氟-苯基)乙酰胺

[1403] 将2-(3-溴-5-氟-苯基)乙酸(CAS RN:202001-01-2;1.2g,5.15mmol)在DCE(5mL)中的溶液,用一滴DMF和亚硫酸氯(0.56mL,7.72mmol),在23℃处理。将混合物加热至80℃并在此温度搅拌2小时,然后蒸发。将残余物与甲苯一起蒸发,并溶解在THF(5mL)中。在-5℃将混合物滴加到氨水溶液(25%;30.0mL,5.15mmol)中。将混合物在20℃搅拌2小时。过滤沉淀并干燥,得到浅黄色粉末状标题化合物(900mg,产率73.66%)。MS (ESI): $m/z=232.0/234.0$

$[M+H]^+$ 。

[1404] 步骤b): 2-[3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺

[1405] 将2-(3-溴-5-氟-苯基)乙酰胺(200.0mg, 0.860mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的溶液,用双(频哪醇)二硼(262.64mg, 1.03mmol)和乙酸钾(0.13mL, 2.15mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡,然后用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(70.38mg, 0.090mmol)处理并加热至100℃。将混合物在此温度搅拌5小时,冷却、并经硅藻土过滤。蒸发滤液,以得到深棕色固体状标题化合物(250mg, 产率88.23%)。MS (ESI): $m/z = 279.0[M+H]^+$ 。

[1406] 步骤c): 3-[3-(2-氨基-2-氧代-乙基)-5-氟-苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

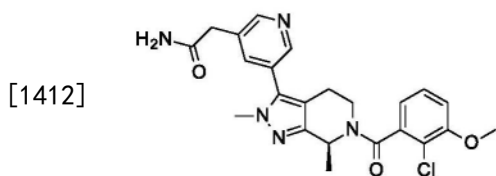
[1407] 将2,7-二甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1, 2020)(180.0mg, 0.340mmol)在无水DMF(2mL)中的溶液,用2-[3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基]乙酰胺(146.01mg, 0.440mmol)和碳酸钠(38.26mg, 0.360mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡10分钟,用四(三苯基膦)钯(0)(10.43mg, 0.010mmol)处理,并加热至100℃。将混合物在此温度搅拌16小时,然后冷却、过滤、并蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到浅棕色泡沫状标题化合物(81.1mg, 产率57.29%)。MS (ESI): $m/z = 347.2[M-Bu+H]^+$ 。

[1408] 步骤d): 2-[3-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎗-3-基)-5-氟-苯基]乙酰胺;氯化物

[1409] 将3-[3-(2-氨基-2-氧代-乙基)-5-氟-苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(115.5mg, 0.290mmol)在DCM(1mL)中的溶液,用在1,4-二噁烷(0.72mL, 2.87mmol)中的4M HCl,在20℃处理。将混合物在此温度搅拌10小时,然后蒸发,得到浅棕色固体状标题化合物(96mg, 产率96.16%)。MS (ESI): $m/z = 303.0[M+H]^+$ 。

[1410] 实例18

[1411] 2-[5-[(7S)-6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]-3-吡啶基]乙酰胺



[1413] 将2-氯-3-甲氧基苯甲酸(CAS RN 33234-36-5; 102.6mg, 0.550mmol)在DCM(1mL)中的溶液,用一滴DMF和草酰氯(0.09mL, 1.1mmol),在20℃处理。将混合物在此温度搅拌1小时,然后浓缩。然后将残余物溶解在DCM(2mL)中,并0℃逐滴添加至2-[5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎗-3-基)吡啶-1-鎗-3-基]乙酰胺;二氯化物(197.0mg, 0.550mmol)和DIPEA(0.38mL, 2.2mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。将混合物升温至20℃并在此温度搅拌10小时,然后蒸发。通过RP-HPLC纯化,然后通过手性色谱法,得到黄色粘性油状标题化合物(74.3mg, 产率40.2%)。MS (ESI): $m/z = 454.0/456.2[M+H]^+$ 。

[1414] 步骤a): 2-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-3-吡啶基]乙酸甲

酯

[1415] 将2-(5-溴-3-吡啶基)乙酸甲酯(CAS RN:118650-08-1;750.0mg,3.26mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液,用双(频哪醇)二硼(952.03mg,3.75mmol)和乙酸钾(0.61mL,9.78mmol),在20℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡,并用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(266.23mg,0.330mmol)处理。将混合物加热至100℃并搅拌15小时,然后蒸发。将残余物溶解在EtOAc中,通过硅藻土过滤,并蒸发。与己烷一起研磨,得到棕色固体状标题化合物(770mg,产率80.54%)。MS (ESI): $m/z=277.0[M]^+$ 。

[1416] 步骤b):3-[5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1417] 将2-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)-3-吡啶基]乙酸甲酯(767.87mg,2.49mmol)在DMF(7mL)中的溶液,用2,7-二甲基-3-(三氟甲磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1,2020)(830.0mg,2.08mmol)和碳酸钠(440.53mg,4.16mmol),在20℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡,然后用四(三苯基膦)钯(0)(120.07mg,0.100mmol)处理。将混合物加热至100℃并且在此温度搅拌15小时,然后冷却并且用水(10mL)稀释。将混合物用EtOAc萃取(3×10mL)。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并且蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到棕色泡沫状标题化合物(225mg,产率27.04%)。MS (ESI): $m/z=401.2[M+H]^+$ 。

[1418] 步骤c):3-[5-(2-氨基-2-氧代-乙基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

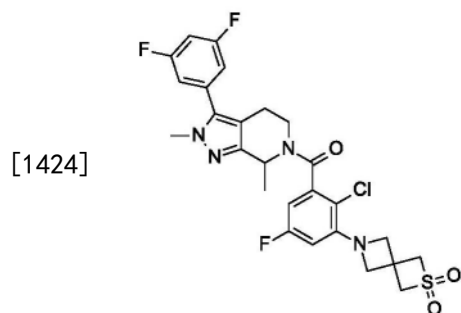
[1419] 将3-[5-(2-甲氧基-2-氧代-乙基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(225.0mg,0.560mmol)在氨(25% MeOH溶液)(4.78mL,56.18mmol)中的溶液,在20℃搅拌10小时,然后蒸发,得到浅棕色泡沫状标题化合物(214mg,产率98.81%)。MS (ESI): $m/z=386.2[M+H]^+$ 。

[1420] 步骤d):2-[5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎧-3-基)吡啶-1-鎧-3-基]乙酰胺;二氯化物

[1421] 将3-[5-(2-氨基-2-氧代-乙基)-3-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(214.0mg,0.560mmol)在DCM(2mL)中的溶液,用在1,4-二噁烷(1.39mL,5.55mmol)中的4M HCl,在20℃处理。将混合物在此温度再搅拌15小时,然后蒸发,得到浅黄色固体状标题化合物(197mg,产率99.04%)。MS (ESI): $m/z=286.2[M+H]^+$ 。

[1422] 实例19

[1423] [2-氯-3-(2,2-二氧化-2λ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮



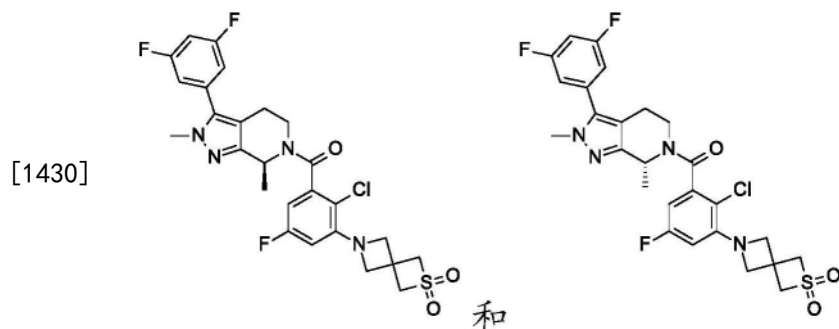
[1425] 将2-氯-3-(2,2-二酮-2 λ 6-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯甲酸(C.1)(54.67mg,0.171mmol)在无水DMF(1.5mL)中的溶液,用HATU(78.02mg,0.205mmol)和DIPEA(291.93 μ L,1.71mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物在此温度搅拌10分钟,然后用1:5 3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶/2,2,2-三氟乙酸(Patentnr.W02020/065613A1,2020)(B.5;150mg,0.171mmol)处理,并再搅拌20小时。通过FC(SiO₂;DCM/MeOH)纯化,得到白色固体状标题化合物(28mg,产率43.47%)。MS(ESI):m/z=565.2[M+H]⁺。

[1426] 实例20和21

[1427] [2-氯-3-(2,2-二氧化-2 λ ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮(实例20)

[1428] 和

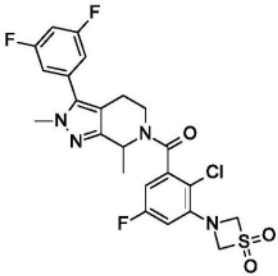
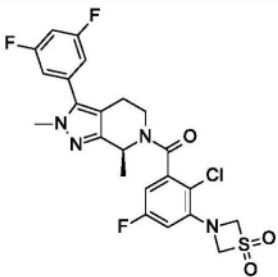
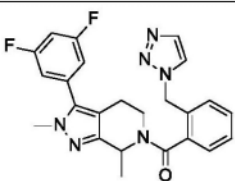
[1429] [2-氯-3-(2,2-二氧化-2 λ ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮(实例21)



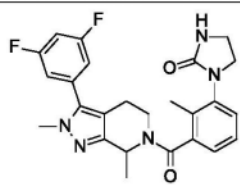
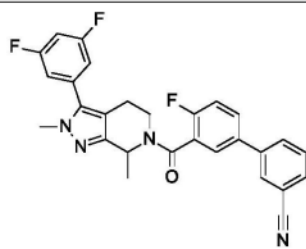
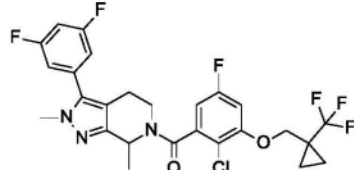
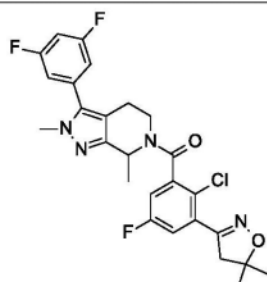
[1431] 通过手性色谱法纯化实例19,得到白色固体状标题化合物(实施例20)(26mg,26.91%)和白色固体状标题化合物(实施例21)(27mg,27.95%)。MS(ESI):m/z=565.2[M+H]⁺。

[1432] 与实例19-21类似,下表中的实例是使用胺B.5和酸C.X或可以商购获得的酸生成的。

[1433]

实例	结构	系统名	结构单元	MS, ESI: m/z
22		[2-氯-5-氟-3-(3-甲基磺酰基氮杂环丁烷-1-基)苯基]-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基] 甲酮	C.2	553.2 [M+H] ⁺
23		[2-氯-5-氟-3-(3-甲基磺酰基氮杂环丁烷-1-基)苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基] 甲酮	C.2	553.2 [M+H] ⁺
24		[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[2-(三唑-1-基甲基)苯基] 甲酮	2-(三唑-1-基甲基)苯甲酸 (CAS RN 1369510-36-0)	449.3 [M+H] ⁺

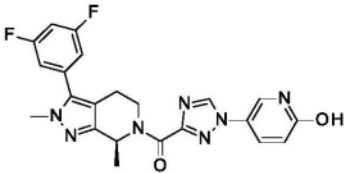
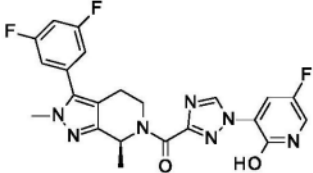
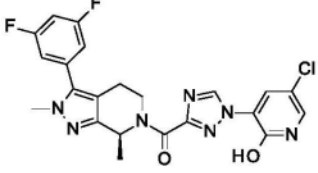
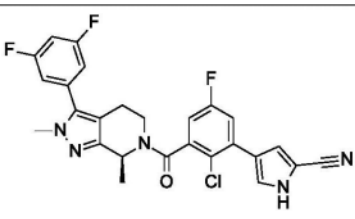
[1434]

25		1-[3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-2-甲基苯基]咪唑烷-2-酮	2-甲基-3-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯甲酸 (CAS RN 1343134-58-6)	466.3 [M+H] ⁺
26		3-[3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-4-氟苯基]苯甲腈	5-(3-氟基苯基)-2-氟苯甲酸 (CAS RN 1183926-58-0)	487.3 [M+H] ⁺
27		[2-氯-5-氟-3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯基]-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮	C.3	558.2 [M+H] ⁺
28		[2-氯-3-(5,5-二甲基-4H-异噁唑-3-基)-5-氟-苯基]-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮	C.4	517.3 [M+H] ⁺

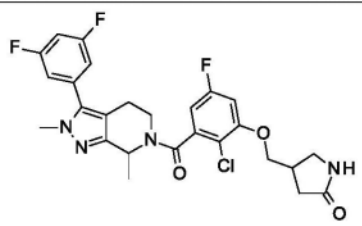
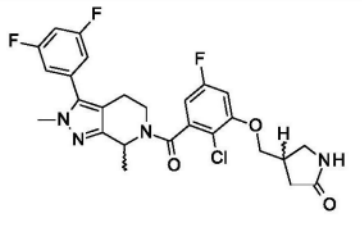
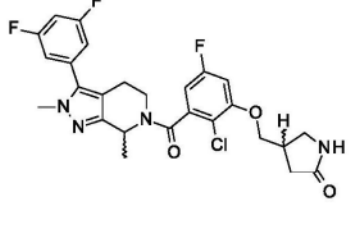
[1435]

29		5-[2-氟-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮	C.5	513.0 [M+H] ⁺
30		5-[2-氟-3-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮	C.5	513.0 [M+H] ⁺
31		4-[2-氟-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮	C.6	513.0 [M+H] ⁺
32		[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基] 甲酮	C.7	452.0 [M+H] ⁺

[1436]

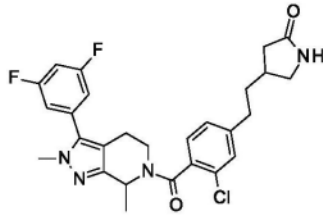
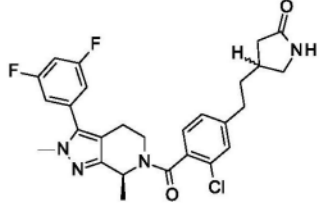
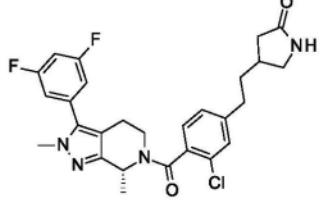
33		[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡啶并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(6-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基] 甲酮	C.8	452.2 [M+H] ⁺
34		[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡啶并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(5-氟-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基] 甲酮	C.9	470.0 [M+H] ⁺
35		[1-(5-氟-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡啶并[3,4-c]吡啶-6-基] 甲酮	C.10	486.0 [M+H] ⁺
36		4-[2-氟-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡啶并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈	C.11	510 [M+H] ⁺

[1437]

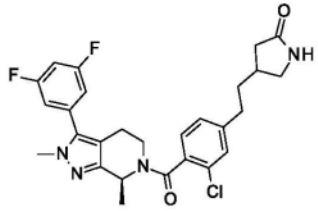
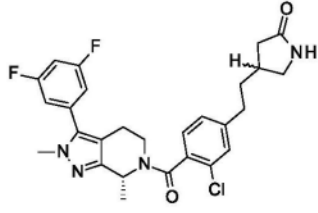
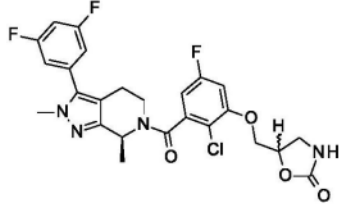
37		4-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]吡咯烷-2-酮	C.12	533.2 [M+H] ⁺
38		4-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]吡咯烷-2-酮 (非对映体 A)	C.12	533.0 [M+H] ⁺
39		4-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]吡咯烷-2-酮 (非对映体 B)	C.12	533.0 [M+H] ⁺

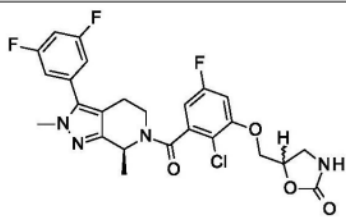
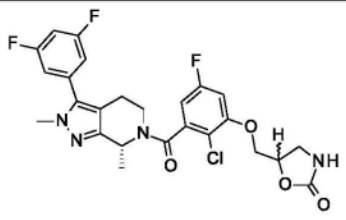
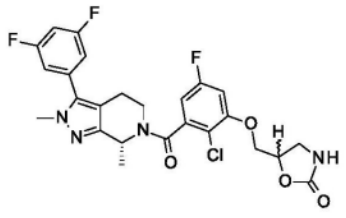
40		4-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]吡咯烷-2-酮 (两种非对映体 C、D 的混合物)	C.12	533.0 [M+H] ⁺
41		5-[[3-氯-4-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-2-吡啶基]氧基甲基]噁唑烷-2-酮	C.13	518.3 [M+H] ⁺
42		5-[[3-氯-4-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-2-吡啶基]氧基甲基]噁唑烷-2-酮	C.13	518.3 [M+H] ⁺
43		5-[[3-氯-4-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-2-吡啶基]氧基甲基]噁唑烷-2-酮	C.13	518.3 [M+H] ⁺

[1439]

44		4-[2-[3-氯-4-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]乙基]吡咯烷-2-酮	C.14	513.3 [M+H] ⁺
45		4-[2-[3-氯-4-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]乙基]吡咯烷-2-酮	C.14	513.3 [M+H] ⁺
46		4-[2-[3-氯-4-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]乙基]吡咯烷-2-酮 (两种非对映体 A、B 的混合物)	C.14	513.3 [M+H] ⁺

[1440]

