



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103384661 B

(45)授权公告日 2016.08.10

(21)申请号 201280005921.6

J.Q.谭 C.齐 Y.王 R.贝雷西斯

(22)申请日 2012.01.19

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

(30)优先权数据

61/434543 2011.01.20 US

代理人 温宏艳 万雪松

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.07.19

(51)Int.Cl.

C07D 209/08(2006.01)

C07D 209/10(2006.01)

C07D 231/56(2006.01)

A61K 31/404(2006.01)

A61K 31/416(2006.01)

A61P 3/00(2006.01)

A61P 9/04(2006.01)

A61P 9/06(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2012/070597 2012.01.19

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/097744 EN 2012.07.26

(73)专利权人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 A.克雷斯波 P.蓝 R.马尔

A.奥加瓦 H.沈 P.J.辛克莱尔

Z.孙 E.K.V.班特 Z.吴 K.刘

R.J.德维塔 D-M.沈 M.书

审查员 费嘉

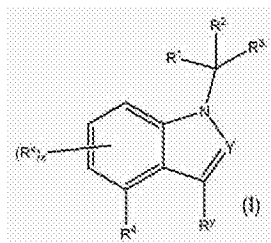
权利要求书3页 说明书132页

(54)发明名称

盐皮质激素受体拮抗剂

(57)摘要

公开的是式(I)的化合物:



以及其药学上可接受的

盐,其用于治疗醛甾酮介导的疾病。还公开了制备式(I)的化合物的方法、它们用于治疗 and 预防上述疾病的用途和用于制备用于该目的的药物用途、以及包含式(I)的化合物的药物组合物。

1. 化合物, 其选自

IUPAC名称
(4-氯苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯
2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸甲酯
N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-羟基-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-羟基-2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基-磺酰脲
1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3,3-二甲基-磺酰脲
N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-甲氧基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基-磺酰脲
N-{1-[3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
N-(6-氟-1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基-磺酰脲
3-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1,1-二甲基-磺酰脲
N-(3-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-7-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-氰基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氰基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(E)-4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈
(E)-4-(4-氨基-6-氟-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈
(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)-N-(甲磺酰基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-氰基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-氰基-3-苯基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
5-(1-(4-氯苯基)-1-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-氰基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
4-(4-氯苯基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)己酸甲酯
(E)-4-(4-氯苯基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)己-2-烯酸甲酯;
N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-氧代庚-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1的化合物, 其是

N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-氰基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

N-{1-[3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺;

1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基-磺酰脲;

N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

N-(1-(2-羟基-2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

N-(1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

N-(1-(1-氰基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

N-(1-(1-氰基-3-苯基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

或其药学上可接受的盐。

3. 权利要求2的化合物, 其是:

N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-氰基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

N-{1-[3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺;

1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基-磺酰脲;

或其药学上可接受的盐。

4. 药物组合物, 其包含权利要求1的化合物和药学上可接受的载体。

5. 权利要求4的药物组合物, 除了权利要求1的化合物之外, 其还包含一或多种药学活性剂。

6. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途, 该药物用于在需要其的人类患者中治疗醛缩酶介导的病症。

7. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途, 该药物用于在需要其的人类患者中治疗心血管疾病、心力衰竭、高血压、原发性醛缩酶过多症或相关病症。

8. 权利要求7的用途, 其中所述心血管疾病是动脉粥样硬化。

9. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途, 该药物用于在需要这种治疗的哺乳动物中治疗代谢综合征。

10. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途, 该药物用于在需要的人类患者中治疗选自下列的生理性或病理性疾病的方法: 康恩氏综合征、原发性和继发性醛缩酶过多症、钠潴留增加、镁和钾排泄增加、水潴留增加、高血压、心律失常、心肌纤维化、心肌梗塞、巴特氏综合征和与过量的儿茶酚胺水平相关的病症。

11. 权利要求10的用途, 其中所述高血压是单纯的收缩期高血压或收缩期和舒张期高血压。

12. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐用于制备药物的用途, 该药物用于在需要这种治疗的人类患者中治疗肾衰竭。

13. 权利要求1的化合物用于制备药物的用途, 该药物用于治疗或预防一或多种选自下列的病症: 心血管疾病、心力衰竭、高血压、原发性醛甾酮过多症、代谢综合症、肾衰竭、康恩氏综合征、原发性和继发性醛甾酮过多症、钠潴留增加、水潴留增加、高血压、心律失常、心肌纤维化、心肌梗塞、巴特氏综合征和与过量的儿茶酚胺水平相关的病症。

14. 权利要求13的用途, 其中所述高血压是单纯的收缩期高血压或收缩期和舒张期高血压。

15. 权利要求13的用途, 其中所述病症是动脉粥样硬化。

16. 权利要求13的用途, 其中所述病症是镁和钾排泄增加。

盐皮质激素受体拮抗剂

[0001] 发明背景

[0002] 盐皮质激素受体(MR)是醛甾酮活化的核激素受体,其调节许多涉及电解质内稳态和心血管疾病的基因的表达。循环醛甾酮的增加,通过其对尿钠排泄的影响而提高血压,同时潜在地对脑、心脏和血管系统造成影响。另外,醛甾酮过多症与许多导致肾和心血管疾病的病理生理学过程有关。尽管醛甾酮过多症通常由产生醛甾酮的腺瘤所引起,但顽固性高血压的患者经常遭受醛甾酮水平的提高,这通常称为“醛甾酮逃逸(Aldosterone Breakthrough)”,这是由于血清钾提高或残留的AT1R活性所致。醛甾酮过多症和醛甾酮逃逸典型地导致MR活性提高,且已经证明,MR拮抗剂可有效作为抗高血压剂,并且还有效用于治疗心力衰竭和原发性醛甾酮过多症。

[0003] 另外,在内脏组织中,例如肾和肠中,MR在对醛甾酮响应过程中调节钠潴留、钾排泄和水平衡。MR在脑中的表达也似乎在控制神经元兴奋性、下丘脑-垂体-肾上腺轴的负反馈调控和行为表现的认知方面中发挥作用。(Castren等人, J. of Neuroendocrinology, 3, 461-66(1993))。

[0004] 依普利酮和螺内酯是两种MR拮抗剂,已经证明它们可有效治疗心血管疾病,特别是高血压症和心力衰竭(RALES Investigators(1999).The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure, N. Engl. J. Med., 1999, 341(10):709-717; Pitt B等人,EPHESUS investigator(2003)Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction, N. Engl. J. Med., 348(14):1309-1321; Funder JW.,(2010)Eplerenone in chronic renal disease: the EVALUATE trial, Hypertens. Res., 33(6):539-40)。此外,许多研究表明,用螺内酯或依普利酮治疗轻微-中度、肥胖、收缩期、PHA和顽固性高血压的患者,可显著地降低收缩压(Calhoun DA等人,(2008)Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension, J. Am. Soc. Hypertens., 2008 Nov-Dec;2(6):462-8; Huang BS等人,(2010) Central neuronal activation and pressor responses induced by circulating ANG II: role of the brain aldosterone-"ouabain" pathway, Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.,(2):H422-30; The RALES Investigators.(1996) Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure, (The Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]), Am. J. Cardiol., 1996;78:902-907; Pitt B等人, EPHESUS Investigators, Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS), Circulation, 2008 Oct 14;118(16):1643-50; Bombardier AS等人,(2009), Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with

hypertensive target organ damage, Clin. Nephrol., 72(6):449-56; Williams JS, Hypertension: spironolactone and resistant hypertension, Nat. Rev. Endocrinol., 2010 May;6(5):248-50; Nishizaka MK等人, The role of aldosterone antagonists in the management of resistant hypertension. Curr Hypertens Rep. 2005 Oct;7(5):343-7. Review; Gaddam K等人, (2010) Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study, Hypertension, 55(5):1137-42; Zannad F等人, (2010) Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF), Eur. J. Heart Fail., 12(6):617-22)。

[0005] 临床前模型的证据也说明, MR拮抗剂可有效治疗代谢性综合症和动脉粥样硬化 (Takai, S.等人, (2005) Eplerenone inhibits atherosclerosis in nonhuman primates. Hypertension. 46(5):1135-9; Tirosh, A.等人, GK. (2010) Mineralocorticoid receptor antagonists and the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep. 2010 Aug;12(4):252-7)。

[0006] 此外, 公开的PCT申请WO 2002/17895公开了醛甾酮拮抗剂, 其用于治疗患有一或多种认知功能障碍的患者, 包括但不限于: 精神病、认知障碍(例如, 记忆紊乱)、心境障碍(例如, 抑郁症和双相性精神障碍)、焦虑症和人格障碍。

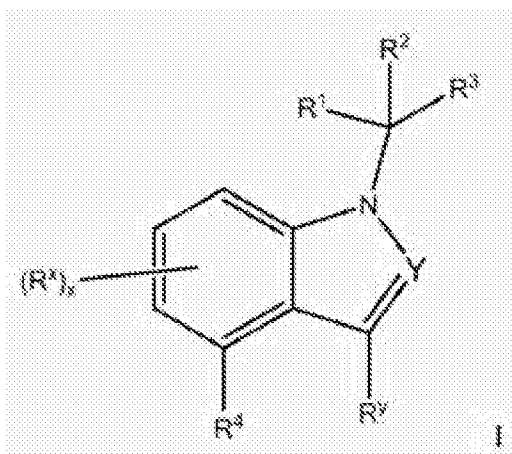
[0007] 醛甾酮水平提高或过度刺激盐皮质激素受体与若干生理失调或病理性的疾病状态有关, 这包括康恩氏综合征、原发性和继发性醛甾酮过多症、钠潴留增加、镁和钾排泄增加(多尿)、水潴留增加、高血压(单纯的收缩期高血压以及收缩期和舒张期高血压)、心律失常、心肌纤维化、心肌梗塞、巴特氏综合征和与过量的儿茶酚胺水平相关的病症。(Hadley, M.E., ENDOCRINOLOGY, 2nd Ed., pp. 366-81, (1988); 和Brilla等人, Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 25(5), pp. 563-75(1993)。起到MR拮抗剂作用的化合物和/或药物组合物对于任何上述病症应该具有治疗价值。

[0008] 尽管在治疗高血压和心力衰竭方面的治疗进展很显著, 但护理的现行标准只是最适度以下的, 并且对于其它治疗/药理干预还存在明显未满足的医学需要。本发明通过提供用于治疗或预防高血压、心力衰竭、其它心血管病症及其它醛甾酮病症的化合物、组合物和方法而解决了那些需要。

[0009] 本发明概述

[0010] 本发明涉及具有盐皮质激素受体(MR)拮抗活性的化合物, 其是治疗和预防疾病的有价值的药学活性化合物, 例如, 用于治疗醛甾酮介导的病症, 包括心血管疾病。本发明涉及式I的化合物:

[0011]

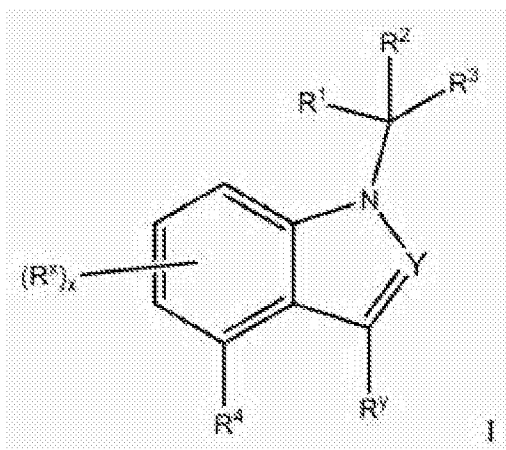


[0012] 或其药学上可接受的盐。本发明还涉及治疗和预防上述疾病的方法和制备式I的化合物的方法和包含式I的化合物的药物制剂。

[0013] 本发明的详细说明

[0014] 本发明涉及式I的化合物：

[0015]



[0016] 或其药学上可接受的盐，其中

[0017] Y是N或CR^y；

[0018] 每个R^y独立地是H或C₁-C₆烷基，所述烷基任选被卤素或OH取代；

[0019] 每个R^x独立地是H、卤素、OR、C₁-C₆烷基、(CR₂)₀₋₁CN、C(O)OR¹¹、C₃-C₁₀环烷基、NR⁶COR、NR⁶SO₂R⁸或NH₂，所述烷基和环烷基任选被1至3个选自卤素、OR和C₁-C₆烷基的取代基取代；

[0020] 每个R独立地是H、CF₃、C₁-C₆烷基或芳基，所述烷基和芳基任选被1至3个选自卤素、芳基和C₁-C₆烷基的取代基取代；

[0021] R¹是：

[0022] 1) 5元杂芳基或杂环基，所述杂芳基或杂环基任选被一个至三个R⁵取代，

[0023] 2) C₁-C₆烷基，所述烷基任选被一个至三个C₁-C₆烷基、OR、NR₂、CF₃、SR、OS(O)₂R⁸、CN或卤素取代基取代，

[0024] 3) -(CR^a₂)_nC(O)OR¹¹，

[0025] 4) -(CR^a₂)_nC(O)NRR⁷，

[0026] 5) -CN；

[0027] 6) $(\text{CR}^{\text{a}_2})_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$,

[0028] 7) $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基- R^5 ,或

[0029] 8) $-(\text{CR}^{\text{a}_2})_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$;

[0030] R^2 是:

[0031] 1) H,

[0032] 2) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,

[0033] 3) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_m\text{-C}_3\text{-C}_6$ 环烷基,

[0034] 4) $-(\text{CR}^{\text{a}_2})_m\text{-C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,

[0035] 5) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_m\text{-C}_2\text{-C}_6$ 烯基,

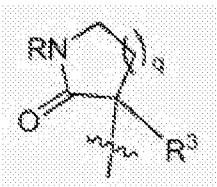
[0036] 6) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_m\text{-C}_2\text{-C}_6$ 炔基,

[0037] 7) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_m\text{-芳基}$,或

[0038] 8) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_m\text{-杂芳基}$;

[0039] 其中所述烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基和杂芳基任选被一个至三个选自 R^{12} 的基团取代;

[0040] 任选, R^1 和 R^2 可以连接形成下面所列出的环:

[0041]  ,其中整数q是1或2;

[0042] R^3 是芳基,其中所述芳基任选被一个至三个 R^9 取代;

[0043] R^4 是

[0044] 1) H,

[0045] 2) $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$,

[0046] 3) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,

[0047] 4) $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基,

[0048] 5) $-\text{N}(\text{O})_2$,

[0049] 6) $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-CN}$,

[0050] 7) 卤素,

[0051] 8) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,

[0052] 9) $-\text{NH}_2$,

[0053] 10) $-\text{OR}$,

[0054] 11) $-(\text{CR}^{\text{a}_2})_t\text{-SO}_2\text{R}^{10}$,

[0055] 12) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,

[0056] 13) $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$,

[0057] 14) $-\text{NR}^6_2$,

[0058] 15) 芳基,

[0059] 16) 杂环基,或

[0060] 17) 杂芳基;

[0061] 其中所述烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基可以任选被一个至三个卤素、OR或

C₁-C₆烷基取代基取代；

[0062] 每个R⁵独立地是H、OR、CN、芳基、杂芳基、C(O)OR¹¹、C(O)NRR⁷、C₁-C₆烷基、CF₃或C₃-C₁₀环烷基，其中所述烷基、环烷基、芳基或杂芳基可以任选被一个至三个卤素、OR或CF₃取代；

[0063] 每个R⁶独立地是H、C₁-C₆烷基、C(O)OR¹¹或S(O)₂R⁸；

[0064] 每个R⁷独立地是

[0065] 1)H，

[0066] 2)C₁-C₆烷基，其任选被1至3个选自卤素、OR、CN、CF₃、芳基和C₃-C₁₀环烷基的取代基取代，其中所述芳基和环烷基任选被芳基取代，

[0067] 3)C₃-C₁₀环烷基，其任选被一个至三个OR、CN、CF₃、芳基或卤素取代基取代，

[0068] 4)-(CR^a₂)_nC(O)OR¹¹，

[0069] 5)-(CR^a₂)_nC(O)R^c，或

[0070] 6)-(CR^a₂)_nC(O)NR₂；

[0071] 每个R⁸独立地是C₁-C₆烷基、C₃-C₁₀环烷基、NRR⁷、芳基或CF₃，所述烷基、芳基和环烷基任选被一个至三个卤素、CN、OR或NH₂取代基取代；

[0072] 每个R⁹独立地是卤素、CN、CF₃、OCF₃、C₁-C₆烷基、OR、NH₂、芳基或杂芳基，其中所述烷基、芳基或杂芳基可以任选被一个至三个卤素、CN、OCF₃、OR、C₁-C₆烷基或NH₂取代基取代；

[0073] 每个R¹⁰独立地是C₁-C₆烷基、芳基或CF₃，所述烷基任选被1-3个卤素取代基取代；

[0074] 每个R¹¹独立地是H、C₁-C₆烷基或芳基；

[0075] 每个R¹²独立地是卤素、CN、CF₃、OCF₃、C(O)OR¹¹、C₁-C₆烷基、OR、NH₂、芳基或杂芳基，其中所述烷基、芳基或杂芳基可以任选被一个至三个卤素、CN、OCF₃、OR、C₁-C₆烷基或NH₂取代基取代；

[0076] 每个R^a独立地是H或C₁-C₆烷基，所述烷基任选被一个至三个卤素取代基取代；

[0077] 每个R^b独立地是H、OR、卤素或C₁-C₆烷基，所述烷基任选被一个至三个卤素取代基取代；

[0078] R^c是C₁-C₆烷基或杂环基，所述烷基和杂环基任选被一个至三个卤素、CN、OCF₃、OR、C₁-C₆烷基或NH₂取代基取代；

[0079] m是0或1；

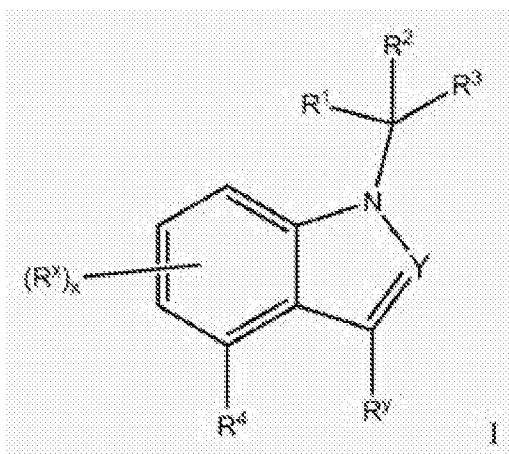
[0080] n是0、1、2、3或4；

[0081] t是0、1、2或3；和

[0082] x是0、1、2或3。

[0083] 在一个实施方案中，本发明涉及式I的化合物：

[0084]



[0085] 或其药学上可接受的盐,其中

[0086] Y是N或CR^y;[0087] 每个R^y独立地是H或C₁-C₆烷基,所述烷基任选被卤素或OH取代;[0088] 每个R^x独立地是H、卤素、OR、C₁-C₆烷基、(CR₂)₀₋₁CN、OR、C(O)OR¹¹、C₃-C₁₀环烷基、NR⁶COR、NR⁶SO₂R⁸或NH₂,所述烷基和环烷基任选被1至3个选自卤素、OR和C₁-C₆烷基的取代基取代;[0089] 每个R独立地是H、CF₃、C₁-C₆烷基或芳基,所述烷基和芳基任选被1至3个选自卤素、芳基和C₁-C₆烷基的取代基取代;[0090] R¹是:[0091] 1)5元杂芳基或杂环基,所述杂芳基或杂环基任选被一个至三个R⁵取代,[0092] 2)C₁-C₆烷基,所述烷基任选被一个至三个OR、CN或卤素取代基取代,[0093] 3)-(CR^a₂)_nC(O)OR¹¹,[0094] 4)-(CR^a₂)_nC(O)NRR⁷,[0095] 5)-(CR^a₂)₁₋₄ C(O)R^c,或

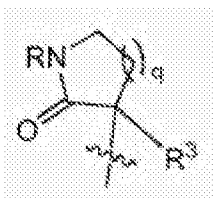
[0096] 6)-CN;

[0097] R²是:

[0098] 1)H,

[0099] 2)C₁-C₆烷基,所述烷基任选被一个至三个OR、CN或卤素取代基取代,[0100] 3)-(CR^b₂)_m-C₃-C₆环烷基,所述环烷基任选被1至3个选自OR、卤素或NH₂的取代基取代,[0101] 4)-(CR^a₂)_m-C(O)OR¹¹,[0102] 5)-(CR^b₂)_m-C₂-C₆烯基,[0103] 6)-(CR^b₂)_m-C₂-C₆炔基,[0104] 7)-(CR^b₂)_m-芳基,或[0105] 8)-(CR^b₂)_m-杂芳基;[0106] 任选,R¹和R²可以连接形成下面所列出的环:

[0107]

, 其中整数 q 是1或2;[0108] R^3 是芳基, 其中所述芳基任选被一个至三个 R^9 取代;[0109] R^4 是

[0110] 1) H,

[0111] 2) $-NR^6S(O)_2R^8$,[0112] 3) C_1-C_6 烷基,[0113] 4) C_3-C_6 环烷基,[0114] 5) $-N(O)_2$,[0115] 6) $-(CH_2)_{0-1}-CN$,

