



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119032090 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 26

(21) 申请号 202380029208.3

(22) 申请日 2023.01.25

(30) 优先权数据

202211004338 2022.01.26 IN

63/342,786 2022.05.17 US

63/377,421 2022.09.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/011520 2023.01.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/146897 EN 2023.08.03

(71) 申请人 伊尼制药公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 约书亚·奥丁戈

萨姆帕斯·库马尔·阿南丹

希瑟·凯·韦伯·许

沙布拉曼亚姆·贾纳德汉·坦特里

阿什赛亚玛尼·杰亚拉吉·杜拉斯

瓦米

博哈拉蒂·莫汉·库普萨米

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 王玉桂 武晶晶

(51) Int.Cl.

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 231/40 (2006.01)

C07D 239/90 (2006.01)

C07D 253/08 (2006.01)

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

权利要求书6页 说明书116页

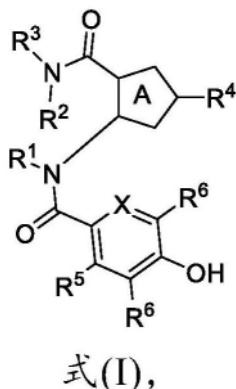
(54) 发明名称

2-取代的噻唑HSD17B13抑制剂及其用途

(57) 摘要

本文描述了选择性HSD17B13抑制剂和包含所述抑制剂的药物组合物。主题化合物和组合物用于治疗肝病、代谢疾病或心血管疾病,诸如NAFLD或NASH,或药物诱发的肝损伤(DILI)。

1. 一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体：



其中：

环A是噻唑基；

R^1 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或 C_1 - C_6 氨基烷基；

R^2 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 氘代烷基、 C_1 - C_{10} 羟基烷基、 C_1 - C_{10} 氨基烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基)；其中所述烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代；

每个 R^{3a} 独立地是氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

或在同一原子上的两个 R^{3a} 一起形成氧代；

R^4 是氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基)；其中所述亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代；

每个 R^{4a} 独立地是氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基)；其中所述烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R取代；

或在同一原子上的两个 R^{4a} 一起形成氧代；

或在同一碳上的两个 R^{4a} 一起形成环烷基或杂环烷基；各自任选地被一个或多个R取代；

或在不同原子上的两个 R^{4a} 一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地被一

个或多个R取代；

X是N或CR^x；

R^x是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆氘代烷基；

R⁵是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆氘代烷基；

每个R⁶独立地是卤素；

每个R^a独立地是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

每个R^b独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个被一个或多个R取代；并且

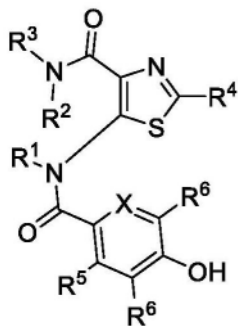
每个R^c和R^d独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

或R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，所述杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OC₁-C₃烷基、-OC₁-C₃卤代烷基、-SC₁-C₃烷基、-S(=O)C₁-C₃烷基、-S(=O)₂C₁-C₃烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₃烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₃烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₃烷基、-N(C₁-C₃烷基)₂、-C(=O)C₁-C₃烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₃烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁-C₃烷基、-C(=O)N(C₁-C₃烷基)₂、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₁-C₃氘代烷基、C₁-C₃羟基烷基、C₁-C₃氨基烷基、C₁-C₃杂烷基或C₃-C₆环烷基；

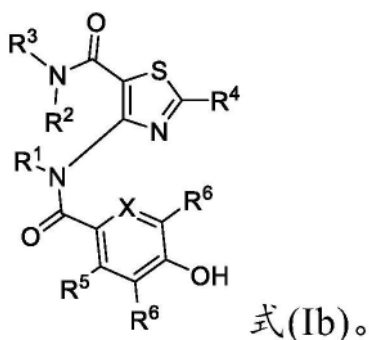
或在同一原子上的两个R形成氧代。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中所述化合物具有式(Ia)：



式(Ia)。

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体，其中所述化合物具有式(Ib)：



4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中R¹是氢。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中R²是氢。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中R³是C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀卤代烷基、C₁-C₁₀氘代烷基、C₁-C₁₀羟基烷基、C₁-C₁₀氨基烷基、C₁-C₁₀杂烷基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基);其中所述烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R^{3a}取代。

7. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中R³是C₄-C₁₀烷基、C₁-C₁₀卤代烷基、C₁-C₁₀氘代烷基、C₁-C₁₀羟基烷基、C₁-C₁₀氨基烷基、C₁-C₁₀杂烷基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基);其中所述烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R^{3a}取代。

8. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中R³是C₁-C₁₀烷基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基);其中所述烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R^{3a}取代。

9. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中R³是C₄-C₁₀烷基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基);其中所述烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R^{3a}取代。

10. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中R³是C₁-C₁₀烷基或C₁-C₆亚烷基(芳基);其中所述烷基、亚烷基和芳基任选且独立地被一个或多个R^{3a}取代。

11. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中R³是C₄-C₁₀烷基或C₂-C₆亚烷基(芳基);其中所述烷基、亚烷基和芳基任选且独立地被一个或多个R^{3a}取代。

12. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中R³是任选且独立地被一个或多个R^{3a}取代的C₁-C₁₀烷基。

13. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异

构体,其中 R^3 是任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代的 C_4 - C_{10} 烷基。

14. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^3 是 C_4 - C_{10} 烷基。

15. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^3 是 C_1 - C_6 亚烷基(芳基);其中所述亚烷基和芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代。

16. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^3 是 C_2 - C_6 亚烷基(芳基);其中所述亚烷基和芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中每个 R^{3a} 独立地是氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基或 C_1 - C_6 杂烷基;或在同一原子上的两个 R^{3a} 一起形成氧代。

18. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中每个 R^{3a} 独立地是氘、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基;或在同一原子上的两个 R^{3a} 一起形成氧代。

19. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中每个 R^{3a} 独立地是卤素、 $-OR^a$ 或 C_1 - C_6 卤代烷基。

20. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中每个 R^{3a} 独立地是 C_1 - C_6 卤代烷基。

21. 如权利要求1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 X 是 N 。

22. 如权利要求1-20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 X 是 CR^X 。

23. 如权利要求1-20或22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^X 是氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

24. 如权利要求1-20或22或23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^X 是氢或 C_1 - C_6 烷基。

25. 如权利要求1-20或22-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^X 是氢。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^5 是氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^5 是氢或 C_1 - C_6 烷基。

28. 如权利要求1-27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^5 是氢。

29. 如权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中每个 R^6 是氯基。

30. 如权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体

异构体,其中每个 R^6 是氟基。

31. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^4 是环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基);其中所述亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代。

32. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^4 是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中所述环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代。

33. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^4 是任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代的环烷基。

34. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^4 是任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代的杂环烷基。

35. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^4 是芳基或杂芳基;其中所述芳基和杂芳基任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代。

36. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^4 是任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代的芳基。

37. 如权利要求1-30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中 R^4 是任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代的杂芳基。

38. 如权利要求1-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中每个 R^{4a} 独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;其中所述烷基任选且独立地被一个或多个R取代;或在同一原子上的两个 R^{4a} 一起形成氧代。

39. 如权利要求1-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中每个 R^{4a} 独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基;或在同一原子上的两个 R^{4a} 一起形成氧代。

40. 如权利要求1-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中每个 R^{4a} 独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、环烷基或杂环烷基;或在同一原子上的两个 R^{4a} 一起形成氧代。

41. 如权利要求1-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中每个 R^{4a} 独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;或在同一原子上的两个 R^{4a} 一起形成氧代。

42. 如权利要求1-37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体,其中每个 R^{4a} 独立地是卤素、-S(=O)R^a、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;或在同一原子上的两个 R^{4a} 一起形成氧代。

43. 一种选自见于表1a或表1b中的化合物的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

44. 一种药物组合物, 包含权利要求1-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体和药学上可接受的载体。

45. 一种治疗有需要的对象的疾病的方法, 所述方法包括施用药学上有效量的权利要求1-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体或权利要求44所述的药物组合物。

46. 如权利要求45所述的方法, 其中所述疾病是肝病、代谢疾病或心血管疾病。

47. 如权利要求45或46所述的方法, 其中所述疾病是NAFLD。

48. 如权利要求45或46所述的方法, 其中所述疾病是NASH。

49. 如权利要求45或46所述的方法, 其中所述疾病是药物诱发的肝损伤(DILI)。

50. 如权利要求45或46所述的方法, 其中所述疾病与HSD17B13相关。

51. 如权利要求45或46所述的方法, 其中所述疾病是酒精性肝病。

52. 如权利要求45或46所述的方法, 其中所述疾病是肝硬化。

53. 如权利要求45或46所述的方法, 其中所述疾病是失代偿性门静脉高压。

54. 如权利要求45或46所述的方法, 其中所述疾病是胆汁淤积性肝病。

55. 一种用于选择性抑制HSD17B13的方法, 所述方法包括施用药学上有效量的权利要求1-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

56. 如权利要求55所述的方法, 其中所述化合物选择性抑制HSD17B13超过HSD17B2、HSD17B14或其任何组合。

2-取代的噻唑HSD17B13抑制剂及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2022年1月26日提交的印度申请号202211004338;2022年5月17日提交的美国临时申请序列号63/342,786;以及2022年9月28日提交的美国临时申请序列号63/377,421的权益;它们在此通过引用全文并入。

背景技术

[0003] 包括NASH(非酒精性脂肪性肝炎)的非酒精性脂肪肝病(NAFLD)被认为是代谢综合征的肝脏表现形式,并且其特征在于甘油三酯在无过量饮酒史的患者的肝中积累。大多数NAFLD患者是肥胖的或病态肥胖的,并且伴有胰岛素抵抗。与肥胖的患病率增加一致,在世界范围内,NAFLD/NASH的发病率正在快速增加,并且它是当前最常见的慢性肝病。

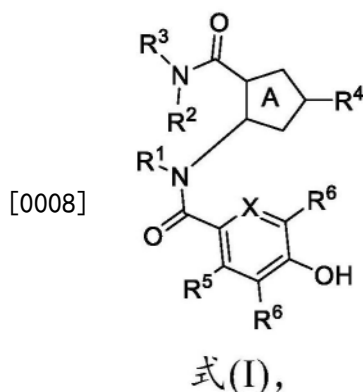
[0004] NAFLD被分类成单纯性脂肪变性,其中仅观察到肝脂肪变性;以及NASH,其中连同肝脂肪变性一起观察到小叶内炎症和肝细胞气球样变性。患有NASH的NAFLD患者的比例仍不明确,但可能在20-40%的范围内。NASH是一种进行性疾病,并且可导致肝硬化和肝细胞癌。据报道,20%的NASH患者显现肝硬化,并且30-40%的NASH肝硬化患者遭受肝相关的死亡。近来,NASH已成为美国第三大最常见的肝移植适应症。当前,针对NAFLD/NASH的主要治疗是通过膳食和锻炼进行生活方式改变。然而,药物治疗是必不可少的,因为患有NAFLD的肥胖患者经常难以维持改善的生活方式。

[0005] 17 β -羟基类固醇脱氢酶(HSD17B)包括15个成员的大家族,其中一些涉及于性激素代谢中。一些HSD17B酶还在胆固醇和脂肪酸代谢中起关键作用。一项新近研究显示羟基类固醇17 β -脱氢酶13(HSD17B13)作为一种生物功能未知的酶是小鼠和人类中的一种新型肝特异性脂滴(LD)相关蛋白。在患有非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的患者和小鼠中,HSD17B13表达显著上调。HSD17B13的肝脏过度表达促进肝中脂质积累。HSD17B13还可具有作为慢性肝病的生物标志物的潜力,该慢性肝病诸如是酒精性肝病(ALD)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)(例如:脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、NASH-纤维化或肝硬化)、脂肪性肝炎和肝癌。

发明内容

[0006] 本文提供了可用于降低有需要的对象中HSD17B13的表达或活性的方法、化合物和组合物。此外,本文提供了可用于降低有需要的对象的HSD17B13相关的疾病或病况的发病的包括HSD17B13特异性抑制剂的方法、化合物和组合物。此类方法、化合物和组合物可例如用于治疗、预防、延迟或改善肝病、代谢疾病或心血管疾病。

[0007] 本文公开了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:



[0009] 其中:

[0010] 环A是噻唑基;

[0011] R^1 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或 C_1 - C_6 氨基烷基;

[0012] R^2 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

[0013] R^3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 氘代烷基、 C_1 - C_{10} 羟基烷基、 C_1 - C_{10} 氨基烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基);其中该烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代;

[0014] 每个 R^{3a} 独立地是氘、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NHS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-C(=O)C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0015] 或在同一原子上的两个 R^{3a} 一起形成氧代;

[0016] R^4 是氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基);其中该亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代;

[0017] 每个 R^{4a} 独立地是氘、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NHS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-C(=O)C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基);其中该烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R取代;

[0018] 或在同一原子上的两个 R^{4a} 一起形成氧代;

[0019] 或在同一碳上的两个 R^{4a} 一起形成环烷基或杂环烷基;各自任选地被一个或多个R取代;

[0020] 或在不同原子上的两个 R^{4a} 一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地被一个或多个R取代；

[0021] X是N或 CR^X ；

[0022] R^X 是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆氘代烷基；

[0023] R^5 是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆氘代烷基；

[0024] 每个 R^6 独立地是卤素；

[0025] 每个 R^a 独立地是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

[0026] 每个 R^b 独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个被一个或多个R取代；并且

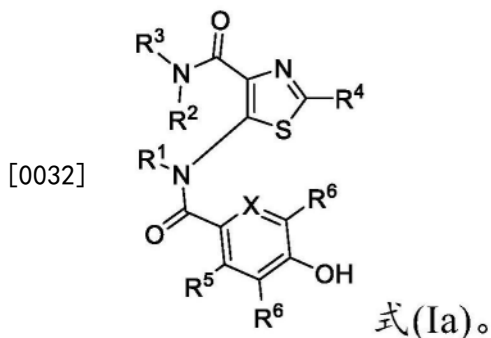
[0027] 每个 R^c 和 R^d 独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

[0028] 或 R^c 和 R^d 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，该杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

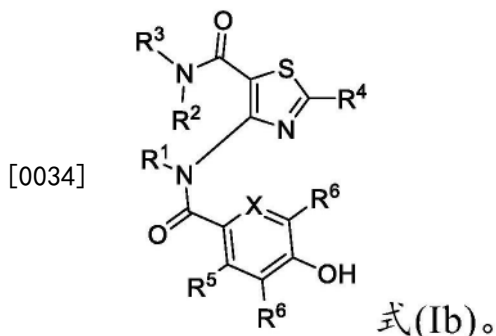
[0029] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OC₁-C₃烷基、-OC₁-C₃卤代烷基、-SC₁-C₃烷基、-S(=O)C₁-C₃烷基、-S(=O)₂C₁-C₃烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₃烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₃烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₃烷基、-N(C₁-C₃烷基)₂、-C(=O)C₁-C₃烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₃烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁-C₃烷基、-C(=O)N(C₁-C₃烷基)₂、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₁-C₃氘代烷基、C₁-C₃羟基烷基、C₁-C₃氨基烷基、C₁-C₃杂烷基或C₃-C₆环烷基；

[0030] 或在同一原子上的两个R形成氧代。

[0031] 在式(I)化合物的一些实施方案中，该化合物具有式(Ia)：



[0033] 在式(I)化合物的一些实施方案中,该化合物具有式(Ib):



[0035] 本文还公开了一种药物组合物,该药物组合物包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体以及药学上可接受的载体。

[0036] 本文还公开了一种治疗有需要的对象的疾病的方法,该方法包括施用药学上有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体或本文公开的药物组合物。在治疗疾病的方法的一些实施方案中,该疾病是肝病、代谢疾病或心血管疾病。在治疗疾病的方法的一些实施方案中,该疾病是NAFLD。在治疗疾病的方法的一些实施方案中,该疾病是NASH。在治疗疾病的方法的一些实施方案中,该疾病是药物诱发的肝损伤(DILI)。在治疗疾病的方法的一些实施方案中,该疾病与HSD17B13相关。在治疗疾病的方法的一些实施方案中,该疾病是酒精性肝病。在治疗疾病的方法的一些实施方案中,该疾病是肝硬化。在治疗疾病的方法的一些实施方案中,该疾病是失代偿性门静脉高压。在治疗疾病的方法的一些实施方案中,该疾病是胆汁淤积性肝病。

[0037] 本文还公开了一种用于选择性抑制HSD17B13的方法,该方法包括施用药学上有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施方案中,该化合物选择性抑制HSD17B13超过HSD17B2、HSD17B14或其任何组合。

[0038] 援引并入

[0039] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文,所述引用的程度就好像已具体地和单独地指出将每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用并入一样。

具体实施方式

[0040] 定义

[0041] 在以下描述中,阐述某些具体细节以提供对各种实施方案的彻底了解。然而,本领域技术人员将了解本发明可在没有这些细节的情况下加以实践。在其他情况下,熟知的结

构尚未详细显示或描述以避免不必要地使实施方案的描述费解。除非上下文另外要求,否则在整篇说明书和随后的权利要求中,词语“包含(comprise)”及其变化形式诸如“包含(comprises)”和“包含(comprising)”应以开放、包括性的意义解释,也就是说,解释为“包括但不限于”。此外,本文提供的标题仅为了方便起见,并且不阐释要求保护的本发明的范围或含义。

[0042] 在整篇本说明书中提及“一些实施方案”或“一实施方案”意指与所述实施方案关联描述的特定特征、结构或特性被包括在至少一个实施方案中。因此,短语“在一个实施方案中”或“在一实施方案中”在整篇本说明书中在各处出现未必全都涉及同一实施方案。此外,特定特征、结构或特性可以任何适合方式组合在一个或多个实施方案中。此外,除非内容另外明确规定,否则如本说明书和随附权利要求中所用,单数形式“一个(种)(a/an)”和“该/所述(the)”包括复数个(种)指示物。还应注意,除非内容另外明确规定,否则术语“或”通常以它的包括“和/或”的意义加以采用。

[0043] 除非另外指示,否则如本文所用的以下术语具有以下含义:

[0044] “氧代”是指=O。

[0045] “羧基”是指-COOH。

[0046] “烷基”是指具有一个至约十个碳原子,更优选是一个至六个碳原子的直链或支链饱和烃单价基团。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基,以及更长的烷基,诸如庚基、辛基等。每当在本文中出現时,数值范围诸如“C₁-C₆烷基”意指烷基可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义还涵盖其中未指定数值范围的术语“烷基”的出現。在一些实施方案中,烷基是C₁-C₁₀烷基。在一些实施方案中,烷基是C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,烷基是C₁-C₅烷基。在一些实施方案中,烷基是C₁-C₄烷基。在一些实施方案中,烷基是C₁-C₃烷基。除非在说明书中另外具体陈述,否则烷基可任选地被取代,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷基任选地被氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,烷基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷基任选地被卤素取代。

[0047] “烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键,并且具有两个至约十个碳原子,更优选是两个至约六个碳原子的直链或支链烃单价基团。基团可呈关于一个或多个双键的顺式或反式构象,并且应被理解为包括两种异构体。实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH₂)、1-丙烯基(-CH₂CH=CH₂)、异丙烯基(-C(CH₃)=CH₂)、丁烯基、1,3-丁二烯基等。每当在本文中出現时,数值范围诸如“C₂-C₆烯基”意指烯基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义还涵盖其中未指定数值范围的术语“烯基”的出現。除非在说明书中另外具体陈述,否则烯基可任选地被取代,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,

烯基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烯基任选地被卤素取代。

[0048] “炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键,并且具有两个至约十个碳原子,更优选是两个至约六个碳原子的直链或支链烃单价基团。实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。每当在本文中出现时,数值范围诸如“C₂-C₆炔基”意指炔基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义还涵盖其中未指定数值范围的术语“炔基”的出现。除非在说明书中另外具体陈述,否则炔基可任选地被取代,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,炔基任选地被氧代、卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,炔基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,炔基任选地被卤素取代。

[0049] “亚烷基”是指直链或支链二价烃链。除非在说明书中另外具体陈述,否则亚烷基可任选地被取代,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被氧代、卤素、-CN、-COOH、-COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被卤素取代。

[0050] “烷氧基”是指式-0烷基的基团,其中烷基如上所定义。除非在说明书中另外具体陈述,否则烷氧基可任选地被取代,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素、-CN、-COOH、COOMe、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素、-CN、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素取代。

[0051] “芳基”是指由包含6至30个碳原子和至少一个芳族环的烃环体系衍生的基团。芳基可为单环、双环、三环或四环环体系,其可包括稠合(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,芳基通过芳族环原子键合)或桥接环体系。在一些实施方案中,芳基是6至10元芳基。在一些实施方案中,芳基是6元芳基(苯基)。芳基包括但不限于由亚苾基、亚萘基、亚菲基、苝、蒽、苯、蒽、荧蒽、芴、不对称引达省、对称引达省、茛满、茛、萘、非那烯、菲、七曜烯、芘和三亚苯的烃环体系衍生的芳基。除非在说明书中另外具体陈述,否则芳基可任选地被取代,例如被卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素取代。

[0052] “环烷基”是指部分或完全饱和单环或多环碳环,其可包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,环烷基通过非芳族环原子键合)或桥接环体系。在一些实施方案中,环烷基是完全饱和的。代表性环烷基包括但不限于具有三个至十五个碳原子(C₃-C₁₅环烷基或C₃-C₁₅环烯基)、三个至十个碳原子(C₃-C₁₀环烷基或C₃-C₁₀环烯基)、三个至八个碳原子(C₃-C₈环烷基或C₃-C₈环烯基)、三个至六个碳原子(C₃-C₆环烷基或C₃-C₆环烯基)、三个至五个碳原子(C₃-C₅环烷基或C₃-C₅环烯基)或三个至四个碳原子(C₃-C₄环烷基或C₃-C₄环烯基)的环烷基。在一些实施方案中,环烷基是3至10元环烷基或3至10元环烯基。在一些实施方案中,环烷基是3至6元环烷基或3至6元环烯基。在一些实施方案中,环烷基是5至6元环烷基或5至6元环烯基。单环环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基

包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式-十氢化萘、反式-十氢化萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷以及双环[3.3.2]癸烷和7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基。部分饱和的环烷基包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。除非在说明书中另外具体陈述,否则环烷基任选地被取代,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,环烷基任选地被卤素取代。

[0053] “卤基”或“卤素”是指溴基、氯基、氟基或碘基。在一些实施方案中,卤素是氟基或氯基。在一些实施方案中,卤素是氟基。

[0054] “卤代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤基取代的如上定义的烷基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0055] “羟基烷基”是指被一个或多个羟基取代的如上定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被一个羟基取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个羟基取代。羟基烷基包括例如羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基丁基或羟基戊基。在一些实施方案中,氨基烷基是羟基甲基。

[0056] “氨基烷基”是指被一个或多个胺取代的如上定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被一个胺取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个胺取代。氨基烷基包括例如氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基或氨基戊基。在一些实施方案中,氨基烷基是氨基甲基。

[0057] “氘代烷基”是指被一个或多个氘取代的如上定义的烷基。在一些实施方案中,烷基被一个氘取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个或三个氘取代。在一些实施方案中,烷基被一个、两个、三个、四个、五个或六个氘取代。氘代烷基包括例如CD₃、CH₂D、CHD₂、CH₂CD₃、CD₂CD₃、CHDCH₃、CH₂CH₂D或CH₂CHD₂。在一些实施方案中,氘代烷基是CD₃。

[0058] “杂烷基”是指烷基基团,其中烷基的一个或多个骨架原子选自除碳以外的原子,例如,氧、氮、硫、磷或其组合。杂烷基在杂烷基的碳原子处连接到分子的其余部分。在一方面,杂烷基是C₁-C₆杂烷基,其中该杂烷基由1至6个碳原子和一个或多个除碳以外的原子(例如,氧、氮、硫、磷或其组合)组成,其中该杂烷基在杂烷基的碳原子处连接到分子的其余部分。在一方面,杂烷基是C₁-C₆杂烷基,其中该杂烷基由1至6个碳原子和一个或两个选自氧、氮和硫的原子组成,其中该杂烷基在杂烷基的碳原子处连接到分子的其余部分。此类杂烷基的实例是,例如,-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃、-CH(CH₃)OCH₃、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂NHCH₃或-CH₂CH₂N(CH₃)₂。除非在说明书中另有具体说明,否则杂烷基任选地被例如,氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等等取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被卤素取代。

[0059] “杂环烷基”是指包含2至23个碳原子和1至8个选自氮、氧、磷和硫的杂原子的3至

24元部分或完全饱和环基团。在一些实施方案中,杂环烷基是完全饱和的。在一些实施方案中,杂环烷基包含一个至三个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基包含一个至三个选自氮和氧的杂原子。在一些实施方案中,杂环烷基包含一个至三个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包含一个或两个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包含一个氮。在一些实施方案中,杂环烷基包含一个氮和一个氧。除非在说明书中另外具体陈述,否则杂环烷基可为单环、双环、三环或四环环体系,其可包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,杂环烷基通过非芳族环原子键合)或桥接环体系;并且杂环烷基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。代表性杂环烷基包括但不限于具有两个至十五个碳原子(C_2 - C_{15} 杂环烷基或 C_2 - C_{15} 杂环烯基)、两个至十个碳原子(C_2 - C_{10} 杂环烷基或 C_2 - C_{10} 杂环烯基)、两个至八个碳原子(C_2 - C_8 杂环烷基或 C_2 - C_8 杂环烯基)、两个至七个碳原子(C_2 - C_7 杂环烷基或 C_2 - C_7 杂环烯基)、两个至六个碳原子(C_2 - C_6 杂环烷基或 C_2 - C_6 杂环烯基)、两个至五个碳原子(C_2 - C_5 杂环烷基或 C_2 - C_5 杂环烯基)或两个至四个碳原子(C_2 - C_4 杂环烷基或 C_2 - C_4 杂环烯基)的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是包含1、2或3个选自氧、氮或硫的杂原子的3至8元环。在一些实施方案中,杂环烷基是包含1、2或3个选自氧、氮或硫的杂原子的3至6元环。在一些实施方案中,杂环烷基是包含1、2或3个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元环。此类杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、二氧杂环戊烷基、噻吩基[1,3]二硫杂环己烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三硫杂环己烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧代-硫代吗啉基、1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基和2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基。术语杂环烷基还包括碳水化合物的所有环形式,所述碳水化合物包括但不限于单糖、二糖和寡糖。除非另外指示,否则杂环烷基在环中具有2至10个碳。应了解,当提及杂环烷基中碳原子的数目时,杂环烷基中碳原子的数目与构成杂环烷基的原子(包括杂原子)(即杂环烷基环的骨架原子)的总数不相同。在一些实施方案中,杂环烷基是3至8元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至7元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至6元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是4至6元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是5至6元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至8元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至7元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是3至6元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是4至6元杂环烯基。在一些实施方案中,杂环烷基是5至6元杂环烯基。除非在说明书中另外具体陈述,否则杂环烷基可如下所述任选地被取代,例如被氧代、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被氧代、卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂环烷基任选地被卤素取代。

[0060] “杂芳基”是指包含一个至十三个碳原子、一个至六个选自氮、氧、磷和硫的杂原子和至少一个芳族环的5至14元环体系基团。在一些实施方案中,杂芳基包含一个至三个选自氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂芳基包含一个至三个选自氮和氧的杂原子。在

一些实施方案中,杂芳基包含一个至三个氮。在一些实施方案中,杂芳基包含一个或两个氮。在一些实施方案中,杂芳基包含一个氮。杂芳基可为单环、双环、三环或四环环体系,其可包括稠合(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,杂芳基通过芳族环原子键合)或桥接环体系;并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化。在一些实施方案中,杂芳基是5至10元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5至6元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是6元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是包含1、2或3个选自氧、氮或硫的杂原子的5至6元环。实例包括但不限于氮杂环庚三烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己二烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothieryl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噻吩基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、噻吩基、异噻吩基、萘基、噻二唑基、2-氧代氮杂环庚三烯基、噻唑基、氧杂环丙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、噻吩基、噻吩基、奎宁环基、异噻吩基、四氢噻吩基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl)(即噻吩基(thienyl))。除非在说明书中另外具体陈述,否则杂芳基可任选地被取代,例如被卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、羧基、羧酸酯、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-COOH、COOMe、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂芳基任选地被卤素取代。

[0061] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可发生或可不发生,并且该描述包括其中所述事件或情形发生的情况以及其中它不发生的情况。举例来说,“任选地被取代的烷基”意指如上定义的“烷基”或“被取代的烷基”。此外,任选地被取代的基团可未被取代(例如-CH₂CH₃)、完全被取代(例如-CF₂CF₃)、被单取代(例如-CH₂CH₂F)或在介于完全被取代与被单取代之间的任何水平上被取代(例如-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CFHCHF₂等)。关于含有一个或多个取代基的任何基团,本领域技术人员将了解,此类基团不意图引入在空间上不切实际以及/或者就合成来说不切实可行的任何取代或取代模式(例如被取代的烷基包括任选地被取代的环烷基,其转而定义为包括任选地被取代的烷基,这可能无止境)。因此,描述的任何取代基都应通常被理解为具有约1,000道尔顿,并且更通常是至多约500道尔顿的最大分子量。

[0062] 当提及任选的取代基时,术语“一个或多个”意指主题基团任选地被一个、两个、三个、四个或更多个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被一个、两个、三个或四个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被一个、两个或三个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被一个或两个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被一个取代基取代。在一些实施方案中,主题基团任选地被两个取代基取代。

[0063] “有效量”或“治疗有效量”是指化合物的以单次剂量或作为一系列剂量的一部分

施用至哺乳动物对象的有效产生所需治疗作用的量。

[0064] 对个体(例如哺乳动物,诸如人)或细胞的“治疗”是用于试图改变所述个体或细胞的自然进程的任何类型的干预。在一些实施方案中,治疗包括在病理性事件开始或与病原体接触之后施用药物组合物,并且包括使病况稳定(例如病况不恶化)或减轻病况。在一些实施方案中,治疗还包括预防性治疗(例如当个体被怀疑罹患肝病例如NAFLD时施用本文所述的组合物)。

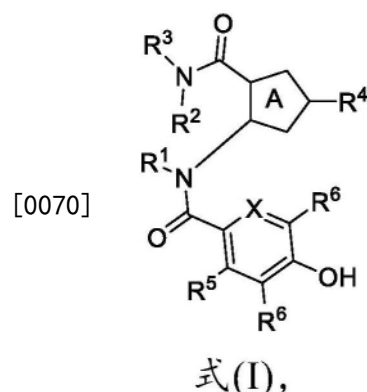
[0065] “协同作用”或“协同”是指组合的作用大于在相同剂量下单独每种组分的作用的累加。

[0066] “HSD17B13”意指羟基类固醇17-β脱氢酶13,并且是指HSD17B13的任何核酸。举例来说,在一些实施方案中,HSD17B13包括编码HSD17B13的DNA序列、从编码HSD17B13的DNA(包括包含内含子和外显子的基因组DNA)转录的RNA序列。HSD17B13还可指由DNA序列和/或RNA序列编码的HSD17B13的任何氨基酸序列(可包括蛋白质分子的二级或三级结构)。靶标可以大写体或小写体提及。

[0067] 化合物

[0068] 本文描述了可用于治疗肝病的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施方案中,肝病是NAFLD。在一些实施方案中,本文公开的化合物是选择性HSD17B13抑制剂。

[0069] 本文公开了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:



[0071] 其中:

[0072] 环A是噻唑基;

[0073] R^1 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基或 C_1-C_6 氨基烷基;

[0074] R^2 是氢或 C_1-C_6 烷基;

[0075] R^3 是 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 卤代烷基、 C_1-C_{10} 氘代烷基、 C_1-C_{10} 羟基烷基、 C_1-C_{10} 氨基烷基、 C_1-C_{10} 杂烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_1-C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1-C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1-C_6 亚烷基(芳基)或 C_1-C_6 亚烷基(杂芳基);其中该烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代;

[0076] 每个 R^{3a} 独立地是氘、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)$

NR^cR^d 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0077] 或在同一原子上的两个 R^{3a} 一起形成氧代；

[0078] R^4 是氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基)；其中该亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代；

[0079] 每个 R^{4a} 独立地是氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基)；其中该烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R 取代；

[0080] 或在同一原子上的两个 R^{4a} 一起形成氧代；

[0081] 或在同一碳上的两个 R^{4a} 一起形成环烷基或杂环烷基；各自任选地被一个或多个 R 取代；

[0082] 或在不同原子上的两个 R^{4a} 一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地被一个或多个 R 取代；

[0083] X 是 N 或 CR^x ；

[0084] R^x 是氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基；

[0085] R^5 是氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基；

[0086] 每个 R^6 独立地是卤素；

[0087] 每个 R^a 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R 取代；

[0088] 每个 R^b 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个被一个或多个 R 取代；并且

[0089] 每个 R^c 和 R^d 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基)；

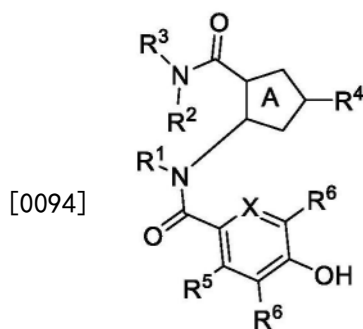
其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

[0090] 或R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，该杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

[0091] 每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OC₁-C₃烷基、-OC₁-C₃卤代烷基、-SC₁-C₃烷基、-S(=O)₂C₁-C₃烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₃烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₃烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₃烷基、-N(C₁-C₃烷基)₂、-C(=O)C₁-C₃烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₃烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC₁-C₃烷基、-C(=O)N(C₁-C₃烷基)₂、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₁-C₃氘代烷基、C₁-C₃羟基烷基、C₁-C₃氨基烷基、C₁-C₃杂烷基或C₃-C₆环烷基；

[0092] 或在同一原子上的两个R形成氧代。

[0093] 本文公开了式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体：



式(I)，

[0095] 其中：

[0096] 环A是噻唑基；

[0097] R¹是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基或C₁-C₆氨基烷基；

[0098] R²是氢或C₁-C₆烷基；

[0099] R³是C₁-C₁₀烷基、C₁-C₁₀卤代烷基、C₁-C₁₀氘代烷基、C₁-C₁₀羟基烷基、C₁-C₁₀氨基烷基、C₁-C₁₀杂烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基)；其中该烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R^{3a}取代；

[0100] 每个R^{3a}独立地是氘、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NHS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-C(=O)C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0101] 或在同一原子上的两个R^{3a}一起形成氧代；

[0102] R⁴是氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基)；其中该亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个被一个或多个R^{4a}取代；

[0103] 每个 R^{4a} 独立地是氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中该烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R 取代；

[0104] 或在同一原子上的两个 R^{4a} 一起形成氧代；

[0105] 或在同一碳上的两个 R^{4a} 一起形成环烷基或杂环烷基；各自任选地被一个或多个 R 取代；

[0106] 或在不同原子上的两个 R^{4a} 一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地被一个或多个 R 取代；

[0107] X 是 N 或 CR^x ；

[0108] R^x 是氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基；

[0109] R^5 是氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基；

[0110] 每个 R^6 独立地是卤素；

[0111] 每个 R^a 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R 取代；

[0112] 每个 R^b 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个被一个或多个 R 取代；并且

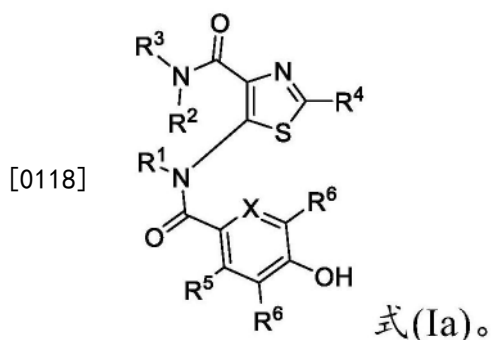
[0113] 每个 R^c 和 R^d 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个 R 取代；

[0114] 或 R^c 和 R^d 与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，该杂环烷基任选地被一个或多个 R 取代；

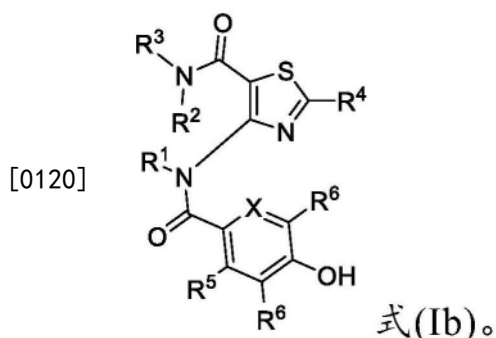
[0115] 每个 R 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $-\text{OC}_1\text{-C}_3$ 卤代烷基、 $-\text{SC}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})_2$ 、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 氘代烷基、 C_1 - C_3 羟基烷基、 C_1 - C_3 氨基烷基、 C_1 - C_3 杂烷基或 C_3 - C_6 环烷基；

[0116] 或在同一原子上的两个R形成氧代。

[0117] 在式(I)化合物的一些实施方案中,该化合物具有式(Ia):



[0119] 在式(I)化合物的一些实施方案中,该化合物具有式(Ib):



[0121] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^1 是氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^1 是氢或 C_1 - C_6 烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^1 是氢。

[0122] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^2 是氢。

[0123] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 氘代烷基、 C_1 - C_{10} 羟基烷基、 C_1 - C_{10} 氨基烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基);其中烷基、亚烷基、环烷基、0环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^3 是 C_4 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 氘代烷基、 C_1 - C_{10} 羟基烷基、 C_1 - C_{10} 氨基烷基、 C_1 - C_{10} 杂烷基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基);其中烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^3 是 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基);其中烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^3 是 C_4 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基(芳基)或 C_1 - C_6 亚烷基(杂芳基);其中烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^3 是 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_6 亚烷基(芳基);其中烷基、亚烷基和芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^3 是 C_4 - C_{10} 烷基或 C_2 - C_6 亚烷基(芳基);其中烷基、亚烷基和芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取

代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^3 是任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代的 C_1 - C_{10} 烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^3 是任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代的 C_4 - C_{10} 烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^3 是 C_4 - C_{10} 烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^3 是 C_1 - C_6 亚烷基(芳基);其中亚烷基和芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^3 是 C_2 - C_6 亚烷基(芳基);其中亚烷基和芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^3 是 C_2 - C_6 亚烷基(芳基);其中芳基任选且独立地被一个或多个 R^{3a} 取代。

[0124] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基或 C_1 - C_6 杂烷基;或在同一原子上的两个 R^{3a} 一起形成氧代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地是氘、卤素、-OH、-OR^a、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 氘代烷基;或在同一原子上的两个 R^{3a} 一起形成氧代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地是卤素、-OR^a或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地是 C_1 - C_6 卤代烷基。

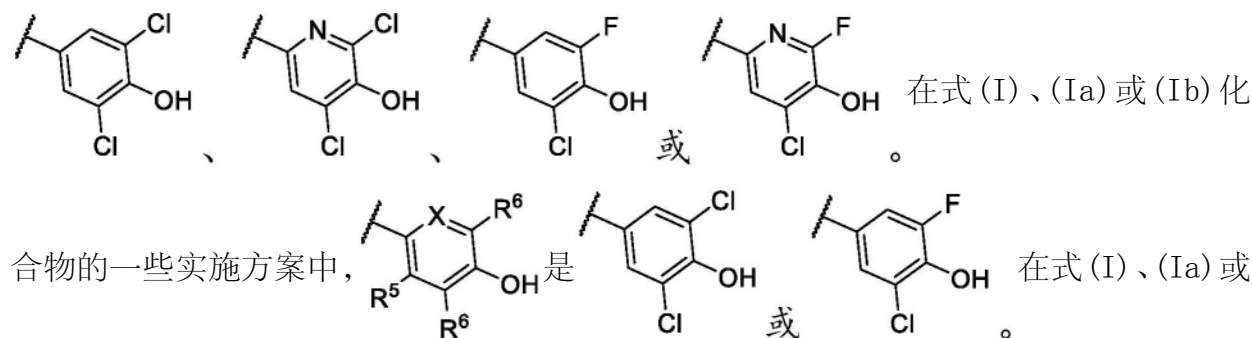
[0125] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,X是N。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,X是CR^x。

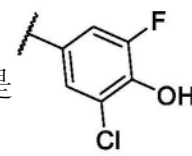
[0126] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^x 是氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^x 是氢或 C_1 - C_6 烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^x 是氢。

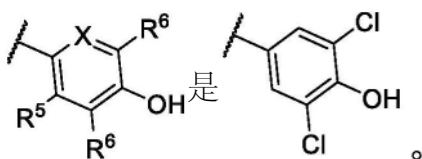
[0127] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^5 是氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^5 是氢或 C_1 - C_6 烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, R^5 是氢。

[0128] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,每个 R^6 是氯基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,每个 R^6 是氟基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,一个 R^6 是氟基并且另一个 R^6 是氯基。

[0129] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,



(Ib) 化合物的一些实施方案中,  是  在式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物

的一些实施方案中,  。

[0130] 在式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物的一些实施方案中, R^4 是环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 (环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基 (杂环烷基)、 C_1 - C_6 亚烷基 (芳基) 或 C_1 - C_6 亚烷基 (杂芳基); 其中亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代。

[0131] 在式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物的一些实施方案中, R^4 是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代。

[0132] 在式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物的一些实施方案中, R^4 是任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代的环烷基。

[0133] 在式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物的一些实施方案中, R^4 是任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代的杂环烷基。

[0134] 在式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物的一些实施方案中, R^4 是芳基或杂芳基; 其中芳基和杂芳基任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代。

[0135] 在式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物的一些实施方案中, R^4 是任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代的芳基。

[0136] 在式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物的一些实施方案中, R^4 是任选地被一个或多个被一个或多个 R^{4a} 取代的杂芳基。

[0137] 在式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{4a} 独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O) R^a 、-S(=O) $_2R^a$ 、-S(=O) $_2NR^cR^d$ 、-NR^c R^d 、-C(=O) R^a 、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^c R^d 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基; 其中烷基任选且独立地被一个或多个 R 取代; 或在同一原子上的两个 R^{4a} 一起形成氧代。

[0138] 在式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{4a} 独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O) R^a 、-NR^c R^d 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基; 其中烷基任选且独立地被一个或多个 R 取代; 或在同一原子上的两个 R^{4a} 一起形成氧代。

[0139] 在式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{4a} 独立地是任选且独立地被一个或多个 R 取代的氘、卤素、-CN、-S(=O) R^a 或 C_1 - C_6 烷基; 或在同一原子上的两个 R^{4a} 一起形成氧代。

[0140] 在式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{4a} 独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O) R^a 、-S(=O) $_2R^a$ 、-S(=O) $_2NR^cR^d$ 、-NR^c R^d 、-C(=O) R^a 、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^c R^d 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基; 或在同一原子上的两个 R^{4a} 一起形成氧代。

[0141] 在式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{4a} 独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O) R^a 、-NR^c R^d 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、环烷基或杂环烷基;