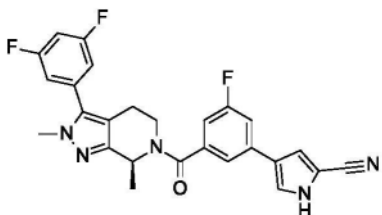
47		4-[2-[3-氯-4-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]乙基]吡咯烷-2-酮 (两种非对映体 C + D 的混合物)	C.14	513.3 [M+H] ⁺
48		4-[2-[3-氯-4-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]乙基]吡咯烷-2-酮 (一种非对映体, A 或 B)	C.14	513.3 [M+H] ⁺
49		5-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮 (非对映体 A)	C.15	535.2 [M+H] ⁺

50		5-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮 (非对映体 B)	C.15	535.2 [M+H] ⁺
51		5-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮 (非对映体 C)	C.15	535.2 [M+H] ⁺
52		5-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮 (非对映体 D)	C.15	535.2 [M+H] ⁺

[1442] 实例53

[1443] 4-[3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈

[1444]



[1445] 实例53作为实例36的合成期间的副产物产生,并在纯化期间分离(34.7mg,产率10.0%)。

[1446] 实例54

[1447] [3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-吡咯烷-3-基-1,2,4-三唑-3-基)甲酮;盐酸盐(一种非对映体,立体化学未知)



[1449] 将(3S)-3-[5-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-1,2,4-三唑-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(104.0mg,0.200mmol)在MeOH(0.500mL)中的溶液,用10M HCl水溶液(0.2mL,1.97mmol),在23℃处理。将混合物在此温度搅拌16小时,然后蒸发。通过RP-HPLC,得到浅棕色固体状标题化合物(39.7mg,产率43.41%)。MS(ESI): $m/z=428.2[M+H]^+$ 。

[1450] 步骤a):2-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-基)-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯和1-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-基)-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯

[1451] 将1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(CAS RN:4928-88-5;699.64mg,4.96mmol)在DMF(10mL)中的溶液用3-溴吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(CAS RN:939793-16-5;1.24g,4.96mmol)和碳酸钾(1370.33mg,9.91mmol),在25℃处理。将混合物在此温度搅拌16小时,然后通过FC(SiO_2 ;己烷/EtOAc)纯化,得到第一次洗脱的2-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-基)-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(390mg,产率25.35%),其为无色油状物,以及第二次洗脱的1-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-基)-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(210mg,产率13.65%),其为无色油状物。对于两种化合物,MS(ESI) $m/z=311.2[M+H]^+$ 。

[1452] 步骤b):2-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯

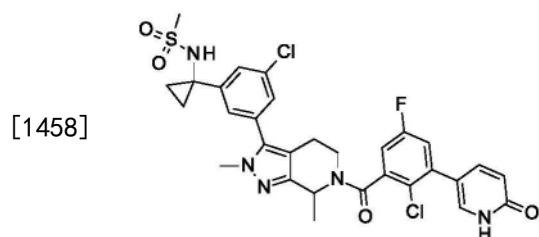
[1453] 将2-吡咯烷-3-基-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯;二盐酸盐(1.0g,3.72mmol)在DCM(15mL)中的溶液,用2-吡咯烷-3-基-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯(1.0g,3.72mmol)和Boc₂O(1.02mL,4.46mmol),在23℃处理。将混合物在此温度再搅拌16小时,然后蒸发。通过FC(SiO_2 ;己烷/EtOAc 1:1)纯化,得到无色油状标题化合物(950mg,产率86.28%)。MS(ESI): $m/z=297.2[M+H]^+$ 。

[1454] 步骤c):3-[(1S)-5-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-1,2,4-三唑-1-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1455] 将3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶(399.84mg,1.52mmol)(由盐酸盐和NaOH制成,用DCM萃取)在1,2-二氯乙烷(5mL)中的溶液,用三甲基铝(2.0M在庚烷中的溶液)(1.01mL,2.02mmol)和2-(1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(300.0mg,1.01mmol),在0℃、Ar下处理。将混合物加热至60℃并且在此温度搅拌16小时,然后冷却至0℃并且用水(1mL)处理。将混合物搅拌10分钟,通过硅藻土过滤,并蒸发。通过RP-HPLC和手性色谱法纯化,得到棕色油状标题化合物(104mg,产率25.0%)。MS(ESI): $m/z=529.4[M+H]^+$ 。

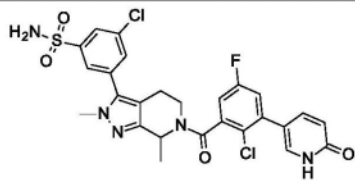
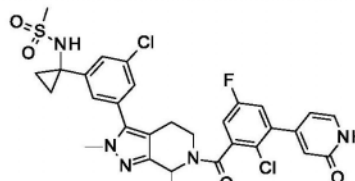
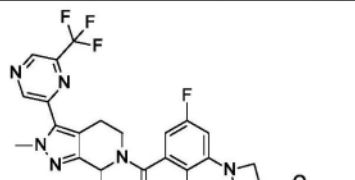
[1456] 实例55

[1457] N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-(6-氧代-1H-吡啶-3-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺



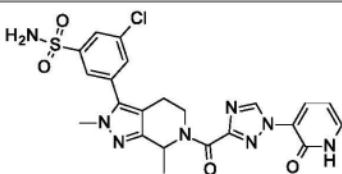
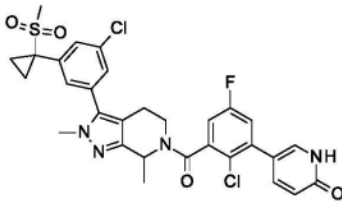
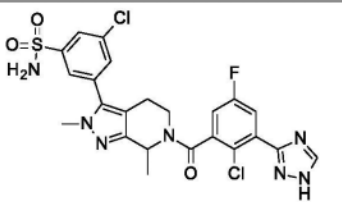
[1459] 将HATU (42.31mg, 0.111mmol) 在DMF (0.813mL) 中的溶液, 用DIPEA (119.84mg, 158.31 μ L, 0.927mmol) 和2-氯-5-氟-3-(6-酮基-1H-吡啶-3-基) 苯甲酸 (C.5; 24.82mg, 0.093mmol), 在23 $^{\circ}$ C、Ar下处理。将混合物在此温度搅拌10分钟, 然后用N-[1-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基) 苯基]环丙基]甲磺酰胺; 盐酸盐 (B.2; 40mg, 0.093mmol) 处理, 并再搅拌18小时。通过RP-HPLC纯化得到灰白色冻干粉末状标题化合物 (29mg, 48.52%)。MS (ESI): m/z = 644.4 $[M+H]^+$ 。

[1460] 与实例55类似, 下表中的实例是使用胺B.X和甲酸C.Y来生成的。

实例	结构	系统名	结构单元	MS, ESI: m/z
56		3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-(6-氧代-1H-吡啶-3-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺	B.1 和 C.5	588.3 [M+H] ⁺
57		N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺	B.2 和 C.6	644.5 [M+H] ⁺
58		1-[2-氯-3-[2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]氮杂环丁烷-3-磺酰胺	B.3 和 C.16	588.3 [M+H] ⁺

[1461]

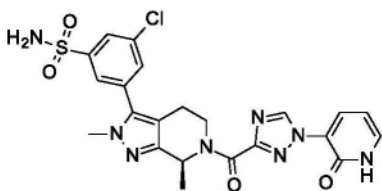
[1462]

59		3-氯-5-[2,7-二甲基-6-[1-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)-1,2,4-三唑-3-羰基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺	B.1 和 C.7	527.3 [M+H] ⁺
60		5-[2-氯-3-[3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮	B.4 和 C.5	627.4 [M+H] ⁺
61		3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺	B.1 和 C.17	562.3 [M+H] ⁺

[1463] 实例62

[1464] 3-氯-5-[(7S)-2,7-二甲基-6-[1-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)-1,2,4-三唑-3-羰基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺

[1465]

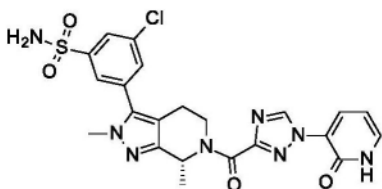


[1466] 通过手性色谱分离实例59 (30mg, 0.06mmol), 得到灰白色无定形固体状标题化合物 (6.7mg, 产率22.3%)。MS (ESI): m/z = 527.3 [M+H]⁺。

[1467] 实例63

[1468] 3-氯-5-[(7R)-2,7-二甲基-6-[1-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)-1,2,4-三唑-3-羰基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯磺酰胺

[1469]

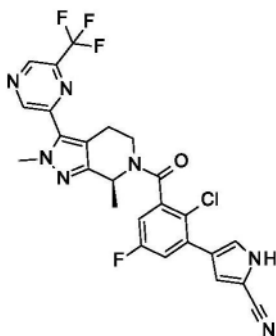


[1470] 通过手性色谱分离实例59 (30mg, 0.06mmol), 得到灰白色无定形固体状标题化合物 (5.7mg, 产率19.0%)。MS (ESI): $m/z = 527.3 [M+H]^+$ 。

[1471] 实例64

[1472] 4-[2-氯-3-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈

[1473]

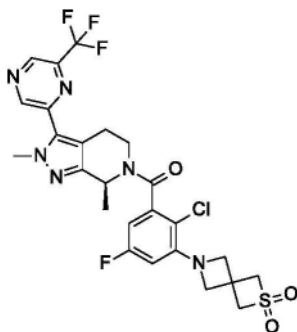


[1474] 将HATU (61.52mg, 0.162mmol) 在DMF (1.2mL) 中的溶液, 用DIPEA (230.21μL, 1.35mmol) 和2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酸 (C.11; 35.68mg, 0.135mmol), 在23℃、Ar下处理。将混合物在此温度搅拌10分钟, 然后用2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶盐酸盐 (B.3; 45mg, 0.135mmol) 处理, 并再搅拌18小时。通过RP-HPLC纯化得到白色冻干物状外消旋体 (45mg)。通过手性色谱法纯化, 得到白色固体状标题化合物 (16.2mg, 22.09%)。MS (ESI): $m/z = 544.3 [M+H]^+$ 。

[1475] 实例65

[1476] [2-氯-3-(2,2-二氧化-2λ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮

[1477]

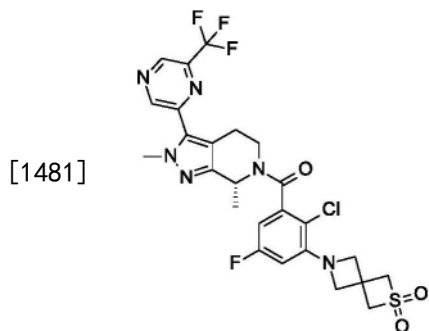


[1478] 将HATU (61.52mg, 0.162mmol) 在DMF (1.2mL) 中的溶液, 用DIPEA (230.21μL, 1.35mmol) 和2-氯-3-(2,2-二酮-2λ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯甲酸 (C.1; 43.11mg, 0.135mmol), 在23℃、Ar下处理。将混合物在此温度搅拌10分钟, 然后用2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶; 盐酸盐 (B.3; 45mg, 0.135mmol) 处理, 并再搅拌18小时。通过RP-HPLC纯化得到白色冻干物状外消旋产物

(62mg)。通过手性色谱法纯化,得到白色固体状标题化合物(17mg, 21.05%)。MS (ESI) : $m/z = 599.4 [M+H]^+$ 。

[1479] 实例66

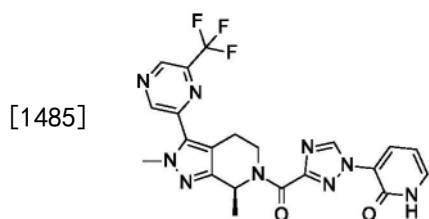
[1480] [2-氯-3-(2,2-二氧化-2 λ^6 -硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[(7R)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮



[1482] 将HATU (61.52mg, 0.162mmol) 在DMF (1.2mL) 中的溶液,用DIPEA (230.21 μ L, 1.35mmol) 和2-氯-3-(2,2-二酮-2 λ^6 -硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯甲酸(C.1; 43.11mg, 0.135mmol), 在23°C、Ar下处理。将混合物在此温度搅拌10分钟,然后用2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶;盐酸盐(B.3; 45mg, 0.135mmol) 处理,并再搅拌18小时。通过RP-HPLC纯化得到白色冻干物状外消旋产物(62mg)。通过手性色谱法纯化,得到白色固体状标题化合物(23.4mg, 29.0%)。MS (ESI) : $m/z = 599.4 [M+H]^+$ 。

[1483] 实例67

[1484] 3-[3-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-1,2,4-三唑-1-基]-1H-吡啶-2-酮

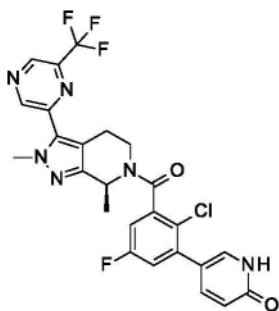


[1486] 将HATU (61.52mg, 0.162mmol) 在DMF (1.2mL) 中的溶液,用DIPEA (230.21 μ L, 1.35mmol) 和1-(2-酮基-1H-吡啶-3-基)-1,2,4-三唑-3-甲酸(C.7; 27.8mg, 0.135mmol), 在23°C、Ar下处理。将混合物在此温度搅拌10分钟,然后用2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶盐酸盐(B.3; 45mg, 0.135mmol) 处理,并再搅拌18小时。通过RP-HPLC纯化得到白色冻干物状外消旋体(35mg)。通过手性色谱法纯化,得到灰白色固体状标题化合物(10mg, 15.28%)。MS (ESI) : $m/z = 486.4 [M+H]^+$ 。

[1487] 实例68

[1488] 5-[2-氯-3-[(7S)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮

[1489]



[1490] 将HATU (61.52mg, 0.162mmol) 在DMF (1.2mL) 中的溶液, 用DIPEA (230.21 μ L, 1.35mmol) 和2-氯-5-氟-3-(6-酮基-1H-吡啶-3-基) 苯甲酸 (C.5; 36.09mg, 0.135mmol), 在23 $^{\circ}$ C、Ar下处理。将混合物在此温度搅拌10分钟, 然后用2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-4,5,6,7-四氢吡啶并[3,4-c]吡啶; 盐酸盐 (B.3; 45mg, 0.135mmol) 处理, 并再搅拌18小时。通过RP-HPLC和手性色谱法纯化得到浅棕色粉末状标题化合物 (11mg, 14.92%)。MS (ESI): $m/z = 547.4 [M+H]^+$ 。

[1491] 类似于上述化合物, 制备以下化合物:

[1492]

实例	结构	IUPAC 名称	MS, ESI: m/z
69		[(7S)-3-[3-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮	504.4 [M+H] ⁺
70		1-[3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-[(5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基]苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺	614.4 [M+H] ⁺
71		1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-3-(5-氟基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺	591.3 [M+H] ⁺
72		1-[3-氯-5-[(7R)-6-[2-氯-3-(5-氟基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺	591.3 [M+H] ⁺
73		5-[2-氯-3-[(7S)-3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮	627.4 [M+H] ⁺
74		5-[2-氯-3-[(7R)-3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮	627.4 [M+H] ⁺

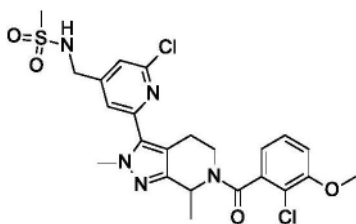
[1493]

75		1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-3-(2,2-二氧代-2λ ⁶ -硫杂-6-氟杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺	646.4 [M+H] ⁺
76		1-[3-氯-5-[(7R)-6-[2-氯-3-(2,2-二氧代-2λ ⁶ -硫杂-6-氟杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙烷甲酰胺	646.4 [M+H] ⁺
77		3-[5-氯-4-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]咪唑-1-基]-1H-吡啶-2-酮	485.2 [M+H] ⁺
78		3-[3-[(7S)-3-[3-氯-5-(1-甲基磺酰基环丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-1,2,4-三唑-1-基]-1H-吡啶-2-酮	566.4 [M+H] ⁺
79		[(7R)-3-[3-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮	504.4 [M+H] ⁺

[1494] 实例80

[1495] N-[[2-氯-6-[6-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]-4-吡啶基]甲基]甲磺酰胺

[1496]



[1497] 将2-氯-3-甲氧基苯甲酸(21.07mg, 0.11mmol)在DCM(1mL)中的溶液,用草酰氯(0.01mL, 0.14mmol),在23℃处理。将混合物在此温度搅拌1小时,然后蒸发。将残余物溶于DCM(1mL)中。将N-[[2-氯-6-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-磺-3-基)吡啶-1-磺-4-基]甲基]甲磺酰胺;二氯化物(50.0mg, 0.11mmol)和三乙胺(0.08mL, 0.56mmol)添加至该溶液中,并将所得混合物在20℃搅拌10小时,然后蒸发。将残余物通过RP-HPLC纯化,以得到浅棕色固体状标题化合物(46.0mg, 75.66%)。MS (ESI): m/z = 538.0 [M+H]⁺

[1498] 步骤a): 2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1499] 将2,7-二甲基-3-(三氟甲磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸

叔丁酯 (Brevet n°W02020/065613A1, 2020) (8.0g, 20.03mmol) 在 EtOAc (1.33L) 中的溶液, 用分子筛 (17.64g, 40.05mmol)、三乙胺 (4.19mL, 30.04mmol) 和 Pd/C 10% (8.0g) 在 Ar 下处理。然后将混合物在 1500mm Hg (带气球)、25℃ 氢化 18 小时。将混合物过滤并蒸发, 得到浅黄色粘稠油状标题化合物 (5.0g, 产率 98.35%)。MS (ESI): $m/z = 196 [M - tBu + H]^+$

[1500] 步骤b): 3-溴-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1501] 将 2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯 (3.0g, 11.94mmol) 在 ACN (30mL) 中的溶液, 用 NBS (2.1g, 11.94mmol) 在 23℃ 处理。将混合物在此温度搅拌 15 小时, 然后将其蒸发并溶解于 EtOAc 中。将有机层用水和盐水洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且蒸发, 以得到浅黄色固体状标题化合物 (3.3g, 产率 78.44%)。MS (ESI): $m/z = 274.0/276.0 [M - Bu + H]^+$

[1502] 步骤c): (6-叔丁氧基羰基-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基) 有机硼酸