[0116] 7) 卤素,

[0117] 8) $-C(O)OR^{11}$,[0118] 9) $-NH_2$,[0119] 10) $-OR$,[0120] 11) $-(CR^{a_2})_t-SO_2R^{10}$,[0121] 12) $-NR^6C(O)R^{10}$,

[0122] 13) 芳基,

[0123] 14) 杂环基, 或

[0124] 15) 杂芳基;

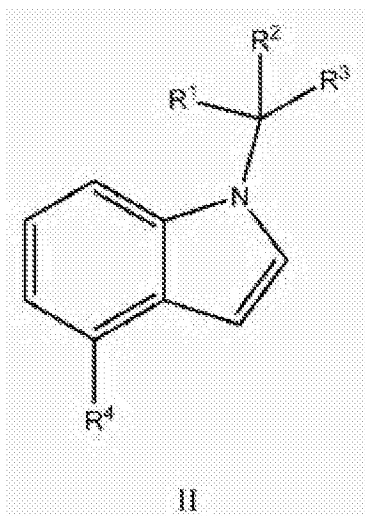
[0125] 其中所述烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基可以任选被一个至三个卤素、OR或 C_1-C_6 烷基取代基取代;[0126] 每个 R^5 独立地是H、芳基、杂芳基、 $C(O)NRR^7$ 、 C_1-C_6 烷基、 CF_3 或 C_3-C_{10} 环烷基, 其中所述烷基、环烷基、芳基或杂芳基可以任选被一个至三个卤素、OR或 CF_3 取代;[0127] 每个 R^6 独立地是H、 C_1-C_6 烷基或 $S(O)_2R^8$;[0128] 每个 R^7 独立地是

[0129] 1) H,

[0130] 2) C_1-C_6 烷基, 其任选被1至3个选自卤素、OR、CN、 CF_3 、芳基和 C_3-C_{10} 环烷基的取代基取代, 其中所述芳基和环烷基任选被芳基取代;[0131] 3) C_3-C_{10} 环烷基, 其任选被一个至三个OR、CN、 CF_3 、芳基或卤素取代基取代,[0132] 4) $-(CR^{a_2})_nC(O)OR^{11}$,[0133] 5) $-(CR^{a_2})_nC(O)R^c$, 或[0134] 6) $-(CR^{a_2})_nC(O)NR_2$;[0135] 每个 R^8 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、芳基或 CF_3 , 所述烷基、芳基和环烷基任选被一个至三个卤素、CN、OR或 NH_2 取代基取代;[0136] 每个 R^9 独立地是卤素、CN、 OCF_3 、 C_1-C_6 烷基、OR、 NH_2 、芳基或杂芳基, 其中所述烷基、芳基或杂芳基可以任选被一个至三个卤素、CN、 OCF_3 、OR、 C_1-C_6 烷基或 NH_2 取代基取代;[0137] 每个 R^{10} 独立地是 C_1-C_6 烷基、芳基或 CF_3 , 所述烷基任选被1-3个卤素取代基取代;

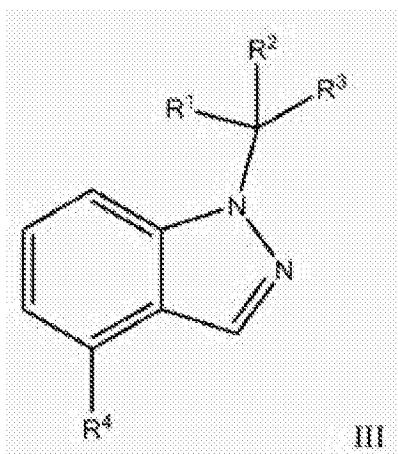
- [0138] 每个 R^{11} 独立地是H、 C_1-C_6 烷基或芳基；
- [0139] 每个 R^a 独立地是H或 C_1-C_6 烷基，所述烷基任选被一个至三个卤素取代基取代；
- [0140] 每个 R^b 独立地是H、卤素或 C_1-C_6 烷基，所述烷基任选被一个至三个卤素取代基取代；
- [0141] R^c 是杂环基；
- [0142] m 是0或1；
- [0143] n 是0、1或2；
- [0144] t 是0或1；和
- [0145] x 是0、1、2或3。
- [0146] 在式I的一个实施方案中， R^y 是H，所有其它变量如先前式I所定义。
- [0147] 在另一个实施方案中，本发明涉及式II所示的式I的化合物：

[0148]



- [0149] 或其药学上可接受的盐，其中：
- [0150] R^2 是：
- [0151] 1) H，
- [0152] 2) C_1-C_6 烷基，所述烷基任选被一个至三个OR、CN或卤素取代基取代，或
- [0153] 3) $-(CR^b_2)_m-C_3-C_6$ 环烷基，所述环烷基任选被一个至三个OR、卤素或 NH_2 取代基取代；
- [0154] R^3 是苯基，其中所述苯基任选被一个至三个 R^9 取代；
- [0155] R^4 是：
- [0156] 1) $-NR^6S(O)_2R^8$ ，
- [0157] 2) $-(CR^a_2)_t-SO_2R^{10}$ ，或
- [0158] 3) $-NR^6C(O)R^{10}$ ；
- [0159] 每个 R^9 独立地是卤素或OR；
- [0160] 且所有其它变量如先前式I所定义。
- [0161] 在另一个实施方案中，本发明涉及式III所示的式I的化合物：

[0162]



[0163] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0164] R^2 是:

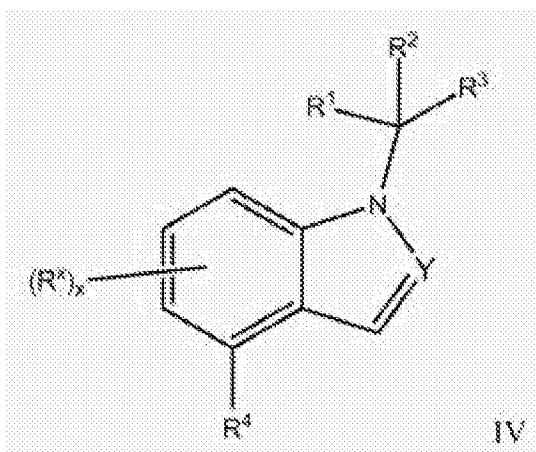
[0165] 1)H,

[0166] 2) C_1-C_6 烷基,所述烷基任选被一个至三个OR、CN或卤素取代基取代,或[0167] 3)- $(CR^b)_m-C_3-C_6$ 环烷基,所述环烷基任选被一个至三个OR、卤素或 NH_2 取代基取代;[0168] R^3 是苯基,其中所述苯基任选被一个至三个 R^9 取代;[0169] R^4 是:[0170] 1)- $NR^6S(O)_2R^8$,[0171] 2)- $(CR^a)_t-SO_2R^{10}$,或[0172] 3)- $NR^6C(O)R^{10}$;[0173] 每个 R^9 独立地是卤素或OR;

[0174] 且所有其它变量如先前式I所定义。

[0175] 在另一个实施方案中,本发明涉及式IV所示的式I的化合物:

[0176]



[0177] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0178] Y是N或 CR^y ;[0179] 每个 R^y 独立地是H或 C_1-C_6 烷基,所述烷基任选被卤素或OH取代;[0180] 每个 R^x 独立地是H、卤素、OR或 C_1-C_6 烷基,所述烷基任选被1至3个选自卤素、OR和 C_1-C_6 烷基的取代基取代;

[0181] 每个R独立地是H、CF₃、C₁-C₆烷基或芳基,所述烷基和芳基任选被1至3个选自卤素、芳基和C₁-C₆烷基的取代基取代;

[0182] R¹是:

[0183] 1)5元杂芳基或杂环基,所述杂芳基或杂环基任选被一个至三个R⁵取代,

[0184] 2)C₁-C₆烷基,所述烷基任选被一个至三个C₁-C₆烷基、OR、NR₂、CF₃、SR、OS(O)₂R⁸、CN或卤素取代基取代,

[0185] 3)-(CR^a₂)_nC(O)OR¹¹,

[0186] 4)(CR^a₂)₀₋₄C(O)R^c,

[0187] 5)C₃-C₁₀环烷基-R⁵,或

[0188] 6)-(CR^a₂)_nOC(O)R^c;

[0189] R²是

[0190] 1)C₁-C₆烷基,

[0191] 2)-(CR^b₂)_m-C₃-C₆环烷基,

[0192] 3)-(CR^a₂)_m-C(O)OR¹¹,

[0193] 4)-(CR^b₂)_m-C₂-C₆烯基,或

[0194] 5)-(CR^b₂)_m-C₂-C₆炔基,

[0195] 其中所述烷基、环烷基、烯基和炔基任选被一个至三个选自R¹²的基团取代;

[0196] R³是苯基,其中所述苯基任选被一个至三个R⁹取代;

[0197] R⁴是

[0198] 1)-NR⁶S(O)₂R⁸,

[0199] 2)C₁-C₆烷基,

[0200] 3)卤素,

[0201] 4)-C(O)OR¹¹,

[0202] 5)-NH₂,

[0203] 6)-OR,或

[0204] 7)-(CR^a₂)_t-SO₂R¹⁰,

[0205] 其中所述烷基可以任选被一个至三个卤素、OR或C₁-C₆烷基取代基取代;

[0206] 每个R⁵独立地是H、OR、CN、C(O)OR¹¹、C(O)NRR⁷、C₁-C₆烷基、CF₃或C₃-C₁₀环烷基,其中所述烷基、环烷基、芳基和杂芳基可以任选被一个至三个卤素、OR或CF₃取代;

[0207] 每个R⁶独立地是H、C₁-C₆烷基、C(O)OR¹¹或S(O)₂R⁸;

[0208] 每个R⁷独立地是

[0209] 1)H,

[0210] 2)C₁-C₆烷基,其任选被1至3个选自卤素、OR、CN、CF₃、芳基和C₃-C₁₀环烷基的取代基取代,其中所述芳基和环烷基任选被芳基取代,

[0211] 3)C₃-C₁₀环烷基,其任选被一个至三个OR、CN、CF₃、芳基或卤素取代基取代,

[0212] 4)-(CR^a₂)_nC(O)OR¹¹,

[0213] 5)-(CR^a₂)_nC(O)R^c,或

[0214] 6)-(CR^a₂)_nC(O)NR₂;

[0215] 每个R⁸独立地是C₁-C₆烷基、C₃-C₁₀环烷基、NRR⁷或CF₃,所述烷基、芳基和环烷基任选

被一个至三个卤素、CN、OR或NH₂取代基取代；

[0216] 每个R⁹独立地是卤素、CN、CF₃、OCF₃、C₁-C₆烷基、OR或NH₂，其中所述烷基可以任选被一个至三个卤素、CN、OCF₃、OR、C₁-C₆烷基或NH₂取代基取代；

[0217] 每个R¹⁰独立地是C₁-C₆烷基、芳基或CF₃，所述烷基任选被1-3个卤素取代基取代；

[0218] 每个R¹¹独立地是H或C₁-C₆烷基；

[0219] 每个R¹²独立地是卤素、CN、CF₃、OCF₃、C(O)OR¹¹、C₁-C₆烷基、OR、NH₂，其中所述烷基可以任选被一个至三个卤素、CN、OCF₃、OR、C₁-C₆烷基或NH₂取代基取代；

[0220] 每个R^a独立地是H或C₁-C₆烷基，所述烷基任选被一个至三个卤素取代基取代；

[0221] 每个R^b独立地是H、OR、卤素或C₁-C₆烷基，所述烷基任选被一个至三个卤素取代基取代；

[0222] R^c是C₁-C₆烷基或杂环基，所述烷基和杂环基任选被一个至三个卤素、CN、OCF₃、OR、C₁-C₆烷基或NH₂取代基取代；

[0223] m是0或1；

[0224] n是0、1、2、3或4；

[0225] t是0、1或2；和

[0226] x是0或1。

[0227] 在一个实施方案中，本发明是化合物，其为

[0228]

IUPAC名称
(4-氯苯基)(4-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
(2-氯-4-氟苯基)(4-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
(2,4-二氯苯基)(4-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
(3-溴苯基)(4-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
(4-甲氧基苯基)(4-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
(2-氯-4-氟苯基)(1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
(2-氯-4-氟苯基)(4-氰基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
1-[1-(2-氯-4-氟苯基)-2-甲氧基-2-氧代乙基]-1H-吡啶-4-甲酸乙酯
(2-氯-4-氟苯基)(4-氯-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
(2-氯-4-氟苯基)(4-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
(2-氯-4-氟苯基)(5-氰基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
(2-氯-4-氟苯基)(5-氯-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
(2-氯-4-氟苯基)(5-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
(2-氯-4-氟苯基)(6-氯-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
(2-氯-4-氟苯基)(7-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯
[7-(苄氧基)-1H-吡啶-1-基](2-氯-4-氟苯基)乙酸甲酯
(4-氯苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯
(4-氯苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸叔丁酯
(4-氯苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯
(2-氯-4-氟苯基){4-[(三氟甲基)磺酰基]氨基}-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯
{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}(苯基)乙酸甲酯
(2-氯-4-氟苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯
(2,4-二氯苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯

(4-溴苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯
2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸甲酯
(R)-2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸甲酯
(S)-2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸甲酯
2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸叔丁酯
2-(4-氯苯基)-3-氰基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酸叔丁酯
2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酸甲酯
2-(2,4-二氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酸甲酯
2-(2,4-二氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸甲酯
2-(2-氯-4-氟苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸甲酯
2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸甲酯
2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}戊-4-烯酸甲酯
2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}-3-苯基丙酸甲酯
2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁二酸二甲酯
2-(4-氯苯基)-3-氰基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酸甲酯
2-(4-氯苯基)-3-甲氧基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酸甲酯
2-(4-氯苯基)-3-环丙基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酸甲酯
(R)-2-(4-氯苯基)-N-甲基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺
(R)-2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺
(R)-2-(4-氯苯基)-N-环丙基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺
2-(4-氯苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺
(R)-N-苄基-2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺
(R)-2-(4-氯苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺
(R)-N-叔丁基-2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺
2-(4-氯苯基)-N-乙基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺
(R)-2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}-N-(2,2,2-三氟乙基)丁酰胺
2-(4-氯苯基)-N-(2-氰基乙基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺
2-(4-氯苯基)-N-(2-氟乙基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺
2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}-N-(2-苯乙基)丁酰胺
(R)-2-(4-氯苯基)-N-(氰基甲基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺
N-[2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰基]甘氨酸甲酯
2-(4-氯苯基)-3-氰基-N-甲基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酰胺
N-苄基-2-(4-氯苯基)-3-氰基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酰胺
2-(4-氯苯基)-3-氰基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺
2-(4-氯苯基)-3-环丙基-N-甲基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酰胺
(R)-甲基N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
(R)-N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
(R)-N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(R)-N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(R)-N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(R)-N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
N-{1-[(4-氯苯基)(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
(R)-N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
(R)-N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺

(R)-N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(R)-N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(R)-N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
(R)-N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(R)-N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(R)-N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-[5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
(R)-N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(4-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(R)-N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(3,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-{1-[1-(4-氯苯基)-2-氰基-1-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
2-(3'-甲氧基联苯-3-基)-2-[4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基]丁酸甲酯
(2'-氯联苯-3-基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯
{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}[2'-(三氟甲氧基)联苯-3-基]乙酸甲酯
{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}[4'-(三氟甲氧基)联苯-3-基]乙酸甲酯
N-{1-[(2R)-2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
N-{1-[(2S)-2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
2-(4-氯苯基)-3-氰基-2-[4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基]丙酸甲酯
N-{1-[3-(4-氯苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-(2,4-二氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-羟基-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-羟基-2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基-磺酰脲
1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3,3-二甲基-磺酰脲
N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-甲氧基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-甲氧基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基-磺酰脲
N-{1-[3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
N-{1-[3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(2,4-二氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

N-(6-氟-1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基-磺酰脲
3-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1,1-二甲基-磺酰脲
N-(3-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-7-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-氰基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氰基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氰基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氰基丁-2-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氰基丁-2-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-氰基-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(E)-N-(1-(1-氰基-3-(4-甲氧基苯基)戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-5-氰基己-4-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基-2-甲基戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(E)-4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈
(E)-4-(4-氨基-6-氟-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈
N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺
(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)-N-(甲磺酰基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-氰基-3-(4-甲氧基苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-氰基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-氰基-3-苯基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基-2-氧代戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-氰基-4,5-二氢呋喃-2-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(2-氯乙基)-2-(4-氯苯基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酰胺
2-(4-氯苯基)-N-(氰基甲基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酰胺
N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
2-(4-氯苯基)-2-(4-(2-(甲磺酰基)乙基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯
N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(1-羟基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
2-(4-氯苯基)-4-氟-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯
5-(1-(4-氯苯基)-1-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺
N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-氰基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

N-(1-(3-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
甲磺酸[3-(4-氯苯基)-3-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)戊基]酯
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-甲氧基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-(甲硫基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己酸甲酯
4-(4-氯苯基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)己酸甲酯
N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-羟基己-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-氟己-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(E)-4-(4-氯苯基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)己-2-烯酸甲酯;
N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-氧代庚-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-1-甲氧基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(2-氨基-3-(4-氯苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-氨基-2-(4-氯苯基)丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-氰基丙基)-1H-吡啶-4-基)乙磺酰胺
N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-乙基-2H-四唑-5-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-6,6,6-三氟己-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-炔-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[0229] 或其药学上可接受的盐。

[0230] 在另一个实施方案中,本发明是化合物,其为:

[0231] (R)-N-{1-[(2R)-2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺;

[0232] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-氰基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

[0233] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

[0234] N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

[0235] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(1-羟基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

[0236] N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

[0237] N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)二氢吡啶-4-基)甲磺酰胺;

[0238] N-{1-[3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺;

[0239] N-(1-(2-氨基-3-(4-氯苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

[0240] 1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基-磺酰脲;

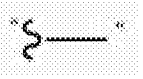
[0241] {4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}(苯基)乙酸甲酯;

[0242] N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

[0243] N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

[0244] N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

[0245] N-(1-(2-羟基-2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;

- [0246] N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-甲氧基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0247] N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0248] N-(1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0249] (E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0250] N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0251] N-(1-(1-氰基-3-(4-甲氧基苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0252] N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0253] N-(1-(1-氰基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0254] N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0255] N-(1-(1-氰基-3-苯基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0256] N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0257] N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-羟基己-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0258] N-(1-(3-(4-氯苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0259] 或其药学上可接受的盐。
- [0260] 在一个进一步的实施方案中,本发明是化合物,其为:
- [0261] (R)-N-{1-[(2R)-2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺;
- [0262] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-氰基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0263] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0264] N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0265] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(1-羟基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0266] N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0267] N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)二氢吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0268] N-{1-[3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺;
- [0269] N-(1-(2-氨基-3-(4-氯苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺;
- [0270] 1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基-磺酰脲;
- [0271] 或其药学上可接受的盐。
- [0272] 本文使用的“烷基”意图包括具有具体数目碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基团,除非具体指明。术语“环烷基”是指不包含杂原子的碳环。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、十氢萘基等等。在整个说明书中,使用烷基的通常使用的缩写,例如,甲基可以由常规缩写代表,包括“Me”或CH₃,或由没有限定的端基的伸展键的符号代表,例如 , 乙基可以由“Et”或CH₂CH₃代表,丙基可以由“Pr”或CH₂CH₂CH₃代表,丁基可以由“Bu”或CH₂CH₂CH₂CH₃代表,等等。“C₁₋₆烷基”(或“C₁-C₆烷基”),例如,是指具有具体碳原子数目的直链或支链烷基,包括所有的异构体。C₁₋₆烷基包括所有己烷基和戊烷基异构体以及正、异、仲和叔丁基,正和异丙基,乙基和甲基。“C₁₋₄烷基”是指正、异、仲和叔丁基,正和异丙基,乙基和甲基。如果没有具体说明数目,直链或支链烷基意图具有1-10个碳原子。短语“C₁-C₆烷基,所述烷基任选被一个至三个基团取代”是指具有0、1、2或3个取代基的

烷基,所述取代基与一个或多个碳原子连接。例如,取代的丁基(C₄烷基)可以在丁基的一个、两个、三个或四个碳原子上具有1、2或3个取代基。同样,例如,基团“CF₃”是具有三个与相同碳原子连接的氟原子的甲基。

[0273] 除非另外指明,否则,“烯基”是指包含至少一个碳-碳双键的碳链,并且其可以是直链或支链碳链或其组合的形式。烯基的实例包括但不限于:乙烯基、烯丙基、异丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基,等等。术语“环烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的不包含杂原子的碳环。

[0274] 术语“炔基”是指包含2至10个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链、支链或环状的烃基。可以存在至多三个碳-碳三键。由此,“C₂-C₆炔基”是指具有2至6个碳原子的炔基。炔基基团包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、3-甲基丁炔基等等。炔基的直链、支链或环状部分可以包含三键,并且如果标明是取代的炔基,则可以被取代。

[0275] 除非另外指明,否则,“芳基”是指包含6-12个碳原子的单环和双环芳香族环。芳基的实例包括但不限于:苯基、萘基、茚基等等。“芳基”还包括与芳基稠合的单环。实例包括四氢萘基、茚满基等等。优选的芳基是苯基。