或在同一原子上的两个R^{4a}一起形成氧代。

[0142] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,每个R^{4a}独立地是卤素、-CN、-OH、-OR^a、-S(=O)R^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;或在同一原子上的两个R^{4a}一起形成氧化。

[0143] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,每个R^{4a}独立地是卤素、-S(=O)₂-R^a、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;或在同一原子上的两个R^{4a}一起形成氧代。

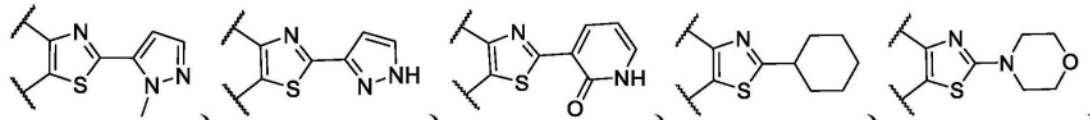
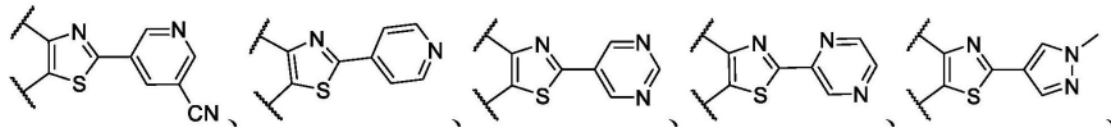
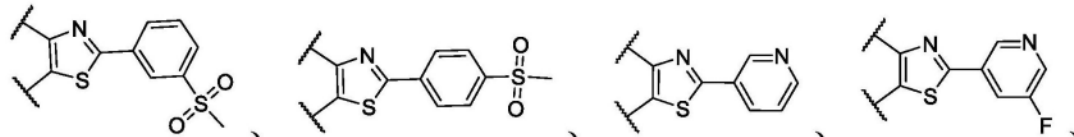
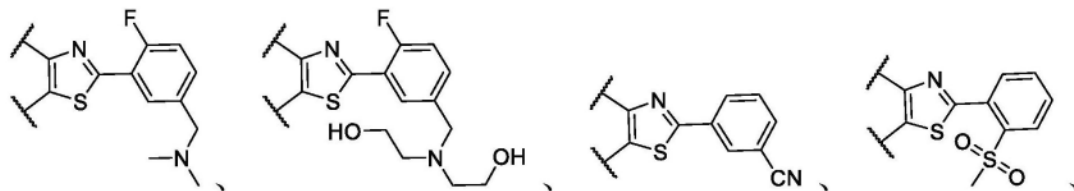
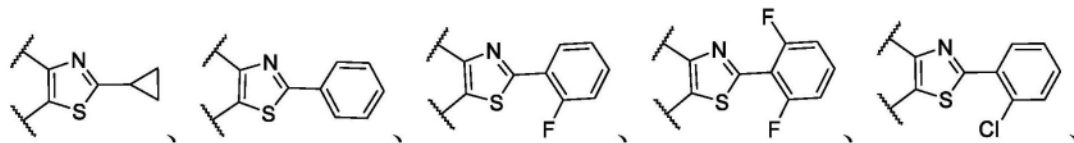
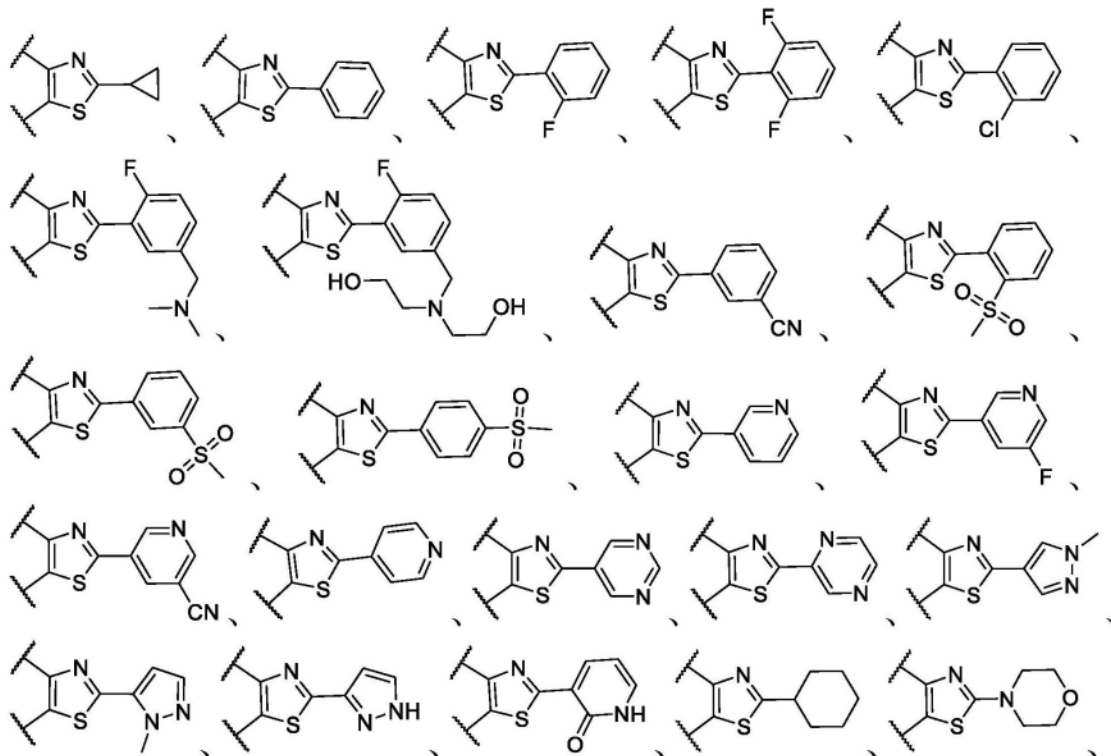
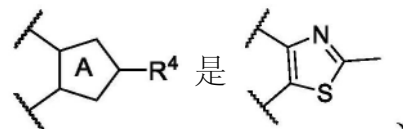
[0144] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,每个R^{4a}独立地是卤素、-S(=O)₂-R^a、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

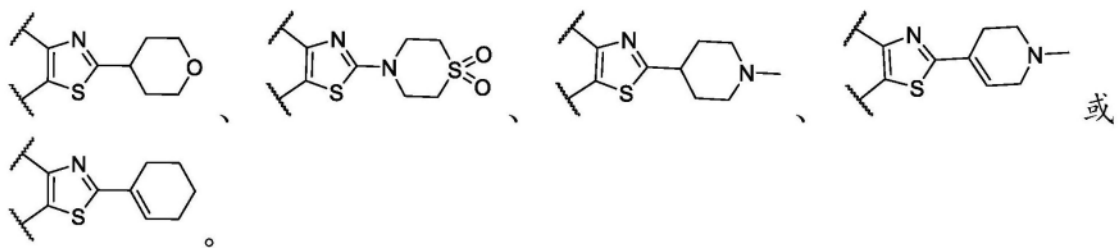
[0145] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,每个R^{4a}独立地是卤素。

[0146] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,在同一碳上的两个R^{4a}一起形成环烷基或杂环烷基;各自任选地被一个或多个R取代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,在同一碳上的两个R^{4a}一起形成环烷基,该环烷基任选地被一个或多个R取代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,在同一碳上的两个R^{4a}一起形成杂环烷基;各自任选地被一个或多个R取代。

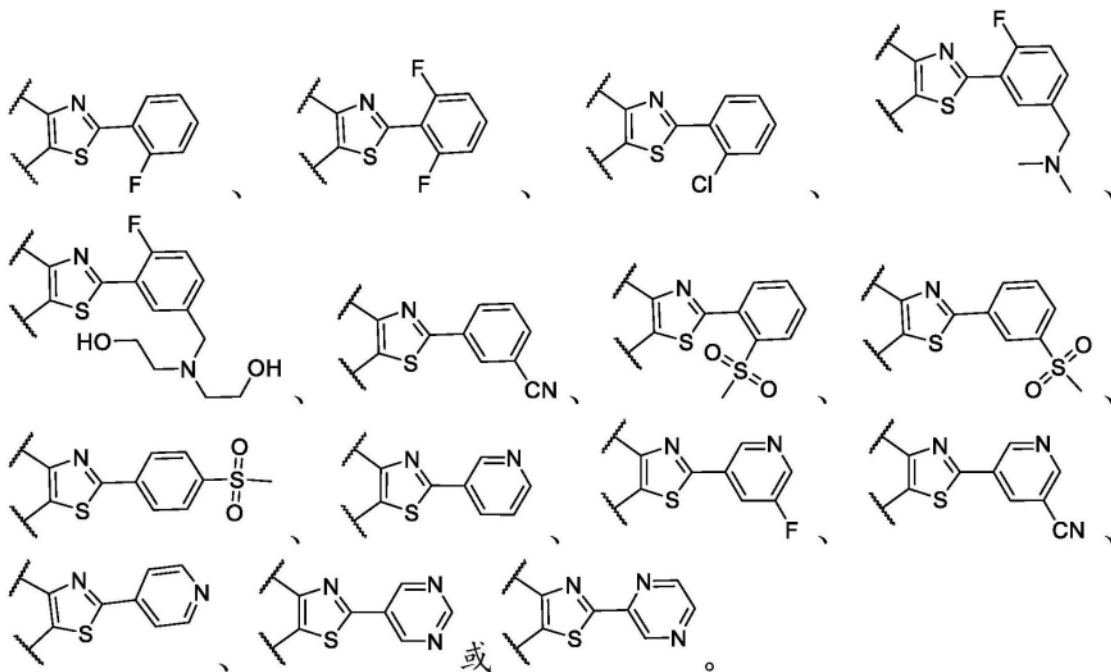
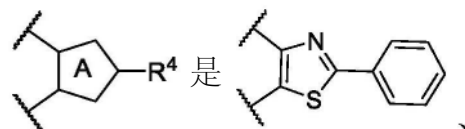
[0147] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,在不同原子上的两个R^{4a}一起形成环烷基,该环烷基任选地被一个或多个R取代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,在不同原子上的两个R^{4a}一起形成杂环烷基,该杂环烷基任选地被一个或多个R取代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,在不同原子上的两个R^{4a}一起形成芳基,该芳基任选地被一个或多个R取代。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,在不同原子上的两个R^{4a}一起形成杂芳基,该杂芳基任选地被一个或多个R取代。

[0148] 在式(I)化合物的一些实施方案中,

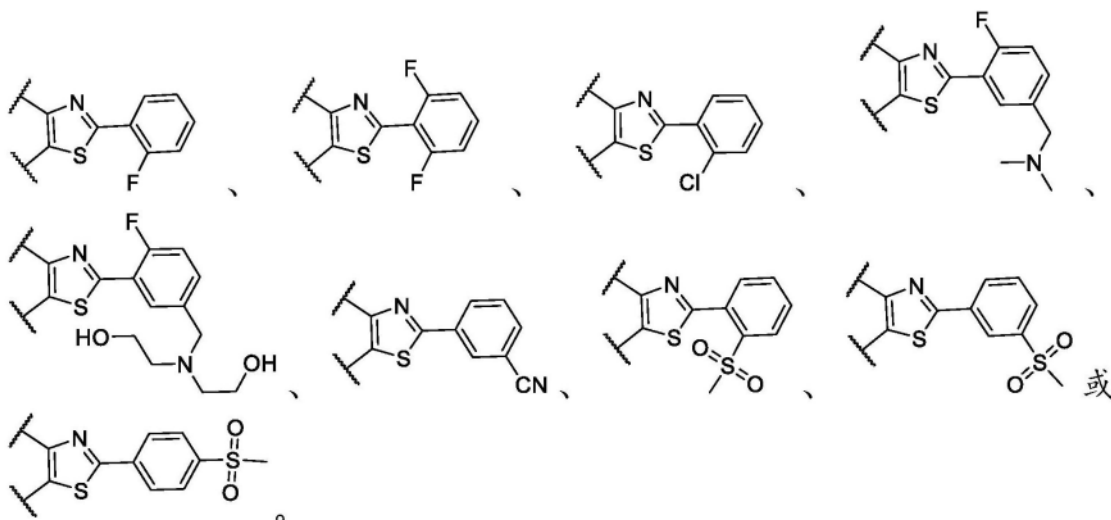
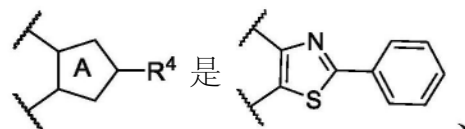


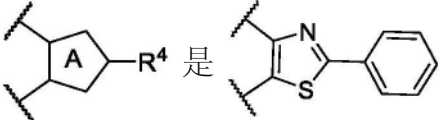


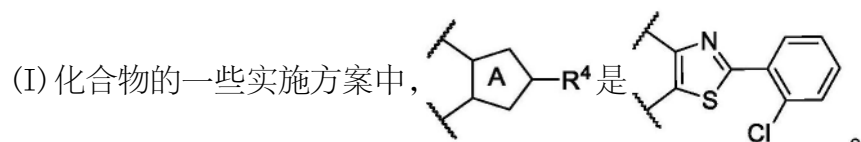
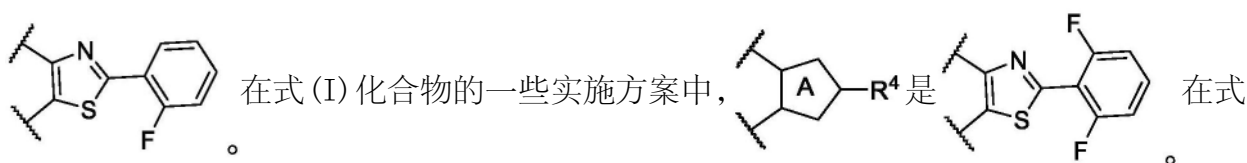
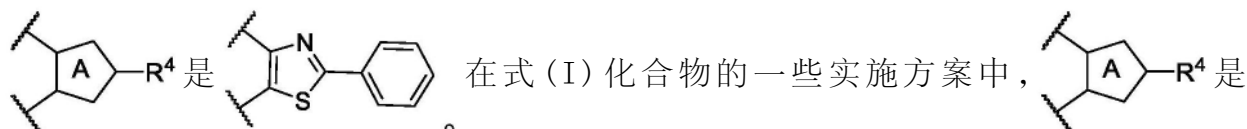
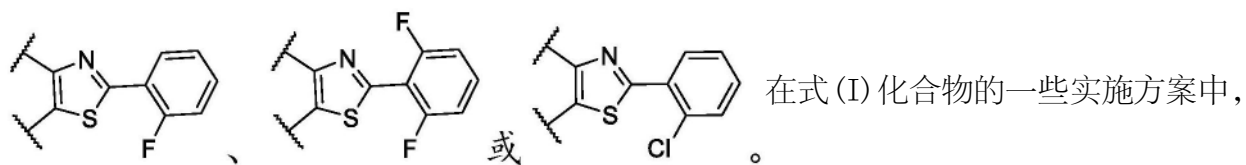
[0149] 在式(I)化合物的一些实施方案中,

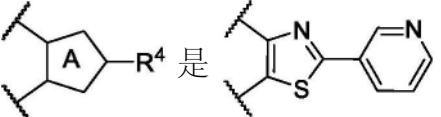


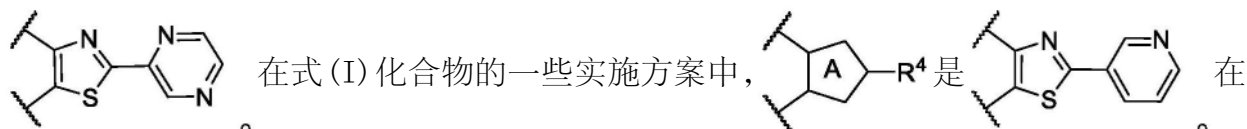
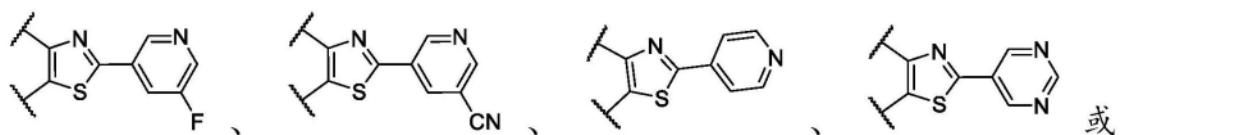
[0150] 在式(I)化合物的一些实施方案中,

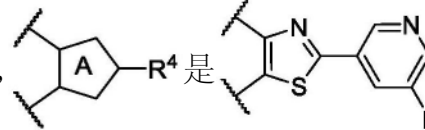
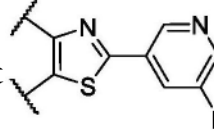


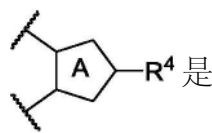
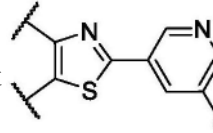
[0151] 在式(I)化合物的一些实施方案中,  是

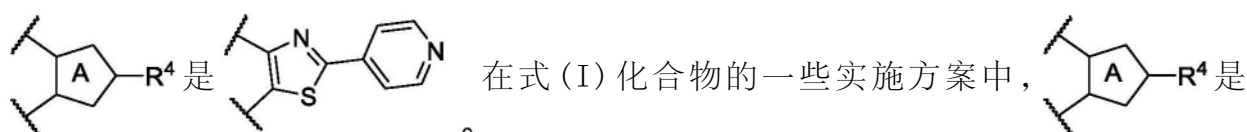


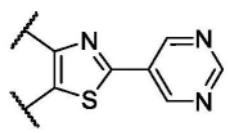
[0152] 在式(I)化合物的一些实施方案中,  是



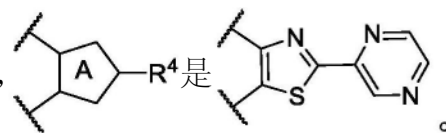
式(I)化合物的一些实施方案中,  是 。在式(I)化合物的一些

实施方案中,  是 。在式(I)化合物的一些实施方案中,

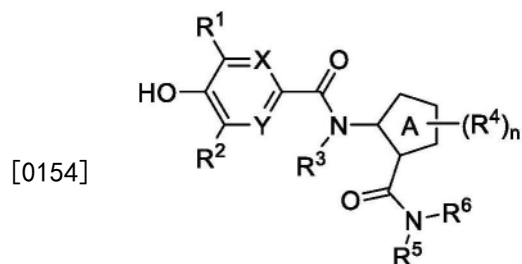




在式(I)化合物的一些实施方案中,



[0153] 本文还公开了式(II)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:



[0154]

式(II),

[0155] 其中:

[0156] R^1 是卤素;

[0157] R^2 是卤素;

[0158] X是N或 CR^X ;

[0159] R^X 是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆氘代烷基;

[0160] Y是N或 CR^Y ;

[0161] R^Y 是氢、氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆氘代烷基;

[0162] R^3 是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆氘代烷基;

[0163] 环A是吡唑;

[0164] 每个 R^4 独立地是氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R取代;

[0165] n是0-2;

[0166] R^5 是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆氘代烷基;

[0167] R^6 是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基);其中烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个 R^{6a} 取代;

[0168] 每个 R^{6a} 独立地是氘、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R^{6b} 取代;

[0169] 或在同一原子上的两个 R^{6a} 一起形成氧代;

[0170] 每个R^{6b}独立地是氘、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0171] 或在同一原子上的两个R^{6b}一起形成氧代;

[0172] 每个R^a独立地是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

[0173] 每个R^b独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代;

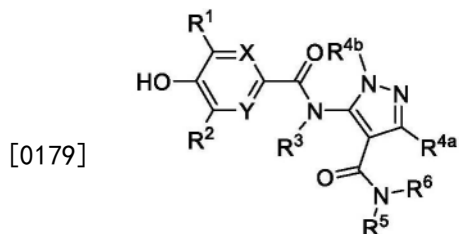
[0174] 每个R^c和R^d独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

[0175] 或R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成杂环烷基,该杂环烷基任选地被一个或多个R取代;

[0176] 每个R独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-S(=O)₁-C₆烷基、-S(=O)₂-C₁-C₆烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₆烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基或C₁-C₆杂烷基；

[0177] 或在同一原子上的两个R一起形成氧代。

[0178] 在式(II)化合物的一些实施方案中,该化合物具有式(IIa),或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:



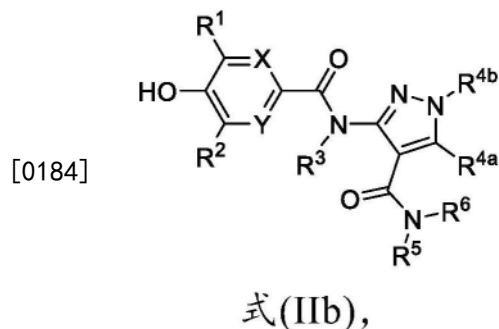
式(IIa),

[0180] 其中：

[0181] R^{4a} 是氢或 R^4 ;并且

[0182] R^{4b} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R取代。

[0183] 在式(II)化合物的一些实施方案中,该化合物具有式(IIb),或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:

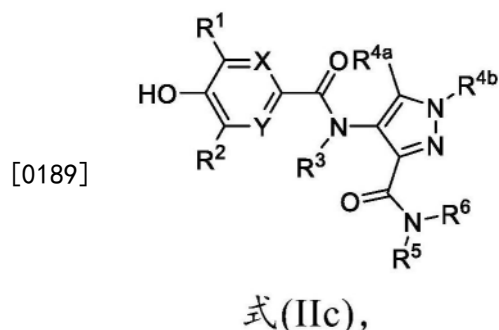


[0185] 其中:

[0186] R^{4a} 是氢或 R^4 ;并且

[0187] R^{4b} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R取代。

[0188] 在式(II)化合物的一些实施方案中,该化合物具有式(IIc),或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:

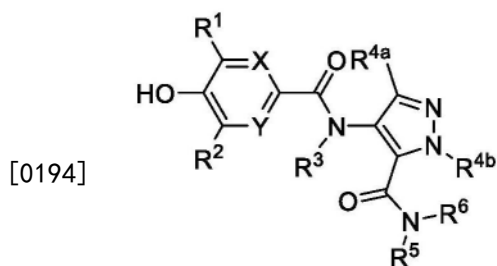


[0190] 其中:

[0191] R^{4a} 是氢或 R^4 ;并且

[0192] R^{4b} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R取代。

[0193] 在式(II)化合物的一些实施方案中,该化合物具有式(IIId),或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:



式(IIId),

[0195] 其中:

[0196] R^{4a} 是氢或 R^4 ; 并且

[0197] R^{4b} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R取代。

[0198] 在式 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^{4a} 是氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基。在式 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^{4a} 是氢。

[0199] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^1 是氟基或氯基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^1 是氯基。

[0200] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^2 是氟基或氯基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^2 是氯基。

[0201] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, X 是 CR^X 。在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, X 是 N。

[0202] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^X 是氢、氘、卤素或 C_1 - C_6 烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^X 是氢或卤素。在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^X 是氢。

[0203] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, Y 是 CR^Y 。在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, Y 是 N。

[0204] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^Y 是氢、氘、卤素或 C_1 - C_6 烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^Y 是氢或卤素。在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^Y 是氢。

[0205] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^3 是氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, R^3 是氢。

[0206] 在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^4 独立地是氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R取代。在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^4 独立地是氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R取代。在式 (II) 或 (IIa) - (IIId) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^4 独立地是氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立

地被一个或多个R取代。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,每个R⁴独立地是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或芳基;其中每个烷基、环烷基和芳基任选且独立地被一个或多个R取代。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,每个R⁴独立地是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或芳基。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,每个R⁴独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,每个R⁴独立地是芳基。

[0207] 在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,n是0或1。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,n是0。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,n是1。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,n是2。

[0208] 在式(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,R^{4b}是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R取代。在式(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,R^{4b}是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R取代。在式(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,R^{4b}是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R取代。在式(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,R^{4b}是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或芳基;其中每个烷基、环烷基和芳基任选且独立地被一个或多个R取代。在式(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,R^{4b}是C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,R^{4b}是芳基。

[0209] 在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,R⁵是氢或C₁-C₆烷基。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,R⁵是氢。

[0210] 在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,R⁶是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基);其中烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R^{6a}取代。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,R⁶是C₁-C₆烷基,该C₁-C₆烷基任选地被一个或多个R^{6a}取代。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,R⁶是C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基);其中亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R^{6a}取代。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,R⁶是C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基);其中亚烷基、芳基和杂芳基任选地被一个或多个R^{6a}取代。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,R⁶是C₁-C₆亚烷基(芳基);其中亚烷基和芳基任选地被一个或多个R^{6a}取代。

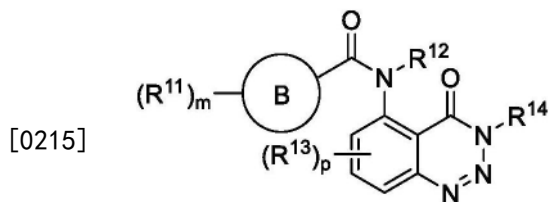
[0211] 在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,每个R^{6a}独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R^{6b}取代。

[0212] 在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中,每个R^{6a}独立地是氘、卤素、-

CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆氘代烷基；其中每个烷基任选且独立地被一个或多个R^{6b}取代。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中，每个R^{6a}独立地是-OR^a、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0213] 在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中，每个R^{6b}独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(II)或(IIa)-(IId)化合物的一些实施方案中，每个R^{6b}独立地是氘、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0214] 本文还公开了式(III)化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体：



式(III),

[0216] 其中：

[0217] 环B是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0218] 每个R¹¹独立地是氘、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0219] m是1-5；

[0220] R¹²是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆氘代烷基；

[0221] 每个R¹³独立地是氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R取代；

[0222] p是0-3；

[0223] R¹⁴是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R^{14a}取代；

[0224] 每个R^{14a}独立地是氘、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R^{14b}取代；

[0225] 或在同一原子上的两个R^{14a}一起形成氧代；

[0226] 每个R^{14b}独立地是氘、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OR^a、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^b、-OC(=O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个R^{14b}取代；

O)NR^cR^d、-SH、-SR^a、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-NR^bS(=O)₂R^a、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0227] 或在同一原子上的两个R^{14b}一起形成氧代；

[0228] 每个R^a独立地是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

[0229] 每个R^b独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

[0230] 每个R^c和R^d独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆亚烷基(环烷基)、C₁-C₆亚烷基(杂环烷基)、C₁-C₆亚烷基(芳基)或C₁-C₆亚烷基(杂芳基)；其中每个烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个或多个R取代；

[0231] 或R^c和R^d与它们所连接的原子一起形成杂环烷基，该杂环烷基任选地被一个或多个R取代；

[0232] 每个R独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OC₁-C₆烷基、-S(=O)C₁-C₆烷基、-S(=O)₂C₁-C₆烷基、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHC₁-C₆烷基、-S(=O)₂N(C₁-C₆烷基)₂、-NH₂、-NHC₁-C₆烷基、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NHC(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)C₁-C₆烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC₁-C₆烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=O)NHC₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆氨基烷基或C₁-C₆杂烷基；

[0233] 或在同一原子上的两个R一起形成氧代。

[0234] 在式(II)化合物的一些实施方案中，环B是芳基或杂芳基。在式(II)化合物的一些实施方案中，环B是芳基。在式(II)化合物的一些实施方案中，环B是杂芳基。在式(II)化合物的一些实施方案中，环B是5至6元杂芳基。在式(II)化合物的一些实施方案中，环B是苯基或吡啶基。在式(II)化合物的一些实施方案中，环B是苯基。在式(II)化合物的一些实施方案中，环B是吡啶基。

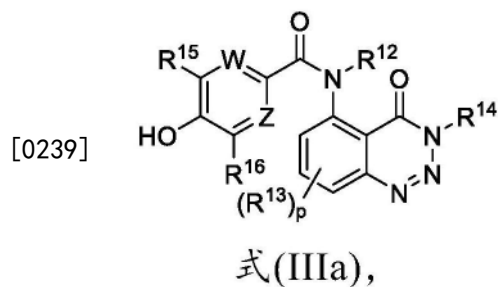
[0235] 在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R¹¹独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0236] 在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R¹¹独立地是卤素、-OH、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(II)化合物的一些实施方案中，每个R¹¹独立地是卤素或-OH。

[0237] 在式(III)化合物的一些实施方案中，m是1-3。在式(III)化合物的一些实施方案中，m是2或3。在式(III)化合物的一些实施方案中，m是2。在式(III)化合物的一些实施方案中，m是3。

中, m 是 3。

[0238] 在式 (III) 化合物的一些实施方案中, 该化合物具有式 (IIIa), 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体:



[0240] 其中:

[0241] R^{15} 是卤素;

[0242] R^{16} 是卤素;

[0243] W 是 N 或 CR^W ;

[0244] R^W 是氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 氘代烷基;

[0245] Z 是 N 或 CR^Z ;

[0246] R^Z 是氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 氘代烷基。

[0247] 在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, R^{15} 是氟基或氯基。在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, R^{15} 是氯基。

[0248] 在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, R^{16} 是氟基或氯基。在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, R^{16} 是氯基。

[0249] 在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, W 是 CR^W 。在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, W 是 N 。

[0250] 在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, R^W 是氢、氘、卤素或 C_1-C_6 烷基。在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, R^W 是氢或卤素。在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, R^W 是氢。

[0251] 在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, Z 是 CR^Z 。在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, Z 是 N 。

[0252] 在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, R^Z 是氢、氘、卤素或 C_1-C_6 烷基。在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, R^Z 是氢或卤素。在式 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, R^Z 是氢。

[0253] 在式 (III) 或 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, R^{12} 是氢或 C_1-C_6 烷基。在式 (III) 或 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, R^{12} 是氢。

[0254] 在式 (III) 或 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地是氘、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基或 C_1-C_6 杂烷基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R 取代。在式 (III) 或 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地是卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在式 (III) 或 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地是卤素或 C_1-C_6 烷基。在式 (III) 或 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地是卤素。在式 (III) 或 (IIIa) 化合物的一些实施方案中, 每个 R^{13} 独立地是 C_1-C_6 烷基。

[0255] 在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,p是0-2。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,p是0或1。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,p是0。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,p是1。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,p是2。

[0256] 在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中, R^{14} 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 亚烷基(环烷基)、 C_1-C_6 亚烷基(杂环烷基)、 C_1-C_6 亚烷基(芳基)或 C_1-C_6 亚烷基(杂芳基);其中每个烷基、亚烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R^{14a} 取代。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中, R^{14} 是 C_1-C_6 烷基,该 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个 R^{14a} 取代。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中, R^{14} 是 C_1-C_6 亚烷基(芳基)或 C_1-C_6 亚烷基(杂芳基);其中每个亚烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R^{14a} 取代。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中, R^{14} 是 C_1-C_6 亚烷基(芳基);其中每个亚烷基和芳基任选且独立地被一个或多个 R^{14a} 取代。

[0257] 在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,每个 R^{14a} 独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基任选且独立地被一个或多个 R^{14b} 取代。

[0258] 在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,每个 R^{14a} 独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 氘代烷基;其中每个烷基任选且独立地被一个或多个 R^{14b} 取代。

[0259] 在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,每个 R^{14a} 独立地是-OR^a、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,每个 R^{14a} 独立地是 C_1-C_6 卤代烷基。

[0260] 在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,每个 R^{14b} 独立地是氘、卤素、-CN、-OH、-OR^a、-NR^cR^d、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在式(III)或(IIIa)化合物的一些实施方案中,每个 R^{14b} 独立地是氘、卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。

[0261] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、 C_1-C_6 亚烷基(环烷基)或 C_1-C_6 亚烷基(杂环烷基);其中每个烷基、亚烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基或 C_1-C_6 杂烷基;其中每个烷基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基或 C_1-C_6 杂烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是 C_1-C_6 烷基。

[0262] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、 C_1-C_6

亚烷基(环烷基)或 C_1-C_6 亚烷基(杂环烷基);其中每个烷基、亚烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基或 C_1-C_6 杂烷基;其中每个烷基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基或 C_1-C_6 杂烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^b 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^b 独立地是氢或 C_1-C_6 烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^b 独立地是氢。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^b 独立地是 C_1-C_6 烷基。

[0263] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^c 和 R^d 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、 C_1-C_6 亚烷基(环烷基)或 C_1-C_6 亚烷基(杂环烷基);其中每个烷基、亚烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^c 和 R^d 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^c 和 R^d 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基或 C_1-C_6 杂烷基;其中每个烷基独立地任选地被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^c 和 R^d 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 氨基烷基或 C_1-C_6 杂烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^c 和 R^d 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^c 和 R^d 独立地是氢或 C_1-C_6 烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^c 和 R^d 独立地是氢。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个 R^c 和 R^d 独立地是 C_1-C_6 烷基。

[0264] 在本文公开的化合物的一些实施方案中, R^c 和 R^d 与它们所连接的原子一起形成5至6元杂环烷基,该5至6元杂环烷基任选地被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中, R^c 和 R^d 与它们所连接的原子一起形成5元杂环烷基,该5元杂环烷基任选地被一个或多个R取代。在本文公开的化合物的一些实施方案中, R^c 和 R^d 与它们所连接的原子一起形成6元杂环烷基,该6元杂环烷基任选地被一个或多个R取代。

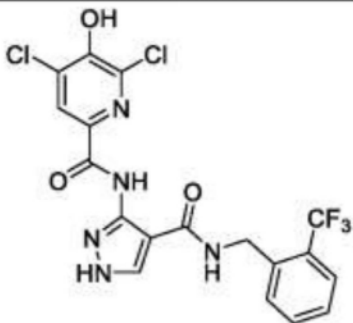
[0265] 在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OC_{1-C3}烷基、-OC_{1-C3}卤代烷基、-NH₂、-NHC_{1-C3}烷基、-N(C_{1-C3}烷基)₂、-C(=O)C_{1-C3}烷基、-C(=O)OH、-C(=O)OC_{1-C3}烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHC_{1-C3}烷基、-C(=O)N(C_{1-C3}烷基)₂、C_{1-C3}烷基、C_{1-C3}卤代烷基、C_{1-C3}氘代烷基、C_{1-C3}羟基烷基、C_{1-C3}氨基烷基、C_{1-C3}杂烷基或C_{3-C6}环烷基;或在同一原子上的两个R形成氧代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立地是卤素、-CN、-OH、-OC_{1-C3}烷基、-OC_{1-C3}卤代烷基、-NH₂、-NHC_{1-C3}烷基、-N(C_{1-C3}烷基)₂、C_{1-C3}烷基、C_{1-C3}卤代烷基、C_{1-C3}氘代烷基、C_{1-C3}羟基烷基、C_{1-C3}氨基烷基、C_{1-C3}杂烷基或C_{3-C6}环烷基;或在同一原子上的两个R形成氧代。在本文公开的化合物的一些实施方案中,每个R独立

地是卤素、-CN、-OH、-OC₁-C₃烷基、-OC₁-C₃卤代烷基、-NH₂、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₁-C₃氘代烷基或C₃-C₆环烷基；或在同一原子上的两个R形成氧代。在本文公开的化合物的一些实施方案中，每个R独立地是卤素、C₁-C₃烷基或C₁-C₃卤代烷基；或在同一原子上的两个R形成氧代。在本文公开的化合物的一些实施方案中，每个R独立地是卤素、C₁-C₃烷基或C₁-C₃卤代烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中，每个R独立地是卤素或C₁-C₃烷基。在本文公开的化合物的一些实施方案中，每个R独立地是卤素。

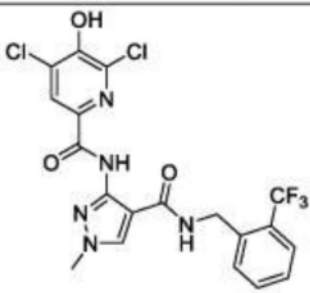
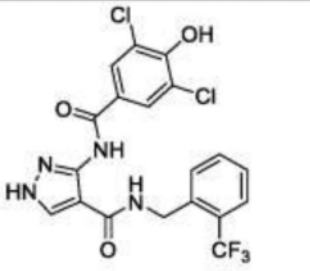
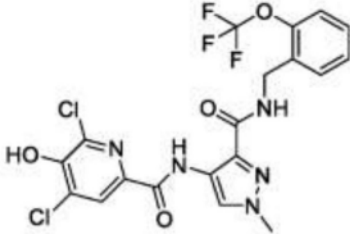
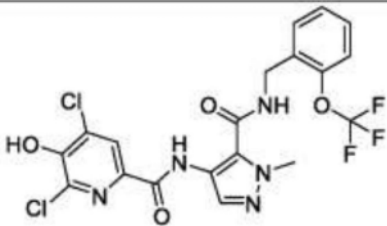
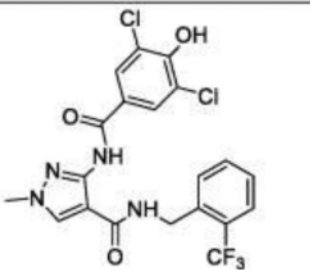
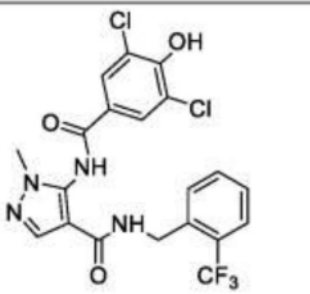
[0266] 本文考虑以上对于各种变量所述的基团的任何组合。在整篇说明书中，基团及其取代基由本领域技术人员选择以提供稳定部分和化合物。

[0267] 本文描述了一种选自表1a中的化合物的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

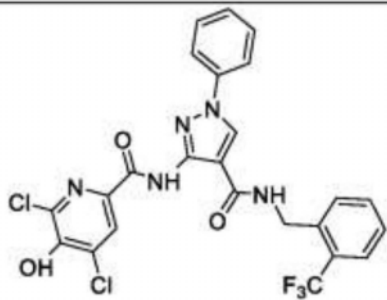
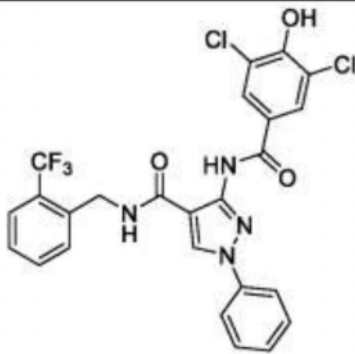
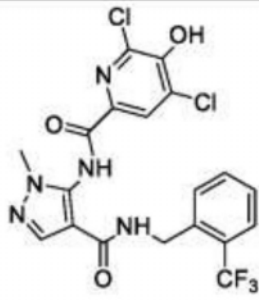
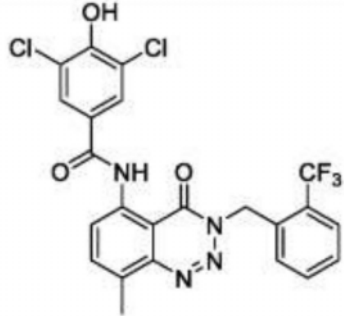
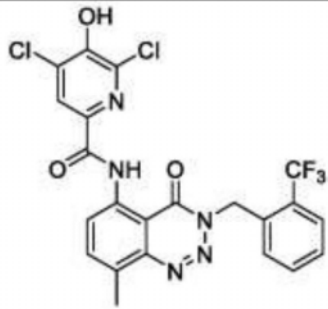
[0268] 表1a

实施例	结构
1	

[0269]

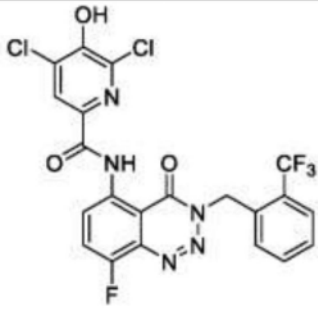
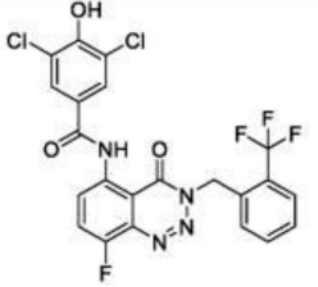
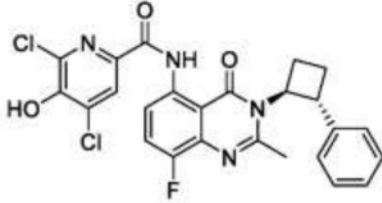
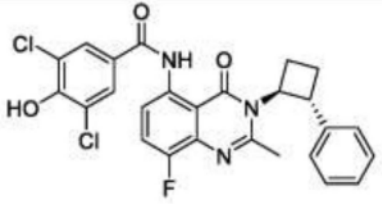
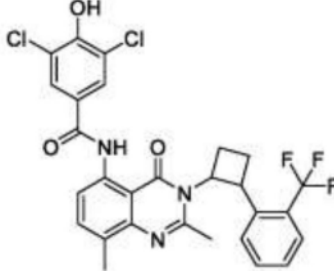
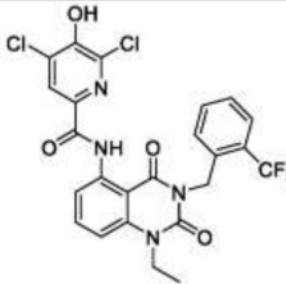
实施例	结构
2	
3	
4	
5	
6	
7	

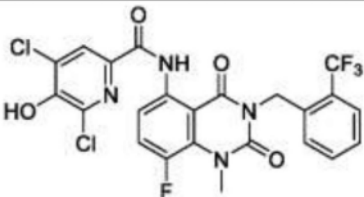
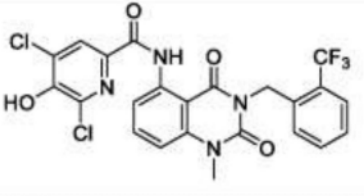
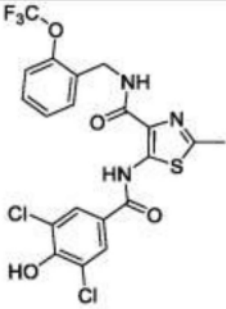
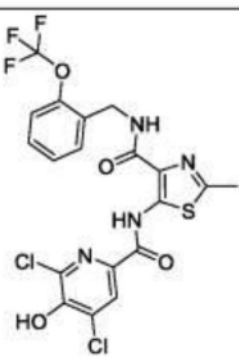
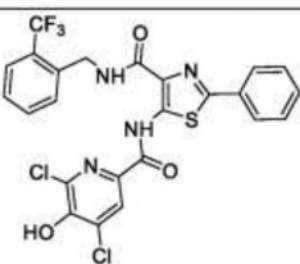
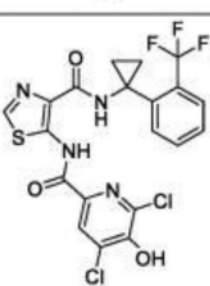
[0270]