[1503] 将 3-溴-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯 (4.1g, 12.42mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液, 用 2.5M 正丁基锂在 THF 中的溶液 (6.21mL, 15.52mmol), 在 -78℃、Ar 下逐滴处理。在此温度搅拌 1 小时后, 加入硼酸三甲酯 (3.87g, 37.25mmol), 并将所得溶液在 -78℃ 搅拌 8 小时, 并在 20℃ 搅拌 10 小时。然后将混合物小心地用 1N HCl 水溶液处理, 并用 EtOAc 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且蒸发, 以得到黄色泡沫状标题化合物 (2.78g, 产率 66.31%)。MS (ESI): $m/z = 296.2 [M + H]^+$

[1504] 步骤d): N-[(2,6-二氯-4-吡啶基)甲基]甲磺酰胺

[1505] 将 (2,6-二氯吡啶-1-鎓-4-基) 甲基甲酸铵; 二氯化物 (1.69g, 6.76mmol) 在 DCM (30mL) 中的悬浮液冷却至 0℃, 并加入三乙胺 (3.77mL, 27.05mmol)。添加。将混合物搅拌 30 分钟并滴加甲磺酰氯 (0.58mL, 7.44mmol), 同时保持温度低于 5℃。然后将混合物升温至 20℃ 并在该温度下搅拌 5 小时。将混合物用 DCM 稀释, 用水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发, 以得到棕色固体状标题化合物 (1.49g, 产率 85.52%)。MS (ESI): $m/z = 255.0/257.0 [M + H]^+$

[1506] 步骤b): 3-[6-氯-4-(甲磺酰氨基甲基)-2-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1507] 将 (6-叔丁氧基羰基-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基) 有机硼酸 (450.0mg, 1.52mmol) 在 1,4-二噁烷 (15mL) 中的溶液, 用 N-[(2,6-二氯-4-吡啶基)甲基]甲磺酰胺 (330.63mg, 1.3mmol) 和碳酸钾 (526.81mg, 3.81mmol, 2.5eq), 在 23℃ 处理。将混合物用 Ar 鼓泡, 然后用 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钼 (II) 二氯甲烷络合物 (124.42mg, 0.15mmol) 处理。将所得混合物在 100℃ 搅拌 15 小时, 然后冷却并且蒸发。将残余物溶解在 EtOAc 中, 并将所得悬浮液通过硅藻土过滤。浓缩滤液, 并通过 RP-HPLC 纯化残余物, 得到浅棕色泡沫状标题化合物 (130.3mg, 17.67%)。MS (ESI): $m/z = 414.0/416.0 [M - Bu + H]^+$

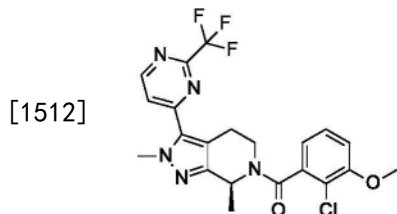
[1508] 步骤f): N-[[2-氯-6-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎓-3-基)吡啶-1-鎓-4-基]甲基]甲磺酰胺; 二氯化物

[1509] 将 3-[6-氯-4-(甲磺酰氨基甲基)-2-吡啶基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯 (130.3mg, 0.28mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液, 用盐酸 (4M 在 1,4-

二噁烷中的) (0.69mL, 2.77mmol), 在20℃处理。将混合物在此温度搅拌20小时, 然后蒸发, 得到浅棕色固体状标题化合物 (120.0mg, 94.23%)。MS (ESI): $m/z = 370.0/372.0 [M+H]^+$

[1510] 实例81

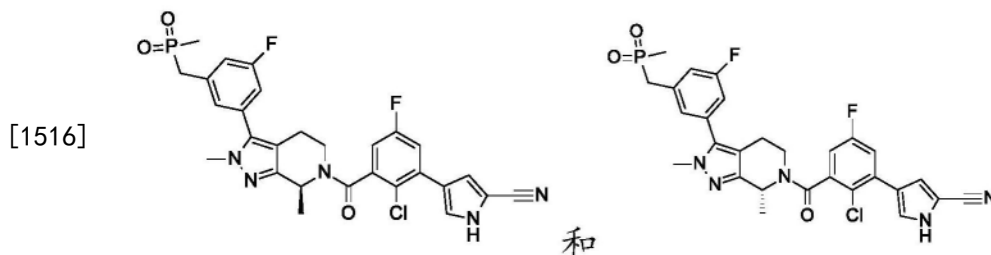
[1511] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(7S)-2,7-二甲基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮



[1513] 将2,7-二甲基-3-[2-(三氟甲基)嘧啶-4-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶; 盐酸盐 (B.3; 200.0mg, 0.6mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液, 用2-氯-3-甲氧基苯甲酸 (123.0mg, 0.66mmol)、HATU (341.79mg, 0.9mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.52mL, 3.0mmol) 在23℃处理。将混合物在此温度再搅拌18小时, 然后通过RP-HPLC纯化。手性色谱法得到白色固体状标题化合物 (44.2mg, 产率15.83%)。MS (ESI): $m/z = 466 [M+H]^+$

[1514] 实例82和实例83

[1515] 4-[2-氯-5-氟-3-[(7S)-3-[3-氟-5-[[甲基(二氧代)-λ⁶-磷烷基]甲基]苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]-1H-吡咯-2-甲腈 (实例82) 和 4-[2-氯-5-氟-3-[(7R)-3-[3-氟-5-[[甲基(二氧代)-λ⁶-磷烷基]甲基]苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]-1H-吡咯-2-甲腈 (实例83)



[1517] 将2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酸 (C.11; 149.47mg, 0.51mmol)、3-[3-(二甲基磷酰甲基)-5-氟-苯基]-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶; 盐酸盐 (189.0mg, 0.51mmol) 和三乙胺 (0.35mL, 2.54mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液, 用HATU (212.6mg, 0.56mmol) 处理, 并在20℃搅拌16小时。通过RP-HPLC纯化, 随后进行手性色谱法纯化, 得到实例82 (51.0mg, 产率30.37%) 和实例83 (52.4mg, 产率32.17%), 其为浅棕色固体。MS (ESI): $m/z = 582.2 [M+H]^+$

[1518] 步骤a): 1-溴-3-(二甲基磷酰甲基)-5-氟-苯

[1519] 将1-溴-3-(溴甲基)-5-氟-苯 (10.0g, 37.32mmol) 在THF (150mL) 中的溶液, 用NaHMDs在THF中的溶液 (27.99mL, 55.99mmol) 处理。将混合物搅拌30分钟, 然后分批用二甲基氧化膦 (4.37g, 55.99mmol) 处理并搅拌16小时。然后添加水 (1mL), 并用EtOAc萃取混合物。合并的有机层经Na₂SO₄过滤并且蒸发。与己烷一起研磨, 得到白色固体状标题化合物 (1.15g, 11.62%)。MS (ESI): $m/z = 265/267 [M+H]^+$

[1520] 步骤b): 2-[3-(二甲基磷酰基甲基)-5-氟-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼

杂硼烷

[1521] 将双(频哪醇)二硼(1.44g, 5.66mmol)、乙酸钾(0.71mL, 11.32mmol)、1-溴-3-(二甲基磷酰甲基)-5-氟-苯(1.0g, 3.77mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(153.93mg, 0.19mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液,用Ar鼓泡,密封,并在100℃加热16小时。将混合物冷却,过滤并蒸发,得到棕色固体状粗制标题化合物(1.07g, 产率87.0%)。MS (ESI): $m/z = 313.2 [M+H]^+$

[1522] 步骤c): 3-[3-(二甲基磷酰基甲基)-5-氟-苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

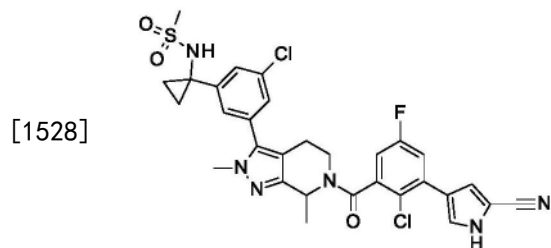
[1523] 将2-[3-(二甲基磷酰基甲基)-5-氟-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷(570.1mg, 1.64mmol)、2,7-二甲基-3-(三氟甲磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1, 2020)(505.0mg, 1.26mmol)和碳酸钠(268.0mg, 2.53mmol)在甲苯(15mL)/水(1.5mL)中的脱气悬浮液,用四(三苯基膦)钯(0)(73.1mg, 0.06mmol)处理。将所得混合物在80℃搅拌15小时,然后冷却、过滤并且蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到棕色油状标题化合物(287.0mg, 产率52.12%)。MS (ESI): $m/z = 380.2 [M-Bu+H]^+$

[1524] 步骤d): 3-[3-(二甲基磷酰基甲基)-5-氟-苯基]-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶; 盐酸盐

[1525] 将3-[3-(二甲基磷酰基甲基)-5-氟-苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(630.0mg, 1.45mmol)在DCM(3mL)中的溶液,用在二噁烷(3.62mL, 14.47mmol)中的HCl溶液处理。将混合物在20℃搅拌10小时,然后蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到浅棕色固体状标题化合物(398.5mg, 产率70.38%)。MS (ESI): $m/z = 336.2 [M+H]^+$

[1526] 实例84

[1527] N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺

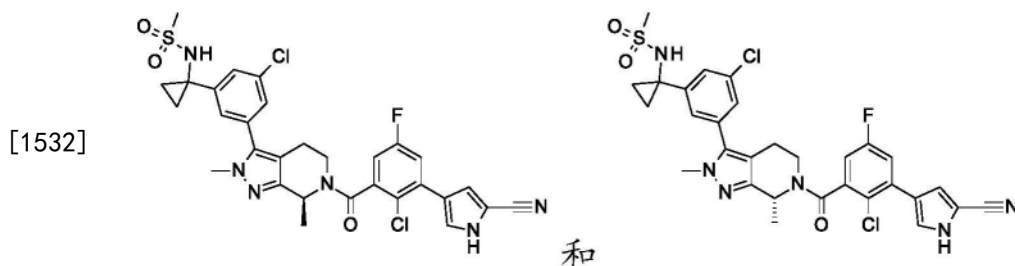


[1529] 将2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酸(C.11; 149.47mg, 0.51mmol)、N-[1-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]环丙基]-甲磺酰胺; 盐酸盐(B.2; 189.0mg, 0.51mmol)和三乙胺(0.35mL, 2.54mmol)在DMF(3mL)中的溶液,用HATU(212.6mg, 0.56mmol),在20℃处理。将混合物在此温度再搅拌16小时,然后通过RP-HPLC纯化,得到粉红色固体状标题化合物(136.0mg, 产率44.13%)。MS (ESI): $m/z = 641.2 [M+H]^+$

[1530] 实例85和实例86

[1531] N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺(实施例85)和

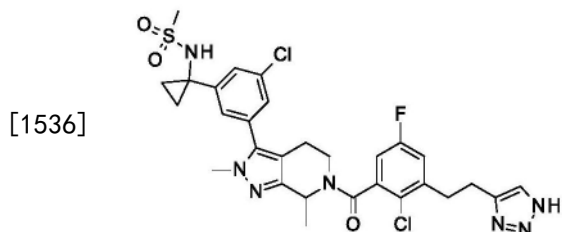
N-[1-[3-氯-5-[(7R)-6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺(实施例86)



[1533] N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺(实例84;163mg, 0.3mmol)通过手性HPLC纯化,得到实例85(51.0mg,产率30.37%)和实例86(52.4mg,产率32.17%),其为浅棕色固体。MS(ESI): $m/z=641.2[M+H]^+$

[1534] 实例87

[1535] N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺



[1537] 将N-[1-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]环丙基]甲磺酰胺;盐酸盐(B.2;60mg, 0.139mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.18mL)和正乙基二异丙胺(237.47 μ L, 1.39mmol)中的溶液,用2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯甲酸、2,2,2-三氟乙酸(C.18;53.53mg, 0.140mmol)、和HATU(106.52mg, 0.280mmol),在23℃处理。将混合物搅拌18小时,然后通过RP-HPLC纯化,得到无色泡沫状标题化合物(19.4mg, 21.6%)。MS(ESI): $m/z=644.3[M+H]^+$

[1538] 步骤a):1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)乙烯基]三唑

[1539] 将2,2,6,6-四甲基哌啶(9.32mL, 55.24mmol)在THF(550mL)中的溶液,在Ar气氛下冷却至-30℃,然后用2.5M正丁基锂在THF(22.1mL, 55.24mmol)中的溶液逐滴处理。将混合物在此温度搅拌30分钟,然后冷却至-78℃并用1-[(4-甲氧基苯基)甲基]三唑-4-甲醛(CAS RN:853807-54-2;10.0g, 46.04mmol)在THF(100mL)中的溶液逐滴处理。将混合物在此温度搅拌30分钟,然后用4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(13.57g, 50.64mmol)在THF(50mL)中的溶液逐滴处理。混合物允许缓慢升温至23℃并在此温度再搅拌16小时,然后冷却至0℃并用饱和NH₄Cl水溶液(150mL)逐滴处理。将混合物搅拌1小时然后滤出。将水(200mL)加入到滤液中,并将混合物用EtOAc(2x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且蒸发。通过FC(SiO₂;PE/MTBE)纯化,得到白色固体状标题化合物(4.4g,产率26.61%)。MS(ESI): $m/z=342.2[M+H]^+$

[1540] 步骤b): 2-氯-5-氟-3-[2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]三唑-4-基]乙基]苯甲酸甲酯

[1541] 将1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-[2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)乙基]三唑(3.0g, 8.79mmol)、3-溴-2-氯-5-氟-苯甲酸甲酯(2.59g, 9.67mmol)、和碳酸钾(2.43g, 17.58mmol)在1,4-二噁烷(40mL)和水(5mL)中的悬浮液,用Ar鼓泡5分钟,然后用Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(1.44g, 1.76mmol)处理。将混合物在Ar下于80℃搅拌18小时,然后冷却,通过SiO₂(25g)过滤,并用二噁烷(100mL)洗涤。蒸发滤液。通过FC(SiO₂;CHCl₃/MTBE)纯化,得到浅黄色固体状标题化合物(1.65g, 产率44.37%)。MS(ESI): m/z=402.0[M+H]⁺

[1542] 步骤c): 2-氯-5-氟-3-[2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]三唑-4-基]乙基]苯甲酸甲酯

[1543] 将2-氯-5-氟-3-[2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]三唑-4-基]乙基]苯甲酸甲酯(1650.0mg, 4.11mmol)和Rh/C(10%)(500mg)在EtOAc(150mL)中的溶液,在25℃、7600mmHg(10巴)下氢化18小时。将反应混合物过滤并蒸发,得到标题化合物(1.60g, 产率89.73%),为深绿色油状物。MS(ESI): m/z=404.0[M+H]⁺

[1544] 步骤d): 2-氯-5-氟-3-[2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]三唑-4-基]乙基]苯甲酸

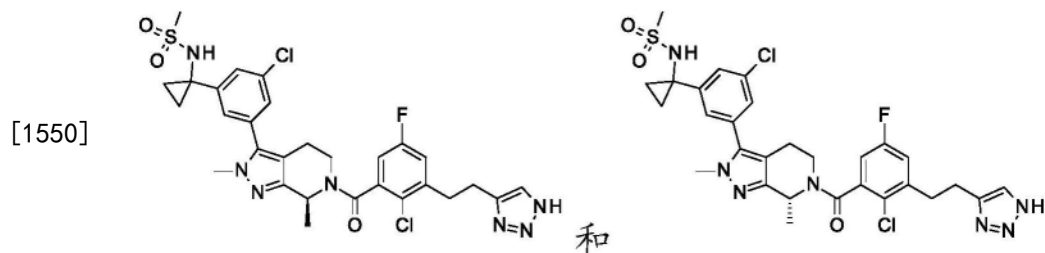
[1545] 将2-氯-5-氟-3-[2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]三唑-4-基]乙基]苯甲酸甲酯(1.5g, 3.71mmol)在4:1甲醇/水(25mL)中的混合物在23℃,用一水合氢氧化锂(264.96mg, 6.31mmol)在THF(20mL)中的溶液处理。将混合物在此温度搅拌18小时,然后蒸发。用水处理残余物,并用柠檬酸(水溶液)酸化所得溶液,并用TBME(2x50 mL)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发,以得到浅灰色固体状标题化合物(1.35g, 产率88.58%)。MS(ESI): m/z=390.2[M+H]⁺

[1546] 步骤e): 2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯甲酸; 2,2,2-三氟乙酸(C.18)

[1547] 将2-氯-5-氟-3-[2-[1-[(4-甲氧基苯基)甲基]三唑-4-基]乙基]苯甲酸(1350.0mg, 3.46mmol)和苯甲醚(1.88mL, 17.32mmol)在三氟乙酸(5.34mL, 69.26mmol)中的溶液,在70℃搅拌120小时(密封管)。然后将混合物冷却,并通过RP-HPLC纯化,以得到白色固体状标题化合物(C.18; 116.9mg, 产率8.36%)。MS(ESI): m/z=270.0[M+H]⁺

[1548] 实例88和实例89

[1549] N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺(实例88)和N-[1-[3-氯-5-[(7R)-6-[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺(实例89)

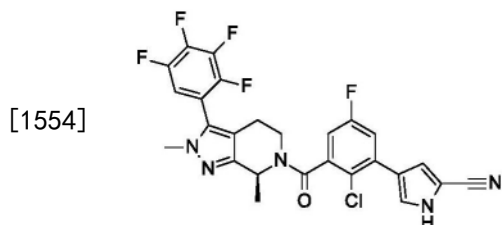


[1551] 将N-[1-[3-氯-5-[6-[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺(实例87; 18mg,

0.027mmol) 手性SFC分离,得到实例88 (4.4mg, 24%) 和实例89 (6.9mg, 38%), 其为白色固体。MS (ESI): $m/z = 644.3 [M+H]^+$

[1552] 实例90

[1553] 4-[2-氯-3-[(7S)-2,7-二甲基-3-(2,3,4,5-四氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈



[1555] 将2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酸 (C.11; 162.03mg, 0.55mmol)、2,7-二甲基-3-(2,3,4,5-四氟苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶; 盐酸盐 (B.6; 185.0mg, 0.55mmol) 和三乙胺 (0.38mL, 2.76mmol) 在DMF (3mL) 中的混合物, 用HATU (230.47mg, 0.61mmol) 处理。将混合物在20℃搅拌16小时, 然后通过RP-HPLC和手性HPLC纯化, 得到白色固体状标题化合物 (54.9mg, 33%)。MS (ESI): $m/z = 546.0 [M+H]^+$

[1556] 步骤a): 2,7-二甲基-3-(2,3,4,5-四氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

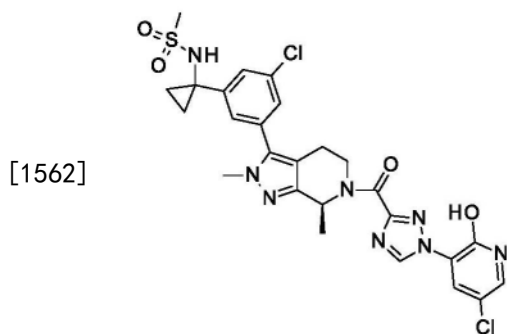
[1557] 将2,3,4,5-四氟苯基有机硼酸 (631.1mg, 3.25mmol)、2,7-二甲基-3-(三氟甲磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯 (Brevet n°W02020/065613A1, 2020) (1.0g, 2.5mmol) 和碳酸钠 (530.75mg, 5.01mmol) 在DMF (10mL) 中的脱气悬浮液, 用四(三苯基膦)钯 (0) (144.67mg, 0.13mmol), 在23℃处理。将所得混合物在100℃搅拌15小时, 然后冷却并通过RP-HPLC纯化, 得到棕色油状标题化合物 (223.0mg, 产率22.3%)。MS (ESI): $m/z = 344.2 [M-Bu+H]^+$

[1558] 步骤b): 2,7-二甲基-3-(2,3,4,5-四氟苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶; 盐酸盐 (B.6)

[1559] 将2,7-二甲基-3-(2,3,4,5-四氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯 (223.0mg, 0.56mmol) 在DCM (0.5mL) 中的溶液, 用1,4-二噁烷HCl溶液 (0.7mL, 2.79mmol), 在23℃处理。将所得混合物在此温度下搅拌16小时, 然后蒸发, 得到棕色固体状标题化合物 (B.6; 185mg, 产率99%)。MS (ESI): $m/z = 300.0 [M-Bu+H]^+$

[1560] 实例91

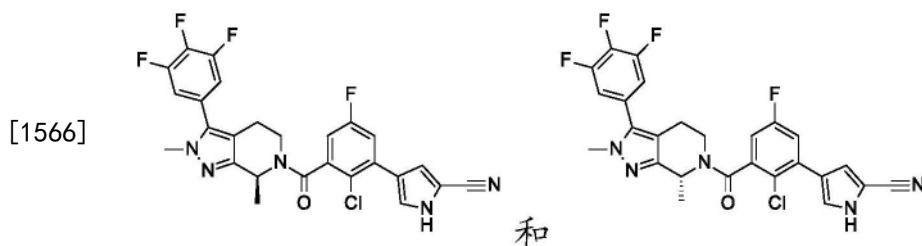
[1561] N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-羰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺



[1563] 将HATU(42.31mg,0.111mmol)在超干N,N-二甲基甲酰胺溶液(0.813mL)中的溶液,用正乙基二异丙胺(158.31 μ L,0.927mmol)和1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸(C.10;22.31mg,0.093mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物在此温度搅拌10分钟,然后用N-[1-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]环丙基]甲磺酰胺;盐酸盐(B.2;40mg,0.093mmol)处理,并再搅拌18小时。通过RP-HPLC和手性HPLC纯化,得到白色固体状标题化合物(15.6mg,25.88%)。MS (ESI): $m/z=615.2[M-H]^{-}$

[1564] 实例92和实例93

[1565] 4-[2-氯-3-[(7S)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈(实例92)和4-[2-氯-3-[(7R)-2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈(实例93)



[1567] 将2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酸(C.11;150.0mg,0.57mmol)在DMF(2mL)中的溶液,用2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶;盐酸盐(B.7;180.1mg,0.57mmol)、三乙胺(0.4mL,2.83mmol)和HATU(237.07mg,0.62mmol),在20℃处理。将混合物在此温度搅拌16小时。通过RP-HPLC和手性色谱法纯化,得到实例92(67mg,产率42%)和实例93(64mg,产率40%),其为白色固体。MS (ESI): $m/z=528.0[M+H]^{+}$

[1568] 步骤a):2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

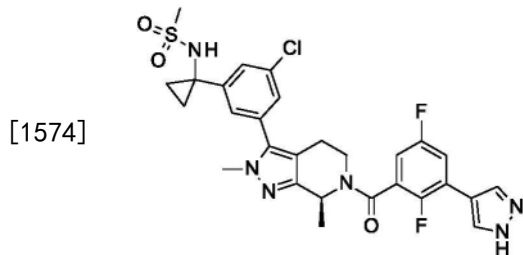
[1569] 将3,4,5-三氟苯基有机硼酸(0.63g,3.61mmol)、2,7-二甲基-3-(三氟甲磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1,2020)(1.2g,3.0mmol)和碳酸钠(636.9mg,6.01mmol)在DMF(15mL)中的脱气悬浮液,用四(三苯基磷)钯(0)(173.6mg,0.15mmol)处理。将所得混合物在100℃搅拌15小时,然后冷却、过滤并用水(30mL)稀释。将混合物用EtOAc萃取(3 $\times$ 30mL),并且将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并且蒸发。通过FC(SiO₂;己烷/EtOAc)纯化,得到白色固体状标题化合物(980.0mg,产率79.28%)。MS (ESI): $m/z=326.0[M+H-tBu]^{+}$

[1570] 步骤b): 2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶; 盐酸盐 (B.7)

[1571] 将2,7-二甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(980.0mg, 2.57mmol)在DCM(10mL)中的溶液,用盐酸(4M在二噁烷中)(6.42mL, 25.7mmol)处理。将混合物在20℃搅拌16小时,然后蒸发,以得到浅黄色固体状标题化合物(B.7;680.0mg,产率83.29%)。MS (ESI): $m/z = 282.0 [M+H]^+$

[1572] 实例94

[1573] N-[1-[3-氯-5-[(7S)-6-[2,5-二氟-3-(1H-吡唑-4-基)苯甲酰基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]苯基]环丙基]甲磺酰胺



[1575] 将2,5-二氟-3-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸(C.19;31.18mg,0.139mmol)在超干燥四氢呋喃(2mL)中的溶液,用HATU(63.46mg,0.167mmol)和DIPEA(97.17 μ L,0.556mmol),在20℃、Ar下处理。将混合物在此温度搅拌10分钟,然后用N-[1-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]-环丙基]甲磺酰胺;盐酸盐(B.2;60mg,0.139mmol)处理。将混合物在此温度搅拌18小时,然后用EtOAc稀释。将有机层用水(1次)和盐水(3次)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发。通过RP-HPLC和手性SFC纯化,得到灰白色固体状标题化合物(4mg,4.55%)。MS (ESI): $m/z = 599.4 [M-H]^-$

[1576] 步骤a): 2,5-二氟-3-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯

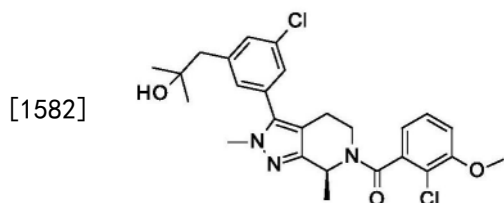
[1577] 将3-溴-2,5-二氟-苯甲酸甲酯(CAS RN:1524902-93-9;2.0g,7.97mmol)和4-吡唑有机硼酸频哪醇酯(CAS RN:269410-08-4;1.5g,7.97mmol)和K₂CO₃(2.2g,15.93mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(4mL)中的溶液,用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯化物二氯甲烷络合物(650.15mg,0.8mmol),在23℃,N₂下处理。将混合物在N₂气氛下在100℃搅拌12小时持续12小时,然后过滤并蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到浅黄色固体状标题化合物(110.0mg,产率5.8%)。MS (ESI): $m/z = 239.3 [M+H]^+$

[1578] 步骤b): 2,5-二氟-3-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸(C.19)

[1579] 将2,5-二氟-3-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(50.0mg,0.21mmol)在甲醇(0.5mL)、四氢呋喃(0.5mL)和水(0.5mL)中的溶液,用LiOH一水合物(44.04mg,1.05mmol),在23℃处理。将混合物在该温度下搅拌6小时,然后用EtOAc萃取。用1N HCl水溶液将水相酸化至pH 4,并用EtOAc萃取水相。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发,以得到白色固体状标题化合物(C.19;35.0mg,74%)。MS (ESI): $m/z = 225.0 [M+H]^+$

[1580] 实例95

[1581] [(7S)-3-[3-氯-5-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮



[1583] 将2-氯-3-甲氧基苯甲酸(150.0mg, 0.8mmol)在DMF(2mL)中的溶液,用1-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]-2-甲基-丙-2-醇;盐酸盐(B.8;372.13mg, 0.8mmol)、三乙胺(0.56mL, 4.02mmol)和HATU(336.23mg, 0.88mmol)处理。将混合物在20℃搅拌16小时,并通过RP-HPLC和手性SFC纯化,得到浅黄色胶状标题化合物(110mg, 38%)。MS (ESI): $m/z = 502.2 [M+H]^+$

[1584] 步骤a): 1-[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)苯基]-2-甲基-丙-2-醇

[1585] 将双(频哪醇)二硼(1.88g, 7.4mmol)、乙酸钾(0.92mL, 14.8mmol)、1-(3-溴-5-氯-苯基)-2-甲基-丙-2-醇(CAS RN:2229628-26-4; 1.3g, 4.93mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(201.24mg, 0.25mmol)在1,4-二噁烷(25mL)中的混合物,用Ar脱气并在100℃、Ar下持续搅拌16小时。将混合物蒸发。通过FC(SiO₂; 己烷/EtOAc)纯化,得到白色固体状标题化合物(1.01g, 产率62.63%),其直接用于下一步。GC-MS (EI): $m/z = 294.1 [M-OH]^+$

[1586] 步骤b): 3-[3-氯-5-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯

[1587] 将2,7-二甲基-3-(三氟甲基磺酰氧基)-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(Brevet n°W02020/065613A1, 2020)(1.01g, 2.53mmol)、1-[3-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)苯基]-2-甲基-丙-2-醇(1.02g, 3.29mmol)和碳酸钠(536.06mg, 5.06mmol)在无水DMF(6mL)中的溶液,用Ar鼓泡,然后用四(三苯基膦)钯(0)(146.11mg, 0.13mmol)处理。将混合物在100℃搅拌16小时,然后冷却,用水(50mL)稀释并且用EtOAc(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。FC(SiO₂; 己烷/EtOAc),得到浅黄色油状标题化合物(330.0mg, 产率27.36%)。MS (ESI): $m/z = 434.2 [M+H]^+$

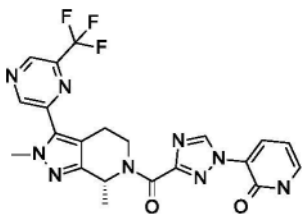
[1588] 步骤c): 1-[3-氯-5-(2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基)苯基]-2-甲基-丙-2-醇;盐酸盐(B.8)

[1589] 将3-[3-氯-5-(2-羟基-2-甲基-丙基)苯基]-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-甲酸叔丁酯(375.0mg, 0.79mmol)在DCM(2mL)中的溶液,用盐酸(4M, 在二噁烷中)(1.97mL, 7.86mmol)处理。将混合物在20℃搅拌16小时,并蒸发,以得到浅黄色固体状标题化合物(B.4;311.0mg, 产率85.44%)。MS (ESI): $m/z = 334.2 [M+H]^+$

[1590] 实例96

[1591] 3-[3-[(7R)-2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羧基]-1,2,4-三唑-1-基]-1H-吡啶-2-酮

[1592]

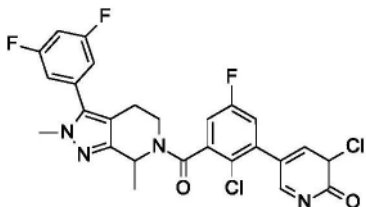


[1593] 将HATU (61.52mg, 0.162mmol) 在DMF (1.2mL) 中的溶液, 用DIPEA (230.21 μ L, 1.35mmol) 和1-(2-酮基-1H-吡啶-3-基)-1,2,4-三唑-3-甲酸 (C.7; 27.8mg, 0.135mmol), 在23 $^{\circ}$ C、Ar下处理。将混合物在此温度搅拌10分钟, 然后用2,7-二甲基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶盐酸盐 (B.3; 45mg, 0.135mmol) 处理, 并再搅拌18小时。通过RP-HPLC纯化得到白色冻干物状外消旋体 (35mg)。通过手性色谱法纯化, 得到灰白色固体状标题化合物 (10mg, 15.28%)。MS (ESI): $m/z = 486.4 [M+H]^+$

[1594] 实例97

[1595] 3-氯-5-[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-3H-吡啶-2-酮

[1596]



[1597] 将2-氯-3-(5-氯-6-氧代-1H-吡啶-3-基)-5-氟-苯甲酸 (C.20; 323.0mg, 1.07mmol) 在DMF (5mL) 中的悬浮液, 用HATU (487.86mg, 1.28mmol)、三乙胺 (0.6mL, 4.28mmol) 和3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-酮; 氯化物 (B.5; 320.5mg, 1.07mmol) 处理。将混合物在20 $^{\circ}$ C搅拌10小时, 然后过滤。将滤液蒸发, 通过RP-HPLC纯化, 以得到浅棕色固体状标题化合物 (244.4mg, 产率41.76%)。MS (ESI): $m/z = 547.2 [M+H]^+$

[1598] 步骤a): 2-氯-3-(5-氯-6-甲氧基-3-吡啶基)-5-氟-苯甲酸甲酯

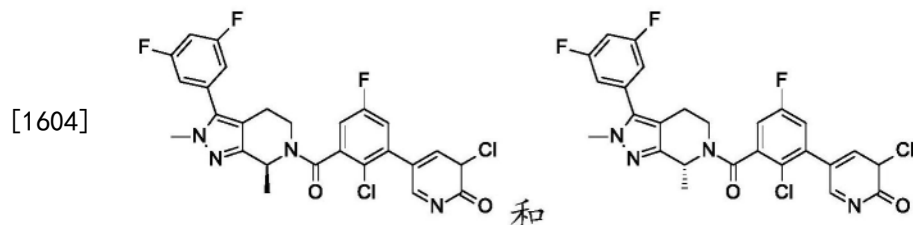
[1599] 将3-溴-2-氯-5-氟-苯甲酸甲酯溶液 (CAS RN: 1805582-40-4; 800.0mg, 2.99mmol) 和3-氯-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (CAS RN: 1083168-91-5; 1.05g, 3.89mmol) 在1,4-二噁烷 (25mL) 中的溶液, 用碳酸钾 (1.24g, 8.97mmol) 在水 (5mL) 中的溶液处理。将所得混合物用Ar鼓泡, 并用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物 (244.06mg, 0.3mmol) 处理。将混合物在110 $^{\circ}$ C搅拌15小时, 冷却、过滤并且蒸发。将残余物溶解在EtOAc中并通过硅藻土过滤。将滤液蒸发, 并通过RP-HPLC纯化, 以得到白色固体状标题化合物 (405.0mg, 产率41.02%)。MS (ESI): $m/z = 330.0 [M+H]^+$

[1600] 步骤b): 2-氯-3-(5-氯-6-氧代-1H-吡啶-3-基)-5-氟-苯甲酸

[1601] 将2-氯-3-(5-氯-6-甲氧基-3-吡啶基)-5-氟-苯甲酸甲酯 (405.0mg, 1.23mmol) 和12N HCl水溶液 (10.22mL, 122.68mmol) 的混合物, 在90 $^{\circ}$ C加热反应15小时, 然后冷却, 用水稀释, 并过滤。将沉淀用ACN洗涤并且干燥, 以得到白色固体状标题化合物 (C.20; 323.0mg, 产率81.75%)。MS (ESI): $m/z = 302.0 [M+H]^+$

[1602] 实例98和实例99

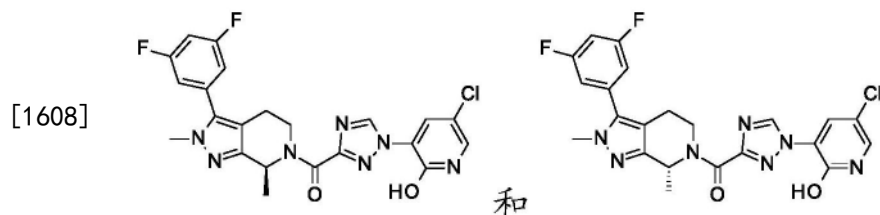
[1603] 3-氯-5-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-3H-吡啶-2-酮(实例98)和3-氯-5-[2-氯-3-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-3H-吡啶-2-酮(实例99)



[1605] 将实例97 (87.7mg, 0.16mmol) 通过手性SFC纯化, 以得到实例98 (35.1mg, 产率40.34%) 和实例99 (38.1mg, 产率41.6%)。MS (ESI): $m/z = 547.2 [M+H]^+$

[1606] 实例100和实例101

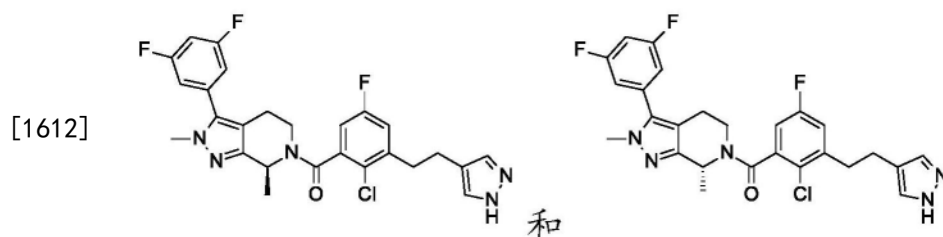
[1607] [1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮(实例100)和[1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮(实例101)