[0276] 除非另外指明,否则,“杂芳基”是指具有5至10个原子并且包含至少一个选自O、S和N的杂原子的单环或双环芳香族环或环系。实例包括但不限于:吡咯基、异噁唑基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、三嗪基、噻吩基、嘧啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基,等等。杂芳基还包括与非芳香族或部分芳香族的杂环稠合的芳香族杂环基团、和与环烷基环稠合的芳香族杂环基团。杂芳基的其它实例包括但不限于:二氢呋喃基、吲唑基、噻吩并吡唑基、咪唑并哒嗪基、吡唑并吡唑基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基和咪唑并噻唑基。杂芳基还包括带电荷形式的这种基团,例如,吡啶鎓。

[0277] 除非另外指明,否则,“杂环基”是指包含至少一个杂原子的4、5或6元单环饱和环,其中杂原子选自N、S和O,其中连接点可以是碳或氮。“杂环基”的实例包括但不限于:氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑烷基、2,3-二氢呋喃并(2,3-b)吡啶基、苯并噁嗪基,等等。该术语还包括非芳香族的部分不饱和的单环,例如,通过氮连接的2或4-吡啶酮,或N-取代的(1H,3H)-嘧啶-2,4-二酮(N-取代的尿嘧啶类)。杂环基还包括带电荷形式的这种部分,例如,哌啶鎓。

[0278] 除非另外指明,否则,“卤素(或卤代)”包括氟(氟代)、氯(氯代)、溴(溴代)和碘(碘代)。在一个实施方案中,卤素是氟或氯。

[0279] “氧代”是指官能团“=O”,其是通过双键与分子连接的氧原子,例如,(1)“C=(O)”,其是羰基;(2)“S=(O)”,其是亚砷基团;和(3)“N=(O)”,其是N-氧化物基团,例如,吡啶基-N-氧化物。

[0280] 除非明确地说明与此相反,否则,指定取代基的取代可以在环(例如,芳基、杂芳基环,或饱和杂环)中的任何原子上,只要这种环取代是化学上允许的、并且产生稳定化合物即可。“稳定”化合物是可以制备和分离的化合物,其在足以使该化合物用于本文所描述的目的(例如,治疗性或预防性给予受试者)的一段时间内的结构和特性得以保持,或可以基本上保持没有变化。

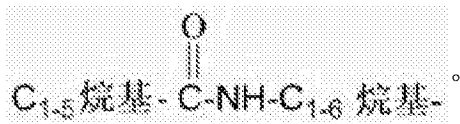
[0281] 对于结构式I的化合物的提及包括在式I范围内的其它一般结构式的化合物,包括

但不局限于：式II、式III和/或式IV的化合物。

[0282] 当任何变量(例如, R、R^a、R^x等等)在任何组成部分或在式I中出现一次以上时, 它在每次出现时的定义与每次另外出现时的定义无关。此外, 取代基和/或变量可以组合, 但要求这种组合产生稳定化合物。

[0283] 在整个本公开使用的标准命名条件下, 首先描述指定侧链的末端部分, 而后描述朝向连接点方向的相邻的官能团。例如, C₁₋₅烷基羰基氨基C₁₋₆烷基取代基相当于

[0284]



[0285] 在选择本发明化合物的过程中, 本领域普通技术人员可以认识到, 各种取代基, 即 R^a、R^b、R¹、R², 等等, 按照化学结构连接性和稳定性的众所周知的原理来选择。

[0286] 术语“取代”应被视为包括指定取代基的多重取代度。如果公开或要求了多重取代部分, 则取代的化合物可以独立地被一个或多个所公开或所要求的取代基部分单取代或多取代。独立地取代是指(两个或更多个)取代基可以相同或不同。

[0287] 如果取代基或变量具有多重定义, 应当理解, 该取代基或变量被定义为选自指明的定义。

[0288] 光学异构体-非对映异构体-几何异构体-互变异构体-阻转异构体:

[0289] 结构式I的化合物可以包含一个或多个不对称中心, 并由此可以以外消旋体和外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体的混合物和单一非对映异构体的形式存在。本发明意图包括结构式I的化合物的所有这种异构体形式。

[0290] 例如, 利用分步结晶(从合适溶剂中, 例如甲醇或乙酸乙酯或其混合物), 或通过手性色谱(使用光学活性固定相), 可以将结构式I的化合物分离成它们的单一非对映异构体。绝对立体化学可以由晶体产品或晶体中间体(如果需要的话, 将其用含有已知绝对构型的不对称中心的试剂来衍生化)的X-射线衍射晶体分析法来测定。

[0291] 或者, 可以使用已知绝对构型的光学纯的起始原料或试剂, 由立体有择合成来获得一般结构式I的化合物的任何立体异构体或异构体。

[0292] 如果需要的话, 可以分离化合物的外消旋混合物, 以便分离单一对映体。可以用本领域众所周知的方法进行分离, 例如, 将化合物的外消旋混合物与对映体纯的化合物进行偶联, 以形成非对映异构体的混合物, 而后用标准方法, 例如分步结晶或色谱法进行单一非对映异构体的分离。使用对映体纯的酸或碱, 偶联反应常常是盐的形成。然后通过加入的手性残基的裂解, 非对映体衍生物可以转化为纯的对映体。化合物的外消旋混合物还可以通过使用手性固定相的色谱法直接分离, 该方法在本领域是众所周知的。

[0293] 对于包含烯属双键的本文描述的化合物, 除非另外明确说明, 否则, 它们意图包括E和Z几何异构体。

[0294] 本文描述的一些化合物可以作为互变异构体存在, 它们具有不同的氢连结点, 伴有一个或多个双键移位。例如, 酮和其烯醇式是酮-烯醇互变异构体。单一互变异构体以及其混合物为本发明化合物所包括。

[0295] 在结构式I的化合物中, 原子可以显示它们的天然同位素丰度, 或可以将一种或多种原子针对具有相同原子序数但原子量或质量数不同于自然界中主要存在的原子量或质

量数的具体同位素进行人工地富集。本发明意图包括结构式I的化合物的所有合适的同位素变体。例如,氢(H)的不同同位素形式包括氕(^1H)和氘(^2H ,还表示为D)。氕是在自然界中存在的主要的氢同位素。氕的富集可以提供某些治疗益处,例如,提高体内半衰期或降低剂量要求,或可以提供用作生物样品表征的标准品的化合物。无需进行过度实验,通过本领域技术人员熟知的常规技术或通过本文反应路线和实施例所描述方法类似的方法,使用合适的同位素富集的试剂和/或中间体,可以制备在结构式I范围内的同位素富集的化合物。

[0296] 本发明包括式I的化合物的所有立体异构体形式。存在于式I的化合物中的不对称中心可以都彼此独立地具有S构型或R构型。本发明包括所有可能的对映体和非对映体和两种或更多种立体异构体的混合物,例如,所有比例的对映体和/或非对映体的混合物。由此,左旋和右旋对映体形式的对映体纯形式、外消旋体形式和两种对映体全部比例的混合物形式的对映异构体是本发明的目标。在顺式/反式异构的情况下,本发明包括顺式和反式以及这些形式的所有比例的混合物。如果需要的话,可以通过利用常规方法(例如,通过色谱或结晶)分离混合物,通过在合成中使用立体化学均一的起始原料或通过立体选择性合成,来制备单一立体异构体。可以任选进行衍生化,而后分离立体异构体。可以在式I的化合物的阶段,或在合成期间的中间体的阶段,进行立体异构体的混合物的分离。本发明还包括式I的化合物的所有互变异构体形式。

[0297] 本发明包括式I的化合物的所有阻转异构体形式。阻转异构体是因为单键的受阻旋转而产生的立体异构体,其中旋转的空间张力阻碍足够高,以至于可以分离构象异构体。阻转异构体显示轴向手性。可以利用手性拆分方法如选择性结晶来分离阻转异构体。

[0298] 盐:

[0299] 应理解,如本文所用,对结构式I的化合物的提及意图还包括药学上可接受的盐,以及包括当将其用作游离化合物的前体或它们的药学上可接受的盐或用于其它合成操作中时不是药学上可接受的那些盐。

[0300] 可以以药学上可接受的盐形式给予本发明的化合物。术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸(包括无机或有机碱和无机或有机酸)制备的盐。术语“药学上可接受的盐”所包括的碱性化合物的盐指的是本发明化合物的无毒盐,其通常由游离碱与合适的有机或无机酸的反应来制备。本发明的碱性化合物的代表性的盐包括但不限于下列盐:乙酸盐、抗坏血酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、重硫酸盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对 α -羟乙酰氨基苯砷酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、哈胺(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐(isothionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、苦杏仁酸盐、甲磺酸盐、甲基溴、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺铵盐、油酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、多聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘、戊酸盐等等。此外,如果本发明的化合物携带酸性部分,其合适的药学上可接受的盐包括但不限于:衍生自无机碱的盐,包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、二价锰、钾、钠、锌盐,等等。尤其优选的是铵、钙、镁、

钾和钠盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括下列的盐：伯、仲和叔胺，环状胺，二环己基胺和碱性离子交换树脂，例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺(hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇，等等。

[0301] 此外，在羧酸(-COOH)或醇基存在于本发明化合物中的情况下，可以使用羧酸衍生物的药学上可接受的酯，例如，醇的甲基、乙基或新戊酰氧基甲基或酰基衍生物，例如O-乙酰基、O-新戊酰基、O-苯甲酰基和O-氨酰基。包括本领域已知的用于调节溶解度或水解特性(用作缓释制剂或前体药物制剂)的那些酯和酰基。

[0302] 溶剂化物，包括但不限于乙酸乙酯溶剂化物，尤其是结构式I的化合物的水合物，也包括在本发明范围内。

[0303] 如果式I的化合物在分子中同时包含酸性和碱性基团，则本发明除了包括所提及的盐形式之外，还包括内盐或甜菜碱(两性离子)。可以利用本领域技术人员已知的常规方法，由式I的化合物获得盐，例如，在溶剂或分散剂中与有机或无机酸或碱混合，或其它盐进行阴离子交换或阳离子交换。本发明还包括式I的化合物的所有盐，由于生理相容性低，它们不适合直接用于药物，但可以用作，例如，化学反应或制备生理学上可接受的盐的中间体。本文中，术语“生理学上可接受的盐(一种或多种)”和“药学上可接受的盐(一种或多种)”意图具有相同含义，并且可互换使用。

[0304] 视情况而定，下列实施方案可以应用于结构式I、II、III和/或IV。

[0305] 在一个实施方案中，每个R^x独立地是H、卤素、OR、C₁-C₆烷基、(CR₂)₀₋₁CN、NR⁶COR、NR⁶SO₂R⁸或NH₂。在另一个实施方案中，每个R^x独立地是H、卤素、OR、C₁-C₆烷基或(CR₂)₀₋₁CN。在进一步的实施方案中，每个R^x独立地是H或卤素。

[0306] 在一个实施方案中，每个R^y独立地是H或C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中，每个R^y是H。

[0307] 在一个实施方案中，R¹是

[0308] 1)5元杂芳基或杂环基，所述杂芳基或杂环基任选被一个至三个R⁵取代，

[0309] 2)C₁-C₆烷基，所述烷基任选被一个至三个C₁-C₆烷基、OR、NR₂、CF₃、SR、OS(O)₂R⁸、CN或卤素取代基取代，

[0310] 3)-(CR^a₂)_nC(O)OR¹¹，

[0311] 4)-(CR^a₂)_nC(O)NRR⁷，

[0312] 5)-CN；

[0313] 6)-(CR^a₂)₀₋₄C(O)R^c，

[0314] 7)C₃-C₁₀环烷基-R⁵，或

[0315] 8)-(CR^a₂)_nOC(O)R^c。

[0316] 在一个进一步的实施方案中，R¹是

[0317] 1)5元杂芳基或杂环基，所述杂芳基或杂环基任选被一个至三个R⁵取代，

[0318] 2)C₁-C₆烷基，所述烷基任选被一个至三个C₁-C₆烷基、OR、NR₂、CF₃、SR、OS(O)₂R⁸、CN或卤素取代基取代，

[0319] 3)-(CR^a₂)_nC(O)OR¹¹，

- [0320] 4) $(\text{CR}^{\text{a}_2})_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$,
- [0321] 5) $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基- R^5 , 或
- [0322] 6) $-(\text{CR}^{\text{a}_2})_{\text{n}}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$ 。
- [0323] 在另一个实施方案中, R^1 是
- [0324] 1) 5元杂芳基, 所述杂芳基任选被一个至三个 R^5 取代,
- [0325] 2) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 所述烷基任选被一个至三个 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 OR 、 NR_2 、 CF_3 、 SR 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 CN 或卤素取代基取代,
- [0326] 3) $-(\text{CR}^{\text{a}_2})_{\text{n}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,
- [0327] 4) $(\text{CR}^{\text{a}_2})_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{c}}$, 或
- [0328] 5) $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基- R^5 。
- [0329] 在一个实施方案中, R^2 是
- [0330] 1) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,
- [0331] 2) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_{\text{m}}\text{-C}_3\text{-C}_6$ 环烷基,
- [0332] 3) $-(\text{CR}^{\text{a}_2})_{\text{m}}\text{-C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,
- [0333] 4) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_{\text{m}}\text{-C}_2\text{-C}_6$ 烯基,
- [0334] 5) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_{\text{m}}\text{-C}_2\text{-C}_6$ 炔基,
- [0335] 6) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_{\text{m}}\text{-芳基}$, 或
- [0336] 7) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_{\text{m}}\text{-杂芳基}$;
- [0337] 其中所述烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基和杂芳基任选被一个至三个选自 R^{12} 的基团取代。
- [0338] 在另一个实施方案中, R^2 是
- [0339] 1) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,
- [0340] 2) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_{\text{m}}\text{-C}_3\text{-C}_6$ 环烷基,
- [0341] 3) $-(\text{CR}^{\text{a}_2})_{\text{m}}\text{-C}(\text{O})\text{OR}^{11}$,
- [0342] 4) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_{\text{m}}\text{-C}_2\text{-C}_6$ 烯基, 或
- [0343] 5) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_{\text{m}}\text{-C}_2\text{-C}_6$ 炔基,
- [0344] 其中所述烷基、环烷基、烯基或炔基任选被一个至三个选自 R^{12} 的基团取代。
- [0345] 在一个进一步的实施方案中, R^2 是
- [0346] 1) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,
- [0347] 2) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_{\text{m}}\text{-C}_3\text{-C}_6$ 环烷基,
- [0348] 3) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_{\text{m}}\text{-C}_2\text{-C}_6$ 烯基, 或
- [0349] 4) $-(\text{CR}^{\text{b}_2})_{\text{m}}\text{-C}_2\text{-C}_6$ 炔基,
- [0350] 其中所述烷基、环烷基、烯基或炔基任选被一个至三个选自 R^{12} 的基团取代。在另一个实施方案中, R^2 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。
- [0351] 在一个实施方案中, R^3 是任选被一个至三个 R^9 基团取代的苯基。在一个进一步的实施方案中, R^3 是任选被一个至三个卤素、 OR 、 CF_3 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代的苯基。
- [0352] 在一个实施方案中, R^4 是
- [0353] 1) $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$,
- [0354] 2) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,

[0355] 3)C₃-C₆环烷基,

[0356] 4)-N(O)₂,

[0357] 5)-(CH₂)₀₋₁-CN,

[0358] 6)卤素,

[0359] 7)-C(O)OR¹¹,

[0360] 8)-NH₂,

[0361] 9)-OR,

[0362] 10)-(CR^a₂)_t-SO₂R¹⁰,

[0363] 11)-NR⁶C(O)R¹⁰,

[0364] 12)-NR⁶C(O)OR¹⁰,

[0365] 13)-NR⁶₂,

[0366] 其中所述烷基和环烷基可以任选被一个至三个卤素、OR或C₁-C₆烷基取代基取代。

[0367] 在另一个实施方案中,R⁴是1)-NR⁶S(O)₂R⁸,2)C₁-C₆烷基,3)C₃-C₆环烷基,4)-C(O)OR¹¹,5)-(CR^a₂)_t-SO₂R¹⁰,6)-NR⁶C(O)R¹⁰,7)-NR⁶C(O)OR¹⁰,或8)-NR⁶₂,其中所述烷基和环烷基可以任选被一个至三个卤素、OR或C₁-C₆烷基取代基取代。在一个进一步的实施方案中,R⁴是:1)-NR⁶S(O)₂R⁸,2)-(CR^a₂)_t-SO₂R¹⁰,或3)-NR⁶₂。在另一个实施方案中,R⁴是-NR⁶S(O)₂R⁸。

[0368] 在一个实施方案中,t是0、1、2或3。在另一个实施方案中,t是0、1或2。

[0369] 在一个实施方案中,x是0、1、2或3。在另一个实施方案中,x是0、1或2。在一个进一步的实施方案中,x是0或1。

[0370] 本发明还涉及下面所描述的制备式I的化合物的方法,利用该方法,可获得本发明的化合物。

[0371] 按照本发明的式I的化合物竞争性地拮抗盐皮质激素(mineralocorticoid)受体(MR),并因此它们是治疗和预防与醛甾酮水平提高相关的病症的有用药剂。例如,可以在如下所述的活性试验中来检验式I的化合物拮抗MR的能力。

[0372] 使人感兴趣的本发明的一个方面涉及按照式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗人或动物体所使用的治疗方法。

[0373] 使人感兴趣的本发明的另一个方面涉及按照式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用作人或动物的抗高血压剂。

[0374] 使人感兴趣的本发明的另一个方面是在需要这种治疗的人类患者中治疗心血管疾病、心力衰竭、高血压、动脉粥样硬化、原发性醛甾酮过多症(hyperaldosteronism)或相关病症的方法,该方法包括:给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0375] 使人感兴趣的本发明的另一个方面涉及在需要这种治疗的哺乳动物中治疗代谢综合症的方法,该方法包括:给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0376] 使人感兴趣的本发明的另一个方面涉及在需要这种治疗的人类患者中治疗选自下列的生理性或病理性疾病的方法:康恩氏综合征、原发性和继发性醛甾酮过多症、钠潴留增加、镁和钾排泄增加(多尿)、水潴留增加、高血压(单纯的收缩期高血压以及收缩期和舒张期高血压)、心律失常、心肌纤维化、心肌梗塞、巴特氏综合征和与过量的儿茶酚胺水平相关的病症,该方法包括:给予患者治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0377] 使人感兴趣的本发明的另一个方面涉及在需要这种治疗的人类患者中治疗肾衰

竭的方法,该方法包括:给予治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0378] 使人感兴趣的本发明的另一个方面是治疗高血压的方法,包括但不限于:原发性高血压、顽固性高血压、收缩期高血压、肺动脉高压,等等。

[0379] 另外,本发明的另一个方面是治疗肥胖动物或人类的高血压的方法。

[0380] 另外,本发明的另一个方面是治疗患有糖尿病的动物或人类的高血压的方法。

[0381] 可以给予动物(优选给予哺乳动物,尤其是给予人)式I的化合物和它们的药学上可接受的盐,以其本身的药物形式、与另一种药物的混合物形式或以药物制剂形式给予。术语“患者”包括使用本发明活性剂来预防或治疗医学病症的动物,优选哺乳动物,尤其是人类。给予患者药物包括自我给药和通过他人给予患者药物。患者可以是需要治疗所存在的疾病或医学病症的患者,或可以是为了预防所述疾病或医学病症或降低其风险而期望预防性治疗的患者。

[0382] 因此,本发明的主题还是用作药物的式I的化合物和它们的药学上可接受的盐,其用于拮抗盐皮质激素受体的用途,尤其是其用于治疗 and 预防上述综合症的用途,以及其为了这些目的而用于制备药物的用途。

[0383] 术语“治疗有效量”和类似的描述,例如“对于治疗而言有效的量”,意图表示能够引起研究人员、兽医、医生或其它临床医师所寻求的组织、系统、动物或人类的生物学或医学响应的药物的量。术语“预防有效量”和类似的描述,例如“对于预防而言有效的量”,意图表示能够预防研究人员、兽医、医生或其它临床医师所设法预防的组织、系统、动物或人类中的生物学或医学事件的出现或降低其风险的药物的量。按照各种因素来选择使用本发明化合物的剂量方案,包括患者的类型、种、年龄、体重、性别和医学状况;待治疗病症的严重程度;待给予的所选化合物的效能;给药途径;患者的肾和肝功能。对于确定预防、抵御病症或阻止其进展所需要的治疗有效或预防有效剂量,这些因素的考虑属于普通技术水平的临床医师的能力范围之内。应当理解,具体日剂量可以同时是治疗有效量(例如,用于治疗高血压的)和预防有效量(例如,用于预防心肌梗塞的)。

[0384] 此外,本发明的一个主题是药物制剂(或药物组合物),其包含作为活性组分的有效剂量的至少一种式I的化合物和/或其药学上可接受的盐和常规药学上可接受的载体,即,一或多种药学上可接受的载体物质和/或添加剂。