实施例	结构
8	
9	
10	
11	
12	

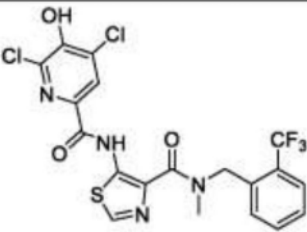
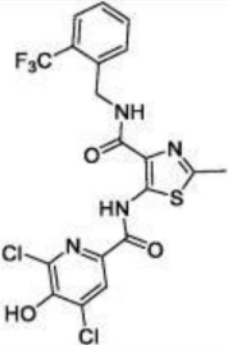
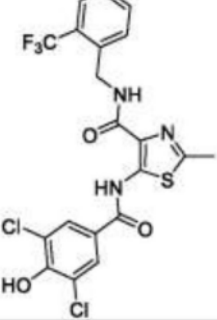
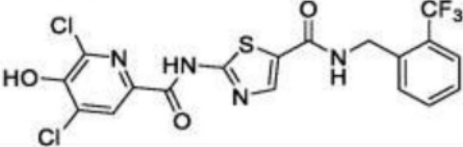
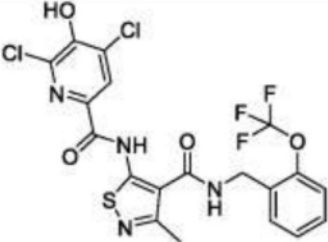
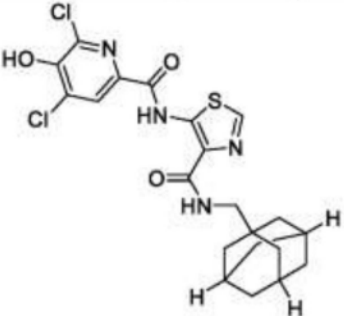
[0271]

[0272]

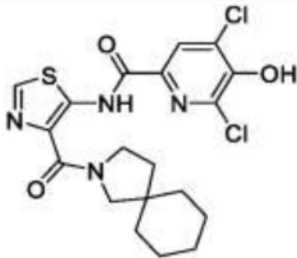
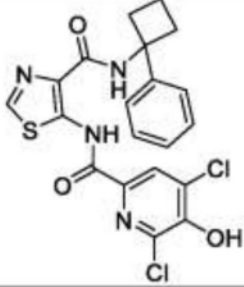
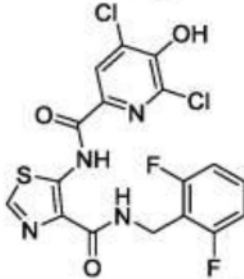
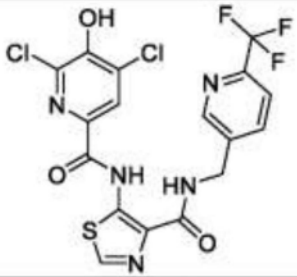
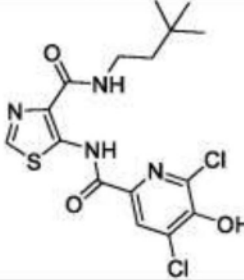
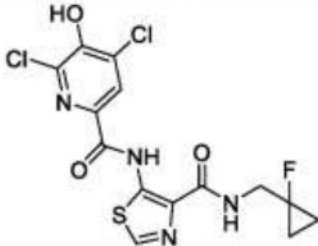
实施例	结构
13	
14	
15	
16	
17	
18	

实施例	结构
19	
20	
21	
22	
23	
24	

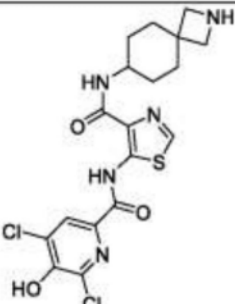
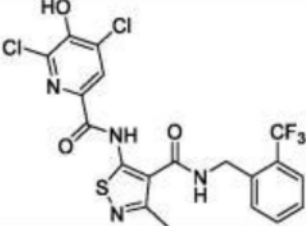
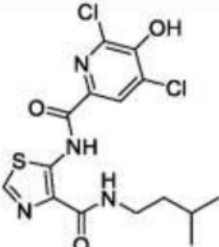
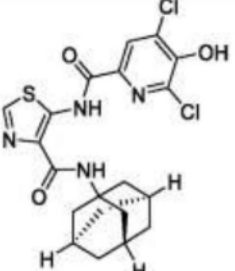
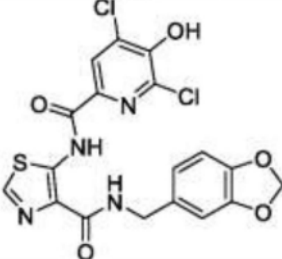
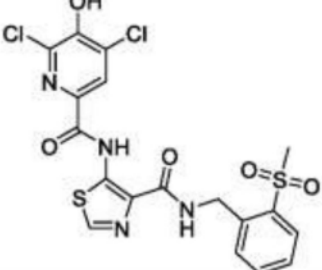
[0273]

实施例	结构
25	
26	
27	
28	
29	
30	

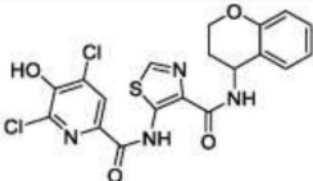
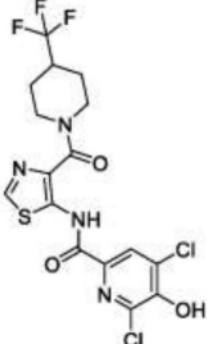
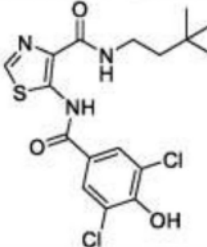
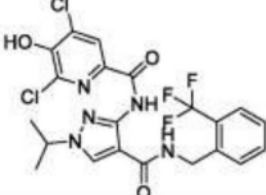
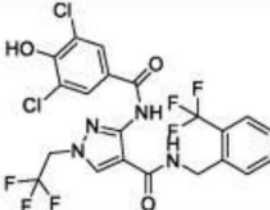
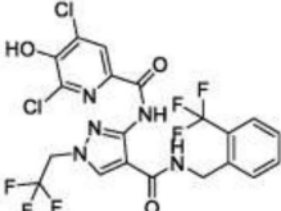
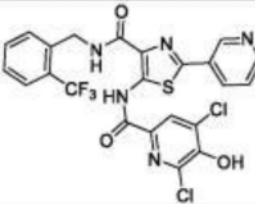
[0274]

实施例	结构
31	
32	
33	
34	
35	
36	

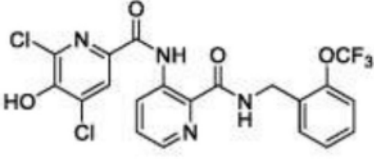
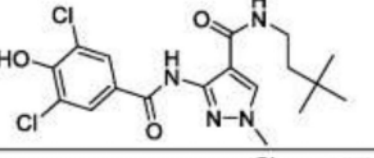
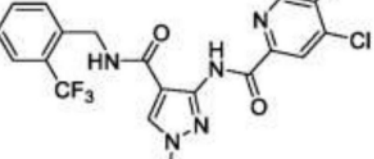
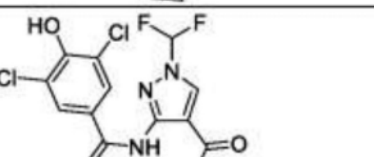
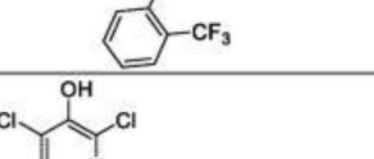
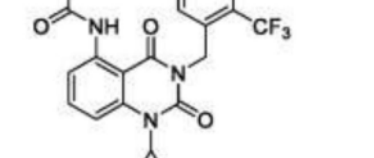
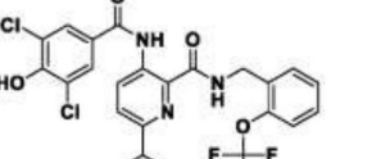
[0275]

实施例	结构
37	
38	
39	
40	
41	
42	

[0276]

实施例	结构
43	
44	
46	
48	
49	
50	
51	

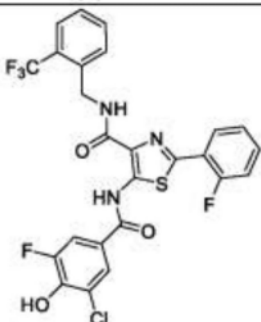
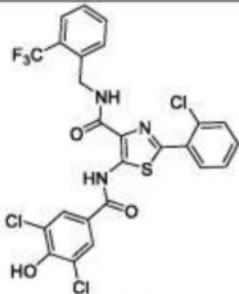
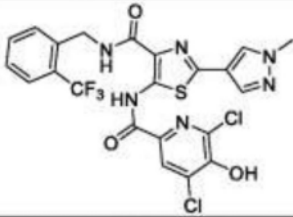
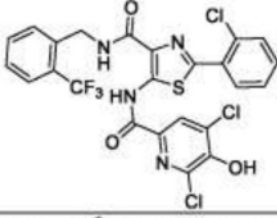
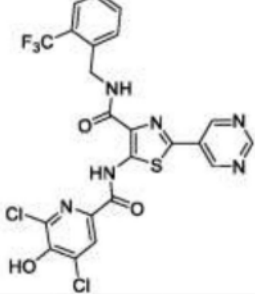
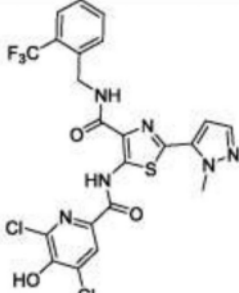
[0277]

实施例	结构
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	

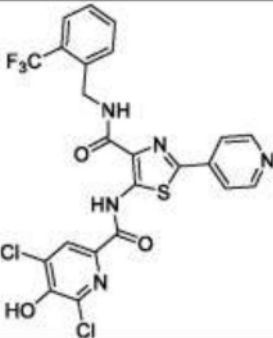
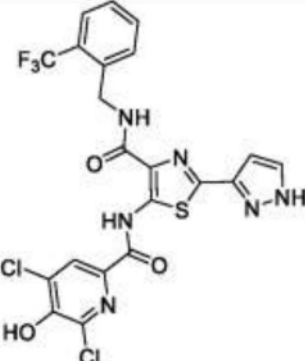
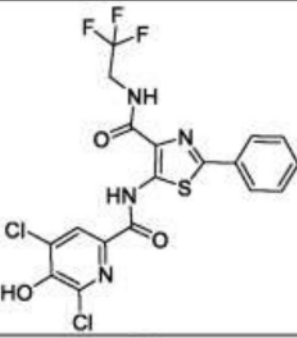
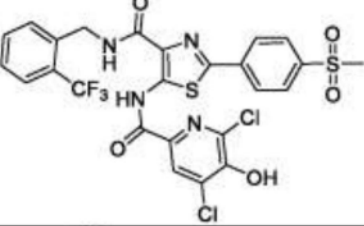
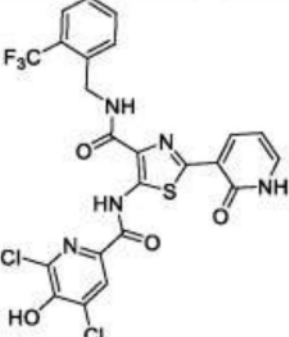
[0278]

实施例	结构
59	
60	
61	
62	
63	

[0279]

实施例	结构
64	
65	
66	
67	
68	
69	

[0280]

实施例	结构
70	
71	
72	
73	
74	

[0281]

实施例	结构
75	 <chem>FC1=CC=C(C=C1)CNC(=O)c2nc(s2)c3ccc(F)cc3C(=O)Nc4cc(Cl)c(Cl)c(O)c4</chem>
76	 <chem>FC1=CC=C(C=C1)CNC(=O)c2nc(s2)c3ccc(F)cc3C(=O)Nc4cc(Cl)c(Cl)c(O)c4</chem>
77	 <chem>FC1=CC=C(C=C1)CNC(=O)c2nc(s2)c3ccc(F)cc3C(=O)Nc4cc(Cl)c(Cl)c(O)c4</chem>
78	 <chem>FC1=CC=C(C=C1)CNC(=O)c2nc(s2)c3ccc(F)cc3C(=O)Nc4cc(Cl)c(Cl)c(O)c4</chem>
79	 <chem>FC1=CC=C(C=C1)CNC(=O)c2nc(s2)c3ccc(F)cc3C(=O)Nc4cc(Cl)c(Cl)c(O)c4</chem>

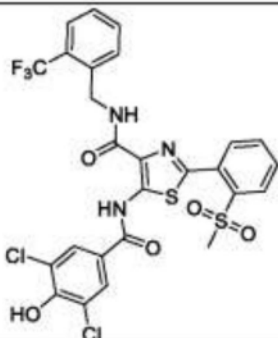
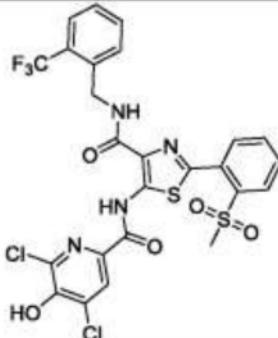
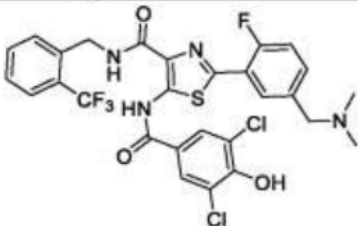
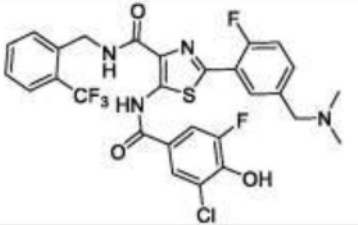
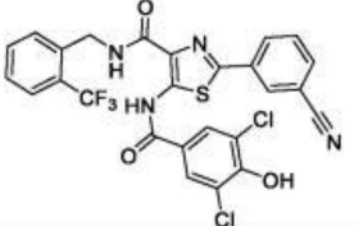
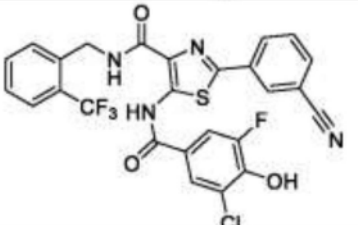
[0282]

实施例	结构
80	
81	
82	
83	
84	
85	

[0283]

实施例	结构
86	
87	
88	
89	
90	

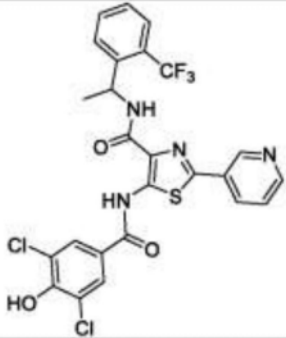
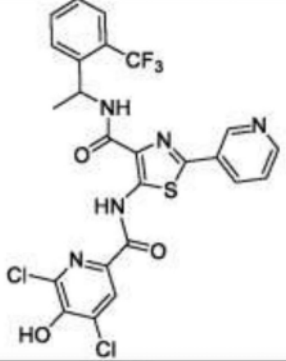
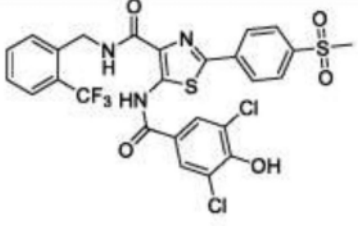
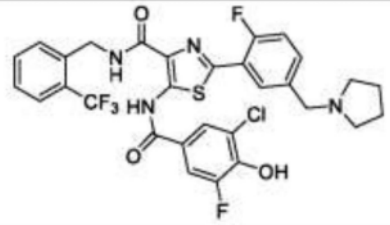
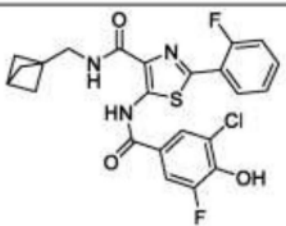
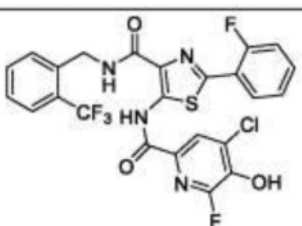
[0284]

实施例	结构
91	
92	
93	
94	
95	
96	

[0285]

实施例	结构
97	
98	
99	
100	
101	

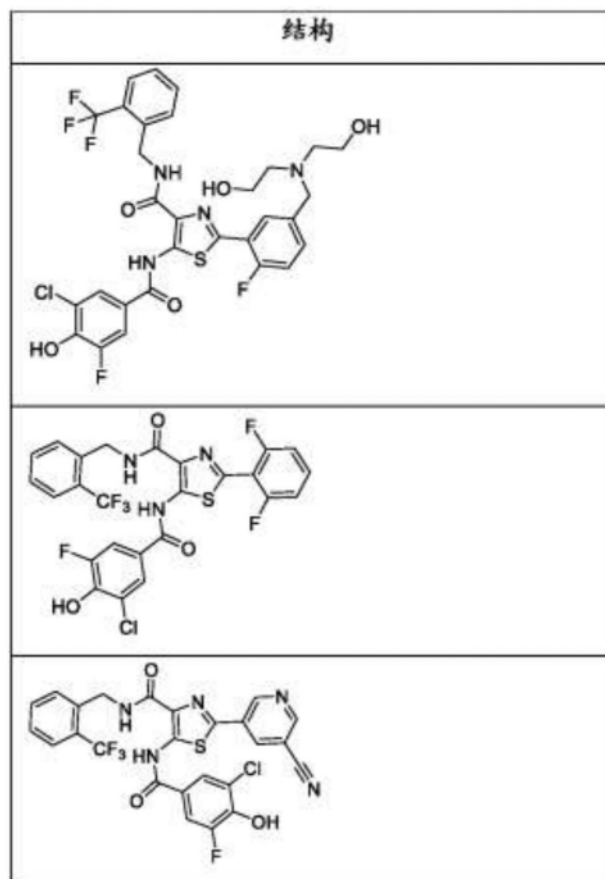
[0286]

实施例	结构
102	
103	
104	
105	
106	
107	

[0287]

[0288] 本文描述了一种选自表1b中的化合物的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0289] 表1b



[0291] 本文公开的化合物的其他形式

[0292] 异构体/立体异构体

[0293] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以几何异构体形式存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提供的化合物包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、entgegen(E)和zusammen(Z)异构体以及它们的相应混合物。在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构形式、对映异构形式和差向异构形式以及它们的相应混合物。在本文提供的化合物和方法的额外实施方案中,由单一制备步骤、组合或相互转化产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在一些实施方案中,本文所述的化合物通过以下方式制备成它们的单个立体异构体:使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物,分离非对映异构体,以及回收光学纯对映异构体。在一些实施方案中,可离解的络合物是优选的。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同物理性质(例如熔点、沸点、溶解性、反应性等),并且通过利用这些不相似性来分离。在一些实施方案中,通过手性色谱法,或优选地,通过基于溶解性差异的分离/拆分技术分离非对映异构体。在一些实施方案中,接着通过将不导致外消旋化的任何实用手段回收光学纯对映异构体以及拆分剂。

[0294] 经标记化合物

[0295] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以它们的经同位素标记形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类经同位素标记化合物来治疗疾病的方法。

在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类经同位素标记化合物来治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文公开的化合物包括经同位素标记化合物,该经同位素标记化合物与本文叙述的那些化合物相同,例外之处是一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中所见的原子质量或质量数的原子替换。可掺入本文公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有以上提及的同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体在本发明的范围内。某些经同位素标记化合物,例如放射性同位素诸如 ^3H 和 ^{14}C 掺入其中的那些,可用于药物和/或底物组织分布测定中。氘化(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素由于它们易于制备和可检测而是特别优选的。此外,用重同位素诸如氘(即 ^2H)进行取代会产生由较大代谢稳定性所致的某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求降低。

[0296] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其他手段标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0297] 在一些实施方案中,本文所述的经标记化合物用于测量未标记的HSD17B13抑制剂的体外和体内结合。

[0298] 药学上可接受的盐

[0299] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以它们的药学上可接受的盐形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0300] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,因此与许多无机或有机碱以及无机和有机酸中的任一者反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐在最终分离和纯化本文公开的化合物或其溶剂化物或立体异构体期间原位制备,或通过单独使呈它的游离形式的纯化化合物与适合酸或碱反应,以及分离由此形成的盐来制备。

[0301] 药学上可接受的盐的实例包括通过本文所述的化合物与矿物酸、有机酸或无机碱的反应制备的那些盐,此类盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、 γ -羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲烷磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐、丙烷磺酸盐、水杨酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐和二甲苯磺酸盐。

[0302] 此外,本文所述的化合物可制备成通过使化合物的游离碱形式与药学上可接受的

无机或有机酸反应形成的药学上可接受的盐,该药学上可接受的无机或有机酸包括但不限于无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;以及有机酸,诸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、对甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和黏康酸。在一些实施方案中,诸如草酸的其他酸尽管本身不是药学上可接受的,但用于制备可在获得本文公开的化合物、其溶剂化物或立体异构体以及它们的药学上可接受的酸加成盐时用作中间体的盐。

[0303] 在一些实施方案中,包含游离酸基团的本文所述的那些化合物与适合碱,诸如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐;与氨;或与药学上可接受的有机伯胺、仲胺、叔胺或季胺反应。代表性盐包括碱金属或碱土金属盐,如锂、钠、钾、钙以及镁和铝盐等。碱的说明性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 等。

[0304] 可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应了解,本文所述的化合物还包括它们含有的任何碱性含氮基团的季铵化。在一些实施方案中,通过这种季铵化获得水或油可溶性或可分散性产物。

[0305] 溶剂化物

[0306] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以溶剂化物形式存在。本发明提供了通过施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。本发明还提供了通过以药物组合物形式施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。

[0307] 溶剂化物含有化学计算量或非化学计算量的溶剂,并且在一些实施方案中,该溶剂化物用药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等形成。当溶剂是水时,形成水合物,或当溶剂是醇时,形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物可在本文所述的过程期间方便地制备或形成。仅举例来说,本文所述的化合物的水合物可以使用包括但不限于二噁烷、四氢呋喃或甲醇的有机溶剂,由水性/有机溶剂混合物来方便地制备。此外,本文提供的化合物可以未溶剂化形式以及溶剂化形式存在。一般来说,出于本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被视为等效于未溶剂化形式。

[0308] 互变异构体

[0309] 在一些情况下,化合物以互变异构体形式存在。本文所述的化合物包括在本文所述的结构式内的所有可能的互变异构体。互变异构体是可通过氢原子的迁移来互相转化的化合物,该迁移伴有单键和相邻双键的转换。在其中有可能发生互变异构的键合排列中,将存在互变异构体的化学平衡。考虑本文公开的化合物的所有互变异构形式。互变异构体的精确比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。

[0310] 治疗方法

[0311] 本文提供了抑制HSD17B13表达或活性的方法,该方法可用于通过施用靶向HSD17B13的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体来治疗、预防或改善有需要的对象的与HSD17B13相关的疾病诸如NAFLD或NASH。

[0312] 本文提供了抑制细胞中HSD17B13的表达或活性的方法,该方法包括使该细胞与所公开的HSD17B13抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体接触,由此抑制该细胞中HSD17B13的表达或活性。在一些实施方案中,细胞是肝细胞。在一些实施方案中,细胞在肝中。在一些实施方案中,细胞在具有与肝病、代谢疾病或心血管疾病或病症相关的疾病、病症、病况、症状或生理标志或处于具有与肝病、代谢疾病或心血管疾病或病症相关的疾病、病症、病况、症状或生理标志的风险下的对象的肝中。在一些实施方案中,细胞是来自患有疾病或处于患有疾病的风险下的对象的脂肪细胞或单核细胞。在一些实施方案中,细胞是来自患有疾病或处于患有疾病的风险下的对象的淋巴细胞。在一些实施方案中,肝病、代谢疾病或心血管疾病或病症是代谢综合征、脂肪肝病、慢性肝病、肝硬化、肝脂肪变性、脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、暴发性 Wilson病、快速纤维化性丙型肝炎病毒损伤和失代偿性门静脉高压。在一些实施方案中,肝病、代谢疾病或心血管疾病或病症是NASH。在一些实施方案中,肝病、代谢疾病或心血管疾病或病症是胆汁淤积性肝病。

[0313] 在一些实施方案中,肝病是原发性胆汁性肝硬化或原发性硬化性胆管炎。

[0314] 本文提供了治疗、预防一种或多种与HSD17B13相关的疾病、病症、病况、症状或生理标志,延迟一种或多种与HSD17B13相关的疾病、病症、病况、症状或生理标志的发作,减缓一种或多种与HSD17B13相关的疾病、病症、病况、症状或生理标志的进展,或改善一种或多种与HSD17B13相关的疾病、病症、病况、症状或生理标志的方法,该方法包括向有需要的对象施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施方案中,有需要的对象被鉴定为具有疾病、病症、病况、症状或生理标志,或处于具有疾病、病症、病况、症状或生理标志的风险下。在一些实施方案中,肝病、代谢疾病或心血管疾病或病症是代谢综合征、肝病、脂肪肝病、慢性肝病、肝硬化、肝脂肪变性、脂肪性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。在一些实施方案中,肝病、代谢疾病或心血管疾病或病症是NASH。

[0315] 本文提供了降低、改善或调节有需要的对象的肝脂肪变性、肝纤维化、甘油三酯合成、脂质水平、肝脂质、ALT水平、NAFLD活动性评分 (NAS)、胆固醇水平或甘油三酯水平或它们的组合的方法,该方法包括向该对象施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体被提供用于降低、改善或调节个体的肝脂肪变性。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体被提供用于降低、改善或调节个体的肝纤维化。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体被提供用于降低、改善或调节个体中的甘油三酯合成。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体被提供用于降低、改善或调节个体中的脂质水平。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体被提供用于降低、改善或调节个体中的肝脂质。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体被提供用于降低、改善或调节个体中的ALT水平。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体被提供用于降低、改善或调节个体的NAFLD活动性评分。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体被提供用

于降低、改善或调节个体中的胆固醇水平。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体被提供用于降低、改善或调节个体中的甘油三酯水平。在一些实施方案中,对象被鉴定为具有与肝病、代谢疾病或心血管疾病或病症相关的疾病、病症、病况、症状或生理标志,或处于具有与肝病、代谢疾病或心血管疾病或病症相关的疾病、病症、病况、症状或生理标志的风险下。在一些实施方案中,肝病、代谢疾病或心血管疾病或病症是代谢综合征、肝病、脂肪肝病、慢性肝病、肝硬化、肝脂肪变性、脂肪性肝炎、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。在一些实施方案中,肝病、代谢疾病或心血管疾病或病症是NASH。

[0316] 本文提供了用于治疗、预防有需要的对象的药物诱发的肝损伤 (DILI), 或延迟有需要的对象的药物诱发的肝损伤 (DILI) 的发作的方法, 该方法包括向对象施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施方案中, 肝损伤是脂肪性肝炎。本文还提供了用于治疗、预防有需要的对象的药物诱发的脂肪性肝炎 (DISH), 或延迟有需要的对象的药物诱发的脂肪性肝炎 (DISH) 的发作的方法。在一些实施方案中, 有需要的对象正在接受用于治疗癌症的化学疗法。在一些实施方案中, 有需要的对象正在接受针对心血管疾病的治疗。在一些实施方案中, 有需要的对象正在接受针对精神疾病/病况的治疗。在一些实施方案中, 有需要的对象正在接受针对疼痛的治疗。在一些实施方案中, 有需要的对象正在接受针对关节炎的治疗。在一些实施方案中, 化学疗法是他莫昔芬 (tamoxifen)、托瑞米芬 (toremifene)、伊立替康 (irinotecan)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、氟尿嘧啶 (fluorouracil, 5-FU) 或它们的任何组合。在一些实施方案中, 有需要的对象正在接受胺碘达隆 (amiodarone)、哌克昔林 (perhexiline)、普萘洛尔 (propranolol) 或它们的任何组合。在一些实施方案中, 有需要的对象正在接受阿米替林 (amitriptyline)、氯氮平 (clozapine) 或它们的任何组合。在一些实施方案中, 有需要的对象正在接受甲氨蝶呤、吡洛芬 (pirprofen) 或它们的任何组合。

[0317] 胆汁淤积性疾病

[0318] 本文提供了一种治疗有需要的对象的胆汁淤积性疾病的方法, 该方法包括施用治疗有效量的本文公开的羟基类固醇17- β 脱氢酶13 (HSD17B13) 抑制剂, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0319] 在一些实施方案中, 抑制HSD17B13改善胆汁流动。在一些实施方案中, 抑制HSD17B13用于治疗胆汁淤积性疾病。胆汁淤积性疾病包括原发性硬化性胆管炎 (PSC)、原发性胆汁性胆管炎 (PBC)、Alagille综合征、胆道闭锁、囊性纤维化患者的肝损伤和进行性家族性肝内胆汁淤积症 (PFIC)。

[0320] HSD17B13蛋白在肝脏和胆囊中高度表达。胆囊通过胆道树在肝细胞的下游发育。失活的HSD17B13与肝脏和血浆磷脂酰胆碱的增加相关。磷脂酰胆碱对于胆汁流动是至关重要的。肝脏磷脂酰胆碱以等效于在一天内分泌磷脂酰胆碱与胆汁酸 (BA) 和胆固醇的总肝脏水平的速率分泌到胆汁中。在一些实施方案中, 失活的HSD17B13与VLDL-胆固醇的血浆水平增加相关。这意味着肝脏中有更多的胆固醇分泌而不是分解成胆汁酸分泌到胆汁中。在一些实施方案中, 抑制HSD17B13通过增加磷脂酰胆碱改善胆汁流动。在一些实施方案中, HSD17B13通过预防炎症来保护胆管树。在一些实施方案中, HSD17B13通过防止细胞毒性胆汁酸损伤胆管树来保护胆管树。

[0321] 在一些实施方案中,胆汁淤积性疾病是原发性硬化性胆管炎(PSC)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)、Alagille综合征、胆道闭锁、囊性纤维化患者的肝损伤、进行性家族性肝内胆汁淤积症(PFIC)、妊娠期肝内胆汁淤积症;药物诱发的胆汁淤积、AIDS胆管病、IG4相关性胆管炎、胆管狭窄或低磷脂相关性胆汁淤积。

[0322] 在一些实施方案中,胆汁淤积性疾病是原发性硬化性胆管炎(PSC)、原发性胆汁性胆管炎(PBC)、Alagille综合征、胆道闭锁、囊性纤维化患者的肝损伤或进行性家族性肝内胆汁淤积症(PFIC)。

[0323] 在一些实施方案中,胆汁淤积性疾病是原发性硬化性胆管炎(PSC)。

[0324] 在一些实施方案中,PSC伴有炎症肠病(IBD)。在一些实施方案中,PSC伴有脂多糖(LPS)水平升高(内毒素血症)。在一些实施方案中,血液中LPS水平升高。在一些实施方案中,肝脏中LPS水平升高。在一些实施方案中,胆管树中LPS水平升高。在一些实施方案中,胆汁淤积性疾病是原发性胆汁性胆管炎(PBC)。在一些实施方案中,胆汁淤积性疾病是Alagille综合征。在一些实施方案中,胆汁淤积性疾病是胆道闭锁。在一些实施方案中,胆汁淤积性疾病是囊性纤维化患者的肝损伤。在一些实施方案中,胆汁淤积性疾病是进行性家族性肝内胆汁淤积症(PFIC)。在一些实施方案中,PFIC是PFIC-3型。在一些实施方案中,PFIC-3型是由于ABCB4中的突变,该ABCB4需要磷脂酰胆碱用于胆汁酸转运。

[0325] 在一些实施方案中,胆汁淤积性疾病通过改善有需要的对象的胆汁流动来治疗。在一些实施方案中,胆汁淤积性疾病通过改善有需要的对象的肝脏中的胆固醇分泌来治疗。

[0326] 在一些实施方案中,失活的HSD17B13与较低的细胞因子和炎症基因表达相关。在一些实施方案中,在具有失活的HSD17B13的肝细胞中,肝细胞对LPS的响应有所改善。在一些实施方案中,失活的HSD17B13与响应LPS的自噬改善相关(见图1A、图1B和图1C)。在一些实施方案中,LC3B-11的增加与p62的增加结合表明自噬体的积累和自噬缺陷。

[0327] 由于蛋白质积累引起的肝损伤

[0328] 本文公开了一种治疗有需要的对象的由于蛋白质积聚引起的肝损伤的方法,该方法包括施用治疗有效量的本文公开的羟基类固醇17- β 脱氢酶13(HSD17B13)抑制剂,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施方案中,积累的蛋白质是 α 1-抗胰蛋白酶。

[0329] α 1-抗胰蛋白酶由基因SERPINA1编码。正常等位基因被称为M,而与肝病相关的常见SERPINA1等位基因具有氨基酸变化Glu264Val,被称为S和Glu342Lys,被称为Z。Z(被指定为PiZZ)等位基因的纯合子的个体具有A1AT缺乏的肺部表现,可以通过补充酶来治疗。然而,Z等位基因与M(被指定为PiMZ)或与S等位基因(被指定为PiSZ)的杂合子的个体都有肝病表现。由Z和S等位基因的翻译产生的蛋白质是错误折叠的蛋白质。已经发现这种错误折叠的蛋白质会聚合,并且由于错误折叠和聚合的蛋白质的积累而导致细胞损伤。通过增加自噬,观察到对由于积累的错误折叠的蛋白质引起的损伤的保护。

[0330] 在一些实施方案中,HSD17B13在自噬中起作用。在一些实施方案中,自噬对于消除错误折叠的蛋白质是重要的,并且已经被牵连进由于 α 1-抗胰蛋白酶缺乏引起的肝损伤中。在一些实施方案中,抑制HSD17B13改善自噬,并因此改善错误折叠蛋白质的清除,并进而改善肝脏健康。在一些实施方案中,与 α 1-抗胰蛋白酶缺乏相关的肝病包括炎症和血小板减

少。在一些实施方案中,失活的HSD17B13与较低的炎症、包括NF- κ B和TGF- β 的炎症基因减少以及血小板增加相关。

[0331] 在一些实施方案中,经由自噬清除蛋白质积累。在一些实施方案中,该蛋白质是错误折叠的蛋白质。在一些实施方案中,肝损伤是由于 α 1-抗胰蛋白酶缺乏引起的。在一些实施方案中, α 1-抗胰蛋白酶缺乏导致蛋白质不能被完全加工,并在肝脏中作为错误折叠的蛋白质积累。在一些实施方案中,与 α 1-抗胰蛋白酶缺乏相关的肝病包括炎症。在一些实施方案中,与 α 1-抗胰蛋白酶缺乏相关的肝病包括血小板减少。

[0332] 病毒诱发的损伤的治疗

[0333] 本文公开了一种治疗有需要的对象的病毒感染诱发的肝损伤的方法,该方法包括施用治疗有效量的本文公开的羟基类固醇17- β 脱氢酶13 (HSD17B13) 抑制剂,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0334] 本文还公开了一种降低病毒感染对象的炎症的严重性的方法,该方法包括向对象施用治疗有效量的羟基类固醇17- β 脱氢酶13 (HSD17B13) 抑制剂。

[0335] 本文还公开了一种降低病毒感染对象的急性免疫反应的严重性的方法,该方法包括施用治疗有效量的本文公开的羟基类固醇17- β 脱氢酶13 (HSD17B13) 抑制剂,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0336] 病毒感染通常与失调的肝脏炎症反应相关。在一些实施方案中,失活的HSD17B13与较低水平的免疫反应的激活基因相关,该免疫反应包括先天免疫反应、细胞因子。炎症是病毒驱动损伤的关键组成部分。在一些实施方案中,失活的HSD17B13保护HCV患者免受快速进展的纤维化。

[0337] AAV驱动基因疗法通过自噬辅助以并入肝细胞中,因此改善自噬和减少炎症的HSD17B13抑制剂可以提高疗效并减少副作用。

[0338] 在一些实施方案中,病毒感染是甲型肝炎。在一些实施方案中,病毒感染是乙型肝炎。在一些实施方案中,病毒感染是丙型肝炎。

[0339] 在一些实施方案中,病毒感染是SARS-CoV-2。

[0340] SARS-CoV-2

[0341] 肝损伤和肝转氨酶升高是具有严重SARS-CoV-2感染患者中的常见特征。COVID-19与肝病相关的风险没有明显增加,因此,2-11%的COVID-19患者具有潜在的肝脏合并症。相比之下,更大比例的患者(14-53%)具有升高的肝转氨酶。与针对与肝损伤一致的病毒RNA的测试阴性的患者相比,疑似患有COVID-19且针对SARS-CoV-2RNA测试阳性的患者的ALT、AST升高并且白蛋白降低。在死于COVID-19的患者中,58%和78%的患者具有肝转氨酶升高。与不需要ICU监护的患者的25%相比,重症监护室中的患者的肝转氨酶升高尤其明显,为62%。与症状发作后诊断的患者相比时,在亚临床阶段经CT扫描确诊为COVID-19的患者具有较低的肝转氨酶升高的发生率。尽管如血液和粪便中SARS-CoV-2RNA的观察以及2-10%的患有腹泻的患者所证明的,病毒可能具有引起直接肝损伤的作用,但肝损伤也可能由继发性炎症事件或重症监护期间使用许多不同药物引起。

[0342] 除了患有严重COVID-19的患者中的肝损伤外,细胞因子或细胞因子风暴的发生率增加,这是多器官衰竭和死亡的原因。因此,预防或治疗细胞因子风暴对于治疗患有最严重疾病的患者将是重要的。COVID-19患者的血液的分析显示,总体而言,CD4和CD8细胞减少,

但Th17细胞增加。类似地,在患有严重疾病的患者群组中,IL-6、IL-10、IL-2和IFN γ 有所增加。总体来说,在COVID-19患者中看到肝损伤,这些患者正在经历更广泛并且更严重的疾病,其中肺以外的多个器官被涉及。针对此的可能原因之一可以是,通过口服途径,然后在合并症诸如糖尿病患者中通过更具渗透性的肠道屏障进行。然后,将肝脏暴露于病毒中并且作为炎症反应的关键介质,因此可以介导缓解炎症过程,或介导加速炎症过程,这导致细胞因子释放增加和进一步的器官损伤。

[0343] 与肝转氨酶水平和肝病相关的酶HSD17B13的基因的遗传证据迅速增加。在本文撰写时,遗传证据包括来自超过200,000个个体的遗传和疾病信息的许多研究。已经显示HSD17B13活性的缺乏对由营养过剩、过量和慢性饮酒、毒素诸如铜和病毒诸如HCV引起的肝病是防护的。HSD17B13与多种形式的肝病、肝转氨酶升高和肝损伤的高度可重复性关联已经激发了开发这种酶抑制剂以保护和逆转肝损伤的努力。HSD17B13功能丧失所保护的各种毒物和损伤使得在这里提出预防严重COVID-19中的肝损伤。

[0344] 已经显示,HSD17B13活性涉及炎症和炎症反应。近来,HSD17B13功能丧失与涉及包括IL-6、IL-10和IL-1 β 的不良结果的免疫反应基因的基因表达和蛋白质水平降低有关。除了在患有非酒精性脂肪肝病的患者中的较低的ALT水平之外,HSD17B13的酶促失活的多态性与炎症的组织病理学终点的较低严重性有关。

[0345] 在一些实施方案中,HSD17B13抑制剂预防和治疗患有COVID-19的患者中的肝损伤,并降低患有COVID-19的患者中的炎症和急性免疫反应的严重性。

[0346] 在一些实施方案中,病毒感染与失调的肝脏炎症反应相关。在一些实施方案中,施用导致降低免疫反应激活基因的水平。在一些实施方案中,施用导致炎症减少。在一些实施方案中,有需要的对象具有升高的丙氨酸转氨酶(ALT)水平。在一些实施方案中,有需要的对象具有升高的天冬氨酸转氨酶(AST)水平。在一些实施方案中,有需要的对象具有降低的白蛋白水平。

[0347] 恶性肿瘤

[0348] 本文公开了一种治疗有需要的对象的恶性肿瘤的方法,该恶性肿瘤选自肝细胞癌(HCC)、胆管腺瘤、胆管癌、胆囊腺瘤和胆管的恶性肿瘤,该方法包括施用治疗有效量的本文公开的羟基类固醇17- β 脱氢酶13(HSD17B13)抑制剂,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。

[0349] 失活的HSD17B13与HCC的较低比率有关。然而,HSD17B13表达在肿瘤组织中是低的,但在瘤周间隙中是正常的。肿瘤间隙中的高蛋白水平与改善的生存和无肿瘤生存相关。这种明显的矛盾支持使用小分子以抑制HSD17B13,但保持该蛋白质可用于支持自噬活性。自噬对于维持杀伤T细胞反应和使用身体的自身免疫系统对抗肿瘤是重要的。通过抑制HSD17B13,由于有效的自噬,周围组织将能够承担杀伤T细胞反应。

[0350] HSD17B13在正常胆囊中高度表达。失活的HSD17B13与增加的磷脂酰胆碱相关,磷脂酰胆碱对于隔离细胞毒性胆汁酸的排泄和胆汁流动是至关重要的。由于这些原因以及额外改善的杀伤T细胞反应和减少的炎症和纤维化是HSD17B13抑制剂可以用于治疗胆管腺瘤和胆囊腺瘤的机制。

[0351] 在一些实施方案中,恶性肿瘤是肝细胞癌(HCC)。在一些实施方案中,恶性肿瘤是胆管腺瘤。在一些实施方案中,恶性肿瘤是胆管癌。在一些实施方案中,恶性肿瘤是胆囊腺

癌。在一些实施方案中,HSD17B13受体在瘤周间隙中表达。

[0352] 血色素沉着病

[0353] 一种治疗有需要的对象的血色素沉着病的方法,该方法包括施用治疗有效量的本文公开的羟基类固醇17- β 脱氢酶13 (HSD17B13) 抑制剂,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施方案中,血色素沉着病是原发性血色素沉着病。在一些实施方案中,血色素沉着病是继发性血色素沉着病。在一些实施方案中,血色素沉着病由肝病引起。在一些实施方案中,血色素沉着病是药物诱发的血色素沉着病。

[0354] 溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 (LAL-D)

[0355] 本文公开了一种治疗有需要的对象的溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 (LAL-D) 的方法,该方法包括施用治疗有效量的本文公开的羟基类固醇17- β 脱氢酶13 (HSD17B13) 抑制剂,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施方案中,溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 (LAL-D) 由LIPA基因中的突变引起。在一些实施方案中,溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 (LAL-D) 引起Wolman病。在一些实施方案中,溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 (LAL-D) 引起胆固醇酯贮积病。在一些实施方案中,溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 (LAL-D) 由LIPA基因中的突变引起。在一些实施方案中,溶酶体酸性脂肪酶缺乏症 (LAL-D) 引起体内细胞和组织中的脂肪物质的积累。

[0356] 出血病症/凝血因子病症

[0357] 本文公开了一种治疗有需要的对象的出血病症的方法,该方法包括施用治疗有效量的本文公开的羟基类固醇17- β 脱氢酶13 (HSD17B13) 抑制剂,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施方案中,出血病症是A型血友病或B型血友病。

[0358] 本文公开了一种治疗有需要的对象的凝血因子病症的方法,该方法包括施用治疗有效量的本文公开的羟基类固醇17- β 脱氢酶13 (HSD17B13) 抑制剂,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施方案中,凝血因子病症是血管性血友病。