[1609] 将3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶; 盐酸盐 (B.5; 168.19mg, 0.56mmol)、HATU (256.02mg, 0.67mmol) 和三乙胺 (0.39mL, 2.81mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液, 用1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸 (C.10; 135.0mg, 0.56mmol) 处理。将所得混合物在20℃搅拌16h, 然后用RP-HPLC纯化, 以得到橙色固体状标题化合物 (150.0mg, 产率55.02%)。手性分离得到实例100 (86.5mg, 产率25.28%) 和实例101 (121.4mg, 产率35.49%), 其为浅棕色固体。MS (ESI): $m/z = 486.2 [M+H]^+$

[1610] 实例102和实例103

[1611] [2-氯-5-氟-3-[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮(实例102)和[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]苯基]-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮(实例103)



[1613] 将3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶; 盐酸盐

(B.5; 200.0mg, 0.67mmol)、2-氯-5-氟-3-[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]苯甲酸; 盐酸盐(C.21; 223.95mg, 0.73mmol)和HATU(380.55mg, 1.0mmol)在DMF(3mL)中的溶液, 用N,N-二异丙基乙胺(0.58mL, 3.34mmol), 在23℃处理。将混合物在此温度搅拌18小时。通过RP-HPLC和手性色谱法纯化, 得到实例102(36.0mg, 产率10.5%)和实例103(30.3mg, 产率8.84%), 其为浅棕色固体。MS (ESI): $m/z = 514.0 [M+H]^+$

[1614] 步骤a): 2-氯-5-氟-3-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)苯甲酸甲酯

[1615] 将三甲基甲硅烷基乙炔(5.59mL, 39.26mmol)在DMF(14mL)和三乙胺(182.38mL, 1308.51mmol)中的溶液, 用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(2.13g, 2.62mmol)、碘化铜(249.21mg, 1.31mmol)和三乙胺(182.38mL, 1308.51mmol), 在23℃处理。将混合物用Ar鼓泡并在88℃搅拌18小时, 然后冷却、过滤并蒸发。将残余物溶解在水中并用MTBE萃取, 并将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发, 得到棕色油状标题化合物(6.7g, 产率86.3%)。GC-MS (EI): $m/z = 284.0 [M]^+$

[1616] 步骤b): 2-氯-3-乙炔基-5-氟-苯甲酸甲酯

[1617] 将2-氯-5-氟-3-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)苯甲酸甲酯(3.81g, 13.38mmol)在THF(127mL)中的溶液, 逐滴用四丁基氟化铵(20.07mL, 20.07mmol)处理, 并在23℃搅拌3小时, 然后蒸发。将残余物溶解在EtOAc(500mL)中, 并用水(2x 1L)和盐水(1x 500mL)洗涤有机层。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且蒸发, 以得到深棕色液体状标题化合物(2.8g, 产率98.45%)。GC-MS (EI): $m/z = 212.0 [M]^+$

[1618] 步骤c): 2-氯-5-氟-3-[2-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)乙炔基]苯甲酸甲酯

[1619] 将4-碘-1-四氢吡喃-2-基-吡唑(1.96g, 7.06mmol)在DMF(5.6998mL)和三乙胺(32.78mL, 235.18mmol)中的溶液, 用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(384mg, 0.47mmol)、碘化铜(89.58mg, 0.47mmol)和2-氯-3-乙炔基-5-氟-苯甲酸甲酯(1.0g, 4.7mmol)处理, 并用Ar鼓泡。将混合物在88℃搅拌18小时, 然后冷却并过滤。蒸发滤液并将残余物溶解在水中。用MTBE萃取水层, 并将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发。通过FC(SiO_2 ; 己烷/EtOAc)纯化, 得到浅黄色粘性油状标题化合物(900.0mg, 2.48mmol, 产率52.74%)。MS (ESI): $m/z = 362.1 [M+H]^+$

[1620] 步骤d): 2-氯-5-氟-3-[2-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)乙基]苯甲酸甲酯

[1621] 将2-氯-5-氟-3-[2-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)乙炔基]苯甲酸甲酯(900.0mg, 2.48mmol)和Rh/C(10%) (150.0mg)在EtOAc(100mL)中的溶液, 在3800mmHg(高压釜中)、25℃氢化18小时。将混合物过滤并蒸发, 得到浅黄色粘稠油状标题化合物(900.0mg, 产率90.99%)。MS (ESI): $m/z = 367.0 [M+H]^+$

[1622] 步骤e): 2-氯-5-氟-3-[2-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)乙基]苯甲酸

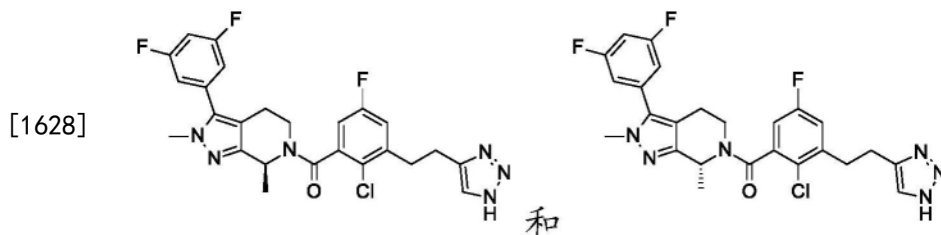
[1623] 将2-氯-5-氟-3-[2-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)乙基]苯甲酸甲酯(900.0mg, 2.45mmol)在THF(48mL)、甲醇(48mL)和水(12mL)中的溶液, 用一水合氢氧化锂(412mg, 9.81mmol), 在23℃处理。将混合物在此温度搅拌18小时, 然后用EtOAc稀释, 并用饱和柠檬酸溶液处理。分离各层, 并用水洗涤有机层。将合并的水层用EtOAc萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发, 得到浅黄色固体状标题化合物(900.0mg, 产率96.7%)。MS (ESI): $m/z = 353.0 [M+H]^+$

[1624] 步骤f): 2-氯-5-氟-3-[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]苯甲酸; 盐酸盐

[1625] 将2-氯-5-氟-3-[2-(1-四氢吡喃-2-基吡唑-4-基)乙基]苯甲酸(600.0mg, 1.7mmol)用4N HCl在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液处理,并将混合物在23℃搅拌48小时,然后过滤。将沉淀用乙醚洗涤并且干燥,以得到白色固体状标题化合物(C.21;407.7mg,产率78.6%)。MS(ESI): $m/z=270.0[M+H]^+$

[1626] 实例104和实例105

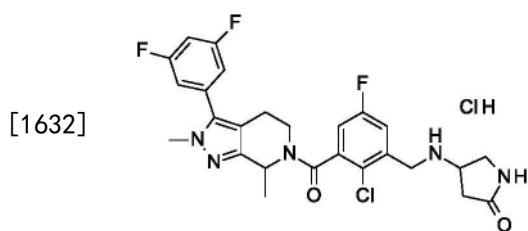
[1627] [2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮(实例104)和[2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯基]-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮(实例105)



[1629] 将2-氯-5-氟-3-[2-(1H-三唑-4-基)乙基]苯甲酸、2,2,2-三氟乙酸(C.18;95.0mg,0.25mmol)、3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶;盐酸盐(B.5;74.22mg,0.25mmol)和HATU(122mg,0.32mmol)在DMF(5mL)中的溶液,用三乙胺(0.21mL,1.49mmol)在23℃处理。将混合物在此温度搅拌48小时,然后通过RP-HPLC和手性色谱法纯化,得到浅灰色固体状的实例104(20.4mg,产率16.0%)和浅棕色固体状的实例105(26.7mg,产率20.94%)。MS(ESI): $m/z=515.2[M+H]^+$

[1630] 实例106

[1631] 4-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]甲基氨基]吡咯烷-2-酮;盐酸盐



[1633] 将N-[[2-氯-3-[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]甲基]-N-(5-氧代吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(12.5mg, 0.02mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液,用盐酸(4M,在二噁烷中)(0.05mL,0.2mmol)处理。将混合物在20℃搅拌16小时并蒸发,得到白色固体状标题化合物(9.9mg,产率80.14%)。MS(ESI): $m/z=532.2[M+H]^+$

[1634] 步骤a):2-氯-5-氟-3-[[5-氧代吡咯烷-3-基]氨基]甲基]苯甲酸甲酯

[1635] 将4-氨基吡咯烷-2-酮;盐酸盐(CAS RN:167465-93-2;83.1mg,0.6mmol)在1:2.5DCM/IPA(14mL)中的溶液,用三甲胺(0.09mL,0.7mmol)、2-氯-5-氟-3-甲酰基-苯甲酸甲酯(CAS RN:2384295-46-7;155mg,0.6mmol)和氰基硼氢化钠(114.7mg,3mmol),在23℃处理。将混合物在此温度搅拌16小时,然后用水和EtOAc稀释。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液

和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到浅棕色油状标题化合物(185mg,86%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.58 (dd, J=3.1, 9.4Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (d, J=3.5Hz, 2H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.01 (dd, J=3.7, 8.9Hz, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.03-1.95ppm (m, 1H)

[1636] 步骤b): 2-氯-5-氟-3-[[(5-氧代吡咯烷-3-基) 氨基] 甲基] 苯甲酸

[1637] 将2-氯-5-氟-3-[[(5-氧代吡咯烷-3-基) 氨基] 甲基] 苯甲酸甲酯(240.0mg, 0.678mmol) 在MeOH(2.0mL) 中的溶液, 用NaOH(32.5mg, 0.814mmol) 在23℃处理。将混合物在此温度下搅拌16小时, 然后蒸发, 得到浅黄色粘稠油状标题化合物(150.0mg, 产率62%)。MS (ESI): m/z=287.1 [M+H]⁺

[1638] 步骤c): 3-[[叔丁氧基羰基- (5-氧代吡咯烷-3-基) 氨基] 甲基]-2-氯-5-氟-苯甲酸

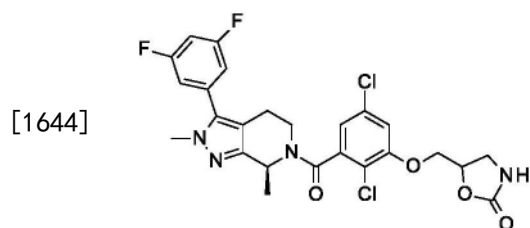
[1639] 将2-氯-5-氟-3-[[(5-氧代吡咯烷-3-基) 氨基] 甲基] 苯甲酸(100.0mg, 0.35mmol) 在DCM(5mL) 中的溶液, 用二碳酸二叔丁酯(76.13mg, 0.35mmol) 处理。将混合物冷却至0℃并逐滴加三乙胺(0.07mL, 0.52mmol)。将混合物升温至20℃, 并搅拌16小时, 然后用水稀释。分离有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并蒸发, 得到标题化合物(96.0mg, 产率64.04%)。MS (ESI): m/z=387.2 [M+H]⁺

[1640] 步骤d): N-[[2-氯-3-[3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基] 甲基]-N- (5-氧代吡咯烷-3-基) 氨基甲酸叔丁酯

[1641] 将3-[[叔丁氧基羰基- (5-氧代吡咯烷-3-基) 氨基] 甲基]-2-氯-5-氟-苯甲酸(96.0mg, 0.25mmol) 在DMF(1mL) 中的溶液, 用3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎡; 氯化物(B.5; 74.4mg, 0.25mmol)、三乙胺(0.1mL, 0.74mmol) 和HATU(113.24mg, 0.3mmol), 在20℃处理。将混合物在此温度搅拌10小时, 然后通过RP-HPLC纯化, 得到黄色粘稠油状标题化合物(11.5mg, 产率6.96%)。MS (ESI): m/z=532.2 [M+H-Boc]⁺

[1642] 实例107

[1643] 5-[[2,5-二氯-3-[(7S)-3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基] 苯氧基] 甲基] 噁唑烷-2-酮



[1645] 将2,5-二氯-3-[(2-氧代噁唑烷-5-基) 甲氧基] 苯甲酸(205.0mg, 0.57mmol) 和3- (3,5-二氟苯基) -2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎡; 氯化物(B.5; 170.64mg, 0.57mmol) 在DMF(0.5mL) 中的溶液, 用三乙胺(0.24mL, 1.71mmol) 和HATU(259.74mg, 0.68mmol), 在20℃处理。将混合物在此温度搅拌10小时, 然后蒸发。通过RP-HPLC和手性SFC纯化, 得到黄色固体状标题化合物(69mg, 26%)。MS (ESI): m/z=551.0 [M+H]⁺

[1646] 步骤a): 2,5-二氯-3- (环氧乙烷-2-基甲氧基) 苯甲酸乙酯

[1647] 将2,5-二氯-3-羟基-苯甲酸乙酯溶液(CAS RN:1806282-15-4; 850.0mg,

3.62mmol) 和表氯醇 (0.85mL, 10.85mmol) 在丙酮 (30mL) 中的溶液, 用碳酸钾 (999.53mg, 7.23mmol) 处理。将混合物在 60℃ 加热 16 小时, 冷却并过滤。浓缩滤液, 将残余物溶解在 EtOAc 中。将有机层用 K_2CO_3 水溶液、水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并蒸发, 得到浅黄色油状标题化合物 (1.05g, 产率 89.76%)。MS (ESI): $m/z = 242.0 [M+H]^+$

[1648] 步骤b): 2,5-二氯-3-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基]苯甲酸乙酯

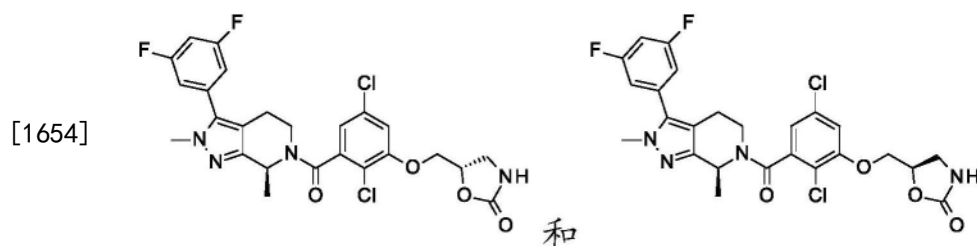
[1649] 将 2,5-二氯-3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯甲酸乙酯 (1050.0mg, 3.61mmol)、氨基甲酸乙酯 (321mg, 3.61mmol) 和三乙胺 (0.1mL, 0.72mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液, 在 130℃ 加热 15 小时。然后将混合物冷却并蒸发。通过 RP-HPLC 纯化, 得到浅黄色固体状标题化合物 (375.0mg, 产率 30.59%)。MS (ESI): $m/z = 334.0 [M+H]^+$

[1650] 步骤c): 2,5-二氯-3-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基]苯甲酸

[1651] 将 2,5-二氯-3-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基]苯甲酸乙酯 (375.0mg, 1.12mmol) 在 THF (3mL)/水 (3mL) 中的溶液, 用氢氧化锂 (67.2mg, 2.81mmol), 在 0℃ 处理。将混合物升温至 20℃, 在该温度下搅拌 16 小时, 并蒸发。将残余物溶解在水 (15mL) 中并用 1N HCl 水溶液酸化至 pH=2。将沉淀过滤, 并在真空下干燥, 以得到白色粉末状标题化合物 (205.0mg, 产率 50.72%)。MS (ESI): $m/z = 307.1 [M+H]^+$

[1652] 实例108和实例109(立体化学的任意指定)

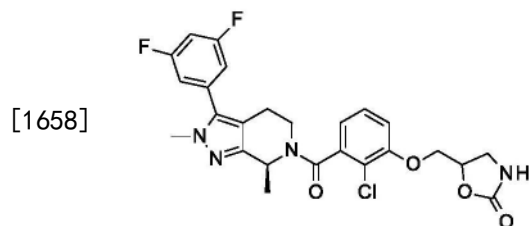
[1653] (5S)-5-[[2,5-二氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮(实例108)和(5R)-5-[[2,5-二氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮(实例109)



[1655] 将实例107 (5-[[2,5-二氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮) (110mg, 0.2mmol) 通过手性 SFC 分离, 得到实例108 (39.7mg, 36.1%) 和实例109 (39.2mg, 35.6%), 其为白色固体。MS (ESI): $m/z = 551.0 [M+H]^+$

[1656] 实例110

[1657] 5-[[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯氧基]甲基]噁唑烷-2-酮



[1659] 将 2-氯-3-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基]苯甲酸 (200.0mg, 0.74mmol) 和 3-(3,5-

二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-酮;氯化物(B.5;220.69mg, 0.74mmol)在DMF(4mL)中的溶液,用三乙胺(0.41mL,2.94mmol)和HATU(335.93mg, 0.88mmol),在20℃处理。将混合物在此温度搅拌10小时,然后蒸发。通过RP-HPLC和SFC纯化得到浅棕色固体状标题化合物(122mg,39%)。MS(ESI): $m/z=517.2[M+H]^+$

[1660] 步骤a):2-氯-3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯甲酸甲酯

[1661] 将2-氯-3-羟基-苯甲酸甲酯(200.0mg,1.07mmol)和表氯醇(198.34mg,2.14mmol)在ACN(5mL)中的溶液,用碳酸钾(370.35mg,2.68mmol)处理。将混合物在80℃加热15小时,然后冷却并过滤。蒸发滤液,得到无色油状标题化合物(170mg,56%)。MS(ESI): $m/z=242.0[M+H]^+$

[1662] 步骤b):2-氯-3-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基]苯甲酸甲酯

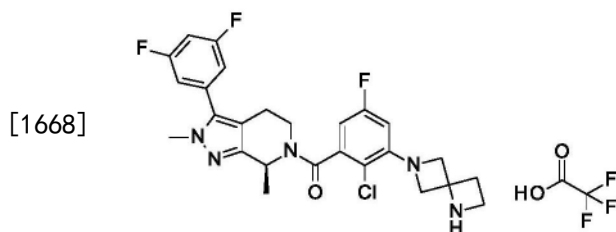
[1663] 将2-氯-3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯甲酸乙酯(170.0mg,0.56mmol)、氨基甲酸乙酯(49.93mg,0.56mmol)和三乙胺(0.02mL,0.11mmol)在DMF(4mL)中的溶液,在130℃加热15小时。将混合物冷却并蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到标题化合物(64.0mg,产率39.97%),其为白色固体。MS(ESI): $m/z=286.0[M+H]^+$