[0385] 由此,本发明的一个主题是,例如,用作药物的所述化合物和其生理学或药学上可接受的盐,药物制剂(其包含作为活性组分的有效剂量的所述化合物和/或其生理学(或药学)上可接受的盐和常规药学上可接受的载体),以及所述化合物和/或其生理学(或药学)上可接受的盐在治疗或预防上述综合征中的用途,以及其在制备用于这些目的的药物中的用途。

[0386] 按照本发明的药物可以口服给予,例如,以丸剂、片剂、漆片(lacquered tablets)、糖衣片剂、颗粒剂、硬和软明胶胶囊、水、醇或油溶液剂、糖浆剂、乳剂或混悬剂的形式,或者经直肠给予,例如,以栓剂形式。还可以进行胃肠外给药,例如,以注射液或输液形式进行皮下、肌肉内或静脉内给药。其它合适的给药形式是,例如,经皮或局部给药,例如,以软膏剂、酊剂、喷雾剂或透皮治疗系统的形式,或以鼻喷雾剂或气雾剂混合物形式进行吸入给药,或者,例如,以微囊、植入物或棒条体(rod)形式给药。优选的给药形式取决于,例如,待治疗的疾病和其严重程度。

[0387] 在药物制剂中,每剂量的式I的活性化合物和/或其生理学(或药学)上可接受的盐的量通常是0.2至700 mg,优选1至500 mg,但根据药物制剂的类型,该量还可以更高。药物制剂通常包含0.5至90重量百分数的式I的化合物和/或它们的生理学(或药学)上可接受的盐。可以用本身已知的方式来制备药物制剂。为了该目的,将一或多种式I的化合物和/或它们的药学上可接受的盐与一种或多种固体或液体药物载体物质和/或添加剂(或辅料)一起,如果需要的话,再与具有治疗或预防作用的其它药学活性化合物一起,制成合适的给药形式或剂型,然后可以将其用作人用药物或兽用药物。

[0388] 为了制备丸剂、片剂、糖衣片剂和硬明胶胶囊,可以使用,例如,乳糖、淀粉(例如,玉米淀粉)或淀粉衍生物、滑石、硬脂酸或其盐,等等。软明胶胶囊和栓剂的载体是,例如,油脂、石蜡、半固体和液体多元醇、天然或硬化油,等等。制备溶液剂(例如,注射液)或乳剂或糖浆剂的合适载体是,例如,水、生理氯化钠溶液、醇(例如乙醇)、甘油、多元醇,蔗糖、转化糖、葡萄糖、甘露醇、植物油,等等。还可以将式I的化合物和它们的生理学(或药学)上可接受的盐冷冻干燥,并且使用得到的冷冻干燥物,例如,用于制备注射剂或输液。微囊、植入物或棒条体的合适载体是,例如,羟基乙酸和乳酸的共聚物。

[0389] 除了活性化合物和载体以外,药物制剂还可以包含常规添加剂,例如,填充剂、崩解剂、结合剂、润滑剂、润湿剂、稳定剂、乳化剂、分散剂、防腐剂、甜味剂、着色剂、调味剂、芳香剂、增稠剂、稀释剂、缓冲物质、溶剂、增溶剂、获得长效效果的试剂、改变渗透压的盐、包衣料或抗氧化剂。

[0390] 待给予的式I的活性化合物和/或其药学上可接受的盐的剂量取决于各个病例,并且按照常例,其有待根据各个具体情况进行调整以获得最佳效果。因此,其取决于待治疗病症的性质和严重程度,还取决于待治疗的人或动物的性别、年龄、体重和个体响应,所使用的化合物的效力和作用时间,治疗是否是急性或慢性或预防性的,或除了式I的化合物之外是否还给予其它活性化合物。为了获得目标效果,通常,大约0.01至100 mg/kg,优选0.01至10 mg/kg,尤其是0.3至5 mg/kg(在每种情况下都是mg/kg体重)的日剂量适于给予体重大约75 kg的成年人。可以以单剂量形式给予日剂量,或者,尤其是当给予更大量时,将日剂量分成若干(例如,两个、三个或四个)单剂量。在某些情况下,根据个体响应,可能需要向上或向下偏离给定的日剂量。

[0391] 式I的化合物与盐皮质激素受体结合,并且拮抗醛甾酮和皮质醇的生物学作用。基于该特性,除了用作人用药物和兽用药物的药学活性化合物以外,它们还可以用作科学工具或以影响盐皮质激素受体为目标的生物化学研究的辅助手段,以及用于诊断目的,例如,体外诊断细胞样品或组织样品。此外,如上已经所述,还可以使用式I的化合物和其盐作为制备其它药学活性化合物的中间体。

[0392] 一或多种其它的药理学活性剂可以与式I的化合物联合给予。其它活性剂(或药剂)是指不同于式I的化合物的药学活性剂(或药剂)。通常,任何合适的一种或多种其它活性剂,包括但不局限于抗高血压剂、抗动脉粥样硬化剂如脂质调节化合物、抗糖尿病剂和/或抗肥胖症剂,可以在与式I的化合物的任何组合中使用(在单一剂量制剂(固定剂量的药物组合)中),或可以以能够同时或顺序给予活性剂(共同给予单独的活性剂)的一个或多个单独剂量制剂的形式给予患者。

[0393] 上述化合物还可以与其它药理学活性化合物联用。可以与本发明化合物联用(共

同给予或在固定的组合中给予)的其它活性化合物包括但不限于:血管紧张素转化酶抑制剂(例如、阿拉普利、贝那普利、卡托普利、西罗普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、依那普利拉、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、莫维普利(moveltipril)、培哚普利、喹那普利、雷米普利、螺普利、替莫普利或群多普利),血管紧张素II受体拮抗剂(例如,氯沙坦、缬沙坦、坎地沙坦、奥美沙坦、替米沙坦(telmesartan)),中性内肽酶抑制剂(例如,塞奥芬(thiorphan)和磷酸阿米酮),醛甾酮拮抗剂,肾素抑制剂(例如,二和三肽的脲衍生物(参见美国专利5,116,835),氨基酸和衍生物(美国专利5,095,119和5,104,869),非肽键连接的氨基酸链(美国专利5,114,937),二和三肽衍生物(美国专利5,106,835),肽基氨基二醇(美国专利5,063,208和4,845,079)和肽基 β -氨酰基氨基二醇氨基甲酸酯(美国专利5,089,471);还有下列美国专利5,071,837、5,064,965、5,063,207、5,036,054、5,036,053、5,034,512和4,894,437公开的各种其它肽类似物,和小分子肾素抑制剂(包括二醇磺酰胺类和亚磺酰胺类化合物(美国专利5,098,924)、N-吗啉代衍生物(美国专利5,055,466)、N-杂环醇(美国专利4,885,292)和吡咯啉并咪唑酮(pyrolimidazolones)(美国专利5,075,451));还有胃酶抑素衍生物(美国专利4,980,283)和包含statone的肽的氟和氯衍生物(美国专利5,066,643),依那吉仑(enalkrein),R0 42-5892,A 65317,CP 80794,ES 1005,ES 8891,SQ 34017,阿利吉仑(aliskiren)(2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(2-氨甲酰基-2-甲基丙基)-5-氨基-4-羟基-2,7-二异丙基-8-[4-甲氧基-3-(3-甲氧基丙氧基)-苯基]-辛酰胺半富马酸盐)SPP600、SPP630和SPP635),内皮素受体拮抗剂,血管扩张剂,钙通道阻断剂(例如,氨氯地平、硝苯地平、维拉帕米(verapamil)、地尔硫卓、加洛帕米、尼鲁地平(niludipine)、尼莫地平(nimodipins)、尼卡地平),钾通道活化剂(例如,尼可地尔、吡那地尔、色满卡林、米诺地尔、aprilkalim、氯普唑仑(loprazolam)),利尿剂(例如,氢氯噻嗪、氯噻酮、利尿磺胺),交感神经抑制剂, β -肾上腺素能阻断药(例如,普奈洛尔、阿替洛尔、比索洛尔、卡维地洛、美托洛尔、或酒石酸美托洛尔), α -肾上腺素能阻断药(例如,doxazocin、哌唑嗪或 α 甲基多巴),中枢 α -肾上腺素能激动剂,周围血管扩张药(例如肼苯哒嗪),降脂剂(例如,烟碱酸、HMG Co-A还原酶抑制剂),改变代谢的药剂,包括胰岛素敏化剂和相关的化合物(例如,莫格他唑(muraglitazar)、格列甲嗪、二甲双胍、罗格列酮),或与有益于预防或治疗上述疾病的其它药物一起,所述药物包括硝普盐和二氮嗪。

[0394] 可以与式I的化合物联合给药(单独给予或在相同药物组合物中给予)的其它活性组分的例子包括但不限于:

[0395] (a) PPAR γ 激动剂和部分激动剂,包括格列酮类和非格列酮类(例如曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮、MCC-555、罗格列酮、巴格列酮、萘格列酮、T-131、LY-300512、LY-818和公开在W002/08188、W02004/020408和W02004/020409中的化合物);

[0396] (b) 双胍类,例如,二甲双胍和苯乙双胍;

[0397] (c) 蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂;

[0398] (d) 二肽基肽酶-IV(DPP-4)抑制剂,例如西他列汀、沙格列汀(saxagliptin)、维格列汀(vildagliptin)和阿洛利停(alogliptin);

[0399] (e) 胰岛素或胰岛素模拟物;

[0400] (f) 磺酰脲类,例如甲苯磺丁脲、格列美脲、格列甲嗪和相关物质;

[0401] (g) α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖);

[0402] (h) 改善患者脂质分布的药剂,例如(i)HMG-CoA还原酶抑制剂(洛伐他汀、辛伐他汀、罗苏伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、雷伐它汀(rivastatin)、伊伐他汀、ZD-4522及其它他汀类(statin)),(ii)胆汁酸螯合剂(考来烯胺、考来替泊和交联葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物),(iii)烟碱酸受体激动剂、烟醇、烟酸或其盐,(iv)PPAR α 激动剂,例如非诺贝酸衍生物(吉非贝齐(gemfibrozil)、氯贝特、非诺贝特和苯扎贝特),(v)胆固醇吸收抑制剂,例如依泽替米贝,(vi)脂酰辅酶A:胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂,例如阿伐麦布(avasimibe),(vii)CETP抑制剂,例如托彻普(torcetrapib),和(viii)酚类抗氧化剂,例如普罗布考;

[0403] (i) PPAR α / γ 双重激动剂,例如莫格他唑(muraglitazar)、替赛格列他(tesaglitazar)、法格列他扎和JT-501;

[0404] (j) PPAR δ 激动剂,例如,公开在W097/28149中的那些;

[0405] (k) 抗肥胖症化合物,例如芬氟拉明、右芬氟拉明、phentiramine、subitramine、奥利司他、神经肽Y Y5抑制剂、MC4R激动剂、大麻素受体1(CB-1)拮抗剂/反向激动剂(例如,利莫那班和taranabant)和 β_3 肾上腺素能受体激动剂;

[0406] (l) 回肠胆汁酸转运体抑制剂;

[0407] (m) 意图用于炎症性病症的药剂,例如阿司匹林、非甾体抗炎药、糖皮质激素、柳氮磺胺吡啶和环加氧酶-2(Cox-2)选择性抑制剂;

[0408] (n) 胰高血糖素受体拮抗剂;

[0409] (o) GLP-1;

[0410] (p) GIP-1;

[0411] (q) GLP-1类似物和衍生物,例如促胰岛素分泌肽(exendins)(例如,艾塞那肽(exenatide)和liruglatide),和

[0412] (r) 11 β -羟基类固醇脱氢酶-1(HSD-1)抑制剂。

[0413] 一或多种其它活性剂可以与本文所描述的化合物一起给予。一种或多种其它活性剂可以是调节脂质的化合物或具有其它药物活性的药剂,或具有调节脂质的作用和其它药物活性的药剂。可以使用的其它活性剂的实例包括但不限于:HMG-CoA还原酶抑制剂,其包括内酯化或二羟基开链酸形式的他汀类(statin)和其药学上可接受的盐和酯,包括但不限于:洛伐他汀(参见美国专利4,342,767),辛伐他汀(参见美国专利4,444,784),二羟基开链酸辛伐他汀(特别是其铵或钙盐),普伐他汀(特别是其钠盐(参见美国专利4,346,227)),氟伐他汀(特别是其钠盐(参见美国专利5,354,772)),阿托伐他汀(特别是其钙盐(参见美国专利5,273,995)),匹伐他汀(还称为NK-104(参见PCT国际申请公开W0 97/23200))和罗苏伐他汀(亦称CRESTOR[®];参见美国专利No. 5,260,440);HMG-CoA合酶抑制剂;角鲨烯环氧酶抑制剂;角鲨烯合成酶抑制剂(亦称角鲨烯合酶抑制剂),脂酰辅酶A:胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂,包括ACAT-1或ACAT-2的选择性抑制剂以及ACAT-1和-2的双重抑制剂;微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂;内皮脂肪酶抑制剂;胆汁酸螯合剂;LDL受体诱导剂;血小板聚集抑制剂,例如糖蛋白IIb/IIIa纤维蛋白原受体拮抗剂和阿司匹林;人过氧化物酶体增殖子活化受体 γ (PPAR- γ)激动剂,包括通常称为格列酮类的化合物,例如吡格列酮和罗格列酮,并且包括被称为噻唑烷二酮的结构类型内所包括的那些化合物以及噻唑烷二酮的结构类型外的那些PPAR- γ 激动剂;PPAR- α 激动剂,例如氯贝特,非诺贝特(包

括微粉化非诺贝特)和吉非贝齐(gemfibrozil);维生素B₆(亦称吡哆醇)和其药学上可接受的盐,例如HCl盐;维生素B₁₂(亦称氰钴维生素);叶酸或其药学上可接受的盐或酯,例如,钠盐和甲基葡萄糖胺盐;抗氧化维生素,例如维生素C和E和β胡萝卜素;β-受体阻断剂;利尿剂(例如,氯噻酮、氢氯噻嗪),交感神经抑制剂,内皮素拮抗剂;促进ABCA1基因表达的药剂;胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制化合物,5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)抑制化合物,5-脂氧合酶(5-L0)抑制化合物,类法尼醇(farnesoid)X受体(FXR)配体,包括拮抗剂和激动剂;肝X受体(LXR)-α配体,LXR-β配体,二碳磷酸盐化合物如阿仑膦酸钠;环加氧酶-2抑制剂,例如罗非考昔和塞来考昔;和减轻血管炎症的化合物。

[0414] 可以按照下面提供的一般反应路线来合成式I的化合物,其中R¹、R²和R⁹如以上所定义(除非另外指明),这考虑到所提供的具体实施例。在全部合成反应路线和实施例中,使用的缩写具有下列含义,除非另外指明:

- [0415] ABCA1=腺苷三磷酸-结合盒-家族A1
- [0416] Ac=乙酸酯(盐),乙酰基
- [0417] AIBN是2,2'-氮杂双(2-甲基丙腈);
- [0418] aq是水溶液;
- [0419] Ar是芳基;
- [0420] Bn是苄基;
- [0421] Boc是叔丁基氨基甲酰基;
- [0422] br是宽峰;
- [0423] Bu是丁基;
- [0424] ^tBu是叔丁基;
- [0425] CDI是羰二咪唑;
- [0426] celite是Celite[®]硅藻土;
- [0427] CHO是中国仓鼠卵巢
- [0428] cpm是每分钟计数;
- [0429] °C是摄氏温度;
- [0430] δ是化学位移;
- [0431] °Pr是环丙基;
- [0432] DAST是二乙氨基硫三氟化物;
- [0433] DBU是1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯;
- [0434] DCM是二氯甲烷;
- [0435] d是双峰;
- [0436] DEA是二乙胺;
- [0437] DEAD是偶氮二甲酸二乙酯;
- [0438] DIAD是偶氮二甲酸二异丙酯;
- [0439] DIBAL-H是二异丁基氢化铝;
- [0440] DIPEA是二异丙基乙胺;
- [0441] DMAP是4-二甲基氨基吡啶;
- [0442] DME是1,2-二甲氧基乙烷;

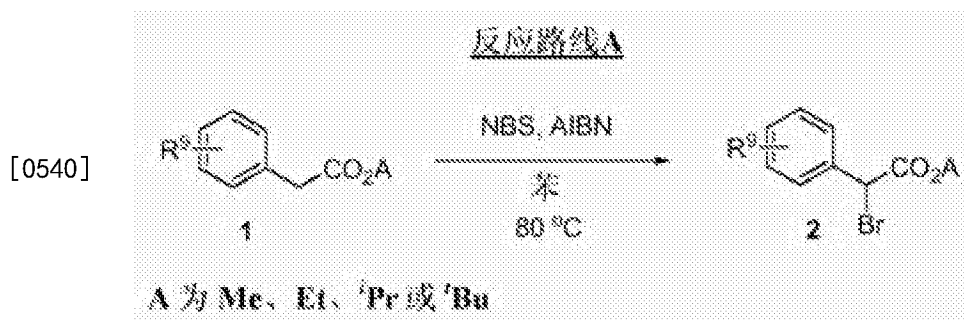
- [0443] DMF是N,N-二甲基甲酰胺；
[0444] dppf是1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁；
[0445] DMSO是二甲亚砜；
[0446] EA是乙酸乙酯；
[0447] EDC是N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；
[0448] EDCI是1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐；
[0449] EDTA是乙二胺四乙酸；
[0450] ES-MS是电喷雾离子-质谱；
[0451] Et是乙基；
[0452] Et₂O是乙醚；
[0453] EtOH是乙醇；
[0454] EtOAc是乙酸乙酯；
[0455] FBS是胎牛血清；
[0456] FXR是类法尼醇(farnesoid)X受体；
[0457] halo是卤素(优选氟或氯)；
[0458] HATU是O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐；
[0459] HetAr或HAR是杂芳基；
[0460] HMG-CoA是3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶A；
[0461] HMPA是六甲基磷酰三胺；
[0462] ¹HNMR是质子核磁共振；
[0463] HOAt是1-羟基-7-氮杂苯并三唑；
[0464] HOBt是1-羟基苯并三唑；
[0465] HPLC是高效液相色谱；
[0466] Hz是赫兹；
[0467] i是异；
[0468] ⁱPr是异丙基；
[0469] IP是给定的剂量-反应滴定曲线的拐点；
[0470] J是核间偶合常数；
[0471] kg是千克；
[0472] LiHMDS是双(三甲基甲硅烷基)氨基锂；
[0473] LG是离去基团；
[0474] LTB₄是白细胞三烯B₄；
[0475] LXR是肝X受体；
[0476] m是多重峰；
[0477] M是摩尔浓度；
[0478] Me是甲基；
[0479] μg是微克；
[0480] MeCN是乙腈；
[0481] MeOH是甲醇；

- [0482] MHz是兆赫；
[0483] mm是毫米；
[0484] μL 是微升；
[0485] mM是毫摩尔浓度；
[0486] μM 是微摩尔浓度；
[0487] mmol是毫摩尔；
[0488] Ms是甲磺酰基；
[0489] MS是质谱,在本文中可以利用“ES”表示通过ES-MS获得的质谱；
[0490] MsCl是甲磺酰氯；
[0491] m/z 是质量/电荷比；
[0492] n是正；
[0493] NBS是N-溴代琥珀酰亚胺
[0494] nm是纳米；
[0495] NMM是N-甲基吗啉；
[0496] NMO是N-甲基吗啉-N-氧化物；
[0497] NMP是N-甲基吡咯烷-2-酮；
[0498] nPr是正丙基；
[0499] p是五重峰(pentet)；
[0500] p是对位；
[0501] Pd/C是碳载钯；
[0502] PE是石油醚；
[0503] PEG是聚乙二醇；
[0504] Ph是苯基；
[0505] Phen. H_2O 是1,10-菲咯啉一水合物；
[0506] Phth是邻苯二甲酰亚氨基；
[0507] PPAR α 是过氧化物酶体增殖子活化受体 α ；
[0508] Pr是丙基；
[0509] iPr是异丙基；
[0510] Pre-HPLC是制备型高效液相色谱；
[0511] Pt/C是碳载铂；
[0512] PtO_2 是二氧化铂(IV)；
[0513] PyBOP是苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷子基-磷六氟磷酸盐；
[0514] q是四重峰；
[0515] rt或RT是室温；
[0516] s是单峰；sec是仲；
[0517] (s)是固体
[0518] SEC是分子排阻色谱；
[0519] SEM是2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基；
[0520] SFC是超临界流体色谱；

- [0521] t是三重峰；
 [0522] t-Bu是叔丁基；
 [0523] ^tBuOH是叔丁醇；
 [0524] tert是叔；
 [0525] Tf是三氟甲磺酰基；
 [0526] TEA是三乙基胺；
 [0527] TFA是三氟乙酸；
 [0528] TFAA是三氟乙酸酐；
 [0529] THF是四氢呋喃；
 [0530] TLC是薄层色谱；
 [0531] TMS是三甲基甲硅烷基；
 [0532] Ts是甲苯磺酰基；
 [0533] U是单位
 [0534] UV是紫外；
 [0535] x g是重力倍数
 [0536] % wt/wt是给定固体试剂的重量百分数
 [0537] 反应路线