[0359] 在一些实施方案中,下表列出了通过抑制羟基类固醇17- β 脱氢酶13 (HSD17B13) 治疗的疾病。

[0360]

AAV诱发的肝损伤	肝腺瘤
AAV损伤	肝性脑病
Alagille综合征	甲型肝炎
酒精相关的肝病	乙型肝炎
α -1抗胰蛋白酶缺乏	丙型肝炎
自身免疫性肝炎	肝肾综合征
胆道闭锁	妊娠期肝内胆汁淤积症 (ICP)
胆管癌	肝癌
Covid 19相关	LAL-D
Crigler-Najjar综合征	新生儿黄疸
囊性纤维化相关	NAFLD
药物诱发的肝损伤	PBC
半乳糖血症	PSC
胆囊癌	进行性家族性肝内胆汁淤积症

Gilbert综合征	Reye综合征
HCC	I型糖原贮积病
血色素沉着病	Wilson病

[0361] 本文还公开了一种用于选择性抑制HSD17B13的方法,该方法包括施用药学上有效量的本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。在一些实施方案中,化合物选择性抑制HSD17B13超过HSD17B2、HSD17B14或其任何组合。在一些实施方案中,HSD17B2的抑制与多种组织中正常内分泌功能的紊乱相关。在一些实施方案中,HSD17B2的抑制与重量损失相关。在一些实施方案中,HSD17B2的抑制与肌肉损失相关。在一些实施方案中,HSD17B14的抑制与多种组织中正常内分泌功能的紊乱有关。

[0362] 给药

[0363] 在某些实施方案中,施用含有一种或多种本文所述的化合物的组合物用于预防性和/或治疗性治疗。在某些治疗性应用中,以足以治愈或至少部分遏止疾病或病况的至少一种症状的量将组合物施用至已罹患该疾病或病况的患者。有效达成这个用途的量将取决于疾病或病况的严重性和病程;先前疗法;患者的健康状况、重量和对药物的响应;以及治疗医师的判断。治疗有效量任选地通过包括但不限于剂量递增和/或剂量范围临床试验的方法确定。

[0364] 在预防性应用中,将含有本文所述的化合物的组合物施用至易患特定疾病、病症或病况或以其他方式处于特定疾病、病症或病况的风险下的患者。此种量被定义为“预防有效量或剂量”。在这个用途中,精确量也取决于患者的健康状态、重量等。当在患者中使用时,用于这个用途的有效量将取决于疾病、病症或病况的严重性和病程;先前疗法;患者的健康状况和对药物的响应;以及治疗医师的判断。在一个方面,预防性治疗包括向先前经受所治疗的疾病的至少一种症状或风险因素,并且当前处于缓解中的哺乳动物施用包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,以预防疾病或病况的症状的复发。在一个方面,预防性治疗包括向具有含有马铃薯糖蛋白样磷脂酶结构域的蛋白3(patatin-like phospholipase domain-containing 3,PNPLA3)多态性的哺乳动物施用包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,以预防肝损伤。作为一种在肝中表达,并且涉及于脂质代谢中的蛋白质的含有马铃薯糖蛋白样磷脂酶结构域的蛋白3 (PNPLA3) 的148异亮氨酸变为甲硫氨酸的蛋白变体 (I148M) 近来已被鉴定为肝脂肪含量的主要决定因素。若干研究确认I148M变体使得易患完全范围的与脂肪肝相关的肝损伤:从单纯性脂肪变性到脂肪性肝炎和进行性纤维化。此外,I148M变体代表酒精相关的脂肪性肝炎进展成肝硬化的主要决定因素,并且代表影响慢性丙型肝炎病毒肝炎和可能的慢性乙型肝炎病毒肝炎、遗传性血色素沉着病和原发性硬化性胆管炎中的纤维发生和相关临床结局的主要决定因素。在一些实施方案中,使用PNPLA3多态性来预测肝病进展。

[0365] 在其中患者的状况未改善的某些实施方案中,在医生的判断后,长期进行化合物的施用,也就是说,持续延长时期,包括在患者的生命的整个持续时间中,以改善或以其他方式控制或限制患者的疾病或病况的症状。

[0366] 一旦患者的状况已发生改善,即在必要时施用维持剂量。随后,在具体实施方案中,随症状而变化使施用剂量或施用频率或两者降低至维持改善的疾病、病症或病况的水平。然而,在某些实施方案中,在症状的任何复发后,患者需要长期间歇或每日治疗。

[0367] 给定药剂的对应于此种量的量视诸如特定化合物、疾病状况和它的严重性、需要治疗的对象或宿主的身份(例如重量、性别)的因素而变化,然而根据围绕病例的特定情况来确定,该特定情况包括例如所施用的具体药剂、施用途径、所治疗的病况以及所治疗的对象或宿主。

[0368] 然而,一般来说,用于成人治疗的剂量通常在每天0.01mg-5000mg的范围内。在一个方面,用于成人治疗的剂量是每天约1mg至约1000mg。在一个实施方案中,所需剂量以单次剂量或以分次剂量方便地提供,该分次剂量同时或在适当间隔下,例如以每天两次、三次、四次或更多次亚剂量形式施用。

[0369] 在一个实施方案中,适合于本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量是每kg体重约0.01至约50mg。在一些实施方案中,基于关于单个治疗方案的许多变量,每日剂量或剂型中活性物的量低于或高于本文指示的范围。在各种实施方案中,视许多变量而定改变每日剂量和单位剂量,该许多变量包括但不限于所用化合物的活性、待治疗的疾病或病况、施用模式、单个对象的需求、所治疗的疾病或病况的严重性以及从业者的判断。

[0370] 通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中确定此类治疗方案的毒性和治疗功效,包括但不限于确定LD₁₀和ED₉₀。毒性作用与治疗作用之间的剂量比率是治疗指数,并且它表示为LD₅₀与ED₅₀之间的比率。在某些实施方案中,从细胞培养测定和动物研究获得的数据用于制定供在包括人的哺乳动物中使用的治疗有效的每日剂量范围和/或治疗有效的单位剂量。在一些实施方案中,本文所述的化合物的每日剂量处于具有最小毒性的包括ED₅₀的循环浓度的范围内。在某些实施方案中,视采用的剂型和利用的施用途径而定,每日剂量范围和/或单位剂量在这个范围内变化。

[0371] 在任何以上提及的方面是以下其他实施方案:其中将有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐:(a)全身性施用至哺乳动物;以及/或者(b)口服施用至哺乳动物;以及/或者(c)静脉内施用至哺乳动物;以及/或者(d)通过注射施用至哺乳动物;以及/或者(e)经表面施用至哺乳动物;以及/或者(f)非全身性或局部施用至哺乳动物。

[0372] 在任何以上提及的方面是包括单次施用有效量的化合物的其他实施方案,包括以下其他实施方案:其中(i)一天一次施用化合物;或(ii)在一天的跨度内多次将化合物施用至哺乳动物。

[0373] 施用途径

[0374] 适合施用途径包括但不限于口服、静脉内、经直肠、气雾剂、胃肠外、经眼、经肺、经黏膜、经皮、经阴道、经耳、经鼻和表面施用。此外,仅举例来说,胃肠外递送包括肌肉内、皮下、静脉内、髓内注射以及鞘内、直接室内、腹膜内、淋巴内和鼻内注射。

[0375] 在某些实施方案中,以局部而非全身性方式施用如本文所述的化合物,例如通过经常以储库制剂或持续释放制剂形式将化合物直接注射至器官中。在具体实施方案中,通过植入(例如皮下或肌肉内植入)或通过肌肉内注射来施用长效制剂。此外,在其他实施方案中,将药物于靶向药物递送系统中,例如于用器官特异性抗体包被的脂质体中加以递送。在此类实施方案中,脂质体靶向器官,并且由该器官选择性吸收。在其他实施方案中,以快速释放制剂形式,以延长释放制剂形式,或以中等释放制剂形式提供如本文所述的化合物。在其他实施方案中,经表面施用本文所述的化合物。

[0376] 药物组合物/制剂

[0377] 本文所述的化合物单独地或根据标准药物实践与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂组合以药物组合物形式施用至有需要的对象。在一个实施方案中,本发明的化合物可施用至动物。化合物可口服或胃肠外施用,包括静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下、经直肠和表面施用途径。

[0378] 在另一方面,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体以及至少一种药学上可接受的赋形剂。药物组合物使用一种或多种有助于将活性化合物加工成可在药学上使用的制剂的药学上可接受的赋形剂,以常规方式配制。适当制剂取决于所选施用途径。本文所述的药物组合物的概述可例如见于以下中:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins1999),该文献通过引用并入本文用于这种公开。

[0379] 在一些实施方案中,药学上可接受的赋形剂选自载体、黏合剂、填充剂、助悬剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、湿润剂、增塑剂、稳定剂、渗透增强剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂以及它们的任何组合。

[0380] 本文所述的药物组合物通过适当施用途径施用至对象,该施用途径包括但不限于口服、胃肠外(例如静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、经颊、表面、经直肠或经皮施用途径。本文所述的药物制剂包括但不限于水性液体分散液、液体、凝胶剂、糖浆、酏剂、浆液、混悬剂、自乳化分散液、固溶体、脂质体分散液、气雾剂、固体口服剂型、粉剂、立即释放制剂、控制释放制剂、快速熔化制剂、片剂、胶囊、丸剂、粉剂、糖衣片、泡腾制剂、冻干制剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂和混合立即释放和控制释放制剂。

[0381] 包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的药物组合物以常规方式制造,诸如仅举例来说,借助于常规混合、溶解、粒化、糖衣片制备、磨细、乳化和包封、包埋或压制工艺。

[0382] 用于口服使用的药物组合物通过混合一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文所述的化合物,任选地研磨所得混合物,以及在需要时在添加适合助剂之后加工颗粒的混合物以获得片剂或糖衣片核心来获得。适合赋形剂包括例如填充剂,诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,诸如像玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其他赋形剂,诸如聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。如果需要,那么添加崩解剂,诸如交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐,诸如海藻酸钠。在一些实施方案中,将染料或色素添加至片剂或糖衣片包衣中以用于标识或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0383] 口服施用的药物组合物包括由明胶制得的推入-配合型胶囊以及由明胶和增塑剂诸如甘油或山梨糖醇制得的软质密封胶囊。推入-配合型胶囊含有活性成分与填充剂诸如乳糖、黏合剂诸如淀粉和/或润滑剂诸如滑石或硬脂酸镁以及任选的稳定剂的掺混物。在软质胶囊中,活性化合物溶解或悬浮于适合液体,诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。在一些实施方案中,添加稳定剂。

[0384] 用于胃肠外使用的药物组合物被配制成输液或注射剂。在一些实施方案中,适于注射或输注的药物组合物包括包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体的无菌水溶液或分散液或无菌粉末。在一些实施方案中,药物组合物包含液体载体。在一些实施方案中,液体载体是溶剂或液体分散介质,其包括例如水、盐水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、无毒甘油酯以及它们的任何组合。在一些实施方案中,药物组合物还包含防腐剂以防止微生物生长。

[0385] 组合

[0386] 本文公开了使用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体与额外治疗剂的组合治疗肝病、代谢疾病或心血管疾病的方法。

[0387] 在一些实施方案中,额外治疗剂用于治疗糖尿病或糖尿病相关的病症或病况。

[0388] 在一些情况下,额外治疗剂包括他汀(statin)、胰岛素增敏药物、胰岛素促分泌剂、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、GLP激动剂、GIP激动剂、THR β 激动剂、PDE抑制剂、DPP-4抑制剂(诸如西格列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、利格列汀(linagliptin)、阿拉格列汀(anagliptin)、替格列汀(teneligliptin)、阿格列汀(alogliptin)、吉格列汀(gemigliptin)或度格列汀(dutogliptin))、儿茶酚胺(catecholamine)(诸如肾上腺素(epinephrine)、去甲肾上腺素(norepinephrine)或多巴胺(dopamine))、过氧化物酶体增植物活化受体(PPAR)- γ 激动剂(例如噻唑烷二酮(TZD)[诸如匹格列酮(pioglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)、利格列酮(rivoglitazone)或曲格列酮(troglitazone)]、阿格列扎(aleglitazar)、法格列扎(farglitazar)、莫格列扎(muraglitazar)或替格列扎(tesaglitazar))、过氧化物酶体增植物活化受体(PPAR)- α 激动剂、过氧化物酶体增植物活化受体(PPAR)- δ 激动剂、类法尼醇X受体(FXR)激动剂(例如奥贝胆酸(obeticholic acid))或它们的组合。在一些情况下,他汀是HMG-CoA还原酶抑制剂。在其他情况下,额外治疗剂包括鱼油、贝特(fibrate)、维生素诸如烟酸、视黄酸(例如9顺式-视黄酸)、烟酰胺核糖核苷或其类似物,或它们的组合。在其他情况下,额外治疗剂包括ACC抑制剂、FGF19和FGF21模拟物、CCR2/CCR5拮抗剂或它们的组合。

[0389] 在一些实施方案中,额外治疗剂是维维特罗(vivitrol)。

[0390] 在一些实施方案中,额外治疗剂是他汀诸如HMG-CoA还原酶抑制剂、鱼油、贝特、烟酸或它们的组合。在其他情况下,额外治疗剂是阻止脂质吸收的血脂异常药物诸如奥利司他(orlistat)。

[0391] 在一些实施方案中,额外治疗剂是用于治疗糖尿病和糖尿病相关的病症或病况,诸如降低增加的体重以及/或者降低来自食物摄取的升高的血糖的维生素诸如视黄酸或乙酸生育酚(tocopheryl acetate)。

[0392] 在一些实施方案中,额外治疗剂是葡萄糖降低剂。在一些实施方案中,额外治疗剂是抗肥胖剂。在一些实施方案中,额外治疗剂选自过氧化物酶体增植物活化受体(PPAR)激动剂(γ 、双重或泛)、二肽基肽酶(IV)抑制剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-I)类似物、胰岛素或胰岛素类似物、胰岛素促分泌剂、钠葡萄糖共转运体2(SGLT2)抑制剂、格华止(glucophage)、人胰淀素(amylin)类似物、双胍、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、氯茴苯酸(meglitinide)、噻唑烷二酮和磺酰脲。在一些实施方案中,额外治疗剂是二甲双胍(metformin)、西格列汀、沙格列汀、瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、艾

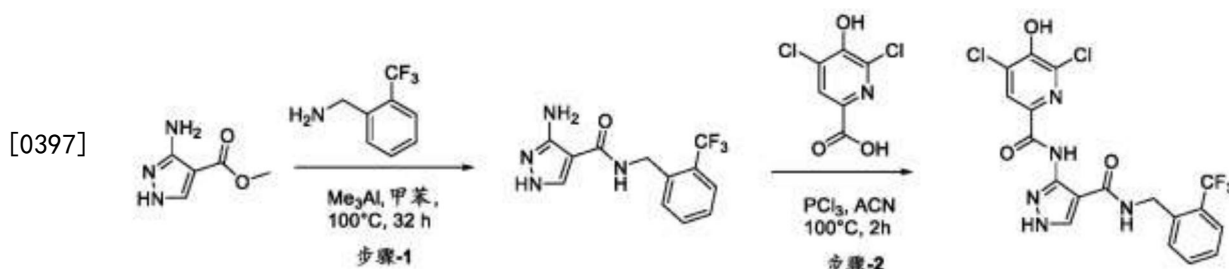
塞那肽(exenatide)、利拉鲁肽(liraglutide)、赖脯胰岛素(insulin lispro)、门冬胰岛素(insulin aspart)、甘精胰岛素(insulin glargine)、地特胰岛素(insulin detemir)、低精蛋白胰岛素(insulin isophane)和胰高血糖素样肽1,或它们的任何组合。在一些实施方案中,额外治疗剂是脂质降低剂。

[0393] 在一些实施方案中,额外治疗剂是抗氧化剂、皮质类固醇诸如布地缩松(budesonide)、抗肿瘤坏死因子(TNF)剂或它们的组合。

[0394] 在一些实施方案中,额外治疗剂与本文公开的化合物同时施用。在一些实施方案中,额外治疗剂和本文公开的化合物依序施用。在一些实施方案中,额外治疗剂以小于本文公开的化合物的频率施用。在一些实施方案中,额外治疗剂以大于本文公开的化合物的频率施用。在一些实施方案中,额外治疗剂先于本文公开的化合物的施用来施用。在一些实施方案中,额外治疗剂在本文公开的化合物的施用之后施用。

[0395] 实施例

[0396] 实施例1:4,6-二氯-5-羟基-N-(4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)-1H-吡唑-3-基)吡啶甲酰胺的合成



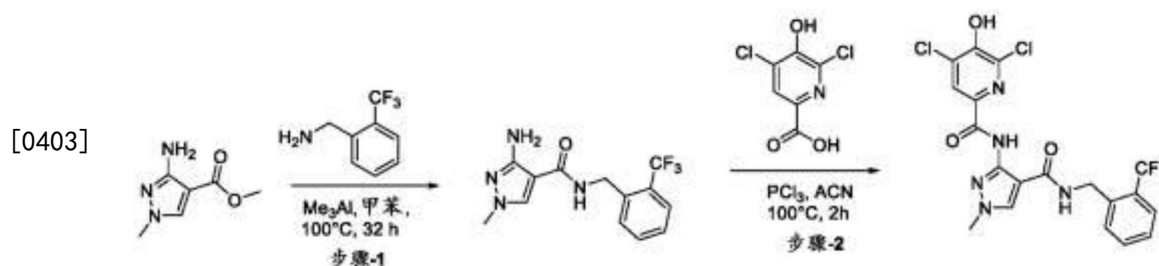
[0398] 步骤1:3-氨基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成:

[0399] 在0℃下,向3-氨基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(0.6g,4.25mmol)和1-[2-(三氟甲基)苄基]甲胺(0.745g,4.25mmol)在甲苯(3mL)中的搅拌溶液中添加在甲苯中的2M三甲基铝(2.04mL,21.3mmol)。将所得反应混合物在100℃下搅拌32h。将反应混合物冷却至环境温度并用冰冷的水(10mL)淬灭,并用乙酸乙酯(15x 2mL)萃取。将合并的有机相用盐水溶液(15mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下蒸发以获得粗品。将粗品通过快速柱色谱法纯化以得到呈棕色固体的3-氨基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.520g,43%)。LCMS(ES):m/z:C₁₂H₁₁F₃N₄O的计算值:284.24;实测值:285.1(M+H)。

[0400] 步骤2:4,6-二氯-5-羟基-N-(4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)-1H-吡唑-3-基)吡啶甲酰胺的合成:

[0401] 在环境温度下,向3-氨基-N-[[2-(三氟甲基)苄基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.5g,1.76mmol)和4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸(0.439g,2.11mmol)在乙腈(5mL,76.6mmol)中的搅拌溶液中添加三氯化磷(0.164mL,1.76mmol)。将所得反应混合物在100℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至环境温度并用冰冷的水(20mL)淬灭。将沉淀的固体过滤并在减压下干燥以得到粗固体。将所得粗产物通过反相制备型HPLC纯化以得到呈灰白色固体的4,6-二氯-5-羟基-N-(4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)-1H-吡唑-3-基)吡啶甲酰胺(0.093g,11%)。LCMS(ES):m/z:C₁₈H₁₂Cl₂F₃N₅O₃的计算值:473.03;实测值:472.1(M-H);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.71(s,1H),8.83(t,J=5.2Hz,1H),8.21-8.16(m,1H),8.10(s,1H),7.75(d,J=7.6Hz,1H),7.70-7.66(m,1H),7.55-7.48(m,2H),4.73-4.63(m,2H)。

[0402] 实施例2:4,6-二氯-5-羟基-N-(1-甲基-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)吡啶甲酰胺的合成



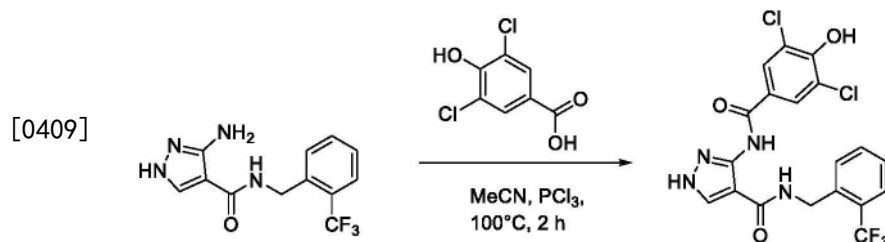
[0404] 步骤1:3-氨基-1-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成:

[0405] 在0℃下,向3-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(0.4g,2.58mmol)和1-[2-(三氟甲基)苄基]甲胺(0.45g,2.58mmol)在甲苯(4mL)中的搅拌溶液中添加在甲苯中的2M三甲基铝(2.47mL,25.8mmol)。将所得反应混合物在100℃下搅拌32h。将反应混合物冷却至环境温度并用冰冷的水(10mL)淬灭,并用乙酸乙酯(15x 2mL)萃取。将合并的有机相用盐水溶液(15mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中蒸发以获得粗品。将粗品通过快速柱色谱法纯化以得到呈棕色固体的3-氨基-1-甲基-N-[[2-(三氟甲基)苄基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.5g,65.05%)。LCMS(ES):m/z:C13H13F3N4O的计算值:298.27;实测值:299.1(M+H)。

[0406] 步骤2:4,6-二氯-5-羟基-N-(1-甲基-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基)吡啶甲酰胺的合成

[0407] 在环境温度下,向3-氨基-1-甲基-N-[[2-(三氟甲基)苄基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.5g,1.68mmol)和4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸(0.42g,2.01mmol)在乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加三氯化磷(0.157mL,1.68mmol)。将所得反应混合物在100℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至环境温度并用冰冷的水(20mL)淬灭。将沉淀的固体过滤并在减压下干燥以得到粗品。将所得粗产物通过反相制备型HPLC纯化以得到呈淡黄色固体的4,6-二氯-5-羟基-N-[1-甲基-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-3-基]吡啶-2-甲酰胺(0.073g,9%)。LCMS(ES):m/z:C19H14Cl2F3N5O3的计算值:487.04;实测值:486.1(M-H);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.47(s,1H),8.77(t,J=6.0Hz,1H),8.27(s,1H),8.05(s,1H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),7.95-7.68(m,1H),7.54-7.47(m,2H),4.68-4.58(m,2H),3.86(s,3H)。

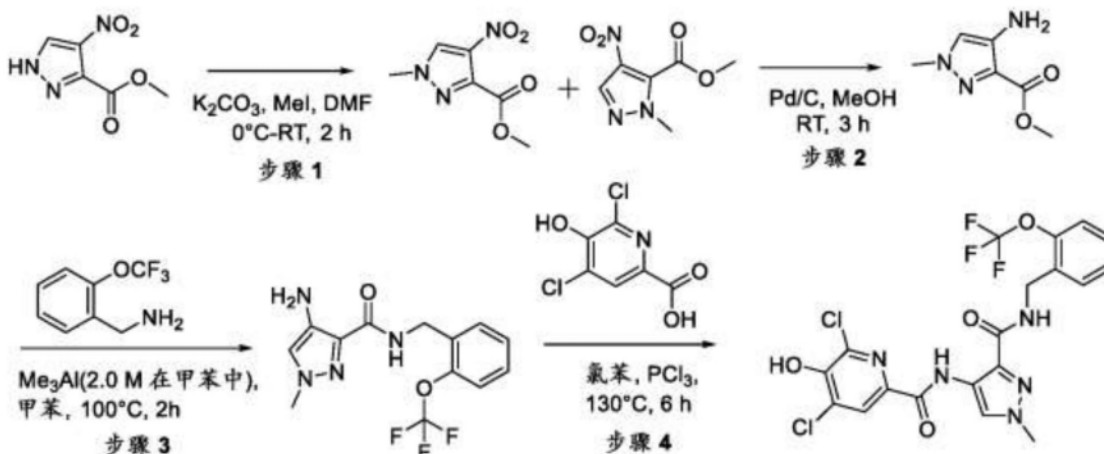
[0408] 实施例3:3-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成



[0410] 在室温下,向3-氨基-N-[[2-(三氟甲基)苄基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.15g,0.528mmol)和3,5-二氯-4-羟基苯甲酸(0.12g,0.580mmol)在乙腈(3mL)中的搅拌溶液中逐滴添加三氯化磷(0.013mL,0.158mmol)。将所得反应混合物加热至100℃,持续2h。将反应混

合物冷却至环境温度并用冰冷的水 (15mL) 淬灭, 通过过滤收集获得的固体, 用二乙醚 (5mL) 洗涤并在减压真空中干燥以得到呈灰白色固体的粗品。将所得粗产物通过制备型HPLC (柱: XBridge C18 (250mm x 4.6mm x 5 μ m); 流动相 (A): 在水中的0.1% TFA; 流动相 (B): 乙腈; 流速: 1.0mL/min) 纯化以得到呈白色固体的3- (3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基) -N- (2- (三氟甲基) 苄基) -1H-吡唑-4-甲酰胺 (0.058g, 23%)。LCMS (ES) m/z: C₁₉H₁₃Cl₂F₃N₄O₃ 的计算值是472.03; 实测值: 473.1 (M+H), 98.63%, 在254nm处。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆在90°C下) δ 8.4 (bs, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.70 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 4.63 (d, J=24.8Hz, 2H)。

[0411] 实施例4: 4,6-二氯-5-羟基-N- (1-甲基-3- ((2- (三氟甲氧基) 苄基) 氨甲酰基) -1H-吡唑-4-基) 吡啶甲酰胺的合成



[0412] 步骤1: 1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯的合成

[0414] 在0°C下, 向4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (3g, 17.5mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (25mL) 的搅拌溶液中添加碳酸钾 (2.91g, 21mmol), 然后在15min的时间内缓慢地添加碘甲烷 (2.99g, 21mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用水 (30mL) 淬灭并萃取到乙酸乙酯 (20mL x 2次) 中。将合并的有机层用水 (30mL x 2次)、盐水 (20mL x 2次) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以产生粗品。将粗产物通过快速色谱法纯化以分别得到呈灰白色固体的1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (1.87g, 58%) 和呈黄色黏性固体的1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酸甲酯 (0.92g, 28%)。LCMS (ES) m/z: C₆H₇N₃O₄ 的计算值是185.04; 实测值: 186.1 (M+H)。

[0415] 步骤2: 4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯的合成

[0416] 向1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (1.87g, 10.1mmol) 在甲醇 (30mL) 中的搅拌溶液中添加Pd/C (0.45g, 2.11mmol) 并且然后在室温下在氢气气氛下搅拌3h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用甲醇 (10mL) 洗涤。将滤液在减压下浓缩以产生粗化合物, 将其用正戊烷 (10mL)、二乙醚 (10mL) 研磨以得到呈黑色固体的4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (1.2g, 77%)。

[0417] 步骤3: 4-氨基-1-甲基-N- (2- (三氟甲氧基) 苄基) -1H-吡唑-3-甲酰胺的合成

[0418] 在0°C下, 向4-氨基-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (0.25g, 1.61mmol) 和1- [2- (三氟甲氧基) 苄基] 甲胺 (0.30g, 1.61mmol) 在甲苯 (5mL) 中的搅拌溶液中添加在甲苯中的2M三甲基铝 (0.46mL, 4.83mmol)。将所得反应混合物在100°C下搅拌2h。将反应混合物冷却至环

境温度并用冰冷的水(10mL)淬灭,并用乙酸乙酯(15x 2mL)萃取。将合并的有机相用盐水溶液(15mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中蒸发以获得粗品。将粗品通过快速柱色谱法纯化以得到呈淡黄色液体的4-氨基-1-甲基-N-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(0.17g,35%)。LCMS (ES) m/z: C₁₃H₁₃F₃N₄O₂的计算值是314.10;实测值:315.1 (M+H)。

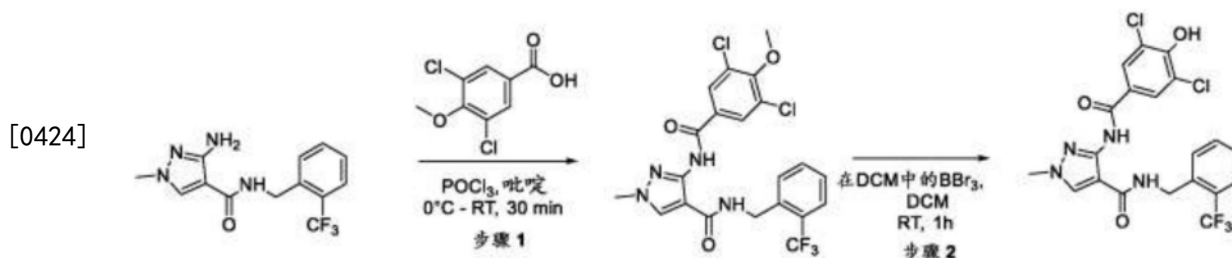
[0419] 步骤4:4,6-二氯-5-羟基-N-(1-甲基-3-((2-(三氟甲氧基)苄基)氨甲酰基)-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺的合成

[0420] 在室温下,向4-氨基-1-甲基-N-(2-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(0.14g,0.445mmol)和4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸(0.1g,0.490mmol)在氯苯(0.8mL)中的搅拌溶液中逐滴添加三氯化磷(0.011mL,0.134mmol)。将所得反应混合物加热至100°C下,持续6h。将反应混合物冷却至环境温度并用冰冷的水(15mL)淬灭,通过过滤收集获得的固体,用二乙醚(5mL)洗涤并在减压真空下干燥以得到呈灰白色固体的粗品。将所得粗产物通过制备型HPLC纯化以得到呈灰白色固体的4,6-二氯-5-羟基-N-(1-甲基-3-((2-(三氟甲氧基)苄基)氨甲酰基)-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺(0.067g,30%)。LCMS (ES) m/z: C₁₉H₁₄Cl₂F₃N₅O₄的计算值是503.04;实测值:504.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO d₆) δ 11.13(s, 1H), 8.98(t, J=6.0Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.43-7.36(m, 4H), 4.55(d, J=6.0Hz, 2H), 3.96(s, 3H)。

[0421] 实施例5:4,6-二氯-5-羟基-N-(1-甲基-5-((2-(三氟甲氧基)苄基)氨甲酰基)-1H-吡唑-4-基)吡啶甲酰胺的合成

[0422] 如上述合成标题化合物。LCMS (ES) m/z: C₁₉H₁₄Cl₂F₃N₅O₄的计算值是503.04;实测值:504.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO d₆) δ 11.13(s, 1H), 8.94(t, J=6.0Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.43-7.36(m, 4H), 4.55(d, J=6.0Hz, 2H), 3.96(s, 3H)。

[0423] 实施例6:3-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-1-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成



[0425] 步骤1:3-(3,5-二氯-4-甲氧基苯甲酰氨基)-1-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成

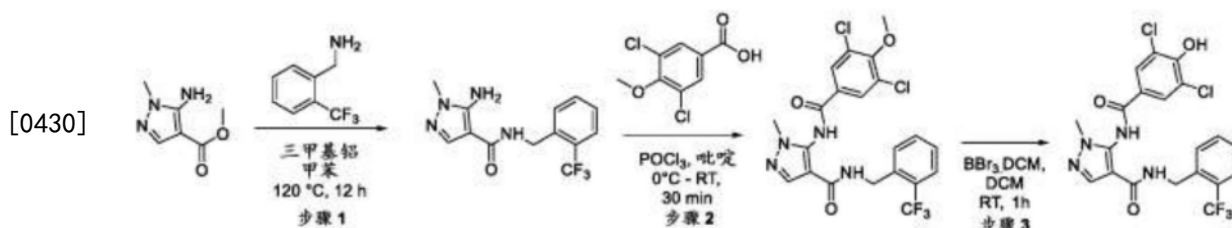
[0426] 在0°C下,向3,5-二氯-4-甲氧基苯甲酸(0.22g,1.01mmol)在吡啶(2mL)中的搅拌溶液中添加三氯化磷(0.094mL,1.01mmol)并在室温下搅拌10分钟。然后添加3-氨基-1-甲基-N-[[2-(三氟甲基)苄基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.3g,1.01mmol)并搅拌30分钟。通过TLC和LCMS监测反应的进程。将反应混合物用冰冷的水淬灭,用乙酸乙酯(3mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(2mL x 2)、盐水(2mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥以得到粗化合物,将其通过快速柱色谱法纯化以得到呈白色固体的3-(3,5-二氯-4-甲氧基苯甲酰氨基)-1-甲基-N-[[2-(三氟甲基)苄基]甲基]-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.2g,40%)。LCMS (ES) m/z:

C21H17Cl2F3N4O3的计算值:500.06;实测值:501.1 (M+H)。

[0427] 步骤2:3-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-1-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成

[0428] 在0℃下,向3-(3,5-二氯-4-甲氧基苯甲酰氨基)-1-甲基-N-{{2-(三氟甲基)苄基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.110g,0.219mmol)在二氯甲烷(0.5mL)中的搅拌溶液中添加在二氯甲烷中的三溴硼烷(0.167mL,1.76mmol)并将反应在室温下搅拌1小时。通过TLC和LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物用冰冷的水淬灭并然后用DCM(3×5mL)萃取。将合并的有机层用水(3mL x 2)、盐水(2mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥以得到粗化合物,将其通过快速柱色谱法纯化以得到灰白色固体。将固体物质通过反相制备型HPLC进一步纯化以得到呈白色固体的纯3-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-1-甲基-N-{{2-(三氟甲基)苄基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺。(31mg,29%)。LCMS(ES)m/z:C20H15Cl2F3N4O3的计算值:486.05;实测值:487.1 (M+H), ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.98(s,1H),10.51(s,1H),8.51(t,J=5.6Hz,1H),8.22(s,1H),7.83(s,2H),7.70(d,J=7.6Hz,1H),7.61(t,J=7.6Hz,1H),7.53(d,J=7.6Hz,1H),7.46(t,J=7.6Hz,1H)4.58(d,J=5.6Hz,2H),3.85(s,3H)。

[0429] 实施例7:5-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-1-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成



[0431] 步骤1:5-氨基-1-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成

[0432] 在0℃下,向5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(0.4g,2.58mmol)和1-[2-(三氟甲基)苄基]甲胺(0.358mL,2.58mmol)在甲苯(5mL,42.3mmol)中的溶液中添加在甲苯中的2M三甲基铝(0.741mL,3当量,7.73mmol)。然后将反应混合物在120℃下搅拌12h。将反应混合物冷却至环境温度并倒入冷水中,过滤掉获得的固体物质并用DCM(3mL x 2)萃取滤液。将合并的有机相用水(2mL x 2)、盐水(2mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到5-氨基-1-甲基-N-{{2-(三氟甲基)苄基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.77g,定量的)。LCMS(ES)m/z:C13H13F3N4O的计算值:298.10;实测值:299.1 (M+H)。

[0433] 步骤2:5-(3,5-二氯-4-甲氧基苯甲酰氨基)-1-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成

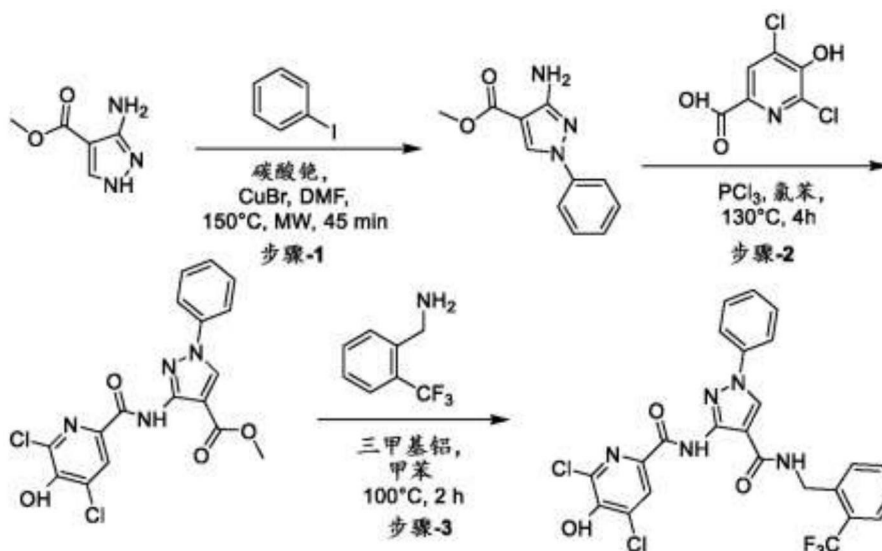
[0434] 在0℃下,向3,5-二氯-4-甲氧基苯甲酸(0.0593g,0.268mmol)在吡啶(1mL)中的搅拌溶液中添加三氯化磷酐(0.025mL,0.268mmol)并在室温下搅拌10分钟。向这个搅拌溶液中添加5-氨基-1-甲基-N-{{2-(三氟甲基)苄基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.08g,0.268mmol)并搅拌另外30分钟。将反应混合物用冰冷的水淬灭,用乙酸乙酯(3mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(2mL x 2)、盐水(2mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥以得到粗化合物,将其通过快速柱色谱法纯化以得到呈白色固体的5-(3,5-二氯-4-甲氧基苯甲酰氨基)-1-甲基-N-{{2-(三氟甲基)苄基}甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.11g,82%)。LCMS(ES)m/z:

C21H17Cl2F3N4O3的计算值:500.06;实测值:501.0(M+H)。

[0435] 步骤3:5-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-1-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成

[0436] 在0℃下,向5-(3,5-二氯-4-甲氧基苯甲酰氨基)-1-甲基-N-{[2-(三氟甲基)苄基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(0.1g,0.199mmol)在二氯甲烷(0.556mL)中的搅拌溶液中添加(0.151mL,1.6mmol)并将反应在室温下搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物用冰冷的水淬灭,使用DCM(3×5mL)萃取。将合并的有机层用水(3mL×2)、盐水(2mL×2)洗涤,经硫酸钠干燥以得到粗化合物,将其通过快速柱色谱法纯化以得到灰白色固体,将其通过反相制备型HPLC进一步纯化以得到呈白色固体的5-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-1-甲基-N-{[2-(三氟甲基)苄基]甲基}-1H-吡唑-4-甲酰胺(5mg,5%)。LCMS(ES)m/z:C20H15Cl2F3N4O3的计算值:486.05;实测值:487.1(M+H);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ11.01(s,1H),10.31(bs,1H),8.55(t,J=5.6Hz,1H),8.00(d,J=6.4Hz,3H),7.70(d,J=8Hz,1H),7.61(t,J=7.6Hz,1H),7.52-7.43(m,2H),4.57(d,J=5.6Hz,2H),3.65(s,3H)。

[0437] 实施例8:4,6-二氯-5-羟基-N-(1-苄基-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)-1H-吡唑-3-基)吡啶甲酰胺的合成



[0438]

[0439] 步骤1:3-氨基-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯的合成

[0440] 向3-氨基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(0.3g,2.13mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加碘苯(0.35mL,3.19mmol)、碳酸铯(693mg,2.13mmol)和溴化铜(30.5mg,0.213mmol),并在MW中加热反应物料至150℃,持续45min。在反应完成后,将反应物料用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(20mL)萃取,收集有机层并用水(20mL)、盐水溶液(20mL)洗涤,将有机层经硫酸钠干燥并过滤以及蒸发以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的纯3-氨基-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(0.3g,65%)。LCMS(ES)m/z:C11H11N3O2的计算值:217;实测值:218(M+H)。

[0441] 步骤2:3-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯的合成

[0442] 向3-氨基-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(250mg,1.15mmol)在氯苯(5mL)中的搅拌溶液中添加4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酸(311mg,1.5mmol)、PCl₃(158mg,1.15mmol)并加热反

应物料至130℃,持续4h。在反应完成后,将反应物料冷却至室温并用冰水(10mL)淬灭,并用乙酸乙酯(10mL)萃取,收集有机层并用水(10mL)、盐水溶液(10mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并过滤以及干燥以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的标题产物3-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(250mg,53%)。LCMS(ES)m/z:C17H12Cl2N4O4的计算值:406;实测值:407(M+H)。

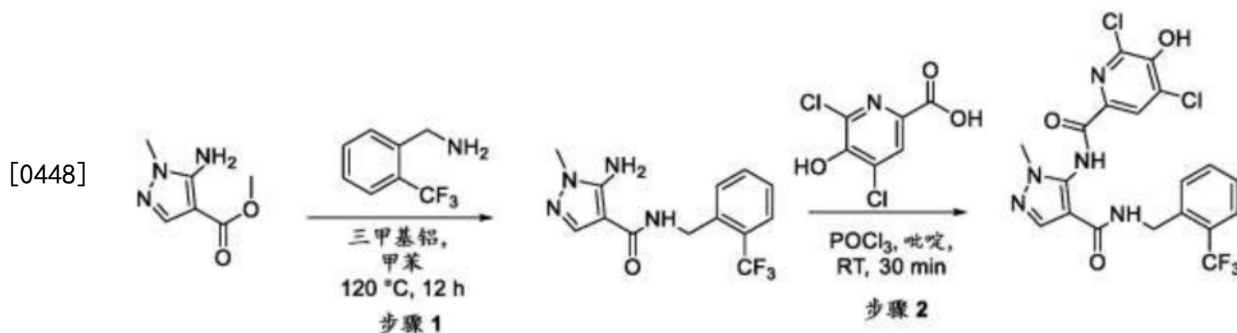
[0443] 步骤3:4,6-二氯-5-羟基-N-(1-苯基-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)-1H-吡唑-3-基)吡啶甲酰胺的合成

[0444] 向3-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(220mg,0.540mmol)在甲苯(5mL)中的搅拌溶液中添加(2-(三氟甲基)苄基)甲胺(0.076mL,0.540mmol),并冷却反应物料至0℃并添加在甲苯中的2.0M三甲基铝(0.81mL,1.62mmol),并加热反应物料至100℃,持续2h。通过TLC和LCMS监测反应的进程,在反应完成后,将反应物料冷却至室温并用冰水(10mL)淬灭,并用乙酸乙酯(20mL)萃取,并经硫酸钠干燥以得到粗产物,将其通过快速柱色谱法纯化,将级分收集并干燥以得到粗产物,将其通过制备型HPLC进一步纯化。LCMS(ES)m/z:C24H16Cl2F3N5O3的计算值:549.0;实测值:550(M+H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ10.53(s,1H),8.70-8.62(m,1H),8.28(s,1H),7.91(s,1H),7.71(d,J=8.0Hz,1H),7.63-7.60(m,1H),7.56-7.53(m,3H),7.49-7.45(m,3H),7.40-7.38(m,1H),4.60(d,J=5.2Hz,2H)。

[0445] 实施例9:3-(3,5-二氯-4-羟基苄甲酰氨基)-1-苯基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成

[0446] 如上述合成标题化合物。LCMS(ES):m/z:C25H17Cl2F3N4O3的计算值:548.0;实测值:549(M+H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ11.00(bs,1H),10.73(s,1H),9.01(s,1H),8.66(t,J=5.6Hz,1H),7.94(s,2H),7.87-7.80(m,2H),7.73-7.68(m,1H),7.64-7.62(m,2H),7.61-7.57(m,2H),7.50-7.47(m,1H),7.40-7.37(m,1H),4.63(d,J=5.2Hz,2H)。