[1664] 步骤c):2-氯-3-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基]苯甲酸

[1665] 将2-氯-3-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基]苯甲酸甲酯(50.0mg,0.18mmol)在THF(1mL)/水(1mL)中的溶液,用氢氧化锂(0.0mL,0.53mmol),在20℃处理。将混合物在此温度搅拌15小时,然后蒸发。将残余物溶解在水(5mL)中并用1N HCl(水溶液)酸化至pH=2。将沉淀过滤,并在真空下干燥,以得到白色粉末状标题化合物(34.0mg,产率71.51%)。MS(ESI): $m/z=270.0[M-H]^-$

[1666] 实例111

[1667] [2-氯-3-(1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯基]-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]甲酮;2,2,2-三氟乙酸



[1669] 将6-[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯基]-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸叔丁酯(60.0mg,0.1mmol)在DCM(1mL)中的溶液,用三氟乙酸(0.04mL,0.49mmol)处理,并在25℃搅拌18小时,然后蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到浅棕色固体状标题化合物(2.8mg,产率4.56%)。MS(ESI): $m/z=516.0[M+H]^+$

[1670] 步骤a):6-(2-氯-5-氟-3-甲氧基羰基-苯基)-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸叔丁酯

[1671] 在密封管中加入3-溴-2-氯-5-氟-苯甲酸甲酯(CAS RN:1805582-40-4;1.14g, 4.26mmol)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)咕吨(123.14mg,0.210mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(194.88mg,0.210mmol)、1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸叔丁酯;盐酸盐(1998.12mg,8.51mmol)、碳酸铯(5.55g,17.03mmol)和9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)咕

吨 (123.14mg, 0.210mmol), 以及 1,4-二噁烷 (91.08mL)。将混合物用氩气鼓泡, 加热至 100℃, 并在此温度搅拌 18 小时, 然后冷却并蒸发。通过 FC (SiO₂; 己烷/MTBE) 纯化, 得到浅黄色固体状标题化合物 (750mg, 产率 45.79%)。MS (ESI): $m/z = 385.0 [M+H]^+$

[1672] 步骤b): 3-(1-叔丁氧基羰基-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-2-氯-5-氟-苯甲酸

[1673] 将 6-(2-氯-5-氟-3-甲氧基羰基-苯基)-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸叔丁酯 (900.0mg, 2.34mmol) 在 THF (14.4mL)、甲醇 (14.4mL) 和水 (3.6mL) 中的溶液, 用羟锂水合物 (392.53mg, 9.35mmol), 在 23℃ 处理。将混合物搅拌 18 小时, 然后用 EtOAc 和柠檬酸 (水溶液) 稀释。分离各层, 并用水洗涤有机层。将合并的水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 得到浅黄色固体状标题化合物 (800.0mg, 产率 85.79%)。MS (ESI): $m/z = 371 [M+H]^+$

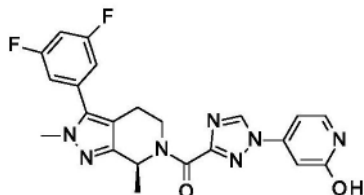
[1674] 步骤c): 6-[2-氯-5-氟-3-[外消旋-(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]苯基]-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-1-甲酸叔丁酯

[1675] 将 3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶; 盐酸盐 (B.5; 150.0mg, 0.5mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液, 用 3-(1-叔丁氧基羰基-1,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-2-氯-5-氟-苯甲酸 (204.11mg, 0.55mmol)、HATU (285.41mg, 0.75mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.44mL, 2.5mmol), 在 23℃ 处理。将混合物在此温度搅拌 18 小时, 然后通过 RP-HPLC 和手性 SFC 纯化, 得到浅棕色固体状标题化合物 (61.0mg, 产率 19.79%)。MS (ESI): $m/z = 514.0 [M+H]^+$

[1676] 实例 112

[1677] [(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基]-[1-(2-羟基-4-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-基]甲酮

[1678]



[1679] 将 1-(2-羟基-4-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸 (115.0mg, 0.56mmol) 在 DMF (2mL) 中、3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶; 盐酸盐 (B.5; 167.21mg, 0.56mmol)、三乙胺 (0.39mL, 2.79mmol) 和 HATU (233.31mg, 0.61mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液, 于 20℃ 搅拌 16 小时。通过 RP-HPLC 和手性 SFC 纯化得到黄色固体状标题化合物 (30.2mg, 41%)。MS (ESI): $m/z = 452.6 [M+H]^+$

[1680] 步骤a): 1-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯

[1681] 将 1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯 (415.52mg, 3.27mmol)、2-甲氧基吡啶-4-有机硼酸 (500.0mg, 3.27mmol)、吡啶 (0.79mL, 9.81mmol)、乙酸铜 (890.71mg, 4.9mmol) 和分子筛 (4 Å, 500mg) 在 DCM (20mL) 中的悬浮液, 在 30℃ 搅拌 16 小时 (开放至大气)。将所得混合物过滤、蒸发并通过 RP-HPLC 纯化, 得到浅黄色固体状标题化合物 (105.0mg, 产率 13.71%)。MS (ESI): $m/z = 235.2 [M+H]^+$

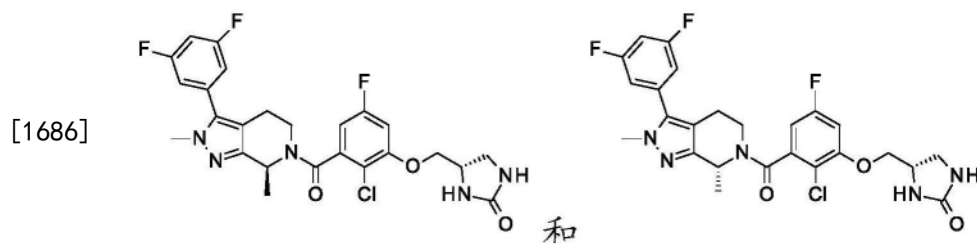
[1682] 步骤b): 1-(2-羟基-4-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸

[1683] 将 1-(2-甲氧基-4-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯 (190.0mg, 0.81mmol) 在浓盐

酸水溶液(4.87mL, 48.67mmol)中的溶液,在90℃搅拌16小时。过滤所得沉淀,用水洗涤并风干,得到白色固体状标题化合物(115.0mg, 产率65.32%)。MS (ESI): $m/z = 286.0 [M+H]^+$

[1684] 实例113和实例114

[1685] (4S)-4-[[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮(实例113)和(4S)-4-[[2-氯-3-[(7R)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮(实例114)



[1687] 将2-氯-5-氟-3-[[(4S)-2-氧代咪唑烷-4-基]甲氧基]苯甲酸(45.0mg, 0.16mmol)在DMF(1mL)中的溶液,用HATU(71.13mg, 0.19mmol)、3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎓;氯化物(B.5; 46.73mg, 0.16mmol)和三乙胺(0.09mL, 0.62mmol),在20℃处理。将混合物在此温度搅拌15小时,然后蒸发。通过RP-HPLC纯化(4S)-4-[[2-氯-3-[[3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮(33.9mg, 产率40.73%),其为粉红色固体。通过手性SFC进一步纯化,得到实例113(6.6mg, 产率19.47%)和实例114(6.9mg, 产率20.15%),其为浅棕色固体。MS (ESI): $m/z = 534.2 [M+H]^+$

[1688] 步骤a): 4-(溴甲基)咪唑烷-2-酮

[1689] 在-10℃、Ar下,用溴(0.73mL, 14.21mmol)逐滴处理三苯基膦基(3.73g, 14.21mmol)在DCM(30mL)中的溶液。将混合物在此温度搅拌30分钟,并加入4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮(CAS RN: 2248182-92-3; 1100.0mg, 9.47mmol)。将混合物升温至25℃并搅拌15小时,然后蒸发。通过FC(SiO₂; ACN/MTBE)纯化,得到白色固体状标题化合物(330.0mg, 产率19.46%)。MS (ESI): $m/z = 179.0 [M+H]^+$

[1690] 步骤b): 2-氯-5-氟-3-[[(4S)-2-氧代咪唑烷-4-基]甲氧基]苯甲酸乙酯

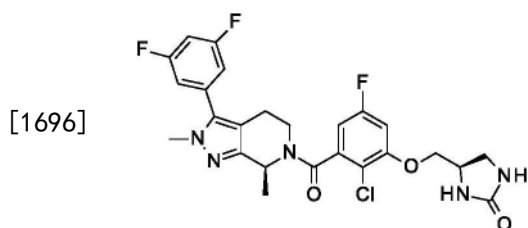
[1691] 将2-氯-5-氟-3-羟基-苯甲酸乙酯溶液(CAS RN: 2090950-46-0; 362.68mg, 1.66mmol, 0.9eq)在DMF(5mL)中的溶液,用碳酸钾(509.53mg, 3.69mmol)处理。在添加4-(溴甲基)咪唑烷-2-酮(330.0mg, 1.84mmol)之前,将混合物在20℃搅拌1小时。将所得混合物在100℃加热15小时,冷却、过滤,并蒸发滤液。通过RP-HPLC纯化,得到2-氯-5-氟-3-[(2-氧代咪唑烷-4-基)甲氧基]苯甲酸乙酯(112.0mg, 产率18.28%),其为白色固体。通过手性SFC进一步纯化,得到白色固体状标题化合物(54mg, 48%)。MS m/z : 317.3/319.3[M+H]⁺

[1692] 步骤c): 2-氯-5-氟-3-[[(4S)-2-氧代咪唑烷-4-基]甲氧基]苯甲酸

[1693] 将2-氯-5-氟-3-[[(4S)-2-氧代咪唑烷-4-基]甲氧基]苯甲酸乙酯(54.0mg, 0.17mmol)在THF(0.5mL)/水(0.5mL)中的溶液,用氢氧化锂(12.2mg, 0.51mmol)处理。将混合物在20℃搅拌15小时,用水稀释,用1N HCl(水溶液)酸化至pH=3,并蒸发,得到浅黄色固体状标题化合物(45.0mg, 产率82.29%)。MS (ESI): $m/z = 287.0 [M-H]^-$

[1694] 实例115

[1695] (4R)-4-[[2-氯-3-[(7S)-3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮



[1697] 将2-氯-5-氟-3-[[(4R)-2-氧代咪唑烷-4-基]甲氧基]苯甲酸 (80.0mg, 0.18mmol) 在DMF (0.5mL) 中的溶液, 用HATU (82.19mg, 0.22mmol)、3-(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[3,4-c]吡啶-6-鎡;氯化物 (54.0mg, 0.18mmol) 和三乙胺 (0.1mL, 0.72mmol), 在20℃处理。将混合物在此温度搅拌10小时, 然后过滤并蒸发。通过RP-HPLC纯化得到(4R)-4-[[2-氯-3-[(3,5-二氟苯基)-2,7-二甲基-5,7-二氢-4H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-羰基]-5-氟-苯氧基]甲基]咪唑烷-2-酮 (45.0mg, 产率45.76%), 其为白色固体。通过手性SFC进一步纯化, 得到标题化合物 (18.6mg, 产率36.51%)。MS (ESI): $m/z = 534.2 [M+H]^+$

[1698] 步骤a): 4-(溴甲基)咪唑烷-2-酮

[1699] 在-10℃、Ar下, 用溴 (0.73mL, 14.21mmol) 逐滴处理三苯基膦基 (3.73g, 14.21mmol) 在DCM (30mL) 中的溶液。将混合物在此温度搅拌30分钟, 并加入4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮 (CAS RN: 2248182-92-3; 1100.0mg, 9.47mmol)。将混合物升温至25℃并搅拌15小时, 然后蒸发。通过FC (SiO₂; ACN/MTBE) 纯化, 得到白色固体状标题化合物 (330.0mg, 产率19.46%)。MS (ESI): $m/z = 179.0 [M+H]^+$

[1700] 步骤b): 2-氯-5-氟-3-[[(4S)-2-氧代咪唑烷-4-基]甲氧基]苯甲酸乙酯

[1701] 将2-氯-5-氟-3-羟基-苯甲酸乙酯溶液 (CAS RN: 2090950-46-0; 362.68mg, 1.66mmol, 0.9eq) 在DMF (5mL) 中的溶液, 用碳酸钾 (509.53mg, 3.69mmol) 处理。在添加4-(溴甲基)咪唑烷-2-酮 (330.0mg, 1.84mmol) 之前, 将混合物在20℃搅拌1小时。将所得混合物在100℃加热15小时, 冷却、过滤, 并蒸发滤液。通过RP-HPLC纯化, 得到2-氯-5-氟-3-[(2-氧代咪唑烷-4-基)甲氧基]苯甲酸乙酯 (112.0mg, 产率18.28%), 其为白色固体。通过手性SFC进一步纯化, 得到白色固体状标题化合物 (41mg, 37%)。MS m/z : 317.3 $[M+H]^+$

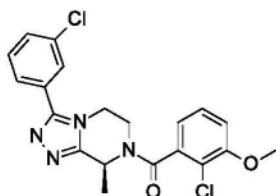
[1702] 步骤c): 2-氯-5-氟-3-[[(4R)-2-氧代咪唑烷-4-基]甲氧基]苯甲酸

[1703] 将2-氯-5-氟-3-[[(4R)-2-氧代咪唑烷-4-基]甲氧基]苯甲酸乙酯 (104.0mg, 0.33mmol) 在THF (1mL)/水 (1mL) 中的溶液, 用氢氧化锂水合物 (0.01mL, 0.49mmol), 在23℃处理。将混合物在35℃搅拌10小时, 然后用饱和KHSO₄水溶液处理, 调节至pH=4。将混合物用EtOAc萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并且蒸发, 以得到淡黄色泡沫状标题化合物 (90.0mg, 产率60.58%)。MS (ESI): $m/z = 287.0 [M-H]^-$

[1704] 实例116

[1705] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(5S)-9-(3-氯苯基)-5-甲基-1λ5,4,7,8-四氮杂双环[4.3.0]壬-1(9),6-二烯-4-基]甲酮

[1706]



[1707] 将3-(3-氯苯基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(0.5g, 2.01mmol)和2-氯-3-甲氧基苯甲酸(0.41g, 2.21mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的溶液,用HATU(0.99g, 2.61mmol)和三乙胺(0.98mL, 7.04mmol)处理。将混合物在23℃搅拌18小时,然后倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且将其蒸发。通过RP-HPLC和手性SFC纯化,得到白色固体状标题化合物(108.0mg, 产率12.46%)。MS (ESI): m/z=417.0[M+H]⁺

[1708] 步骤a): 将3-氯-N'-(3-甲基吡嗪-2-基)苯甲酰肼

[1709] (3-甲基吡嗪-2-基)肼(CAS RN:19848-54-5; 9.99g, 80.48mmol)添加到3-氯苯甲酸(CAS RN:535-80-8; 10.5g, 67.06mmol)、1-羟基苯并三唑(13.59g, 100.59mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(28.93g, 150.89mmol)和三乙胺(28.04mL, 201.19mmol),在二氯甲烷(700mL)溶液中。将反应混合物在23℃搅拌8小时,然后用水和二氯甲烷稀释。分离各层并用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥并蒸发,得到棕色固体状标题化合物(12.6g, 产率61.51%)。MS (ESI): m/z=263.0[M+H]⁺

[1710] 步骤b): 3-(3-氯苯基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪

[1711] 将3-氯-N'-(3-甲基吡嗪-2-基)苯甲酰肼(12.3g, 46.82mmol)在乙酸(25mL)中的溶液回流18小时,然后冷却并蒸发。将残余物溶解在DCM和饱和NaHCO₃水溶液中。有机层用水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发。通过FC(SiO₂; CHCl₃/ACN)纯化,得到浅黄色固体状标题化合物(5.2g, 产率43.12%)。MS (ESI): m/z=317.0[M+H]⁺

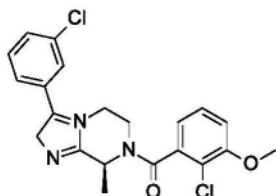
[1712] 步骤c): 3-(3-氯苯基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪

[1713] 将3-(3-氯苯基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪(3.0g, 12.26mmol)和催化量的Pt在甲醇(100mL)中的溶液在H₂(50bar)下于23℃搅拌18小时。将反应混合物过滤并蒸发。从己烷中结晶,得到白色固体状标题化合物(1.06g, 产率33.02%)。MS (ESI): m/z=249.0[M+H]⁺

[1714] 实例117

[1715] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(8S)-3-(3-氯苯基)-8-甲基-2,5,6,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-基]甲酮

[1716]



[1717] 将3-(3-氯苯基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪盐酸盐(150.0mg, 0.53mmol)和2-氯-3-甲氧基苯甲酸(98.49mg, 0.53mmol)在DMF(8mL)中的溶液,用2-氯-3-甲氧基苯甲酸(98.49mg, 0.53mmol)和三乙胺(0.26mL, 1.85mmol)处理。将混合物在23℃搅拌18小时,倒在水上,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并蒸

发。通过RP-HPLC和手性SFC纯化,得到白色固体状标题化合物(43.8mg,产率19.73%)。MS (ESI): $m/z=418.0[M+H]^+$

[1718] 步骤a): 8-甲基-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯

[1719] 将8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪(CAS RN:91476-83-4;3.63g, 26.45mmol)在 CH_2Cl_2 (50mL)中的溶液,用二碳酸二叔丁酯(6.06g,27.78mmol)在23℃处理。将混合物在此温度搅拌16小时,然后蒸发,得到棕色油状标题化合物(4.5g,产率67.69%)。MS (ESI): $m/z=238.2[M+H]^+$

[1720] 步骤b): 3-溴-8-甲基-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯

[1721] 将8-甲基-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯(377.69mg, 1.59mmol)在 CCl_4 (15mL)中的溶液,用NBS(283.27mg,1.59mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物在回流下搅拌1小时,然后倒入水(50mL)中并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并蒸发,得到浅棕色固体状标题化合物(400mg,产率76.3%)。MS (ESI): $m/z=316.0[M+H]^+$