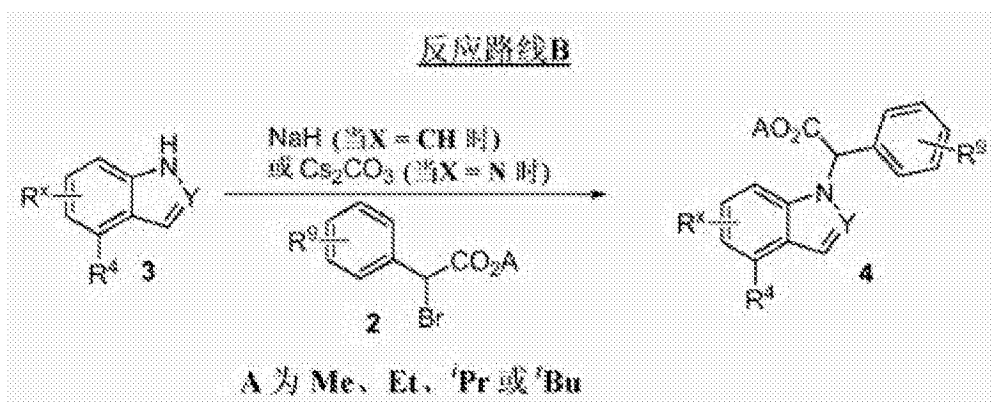
[0538] 反应路线A-N说明了式I的化合物的合成中所使用的方法。所有的缩写如以上所定义,除非另外指明。在反应路线中,所有的取代基如上面式I所定义,除非另外指明。

[0539] 反应路线A说明了类型2的化合物的合成方法。在该方法中,在合适的引发剂(例如AIBN)的存在下,用溴源(例如,N-溴代琥珀酰亚胺等等)处理类型1的苯乙酸衍生物,得到类型2的 α -溴苯乙酸酯。该反应在惰性溶剂(例如四氯化碳或苯)中、在70℃和溶剂沸腾温度之间的高温下进行。



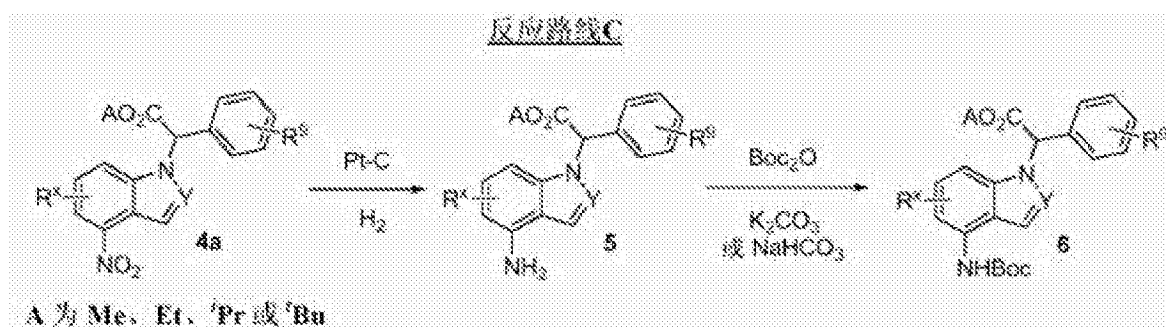
[0541] 反应路线B说明了类型4的化合物的合成方法。在该方法中,用合适的碱(例如,在涉及取代的吡啶的实施例中使用氢化钠,或在涉及取代的吡啶的实施例中使用碳酸铯)处理类型3的取代的吡啶或吡啶,而后与亲电试剂(例如,类型2的 α -溴苯乙酸酯)反应,得到类型4的化合物。该反应在极性非质子溶剂(例如DMF或DMSO)中、在0℃和室温之间的温度下进行。产物是类型4的化合物,如随后的反应路线所述,可以将其进行加工,以得到本发明的化合物(I)。

[0542]



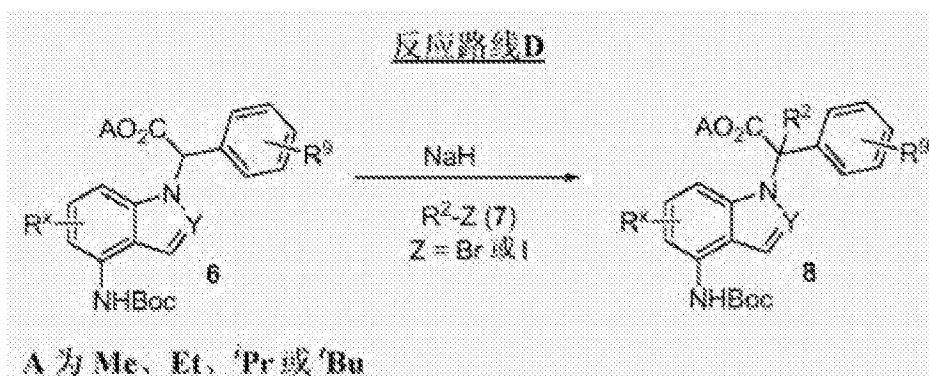
[0543] 反应路线C说明了通过处理类型4a的化合物制备类型6的化合物的方法,其中 $R^4=NO_2$ 。在该方法中,在氢气氛围下(球囊压力),在合适的溶剂中,例如乙酸乙酯等等,用合适的催化剂如Pt/C(当化合物4a不包含其它反应性官能团如卤素取代时,可以使用Pd/C)处理化合物4a,得到类型5的氨基吡啶。或者,在强酸(例如,浓HCl或硫酸)的存在下,在质子溶剂(例如乙醇等等)中,在50℃和溶剂的沸腾温度之间的高温下,通过用氯化锡(II)处理类型4a的化合物,可以将硝基还原。在碱性条件下,例如,被称为Schotten-Baumen条件的反应条件下,可以用二碳酸二叔丁酯处理类型5的产物。产物是类型6的化合物,如随后的反应路线所述,可以将其加工,以得到本发明的化合物(I)。

[0544]



[0545] 反应路线D说明了类型8的化合物的合成方法。在该方法中,用合适的碱(例如氢氧化钠)处理类型6的底物,而后是相应的阴离子与类型7的亲电试剂的反应,得到目标产物。大部分条件包括:将6的溶液缓慢加入到含有碱的混合物中,而后加入亲电试剂(7)。该反应在极性非质子溶剂(例如DMF等等)中、在-20℃和0℃之间的温度下进行,且该反应的产物是类型8的化合物,如随后的反应路线所述,可以将其加工,得到本发明的化合物(I)。

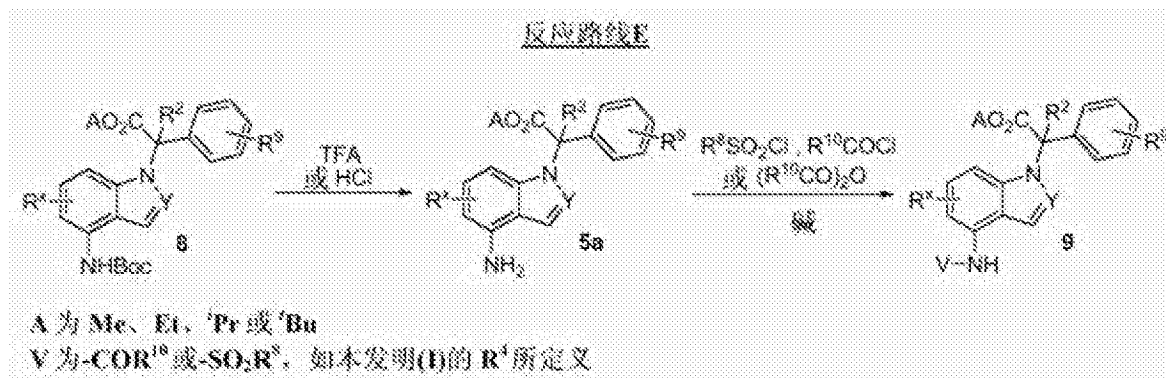
[0546]



[0547] 反应路线E说明了类型9的化合物的合成方法。在该方法中,首先在强酸条件下,

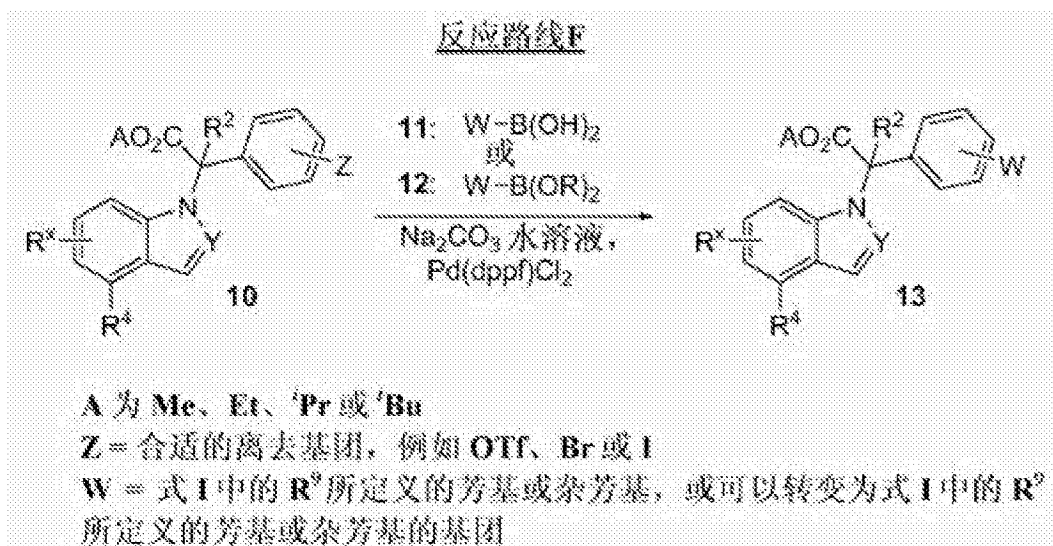
例如三氟乙酸或浓HCl,处理类型8的化合物,得到类型5a的氨基吡啶或氨基吡啶,随后在合适的碱(例如4-甲基吗啉或二异丙基乙胺等等)的存在下,使其与合适的亲电试剂源(例如磺酰氯或酰卤或酸酐(acyl anhydride))反应。该反应的产物是类型9的化合物,如随后的反应路线所述,可以将其加工,以得到本发明的化合物(I)。

[0548]



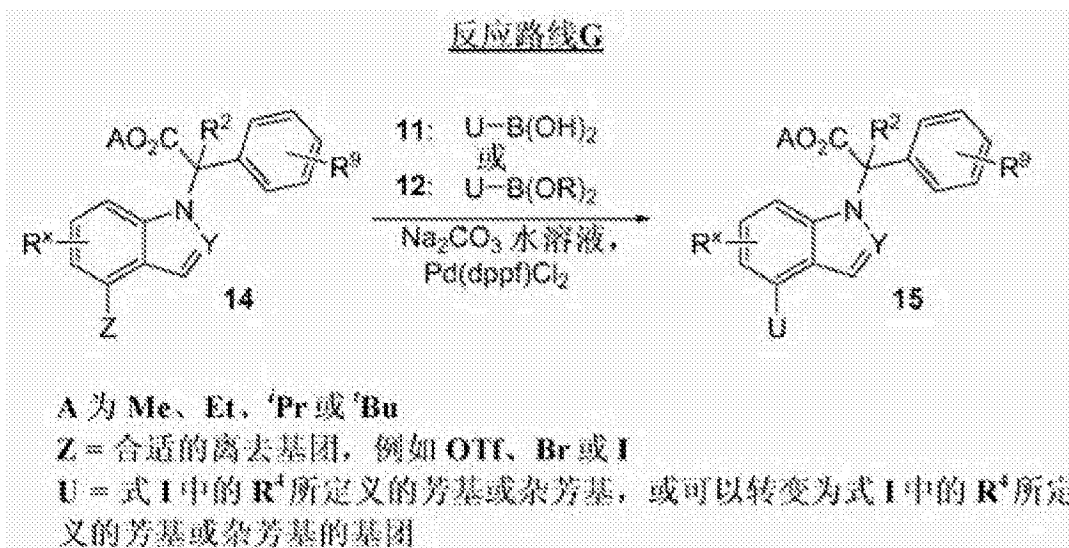
[0549] 反应路线F说明了结构式12的化合物的合成方法,该方法借助于有机过渡金属催化的交叉偶联反应,其通常称为Suzuki反应。在该方法中,在合适的钯催化剂(例如[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)或四(三苯基膦)钯(0)等等)和碱(例如碳酸钠水溶液或磷酸三钠水溶液等等)的存在下,使类型10的芳基或杂芳基化合物与硼酸(11)或硼酸酯(12)偶联配偶体反应(Pure Appl.Chem.1991, 63, 419-422)。该反应在惰性有机溶剂(例如甲苯-EtOH混合物或二噁烷)中、在高于室温的温度下进行3-24小时。Suzuki反应的最近发展在很多情况下已经允许这类转化在室温下进行(例如,参见:J. Am. Chem. Soc. 2000,122,4020-4028和其中引用的参考文献)。该反应的产物是类型13的化合物,如随后的反应路线所述,可以将其加工,得到其它的本发明的化合物(I)。

[0550]



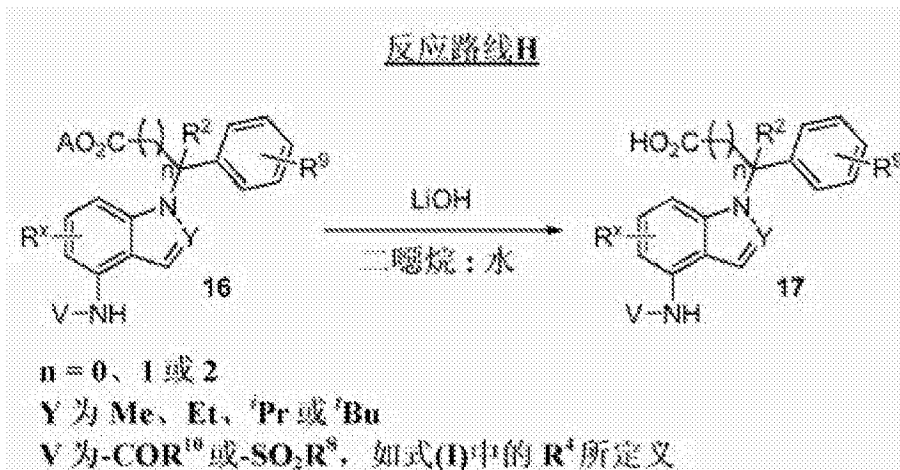
[0551] 按照与先前反应路线F所描述方法相似的方法,反应路线G说明了结构式15的化合物的合成方法。可以将类型15的化合物(由含有其它官能团的类型14的inputs所衍生)加工,以提供其它的本发明化合物(I)。

[0552]



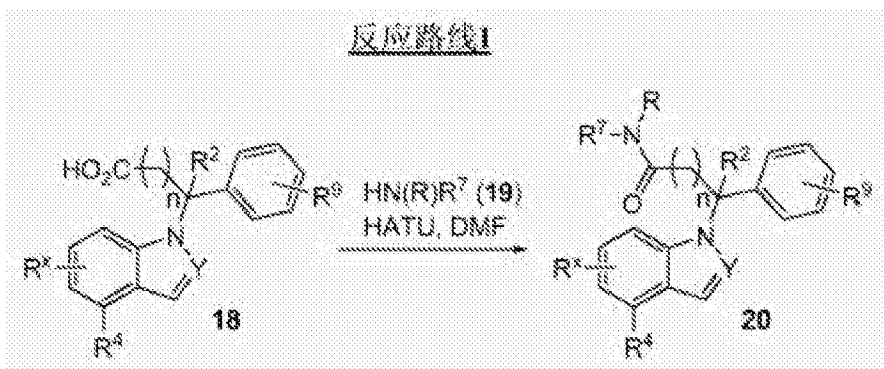
[0553] 反应路线H说明了结构式17的化合物的合成方法。在该方法中,可以使用有机合成技术人员已知的各种方法,将类型16的化合物水解为类型17的羧酸。可以在有机合成中已知的各种方法中使用结构式17的产物羧酸,以得到本发明的化合物(I)。

[0554]



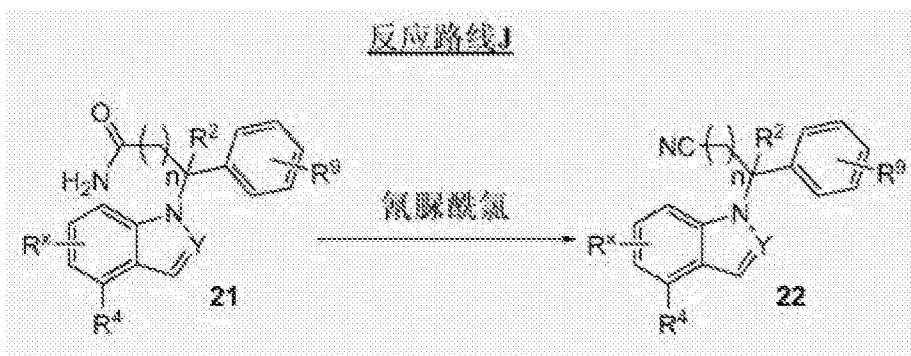
[0555] 反应路线I说明了结构式20的化合物的合成方法。在大多数情况下,用类型19的胺处理类型18的化合物,得到类型20的酰胺。在合适的惰性溶剂(例如DMF、DCM等等)中进行反应路线I中说明的酰胺键偶联反应,并且可以与适合于酰胺偶合反应的各种试剂(例如HATU、EDC或PyBOP)一起进行。有机合成领域的技术人员了解反应路线I中所示的酰胺键偶联反应的条件。这种改变可以包括但不限于:使用碱性试剂,例如三乙胺、DIPEA或NMM,或加入添加剂,例如HOAt或HOBt。或者,可以用18的活化酯或酰氯衍生物处理19,也得到20。反应路线I所示的酰胺键偶联通常在0℃和室温之间的温度下进行,偶而在高温下进行,并且该偶联反应进行1至24小时。该反应的产物是类型20的化合物,如随后的反应路线所述,可以将其加工,以得到其它的本发明的化合物(I)。

[0556]



[0557] 反应路线J说明了类型22的化合物的合成方法。在该方法中,用脱水试剂(例如,氰脲酰氯,等等)处理类型21的伯酰胺,形成类型22的腈。该反应在惰性溶剂(例如DCM或DMF)中、在0℃和室温之间进行。该反应的产物是类型22的化合物,如随后的反应路线所述,可以将其加工,以得到其它的本发明的化合物(I)。

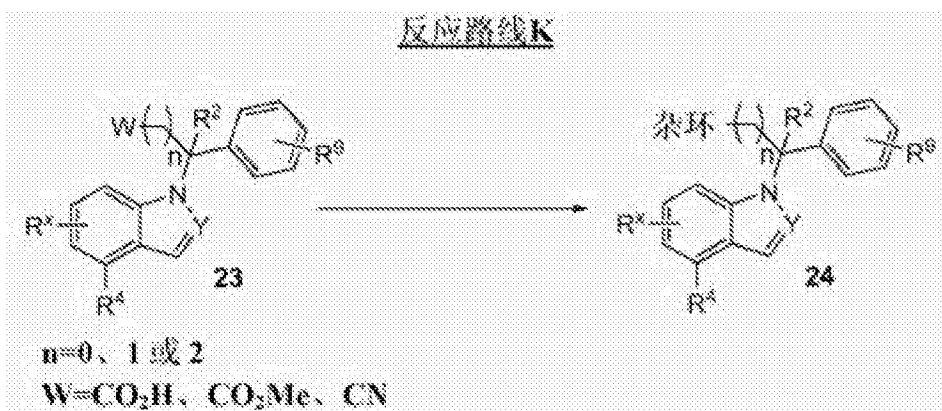
[0558]



[0559] 反应路线K说明了如何可以将类型23的化合物加工为结构式24的各种杂环衍生物的最一般的方式(使用有机合成中已知的方法)。这种转变的具体实例示于实施例部分。

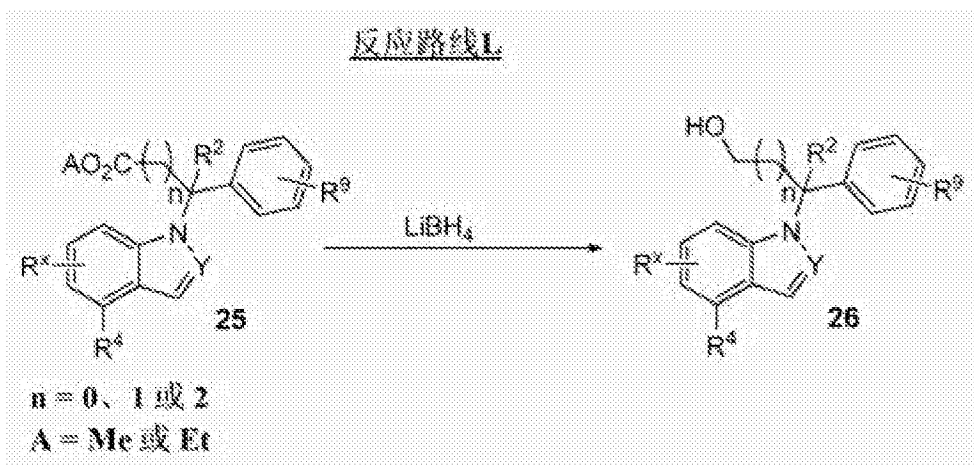
[0560] 这种转变描述在下列中:1)Joule, J.A; Mills, K and Smith, G.F. Heterocyclic Chemistry, Chapman & Hall, 1995, 第3版,和其中引用的参考文献;2) Katritzky, A.R.; Rees, C.W.(Eds), Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, Oxford, 1984, 8v,和其中引用的参考文献;和3) Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: Review of the Literature 1982-1995: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press, New York, 第2版, 1996, 11v, 和其中引用的参考文献。(Comprehensive Heterocyclic Chemistry, vol. 4-6 Pergamon Press, New York, 1984, 和其中的参考文献)。