[0447] 实施例10:4,6-二氯-5-羟基-N-(1-甲基-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)-1H-吡唑-5-基)吡啶甲酰胺的合成



[0449] 步骤1:5-氨基-1-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺的合成

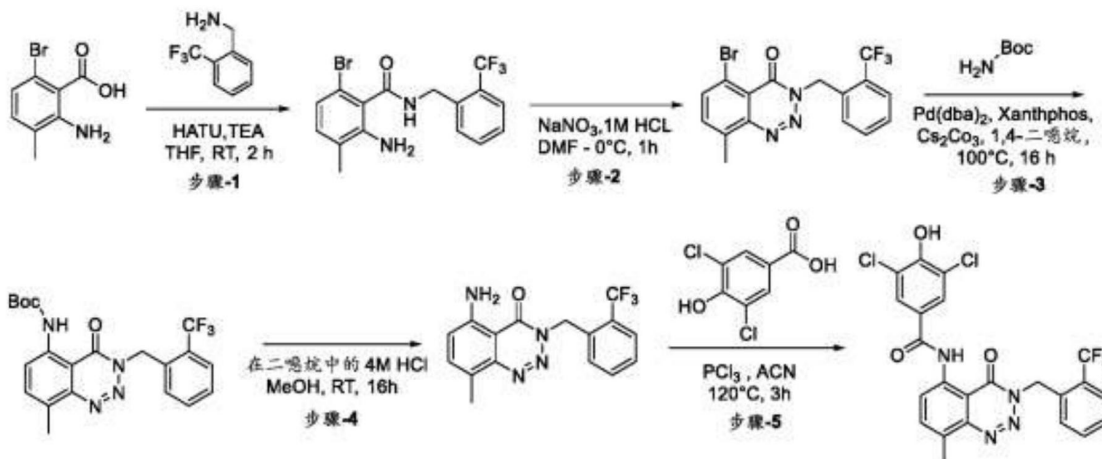
[0450] 在0℃下在氮气下,向5-氨基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(0.4g,2.58mmol)和1-[2-(三氟甲基)苄基]甲胺(0.358mL,2.58mmol)在甲苯(5mL,42.3mmol)中的溶液中逐滴添加三甲基铝(0.741mL,3当量,7.73mmol)并搅拌一段时间。然后将反应混合物在120℃下搅拌12h。通过TLC和LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物用冰块淬灭并将所形成的固体过滤掉。将水层用DCM(3mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(2mL x 2)、盐水(2mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以产生5-氨基-1-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-

1H-吡唑-4-甲酰胺 (0.77g, 2.58mmol)。LCMS (ES) m/z : C₁₃H₁₃F₃N₄O 的计算值: 298.10; 实测值: 299.1 (M+H)。

[0451] 步骤2: 4,6-二氯-5-羟基-N-(1-甲基-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)吡啶甲酰胺的合成

[0452] 在0℃下,向4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸 (0.174g, 0.838mmol) 在吡啶 (2mL) 中的搅拌溶液中添加PCl₃ (0.157mL, 1.68mmol) 并在室温下搅拌15min。在将5-氨基-1-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (0.25g, 0.838mmol) 添加至其中后并搅拌30min。通过TLC和LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应物料用冰冷的水淬灭,用乙酸乙酯 (5mL x 2) 萃取。将合并的有机层用水 (3mL x 2)、盐水 (4mL x 2) 洗涤,经硫酸钠干燥以得到粗化合物,将其通过Combi快速色谱法纯化。将纯级分收集并浓缩以得到标题化合物,将其通过反相制备型HPLC进一步纯化。将纯级分收集并浓缩以得到呈白色固体的纯4,6-二氯-5-羟基-N-(1-甲基-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)吡啶甲酰胺 (0.012g, 0.0246mmol)。LCMS (ES) m/z : C₁₉H₁₄Cl₂F₃N₅O₃ 的计算值: 487.04; 实测值: 488.00 (M+H), 99.6%, 在254nm处。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 7.99 (d, J=17.6Hz, 2H), 7.67 (d, J=8Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 4.54 (d, J=4.4Hz, 2H), 3.66 (s, 3H)。

[0453] 实施例11: 3,5-二氯-4-羟基-N-(8-甲基-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)苯甲酰胺的合成



[0455] 步骤1: 2-氨基-6-溴-3-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)苯甲酰胺的合成

[0456] 向2-氨基-6-溴-3-三甲基苯甲酸 (2g, 8.69mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的搅拌溶液中添加1-[2-(三氟甲基)苄基]甲胺 (1.23mL, 8.69mmol)、三乙基胺 (4.24mL, 30.4mmol)、HATU (3.97g, 10.4mmol) 和N,N-二甲基吡啶-4-胺 (0.106g, 0.869mmol) 并在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应。将反应混合物倒入水 (40mL) 中并用乙酸乙酯 (2x 75mL) 萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的2-氨基-6-溴-3-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)苯甲酰胺 (2g, 59%)。LCMS (ES) m/z : C₁₆H₁₄BrF₃N₂O 的计算值: 386.02; 实测值: 387.2。

[0457] 步骤2: 5-溴-8-甲基-3-(2-(三氟甲基)苄基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮的合成

[0458] 在0℃下,向1M氯化氢 (72mL) 的搅拌溶液中分批添加亚硝酸钠 (2.89g, 41.8mmol)

并搅拌20min,然后在0℃下添加在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的2-氨基-6-溴-3-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)苯甲酰胺(5.4g,13.9mmol)并搅拌1h。通过TLC监测反应。在用浓氨调整pH至约9后,将反应混合物搅拌20分钟,并且然后用浓盐酸调整pH至约2,并继续搅拌额外20min。将沉淀的固体过滤并用己烷(25mL)洗涤,干燥以获得呈橙色固体的5-溴-8-甲基-3-(2-(三氟甲基)苄基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(3.4g,61%)。LCMS(ES):m/z:C16H11BrF3N3O的计算值:397.18;实测值:398。

[0459] 步骤3:(8-甲基-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0460] 在密封管中,用氮气对5-溴-8-甲基-3-(2-(三氟甲基)苄基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(3.4g,8.54mmol)、氨基甲酸叔丁酯(1.10g,9.39mmol)和碳酸铯(8.35g,25.6mmol)在1,4-二噁烷(80mL,1.04mmol)中的混悬液进行脱气并在室温下添加Xanthphos(0.49g,0.854mmol)和Pd(dba)₂(0.491g,0.854mmol)并在100℃下搅拌16h。通过LCMS和TLC监测反应的进程。在完成后,将反应混合物用水淬灭并将化合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下蒸发以获得粗固体。将粗品通过快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的(8-甲基-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)氨基甲酸叔丁酯(2.1g,56%)。LCMS(ES):m/z:C21H21F3N4O3的计算值:434.42;实测值:435.1。

[0461] 步骤4:5-氨基-8-甲基-3-(2-(三氟甲基)苄基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮的合成。

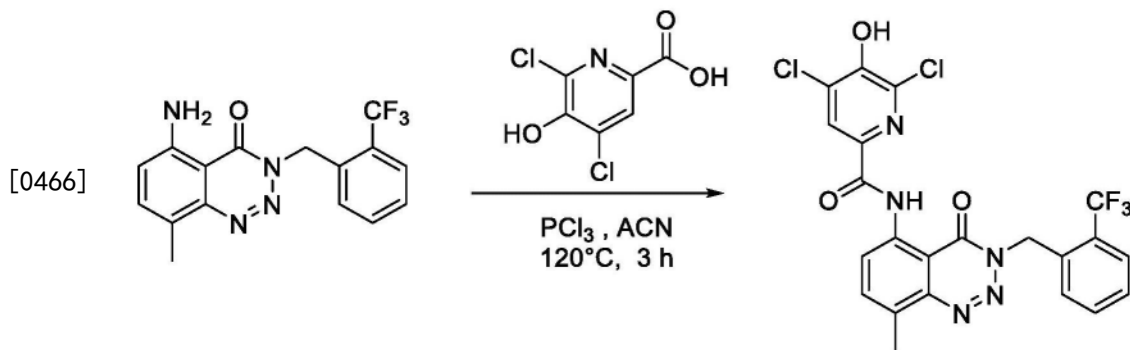
[0462] 在室温下,向(8-甲基-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)氨基甲酸叔丁酯(2g,4.76mmol)在甲醇(3.12mL,77.1mmol)中的混悬液中添加在二噁烷中的4M HCl(0.826mL,23.8mmol)。将所得反应混合物在环境温度下搅拌16h。通过TLC监测反应的进程。将反应混合物倒入水(40mL)中并用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将有机相用水、盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以得到呈黄色固体的5-氨基-8-甲基-3-(2-(三氟甲基)苄基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(1.4g,92%)。LCMS(ES):m/z:C16H13F3N4O的计算值:334.30;实测值:335.1。

[0463] 步骤5:3,5-二氯-4-羟基-N-(8-甲基-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)苯甲酰胺的合成

[0464] 在环境温度下,向5-氨基-8-甲基-3-(2-(三氟甲基)苄基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(0.350g,1.05mmol)在乙腈(5mL)中的混悬液中添加3,5-二氯-4-羟基苯甲酸(0.238g,1.15mmol)和三氯化磷(0.916mL,1.05mmol)。将所得反应混合物加热至130℃,持续3h。将反应混合物冷却至环境温度,并且然后倒入冰冷的水(20mL)中并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体的3,5-二氯-4-羟基-N-(8-甲基-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)苯甲酰胺(0.010g,2%)。LCMS(ES):m/z:C23H15Cl2F3N4O3的计算值:522.05;实测值:521.1(M-H);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ12.29(s,1H),11.15(bs,1H),8.86(d,J=8.4Hz,1H),8.00(d,J=8.4Hz,1H),7.84-7.80(m,3H),7.62-7.52(m,2H),7.31(d,J=8Hz,1H),5.78(s,2H),2.72(s,3H)。

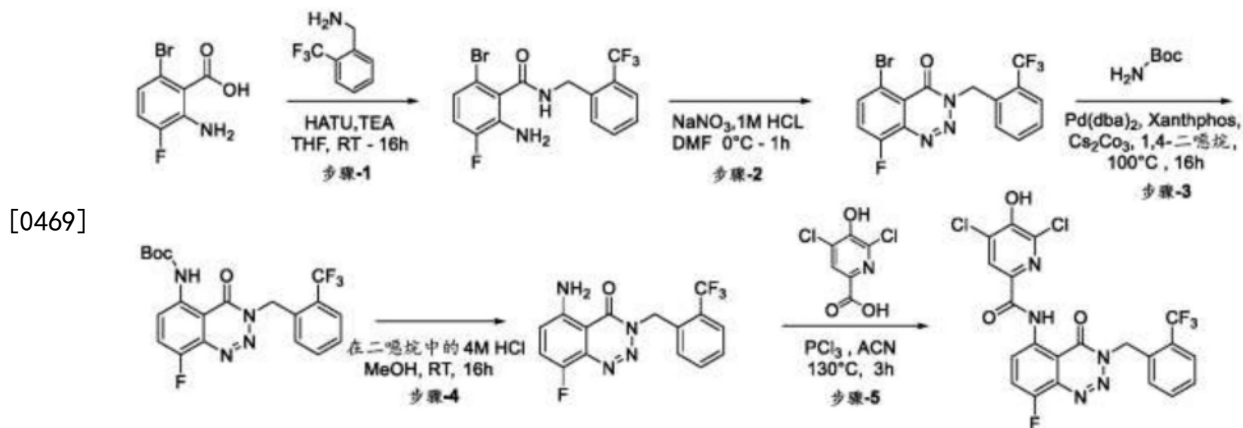
[0465] 实施例12:4,6-二氯-5-羟基-N-(8-甲基-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二

氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)吡啶甲酰胺的合成



[0467] 在环境温度下,向5-氨基-8-甲基-3-(2-(三氟甲基)苄基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(0.35g,1.05mmol)在乙腈(5mL)中的混悬液中添加4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸(0.240g,1.15mmol)和三氯化磷(0.09mL,1.05mmol)。将所得反应混合物加热至130°C,持续3h。将反应混合物冷却至环境温度并且然后倒入冰冷的水(20mL)中并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体的4,6-二氯-5-羟基-N-(8-甲基-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)吡啶甲酰胺(0.006g,1.8%)。LCMS(ES):m/z:C₂₂H₁₄Cl₂F₃N₅O₃的计算值:523.04;实测值:524.1(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ13.05(s,1H),9.0(d,J=8.4Hz,1H),8.09(s,1H),7.97(d,J=8.8Hz,1H),7.82(t,J=7.6Hz,1H),7.61-7.51(m,2H),7.30(d,J=8Hz,1H),5.76(s,2H),2.71(s,3H)。

[0468] 实施例13:4,6-二氯-N-(8-氟-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)-5-羟基吡啶甲酰胺的合成



[0470] 步骤1:2-氨基-6-溴-3-氟-N-(2-(三氟甲基)苄基)苯甲酰胺的合成

[0471] 向2-氨基-6-溴-3-氟苯甲酸(1g,4.27mmol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液中添加1-[2-(三氟甲基)苄基]甲胺(0.604mL,4.27mmol)、三乙基胺(2.08mL,15mmol)、HATU(1.95g,5.13mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.052g,0.427mmol)并在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应。将反应混合物倒入水(40mL)中并用乙酸乙酯(150mL)萃取。将有机相用水、盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的2-氨基-6-溴-3-氟-N-(2-(三氟甲基)苄基)苯甲酰胺(1.5g,89.74%)。LCMS(ES):m/z:C₁₅H₁₁BrF₄N₂O的计算值:390.0;实测值:391.0。

[0472] 步骤2:5-溴-8-氟-3-(2-(三氟甲基)苄基)苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮的合成

[0473] 在0℃下,向亚硝酸钠(1.06g,15.3mmol)的搅拌溶液中逐滴添加1M HCL溶液(25mL)并搅拌20min,然后添加溶解于DMF(10mL)中的2-氨基-6-溴-3-氟-N- {[2-(三氟甲基)苄基]苄基}苯甲酰胺(2g,5.11mmol)并在0℃下搅拌1h。通过TLC监测反应。然后用浓氨调整pH至约9,搅拌20分钟并且然后用浓盐酸调整pH至约2,并继续搅拌20分钟。在完成反应后,进行抽滤,用少量己烷洗涤滤饼,并干燥以获得呈橙色固体的5-溴-8-氟-3-(2-(三氟甲基)苄基)苄并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(0.6g,29%)。LCMS(ES):m/z:C15H8BrF4N3O的计算值:400.98;实测值:402.0。

[0474] 步骤3:(8-氟-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苄并[d][1,2,3]三嗪-5-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0475] 在密封管中,用氮气对5-溴-8-氟-3-(2-(三氟甲基)苄基)苄并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(0.2g,0.497mmol)、氨基甲酸叔丁酯(0.117g,0.995mmol)和碳酸铯(0.486g,1.49mmol)在1,4-二噁烷(5.15mL,60.4mmol)中的混悬液进行脱气并在室温下添加Xantphos(0.0288g,0.0497mmol)、Pd(dba)₂(0.0286g,0.0497mmol),并在100℃搅拌16h。通过LCMS和TLC监测反应的进程。将反应混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机相用水(10mL)、盐水(3mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法纯化以得到呈无色液体的(8-氟-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苄并[d][1,2,3]三嗪-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.130g,59.6%)。LCMS(ES):m/z:C20H18F4N4O3的计算值:438.34;实测值:439.1。

[0476] 步骤4:5-氨基-8-氟-3-(2-(三氟甲基)苄基)苄并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮的合成

[0477] 向(8-氟-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苄并[d][1,2,3]三嗪-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.130g,0.297mmol)在甲醇(5mL)中的混悬液中添加在二噁烷中的4M HCl(0.0515mL,1.48mmol),并在室温下搅拌16h。将反应混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机相用水(10mL)、盐水(5mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法纯化以得到5-氨基-8-氟-3-(2-(三氟甲基)苄基)苄并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(0.095g,94%)。LCMS(ES):m/z:C15H10F4N4O的计算值:338.27;实测值:339.1。

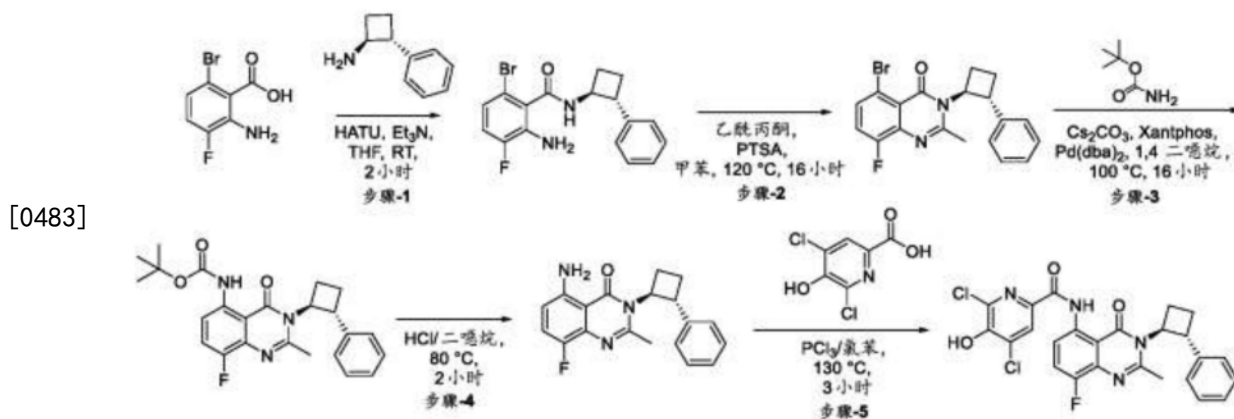
[0478] 步骤5:4,6-二氯-5-羟基-N-(8-甲基-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苄并[d][1,2,3]三嗪-5-基)吡啶甲酰胺的合成

[0479] 向5-氨基-8-氟-3-(2-(三氟甲基)苄基)苄并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮(0.130g,0.384mmol)在乙腈(5mL)中的混悬液中添加4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸(0.0879g,0.423mmol)和三氯化磷(33.6μL,0.384mmol),在120℃搅拌3h。通过TLC监测反应。将反应混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将有机相用水(10mL)、盐水(5mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗物质通过制备型HPLC纯化。将纯级分收集并浓缩以得到呈白色固体的4,6-二氯-N-(8-氟-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苄并[d][1,2,3]三嗪-5-基)-5-羟基吡啶甲酰胺(0.007g,3.45%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ12.90(s,1H),9.14-9.10(m,1H),8.10-8.04(m,2H),7.86(d,J=7.6Hz,1H),7.64-7.54(m,2H),7.38(d,J=8Hz,1H),5.80(s,2H)。LCMS(ES)m/z:C21H11Cl₂F₄N₅O₃的计算值:527.02;实测值:528.1(M+H)。

[0480] 实施例14:3,5-二氯-N-(8-氟-4-氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-3,4-二氢苯并[d][1,2,3]三嗪-5-基)-4-羟基苯甲酰胺的合成

[0481] 如上述合成标题化合物。LCMS (ES) m/z : C₂₂H₁₂Cl₂F₄N₄O₃ 的计算值: 526.02; 实测值: 527.0 (M+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.03 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.90 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.07 (t, J=9.6Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 3H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.36 (d, J=8Hz, 1H), 5.78 (s, 2H)。

[0482] 实施例15:4,6-二氯-N-(8-氟-2-甲基-4-氧代-3-((1S,2R)-2-苯基环丁基)-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-5-羟基吡啶甲酰胺的合成



[0484] 步骤1:2-氨基-6-溴-3-氟-N-((1S,2R)-2-苯基环丁基)苯甲酰胺的合成

[0485] 在室温下,向2-氨基-6-溴-3-氟苯甲酸 (0.5g, 2.14mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的搅拌溶液中添加三乙基胺 (0.89mL, 6.41mmol)、HATU (0.75g, 3.2mmol) 和 (1S,2R)-2-苯基环丁-1-胺 (315mg, 2.14mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物倒入水 (25mL) 中并萃取到乙酸乙酯 (2x 50mL) 中。将合并的有机物用水 (10mL) 和盐水溶液 (10mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压真空下浓缩以得到粗品,将其通过快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的2-氨基-6-溴-3-氟-N-((1S,2R)-2-苯基环丁基)苯甲酰胺 (0.62g, 80%)。LCMS (ES) m/z : C₁₇H₁₆BrFN₂O 的计算值: 362.04; 实测值: 363.0 (M+2H)。

[0486] 步骤2:5-溴-8-氟-2-甲基-3-((1S,2R)-2-苯基环丁基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[0487] 在室温下,向2-氨基-6-溴-3-氟-N-[(1S,2R)-2-苯基环丁基]苯甲酰胺 (619mg, 1.7mmol) 在甲苯 (6mL) 中的搅拌溶液中添加p-TSA (58.7mg, 0.341mmol) 和戊烷-2,4-二酮 (0.192mL, 1.87mmol)。将所得反应混合物在密封管中加热至120°C,持续16小时。在完成,将反应混合物用水 (25mL) 淬灭并萃取到乙酸乙酯 (2x 50mL) 中。将合并的有机物用水 (20mL) 和盐水溶液 (20mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压真空下蒸发以得到呈棕色固体的粗品5-溴-8-氟-2-甲基-3-((1S,2R)-2-苯基环丁基)喹唑啉-4(3H)-酮 (0.62g, 94%)。LCMS (ES) m/z : C₁₉H₁₆BrFN₂O 的计算值: 387.05; 实测值: 389.1 (M+2H)。

[0488] 步骤3:(8-氟-2-甲基-4-氧代-3-((1S,2R)-2-苯基环丁基)-3,4-二氢喹唑啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0489] 向5-溴-8-氟-2-甲基-3-[(1S,2R)-2-苯基环丁基]-3,4-二氢喹唑啉-4-酮 (0.5g, 1.29mmol) 在1,4-二噁烷 (3mL) 中的搅拌溶液中添加氨基甲酸叔丁酯 (454mg, 3.87mmol) 和碳酸铯 (1.26g, 3.87mmol)。将混合物用N₂吹扫10min,然后添加Xantphos (0.15g, 0.258mmol) 和Pd(dba)₃ (74.2mg, 0.129mmol) 并加热至100°C,持续16小时。将反应混合物通

过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(30mL)洗涤,将滤液蒸发以得到粗品,将其通过快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的(8-氟-2-甲基-4-氧代-3-((1S,2R)-2-苯基环丁基)-3,4-二氢喹唑啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.33g,60%)。LCMS (ES) m/z : C₂₄H₂₆FN₃O₃的计算值: 423.20;实测值: 424.2 (M+H)。

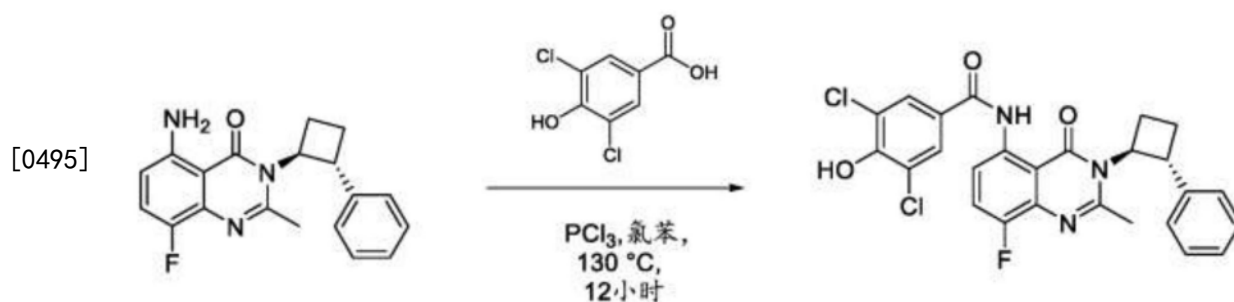
[0490] 步骤4: 5-氨基-8-氟-2-甲基-3-((1S,2R)-2-苯基环丁基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

[0491] 在0℃下在氮气气氛下,向固体N-{8-氟-2-甲基-4-氧代-3-[(1S,2R)-2-苯基环丁基]-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氨基甲酸叔丁酯(0.33g,0.779mmol)中添加在二噁烷中的4M HCl(1.95mL)。将反应混合物加热至80℃,持续2小时。在完成,将反应混合物在减压下蒸发至干以得到固体,将其用正戊烷(20mL)进一步研磨并干燥以得到呈白色固体的5-氨基-8-氟-2-甲基-3-((1S,2R)-2-苯基环丁基)喹唑啉-4(3H)-酮(0.2g,79%)。LCMS (ES) m/z : C₁₉H₁₈FN₃O的计算值: 323.14;实测值: 324.1 (M+H)。

[0492] 步骤5: 4,6-二氯-N-(8-氟-2-甲基-4-氧代-3-((1S,2R)-2-苯基环丁基)-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-5-羟基吡啶甲酰胺的合成

[0493] 向羟基吡啶5-氨基-8-氟-2-甲基-3-[(1S,2R)-2-苯基环丁基]-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(150mg,0.464mmol)在乙腈(2mL)中的搅拌溶液中添加4,6-二氯-5-羧基吡啶(0.092g,0.18mmol)和三氯化磷(0.041mL,0.464mmol)。在密封管中,将所得反应混合物在100℃加热3小时。在完成,将反应混合物用冰冷的水(15mL)淬灭并搅拌5分钟,通过过滤收集获得的固体。将固体物质用正戊烷(10mL)和乙腈(10mL)洗涤,在减压下干燥以得到呈灰白色固体的4,6-二氯-N-(8-氟-2-甲基-4-氧代-3-((1S,2R)-2-苯基环丁基)-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-5-羟基吡啶甲酰胺(0.092g,39%)。LCMS (ES) m/z : C₂₅H₁₉Cl₂FN₃O₃的计算值: 512.08;实测值: 513.1 (M+H)。HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.54 (s, 1H), 8.72-8.68 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.81-4.76 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H)。

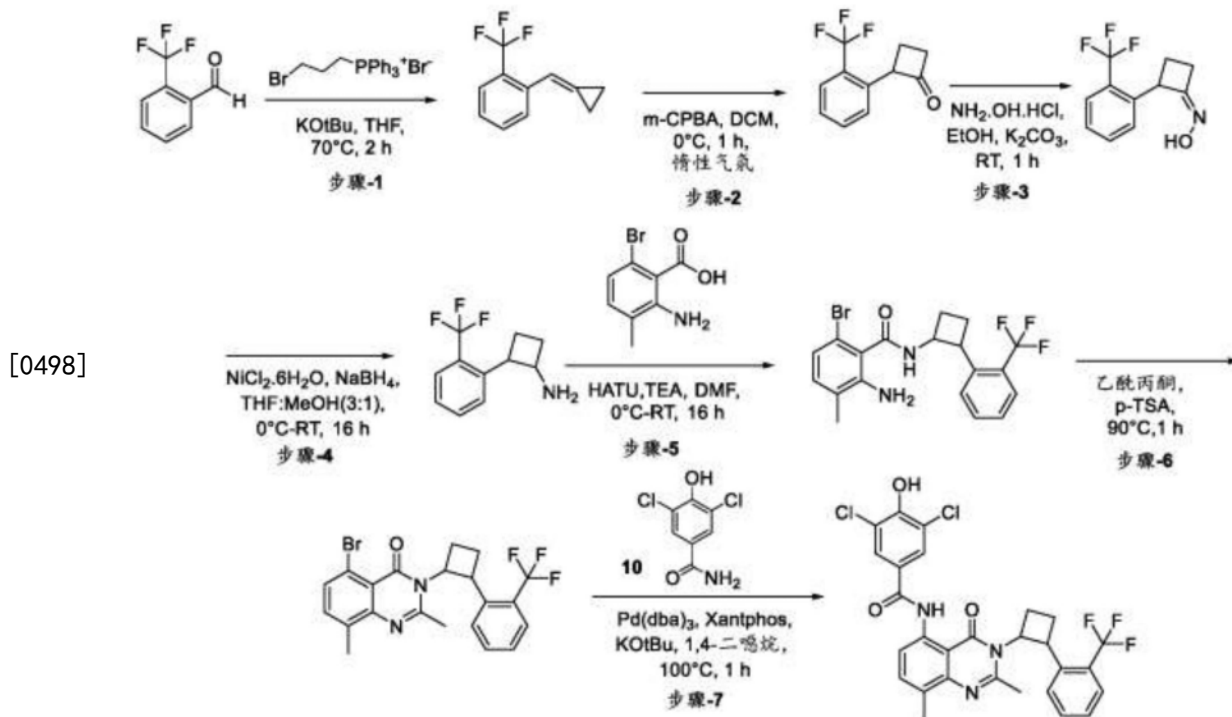
[0494] 实施例16: 3,5-二氯-N-(8-氟-2-甲基-4-氧代-3-((1S,2R)-2-苯基环丁基)-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-4-羟基苯甲酰胺的合成



[0496] 在0℃下在氮气气氛下,向5-氨基-8-氟-2-甲基-3-[(1S,2R)-2-苯基环丁基]-3,4-二氢喹唑啉-4-酮(90mg,0.278mmol)和3,5-二氯-4-羟基苯甲酸(69.1mg,0.334mmol)在氯苯(3.0mL)中的搅拌溶液中添加三氯化磷(0.024mL,0.278mmol)。将所得反应物料加热至130℃,持续12小时。将反应混合物用冰冷的水(10mL)淬灭并搅拌5分钟,通过过滤收集获得的固体。将固体用正戊烷(10mL)洗涤并在减压真空下干燥以得到呈淡黄色固体的粗品。将粗物质通过制备型HPLC纯化以得到呈灰白色固体的3,5-二氯-N-(8-氟-2-甲基-4-氧代-3-

((1S,2R)-2-苯基环丁基)-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-4-羟基苯甲酰胺(0.030g,21%)。LCMS (ES)m/z:C₂₆H₂₀C₁₂FN₃O₃的计算值:511.09;实测值:512.1(M+H)。HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 12.73(s,1H),11.17(s,1H),8.56-8.53(m,1H),7.93(s,2H),7.70-7.65(m,1H),7.34-7.18(m,5H),4.97-4.93(m,1H),4.76-4.69(m,1H),3.25-3.15(m,2H),2.42(s,3H),2.38-2.25(m,2H),1.99-1.94(m,1H)。

[0497] 实施例17:3,5-二氯-N-(2,8-二甲基-4-氧代-3-(2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-4-羟基苯甲酰胺的制备



[0499] 步骤1:1-(环丙叉基甲基)-2-(三氟甲基)苯的制备

[0500] 向2-(三氟甲基)苯甲醛(10g,57.4mmol)(1)在四氢呋喃(150mL)中的搅拌溶液中添加(3-溴丙基)三苯基溴化磷(29.3g,63.2mmol),然后添加叔丁醇钾(19.3g,172mmol)并且然后在70°C下搅拌2h。将反应混合物冷却至环境温度并倒入冷水(50mL)中,用乙酸乙酯(3x 45mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到粗品。将粗品通过快速柱色谱法纯化以得到微黄色油状物的1-(环丙叉基甲基)-2-(三氟甲基)苯(2.5g,22%)。1H NMR(400MHz,CDC₃Cl₃): δ 7.96(d,J=8.0Hz,1H),7.63(d,J=8.0Hz,1H),7.48(t,J=7.6Hz,1H),7.32-7.25(m,1H),7.12(s,1H),1.2-1.5(m,4H)。

[0501] 步骤2:2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁-1-酮的合成

[0502] 在0°C下,向1-(环丙叉基甲基)-2-(三氟甲基)苯(1.2g,6.05mmol)在二氯甲烷(10mL)中的搅拌溶液中添加m-CPBA(1.25g,7.27mmol)。在完成添加后,将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用冷水(25mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x 25mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)洗涤,并经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到粗品。将粗品通过快速柱色谱法纯化以得到呈微黄色油状物的2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁-1-酮(0.5g,产率:39%)。1H NMR(400MHz,CDC₃Cl₃): δ 7.67(d,J=8.0Hz,1H),7.43-7.58(m,2H),7.38(t,J=7.6Hz,1H),4.90(t,J=8.8Hz,1H),3.25-3.4(m,1H),3.12-3.18(m,1H),2.6-

2.7 (m, 1H), 2.08-2.2 (m, 1H)。

[0503] 步骤3: 2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁-1-酮肟的合成

[0504] 向2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁-1-酮(4) (0.365g, 1.7mmol) 在乙醇(10mL) 中的搅拌溶液中添加羟胺氯化氢(0.355g, 5.11mmol) 和碳酸钾(0.707g, 5.11mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用冷水(30mL) 淬灭并用乙酸乙酯(3x 25mL) 萃取, 将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以得到呈粗黄色固体的2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁-1-酮肟(0.4g, 产率: 102%)。LCMS (ES) m/z: C₁₁H₁₀F₃N₀ 的计算值: 229.07; 实测值: 230.1 (M+H) ;

[0505] 步骤4: 2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁-1-胺的合成

[0506] 在0℃下在惰性气氛下, 向2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁-1-酮肟(0.4g, 1.75mmol) 在THF:MeOH(4:1) (12mL) 中的搅拌溶液中添加六水合氯化镍(0.083mg, 0.349mmol), 然后分批添加硼氢化钠(0.330mg, 8.73mmol), 在完成添加后, 将反应在环境温度下搅拌1h。将反应混合物用冷水(30mL) 淬灭并用乙酸乙酯(3x 25mL) 萃取, 将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以得到呈黄色黏性固体的2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁-1-胺(6) (0.215g, 57%)。LCMS (ES) m/z: C₁₁H₁₂F₃N 的计算值: 215.09; 实测值: 216.1 (M+H)。

[0507] 步骤5: 2-氨基-6-溴-3-甲基-N-(2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)苯甲酰胺的合成

[0508] 在0℃下在惰性气氛下, 向2-氨基-6-溴-3-三甲基苯甲酸(7) (0.2g, 0.869mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺(5mL) 中的搅拌溶液中添加三乙基胺(0.422mL, 3.04mmol), 然后添加HATU(0.661g, 1.74mmol) 并搅拌5min, 然后向这个溶液中添加2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁-1-胺(6) (0.187g, 0.869mmol) 并且然后在室温下搅拌16h。将反应混合物用冷水(30mL) 淬灭并用乙酸乙酯(3x 25mL) 萃取, 将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以得到粗品。将粗品通过快速柱色谱法纯化以得到呈黄色黏性固体的2-氨基-6-溴-3-甲基-N-(2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)苯甲酰胺(0.1g, 26.92%)。LCMS (ES) m/z: C₁₉H₁₈BrF₃N₂O 的计算值: 426.06; 实测值: 427.0 (M+H)。

[0509] 步骤6: 5-溴-2,8-二甲基-3-(2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)喹唑啉-4(3H)-酮的合成

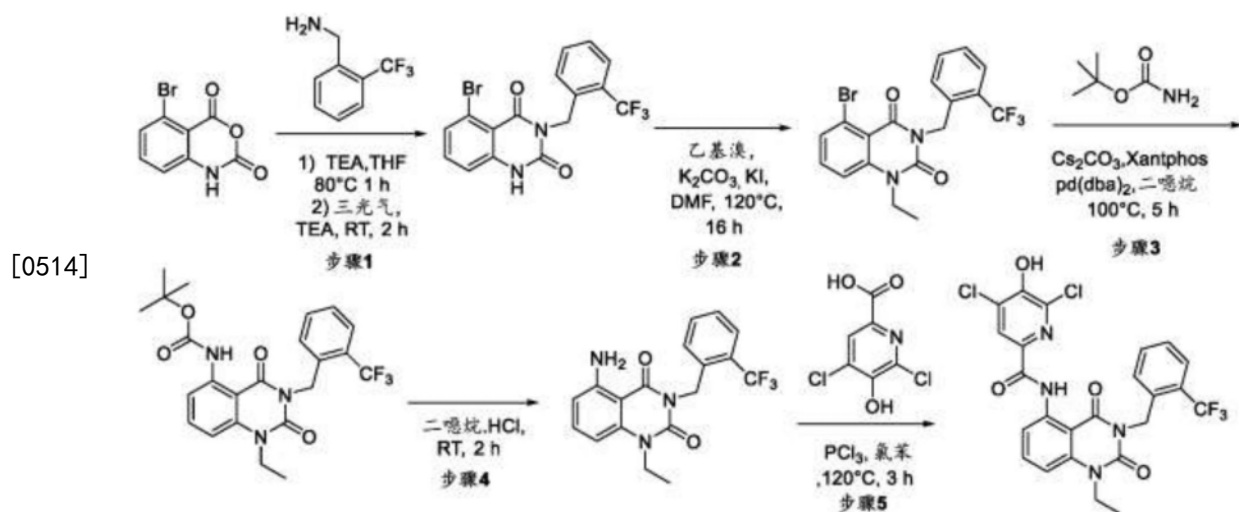
[0510] 向2-氨基-6-溴-3-甲基-N-(2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)苯甲酰胺(0.090g, 0.211mmol) 在甲苯(1mL) 中的搅拌溶液中添加戊烷-2,4-二酮(0.031g, 0.316mmol) 和p-TSA (0.008g, 0.042mmol)。将所得反应混合物在100℃下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩以得到残余物。将残余物溶解于乙酸乙酯(25mL) 中并用饱和碳酸氢钠溶液(15mL)、水(15mL) 洗涤, 并且然后将有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以得到呈黄色黏性固体的粗品5-溴-2,8-二甲基-3-(2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)喹唑啉-4(3H)-酮(0.090g, 产率: 95%)。LCMS (ES) m/z: C₂₁H₁₈BrF₃N₂O 的计算值: 450.06; 实测值: 451.1 (M+H)。

[0511] 步骤7: 3,5-二氯-N-(2,8-二甲基-4-氧代-3-(2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-4-羟基苯甲酰胺的制备

[0512] 向5-溴-2,8-二甲基-3-(2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)喹唑啉-4(3H)-酮(9) (0.075g, 0.166mmol) 在1,4-二噁烷(7.5mL) 中的搅拌溶液中添加3,5-二氯-4-羟基苯甲酰胺(10) (0.034mg, 0.166mmol) 和叔丁醇钾(0.056g, 0.499mmol), 使用氩气将反应混合物脱气10min, 然后在室温下向这个溶液中添加Xantphos(0.0192g, 0.033mmol) 和双(二苄叉基

丙酮) 钯 (0) (0.0191g, 0.033mmol)。将所得反应混合物加热至100℃, 持续1h, 将反应混合物冷却至室温并向其中添加冰冷的水 (15mL) 并用乙酸乙酯 (3x 25mL) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以得到粗品。将粗品通过快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的3,5-二氯-N-(2,8-二甲基-4-氧代-3-(2-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)-3,4-二氢喹唑啉-5-基)-4-羟基苯甲酰胺 (0.008g, 8%)。LCMS (ES) m/z: C₂₈H₂₂C1₂F₃N₃O₃的计算值: 575.10; 实测值: 576.2 (M+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.41 (s, 1H), 11.1 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.65-7.8 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.26 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.41-5.45 (m, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 3.0-3.10 (m, 1H), 2.65-2.8 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.2-1.3 (m, 1H), 1.15 (t, J=7.2Hz, 1H)。

[0513] 实施例18: 4,6-二氯-N-(1-乙基-2,4-二氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-5-基)-5-羟基吡啶甲酰胺的合成



[0515] 步骤1: 5-溴-3-[[2-(三氟甲基)苄基]甲基]-1,2,3,4-四氢喹唑啉-2,4-二酮的合成

[0516] 在环境温度下, 向5-溴-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮 (5g, 20.7mmol) 在 THF (40mL) 中的溶液中添加 (2-(三氟甲基)苄基) 甲胺 (3.62g, 20.7mmol) 和三乙基胺 (6.7mL, 2.5当量, 51.6mmol)。将所得反应混合物加热至80℃, 持续1h, 冷却至室温并用乙酸乙酯 (50mL) 和水 (30mL) 稀释并萃取到乙酸乙酯中。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩以获得棕色油状物。将黏性化合物溶解于冷却至0℃的THF (10mL) 中, 然后添加三光气 (3.07g, 0.5当量, 10.3mmol) 并在环境温度下搅拌30min, 然后将三乙基胺添加至搅拌溶液中, 并继续搅拌额外2h, 通过过滤将固体物质从反应混合物中除去。将滤液浓缩并干燥以得到棕色固体, 将其用二乙醚 (10mL) 研磨以得到呈灰白色固体的5-溴-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H, 3H)-二酮 (5g, 60% 产率)。LCMS (ES) m/z: C₁₆H₁₀BrF₃N₂O₂的计算值: 397.99; 实测值: 399.0。步骤2: 5-溴-1-乙基-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H, 3H)-二酮的合成

[0517] 向5-溴-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H, 3H)-二酮 (0.5g, 1.25mmol) 在5mL 二甲基甲酰胺中的溶液中添加碳酸钾 (0.26g, 1.88mmol)、碘化钾 (0.05g, 0.301mmol) 和溴乙烷 (0.13g, 1.25mmol)。将所得反应混合物在120℃下加热16h, 冷却至室温并用乙酸乙酯 (30mL) 和水 (20mL) 稀释并萃取到乙酸乙酯 (2x 20mL) 中。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩以获

得残余物,将其用二乙醚(20mL)研磨以得到呈灰白色固体的纯5-溴-1-乙基-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(0.5g,93%)。LCMS(ES)m/z:C18H14BrF3N2O2的计算值:426.0;实测值:427.0。

[0518] 步骤3:(1-乙基-2,4-二氧化-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0519] 用氮气对5-溴-1-乙基-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(1g,2.34mmol)和氨基甲酸叔丁酯(0.27g,2.34mmol)在1,4-二噁烷(5mL)和碳酸铯(1.53g,4.68mmol)中的搅拌溶液进行脱气10min,然后添加Pd(dba)₂(0.067g,0.117mmol)和Xanthphos(0.13g,0.234mmol)。将所得反应混合物在100°C搅拌5h。通过LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液用乙酸乙酯(50mL)稀释,并用水(30mL)洗涤并且将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到残余物,将其用二乙醚(20mL)研磨以得到纯(1-乙基-2,4-二氧化-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.6g,55%)。LCMS(ES)m/z:C23H24F3N3O4的计算值:463.17;实测值:364.1(M-Boc)。