[1722] 步骤c): 3-(3-氯苯基)-8-甲基-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯

[1723] 将3-溴-8-甲基-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯(400.0mg, 1.27mmol)、3-氯苯基有机硼酸(296.73mg,1.9mmol)和碳酸钠(670.41mg,6.33mmol)在DME(16mL)和水(8mL)中的悬浮液,用Ar鼓泡,然后用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯化物二氯甲烷络合物(103.23mg,0.13mmol)处理。将混合物在80℃搅拌16小时,然后冷却,通过二氧化硅过滤,并用DME(50mL)洗涤。将滤液蒸发,并通过RP-HPLC纯化,以得到标题化合物(200.0mg,产率43.18%)。MS (ESI): $m/z=348.1[M+H]^+$

[1724] 步骤d): 3-(3-氯苯基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪;盐酸盐

[1725] 将3-(3-氯苯基)-8-甲基-6,8-二氢-5H-咪唑并[1,2-a]吡嗪-7-甲酸叔丁酯(200.0mg,0.57mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中4N HCl中的溶液,在23℃搅拌32小时,然后蒸发,得到白色粉末状标题化合物(150.0mg,产率89.05%)。MS (ESI): $m/z=248.2[M+H]^+$

[1726] 结构单元合成

[1727] 结构单元A.1

[1728] N-[(3-溴-5-氯苯基)甲基]甲磺酰胺

[1729] 将(3-溴-5-氯-苯基)甲胺(CAS RN 917388-35-3;2.0g,9.07mmol)在 CH_2Cl_2 (40mL)中的溶液,用TEA(1.39mL,9.98mmol)和甲磺酰氯(0.70mL,9.07mmol)在0℃、Ar下逐滴处理。将混合物升温至25℃并在此温度搅拌12小时,然后用 CH_2Cl_2 稀释。将有机层用饱和柠檬酸水溶液和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发,得到白色固体状标题化合物(2.7g,94.7%)。MS (ESI): $m/z=298.0[M+H]^+$ 。

[1730] 结构单元A.2

[1731] 1-(3-溴-5-氯-苯基)-N-甲基-甲磺酰胺

[1732] 将(3-溴-5-氯-苯基)甲磺酰氯(CAS RN 1499398-66-1;300.0mg,0.990mmol)在THF(10mL)中的溶液,用一甲胺(2M在THF中;306.52mg,9.87mmol),在25℃、Ar下逐滴处理。将混合物在此温度搅拌18小时,然后蒸发并溶解在EtOAc中。将有机层用盐酸水溶液(1N)和饱和氯化钠水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发,得到白色固体状标题化合物(240mg,产率81.45%)。MS (ESI): $m/z=298.0[M-H]^-$ 。

[1733] 结构单元A.3

[1734] 1-溴-3-氯-5-(1-甲磺酰基环丙基)苯

[1735] 将甲基(二苯基)铈;四氟硼酸盐(4.31g, 14.95mmol)在无水THF(40mL)中的溶液,用1-溴-3-氯-5-(1-甲基磺酰基乙烯基)苯(3.4g, 11.5mmol)和双(三甲基甲硅烷基)叠氮化钠(9.2mL, 18.4mmol),在0℃、Ar下处理。将混合物在此温度搅拌10分钟,然后升温至25℃并再搅拌10小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液(50mL)猝灭,用水(150mL)稀释,并用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取有机物。将有机层用水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。通过FC(SiO₂;己烷/EtOAc)纯化,得到粗制浅棕色固体状标题化合物(2g, 产率53.35%),其直接用于下一步。

[1736] 步骤a):1-溴-3-氯-5-(1-甲磺酰乙烯基)苯

[1737] 将2-(3-溴-5-氯-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷(CAS RN 488850-91-5; 8.4g, 26.46mmol)在4:1THF/水(50mL)的溶液,用1-溴-1-甲基磺酰基-乙烯(5386.63mg, 29.11mmol)和碳酸钾(7315.02mg, 52.93mmol),在25℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡5分钟,然后用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II)二氯甲烷络合物(2159.48mg, 2.65mmol)处理。将混合物在70℃搅拌16小时,然后通过二氧化硅垫过滤。将滤液蒸发并通过FC(SiO₂;PE/MTBE)纯化,得到粗制浅棕色油状标题化合物(3.4g, 产率41.29%),将其直接用于下一步。

[1738] 结构单元C.1

[1739] 2-氯-3-(2,2-二氧化-2λ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯甲酸

[1740] 将2-氯-3-(2,2-二氧化-2λ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯甲酸甲酯(900.0mg, 2.7mmol)在4:4:1THF/MeOH/水(101.25mL)中的溶液,用LiOH水合物(339.44mg, 8.09mmol)在23℃处理,并在此温度搅拌18小时。将反应混合物蒸发,然后用水(11.25mL)稀释,并使用2N HCl酸化直至形成沉淀。滤出沉淀,用水洗涤并且干燥,以得到白色固体状标题化合物(680mg, 产率74.93%)。MS(ESI):m/z 320.2[M+H]⁺。

[1741] 步骤a):2-氯-3-(2,2-二氧化-2λ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)-5-氟-苯甲酸甲酯

[1742] 在23℃、Ar下,向密封管中加入3-溴-2-氯-5-氟-苯甲酸甲酯(CAS RN 1805582-40-4; 1.5g, 5.61mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(256.76mg, 0.280mmol)、2λ⁶-硫杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷2,2-二氧化物;盐酸盐(CAS RN 1263182-09-7; 2.06g, 11.22mmol)、碳酸铯(7.31g, 22.43mmol)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)咕吨(162.24mg, 0.280mmol)和1,4-二噁烷(120mL)。将混合物用Ar鼓泡15分钟,然后在100℃下加热18小时。将混合物冷却并蒸发。通过FC(SiO₂;CHCl₃/ACN)纯化,得到浅黄色固体状标题化合物(1.1g, 产率56.24%)。MS(ESI):m/z=334.0[M+H]⁺。

[1743] 结构单元C.2

[1744] 2-氯-5-氟-3-(3-甲基磺酰基氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸

[1745] 将2-氯-5-氟-3-(3-甲基磺酰基氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸甲酯(1.1g, 3.42mmol)在5:1THF/水(48mL)中的溶液,用LiOH—水合物(358.63mg, 8.55mmol),在23℃处理。将混合物加热至50℃并在此温度搅拌4小时,然后减压浓缩并使用饱和柠檬酸水溶液酸化至pH 4。将所得悬浮液在23℃搅拌30分钟,然后过滤。将滤饼用水洗涤并且干燥,以得到浅灰色固体

状标题化合物(840mg,产率75.85%)。MS (ESI): $m/z=308.0[M+H]^+$ 。

[1746] 步骤a): 2-氯-5-氟-3-(3-甲基磺酰基氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸甲酯

[1747] 将3-溴-2-氯-5-氟-苯甲酸甲酯(CAS RN 1805582-40-4;1250.0mg)在1,4-二噁烷(60mL)中的溶液,用3-甲磺酰基氮杂环丁烷处理;盐酸盐(CAS RN 1400764-60-4;1203.24mg,7.01mmol)、Xantphos(216.32mg,0.370mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(213.97mg,0.230mmol)和碳酸铯(3045.27mg,9.35mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡10分钟,并将混合物加热至90℃并保持24小时,然后冷却。将混合物通过硅胶垫过滤,用1,4-二噁烷(100mL)洗涤,并蒸发。将残余物用EtOAc(100mL)稀释,并将有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并蒸发。通过FC(SiO_2)纯化,得到浅黄色固体状标题化合物(1.1g,产率71.69%)。MS (ESI): $m/z=322.0[M+H]^+$ 。

[1748] 结构单元C.3

[1749] 2-氯-5-氟-3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酸

[1750] 将2-氯-5-氟-3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酸乙酯(0.8g,2.35mmol)在2:1EtOH/水中的溶液,用氢氧化锂(0.04mL,4.7mmol),在23℃处理。将混合物加热至40℃,并在此温度搅拌12小时,然后减压浓缩。添加水和MTBE,并使用饱和柠檬酸酸化所得混合物。将水层用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且蒸发。将粗产物从己烷中重结晶,得到粉红色固体状标题化合物(0.400g,产率51.76%)。MS (ESI): $m/z=311.0[M-H]^-$ 。

[1751] 步骤a): 2-氯-5-氟-3-[[1-(三氟甲基)环丙基]甲氧基]苯甲酸乙酯

[1752] 将2-氯-5-氟-3-羟基-苯甲酸乙酯(CAS RN 2090950-46-0;0.63g,2.88mmol)和碳酸铯(2.82g,8.65mmol)在DMF(10mL)中的溶液,用[1-(三氟甲基)环丙基]甲基4-甲基苯磺酸酯(CAS RN 865833-72-3;1.02g,3.46mmol)在23℃下处理。将反应混合物加热至100℃并在此温度搅拌24小时,然后冷却并在EtOAc与水之间分配。将有机层用盐水(3次)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并蒸发,得到棕色液体状标题化合物(0.880g,产率71.7%)。MS (ESI): $m/z=341.0[M+H]^+$ 。

[1753] 结构单元C.4

[1754] 2-氯-3-(5,5-二甲基-4H-异噁唑-3-基)-5-氟-苯甲酸

[1755] 将2-氯-3-(5,5-二甲基-4H-异噁唑-3-基)-5-氟-苯甲酸甲酯(480.0mg,1.68mmol)在4:4:1THF/MeOH/水(9mL)中的溶液,用氢氧化锂一水合物(140.99mg,3.36mmol),在25℃处理。将混合物在此温度搅拌18小时,然后减压浓缩,并用HCl(1N)酸化至pH=4。将所得悬浮液搅拌30分钟,然后过滤。将沉淀用水洗涤并且干燥,以得到白色固体状标题化合物(332mg,产率71.28%)。MS (ESI): $m/z=272.0[M+H]^+$ 。

[1756] 步骤a): 2-氯-5-氟-3-甲酰基-苯甲酸甲酯

[1757] 将3-溴-2-氯-5-氟-苯甲酸甲酯溶液(CAS RN:1805582-40-4;10.0g,37.39mmol)在THF(250mL)中的溶液,用n-BuLi(17.95mL,44.86mmol),在-78℃、Ar下逐滴处理。将混合物在此温度搅拌30分钟,然后用DMF(8.68mL,112.16mmol)在THF(50mL)中的溶液逐滴处理。将混合物升温至25℃并在此温度搅拌3小时,然后用饱和 NH_4Cl 水溶液(50mL)处理。分离各层,并用盐水(20mL)洗涤有机层。将水层用EtOAc(2×50mL)反萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,并且蒸发。通过FC(SiO_2)纯化,得到浅黄色固体状标题化合物(1.2g,产率13.34%)。

MS (ESI) : $m/z = 216.0 [M+H]^+$ 。

[1758] 步骤b) : 2-氯-5-氟-3-[(E)-羟基甲基]苯甲酸甲酯

[1759] 将2-氯-5-氟-3-甲酰基-苯甲酸甲酯(1200.0mg, 5.54mmol) (90%纯度) 在2:1:1 THF/EtOH/水(28mL) 中的溶液, 用盐酸羟胺(770.01mg, 11.08mmol) 和乙酸钠(1363.51mg, 16.62mmol), 在23℃处理。将混合物在此温度搅拌24小时, 然后蒸发。将残余物溶解在DCM(100mL) 和水(20mL) 中, 并分离各层。将水层用DCM(2次) 萃取, 并且合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且蒸发, 以得到粗制浅黄色固体状标题化合物(1.1g, 产率77.15%)。MS (ESI) : $m/z = 230.2 [M-H]^-$ 。

[1760] 步骤c) : 2-氯-3-[(Z)-C-氯-N-羟基-亚氨基碳酰基]-5-氟-苯甲酸甲酯

[1761] 将2-氯-5-氟-3-[(E)-羟基亚氨基甲基]苯甲酸甲酯(1.2g, 5.18mmol) (85%纯度) 在DMF(20mL) 中的溶液, 用NCS(0.69g, 5.18mmol), 在25℃、Ar下分批处理, 然后在此温度搅拌3小时。然后将混合物用水(100mL) 稀释并且用TBME(3x 50mL) 萃取。合并的有机层用水(2x 10mL) 和盐水(10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并且蒸发, 以得到浅黄色固体状标题化合物(1.25g, 产率77.08%)。MS (ESI) : $m/z = 267.2 [M+H]^+$ 。

[1762] 步骤d) : 2-氯-3-(5,5-二甲基-4H-异噁唑-3-基)-5-氟-苯甲酸甲酯

[1763] 将2-氯-3-[(Z)-C-氯-N-羟基-亚氨基]-5-氟-苯甲酸甲酯(1.25g, 4.7mmol) 在DCM(50mL) 中的溶液, 用2-甲基丙烯处理(1.05g, 18.79mmol) 和TEA(1.31mL, 9.4mmol), 在-10℃、Ar下处理。将混合物升温至25℃并在此温度搅拌24小时, 然后蒸发。通过RP-HPLC纯化, 得到黄色油状标题化合物(490mg, 产率35.77%)。MS (ESI) : $m/z = 286.0 [M+H]^+$ 。

[1764] 结构单元C.5

[1765] 2-氯-5-氟-3-(6-氧代-1H-吡啶-3-基) 苯甲酸

[1766] 将2-氯-5-氟-3-(6-甲氧基-3-吡啶基) 苯甲酸甲酯(2550.0mg, 8.62mmol), 用12N HCl(136.0mL, 1632mmol) 在25℃处理。将混合物加热至88℃并在此温度搅拌18小时, 然后冷却并用400mL冰冷的水稀释。过滤沉淀并干燥, 得到浅黄色固体状标题化合物(1027mg, 产率40.97%)。MS (ESI) : $m/z = 268 [M+H]^+$ 。

[1767] 步骤a) : 2-氯-5-氟-3-(6-甲氧基-3-吡啶基) 苯甲酸甲酯

[1768] 将3-溴-2-氯-5-氟-苯甲酸甲酯溶液(CAS RN: 1805582-40-4; 4.0g, 14.95mmol) 和2-甲氧基-5-吡啶有机硼酸(CAS RN 163105-89-3; 2.97g, 19.45mmol) 在4:1DME/水(100mL) 中的溶液, 用Ar鼓泡10分钟, 然后用双(三苯基膦)氯化钯(II) (629.79mg, 0.900mmol) 和碳酸钠(3.96g, 37.39mmol) 处理。将混合物加热至100℃并且在此温度搅拌18小时, 然后冷却、过滤、并蒸发。通过FC(SiO_2) 纯化, 得到白色固体状标题化合物(2550mg, 产率57.67%)。MS (ESI) : $m/z = 296 [M+H]^+$ 。

[1769] 结构单元C.6

[1770] 氯-5-氟-3-(2-氧代-1H-吡啶-4-基) 苯甲酸

[1771] 将2-氯-5-氟-3-(2-甲氧基-4-吡啶基) 苯甲酸甲酯(1410.0mg, 4.77mmol), 用12N HCl(75.2mL, 902.4mmol) 在25℃处理。将混合物加热至88℃并在此温度搅拌18小时, 然后冷却并用400mL冰冷的水稀释。过滤沉淀并干燥, 得到浅黄色固体状标题化合物(524.2mg, 产率37.04%)。MS (ESI) : $m/z = 268 [M+H]^+$ 。

[1772] 步骤a) : 2-氯-5-氟-3-(2-甲氧基-4-吡啶基) 苯甲酸甲酯

[1773] 将2-甲氧基吡啶-4-有机硼酸(CAS RN 762262-09-9; 2.97g, 19.44mmol)在4:1DME/水(100mL)中的溶液,用3-溴-2-氯-5-氟-苯甲酸酯(CAS RN:1805582-40-4; 4.0g, 14.95mmol)、碳酸钠(3.96g, 37.39mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(629.79mg, 0.900mmol),在25℃、Ar下处理。将混合物加热至100℃并且在此温度搅拌18小时,然后冷却、过滤、并蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到浅黄色固体状标题化合物(1.48g,产率32.05%)。MS(ESI): $m/z=296[M+H]^+$ 。

[1774] 结构单元C.7

[1775] 1-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)-1,2,4-三唑-3-甲酸

[1776] 将1-(2-甲氧基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(1090.0mg, 4.65mmol)在12N HCl(50mL)中的溶液,在70℃搅拌18小时,然后冷却。过滤沉淀,用水洗涤,并干燥,以得到浅灰色固体状标题化合物(603.2mg,产率59.73%)。MS(ESI): $m/z=207.0[M+H]^+$ 。

[1777] 步骤a):1-(2-甲氧基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯

[1778] 将1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(CAS RN:4928-88-5; 2.49g, 19.61mmol)和2-甲氧基吡啶-3-有机硼酸(CAS RN:163105-90-6; 3.0g, 19.61mmol)在DCM(180mL)中的溶液,用吡啶(4.76mL, 58.83mmol)、4 Å MS(3g)和Cu(OAc)₂(3.56g, 19.61mmol),在23℃处理。将混合物加热至30℃并在此温度搅拌48小时,然后经硅藻土过滤。滤液用饱和氢氧化铵水溶液洗涤,并且有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并蒸发,得到粗制白色固体状标题化合物(1.4g,产率27.74%)。MS(ESI): $m/z=235.0[M+H]^+$ 。

[1779] 结构单元C.8

[1780] 1-(6-氧代-1H-吡啶-3-基)-1,2,4-三唑-3-甲酸

[1781] 将1-(6-甲氧基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(1.1g, 4.7mmol)在12N HCl(50mL)中的溶液加热至70℃并在此温度搅拌18小时,然后冷却。过滤沉淀,用水洗涤,并干燥,以得到浅灰色固体状标题化合物(572.9mg,产率56.21%)。MS(ESI): $m/z=207.0[M+H]^+$ 。