[0561]



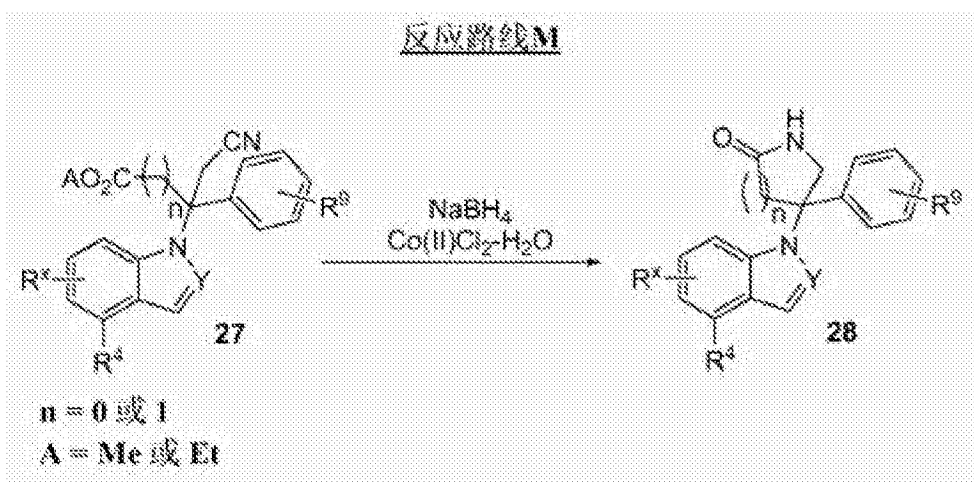
[0562] 反应路线L说明了类型26的化合物的合成方法。在该方法中,在醚溶剂如THF或乙醚中,在0℃和室温之间,用强还原剂(例如,硼氢化锂或氢化铝锂,等等)处理类型25的酯。该反应的产物是类型26的醇,如随后的反应路线所述,可以将其加工,以提供其它的本发明的化合物(I)。

[0563]



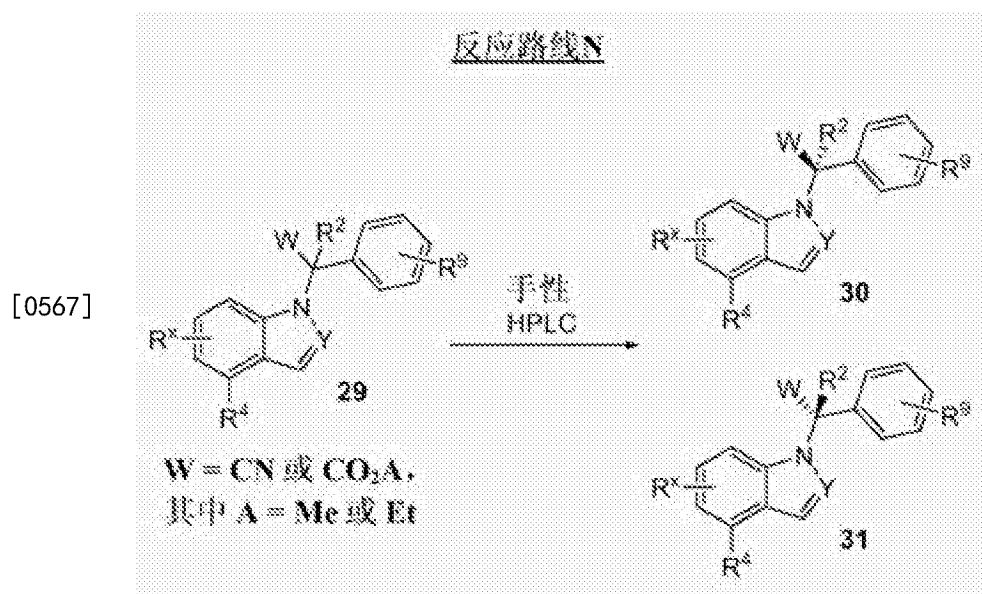
[0564] 反应路线M说明了类型28的化合物的合成方法。在该方法中,在无机加速剂(例如,氯化钴(II))的存在下,用过量的还原剂(例如,硼氢化钠)处理类型27的氰基酯,得到胺中间体(未显示),其在酯部分上经历分子内环化,得到类型28的内酰胺。如随后的反应路线所述,可以将该产物加工,以提供其它的本发明的化合物(I)。

[0565]



[0566] 反应路线N说明了拆分结构式29的外消旋化化合物的方法,其中加注星号的碳是手性中心。通常,在其制备过程中,结构式29的外消旋化合物或中间体可以利用手性固定相液

相色谱技术或有机合成中已知的其它合适方法进行拆分,以得到对映体纯的化合物,例如30和31。



[0568] 提供下列实施例,以便可以更完全地理解本发明。除非另外指明,否则起始原料是商购的。不应该将它们理解为以任何方式来限制本发明。

[0569] 代表性的实施例

[0570] 为了更充分地说明本发明,提供下列实施例,且不应将其视为以任何方式来限制范围。除非另有说明,否则:

[0571] 1)所有的操作在室温或环境温度(rt)下进行,即在18-25℃的温度范围内进行;

[0572] 2)通常在惰性气氛(氮气或氩气)中,使用商购的无水溶剂进行反应;

[0573] 3)使用Biotage Initiator™或CEM Explorer®系统,进行微波反应;

[0574] 4)使用旋转蒸发器在减压(4.5-30 mmHg)下蒸发溶剂,浴温至多为50℃;

[0575] 5)反应过程之后进行薄层色谱(TLC)和/或串联高效液相色谱(HPLC)和而后进行的电喷雾质谱(MS)(本文称为LCMS),且任何反应时间仅供说明之用;

[0576] 6)利用下列技术中的至少一种技术,确定所有最终化合物的结构:MS或质子核磁共振(¹H NMR)光谱测定法,并且利用下列技术中的至少一种技术,确定纯度:TLC或HPLC;

[0577] 7)¹H NMR光谱记录在Varian Unity或Varian Inova仪器上,400、500或600 MHz,使用指定溶剂;当以排列的形式列出时,NMR数据为主要特征质子的δ值的形式,以相对于残余溶剂峰(多重性和氢的数目)的百万分之一(ppm)给出;信号形状所用的常规缩写是:s.单峰;d.双峰(明显);t.三重峰(明显);m.多重峰;br.宽峰;等等;

[0578] 8)MS数据记录在Waters Micromass单元(与Hewlett-Packard(Agilent 1100)HPLC仪器连接)上,并在MassLynx/OpenLynx软件上进行操作;使用电喷射离子化:具有阳离子(ES+)或阴离子(ES-)检测;和二极管阵列检测;

[0579] 9)利用制备型反相HPLC进行化合物的纯化:在Gilson系统上进行,使用YMC-Pack Pro C18柱(150 x 20 mm i.d.),洗脱:20 mL/min,用水/乙腈(0.1% TFA)的梯度(5%乙腈至95%乙腈),或在Shimadzu系统上进行,使用Sunfire Prep C18 OBD 5μM柱(100 x 30 mm i.d.),洗脱:50 mL/min,用水/乙腈(0.1% TFA)的梯度;

[0580] 10)在涂有硅胶的20 x 20 cm玻璃板(从Analtech或E. Merck购买)上,通过制备型薄层色谱(PTLC)纯化化合物;

[0581] 11)快速柱色谱在玻璃硅胶柱上进行,使用Kieselgel 60,0.063-0.200 mm (SiO₂),或在Biotage SiO₂柱系统上进行,使用Biotage Horizon和Biotage SP-1系统;或在Teledyne Isco SiO₂柱上进行,使用CombiFlashRf系统;

[0582] 12)化学符号具有它们的常规含义,也使用下列缩写:h(小时)、min(分钟)、v(体积)、w(重量)、b.p.(沸点)、m.p.(熔点)、L(升)、mL(毫升)、g(克)、mg(毫克)、mol(摩尔)、mmol(毫摩尔)、eq或equiv(当量)、IC₅₀(产生50%最大可能抑制时的摩尔浓度)、EC₅₀(产生50%最大可能效力时的摩尔浓度)、μm(微摩尔浓度)、nM(纳摩尔浓度)。

[0583] 中间体

[0584] 可以使用下列方法,制备本发明化合物的合成中使用的中间体。在与下列反应路线相关的表中,具有质谱数据的化合物被合成性地制备。

[0585] 实施例I-1A

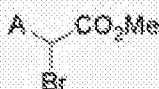


[0587] 步骤A:制备溴(2-氯-4-氟苯基)乙酸甲酯(i-1a)

[0588] 将2-氯-4-氟苯基乙酸甲酯(3.15 g, 15.6 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(2.77 g, 15.6 mmol)和AIBN(255 mg, 1.56 mmol)悬浮在苯(50.0 mL)中,并借助于氮气流进行脱气。将得到的混合物加热至80℃,保持12小时。冷却至室温后,将该混合物部分地真空浓缩,并在乙醚和水之间分配。分离各层,用水和盐水洗涤有机层。干燥有机物(MgSO₄),过滤,真空浓缩。将得到的粗品油用硅胶快速色谱纯化(梯度洗脱;0%-20% EtOAc/己烷作为洗脱液),得到标题化合物i-1a。¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ7.82(dd, 1H, J=6.0, 8.8 Hz), 7.17(dd, 1H, J=2.6, 8.3 Hz), 7.08(m, 1H), 5.88(s, 1H), 3.84(s, 3H)。

[0589] 按照与反应路线i-1所描述方法相似的方法,可以制备表i-1所示的下列其它化合物:

表 i-1



[0590]

化合物 i-1	A	化合物 i-1	A
a		f	
b		g	
c		h	
d		i	
e			

[0591] 表i-1. 化合物的¹H NMR和母离子m/z(MH)⁺数据。[0592] 对于i-1a:溴(2,4-二氯苯基)乙酸甲酯: ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ7.75(d, 1H, J=8.6 Hz), 7.42(s, 1H), 7.33(d, 1H, J=8.5 Hz), 5.86(s, 1H), 3.83(s, 3H)。[0593] 对于i-1b:溴(4-氟苯基)乙酸甲酯: ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ7.58(m, 2H), 7.08(m, 2H), 5.38(s, 1H), 3.82(s, 3H)。[0594] 对于i-1c:溴(4-氯苯基)乙酸甲酯: ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ7.51(d, 2H, J=8.5 Hz), 7.37(d, 2H, J=8.5 Hz), 5.35(s, 1H), 3.82(s, 3H)。[0595] 对于i-1d:溴(4-甲氧基苯基)乙酸甲酯: ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ7.49(d, 2H, J=9.0 Hz), 6.88(d, 2H, J=9.0 Hz), 5.40(s, 1H), 3.76(s, 3H), 3.75(s, 3H)。[0596] 对于i-1e:溴(4-溴苯基)乙酸甲酯: ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ7.53(d, 2H, J=8.6 Hz), 7.45(d, 2H, J=8.5 Hz), 5.33(s, 1H), 3.82(s, 3H)。[0597] 对于i-1f:溴(3,5-二氟苯基)乙酸甲酯: ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ7.13(m, 2H), 6.84(m, 1H), 5.30(s, 1H), 3.84(s, 3H)。[0598] 对于i-1g:溴(3,5-二氯苯基)乙酸甲酯: ¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ7.46(m, 1H), 7.20(m, 2H), 5.26(s, 1H), 3.84(s, 3H)。[0599] 对于i-1i:溴(3-溴苯基)乙酸甲酯: m/z(ES)307(MH)⁺。

[0600] 在下列实施例的表中,具有质谱数据的化合物被合成性地制备。

[0601] 实施例1

[0602]



[0603] 步骤A:制备(4-氯苯基)(4-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(1)

[0604] 在0℃,将4-硝基吡啶(6.89 g,42.5 mmol)的DMF(20 mL)溶液逐滴加入到搅拌的氢化钠(1.70 g,60% wt/wt在矿物油中的分散体,42.5 mmol)的DMF(100 mL)悬浮液中。10分钟之后,慢慢地逐滴加入i-1c(11.2 g,42.5 mmol)的DMF(20 mL)溶液,并将得到的混合物在0℃搅拌3小时。加入饱和氯化铵水溶液,淬灭该反应,并用乙醚萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物,干燥(MgSO₄),过滤,真空浓缩。将得到的粗品油用硅胶快速色谱纯化(梯度洗脱;0%-20% EtOAc/己烷作为洗脱液),得到标题化合物1。 m/z (ES)345(MH)⁺; IP=C等级。

[0605] 按照与实施例1所描述方法相似的方法,制备表1和1A所示的下列其它化合物:

[0606]

表 1

化合物#	R^3	化合物#	R^3
2	2-氯-4-氟苯基	4	3-溴苯基
3	2,4-二氯苯基	5	4-甲氧基苯基

[0607] 表1. 化合物的母离子 m/z (MH)⁺和原始试验IP数据。

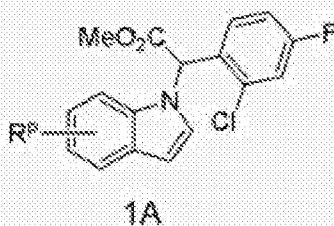
[0608] 2: (2-氯-4-氟苯基)(4-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯: m/z (ES)363(MH)⁺; IP=B等级。

[0609] 3: (2,4-二氯苯基)(4-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯:¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ8.20(dd, 1H, J=4.6, 7.9 Hz), 7.72(d, 1H, J=8.2 Hz), 7.53(m, 1H), 7.36(m, 4H), 7.22(m, 1H), 6.64(s, 1H), 3.88(s, 3H)。IP=B等级。

[0610] 4: (3-溴苯基)(4-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯:¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ8.21(d, 1H, J=8.0 Hz), 7.66(d, 1H, J=8.3 Hz), 7.60(d, 1H, J=8.0 Hz), 7.52(s, 1H), 7.46(d, 1H, J=3.3 Hz), 7.35(m, 3H), 7.27(d, 1H, J=7.9 Hz), 6.29(s, 1H), 3.88(s, 3H)。IP=C等级。

[0611] 5: (4-甲氧基苯基)(4-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯:¹HNMR(500 MHz, CDCl₃): δ8.18(d, 1H, J=8.3 Hz), 7.68(d, 1H, J=8.1 Hz), 7.36(d, 1H, J=3.4 Hz), 7.32(d, 2H, J=8.4 Hz), 7.30(m, 1H), 7.28(d, 1H, J=3.3 Hz), 6.98(d, 2H, J=8.7 Hz), 6.26(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.85(s, 3H)。IP=C等级。

表 1A

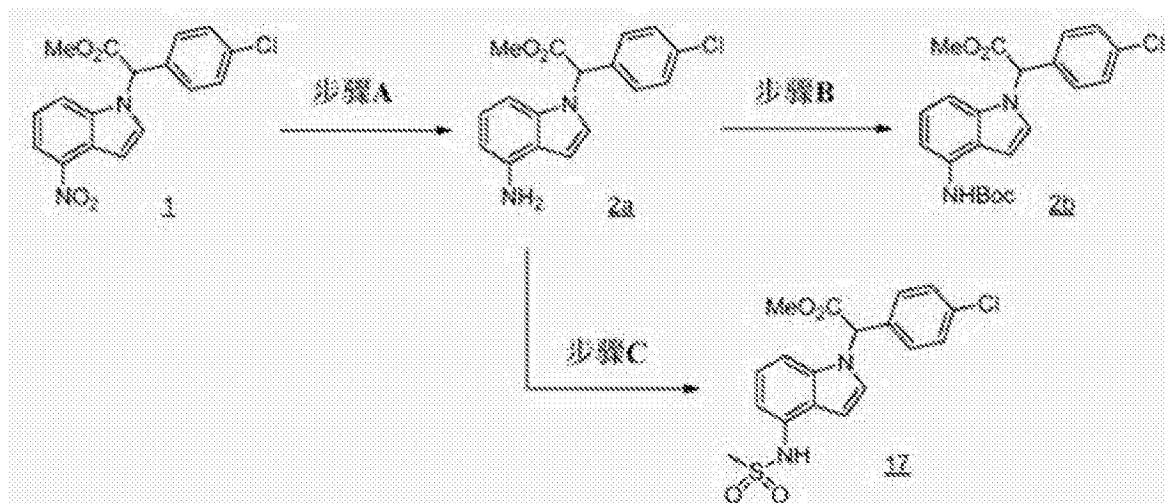


[0612]

化合物#	R ^p	化合物#	R ^p
6	H	12	5-Cl
7	4-CN	13	5-F
8	4-CO ₂ Et	14	6-Cl
9	4-Cl	15	7-F
10	4-F	16	7-OBn
11	5-CN		

[0613] 表1A. 化合物的母离子m/z(MH)⁺和原始试验IP数据。[0614] 6: (2-氯-4-氟苯基)(1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯:m/z(ES)318(MH)⁺; IP=C等级。[0615] 7: (2-氯-4-氟苯基)(4-氰基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯:m/z(ES)343(MH)⁺; IP=B等级。[0616] 8: 1-[1-(2-氯-4-氟苯基)-2-甲氧基-2-氧代乙基]-1H-吡啶-4-甲酸乙酯:m/z(ES)390(MH)⁺; IP=C等级。[0617] 9: (2-氯-4-氟苯基)(4-氯-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯:m/z(ES)352(MH)⁺; IP=C等级。[0618] 10: (2-氯-4-氟苯基)(4-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯:m/z(ES)336(MH)⁺; IP=C等级。[0619] 11: (2-氯-4-氟苯基)(5-氰基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯:m/z(ES)343(MH)⁺; IP=C等级。[0620] 12: (2-氯-4-氟苯基)(5-氯-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯:m/z(ES)352(MH)⁺; IP=C等级。[0621] 13: (2-氯-4-氟苯基)(5-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯:m/z(ES)336(MH)⁺; IP=C等级。[0622] 14: (2-氯-4-氟苯基)(6-氯-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯:m/z(ES)352(MH)⁺; IP=C等级。[0623] 15: (2-氯-4-氟苯基)(7-氟-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯:m/z(ES)336(MH)⁺; IP=C等级。[0624] 16: [7-(苄氧基)-1H-吡啶-1-基](2-氯-4-氟苯基)乙酸甲酯:m/z(ES)424(MH)⁺; IP=C等级。[0625] 实施例2

[0626]



[0627] 步骤A:制备(4-氨基-1H-吡啶-1-基)(4-氯苯基)乙酸甲酯(2a)

[0628] 将1(8.28 g, 24.0 mmol)的乙酸乙酯(240 mL)溶液脱气,此时,加入Pd/C(1.41 g, 10% wt/wt混合物, 0.721 mmol),并将得到的悬浮液在氢气氛围下(球囊)搅拌。3小时之后,通过CELITE®的短柱过滤该反应混合物,用EtOAc洗脱。将合并的有机物真空浓缩,得到标题化合物2a。 m/z (ES)315(MH)⁺。

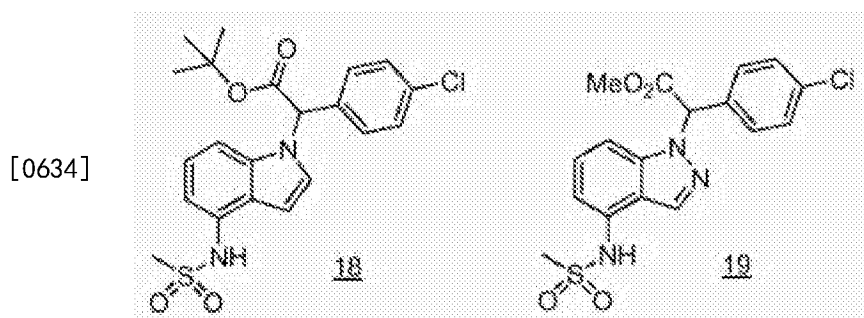
[0629] 步骤B:制备{4-[(叔丁氧羰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}(4-氯苯基)乙酸甲酯(2b)

[0630] 将二碳酸二叔丁酯(5.24 g, 24.0 mmol)加入到搅拌的2a(7.56 g, 24.0 mmol)的二噁烷(60 mL)溶液和饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)中。将得到的混合物在室温下搅拌过夜,此时,将该反应部分地真空浓缩。将得到的混合物在乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液之间分配。分离各层,并将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄),过滤,真空浓缩。将得到的粗品油用硅胶快速色谱纯化(梯度洗脱;0%-20% EtOAc/己烷作为洗脱液),得到标题化合物2b。 m/z (ES)437(MNa)⁺。