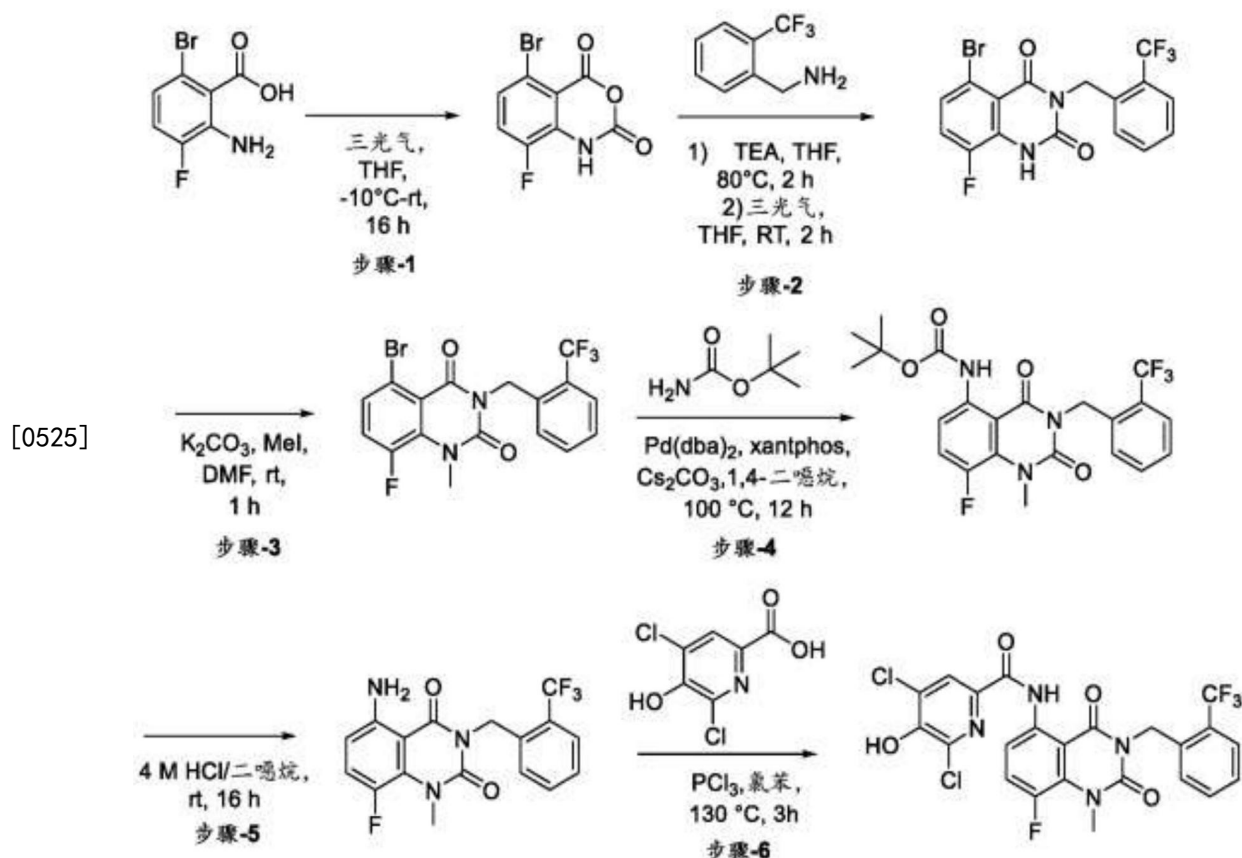
[0520] 步骤4:5-氨基-1-乙基-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0521] 将(1-乙基-2,4-二氧化-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.6g,1.29mmol)在二氯甲烷(5mL)中的搅拌溶液冷却至0°C并添加在二噁烷中的HCl(5mL),并将反应在环境温度下搅拌2h。通过TLC/LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物浓缩并用二乙醚(10mL)研磨以得到呈灰白色固体的纯5-氨基-1-乙基-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(450mg,95%产率)。LCMS(ES)m/z:C18H16F3N3O2的计算值:363.2;实测值:364.1(M+H)。

[0522] 步骤5:4,6-二氯-N-(1-乙基-2,4-二氧化-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-5-基)-5-羟基吡啶甲酰胺的合成

[0523] 向5-氨基-1-乙基-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(0.2g,0.55mmol)和4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸(0.11g,0.55mmol)在氯苯(2mL)中的溶液中添加PCl₃(0.075g,0.550mmol)。将反应混合物在120°C下加热3h。通过TLC/LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释并用水(10mL x 2)、碳酸氢盐水溶液(10mL)洗涤并将合并的有机层浓缩以得到残余物,将其通过反相制备型HPLC纯化。将纯级分收集并浓缩以得到呈白色固体的4,6-二氯-N-(1-乙基-2,4-二氧化-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-5-基)-5-羟基吡啶甲酰胺(54mg,18%产率)。LCMS(ES)m/z:C24H17Cl2F3N4O4的计算值:553.36;实测值:553.1(M+H)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.54(s,1H),8.64(d,J=8Hz,1H),8.08(s,1H),7.82-7.7.5(m,2H),7.53(t,J=7.6Hz,1H),7.45(t,J=8Hz,1H),7.30-7.22(m,1H),7.21(d,J=9.2Hz,1H),5.33(s,2H),4.17(q,J=6.8Hz,2H),1.23(t,J=6.8Hz,3H)。

[0524] 实施例19:4,6-二氯-N-(8-氟-1-甲基-2,4-二氧化-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-5-基)-5-羟基吡啶甲酰胺的合成



[0526] 步骤1:5-溴-8-氟-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮的合成

[0527] 在-10℃下,向2-氨基-6-溴-3-氟苯甲酸(0.5g,2.14mmol)在THF(6mL)中的搅拌溶液在30min内添加三光气(0.63g,2.14mmol),然后在-10至-5℃下将其搅拌1h,然后在室温下将其搅拌16小时。在完成,将反应混合物在减压真空下蒸发以得到残余物,向其中添加二乙醚(3x50 mL)并搅拌5min,通过过滤收集获得的固体,将固体用二乙醚(25mL)研磨并蒸发至干以得到呈浅黄色固体的5-溴-8-氟-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(0.4g,72%)。LCMS(ES)m/z:C₈H₃BrFN₃O₃的计算值:258.93;实测值:259.9(M+H)。

[0528] 步骤2:5-溴-8-氟-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0529] 向5-溴-8-氟-2H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4(1H)-二酮(0.4g,1.54mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中逐滴添加1-[2-(三氟甲基)苄基]甲胺(0.21mL,1.54mmol)和三乙基胺(0.24mL)。将反应混合物在80℃下加热2h。在完成,将反应混合物冷却至室温并用水(50mL)淬灭并萃取到乙酸乙酯(3x50 mL)中。将合并的有机物用水(10mL)和盐水溶液(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在减压真空下浓缩以得到棕色油状物。将油状物溶解于冷却至0℃的四氢呋喃(10mL)中,然后添加三光气(0.22g,0.76mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30min,然后添加三乙基胺(0.24mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h并过滤。将滤液浓缩并干燥以得到呈黄色固体的5-溴-8-氟-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(0.6g,93.5%)。LCMS(ES)m/z:C₁₆H₉BrF₄N₂O₂的计算值:415.98;实测值:417.0(M+H)。

[0530] 步骤3:5-溴-8-氟-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0531] 向5-溴-8-氟-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(0.7g,1.68mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(7mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(0.69g,5.03mmol)并在室温下搅拌

15min。然后将碘甲烷(0.15mL,2.52mmol)添加至反应混合物中并在室温下搅拌1h。在完成后,添加水(25mL)并将其用乙酸乙酯(3x 25mL)萃取。将合并的有机物用盐水溶液(15mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压真空下干燥以得到呈灰白色固体的5-溴-8-氟-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮5(0.5g,69.1%)。LCMS(ES)m/z:C17H11BrF4N2O2的计算值:431.2;实测值:432.0(M+H)。

[0532] 步骤4:(8-氟-1-甲基-2,4-二氧化-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0533] 向5-溴-8-氟-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(0.2g,0.464mmol)和氨基甲酸叔丁酯(0.16g,1.39mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(0.45g,1.39mmol)。将反应混合物用氮气脱气并添加Xantphos(0.053g,0.92mmol)和Pd(dba)₂(0.026g,0.46mmol)。将反应混合物加热至100℃,持续12h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(2x 50mL)洗涤,将滤液在减压下蒸发以得到呈灰白色固体的(8-氟-1-甲基-2,4-二氧化-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,92%)。LCMS(ES)m/z:C22H21F4N3O4的计算值:467.15;实测值:368.1(M-BocH)。

[0534] 步骤5:5-氨基-8-氟-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0535] 在室温下,向(8-氟-1-甲基-2,4-二氧化-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,1.07mmol)在1,4-二噁烷中的搅拌溶液中添加在1,4-二噁烷中的4M HCl(5mL)并且然后在相同温度下搅拌16h。在反应完成后,将反应混合物在减压真空下蒸发以得到黄色固体,将固体用二乙醚(25mL)研磨并蒸发至干以得到呈浅黄色固体的5-氨基-8-氟-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(0.3g,76%)。LCMS(ES)m/z:C17H13F4N3O2的计算值:367.09;实测值:368.1(M+H)。

[0536] 步骤6:4,6-二氯-N-(8-氟-1-甲基-2,4-二氧化-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-5-基)-5-羟基吡啶甲酰胺的合成

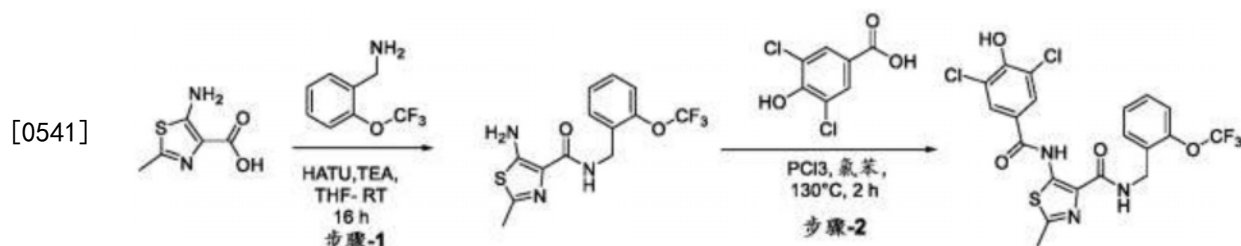
[0537] 在0℃下在氮气气氛下,向5-氨基-8-氟-1-甲基-3-(2-(三氟甲基)苄基)喹唑啉-2,4(1H,3H)-二酮(0.15g,0.408mmol)和4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸(0.084mg,0.40mmol)在氯苯(2mL)中的搅拌溶液中添加三氯磷(0.025mL,0.286mmol)并加热至130℃,持续3h。在完成后,将反应物料用冰冷的水(15mL)淬灭并搅拌5min,通过过滤收集获得的固体,用二乙醚(2x15 mL)洗涤并在减压真空下干燥以得到呈黄色固体的粗品。将粗固体物质通过制备型纯化来纯化。将收集的级分冻干以得到呈灰白色固体的4,6-二氯-N-(8-氟-1-甲基-2,4-二氧化-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-5-基)-5-羟基吡啶甲酰胺(0.045g,20%)。LCMS(ES)m/z:C23H14Cl2F4N4O4的计算值:556.03;实测值:555.1(M-H);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.42(s,1H),8.65-8.61(m,1H),8.07(s,1H),7.77-7.72(m,2H),7.56-7.52(m,1H),7.48-7.44(m,1H),7.31-7.29(m,1H),5.31(s,2H),3.68(d,J=9.2Hz,3H)。

[0538] 实施例20:4,6-二氯-5-羟基-N-(1-甲基-2,4-二氧化-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-四氢喹唑啉-5-基)吡啶甲酰胺的合成

[0539] 如上述合成标题化合物。LCMS(ES)m/z:C23H15Cl2F3N4O4的计算值:538.04;实测

值:539.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.52 (s, 1H), 8.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.54 (s, 3H)。

[0540] 实施例21:5-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-2-甲基-N-(2-(三氟甲氧基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成



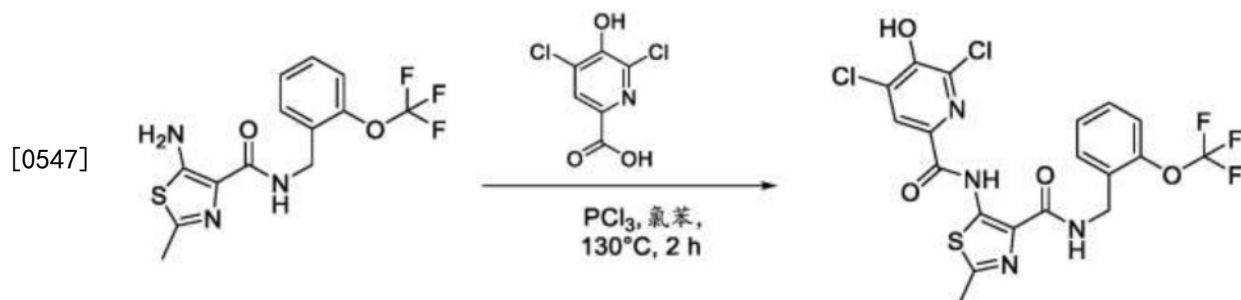
[0542] 步骤1:5-氨基-2-甲基-N-(2-(三氟甲氧基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成

[0543] 在环境温度下,向5-氨基-2-甲基噻唑-4-甲酸(0.5g,3.16mmol)在四氢呋喃(5mL)中的搅拌溶液中添加HATU(2.4g,6.32mmol)、三乙基胺(2.2mL,15.8mmol)和(2-(三氟甲氧基)苄基)甲胺(0.6g,3.16mmol)。将所得反应混合物在环境温度下搅拌16h。通过TLC/LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物用冰冷的水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以产生粗化合物,将其通过快速柱色谱法纯化以得到呈黄色液体的5-氨基-2-甲基-N-(2-(三氟甲氧基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.88g,84%)。LCMS(ES)m/z:C13H12F3N3O2S的计算值:331.0;实测值:332.1(M+1)。

[0544] 步骤2:5-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-2-甲基-N-(2-(三氟甲氧基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成

[0545] 向5-氨基-2-甲基-N-(2-(三氟甲氧基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.4g,1.21mmol)在氯苯(5mL)中的搅拌溶液中添加三氯化磷(52.8μL,0.604mmol)和3,5-二氯-4-羟基苯甲酸(275mg,1.33mmol)并在130°C搅拌2h。通过TLC/LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物用冰冷的水(20mL)淬灭并过滤以产生粗化合物,将其通过快速柱色谱法纯化以得到灰白色固体。将固体用热甲醇(10mL)进一步研磨以得到呈白色固体的5-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-2-甲基-N-(2-(三氟甲氧基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.05g,8%)。LCMS(ES)m/z:C20H14Cl2F3N3O4S的计算值:519.0;实测值:520.1(M+1)。¹H NMR (400MHz, DMSO d₆) δ 12.31 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.11 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.45-7.35 (m, 4H), 4.59 (d, J=4.0Hz, 2H), 2.65 (s, 3H)。

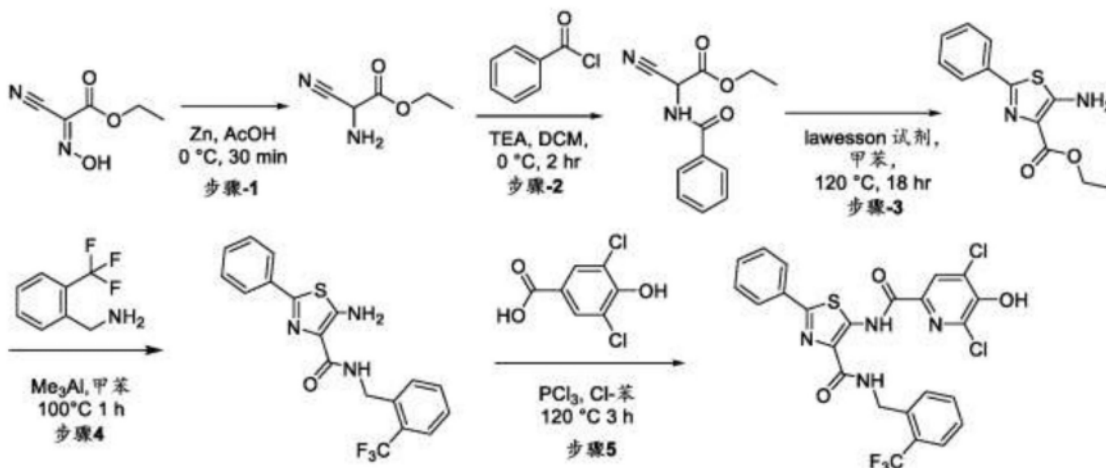
[0546] 实施例22:5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-甲基-N-(2-(三氟甲氧基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成



[0548] 在环境温度下,向5-氨基-2-甲基-N-(2-(三氟甲氧基)苄基)噻唑-4-甲酰胺

(0.4g, 1.21mmol) 在氯苯 (5mL) 中的搅拌溶液中添加三氯化磷 (52.8 μ L, 0.604mmol) 和 4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酸 (0.27g, 1.33mmol)。将所得反应混合物加热至 130 $^{\circ}$ C, 持续 2h。通过 TLC/LCMS 监测反应的进程。在反应完成后, 将反应混合物用冰水 (20mL) 淬灭。将沉淀的固体过滤并蒸发以得到灰白色固体。将固体物质通过快速柱色谱法纯化以得到呈白色固体的 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-甲基-N-(2-(三氟甲氧基)苄基)噻唑-4-甲酰胺 (0.051g, 8%)。LCMS (ES) m/z: C₁₉H₁₃Cl₂F₃N₄O₄S 的计算值: 520.00; 实测值: 521.1 (M+1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), 9.0 (t, J=4Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 4.55 (d, J=8.0Hz, 2H), 2.62 (s, 3H)。

[0549] 实施例 23: 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-苯基-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成



[0550]

[0551] 步骤 1: 2-氨基-2-氰基乙酸乙酯的合成

[0552] 在环境温度下, 向 (E)-(氰基(肟基)甲酸乙酯) (5g, 35.2mmol) 在乙酸 (50mL) 中的搅拌溶液中分批添加锌 (11.5g, 5 当量, 176mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 30 分钟。通过 TLC 监测反应进程。在反应完成后, 将混合物通过硅藻土过滤, 用二氯甲烷 (200mL) 洗涤。将滤液在减压下蒸发以得到呈橙色黏性固体的 2-氨基-2-氰基乙酸乙酯 (4g)。将粗化合物未经纯化用于下一步骤。

[0553] 步骤 2: 2-氰基-2-(苯基甲酰氨基)乙酸乙酯的合成

[0554] 在 0 $^{\circ}$ C 下, 向 2-氨基-2-氰基乙酸乙酯 (4g, 31.2mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的搅拌溶液中添加苯甲酰氯 (4.83g, 34mmol) 和三乙基胺 (7.9g, 78mmol)。将反应在环境温度下搅拌 2h。通过 TLC 监测反应进程。在反应完成后, 将混合物用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 用水 (100mL) 和盐水溶液 (100mL) 洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发以得到粗产物。通过快速色谱法纯化得到呈黄色固体的 2-氰基-2-(苯基甲酰氨基)乙酸乙酯 (1g, 13% 产率)。LCMS (ES) m/z: C₁₂H₁₂N₂O₃ 的计算值: 232.08; 实测值: 233.1。

[0555] 步骤 3: 5-氨基-2-苯基-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯的合成

[0556] 向 2-氰基-2-(苯基甲酰氨基)乙酸乙酯 (1g, 4.31mmol) 在甲苯 (20mL) 中的搅拌溶液中添加 Lawesson 试剂 (5.22g, 3 当量, 12.9mmol)。将所得反应混合物加热至回流, 持续 18 小时。通过 TLC 和 LCMS 监测反应进程。在完成后, 将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液 (3x 50mL) 洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发以得到残余物。将其通过快速色谱法纯化以得到呈黄色固体的 5-氨基-2-苯基-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯

(400mg, 37%)。LCMS (ES) m/z : C₁₂H₁₂N₂O₂S 的计算值: 248.06; 实测值: 249.1。

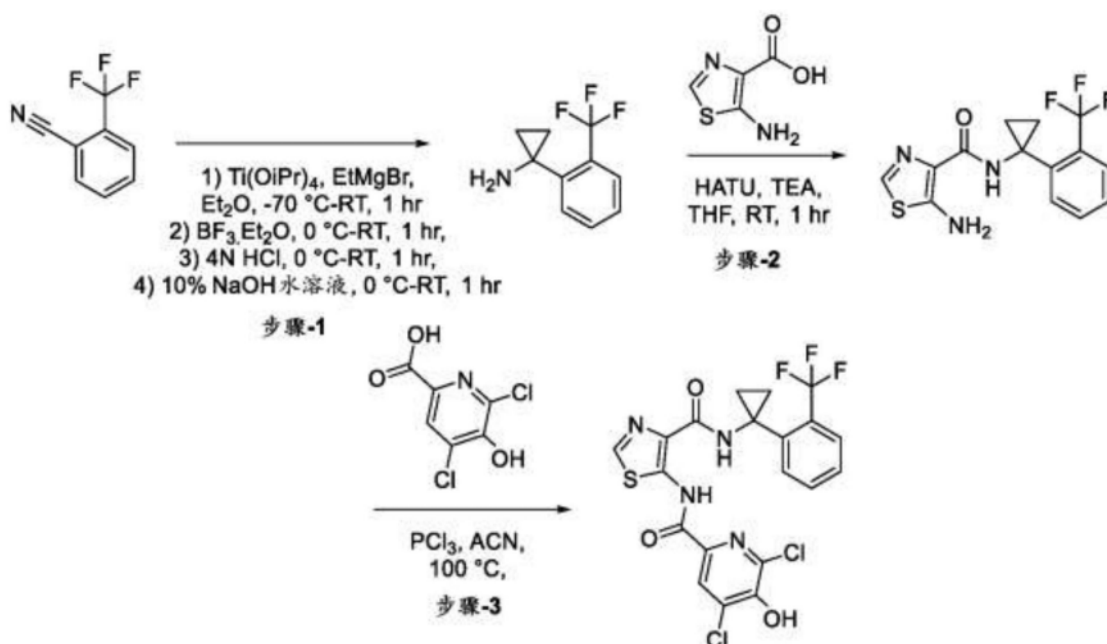
[0557] 步骤5: 5-氨基-2-苯基-N- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-1,3-噻唑-4-甲酰胺的合成

[0558] 向5-氨基-2-苯基-1,3-噻唑-4-甲酸乙酯(0.25g, 1.01mmol)和1-[2-(三氟甲基)苯基]甲胺(0.21g, 1.21mmol)在甲苯(1mL)中的搅拌溶液中添加在甲苯中的2M三甲基铝(2mL, 4mmol)。将反应混合物在100℃下加热1h。将反应混合物冷却至环境温度并用冰冷的水(15mL)淬灭并乙酸乙酯(25x 2mL)萃取。将合并的有机相用盐水溶液(15mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下蒸发以获得粗棕色固体, 将其用二乙醚(10mL)研磨以得到5-氨基-2-苯基-N- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-1,3-噻唑-4-甲酰胺(0.2g, 52%产率)。LCMS (ES) m/z : C₁₈H₁₄F₃N₃O₂S 的计算值: 377.3; 实测值: 378.1。

[0559] 步骤6: 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-苯基-N-(2(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成的合成

[0560] 在环境温度下, 向5-氨基-2-苯基-N- {[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-1,3-噻唑-4-甲酰胺(0.2g, 0.53mmol)和4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸(110mg, 0.53mmol)在氯苯(2mL)中的搅拌溶液中添加三氯化磷(72.8mg, 0.53mmol)。将所得反应混合物在120℃下加热3h。通过LCMS监测反应的进程。将反应混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯(25mL)稀释并用水(10mLx2)、碳酸氢盐溶液(10mL)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥, 在减压下浓缩以得到粗残余物, 将其通过反相制备型HPLC纯化以得到呈淡黄色固体的4,6-二氯-5-羟基-N-[2-苯基-4-({[2-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基甲酰基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-2-甲酰胺(0.07g, 22%产率)。LCMS (ES) m/z : C₂₄H₁₅Cl₂F₃N₄O₃S 的计算值: 566.02; 实测值: 565.1 (M-H)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.73 (s, 1H), 9.25 (d, J=6Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.74 (d, J=8Hz, 1H), 7.66-6.63 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 5H), 4.75 (d, J=4.8Hz, 2H)。

[0561] 实施例24: 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙基)噻唑-4-甲酰胺



[0563] 步骤1: 1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙-1-胺的合成

[0564] 在-78℃下在氮气气氛下,向2-(三氟甲基)苄腈(5g,29.2mmol)和四异丙氧基钛(13.3mL,43.8mmol)在二乙醚(50mL,481mmol)中的搅拌溶液中添加在二乙醚中的1M乙基溴化镁(73mL,73mmol),并且然后将反应混合物缓慢地升至0℃,持续1h。在0℃下,向反应混合物中逐滴添加三氟化硼二乙醚(9.02mL,73mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至0℃,添加4N HCl(50mL)并在环境温度下搅拌额外1小时。然后将反应混合物冷却至0℃,用二乙醚(100mL)稀释并添加20% NaOH水溶液(80mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌1小时。将层分离,用冷4N HCl(2X25mL)洗涤有机层。通过使用20% NaOH水溶液(pH=10)将水层碱化并用二乙醚(2X100 mL)萃取。在环境温度下,将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈黄色液体的1-[2-(三氟甲基)苯基]环丙-1-胺(3g,14.9mmol)。LCMS(ES)m/z:C10H10F3N的计算值:201.08;实测值:202.1(M+H)。

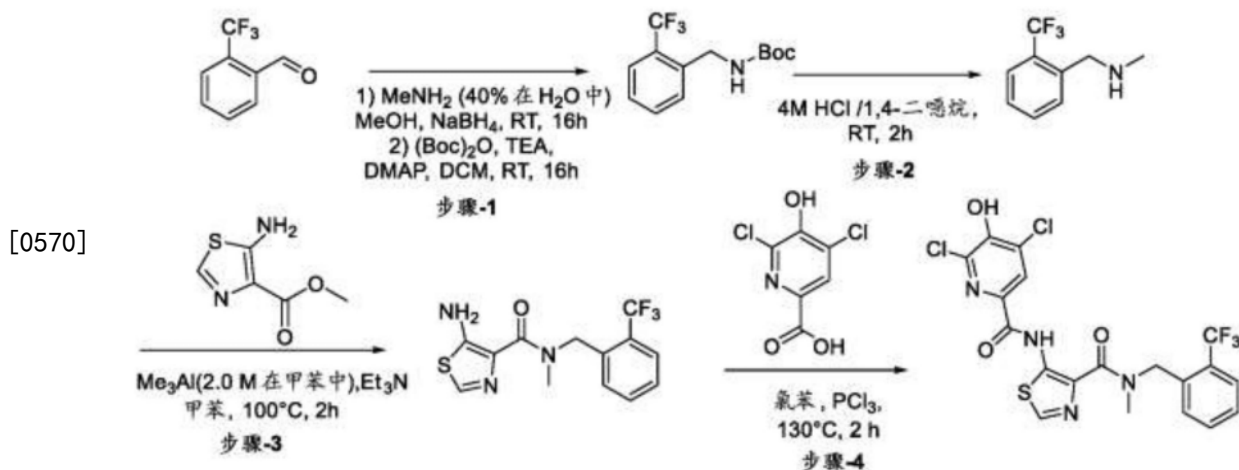
[0565] 步骤2:5-氨基-N-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙基)噻唑-4-甲酰胺的合成

[0566] 向5-氨基-1,3-噻唑-4-甲酸(0.2g,1.39mmol)和1-[2-(三氟甲基)苯基]环丙-1-胺(279mg,1.39mmol)以及三乙基胺(0.5mL 4.16mmol)在四氢呋喃(4mL)中的搅拌溶液中添加HATU(633mg,1.66mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌3h。在完成后,将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(2x20 mL)和盐水溶液(20mL)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发以得到粗产物。将其通过快速柱色谱法纯化,通过TLC判断收集的级分,将纯级分合并并在减压下蒸发以得到呈灰白色固体的5-氨基-N-{1-[2-(三氟甲基)苯基]环丙基}-1,3-噻唑-4-甲酰胺(0.3g)。LCMS(ES)m/z:C14H12F3N3O3S的计算值:327.07;实测值:328.1(M+H)。

[0567] 步骤3:5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙基)噻唑-4-甲酰胺的合成

[0568] 在0℃下在氮气气氛下,向5-氨基-N-{1-[2-(三氟甲基)苯基]环丙基}-1,3-噻唑-4-甲酰胺(0.1g,0.306mmol)和4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸(95.3mg,1.5当量,0.458mmol)在乙腈(5mL)中的搅拌混悬液中添加三氯化磷(42mg,0.306mmol)。将反应混合物加热至100℃,持续16小时。在完成后,将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)、水(20mL)和盐水溶液(20mL)洗涤。将有机相经无水硫酸钠干燥,过滤并蒸发以得到粗产物。通过制备型HPLC纯化得到呈白色固体的4,6-二氯-5-羟基-N-[4-({1-[2-(三氟甲基)苯基]环丙基}氨甲酰基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-2-甲酰胺(0.05g,31%)。LCMS(ES)m/z:C20H13Cl2F3N4O3S的计算值:516.00;实测值:515.1(M-H);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.49(s,1H),8.67(s,1H),8.34(s,1H),8.12(s,1H),8.05(d,J=7.6Hz,1H),7.71-7.67(m,2H),7.53-7.49(m,1H),1.45(m,2H),1.33(m,2H)。

[0569] 实施例25:5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成



[0571] 步骤1: (2- (三氟甲基) 苄基) 氨基甲酸叔丁酯的合成

[0572] 向2- (三氟甲基) 苯甲醛 (1g, 5.74mmol) 在甲醇 (10mL, 247mmol) 中的搅拌溶液中添加甲胺 (3.19mL, 28.7mmol) 并在室温下搅拌30min。在30分钟后, 将反应物料冷却至0°C并分批添加硼氢化钠 (0.43g, 11.5mmol), 并在室温下搅拌2小时。向反应混合物中添加三乙胺 (2.4mL, 17.2mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (0.14g, 1.15mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.98mL, 8.61mmol) 并在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去甲醇。将残余物用水 (50mL) 淬灭并萃取到乙酸乙酯 (20mL x 2) 中。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以产生呈胶质固体的粗品 (2- (三氟甲基) 苄基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.8g, 48%)。LCMS (ES) m/z: C₁₃H₁₆F₃N₂O₂ 的计算值是275.11; 实测值: 275.1 (M+H)。

[0573] 步骤2: N-甲基-1- (2- (三氟甲基) 苄基) 甲胺的合成

[0574] 将 (2- (三氟甲基) 苄基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.8g, 2.77mmol) 在4M HCl/1,4二噁烷 (1.01g, 10当量, 27.7mmol) 中的搅拌溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物用二乙醚 (10mL) 洗涤以得到呈灰白色固体的N-甲基-1- (2- (三氟甲基) 苄基) 甲胺 (0.6g, 92%)。LCMS (ES) m/z: C₉H₁₁ClF₃N 的计算值是225.05; 实测值: 190.1 (M+H)。

[0575] 步骤3: 5-氨基-N-甲基-N- (2- (三氟甲基) 苄基) 噻唑-4-甲酰胺的合成

[0576] 向5-氨基-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯 (0.25g, 1.58mmol)、甲基 ({[2- (三氟甲基) 苄基] 甲基}) 胺盐酸盐 (0.428g, 1.9mmol) 和三乙胺 (0.22mL, 1.58mmol) 在甲苯 (2mL, 16.9mmol) 的搅拌溶液中。将混合物冷却至0°C并添加三甲基铝 (0.455mL, 4.74mmol)。将所得反应混合物加热至100°C, 持续2h。将反应混合物冷却至环境温度并用水 (15mL) 淬灭, 并萃取到乙酸乙酯 (2x 30mL) 中。将合并的有机物用盐水溶液 (2x 10mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下蒸发以得到粗品。将粗产物通过Combi快速色谱法纯化以得到呈灰白色固体的5-氨基-N-甲基-N- (2- (三氟甲基) 苄基) 噻唑-4-甲酰胺 (0.24g, 48%)。LCMS (ES) m/z: C₁₃H₁₂F₃N₃O₂ 的计算值是315.07; 实测值: 316.1 (M+H)。

[0577] 步骤4: 5- (4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基) -N-甲基-N- (2- (三氟甲基) 苄基) 噻唑-4-甲酰胺的合成

[0578] 在室温下, 向5-氨基-N-甲基-N- {[2- (三氟甲基) 苄基] 甲基} -1,3-噻唑-4-甲酰胺 (0.220g, 0.698mmol) 和4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸 (0.16g, 0.767mmol) 在氯苯 (4mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加三氯磷 (0.018mL, 0.209mmol) 至反应混合物。然后将反应在130°C下搅拌2小时。将反应混合物冷却至环境温度并淬灭至冰冷的水 (10mL) 中, 并将所得混合物萃

取至乙酸乙酯 (5mL x 2) 中。将合并的有机层用盐水 (3mL x2) 洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以产生粗品。将所得粗产物通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体的5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺 (0.048g,13%)。LCMS (ES) m/z: C₁₉H₁₃Cl₂F₃N₄O₃S 的计算值是504.00;实测值:505.1 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO d₆, 在90℃下) δ12.78 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 3H), 5.34 (bs, 2H), 3.05 (s, 3H)。

[0579] 如上述合成以下化合物。

实施例	名称	分析数据
26	5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₁₉ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S 的计算值: 504.0; 实测值: 505.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.60 (s, 1H), 9.07 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)。
27	5-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-2-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₂₀ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ S 的计算值: 503.1; 实测值: 504.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.20 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.64 (s, 3H)。
28	2-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-5-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S 的计算值: 489.9; 实测值: 491.1 [M+H]; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 11.45 (bs, 1H), 9.11 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 2H), 4.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。
29	5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-3-甲基-N-(2-(三氟甲氧基)苄基)异噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₁₉ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ S 的计算值: 520.0; 实测值: 521.0 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.36 (s, 1H), 8.34 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 4.61 (d, J = 6 Hz, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 3H)。
30	N-(金刚烷-1-基甲基)-5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₃ S 的计算值: 480.08; 实测值: 481.2 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.22 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 3.07 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.68-1.59 (m, 6H), 1.52 (bs, 6H)。
31	N-(4-(2-氯杂螺[4.5]癸烷-2-羧基)噻唑-5-基)-4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₁₉ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ S 的计算值: 454.06; 实测值: 455.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.13 (s, 1H), 8.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 4.05 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 10H)。
32	5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-(1-苯基环丁基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₂₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₃ S 的计算值: 462.03; 实测值: 463.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.57 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 2H), 2.60-2.58 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H)。
33	5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-(2,6-二氯苄基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ F ₂ N ₄ O ₃ S 的计算值: 457.98; 实测值: 459.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.77 (s, 1H), 8.89 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 4.62 (d, J = 4.0 Hz, 2H)。
34	5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ S 的计算值: 490.98; 实测值: 492.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.73 (s, 1H), 9.36 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 6 Hz, 2H)。LC-纯度: 99.66 %, 在 240 nm 处。
35	5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-(3,3-二甲基丁基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₁₆ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O ₃ S 的计算值: 416.05; 实测值: 417.2 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.47-1.51 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。

[0580]

实施例	名称	分析数据
36	5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-((1-氯环丙基)甲基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES) m/z : C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ FN ₄ O ₃ S 的计算值: 403.99; 实测值: 405.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.78 (s, 1H), 8.74 - 8.71 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H), 0.89 - 0.86 (m, 2H)。
37	5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-(2-氯杂螺[3.5]壬烷-7-基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES) m/z : C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ O ₃ S 的计算值: 455.06; 实测值: 456.10 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 3.87 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.69 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.02 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 1.73 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 1.61 - 1.45 (m, 4H)。
38	5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-3-甲基-N-(2-(三氟甲基)苄基)异噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES) m/z : C ₁₉ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S 的计算值: 504; 实测值: 505.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.38 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.78 - 7.76 (m, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), -CH ₃ , 质子与残留溶剂峰合并。
39	5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-异戊基噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES) m/z : C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O ₃ S 的计算值: 402.03; 实测值: 403.1 [M+H]; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.56 (t, <i>d</i> = 6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 2H), 0.93-0.91 (m, 6H)。
40	N-((3s,5s,7s)-金刚烷-1-基)-5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₂₀ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₃ S 的计算值: 466; 实测值: 467 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.64 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.15-2.11 (m, 9H), 1.70-.68 (m, 6H)。
41	N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₅ S 的计算值: 465.9; 实测值: 467 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.81 (s, 1H), 9.06 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.43 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H)。
42	5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-(2-(甲基磺酰基)苄基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES) m/z : C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₅ S ₂ 的计算值: 499.9; 实测值: 501 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.78 (s, 1H), 9.27 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.92 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H)。
43	N-(苯并二氢吡喃-4-基)-5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₄ S 的计算值: 464; 实测值: 463.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.87 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.86 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.40 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 2H), 2.45-2.14 (m, 2H)。
44	4,6-二氯-5-羟基-N-(4-(4-(三氟甲基)吡啶-1-羰基)噻唑-5-基)吡啶甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₁₆ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S 的计算值: 468.0; 实测值: 469.0 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.73 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 5.38-5.36 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.09 - 1.9 (m, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 2H)。
46	5-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-N-(3,3-二甲基丁基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₁₇ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃ S 的计算值: 415.0; 实测值: 414 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.56 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64-8.61 (m, 1H), 7.86 (s, 2H), 3.38-3.30 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 0.94 (s, 9H)。

[0581]

实施例	名称	分析数据
48	4,6-二氯-5-羟基-N-(1-异丙基-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨基)吡啶-3-基)吡啶甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ 的计算值是515.07; 实测值: 516.1(M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.42 (s, 1H), 8.68 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 – 7.66 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 4.64 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.51–4.44 (m, 1H), 1.46 (d, J = 7.6 Hz, 6H)。
49	3-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₂₁ H ₁₄ Cl ₂ F ₆ N ₄ O ₃ 的计算值是554.03; 实测值: 553.1(M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.78 (s, 1H), 8.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.96–7.92 (m, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61–7.55 (m, 2H), 7.48–7.45 (m, 1H), 5.26–5.19 (m, 2 H), 4.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。
50	4,6-二氯-5-羟基-N-(1-(2,2,2-三氟乙基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨基)吡啶-3-基)吡啶甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₂₀ H ₁₃ Cl ₂ F ₆ N ₅ O ₃ 的计算值是555.03; 实测值: 556.1(M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.47 (s, 1H), 8.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.26–5.19 (m, 2 H), 4.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H)。
51	5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(吡啶-3-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ S的计算值: 567.01; 实测值: 568.1(M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.78 (s, 1H), 9.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.31–9.30 (m, 1H), 8.70–8.68 (m, 1H), 8.46–8.43 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68–7.66 (m, 1H), 7.61–7.57 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 6 Hz, 2H)。
52	4,6-二氯-5-羟基-N-(2-((2-(三氟甲基)苄基)氨基)吡啶-3-基)吡啶甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₂₀ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ 的计算值: 500.03; 实测值: 501.2 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.34 (s, 1H), 9.65 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 9.20 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1H), 8.42 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.40–7.35 (m, 3H), 4.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H)。
53	3-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-N-(3,3-二甲基丁基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₁₈ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₃ 的计算值: 412.11; 实测值: 413.3 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.96 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92–7.91 (m, 1H), 7.87–7.82 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.20–3.10 (m, 2H), 1.60–1.40 (m, 2H), 0.90 (s, 9H)。
54	4,6-二氯-N-(1-环丙基-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨基)吡啶-3-基)-5-羟基吡啶甲酰胺	LCMS (ES): m/z : C ₂₁ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ 的计算值: 513.06; 实测值: 514.1 [M+H]; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.42 (s, 1H), 8.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62–7.58 (m, 1H), 7.51–7.43 (m, 2H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.58–3.53 (m, 1H), 1.01–0.98 (m, 2H), 0.93–0.88 (m, 2H)。
55	3-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-1-(二氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺	LCMS (ES) m/z : C ₂₀ H ₁₃ Cl ₂ F ₅ N ₄ O ₃ 的计算值: 522.03; 实测值: 523.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.07 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.90–8.87 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02, 7.87 (2s, 1H, J = 60 Hz), 7.91 (s, 2H), 7.73 – 7.71 (m, 1H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.50–7.46 (m, 1H), 4.60 (s, 2H)。
56	4,6-二氯-N-(1-环丙基-2,4-二氧代-3-(2-(三氟甲基)苄基)-1,2,3,4-	LCMS (ES) m/z : C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ 的计算值: 564.06; 实测值: 565.2 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13.4 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8 Hz, 1 H),

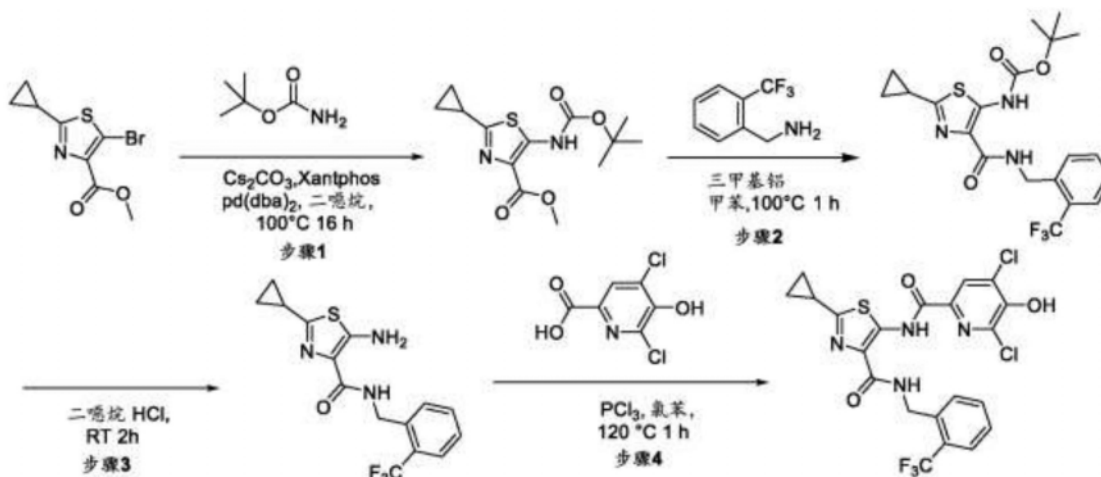
[0582]

[0583]

实施例	名称	分析数据
	四氢噻唑啉-5-基)-5-羟基吡啶甲酰胺	7.99 (bs, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.00-5.91 (m, 1H), 5.37-5.32 (m, 2H), 5.22-5.19 (m, 2H), 4.8 (s, 2H)。
57	3-(3,5-二氯-4-羟基苯基)-2-((2-(三氟甲氧基)苄基)吡啶甲酰胺	LCMS (ES) m/z : C ₂₇ H ₁₈ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₄ 的计算值: 575.06; 实测值: 576.1 (M+H)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.07 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 9.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 9.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 7.89 (s, 2H), 7.54-7.37 (m, 7H), 4.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H)。
58	4,6-二氯-5-羟基-N-(6-苯基-2-((2-(三氟甲氧基)苄基)氨基)吡啶-3-基)吡啶甲酰胺	LCMS (ES) m/z : C ₂₆ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ 的计算值: 576.06; 实测值577.6 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.38 (s, 1H), 9.71 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 9.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 3H), 8.10 s, 1H), 7.54-7.37 (m, 7H), 4.72 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H)。

[0584] 实施例59: 2-环丙基-5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰胺基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成

[0585]