[1782] 步骤a):1-(6-甲氧基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯

[1783] 将1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(CAS RN:4928-88-5; 2.5g, 19.7mmol)和2-甲氧基-5-吡啶有机硼酸(CAS RN:163105-89-3; 3.01g, 19.67mmol)在DCM(150mL)中的溶液,用吡啶(4.77mL, 59.01mmol)、4 Å MS(2.5g)和Cu(OAc)₂(3.57g, 19.67mmol),在25℃处理。将混合物加热至30℃并在此温度搅拌48小时,然后经硅藻土过滤。滤液用饱和氢氧化铵水溶液洗涤,并且有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并蒸发,得到粗制白色固体状标题化合物(2.2g,产率42.5%)。MS(ESI): $m/z=235.2[M+H]^+$ 。

[1784] 结构单元C.9

[1785] 1-(5-氟-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸

[1786] 将1-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸钠(435.0mg, 1.34mmol)在12N HCl(8.03mL, 80.26mmol)中的溶液加热至90℃并在此温度搅拌16小时,然后冷却。过滤沉淀,用水洗涤并且干燥,以得到白色固体状标题化合物(220mg,产率66.04%)。MS(ESI): $m/z=225.0[M+H]^+$ 。

[1787] 步骤a):1-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯

[1788] 将1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(CAS RN:4928-88-5; 1.6g, 12.58mmol)在DCM(100mL)溶液,用(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)有机硼酸(CAS RN:957120-32-0; 2.15g,

12.58mmol)、吡啶(3.05mL, 37.73mmol)、乙酸铜(3.43g, 18.87mmol)和4 Å MS(3g), 在23℃处理。将混合物加热至30℃并在此温度搅拌16小时, 然后过滤并蒸发。通过RP-HPLC纯化, 得到标题化合物(282mg, 产率8.53%), 其为白色固体。MS (ESI): $m/z = 253.2 [M+H]^+$ 。

[1789] 步骤b): 1-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸钠

[1790] 将1-(5-氟-2-甲氧基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(393.0mg, 1.56mmol)在MeOH(2mL)中的溶液, 用NaOH(93.5mg, 2.34mmol)在水(1mL)中的溶液, 在20℃处理。将混合物在此温度再搅拌16小时, 然后蒸发。通过RP-HPLC纯化, 得到标题化合物(435mg, 产率85.84%), 其为白色固体。MS (ESI): $m/z = 239.2 [M+H]^+$ 。

[1791] 结构单元C.10

[1792] 1-(5-氯-2-羟基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸

[1793] 将1-(5-氯-2-甲氧基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸钠(210.0mg, 0.610mmol)在12N HCl(3.04mL, 30.37mmol)中的溶液, 加热至90℃并在此温度搅拌16小时, 然后冷却。过滤沉淀, 用水洗涤并且干燥, 以得到白色固体状标题化合物(102.6mg, 产率70.21%)。MS (ESI): $m/z = 241.0 [M+H]^+$ 。

[1794] 步骤a): 1-(5-氯-2-甲氧基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯

[1795] 将1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(CAS RN: 4928-88-5; 0.68g, 5.34mmol)在DCM(100mL)溶液, 用5-氯-2-甲氧基吡啶-3-有机硼酸(CAS RN: 943153-22-8; 1.0g, 5.34mmol)、吡啶(1.29mL, 16.01mmol)、乙酸铜(1453.89mg, 8mmol)和4 Å MS(3g), 在20℃处理。将混合物加热至30℃并在此温度搅拌16小时, 然后蒸发。将残余物用HCl水溶液(5%; 50mL)稀释, 并将所得沉淀过滤并干燥, 得到白色固体状标题化合物(210mg, 产率13.48%)。MS (ESI): $m/z = 269.2 [M+H]^+$ 。

[1796] 步骤b): 1-(5-氯-2-甲氧基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸钠

[1797] 将1-(5-氯-2-甲氧基-3-吡啶基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(210.0mg, 0.720mmol)在MeOH(2mL)中的溶液, 用NaOH(43.15mg, 1.08mmol)在水(1mL)中的溶液, 在20℃处理。将混合物在此温度再搅拌16小时, 然后蒸发, 得到粗白色固体状标题化合物(210mg, 产率84.46%)。MS (ESI): $m/z = 255 [M+H]^+$ 。

[1798] 结构单元C.11

[1799] 2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酸

[1800] 将2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酸甲酯(2730mg, 9.8mmol)在1:1 1,4-二噁烷/水中的溶液(30mL), 用LiOH一水合物(739.95mg, 17.63mmol), 在23℃处理。将混合物在此温度搅拌6.5小时, 然后减压浓缩。将剩余的水溶液用1M HCl(17.63mL, 17.63mmol)和水(20mL)逐滴处理。过滤所得到的稠浆, 并将滤饼用水洗涤并干燥, 得到白色固体状标题化合物(2.489g, 产率96.0%)。MS (ESI): $m/z = 263.1 [M-H]^-$ 。

[1801] 步骤a): 2-氯-5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸甲酯

[1802] 将3-溴-2-氯-5-氟-苯甲酸甲酯溶液(CAS RN: 1805582-40-4; 58.0g, 216.84mmol)在1,4-二噁烷(966.67mL)中的溶液, 用双(频哪醇)二硼(60.57g, 238.52mmol)、乙酸钾(63.84g, 650.52mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(17.69g, 21.68mmol), 在23℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡, 然后加热至100℃并在此温度

搅拌16小时。然后将混合物冷却,经SiO₂过滤,并蒸发。通过FC(SiO₂;己烷/MTBE)纯化,得到浅黄色油状标题化合物(18385mg,产率25.34%)。MS(ESI):m/z=314.0[M+H]⁺。

[1803] 步骤b):2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟-苯甲酸甲酯

[1804] 将4-溴-1H-吡咯-2-甲腈(CAS RN:1221435-18-2;1.55g,9.06mmol)在2-MeTHF(20mL)中的溶液,用2-氯-5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(3.0g,9.54mmol)和碳酸钠(1.52g,14.31mmol)在水(6mL)中的溶液,在23℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡,然后用二叔丁基(环戊二烯并-1,4-二烯-1-基)膦;二氯钯;铁(249.42mg,0.380mmol)处理。将混合物加热至60℃并搅拌3小时,然后冷却。分离有机层,并且水层用EtOAc(5mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并且蒸发。通过FC(SiO₂;己烷/EtOAc)纯化,得到白色粉末状标题化合物(1600mg,产率58.93%)。MS(ESI):m/z=277.0/279.0[M-H]⁻。

[1805] 结构单元C.12

[1806] 氯-5-氟-3-[(5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基]苯甲酸

[1807] 将2-氯-5-氟-3-[(5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基]苯甲酸乙酯(774.0mg,2.45mmol)在MeOH(5mL)中的溶液,用NaOH(147.09mg,3.68mmol)在水(5mL)中的溶液,在23℃处理。将混合物搅拌16小时,然后蒸发。将残余物溶解在HCl(pH=3)中。滤出所得沉淀并干燥,得到白色固体状标题化合物(503mg,产率68.47%)。MS(ESI)m/z=288.0[M+H]⁺。

[1808] 步骤a):2-氯-5-氟-3-[(5-氧代吡咯烷-3-基)甲氧基]苯甲酸乙酯

[1809] 将4-(溴甲基)吡咯烷-2-酮(814.37mg,4.57mmol)在DMF(10mL)中的溶液,用2-氯-5-氟-3-羟基-苯甲酸乙酯(1.0g,4.57mmol)和碳酸铯(2.98g,9.15mmol),在23℃处理。将混合物加热至90℃并在此温度搅拌16小时,然后过滤并蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到浅棕色固体状标题化合物(774mg,产率53.59%)。MS(ESI):m/z=316.0[M+H]⁺。

[1810] 结构单元C.13

[1811] 3-氯-2-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基]吡啶-4-甲酸

[1812] 将3-氯-2-氟-吡啶-4-甲酸溶液(CAS RN:741683-19-2;824.48mg,4.7mmol)在DMF(30mL)溶液,用5-(羟基甲基)噁唑烷-2-酮(CAS RN:7517-99-9;500.0mg,4.27mmol)和碳酸铯(2.78g,8.50mmol),在23℃处理。将混合物加热至80℃并在此温度搅拌10小时,然后冷却。将混合物用NaHSO₄定量酸化,并用EtOAc/水萃取。分离有机层,用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。通过RP-HPLC纯化,得到白色固体状标题化合物(234mg,产率18.09%)。MS(ESI):m/z=273.0[M+H]⁺。

[1813] 结构单元C.14

[1814] 2-氯-4-[2-(5-氧代吡咯烷-3-基)乙基]苯甲酸

[1815] 将2-氯-4-[2-(5-氧代吡咯烷-3-基)乙基]苯甲酸甲酯(1050.0mg,3.73mmol)在4:4:1THF/MeOH/水(36mL)中的溶液,用一水氢氧化锂(203.3mg,4.85mmol),在25℃处理。将混合物在此温度搅拌18小时,然后减压浓缩,并用1M HCl酸化至pH 4。将所得悬浮液搅拌30分钟并过滤。将沉淀用水洗涤并且干燥,以得到白色固体状标题化合物(738.8mg,产率70.34%)。MS(ESI):m/z=266.0[M-H]⁻。

[1816] 步骤a):2-氯-4-[2-(5-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基]苯甲酸甲酯

[1817] 将2-氯-4-碘-苯甲酸甲酯(CAS RN:156573-32-9;1600.0mg,5.4mmol)在ACN

(70mL)中的溶液,用TEA(0.75mL,5.4mmol)和4-乙炔基吡咯烷-2-酮(CAS RN:2098062-96-3;588.92mg,5.4mmol),在23℃、Ar下处理。用Ar鼓泡混合物3分钟,然后用Pd(PPh₃)₄(438.19mg,0.380mmol)和CuI((102.78mg,0.540mmol)处理。将混合物加热至50℃并在此温度搅拌16小时,然后通过硅胶垫过滤并蒸发。通过FC(SiO₂;CHCl₃/ACN)纯化,得到浅灰色固体状标题化合物(1050mg,产率66.56%)。MS(ESI):m/z=278.0/280.0[M+H]⁺。

[1818] 步骤b):2-氯-4-[2-(5-氧代吡咯烷-3-基)乙基]苯甲酸甲酯

[1819] 将2-氯-4-[2-(5-氧代吡咯烷-3-基)乙炔基]苯甲酸甲酯(1050.0mg,3.78mmol)在EtOAc(70mL)中的溶液,用Rh/C(10%)(300.0mg)和氢气处理。将混合物在大气压下搅拌18小时,然后放回Ar下,过滤并蒸发,得到浅黄色油状标题化合物(1000mg,产率87.3%)。MS(ESI):m/z=282.0/284.0[M+H]⁺。

[1820] 结构单元C.15

[1821] 2-氯-5-氟-3-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基]苯甲酸

[1822] 将2-氯-5-氟-3-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基]苯甲酸乙酯(430.0mg,1.35mmol)在1:1MeOH/水(1mL)中的溶液,用NaOH(81.21mg,2.03mmol),在20℃处理。将混合物在此温度搅拌10小时,然后蒸发。将残余物溶解在水(3mL)中并用H₃PO₄水溶液酸化至pH=4。将混合物用EtOAc萃取(3×3mL)。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,得到黄色固体状标题化合物(248mg,产率44.79%)。MS(ESI):m/z=290.0/292.0[M+H]⁺。

[1823] 步骤a):2-氯-5-氟-3-[(2-氧代噁唑烷-5-基)甲氧基]苯甲酸乙酯

[1824] 将2-氯-5-氟-3-羟基-苯甲酸乙酯(CAS RN:2090950-46-0;815.0mg,3.73mmol)在DMA(10mL)中的溶液,用5-(溴甲基)-1,3-噁唑烷-2-酮(CAS RN:51337-32-7;1006.59mg,5.59mmol)和碳酸铯(2429.38mg,7.46mmol),在23℃处理。将混合物加热至90℃并搅拌16小时,然后过滤。蒸发滤液。通过RP-HPLC纯化,得到深棕色固体状标题化合物(597mg,产率50.4%)。MS(ESI):m/z=318.0/320.0[M+H]⁺。

[1825] 结构单元C.16

[1826] 2-氯-5-氟-3-(3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸

[1827] 将2-氯-5-氟-3-(3-氨磺酰基氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸甲酯(220.0mg,0.680mmol)在2.5:2.5:1THF/MeOH/水(6mL)中的溶液,用LiOH—水合物(42.9mg,1.02mmol),在25℃处理。将混合物加热至50℃并在此温度搅拌16小时,然后蒸发。将残余物溶解在水(20mL)中,并通过添加HCl(1M)将pH调节至pH=5。用DCM(2×30mL)萃取水层,并且合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发,以得到浅棕色粉末状标题化合物(33.8mg,15.26%)。MS(ESI):m/z=309.0[M+H]⁺。

[1828] 步骤a):3-[双[(4-甲氧基苄基)甲基]氨磺酰基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1829] 将双(4-甲氧基苄基)胺(2.21g,8.6mmol)在DCM(8mL)中的溶液,用TEA(1.64mL,11.73mmol)和3-(氯磺酰基)氮杂环丁烷-1-羧酸酯(2.0g,7.82mmol),在0℃处理。将混合物升温至25℃并在此温度搅拌12小时,然后用1N HCl溶液处理。将混合物用DCM萃取,经Na₂SO₄干燥并蒸发,得到白色固体状标题化合物(3.9g,产率99.4%)。MS(ESI):377.2[M-Boc+H]⁺。

[1830] 步骤b):N,N-双[(4-甲氧基苄基)甲基]氮杂环丁烷-3-磺酰胺;4-甲基苯磺酸

[1831] 将3-[双[(4-甲氧基苄基)甲基]氨磺酰基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(5.2g,10.91mmol)在ACN(10mL)中的溶液,用PTSA(2.28g,12mmol),在23℃处理。将混合物在此温

度搅拌10小时。通过过滤收集形成的沉淀,以得到白色固体状标题化合物(4.6g,产率73%)。MS (ESI): $m/z = 377 [M+H]^+$ 。

[1832] 步骤c) 3-[3-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨磺酰基]氮杂环丁烷-1-基]-2-氯-5-氟-苯甲酸甲酯

[1833] 在Ar下,向密封管中装入N,N-双[(4-甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-磺酰胺、4-甲基苯磺酸(2.0g,3.65mmol)、3-溴-2-氯-5-氟-苯甲酸甲酯(0.98g,3.65mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(166.9mg,0.180mmol)、碳酸铯(3.92g,12.0mmol)和9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)咕吨(168.74mg,0.290mmol)。添加1,4-二噁烷(30mL),并将混合物用Ar脱气15分钟,然后加热至100℃。将混合物在此温度搅拌18小时,然后蒸发。通过FC(SiO₂;CHCl₃/ACN)纯化,得到黄色固体状标题化合物(1g,产率48.72%)。MS (ESI): $m/z = 563.2 [M+H]^+$ 。

[1834] 步骤d): 2-氯-5-氟-3-(3-氨磺酰氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸甲酯

[1835] 将3-[3-[双[(4-甲氧基苯基)甲基]氨磺酰基]氮杂环丁烷-1-基]-2-氯-5-氟-苯甲酸甲酯(600.0mg,1.07mmol)在DCM(25mL)中的溶液,用三氟甲磺酸(79.97mg,0.530mmol),在23℃处理。将混合物在此温度搅拌16小时,然后用DCM(15mL)和饱和NaHCO₃(15mL)稀释。分离有机层,用盐水(5mL)洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发,以得到红色固体状标题化合物(200mg,产率55.24%)。MS (ESI): $m/z = 323.0 [M+H]^+$ 。

[1836] 结构单元C.17

[1837] 2-氯-5-氟-3-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酸;盐酸盐

[1838] 将2-氯-5-氟-3-(1-三苯甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酸甲酯(500.0mg,0.870mmol)(87%纯度)在HCl(12N,25mL)中的溶液,在70℃搅拌12小时。滤出所得沉淀,并将滤液蒸发至干。通过RP-HPLC纯化,得到浅黄色固体状标题化合物(106.1mg,产率39.75%)。MS (ESI): $m/z = 242.0 [M+H]^+$ 。

[1839] 步骤a): 2-氯-5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸甲酯

[1840] MW小瓶中加入3-溴-2-氯-5-氟苯甲酸甲酯(CAS RN:1805582-40-4;14.0g,52.34mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧硼杂硼烷)(15.95g,62.81mmol)、KOAc(15.4g,157.02mmol)和1,4-二噁烷(200mL),在23℃、Ar下。将混合物用Ar鼓泡10分钟,然后用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(4.27g,5.23mmol)处理。将混合物加热至110℃并且在此温度搅拌16小时,然后冷却并过滤。蒸发滤液。通过FC(SiO₂;己烷/MTBE)纯化,得到黄色油状标题化合物(11.0g,60.8%)。MS (ESI): $m/z = 314.1 [M]^+$ 。

[1841] 步骤b): 2-氯-5-氟-3-(1-三苯甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酸甲酯

[1842] 将3-溴-1-三苯甲基-1,2,4-三唑(CAS RN:151899-63-7;2.1g,5.38mmol)在10:1 1,4-二噁烷/水(66mL)中的溶液,用2-氯-5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)苯甲酸酯(1.69g,5.38mmol)和碳酸铯(3.51g,10.76mmol),在23℃、Ar下处理。将混合物用Ar鼓泡10分钟,然后用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(658.6mg,0.810mmol)处理。将混合物加热至80℃并且在此温度搅拌24小时,然后冷却、通过二氧化硅过滤、并蒸发。通过FC(SiO₂;CHCl₃/ACN)纯化,得到粗制浅黄色固体状标题化合物(1.9g,产率64.53%),其直接用于下一步。

[1843] 实例118

[1844] 式(II)化合物可以以本身已知的方式用作产生以下组成的片剂的活性成分：

每个片剂

	活性成分	200 mg
	微晶纤维素	155 mg
[1845]	玉米淀粉	25 mg
	滑石	25 mg
	羟丙基甲基纤维素	<u>20 mg</u>
		425 mg

[1846] 实例119

[1847] 式(II)化合物可以以本身已知的方式用作产生以下组成的胶囊的活性成分：

每个胶囊

	活性成分	100.0 mg
	玉米淀粉	20.0 mg
[1848]	乳糖	95.0 mg
	滑石	4.5 mg
	硬脂酸镁	<u>0.5 mg</u>
		220.0 mg