[0631] 步骤C:制备(4-氯苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯(17)

[0632] 在室温下,将甲磺酰氯(159 μ L, 2.04 mmol)加入到2b(320 mg, 1.02 mmol)和三乙胺(213 μ L, 1.53 mmol)的DCM(3 mL)搅拌溶液中。1小时之后,将该反应混合物倒入水中,并用DCM萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,真空浓缩。用制备型反相HPLC纯化粗品残余物(在YMC Pack Pro C18固定相上,CH₃CN/H₂O作为洗脱液,0.05% TFA作为改性剂),而后将纯化的级份冷冻干燥,得到标题化合物17。 m/z (ES)393(MH)⁺ IP=C等级。

[0633] 按照与上述实施例2相似的方法,制备下列化合物:

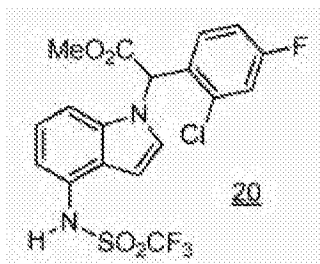


[0635] 18: (4-氯苯基){4-[(叔丁氧羰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸叔丁酯: m/z (ES)435

(MH)⁺; IP=C等级。

[0636] 19: (4-氯苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯:m/z(ES)394 (MH)⁺; IP=C等级。

[0637]



[0638] 20: (2-氯-4-氟苯基)(4-[(三氟甲基)磺酰基]氨基)-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯:m/z(ES)465(MH)⁺; IP=C等级。

[0639] 按照与实施例2所描述方法相似的方法,制备表2所示的下列其它化合物:

[0640]

表 2			
化合物#	R ²	化合物#	R ²
21	苯基	23	2,4-二氯苯基
22	2-氯-4-氟苯基	24	4-溴苯基

[0641] 表2. 化合物的母离子m/z(MH)⁺和原始试验IP数据。

[0642] 21: {4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}(苯基)乙酸甲酯:m/z(ES)381(MNa)⁺; IP=C等级。

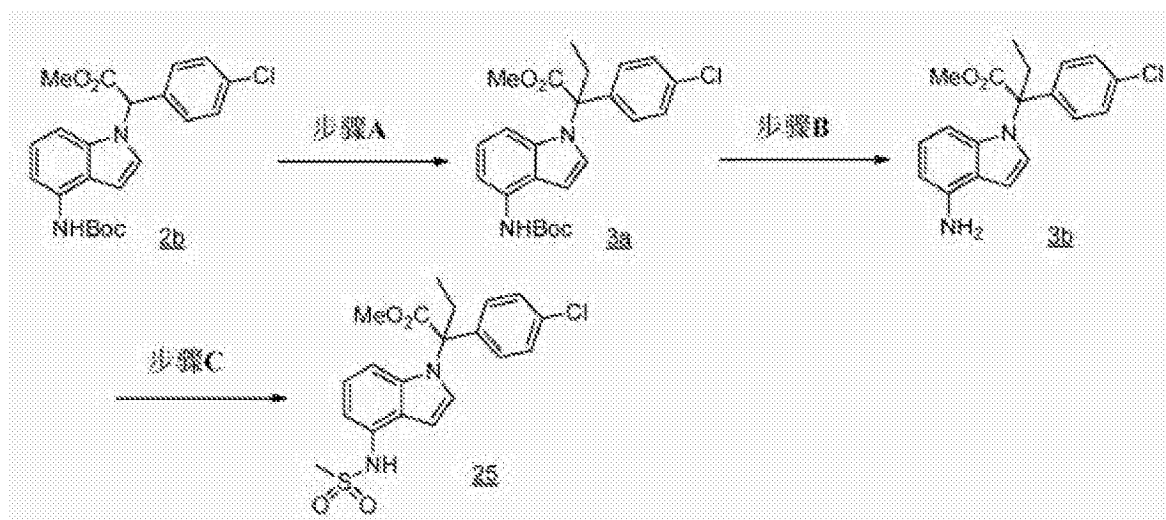
[0643] 22: (2-氯-4-氟苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯:m/z(ES)411(MH)⁺; IP=B等级。

[0644] 23: (2,4-二氯苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯:m/z(ES)427(MH)⁺; IP=A等级。

[0645] 24: (4-溴苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯:m/z(ES)437 (MH)⁺; IP=C等级。

[0646] 实施例3

[0647]



[0648] 步骤A: 制备2-{4-[(叔丁氧羰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(3a)

[0649] 在0℃,借助于注射泵(1.6 mL/min),将2b(10.0 g, 24.1 mmol)的DMF(20 mL)溶液加入到氢化钠(964 mg, 60% wt/wt在矿物油中的分散体, 24.1 mmol)的DMF(60 mL)搅拌悬浮液中。15分钟之后,快速地逐滴加入碘乙烷(2.34 mL, 28.9 mmol),并将得到的混合物在0℃搅拌2小时。加入饱和氯化铵水溶液,淬灭该反应,并用乙醚萃取。用水和盐水洗涤合并的有机物,干燥(MgSO₄),过滤,真空浓缩。将得到的粗品油用硅胶快速色谱纯化(梯度洗脱; 0%-20% EtOAc/己烷作为洗脱液),得到标题化合物3a。m/z(ES)465(MNa)⁺。

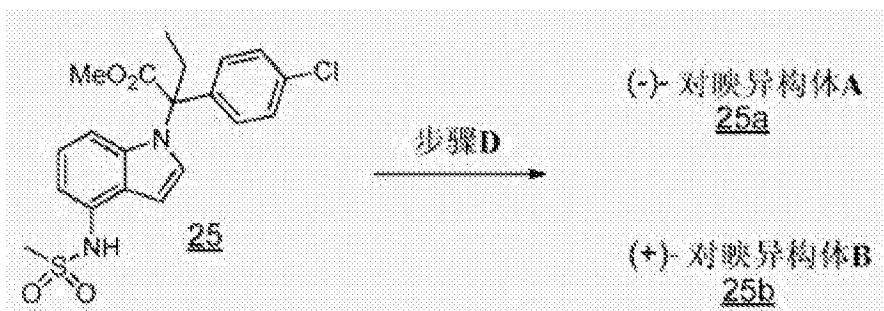
[0650] 步骤B: 制备2-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(3b)

[0651] 在0℃,将三氟乙酸(37.5 mL, 487 mmol)快速地逐滴加入到3a(8.62 g, 19.5 mmol)的DCM(100 mL)搅拌溶液中。1小时之后,小心地加入饱和碳酸氢钠水溶液,而后加入NaHCO₃(s),淬灭该反应,并用乙醚萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机物,干燥(MgSO₄),过滤,真空浓缩,得到标题化合物3b。m/z(ES)343(MH)⁺。

[0652] 步骤C: 制备2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸甲酯(25)

[0653] 在0℃,将甲磺酰氯(1.59 mL, 20.4 mmol)加入到3b(6.67 g, 19.5 mmol)和4-甲基吗啉(2.78 mL, 25.3 mmol)的DCM(100 mL)搅拌溶液中。30分钟之后,加入额外部分的甲磺酰氯(0.80 mL, 10.2 mmol)。1小时之后,将该反应混合物在DCM和饱和氯化铵水溶液之间分配。分离各层,并将水层用DCM萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,真空浓缩。将粗品残余物用硅胶快速色谱纯化(梯度洗脱; 0%-50% EtOAc/己烷作为洗脱液),得到标题化合物25。m/z(ES)421(MH)⁺; IP=A等级。

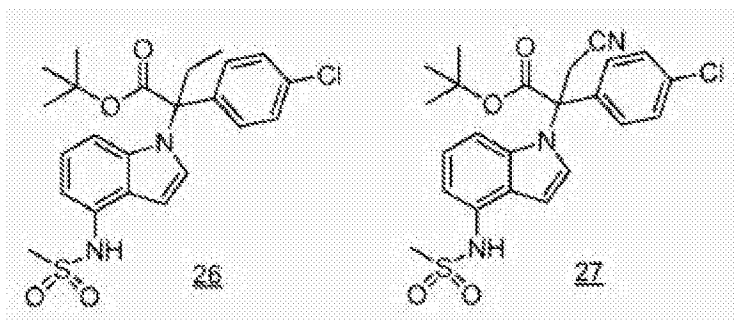
[0654]



[0655] 使用制备型正相手性HPLC,分离对映异构体25a和25b。将25的MeOH/乙腈溶液注射到CHIRALCEL® AS-H(得自于Chiral Technologies, Inc., Exton, Pa.)半制备型(250 × 30 mm)HPLC柱上(用45%[(2:1)MeOH:乙腈]/CO₂洗脱,柱温35℃,70 mL/min,UV检测为220 nm)。分离对映异构体,更快洗脱的对映异构体25a具有2.61 min的保留时间,更慢洗脱的对映异构体25b具有3.13 min的保留时间,保留时间通过注射到分析CHIRALCEL® AS-H HPLC柱(4.6 × 250 mm, 2.1 mL/min, 40%[(2:1)MeOH:乙腈]/CO₂, 35℃)上获得。将分离的级份浓缩,提供对映异构体25a和25b。在上面提到的分离条件下,对于制备最终产品而言,优选更快洗脱的(R)-对映异构体25a。对于**25a**: m/z(ES)421(MH)⁺; IP=A等级。对于**25b**: m/z(ES)421(MH)⁺; IP=B等级。

[0656] 按照与上述实施例3相似的方法,制备下列化合物:

[0657]

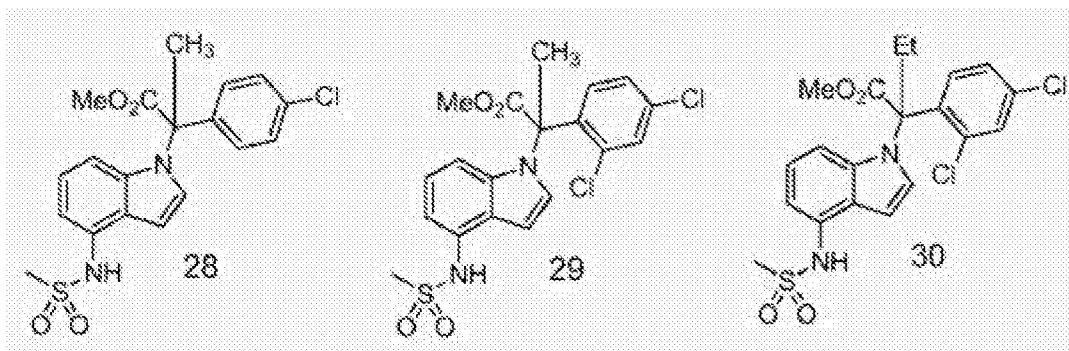


[0658] **26**: 2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸叔丁酯: m/z(ES)463(MH)⁺; IP=B等级。

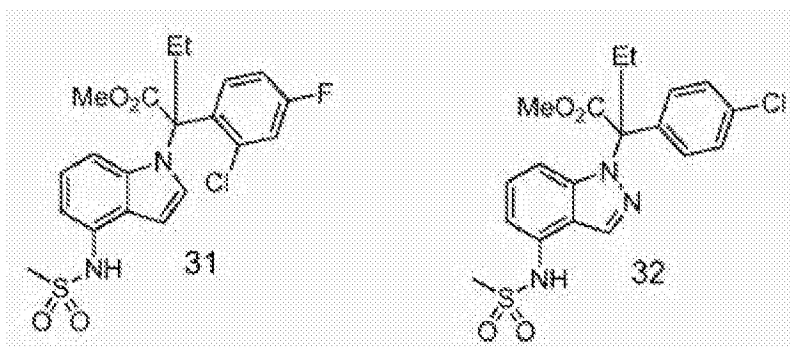
[0659] **27**: 2-(4-氯苯基)-3-氰基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酸叔丁酯: m/z(ES)496(MNa)⁺; IP=B等级。

[0660] 按照与上述实施例3相似的方法,制备下列其它化合物:

[0661]



[0662]



[0663] 28: 2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酸甲酯: m/z (ES) 407(MH)⁺; IP=B等级。

[0664] 29: 2-(2,4-二氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酸甲酯: m/z (ES) 441(MH)⁺; IP=C等级。

[0665] 30: 2-(2,4-二氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸甲酯: m/z (ES) 455(MH)⁺; IP=B等级。

[0666] 31: 2-(2-氯-4-氟苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸甲酯: m/z (ES) 439(MH)⁺; IP=B等级。

[0667] 32: 2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸甲酯: m/z (ES) 422(MH)⁺; IP=B等级。

[0668] 制备表3所示的其它化合物:

[0669]

表 3

实施例	R^2
33	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$
34	$-\text{CH}_2\text{Ph}$
35	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$
36	$-\text{CH}_2\text{CN}$
37	$-\text{CH}_2\text{OMe}$
38	$-\text{CH}_2\text{Pr}$

[0670] 表3. 化合物的母离子 m/z (MH)⁺和原始试验IP数据。

[0671] 33: 2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}戊-4-烯酸甲酯: m/z (ES) 433(MH)⁺; IP=B等级。

[0672] 34: 2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}-3-苯基丙酸甲酯: m/z (ES) 483(MH)⁺; IP=B等级。

[0673] 35: 2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁二酸二甲酯: m/z (ES)487(MNa)⁺; IP=A等级。

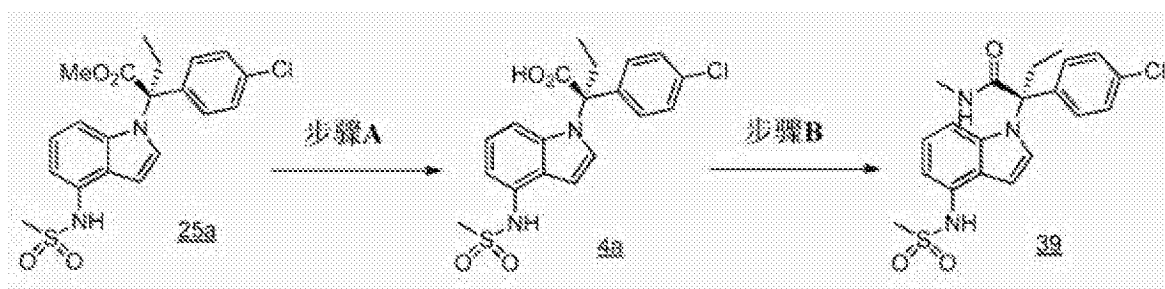
[0674] 36: 2-(4-氯苯基)-3-氰基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酸甲酯: m/z (ES)432(MH)⁺; IP=A等级。

[0675] 37: 2-(4-氯苯基)-3-甲氧基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酸甲酯: m/z (ES)437(MH)⁺; IP=C等级。

[0676] 38: 2-(4-氯苯基)-3-环丙基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酸甲酯: m/z (ES)469(MNa)⁺; IP=A等级。

[0677] 实施例4

[0678]



[0679] 步骤A: 制备(R)-2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸(4a)

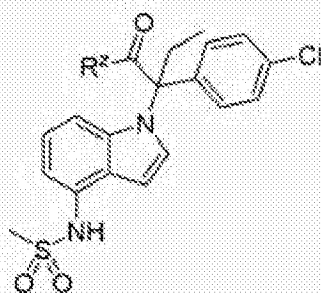
[0680] 将氢氧化锂(484 mg, 20.2 mmol)加入到325a(850 mg, 2.02 mmol)的二噁烷(16 mL)和水(4 mL)搅拌溶液中, 并将得到的混合物加热至70℃, 保持3小时。冷却至室温后, 将该反应混合物倒入1M HCl中, 并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机物, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物4a。 m/z (ES)407(MH)⁺。

[0681] 步骤B: 制备(R)-2-(4-氯苯基)-N-甲基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺(39)

[0682] 将O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐(1.34 g, 3.56 mmol)加入到4a(967 mg, 2.38 mmol)和4-甲基吗啉(523 μ L, 4.75 mmol)的DMF(12 mL)搅拌溶液中。5分钟之后, 加入甲胺(3.56 mL, 2.0M在甲醇中的溶液, 7.13 mmol), 并将得到的混合物在室温下搅拌。3小时之后, 将该反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。分离各层, 并将有机物用水和盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩。将粗品残余物用硅胶快速色谱纯化(梯度洗脱; 0%-85% EtOAc/己烷作为洗脱液), 得到标题化合物39。 m/z (ES)420(MH)⁺; IP=B等级。

[0683] 按照与上述实施例4相似的方法, 制备表4所示的下列其它化合物:

表 4



[0684]

实施例#4	R ^Z
40	-NH ₂
41	-NH ^t Pr
42	-NH(CH ₂) ₂ OMe
43	-NHBn
44	-NH ^t Pr
45	-NH ^t Bu
46	-NEt
47	-NHCH ₂ CF ₃
48	-NH(CH ₂) ₂ CN
49	-NH(CH ₂) ₂ F
50	-NH(CH ₂) ₂ Ph
51	-NHCH ₂ CN
52	-NHCH ₂ CO ₂ Me

[0685] 表4. 化合物的母离子m/z(MH)⁺和原始试验IP数据。[0686] 40: (R)-2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡咯-1-基}丁酰胺:m/z(ES)406(MH)⁺; IP=B等级。[0687] 41: (R)-2-(4-氯苯基)-N-环丙基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡咯-1-基}丁酰胺:m/z(ES)446(MH)⁺; IP=B等级。[0688] 42: 2-(4-氯苯基)-N-(2-甲氧基乙基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡咯-1-基}丁酰胺:m/z(ES)464(MH)⁺; IP=C等级。[0689] 43: (R)-N-苄基-2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡咯-1-基}丁酰胺:m/z(ES)496(MH)⁺; IP=C等级。[0690] 44: (R)-2-(4-氯苯基)-N-(1-甲基乙基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡咯-1-基}丁酰胺:m/z(ES)448(MH)⁺; IP=B等级。[0691] 45: (R)-N-叔丁基-2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡咯-1-基}丁酰胺:m/z(ES)462(MH)⁺; IP=C等级。[0692] 46: 2-(4-氯苯基)-N-乙基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡咯-1-基}丁酰胺:m/z(ES)434(MH)⁺; IP=B等级。[0693] 47: (R)-2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡咯-1-基}-N-(2,2,2-三氟乙基)丁酰胺:m/z(ES)488(MH)⁺; IP=A等级。

[0694] 48: 2-(4-氯苯基)-N-(2-氰基乙基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡咯-1-基}丁

酰胺： m/z (ES)459(MH)⁺；IP=C等级。

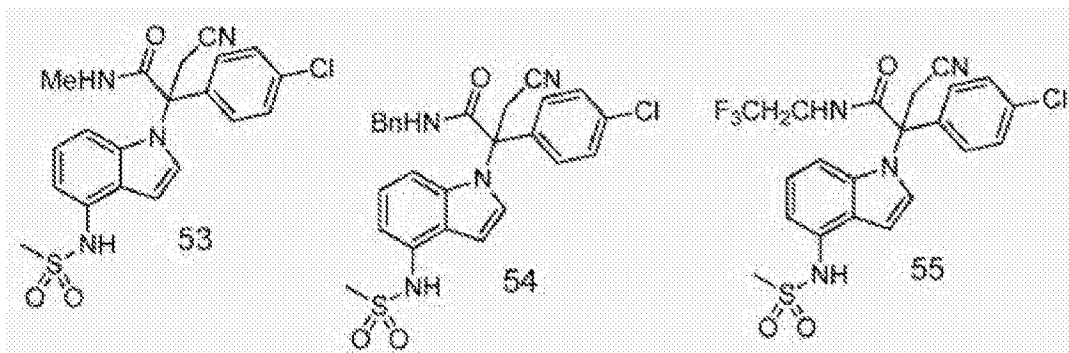
[0695] 49：2-(4-氯苯基)-N-(2-氟乙基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺： m/z (ES)474(MNa)⁺；IP=B等级。

[0696] 50：2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}-N-(2-苯乙基)丁酰胺： m/z (ES)532(MNa)⁺；IP=C等级。

[0697] 51：2-(4-氯苯基)-N-(氰基甲基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰胺： m/z (ES)467(MNa)⁺；IP=A等级。

[0698] 52：N-[2-(4-氯苯基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酰基]甘氨酸甲酯： m/z (ES)478(MH)⁺；IP=B等级。

[0699]

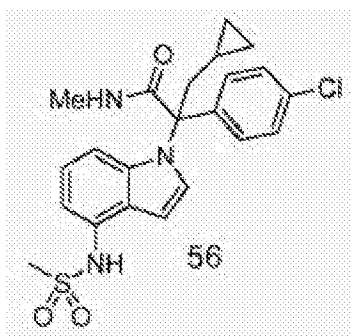


[0700] 53：2-(4-氯苯基)-3-氰基-N-甲基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酰胺： m/z (ES)431(MH)⁺；IP=B等级。

[0701] 54：N-苄基-2-(4-氯苯基)-3-氰基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酰胺： m/z (ES)507(MH)⁺；IP=B等级。

[0702] 55：2-(4-氯苯基)-3-氰基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}-N-(2,2,2-三氟乙基)丙酰胺： m/z (ES)499(MH)⁺；IP=B等级。