[0586] 步骤1: 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环丙基噻唑-4-甲酸甲酯的合成

[0587] 向5-溴-2-环丙基噻唑-4-甲酸甲酯 (0.5g, 1.91mmol) 和氨基甲酸叔丁酯 (0.223g, 1.91mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的搅拌溶液中添加碳酸铯 (1.24g, 3.82mmol) 并用氮气脱气10min, 然后添加Pd (dba)₂ (0.054g, 0.095mmol)、Xanthphos (0.11g, 0.19mmol) 并在100°C下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应的进程。在反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 将滤液用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用水 (25x 2mL)、盐水溶液洗涤并经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到粗品。将粗产物通过快速柱色谱法纯化以得到5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-环丙基噻唑-4-甲酸甲酯 (0.3g, 52%产率)。LCMS (ES) m/z : C₁₃H₁₈N₂O₄S的计算值: 298.10; 实测值: 243.1. (M-^tbu)。

[0588] 步骤2: (2-环丙基-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0589] 在0°C下, 向5-[[叔丁氧基羰基]氨基)-2-环丙基-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯 (0.2g, 0.670mmol) 和1-[2-(三氟甲基)苄基]甲胺 (0.141g, 0.804mmol) 在甲苯 (4mL) 中的溶液中添加在甲苯中的2M三甲基铝 (2mL, 2mmol)。将反应混合物在100°C下加热1h。将反应混合物冷却至环境温度并用冰冷的水 (15mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (25x 2mL) 萃取。将合并的有机相用

盐水溶液 (15mL) 洗涤并经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下蒸发以获得粗棕色固体, 将其用二乙醚 (10mL) 研磨以得到 (2-环丙基-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.120g, 40% 产率)。LCMS (ES) m/z : C₂₀H₂₂F₃N₃O₃S 的计算值: 441.13; 实测值: 342.1 (M-Boc)。

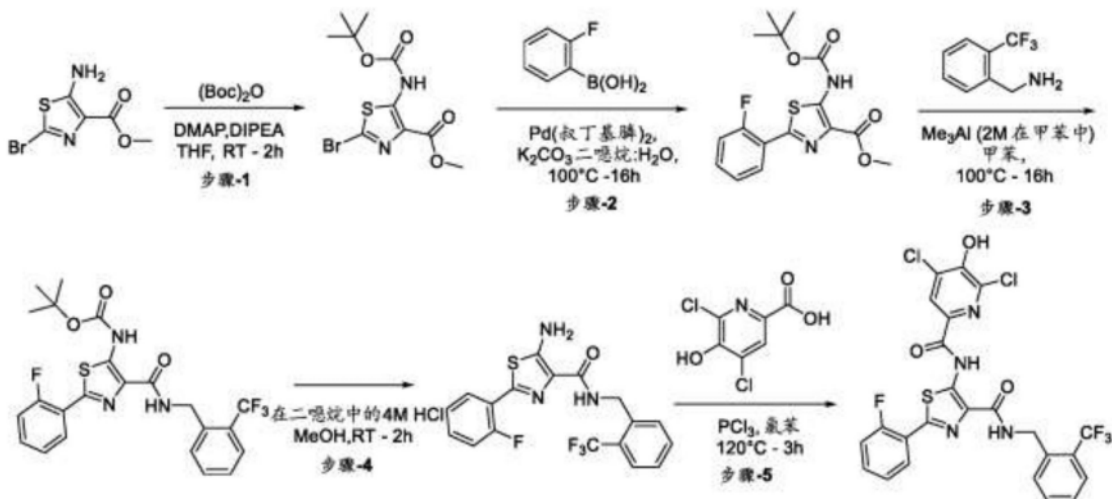
[0590] 步骤3: 5-氨基-2-环丙基-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成

[0591] 将N-[2-环丙基-4-({[2-(三氟甲基)苄基]甲基}氨基甲酰基)-1,3-噻唑-5-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.120g, 0.272mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的搅拌溶液冷却至 0°C 并且然后添加在 1,4-二噁烷中的 4M HCl (2mL)。将所得反应混合物在环境温度搅拌 2h。将反应混合物在减压下浓缩并且将获得的残余物用二乙醚 (10mL) 研磨以得到 5-氨基-2-环丙基-N-{{[2-(三氟甲基)苄基]甲基}-1,3-噻唑-4-甲酰胺} (0.090g, 97% 产率)。LCMS (ES) m/z : C₁₅H₁₄F₃N₃O₃S 的计算值: 341.08; 实测值: 342.1 (M+H)。

[0592] 步骤4: 2-环丙基-5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成

[0593] 向 5-氨基-2-环丙基-N-{{[2-(三氟甲基)苄基]甲基}-1,3-噻唑-4-甲酰胺} (0.080g, 0.234mmol) 和 4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸 (0.048g, 0.234mmol) 在氯苯 (1mL) 中的溶液中添加三氯化磷 (0.032g, 0.234mmol)。将所得反应混合物在 120°C 下加热 1h。通过 LCMS 监测反应的进程。将反应混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯 (25mL) 稀释, 并用水 (10mLx2)、盐水溶液 (10mL) 洗涤。将有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 在减压下浓缩以得到粗残余物, 将其通过快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的 4,6-二氯-N-[2-环丙基-4-({[2-(三氟甲基)苄基]甲基}氨基甲酰基)-1,3-噻唑-5-基]-5-羟基吡啶-2-甲酰胺 (0.032g, 25% 产率)。LCMS (ES) m/z : C₂₁H₁₅Cl₂F₃N₄O₃S 的计算值: 530.0; 实测值: 531.1 (M+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.60 (s, 1H), 8.95 (t, J=6Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.6 1H), 7.66 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 4.71 (d, J=6Hz, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 4H)。

[0594] 实施例60: 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成



[0595]

[0596] 步骤1: 2-溴-5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯的制备

[0597] 在环境温度下, 向 5-氨基-2-溴噻唑-4-甲酸甲酯 (1g, 4.22mmol) 在四氢呋喃 (20mL, 246mmol) 中的搅拌溶液中添加二碳酸二叔丁酯 (1.45mL, 6.33mmol)、DIPEA (2.2mL,

12.7mmol) 和 DMAP (0.520g, 4.22mmol) 并且然后在相同温度下搅拌额外 2h。将反应混合物倒入水 (40mL) 中并用乙酸乙酯 (50mL x 3) 萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到粗品。将粗物质通过快速柱色谱法纯化以得到呈白色固体的 2-溴-5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯 (0.9g, 63%)。LCMS (ES): m/z: C₁₀H₁₃BrN₂O₄S 的计算值: 335.98; 实测值: 337.0。

[0598] 步骤 2: 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酸甲酯的制备

[0599] 向 2-溴-5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯 (0.460g, 1.36mmol) 和 (2-氟苯基) 硼酸 (0.382g, 2.73mmol) 在 1,4-二噁烷: 水 8:2 (6mL) 中的搅拌溶液中添加和碳酸钾 (0.566g, 4.09mmol) 并用氮气脱气 10min, 然后添加双(三叔丁基膦) 钯 (0.0697g, 0.136mmol) 并在 100°C 下搅拌 16h。通过 TLC/LCMS 监测反应的进程。在反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 将滤液用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用水 (25x 2mL)、盐水溶液洗涤并经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到粗品。将粗产物通过快速柱色谱法纯化以得到呈棕色固体的 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酸甲酯 (0.350g, 73%)。LCMS (ES): m/z: C₁₆H₁₇FN₂O₄S 的计算值: 352.09; 实测值: 353.1。

[0600] 步骤 3: (2-(2-氟苯基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0601] 在 0°C 下, 向 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酸甲酯 (0.3g, 0.851mmol) 在甲苯 (5mL) 中的搅拌溶液中添加 1-[2-(三氟甲基)苄基]甲胺 (0.119mL, 0.851mmol) 和在甲苯中的 2M 三甲基铝 (0.245mL, 2.55mmol)。将所得反应混合物在 100°C 下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至环境温度并用冰冷的水 (25mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (25x 2mL) 萃取。将合并的有机相用盐水溶液 (15mL) 洗涤并经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下蒸发以获得粗品。将粗物质通过快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的 (2-(2-氟苯基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.3g, 71%)。LCMS (ES): m/z: C₂₃H₂₁F₄N₃O₃S 的计算值: 495.1; 实测值: 496.1。

[0602] 步骤 4: 5-氨基-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的制备

[0603] 在 0°C 下, 向 (2-(2-氟苯基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.250g, 0.505mmol) 在甲醇 (1mL) 中的混悬液中添加在二噁烷中的 4M HCl (5mL, 144mmol) 并且然后在室温下搅拌 2h。将反应混合物倒入水 (20mL) 中并用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。将有机相用水 (10mL)、盐水 (5mL) 洗涤并经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到呈白色固体的 5-氨基-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺 (0.170mg, 85%)。LCMS (ES): m/z: C₁₈H₁₃F₄N₃O₃S 的计算值: 395.07; 实测值: 396.1。

[0604] 步骤 5: 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的制备

[0605] 向 5-氨基-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺 (0.175g, 0.443mmol) 在氯苯 (5mL) 中的混悬液中添加 4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸 (0.101g, 0.487mmol) 和三氯化磷 (0.0387mL, 0.443mmol)。将所得反应混合物在 120°C 下加入 3h。通过 LCMS 监测反应的进程。将反应混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯 (25mL) 稀释, 并用水 (10mL x 2)、盐水溶液 (10mL) 洗涤。将有机相经 Na₂SO₄ 干燥, 在减压下浓缩以得到粗残余物, 将其通过快速柱色谱法 Na₂SO₄ 纯化以得到呈白色固体的 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)

基)-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺 (0.015g, 6%)。LCMS (ES) :m/z : C₂₄H₁₄Cl₂F₄N₄O₃S 的计算值:584.0;实测值:585.1 (M-H) ; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 12.74 (s, 1H) , 9.37 (t, J=6Hz, 1H) , 8.51-8.47 (m, 1H) , 8.15 (s, 1H) , 7.78 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.68 (t, J=7.6Hz, 1H) , 7.58-7.39 (m, 5H) , 4.81 (d, J=6Hz, 2H) 。

[0606] 使用上述程序已经合成以下化合物。

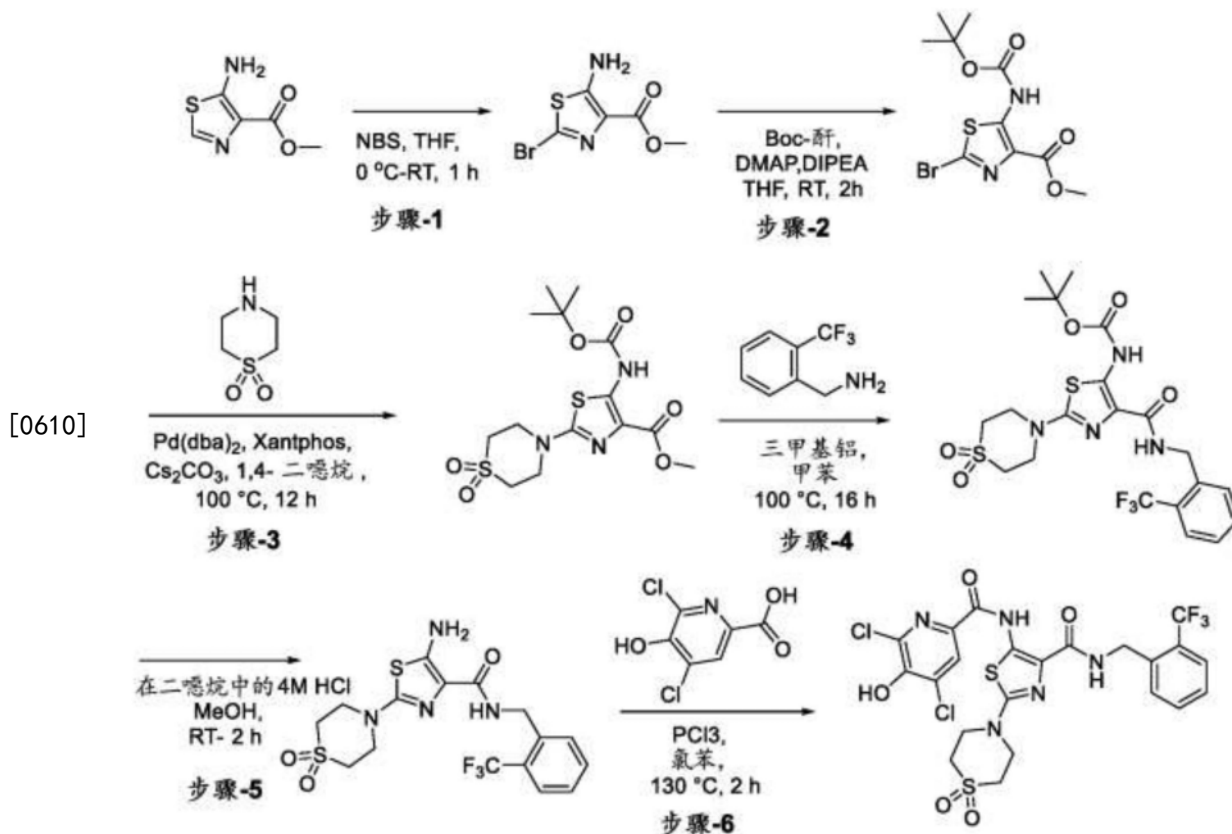
实施例	波谱数据
61	LCMS (ES) m/z : C ₂₄ H ₁₅ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S 的计算值: 566.02; 实测值: 567.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.34 (s, 1H), 11.39 (br s, 1H), 9.46 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 9.34-9.23 (m, 1H), 8.69-8.67 (m, 1H), 9.43-9.40 (m, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.78 (t, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H)。
62	LCMS (ES) m/z : C ₂₅ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ S 的计算值: 565.02; 实测值: 566.15 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.29 (s, 1H), 11.38 (bs, 1H), 9.37 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 8.13-8.01 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 3H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.66-7.52 (m, 5H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H)。
63	LCMS (ES) m/z : C ₂₅ H ₁₅ Cl ₂ F ₄ N ₃ O ₃ S 的计算值: 583.01; 实测值: 582.2 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.3 (s, 1H), 11.37 (bs, 1H), 9.48 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 8.51-8.46 (m, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.59-7.39 (m, 5H), 4.80 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H)。
64	LCMS (ES) m/z : C ₂₅ H ₁₅ ClF ₅ N ₃ O ₃ S 的计算值: 567.04; 实测值: 568.0 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.33 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 9.49 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 5H), 4.81 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)。
65	LCMS (ES) m/z : C ₂₅ H ₁₅ Cl ₃ F ₃ N ₃ O ₃ S 的计算值: 598.99; 实测值: 600.0 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.25 (s, 1H), 9.46 (bs, 1H), 8.49 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 3H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 5H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)。
66	LCMS (ES) m/z : C ₂₂ H ₁₅ Cl ₂ F ₃ N ₆ O ₃ S 的计算值: 570.03; 实测值: 569.2 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.69 (s, 1H), 9.03 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 4.77 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H) 3.91 (s, 3H)。
67	LCMS (ES) m/z : C ₂₄ H ₁₄ Cl ₃ F ₃ N ₄ O ₃ S 的计算值: 599.98; 实测值: 601.0 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.58 (s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 8.51-8.49 (m, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 4H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H)。
68	LCMS (ES) m/z : C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₆ O ₃ S 的计算值: 568.01; 实测值: 569.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.76 (s, 1H), 9.46 (s, 2H), 9.42-9.41 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H)。
69	LCMS (ES) m/z : C ₂₂ H ₁₅ Cl ₂ F ₃ N ₆ O ₃ S 的计算值: 570.03; 实测值: 571.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.77 (s, 1H), 9.14 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4.27 (s, 3H)。
70	LCMS (ES) m/z : C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ S 的计算值: 567.01; 实测值: 568.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.79 (s, 1H), 9.37 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 4.8 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)。
71	LCMS (ES) m/z : C ₂₁ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₆ O ₃ S 的计算值: 556.01; 实测值: 557.2 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13.30 (s, 1H), 12.72 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (bs, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H)。
72	LCMS (ES) m/z : C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S 的计算值: 489.99; 实测值: 491.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.59 (s, 1H), 9.15 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.12-8.06 (m, 3H), 7.56-7.51 (m, 3H), 4.17 (m, 2H)。
73	LCMS (ES) m/z : C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₅ S ₂ 的计算值: 644.00; 实测值: 643.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.80 (s, 1H), 9.40 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.08-8.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H)。
74	LCMS (ES) m/z : C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₄ S 的计算值: 583.01; 实测值: 584.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.62 (s, 1H), 12.53 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 9.27 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.68-8.65 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 3H), 7.54-7.45 (m, 1H), 6.52 (t, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)。
75	LCMS (ES) m/z : C ₂₄ H ₁₄ Cl ₂ F ₄ N ₄ O ₃ S 的计算值: 584.01; 实测值: 583.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.20 (s, 1H), 9.46 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.78-7.77 (m, 3H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)。

[0607]

[0608]

实施例	波谱数据
76	LCMS (ES) m/z : C ₂₃ H ₁₃ Cl ₂ F ₄ N ₅ O ₃ S 的计算值: 585.01; 实测值: 586.0 (M+H)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.65 (s, 1H), 9.40-9.37 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 4.79 (d, J = 2 Hz, 2H)。
77	LCMS (ES) m/z : C ₂₄ H ₁₅ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₄ S 的计算值: 582.01; 实测值: 581.1 (M-H): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 12.19 (s, 1H), 9.35 (t, J = 6 Hz, 1H), 8.69-8.66 (m, 1H), 7.80-7.76 (m, 3H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.50 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 5.6 Hz, 2H)。

[0609] 实施例78: 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成



[0611] 步骤1: 5-氨基-2-溴噻唑-4-甲酸甲酯的合成

[0612] 在0℃下,向5-氨基噻唑-4-甲酸甲酯(0.7g,4.43mmol)在四氢呋喃(7mL,86mmol)中的搅拌溶液中添加N-溴丁二酰亚胺(0.86g,4.87mmol)并且然后将反应混合物在环境温度下搅拌1h。将反应混合物用冰水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以产生粗品,将其通过快速色谱法纯化以得到呈棕色固体的5-氨基-2-溴噻唑-4-甲酸甲酯(0.960g,92%)。LCMS (ES) m/z : C₅H₅BrN₂O₂S 的计算值: 235.93; 实测值: 237.0 (M+H)。

[0613] 步骤2: 2-溴-5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯的合成

[0614] 在环境温度下,向5-氨基-2-溴噻唑-4-甲酸甲酯(0.96g,4.05mmol)在四氢呋喃(15mL,184mmol)中的搅拌溶液中添加二碳酸二叔丁酯(1.4mL,6.07mmol)、N,N-二异丙基乙胺(2.12mL,12.1mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(0.5g,4.05mmol)。将所得反应混合物在相同温度下搅拌额外2h。通过TLC监测反应的进程。将反应混合物用冰水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压

下蒸发以产生粗品,将其通过快速柱色谱法纯化以得到呈白色固体的2-溴-5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯(1.1g,81%)。LCMS (ES) m/z: C₁₀H₁₃BrN₂O₄S的计算值: 335.98;实测值:337.0(M+H)。

[0615] 步骤3:5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)噻唑-4-甲酸甲酯的合成

[0616] 向2-溴-5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯(0.7g,2.08mmol)和硫代吗啉1,1-二氧化物(421mg,3.11mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的搅拌溶液中添加碳酸铯(2.03g,6.23mmol)并用氮气脱气10min,然后添加Pd(dba)₂(0.095g,0.155mmol)、Xanthphos(0.18g,0.311mmol)并在100℃下搅拌12h。通过TLC和LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,将滤液用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(25x 2mL)、盐水溶液洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以得到粗品。将粗产物通过快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)噻唑-4-甲酸甲酯(0.70g,87%)。LCMS (ES) m/z: C₁₄H₂₁N₃O₆S₂的计算值:391.09;实测值:392.0(M+H)。

[0617] 步骤4:(2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0618] 在0℃下,向5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)噻唑-4-甲酸甲酯(0.7g,1.79mmol)和(2-(三氟甲基)苄基)甲胺(345mg,1.97mmol)在甲苯(7mL)中的混悬液中添加在甲苯中的2M三甲基铝(1.32mL,2.68mmol)。将反应混合物在100℃下加热16h。将反应混合物冷却至环境温度并用冰冷的水(15mL)淬灭,并用乙酸乙酯(25x 2mL)萃取。将合并的有机相用盐水溶液(15mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下蒸发以获得粗品。将粗物质通过快速柱色谱法纯化以得到呈黄色固体的(2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.680g,71%)。LCMS (ES) m/z: C₂₁H₂₅F₃N₄O₅S₂的计算值:534.1;实测值:535.1(M+H)。

[0619] 步骤5:5-氨基-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成

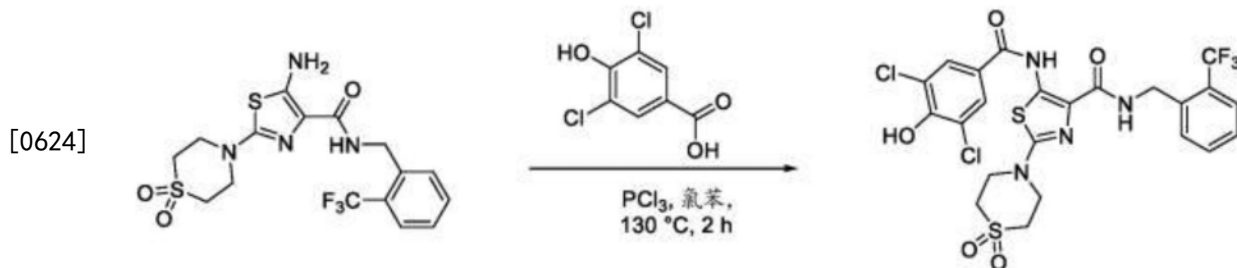
[0620] 在0℃下,向(2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(680mg,1.27mmol)在甲醇(2mL)中的搅拌溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(15mL,60mmol)并在室温下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物在减压下蒸发并将获得的残余物用二乙醚研磨以得到呈棕色固体的5-氨基-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.68g,58%)。LCMS (ES) m/z: C₁₆H₁₇F₃N₄O₃S₂的计算值:434.07;实测值:435.0(M+H)。

[0621] 步骤6:5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成

[0622] 在氮气气氛下,向5-氨基-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(630mg,1.45mmol)和4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酸(332mg,1.6mmol)在氯苯(5mL)中的混悬液中逐滴添加三氯化磷(0.063mL,0.725mmol)。将所得反应混合物加热至130℃,持续2h。通过TLC和LCMS监测反应的进程。将反应混合物倒入冰冷的水(20mL)中,将沉淀的固体过滤并通过快速柱色谱法纯化以得到棕色固体,将其通过制备型HPLC进一步纯

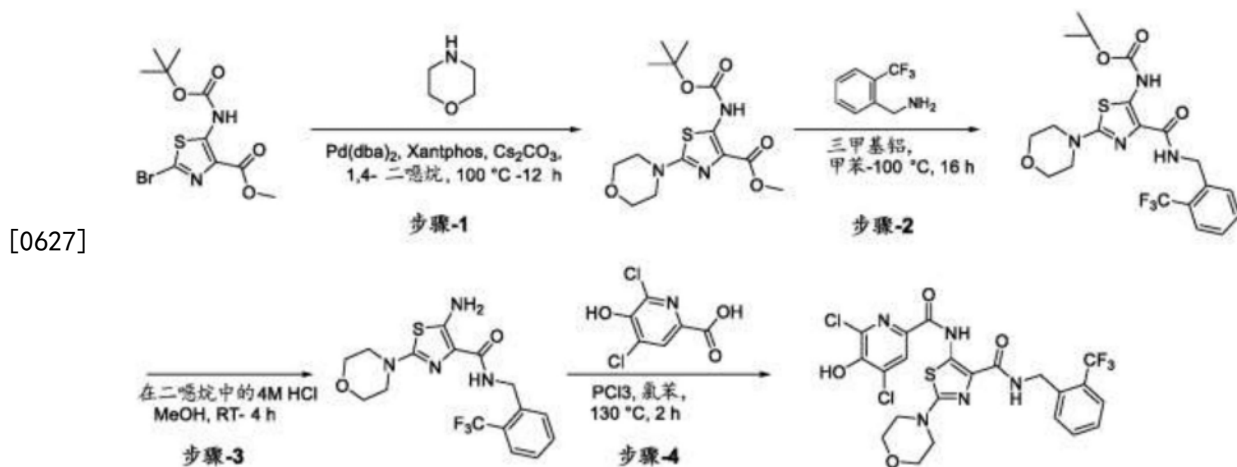
化以得到呈黄色固体的5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.153g,17%)。LCMS(ES)m/z:C22H18Cl2F3N5O5S2的计算值:623.01;实测值:622.1(M-1);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.45(s,1H),8.93(t,J=6.0Hz,1H),8.09(s,1H),7.80(d,J=4.0Hz,1H),7.67(t,J=4.0Hz,1H),7.51-7.42(m,2H),4.7(d,J=8.0Hz,2H),4.02(br s,4H),3.31(br s,4H)。

[0623] 实施例79:5-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成



[0625] 在氮气气氛下,向5-氨基-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.5g,1.15mmol)和3,5-二氯-4-羟基苯甲酸(262mg,1.27mmol)在氯苯(5mL)中的混悬液中逐滴添加三氯化磷(0.050mL,0.575mmol)。将反应物料加热至130℃,持续2h。通过TLC和LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物用冰水(20mL)淬灭,并用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以产生粗品,将其通过快速色谱法纯化。将柱纯化的化合物通过制备型HPLC进一步纯化以得到呈黄色固体的5-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-2-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.057g,8%)。LCMS(ES)m/z:C23H19Cl2F3N4O5S2的计算值:622.0;实测值:621.1(M-H);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.0(s,1H),11.28(br s,1H),9.01(t,J=8.0Hz,1H),7.79(s,2H),7.75(d,J=8.0Hz,1H),7.67(t,J=8.0Hz,1H),7.48(t,J=8.0Hz,2H),4.70(d,J=4.0Hz,2H),4.02(br s,4H),3.28(br s,4H)。

[0626] 实施例80:5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-吗啉代-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成



[0628] 步骤1:5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-吗啉代噻唑-4-甲酸甲酯的合成

[0629] 向2-溴-5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯(1.65g,4.89mmol)和吗啉

(0.633mL, 7.34mmol) 在 1,4-二噁烷 (8mL) 中的搅拌溶液中添加碳酸铯 (4.78g, 14.7mmol) 并用氮气脱气 10min, 然后添加 Pd(dba)₂ (0.14g, 0.244mmol)、Xanthphos (0.27g, 0.48mmol) 并在 100°C 下搅拌 12h。通过 TLC/LCMS 监测反应的进程。在反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 将滤液用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用水 (25x 2mL)、盐水溶液洗涤并经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到粗品。将粗产物通过快速柱色谱法纯化以得到呈黄色固体的 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-吗啉代噻唑-4-甲酸甲酯 (740mg, 44%)。LCMS (ES) m/z: C₁₄H₂₁N₃O₅S 的计算值: 343.12; 实测值: 344.2 (M+H)。

[0630] 步骤2: (2-吗啉代-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0631] 在 0°C 下, 向 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-吗啉代噻唑-4-甲酸甲酯 (0.7g, 2.04mmol) 和 (2-(三氟甲基)苄基)甲胺 (428mg, 2.45mmol) 在甲苯 (7mL) 中的混悬液中添加在甲苯中的 2M 三甲基铝 (1.53mL, 3.06mmol)。将反应混合物在 100°C 下加热 16h。将反应混合物冷却至环境温度并用冰冷的水 (15mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (25x 2mL) 萃取。将合并的有机相用盐水溶液 (15mL) 洗涤并经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下蒸发以获得粗品。将粗物质通过使用在正己烷中的 50% 乙酸乙酯的快速柱色谱法纯化以得到呈黄色固体的 (2-吗啉代-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (430mg, 43%)。LCMS (ES) m/z: C₂₁H₂₅F₃N₄O₄S 的计算值: 486.1; 实测值: 487.1 (M+1)。

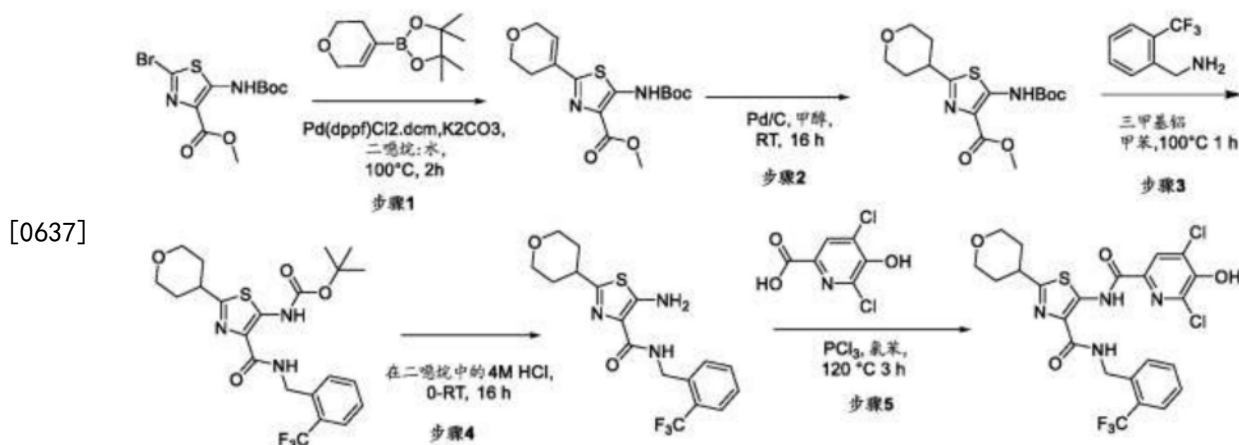
[0632] 步骤3: 5-氨基-2-吗啉代-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成

[0633] 在 0°C 下, 向 (2-吗啉代-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (430mg, 0.884mmol) 在甲醇 (2mL) 中的搅拌溶液中添加在二噁烷中的 HCl (15mL, 60mmol) 并在室温下搅拌 4h。通过 TLC 和 LCMS 监测反应的进程。在反应完成后, 将反应混合物在减压下蒸发并用二乙醚洗涤以得到呈棕色固体的 5-氨基-2-吗啉代-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺 (300mg, 26%)。LCMS (ES) m/z: C₁₆H₁₇F₃N₄O₂S 的计算值 386.10; 实测值: 387.0 (M+1)。

[0634] 步骤4: 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-吗啉代-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成

[0635] 在氮气气氛下, 向 5-氨基-2-吗啉代-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺 (0.3g, 0.776mmol) 和 4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酸 (178mg, 0.854mmol) 在氯苯 (4mL) 中的混悬液中逐滴添加三氯化磷 (0.034mL, 0.388mmol)。将反应物料加热至 130°C, 持续 2h。通过 TLC 和 LCMS 监测反应的进程。在反应完成后, 将反应混合物用冰水 (20mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (3x 10mL) 萃取。将合并的有机层用水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到粗品, 将其通过快速柱色谱法纯化以得到呈黄色固体的 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-吗啉代-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺 (14mg, 3%)。LCMS (ES) m/z: C₂₂H₁₈Cl₂F₃N₅O₄S 的计算值: 575.04; 实测值: 576.1 (M+1); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.69 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.67 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.49-7.48 (m, 2H), 4.7 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.73 (t, J=4.0Hz, 4H), 3.45 (t, J=4.0Hz, 4H)。

[0636] 实施例81: 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成



[0638] 步骤1: 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-甲酸甲酯的合成

[0639] 向2-溴-5-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯(1g, 2.97mmol)和2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.93g, 4.45mmol)在1,4-二噁烷:水(10mL:1mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(1.23g, 8.9mmol)并用氮气脱气10min, 然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II).DCM络合物(110mg, 0.148mmol)并在100°C搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应的进程。在反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 将滤液用乙酸乙酯(50mL)稀释, 用水(25x 2mL)、盐水溶液洗涤并经过无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到粗品。将粗产物通过快速柱色谱法纯化以得到呈白色固体的5-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯(0.9g, 89%)。LCMS(ES)m/z: C₁₅H₂₀N₂O₅S的计算值: 340.11; 实测值: 341.2(M+1)。

[0640] 步骤2: 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-甲酸甲酯的合成

[0641] 向5-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯(0.9g, 2.64mmol)在甲醇(5mL)和四氢呋喃(5mL)中的搅拌溶液中添加钯/碳10%w/w(0.1g)。在环境温度下, 将所得反应混合物在氢气气氛下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应的进程。将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 并将滤液在减压下浓缩以得到呈白色固体的5-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-2-(氧杂环己烷-4-基)-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯(0.9g, 99%产率), 将其未经任何柱纯化用于下一步骤。LCMS(ES)m/z: C₁₅H₂₂N₂O₅S的计算值: 342.12; 实测值: 343.0(M+1)。步骤3: 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0642] 在氮气气氛下在0°C下, 向5-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-2-(氧杂环己烷-4-基)-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯(0.9g, 2.63mmol)和1-[2-(三氟甲基)苄基]胺(5)(0.691g, 3.94mmol)在甲苯(10mL)中的混悬液中逐滴添加在甲苯中的2M三甲基铝(1.97mL, 3.94mmol)。将所得反应混合物加热至100°C, 持续1h。通过TLC和LCMS监测反应的进程。在反应完成后, 将反应混合物用冰水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到粗品, 将其通过快速柱色谱法纯化以得到呈白色固体的2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.65g, 51%)。LCMS(ES)m/z: C₂₂H₂₆F₃N₃O₄S的计算值:

485.16.;实测值:486.0(M+1)。

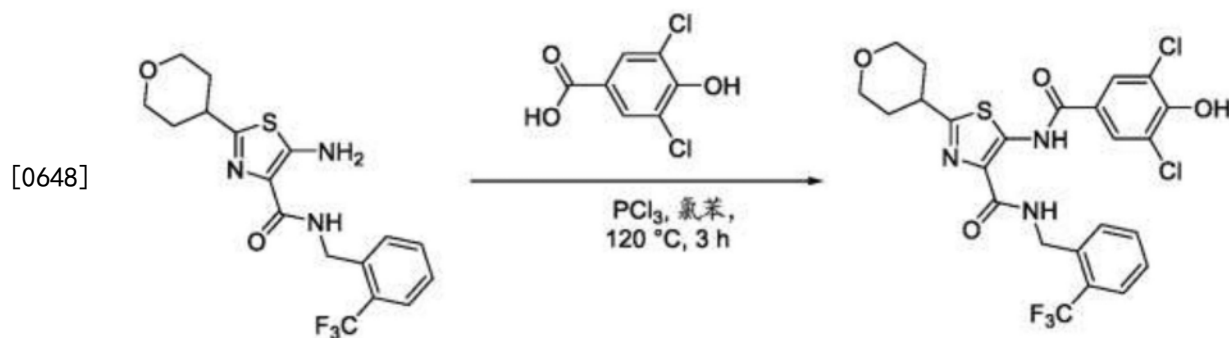
[0643] 步骤4:5-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成

[0644] 在0℃下,向N-[-(氧杂环己烷-4-基)-4-({[2-(三氟甲基)苄基]甲基}氨基甲酰基)-1,3-噻唑-5-基]氨基甲酸叔丁酯(0.650g,1.34mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混悬液中添加在二噁烷中的4M HCl(5mL),并且然后在环境温度下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩以得到呈灰白色固体的5-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.4g,77%)。LCMS(ES)m/z:C17H18F3N3O2S的计算值:385.1;实测值:386.0(M+1)。

[0645] 步骤5:5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成

[0646] 在氮气气氛下,向5-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.2g,0.519mmol)和4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酸(0.108g,0.519mmol)在氯苯(4mL)中的混悬液中逐滴添加三氯化磷(0.071g,0.519mmol)。将反应混合物加热至120℃,持续3h。通过TLC和LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物用冰水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到粗残余物,将其用二乙醚(10mL)研磨并过滤,将固体在真空下干燥以得到呈淡棕色固体的5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.101g,33%)。LCMS(ES)m/z:C23H19Cl2F3N4O4S的计算值:574.05;实测值:575.2(M+1);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.23(s,1H),8.81(t,J=6.4Hz,1H),7.81-7.74(m,2H),7.71-7.65(m,1H),7.51-7.46(m,2H),4.72(d,J=5.6Hz,2H),4.00-3.93(m,2H),3.49-3.44(m,2H),3.25-3.17(m,1H),2.09-1.99(m,2H),1.85-1.75(m,2H)。

[0647] 实施例82:5-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成



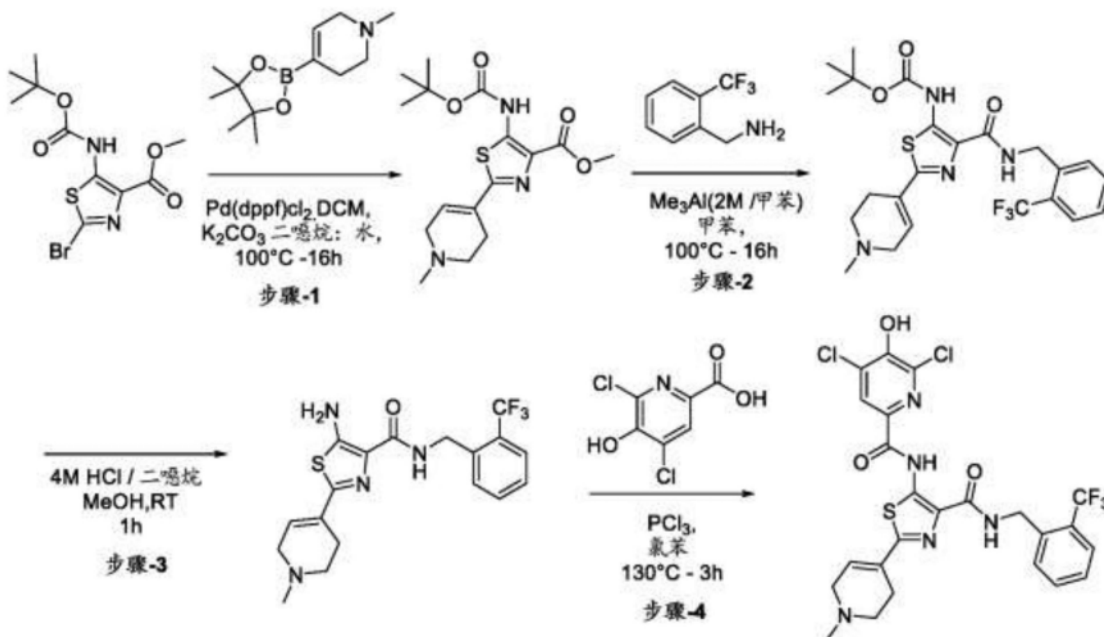
[0649] 在氮气气氛下,向5-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.2g,0.519mmol)和3,5-二氯-4-羟基苯甲酸(0.107g,0.519mmol)在氯苯(4mL)中的混悬液中逐滴添加三氯化磷(71.3mg,0.519mmol)。将反应混合物加热至120℃,持续3h。通过TLC和LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物用冰水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x 10mL)萃取。将合并的有机层用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到粗品,将其通过快速柱色谱法纯化以得到呈白色固体的5-(3,5-二氯-4-羟基苯甲酰氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.104g,34%产率)。LCMS(ES)m/z:C24H20Cl2F3N3O4S的计算值:573.05;实测值:572.2(M-

1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.24 (s, 1H), 11.32 (br s, 1H), 9.12 (t, J=6.4Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.67 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 4.72 (d, J=6Hz, 2H), 3.97-3.94 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H)。

[0650] 如上述程序已经合成以下化合物。

实施例	波谱数据
83	LCMS (ES): m/z: C ₂₅ H ₂₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ S 的计算值: 571.07; 实测值: 572.2 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 11.30 (br s, 1H), 9.09 (t, J=6.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 4.73 (d, J=6.4 Hz, 2H) 3.01-2.94 (m, 1H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 1H)。
84	LCMS (ES): m/z: C ₂₄ H ₂₁ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S 的计算值: 572.07; 实测值: 573.2 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 12.66 (s, 1H), 8.98 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 4.73 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 1H)。

[0652] 实施例85: 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺的合成



[0654] 步骤1: 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻唑-4-甲酸甲酯的制备

[0655] 向2-溴-5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯(0.730g, 2.16mmol)在1,4-二噁烷(10ml)、水(1.5ml)中的搅拌溶液中添加1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶(0.483g, 2.16mmol)和碳酸钾(0.898g, 6.49mmol)。将反应混合物用氮气吹扫15分钟,然后添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.177g, 0.216mmol)并在100°C搅拌16h。通过TLC监测反应混合物。将反应混合物倒入水(40mL)中并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机相用水(10ml)、盐水(5mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗物质通过快速柱色谱法纯化以得到呈棕色固体的5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻唑-4-甲酸甲

酯(0.7g, 91%)。LCMS (ES) :m/z: C₁₆H₂₃N₃O₄S的计算值: 353.14; 实测值: 354.1。

[0656] 步骤2: (2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

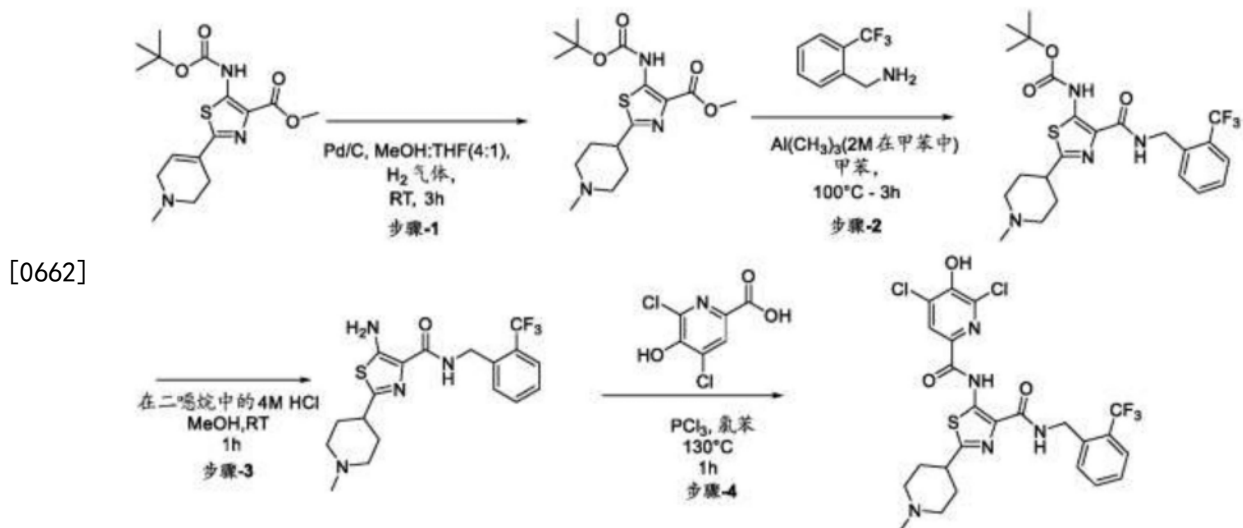
[0657] 在氮气气氛下在0℃下,向5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)噻唑-4-甲酸甲酯(0.3g, 0.849mmol)在甲苯(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加1-[2-(三氟甲基)苄基]甲胺(0.149g, 0.849mmol)和在甲苯中的2M三甲基铝(0.229mL, 2.55mmol)。将所得反应混合物加热至100℃,持续16h。通过TLC和LCMS监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物用冰冷的水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到粗品,将其通过快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的(2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g, 71%)。LCMS (ES) :m/z: C₂₃H₂₇F₃N₄O₃S的计算值: 496.18; 实测值: 497.2。骤3: 5-氨基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的制备

[0658] 在环境温度下,向N-[2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-({[2-(三氟甲基)苄基]甲基}氨基甲酰基)-1,3-噻唑-5-基]氨基甲酸叔丁酯(0.280g, 0.564mmol)在甲醇(5mL)中的混悬液中添加在二噁烷中的4M HCl(7mL)。并搅拌额外1h。将反应混合物在减压下浓缩以得到呈白色固体的5-氨基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-{[2-(三氟甲基)苄基]甲基}-1,3-噻唑-4-甲酰胺(0.18g, 80%)。LCMS (ES) :m/z: C₁₈H₁₉F₃N₄O₃S的计算值: 396.16; 实测值: 397.1。

[0659] 步骤4: 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的制备

[0660] 在环境温度下,向5-氨基-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-{[2-(三氟甲基)苄基]甲基}-1,3-噻唑-4-甲酰胺(0.150mg, 0.378mmol)在氯苯(5mL)中的混悬液中添加4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸(0.0866g, 0.416mmol)和三氯化磷(0.0331mL, 0.378mmol),将所得反应混合物在130℃下搅拌3h。通过TLC监测反应。将反应混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机相用水(10mL)、盐水(3mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗物质通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体的4,6-二氯-5-羟基-N-[2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-4-({[2-(三氟甲基)苄基]甲基}氨基甲酰基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-2-甲酰胺TFA盐(0.006g, 3%)。LCMS (ES) m/z: C₂₄H₂₀Cl₂F₃N₅O₃S的计算值: 585.06; 实测值: 584.2 (M-H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.63 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 9.04 (t, J=6Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.67 (t, J=8Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.6Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 4.75 (br s, 2H), 4.05-3.88 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 1H), 3.36 (br s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.68-2.67-2.87 (m, 2H)。

[0661] 实施例86: 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成



[0663] 步骤1: 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-甲酸甲酯的合成

[0664] 向5-[[叔丁氧基羰基]氨基]-2-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1,3-噻唑-4-甲酸酯 (0.250g, 0.707mmol) 在 $\text{MeOH:THF}(4:1)$ (6mL) 中的搅拌溶液中添加 Pd /碳 10% (0.150g) 并在 H_2 气氛下在室温下搅拌 3h。通过 LCMS 监测反应的进程。将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 将滤液在减压下浓缩以得到呈棕色固体的 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-甲酸甲酯 (0.250g, 99%)。LCMS (ES) m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 的计算值: 355.16; 实测值: 356.2 (M+H)。

[0665] 步骤2: (2-(1-甲基哌啶-4-基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成。

[0666] 在 0°C 下, 向 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)噻唑-4-甲酸甲酯 (0.250g, 0.703mmol) 在甲苯 (10.0mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加 1-[2-(三氟甲基)苄基]胺 (0.123g, 0.703mmol) 和三甲基铝 (2.0M 在甲苯中) (0.101g, 1.41mmol)。将所得反应混合物在 100°C 搅拌 3h。将反应混合物冷却至环境温度并倒入冰冷的水 (25mL) 中, 用乙酸乙酯 (3x 25mL) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以得到粗品。使用快速色谱法将粗品纯化以得到呈灰白色固体的 (2-(1-甲基哌啶-4-基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.150g, 43%)。LCMS (ES) m/z : $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 的计算值: 498.19; 实测值: 499.2 (M+H)。

[0667] 步骤3: 5-氨基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成。

[0668] 向 (2-(1-甲基哌啶-4-基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯 (0.150g, 0.301mmol) 在 DCM (3.0mL) 中的搅拌溶液中添加氯化氢 (4M 在 1,4-二噁烷中) (0.054g, 1.5mmol) 并在室温下搅拌 1h。将反应混合物在减压下浓缩以得到粗残余物, 将其用二乙醚 (15mL) 和正戊烷 (15mL) 研磨以得到呈棕色固体的 5-氨基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺 (0.1g, 83%)。LCMS (ES) m/z : $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ 的计算值: 398.14; 实测值: 399.2 (M+H)。步骤4: 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成。

[0669] 在环境温度下, 向 5-氨基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-N-[[2-(三氟甲基)苄基]甲基]-

1,3-噻唑-4-甲酰胺 (0.1g, 0.251mmol) 在乙腈 (10mL, 191mmol) 中的搅拌溶液中添加 4,6-二氯-5-羟基吡啶-2-甲酸 (0.052g, 0.251mmol) 和三氯化磷 (0.027g, 0.201mmol)。将所得反应混合物加热至 130℃, 持续 1h。将反应冷却至室温并且然后向其中添加冰冷的水 (15mL), 将沉淀的固体过滤以得到粗固体。将粗化合物通过制备型 HPLC 纯化以得到呈灰白色固体的 5-(4,6-二氯-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺甲酸盐 (0.0227g, 15.3%)。LCMS (ES) m/z : C₂₄H₂₂Cl₂F₃N₅O₃S 的计算值: 587.08; 实测值: 588.2 (M+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.25 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.6-7.70 (m, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.46 (br s, 4H), 3.08 (br s, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.3-2.4 (br s, 1H), 1.8-2.1 (br s, 2H)。

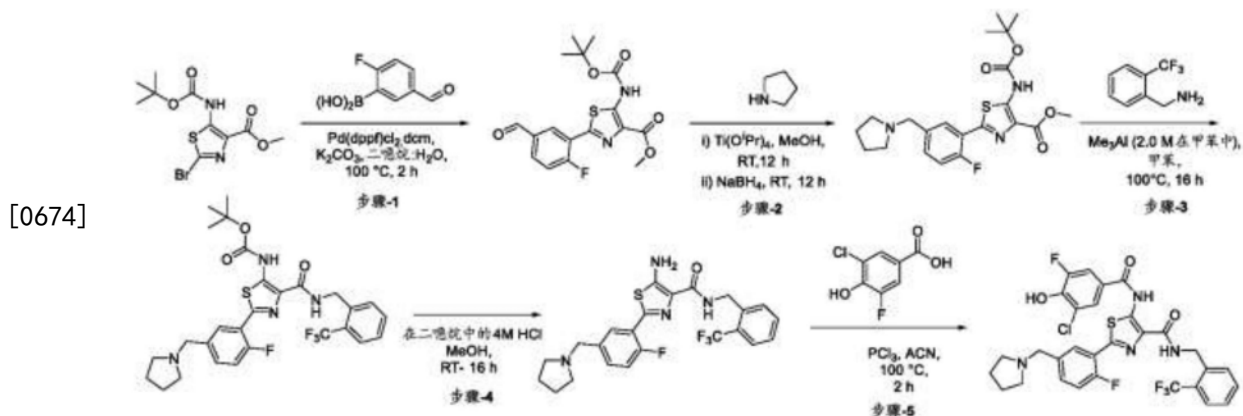
[0670] 如上述已经合成以下化合物。

[0671]

实施例	波谱数据
87	LCMS (ES) m/z : C ₂₅ H ₂₃ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S 的计算值: 586.08; 实测值: 587.2 (M+H)。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.88 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 6H), 4.71 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.3-2.9 (br s, 5H), 2.65 (br s, 2H), 2.3-2.1 (m, 3H), 2.0-1.7 (m, 2H)。
88	LCMS (ES) m/z : C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S 的计算值: 570.05; 实测值: 571.1 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.67 (s, 1H), 8.99 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.15-2.45 (m, 3H), 1.5-1.9 (m, 5H)。
89	LCMS (ES) m/z : C ₂₅ H ₁₅ Cl ₂ F ₄ N ₃ O ₃ S 的计算值: 583.01; 实测值: 582.2 [M-H]。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.33 (s, 1H), 11.65 (bs, 1H), 9.49 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 7.78-7.66 (m, 5H), 7.58-7.48 (m, 4H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)
90	LCMS (ES) m/z : C ₂₄ H ₁₄ ClF ₅ N ₄ O ₃ S 的计算值: 568.04; 实测值: 567.2 [M-H]; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.19 (bs, 1H), 9.44 (bs, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 4H), 7.52-7.48 (m, 2H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)
91	LCMS (ES) m/z : C ₂₆ H ₁₈ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₅ S ₂ 的计算值: 643.0; 实测值: 644.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.35 (s, 1H), 11.4 (s, 1H), 9.26 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.92-7.83 (m, 5H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 4.76 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H)
92	LCMS (ES) m/z : C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₅ S ₂ 的计算值: 644.00; 实测值 645.1 [M+H] ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.74 (s, 1H), 9.14 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz,

实施例	波谱数据
	¹ H), 8.13 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 3H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 4.75 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H)
93	LCMS (ES) <i>m/z</i> : C ₂₈ H ₂₂ Cl ₂ F ₄ N ₄ O ₃ S 的计算值是 640.07; 实测值: 641.3 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.1 (s, 1H), 9.13 (bs, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.76 (m, 1H), 7.69-7.49 (m, 7H), 4.82 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.47 (bs, 6H*与 DMSO 峰合并)
94	LCMS (ES) <i>m/z</i> : C ₂₈ H ₂₂ ClF ₅ N ₄ O ₃ S 的计算值是 624.10; 实测值: 625.3 (M+H) ⁺ ; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.23 (s, 1H), 9.25 (bs, 1H), 8.29 - 8.28 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 3H), 7.50 - 7.42 (m, 4H), 4.82 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.38 (s, 6H)
95	LCMS (ES) <i>m/z</i> : C ₂₆ H ₁₅ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S 的计算值是 590.02; 实测值: 589.2 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.30 (s, 1H), 11.38 (bs, 1H), 9.50 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.59 - 8.58 (m, 1H), 8.34 - 8.31 (m, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.78- 7.66 (m, 3H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)
96	LCMS (ES) <i>m/z</i> : C ₂₆ H ₁₅ ClF ₄ N ₄ O ₃ S 的计算值是 574.05; 实测值: 573.3 (M-H), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.31 (s, 1H), 11.66 (bs, 1H), 9.51 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.78-7.66 (m, 5H), 7.58-7.56 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)
97	LCMS (ES) <i>m/z</i> : C ₂₆ H ₁₈ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ S ₂ 的计算值: 643.0; 实测值: 642.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.40 (s, 1H), 11.38 (bs, 1H), 9.51 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H*与 DMSO 水分峰合并)
98	LCMS (ES) <i>m/z</i> : C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S ₂ 的计算值: 644.0; 实测值: 643.1 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.74 (s, 1H), 9.38 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.68 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.56 (m, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H)
99	LCMS (ES) <i>m/z</i> : C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S 的计算值: 580.04; 实测值: 581.3 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (s, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8.12-8.11 (m, 3H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 4H), 5.64-5.60 (m, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)
100	LCMS (ES): <i>m/z</i> : C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ S 的计算值: 567.01, 实测值: 566.2 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.27 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.43 (bs, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.79-7.77 (m, 3H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H)
101	LCMS (ES): <i>m/z</i> : C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ F ₃ N ₆ O ₃ S 的计算值: 568.01, 实测值: 569.2 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.80 (s, 1H), 9.51 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 9.38 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.75-8.73 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H)
102	LCMS (ES): <i>m/z</i> : C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₄ O ₃ S 的计算值: 580.04, 实测值: 579.2 (M-H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.13 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.09 (bs, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 4H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 5.64-5.61 (m, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)
103	LCMS (ES): <i>m/z</i> : C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ F ₃ N ₅ O ₃ S 的计算值: 581.03 实测值: 582.2 (M+H); ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.74 (s, 1H), 9.38 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.70-8.69 (m, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 8.13-8.12 (m, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 5.66-5.59 (m, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
104	LCMS (ES): <i>m/z</i> : C ₂₆ H ₁₈ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₅ S ₂ 的计算值: 643.00; 实测值: 642.0 (M-H), ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.38 (s, 1H), 11.39 (bs, 1H), 9.51 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H)

[0673] 实施例105:5-(3-氯-5-氟-4-羟基苯甲酰氨基)-2-(2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成



[0675] 步骤1: 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-氟-5-甲酰基苯基)噻唑-4-甲酸甲酯的制备

[0676] 向溶解于1,4-二噁烷(10mL)的2-溴-5-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯(0.9g, 2.67mmol)和(2-氟-5-甲酰基苯基)硼酸(0.538g, 3.2mmol)的溶液中添加碳酸钾(1.11g, 8.01mmol)和水(1mL)。将反应混合物用氮气吹扫15分钟并且然后在室温下添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 络合物(0.218g, 0.26mmol)。将所得反应混合物加热至 100°C , 持续2h。通过TLC监测反应的进程。将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 将硅藻土垫用乙酸乙酯(25mL)洗涤, 将滤液用水(2x 50mL)、盐水溶液(25mL)洗涤并经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并干燥以得到呈棕色固体的粗品(0.85g, 83.7%产率)。LCMS(ES): m/z : $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ 的计算值: 380.08; 实测值: 381.0(M+H)。

[0677] 步骤2: 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)噻唑-4-甲酸甲酯的制备

[0678] 在室温下, 向5-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-(2-氟-5-甲酰基苯基)-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯(0.6g, 1.58mmol)在甲醇(6mL, 148mmol)中的搅拌溶液中添加吡咯烷(1.12g, 15.8mmol)和异丙氧基钛(4.78mL, 15.8mmol)并在氩气气氛下搅拌12h。在室温下向其中添加 NaBH_4 (298mg, 7.89mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌额外2h。通过TLC监测反应的进程。在完成后, 将反应混合物用水(20mL)淬灭并将所得残余物通过硅藻土垫过滤并用DCM(25mL x 2)洗涤。将合并的有机相用水(15)洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以产生粗化合物, 将粗物质用10%乙酸乙酯: 己烷(10mL x 2)和二乙醚(10mL x 2)研磨以得到呈灰白色固体的5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)噻唑-4-甲酸甲酯(0.205g, 29.84%)。LCMS(ES): m/z : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ 的计算值: 435.16; 实测值: 436.1(M+H)。

[0679] 步骤3: (2-(2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0680] 向5-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-{2-氟-4-[(吡咯烷-1-基)甲基]苯基}-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯(0.205g, 0.471mmol)在甲苯(2mL, 16.9mmol)中的搅拌溶液中添加1-[2-(三氟甲基)苄基]胺(0.066mL, 0.471mmol)并冷却至 0°C 。向其中添加在甲苯中的1M三甲基铝(0.136mL, 1.41mmol)。将所得反应混合物加热至 100°C , 持续16h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后, 将反应混合物用冷水(25mL)淬灭并萃取到EtOAc(25mL x 3)中。将合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到粗品。将粗品通过使用3%甲醇: 二氯甲烷作为洗

脱液的Combi快速色谱法纯化以得到呈灰白色固体的(2-(2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨基甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.4g, 77%)。LCMS (ES): m/z : C₂₈H₃₀F₄N₄O₃S的计算值: 578.20; 实测值: 579.0 (M+H)。

[0681] 步骤4: 5-氨基-2-(2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的制备

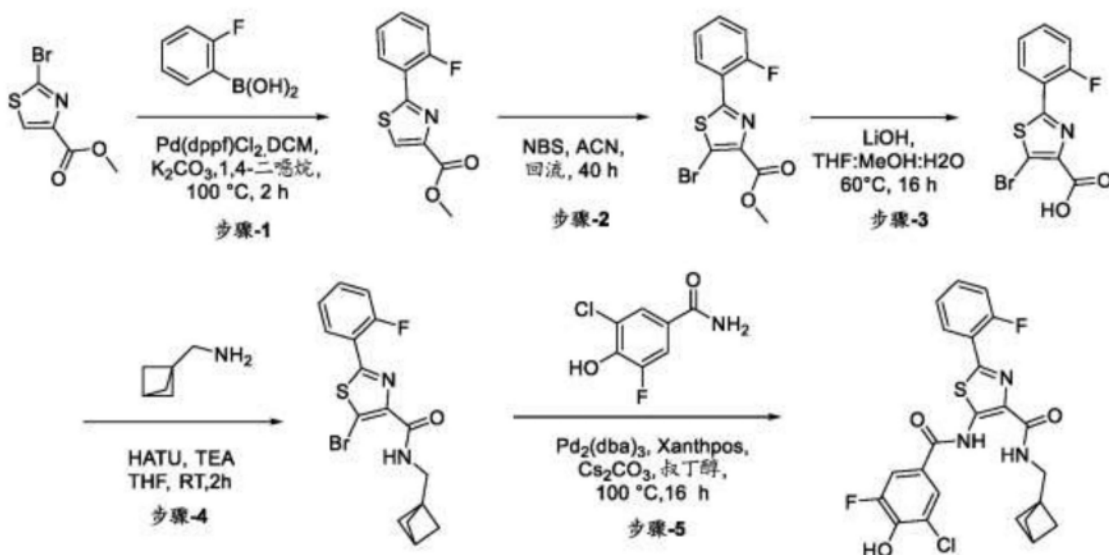
[0682] 在0℃下, 向N-(2-{2-氟-4-[(吡咯烷-1-基)甲基]苯基}-4-({[2-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基甲酰基)-1,3-噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.4g, 0.691mmol)在甲醇(4mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(0.86mL)并在氩气气氛下在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应的进程。在完成后, 将反应混合物用碳酸氢钠(10mL)碱化并萃取到乙酸乙酯(25mL x 2)。将合并的有机层用水(10mL)、盐水溶液(10mL)洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下蒸发以得到呈浅黄色固体的5-氨基-2-(2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(95mg, 29%)。

[0683] LCMS (ES): m/z : C₂₃H₂₂F₄N₄O₃S的计算值: 478.15; 实测值: 479.0 (M+H)。

[0684] 步骤-5: 5-(3-氯-5-氟-4-羟基苯甲酰氨基)-2-(2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的制备

[0685] 在室温下, 向5-氨基-2-{2-氟-5-[(吡咯烷-1-基)甲基]苯基}-N-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}-1,3-噻唑-4-甲酰胺(0.095g, 0.199mmol)在乙腈(1mL)中的混悬液中添加3-氯-5-氟-4-羟基苯甲酸(41.6mg, 0.218mmol)和三氯化磷(0.017mL, 0.199mmol)并然后在130℃下搅拌2h。通过TLC监测反应的进程。在完成后, 将反应混合物倒入冰冷的水(20mL)中并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机相用水(10mL)、盐水溶液(5mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将粗物质通过制备型HPLC(使用在水中的0.1% TFA:乙腈梯度)纯化。将收集的纯级分冻干以得到5-(3-氯-5-氟-4-羟基苯甲酰氨基)-2-(2-氟-5-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.012g, 9.28%)。LCMS (ES): m/z : C₃₀H₂₄ClF₅N₄O₃S的计算值: 650.12; 实测值: 651.4 (M+H)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.31(s, 1H), 10.87(bs, 1H), 9.27(bs, 1H), 8.45(d, J=6.8Hz, 1H), 7.77(d, J=7.6Hz, 1H), 7.71-7.63(m, 4H), 7.57(d, J=6.8Hz, 2H), 7.52-7.50(m, 1H), 4.82(d, J=6Hz, 2H), 4.30(s, 2H), 3.16(m, 4H), 1.92(m, 4H)。LC-纯度: 99.62%, 在240nm处。

[0686] 实施例106: N-(双环[1.1.1]戊-1-基甲基)-5-(3-氯-5-氟-4-羟基苯甲酰氨基)-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酰胺的合成



[0687]

[0688] 步骤1:2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酸甲酯的制备

[0689] 向2-溴-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯(50g,225mmol)在1,4-二噁烷(750mL)、水(125mL)中的搅拌溶液中添加(2-氟苯基)硼酸(47.25g,337.5mmol)和碳酸钾(93.5g,67.5mmol)。将反应混合物用氮气吹扫15分钟并且然后在室温下添加Pd(dppf)Cl₂·DCM络合物(9.2g,0.05当量,2.25mmol)。将所得反应混合物加热至100℃,持续2h。通过TLC监测反应的进程。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,将硅藻土垫用EtOAc(2L)洗涤,将滤液用水(2x 1000mL)、盐水溶液(500mL)洗涤并经Na₂SO₄干燥,浓缩并干燥以得到粗品。将粗物质通过使用5%EtOAc:己烷作为洗脱液的柱色谱法纯化以得到呈白色固体的2-(2-氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯(41g,77%产率)。LCMS(ES):m/z:C₅H₅BrN₂O₂S的计算值:237.03;实测值:237.9(M+H)。

[0690] 步骤2:5-溴-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酸甲酯的制备

[0691] 在室温下,向2-(2-氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯(20g,84.3mmol)在乙腈中的搅拌溶液中添加NBS(45g,253mmol)。将所得反应混合物回流24h并且然后添加另一部分NBS(30g),并且在回流温度下继续搅拌额外24h。通过TLC监测反应的进程。在反应完成后,将反应混合物倒入冰冷的水(2L)中,将沉淀的固体过滤并用水(1L)洗涤,干燥以得到呈白色松散固体的5-溴-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酸甲酯(20g,75%产率)。LCMS(ES):m/z:C₁₁H₇BrFN₂O₂S的计算值:314.94;实测值:316.0(M+H)。

[0692] 步骤3:5-溴-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酸的制备

[0693] 在室温下,向5-溴-2-(2-氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯(16g,50.6mmol)在四氢呋喃(200mL)、甲醇(75mL)和水(30mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O(3.64g,152mmol)。将所得反应混合物在60℃下搅拌16小时。通过TLC和LCMS监测反应的进程。将反应混合物倒入冷水中并通过稀HCl溶液酸化至pH~2。将沉淀的固体过滤并用水(1L)洗涤,干燥以得到呈白色固体的5-溴-2-(2-氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酸(14g,96%)。LCMS(ES):m/z:C₁₀H₅BrFN₂O₂S的计算值:300.92;实测值:301.9(M+H)。

[0694] 步骤4:N-(双环[1.1.1]戊-1-基甲基)-5-溴-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酰胺的制备。

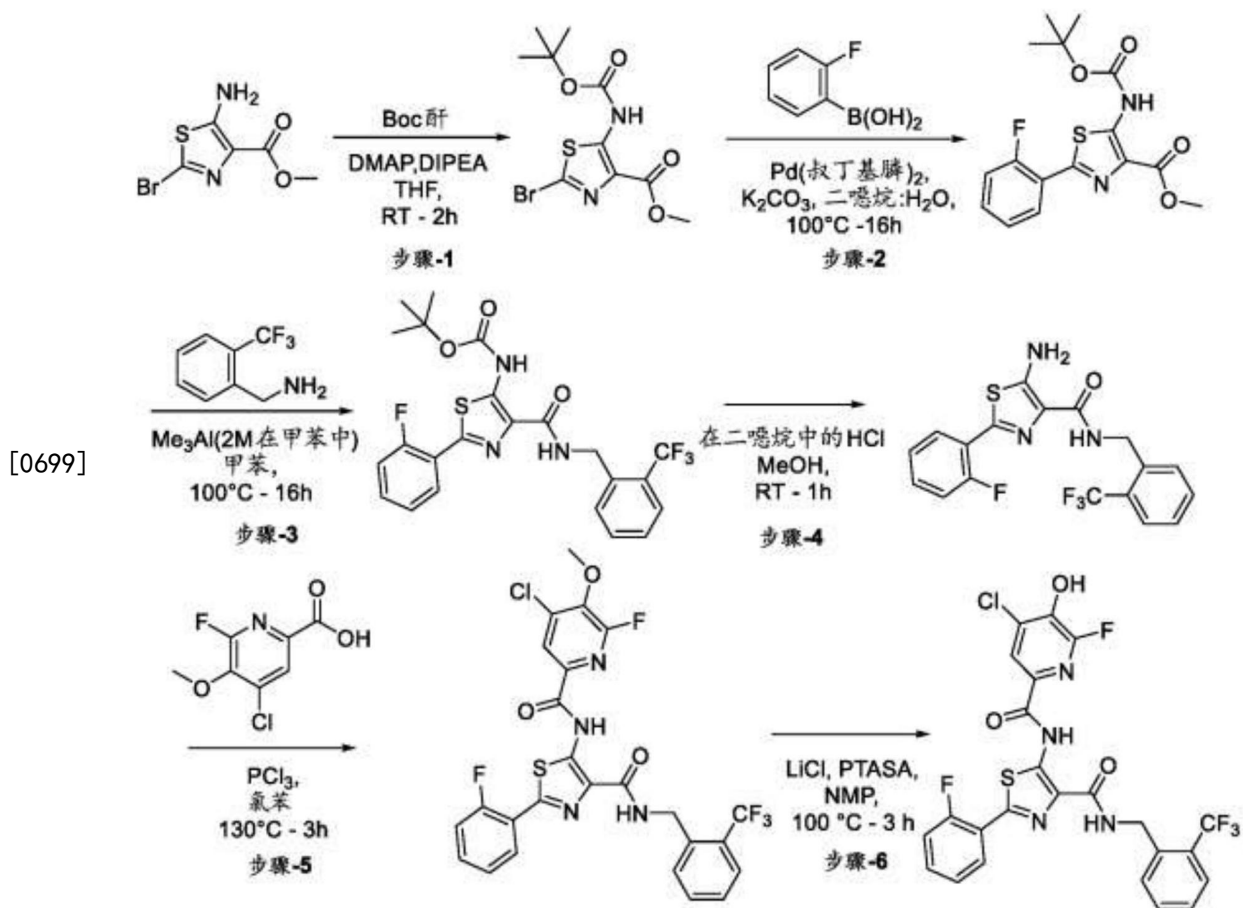
[0695] 在室温下,向5-溴-2-(2-氟苯基)-1,3-噻唑-4-甲酸(0.2g,0.66mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的搅拌溶液中添加双环[1.1.1]戊-1-基甲胺(0.064g,0.66mmol)、HATU

(0.3g, 0.794mmol) 和三乙基胺 (0.37mL, 2.65mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2小时。通过TLC和LCMS监测反应的进程。将反应混合物倒入冰冷的水 (10mL) 中并用乙酸乙酯 (2x 20mL) 萃取, 将合并的有机层用水、盐水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并干燥以得到粗品。将粗物质通过使用在己烷中的5%乙酸乙酯作为洗脱液的快速柱色谱法纯化以得到呈白色固体的N-(双环[1.1.1]戊-1-基甲基)-5-溴-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酰胺 (0.075g, 30%)。LCMS (ES): m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrFN}_2\text{O}_2$ 的计算值: 380.00; 实测值: 380.9 (M+H)。

[0696] 步骤-5: N-(双环[1.1.1]戊-1-基甲基)-5-(3-氯-5-氟-4-羟基苯甲酰氨基)-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酰胺的制备

[0697] 向N-(双环[1.1.1]戊-1-基甲基)-5-溴-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酰胺 (0.07g, 0.184mmol) 和3-氯-5-氟-4-羟基苯甲酰胺 (0.052g, 0.275mmol) 在叔丁醇 (2mL) 中的搅拌溶液中添加碳酸铯 (0.18g, 0.55mmol)。然后在氮气下, 将反应混合物脱气10min。然后在室温下接着添加Xanthphos (11mg, 0.018mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15mg, 0.018mmol), 将反应混合物加热至100°C, 持续16小时。通过LCMS和TLC监测反应的进程。将反应混合物倒入水 (100mL) 中并用乙酸乙酯 (3x 100mL) 萃取, 将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以得到粗产物。将粗固体用二乙醚 (10mL) 搅拌30min, 并且然后过滤固体。将固体用甲醇进一步研磨, 过滤并干燥以得到N-(双环[1.1.1]戊-1-基甲基)-5-(3-氯-5-氟-4-羟基苯甲酰氨基)-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酰胺 (0.012g, 12%)。LCMS (ES): m/z : $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 的计算值: 489.07; 实测值: 490.2 (M+H); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.53 (s, 1H), 11.65 (bs, 1H), 8.79 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.58-7.39 (m, 3H), 3.43 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 1.69 (s, 6H); LC-纯度: 99.84%, 在240nm处。

[0698] 实施例107: 5-(4-氯-6-氟-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的合成



[0700] 步骤-1: 2-溴-5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯的制备

[0701] 在环境温度下, 向 5-氨基-2-溴噻唑-4-甲酸甲酯 (1g, 4.22mmol) 在四氢呋喃 (20mL, 246mmol) 中的搅拌溶液中添加二碳酸二叔丁酯 (1.45mL, 6.33mmol)、DIPEA (2.2mL, 12.7mmol) 和 DMAP (0.520g, 4.22mmol) 并且然后在相同温度下搅拌额外 2h。将反应混合物倒入水 (40mL) 中并用乙酸乙酯 (50mL x 3) 萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到粗品。将粗物质通过使用在己烷中的 30% 乙酸乙酯作为洗脱液的快速柱色谱法纯化以得到呈白色固体的 2-溴-5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯 (0.9g, 63%)。LCMS (ES) : m/z : $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ 的计算值: 335.98; 实测值: 337.0。

[0702] 步骤-2: 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酸甲酯的制备

[0703] 向 2-溴-5-((叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯 (0.460g, 1.36mmol) 和 (2-氟苯基) 硼酸 (0.382g, 2.73mmol) 在 1,4-二噁烷: 水 8:2 (6mL) 中的搅拌溶液中添加碳酸钾 (0.566g, 4.09mmol) 并用氮气脱气 10min, 然后添加双(三叔丁基膦)钯 (0.0697g, 0.136mmol) 并在 100°C 下搅拌 16h。通过 TLC/LCMS 监测反应的进程。在反应完成后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 将滤液用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用水 (25x 2mL)、盐水溶液洗涤并经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到粗品。将粗产物通过使用在己烷中的 20% 乙酸乙酯作为洗脱液的快速柱色谱法纯化以得到呈棕色固体的 5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酸甲酯 (0.350g, 73%)。LCMS (ES) : m/z : $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ 的计算值: 352.09; 实测值: 353.1。

[0704] 步骤-3: (2-(2-氟苯基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸

叔丁酯的制备

[0705] 在0℃下,向5-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-(2-氟苯基)噻唑-4-甲酸甲酯(0.3g, 0.851mmol)在甲苯(5mL)中的搅拌溶液中添加1-[2-(三氟甲基)苄基]甲胺(0.119mL, 0.851mmol)和在甲苯中的2M三甲基铝(0.245mL, 2.55mmol)。将所得反应混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至环境温度并用冰冷的水(25mL)淬灭,并用乙酸乙酯(25x 2mL)萃取。将合并的有机相用盐水溶液(15mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下蒸发以获得粗品。将粗物质通过使用30% EtOAc:己烷作为洗脱液的快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的(2-(2-氟苯基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g, 71%)。LCMS (ES): m/z: C₂₃H₂₁F₄N₃O₃S的计算值: 495.12; 实测值: 496.1。

[0706] 步骤-4: 5-氨基-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的制备

[0707] 在0℃下,向(2-(2-氟苯基)-4-((2-(三氟甲基)苄基)氨甲酰基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.250g, 0.505mmol)在甲醇(1mL)中的混悬液中添加在二噁烷中的4M HCl(5mL, 144mmol)并且然后在室温下搅拌1h。将反应混合物倒入水(20mL)中并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机相用水(10mL)、盐水(5mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩以得到呈白色固体的5-氨基-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.170mg, 85%)。LCMS (ES): m/z: C₁₈H₁₃F₄N₃O₃S的计算值: 395.07; 实测值: 396.1。

[0708] 步骤-5: 5-(4-氯-6-氟-5-甲氧基吡啶甲酰氨基)-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的制备

[0709] 向5-氨基-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.1g, 0.25mmol)在氯苯(0.5mL)中的混悬液中添加4-氯-6-氟-5-甲氧基吡啶-2-甲酸(0.065g, 0.30mmol)和三氯化磷(0.03mL, 0.25mmol)。将所得反应混合物加热至120℃,持续3h。通过LCMS监测反应的进程。将反应混合物冷却至环境温度并将反应混合物用冰冷的水(10mL)淬灭,通过过滤收集固体以得到粗残余物,将其通过使用在己烷中的30%乙酸乙酯作为洗脱液的快速柱色谱法纯化以得到呈灰白色固体的5-(4-氯-6-氟-5-甲氧基吡啶甲酰氨基)-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(0.08g, 54%)。LCMS (ES): m/z: C₂₅H₁₆ClF₅N₄O₃S的计算值: 582.06; 实测值: 583.1 (M+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.78 (s, 1H), 9.37 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.48-8.45 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 3H), 4.76 (d, J=5.6Hz, 2H), 19F NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ -50.05 (m, 3F), -77.37 (1F), -112.88 (1F)。LC纯度: 99.1%, 在254nm处。

[0710] 步骤-6: 5-(4-氯-6-氟-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺的制备

[0711] 向4-氯-6-氟-N-[2-(2-氟苯基)-4-({[2-(三氟甲基)苄基]甲基}氨甲酰基)-1,3-噻唑-5-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺(80mg, 0.137mmol)在NMP(1mL)中的搅拌溶液中添加氯化锂(17.5mg, 0.412mmol)和p-TSA(78.3mg, 0.412mmol)。将反应混合物在100℃下加热3h。在完成后,将反应混合物用水(5mL)淬灭,通过过滤收集固体以得到粗品。将其通过使用0-10% MeOH/DCM作为洗脱液的快速色谱法纯化以得到5-(4-氯-6-氟-5-羟基吡啶甲酰氨基)-2-(2-氟苯基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)噻唑-4-甲酰胺(30mg, 38%)。LCMS (ES): m/z: C₂₄H₁₄ClF₅N₄O₃S的计算值: 568.04; 实测值: 569.2 (M+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ

12.68 (s, 1H), 9.39 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 8.50-8.46 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.58-7.38 (m, 5H), 4.78 (d, $J=6.4$ Hz, 2H). ^{19}F NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -59.10 (3F, $-\text{CF}_3$), -81.55 (1F, $-\text{ArF}$), -112.92 (1F, $-\text{ArF}$). LC纯度: 99.5%, 在240nm处。

[0712] 实施例A: 用于评估HSD17 β 13活性以及鉴定抑制剂的雌酮检测测定

[0713] 液相色谱法/质谱测定法 (LC/MS) 雌酮检测测定监测通过HSD17B13进行的雌二醇向雌酮的转化。以含有以下项的80 μ l反应体积在96孔板形式 (Eppendorf深孔板96/500) 中进行这个测定: 4 μ M雌二醇 (E2; Cayman; #10006315)、6mM NAD^+ (Sigma; #N0623) 和30nM HSD17B13酶 (自制; 大肠杆菌表达的His标签化纯化可溶性蛋白质), 处于含有1M磷酸钾缓冲剂 (pH 7.4) 以及0.5%媒介物 (DMSO) 的反应中。在26.5 $^{\circ}\text{C}$ 下将反应温育2小时, 并且使用LCMS级试剂, 通过针对E2与E1两者的基于LC-MS/MS的分析物检测来定量雌二醇 (E2) 向雌酮 (E1) 的转化。

[0714] 通过添加两体积的含有用作内部标准物的氘化 (D4) -E1 (Clear Synth; #CS-T-54273; 500ng/mL最终浓度) 的乙腈 (MeCN; LCMS级; CAS#75/05/8) 来终止反应。将样品施加于预先准备好的Bond Elut-C18萃取小柱 (3mL; Agilent; #12102028), 洗涤并洗脱于MeCN中。将洗脱物在氮气下干燥, 并且再悬浮于60%甲醇 (LCMS级甲醇; CAS#67/56/1) 中, 随后提交进行分析。包括E2和E1的水溶液线性以用于定量。

[0715] 在XBridge BEH C18柱 (Waters; #186003033) 上进行样品的分析, 使用在MeCN中的0.1%二乙胺 (流动相A; DEA CAS#109-89-7) 和在milli-Q水中的0.1%二乙胺 (流动相B), 采用允许25% B的3min梯度。使用MRM分析, 以负性模式检测分析物, 其中E2具有1.85min的RT, 并且E1具有2min的RT。使用在不存在 NAD^+ 下的酶活性来评估转化的特异性。将在测试样品存在下的酶活性表示为未抑制的酶活性的百分比, 并且相对于抑制剂浓度绘图。使用四参数逻辑模型和GraphPad Prism软件 (GraphPad Software, La Jolla, CA) 进行非线性回归。所有评价都以一式两份评估进行并在萃取过程期间汇合, 并且随后一式两份进样以用于LC-MS/MS分析。

[0716] 实施例B: 经由检测雌酮产物用于评估HSD17B14活性以及鉴定抑制剂的雌酮检测测定

[0717] 液相色谱法/质谱测定法 (LC/MS) 雌酮检测测定监测通过HSD17B14进行的雌二醇向雌酮的转化。以含有以下项的80 μ l反应体积在96孔板 (Eppendorf深孔) 中进行这个测定: 8 μ M雌二醇 (E2; Cayman); 4mM NAD^+ (Sigma); 120nM HSD17B14酶 (自制大肠杆菌表达的His标签化纯化可溶性蛋白质); 1M磷酸钾缓冲剂 (pH 7.4) 以及1.2%媒介物 (DMSO)。在37 $^{\circ}\text{C}$ 下将反应温育2小时。使用LCMS级试剂, 通过针对E1的基于LC-MS/MS的分析物检测来定量雌二醇 (E2) 向雌酮 (E1) 的转化。

[0718] 通过添加两体积的含有用作内部标准物的氘化 (D4) -E1 (Clear Synth; 500ng/mL最终浓度) 的乙腈 (MeCN; LCMS级) 来终止反应。将样品施加于预先准备好的Bond Elut-C18萃取小柱 (3mL; Agilent) 中。将小柱用1.5mL水洗涤, 然后用1.5mL 5%甲醇水溶液洗涤, 并在真空下干燥5分钟。然后将它们用4.5mL MeCN洗脱。将洗脱物在氮气下干燥, 并且再悬浮于200 μ L的60%甲醇 (LCMS级) 中, 随后提交进行分析。包括在4% DMSO中的E2和E1的标准曲线以用于定量。

[0719] 在使用在MeCN中的0.1%二乙胺(流动相A)和在milli-Q水中的0.1%二乙胺(流动相B)的XBridge BEH C18柱(Waters)上进行样品的分析,以0-25% B的梯度进行3min。使用MRM分析,以负性模式检测分析物,其中E2具有1.89min的RT,并且E1具有2.07min的RT。使用在不存在NAD⁺下的酶活性来评估转化的特异性。将在测试样品存在下的酶活性表示为仅在1.2% DMSO媒介物存在下的未抑制的酶的百分比,并且相对于抑制剂浓度绘图。使用四参数逻辑模型和GraphPad Prism软件进行非线性回归。所有评价都以一式两份评估进行,将其在萃取过程期间汇合,并且随后一式两份进样以用于LC-MS/MS分析。

[0720] 实施例C:经由检测还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)产物评估HSD17B2活性并鉴定抑制剂

[0721] 基于荧光的检测测定监测辅因子NAD⁺向NADH的转化,这与通过HSD17B2进行的雌二醇向雌酮的转化同时发生。这些测定在384孔板(Greiner V型PP微孔板)中进行。20 μ l反应体积含有:0.7 μ M雌二醇(E2);6mM NAD⁺(Sigma);250nM HSD17B2酶(Origene;目录号TP303293);0.25M磷酸钾缓冲剂(pH 7.4)、0.75%媒介物(DMSO)。在37°C下将反应温育2小时,并且通过在-80°C下冷冻反应板来停止反应。立即冷冻零时间样品。

[0722] 根据制造商的说明书,使用NAD-Glo试剂盒(Promega;目录号G9062)来定量NAD⁺向NADH的转化。将15 μ L体积的酶反应混合物添加至15 μ L重构的Glo试剂中,并在室温下将板温育30分钟。在Tecan Spark Reader®上来定量发光。将NADH(0.1-50 μ L)在磷酸钾缓冲剂(pH 7.4/1%DMSO)中的标准曲线在每个板上运行。

[0723] 使用在不存在E2下的酶活性来评估转化的特异性。将在测试样品存在下的酶活性表示为仅在1% DMSO媒介物存在下的未抑制的酶的百分比,并且相对于抑制剂浓度绘图。使用四参数逻辑模型和GraphPad Prism软件进行非线性回归。所有评价都以一式两份评估进行。

[0724] 来自实施例A、B和C的数据显示于下表2和3中:

[0725] 表2

[0726]

实施例	在雌二醇的情况下的IC ₅₀	实施例	在雌二醇的情况下的IC ₅₀
1	A	29	B
2	B	30	B
3	A	31	D
4	B	32	A
5	B	33	B
6	B	34	C
7	D	35	B
8	B	36	D
9	A	37	E
10	D	38	A
11	A	39	B
12	B	40	A
13	B	41	B
14	A	42	B
15	B	43	B
16	A	44	C
17	B	46	B
18	B	48	B
19	B	49	B
20	B	50	B
21	B	51	B
22	B	52	B
23	A	53	C

实施例	在雌二醇的情况下的IC ₅₀	实施例	在雌二醇的情况下的IC ₅₀
24	B	54	D
25	B	55	B
26	B	56	C
27	B	57	A
28	D	58	A

[0727] 在雌二醇的情况下的IC₅₀

[0728] A小于或等于0.1μM;

[0729] B大于0.1μM并且小于或等于0.5μM;

[0730] C大于0.5μM并且小于或等于1.0μM;

[0731] D大于1.0μM并且小于或等于10μM;

[0732] E大于10μM。

[0733] 表3

[0734]

实施 例	HSD17B13抑制_雌二醇底物_ LCMS: Ki	HSD17B2倍数 选择性	HSD17B14倍数 选择性
59	A		> 331
60	A		> 980
61	A	64	> 397
62	A	204	
63	A	192	
64	A	115	> 855
65	A	225	
66	B	36	
67	A	513	
68	B	48	
70	A	107	
71	A		
72	C		
73	A	175	> 646
74	A		
75	A		
76	A		
77	A		
78	B	10	> 180
79	C		
80	C		
81	C		
82	C		
83	A		
84	A		
85	C		
86	C		
87	C		
88	A	53	
89	A		688
90	A	107	> 797
91	B	24	76
92	B	44	> 215
94	A	1270	>1250
95	A	2150	>1640

[0735]

实施 例	HSD17B13抑制_雌二醇底物_ LCMS: Ki	HSD17B2倍数 选择性	HSD17B14倍数 选择性
96	A	985	>2000
97	A		772
98	A		928
99	A		253
100	A		>843
101	A		>142
102	A		>1230
103	A		>1850
104	A	444	357
105	B		
106	A		
107	A		

- [0736] HSD17B13抑制_雌二醇底物_LCMS:Ki
- [0737] A小于或等于50nM;
- [0738] B大于50nM并且小于或等于100nM;
- [0739] C大于100nM并且小于或等于500nM。