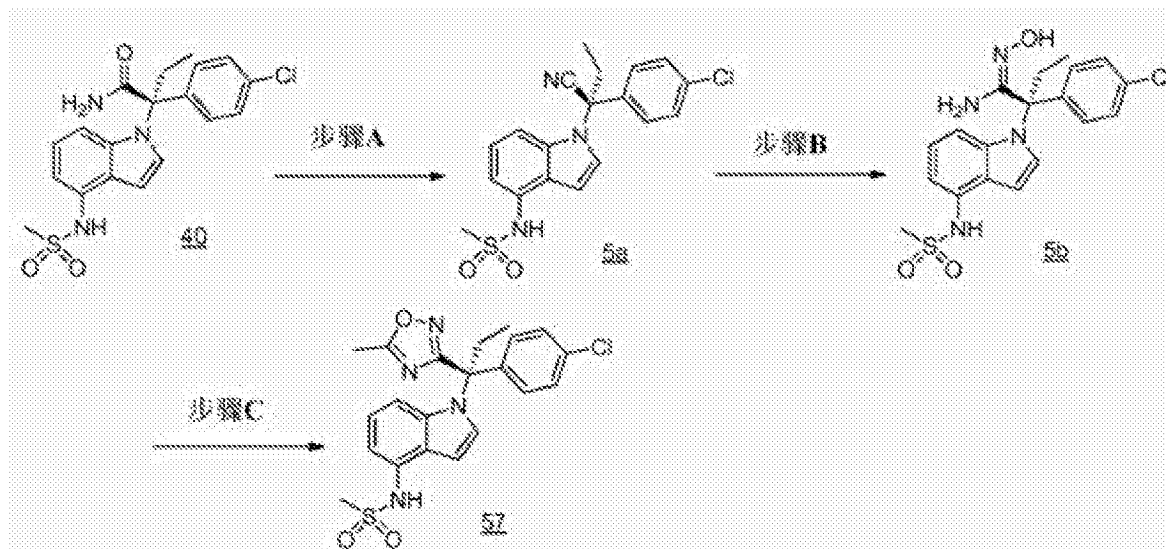
[0703]



[0704] 56：2-(4-氯苯基)-3-环丙基-N-甲基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丙酰胺： m/z (ES)468(MNa)⁺；IP=B等级。

[0705] 实施例5

[0706]



[0707] 步骤A: 制备(R)-N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-氰基丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺(5a)

[0708] 将氰脲酰氯(17.3 mg, 0.094 mmol)加入到40(38.0 mg, 0.094 mmol)的DMF(0.50 mL)搅拌溶液中, 并将该反应混合物在室温下搅拌3小时。将该反应混合物倒入盐水中, 并将得到的混合物用乙酸乙酯萃取。将有机物干燥(Na_2SO_4), 过滤, 真空浓缩。将粗品残余物用硅胶快速色谱纯化(梯度洗脱; 0%-50% EtOAc/己烷作为洗脱液), 得到标题化合物5a。 m/z (ES) 361($\text{M}-\text{CN}$)⁺; IP=A等级。

[0709] 步骤B: 制备(R)-(1E)-2-(4-氯苯基)-N'-羟基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁脒(5b)

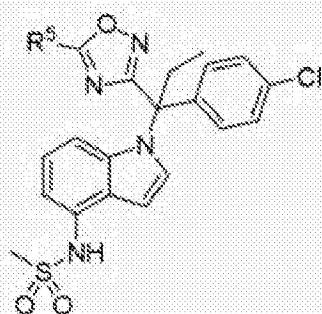
[0710] 将5a(30.0 mg, 0.077 mmol)、羟胺(156 μL , 50% wt/wt水溶液, 2.55 mmol)和碳酸钾(1.1 mg, 7.7 μmol)在乙醇(1.2 mL)中的混合物在微波反应器中、在120℃加热10分钟。冷却至室温后, 真空浓缩该反应混合物, 并将得到的粗品残余物在乙酸乙酯和水之间分配。分离各层, 并将有机物用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物5b。 m/z (ES) 421(MH)⁺。

[0711] 步骤C: 制备(R)-甲基N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺(57)

[0712] 将(苄基三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(37 mg, 0.083 mmol)加入到5b(35 mg, 0.083 mmol)、乙酸(4.8 μL , 0.083 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(29 μL , 0.166 mmol)的乙腈(1.50 mL)混合物中。将得到的混合物在室温下搅拌30秒, 然后在微波反应器中、在150℃加热20分钟。冷却至室温后, 用水稀释该反应混合物, 并将该混合物用制备型反相HPLC纯化(在YMC Pack Pro C18固定相上, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作为洗脱液, 0.05% TFA作为改性剂), 而后将纯化的级份冷冻干燥, 得到标题化合物57。 m/z (ES) 445(MH)⁺; IP=A等级。

[0713] 按照与上述实施例5相似的方法, 制备表5所示的下列其它化合物:

表 5



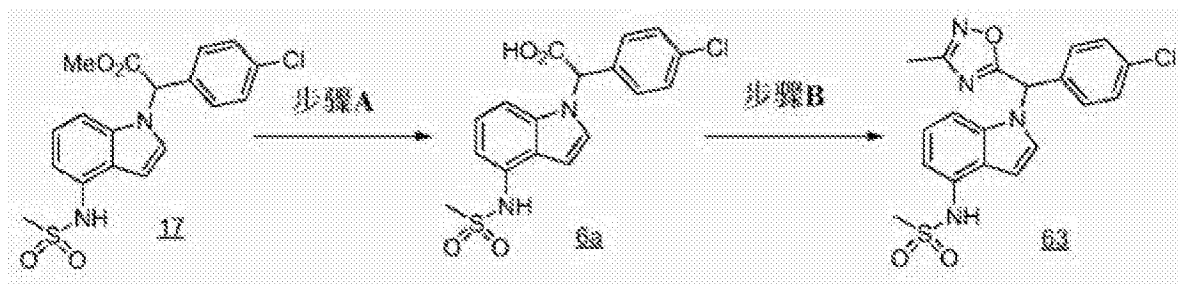
[0714]

实施例	R^5
58	Ph
59	
60	
61	
62	cPr

[0715] 表5. 化合物的母离子 $m/z(MH)^+$ 和原始试验IP数据。[0716] 58: (R)-N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺: $m/z(ES)507(MH)^+$; IP=C等级。[0717] 59: N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(4-氟苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺: $m/z(ES)525(MH)^+$; IP=A等级。[0718] 60: N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺: $m/z(ES)541(MH)^+$; IP=A等级。[0719] 61: (R)-N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺: $m/z(ES)537(MH)^+$; IP=A等级。[0720] 62: (R)-N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺: $m/z(ES)471(MH)^+$; IP=A等级。

[0721] 实施例6

[0722]



[0723] 步骤A: 制备(4-氯苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸(6a)

[0724] 按照与先前实施例4步骤A所描述方法相似的方法,由化合物17制备化合物6a。

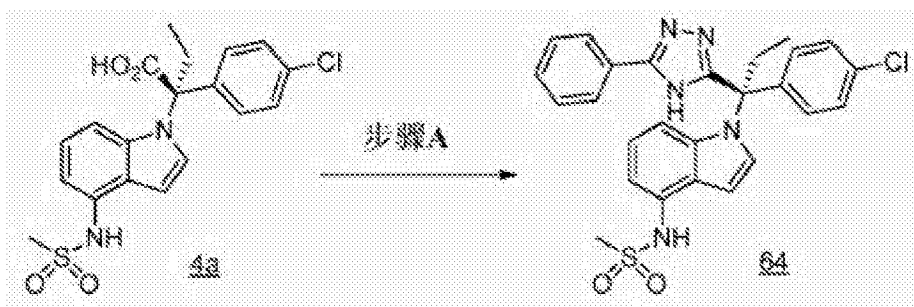
[0725] 步骤B: 制备N-{1-[(4-氯苯基)(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-1H-吡啶-4-

基}甲磺酰胺(63)

[0726] 将N'-羟基苯甲脒(49 mg, 0.36 mmol)加入到化合物6a(90 mg, 0.24 mmol)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(91 mg, 0.48 mmol)、1-羟基苯并三唑(44 mg, 0.29 mmol)和N,N'-二异丙基乙胺(50 μ L, 0.29 mmol)的DMF(2.4 mL)搅拌溶液中。将该反应在室温下搅拌2小时, 此时, 将该反应在乙酸乙酯和水之间分配。分离各层, 并将有机层用水和盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到粗品油, 将其溶于甲苯(2.0 mL)中。将得到的混合物加热至100 $^{\circ}$ C, 保持1小时, 此时, 真空浓缩该反应, 并将得到的粗品残余物用制备型反相HPLC纯化(在YMC Pack Pro C18固定相上, CH₃CN/H₂O作为洗脱液, 0.05% TFA作为改性剂), 而后将纯化的级份冷冻干燥, 得到标题化合物63。 m/z (ES)479(MH)⁺; IP=C等级。

[0727] 实施例7

[0728]

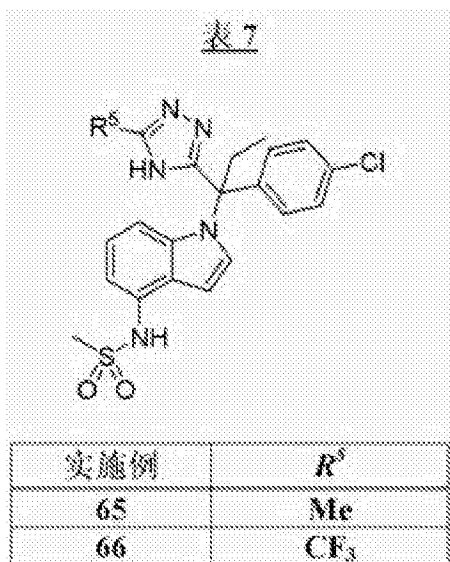


[0729] 步骤A: 制备(R)-N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基)丙基]-1H-吲哚-4-基}甲磺酰胺(64)

[0730] 按照与实施例6相似的方法, 用[亚氨基(苯基)甲基]肼碘化物替代N'-羟基苯甲脒, 由化合物4a合成化合物64。 m/z (ES)506(MH)⁺; IP=C等级。

[0731] 按照与上述实施例7相似的方法, 制备表7所示的下列其它化合物:

[0732]



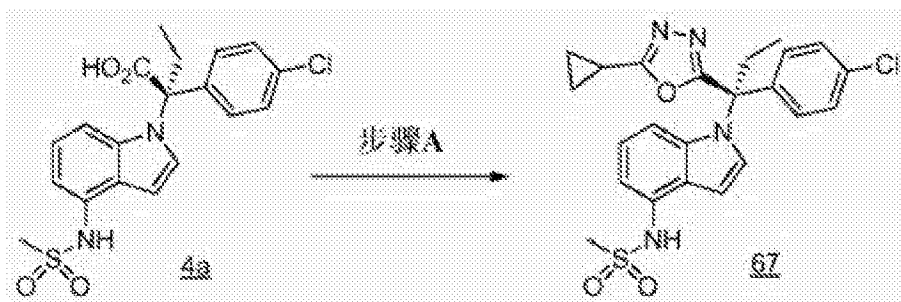
[0733] 表7. 化合物的母离子 m/z (MH)⁺和原始试验IP数据。

[0734] 65: (R)-N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)丙基]-1H-吲哚-4-基}甲磺酰胺: m/z (ES)444(MH)⁺; IP=B等级。

[0735] 66: (R)-N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]丙基}-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺: m/z (ES)428(M-CF₃)⁺; IP=B等级。

[0736] 实施例8

[0737]



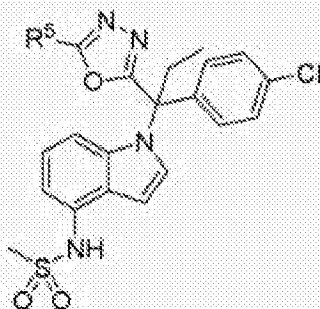
[0738] 步骤A:制备(R)-N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-环丙基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-1H-吲哚-4-基}甲磺酰胺(67)

[0739] 将4a(60 mg, 0.147 mmol)、环丙甲酰肼(15.5 mg, 0.155 mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(84 mg, 0.221 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(77 μ L, 0.442 mmol)的DMF(1 mL)溶液在室温下搅拌1.5小时。将该反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。分离各层,并将有机物用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,真空浓缩,得到粗品残余物,将其溶于THF(2 mL)中。

[0740] 加入(甲氧羰基氨磺酰基)三乙基氢氧化铵(105 mg, 0.442 mmol),并将得到的混合物在60 $^{\circ}\text{C}$ 加热2小时。冷却至室温后,真空浓缩该反应混合物,并将得到的粗品残余物用制备型反相HPLC纯化(在YMC Pack Pro C18固定相上, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 作为洗脱液,0.05% TFA作为改性剂),而后将纯化的级份冷冻干燥,得到标题化合物67。 m/z (ES)471(MH) $^{+}$; IP=B等级。

[0741] 按照与上述实施例8相似的方法,制备表8所示的下列其它化合物:

表 8



[0742]

实施例#8	R^5	实施例#8	R^5
68	Me	72	
69	CF_3	73	
70	Ph	74	
71		75	

[0743] 表8. 化合物的母离子 $m/z(MH)^+$ 和原始试验IP数据。

[0744] 68: N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺: $m/z(ES)467(MNa)^+$; IP=B等级。

[0745] 69: N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺: $m/z(ES)499(MNa)^+$; IP=B等级。

[0746] 70: N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺: $m/z(ES)529(MNa)^+$; IP=C等级。

[0747] 71: N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺: $m/z(ES)563(MNa)^+$; IP=A等级。

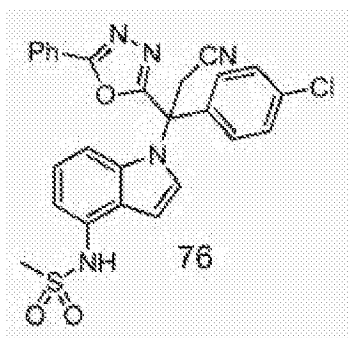
[0748] 72: N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(4-氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺: $m/z(ES)547(MNa)^+$; IP=B等级。

[0749] 73: N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-{5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺: $m/z(ES)597(MNa)^+$; IP=B等级。

[0750] 74: N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(4-甲氧基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺: $m/z(ES)537(MH)^+$; IP=B等级。

[0751] 75: N-(1-{1-(4-氯苯基)-1-[5-(3,5-二氟苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]丙基}-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺: $m/z(ES)565(MNa)^+$; IP=C等级。

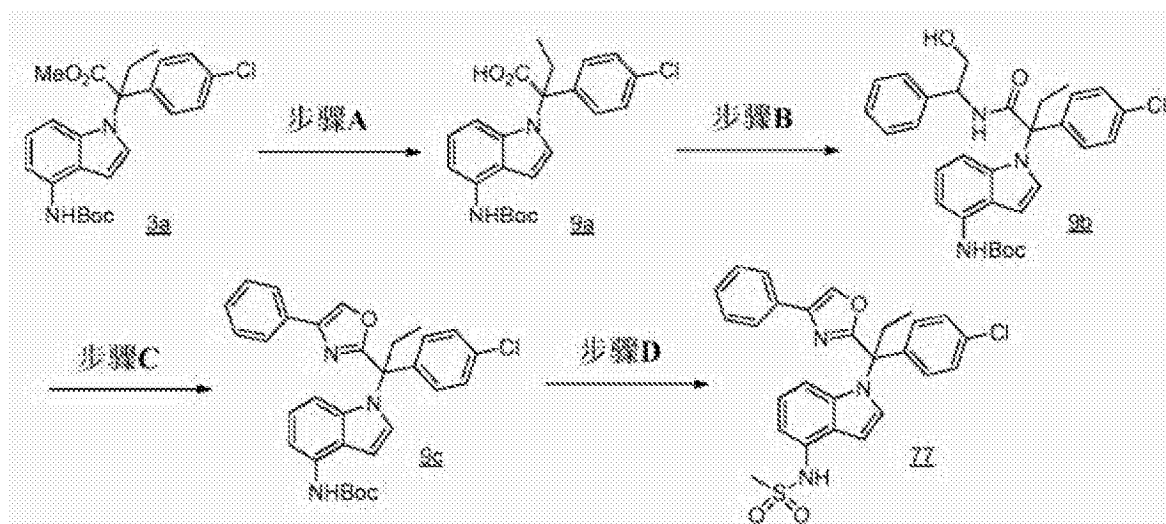
[0752]



[0753] 76: N-{1-[1-(4-氯苯基)-2-氰基-1-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺: $m/z(ES)540(MNa)^+$; IP=B等级。

[0754] 实施例9

[0755]



[0756] 步骤A:制备2-{4-[(叔丁氧羰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}-2-(4-氯苯基)丁酸(9a)

[0757] 按照与实施例4步骤A所描述方法相似的方法,用化合物3a替代化合物3c,由化合物3a制备化合物9a。 m/z (ES)429(MH)⁺。

[0758] 步骤B:制备(1-{2-(4-氯苯基)-1-[(2-羟基-1-苯乙基)氨基]-1-氧代丁-2-基}-1H-吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(9b)

[0759] 按照与实施例4步骤B所描述方法相似的方法,用化合物9a替代化合物4a,由化合物9a制备化合物9b。 m/z (ES)548(MH)⁺。

[0760] 步骤C:制备{1-[1-(4-氯苯基)-1-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}氨基甲酸叔丁酯(9c)

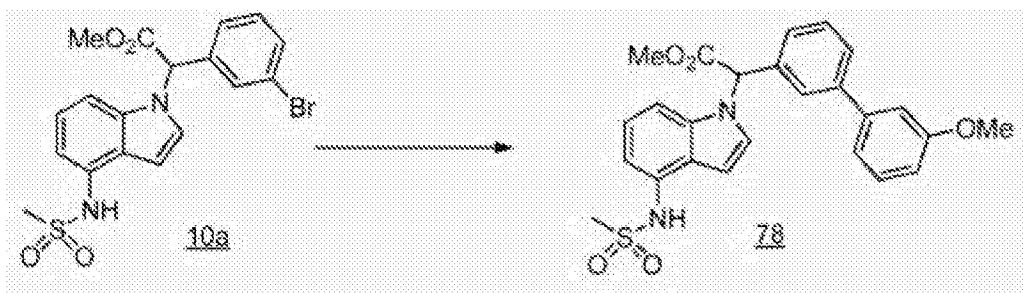
[0761] 在0℃,将戴斯-马丁氧化剂(46 mg,0.109 mmol)加入到9b(40 mg,0.073 mmol)的DCM(0.73 mL)搅拌溶液中。2小时之后,加入饱和硫代硫酸钠水溶液,将该反应淬灭,并用DCM萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,真空浓缩,得到粗品残余物,将其溶于DCM(1 mL)中,并逐滴加入到搅拌的溶液中,其中三苯基膦(172 mg,0.657 mmol)和三乙胺(31 mL,0.220 mmol)已经先后加入到0℃下的碘(28 mg,0.110 mmol)在DCM(1 mL)中的溶液中。将得到的混合物加热至室温,1小时之后,用饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭。将该混合物用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机物用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,真空浓缩,得到粗品残余物,将其用硅胶快速色谱纯化(梯度洗脱;0%-50% EtOAc/己烷作为洗脱液),得到标题化合物9c。 m/z (ES)528(MH)⁺。

[0762] 步骤D:制备N-{1-[1-(4-氯苯基)-1-(4-苯基-1,3-噁唑-2-基)丙基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺(77)

[0763] 分两步由化合物9c制备化合物77:按照实施例3步骤B所描述的方法,用化合物9c替代化合物3a,按照实施例3步骤C所描述的方法,使其产物转变为化合物77。 m/z (ES)528(MNa)⁺; IP=C等级。

[0764] 实施例10

[0765]



[0766] 步骤A:制备(3-溴苯基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯(10a)

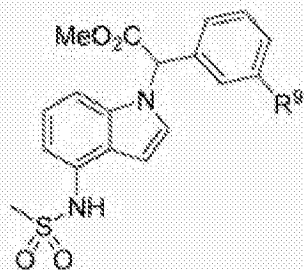
[0767] 按照实施例1所述方法,通过首先使i-1i与4-硝基吡啶的反应,制备化合物10a。在实施例2步骤A所描述的条件下,而后在实施例2步骤C的条件下,使该反应的产物进行反应,得到标题化合物10a。 m/z (ES)437(MH)⁺。

[0768] 步骤B:制备2-(3'-甲氧基联苯-3-基)-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}丁酸甲酯(78)

[0769] 在室温,将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(17 mg,0.24 mmol)加入到10a(50 mg,0.114 mmol)和3-甲氧基苯基硼酸(21 mg,0.140 mmol)的二噁烷(0.6 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(0.125 mL)的搅拌溶液中。将得到的溶液在微波反应器中、在120℃照射10分钟。冷却至室温后,通过CELITE®的短柱过滤该反应混合物,用EtOAc洗脱。将得到的粗品油用制备型反相HPLC纯化(在YMC Pack Pro C18固定相上,CH₃CN/H₂O作为洗脱液,0.05% TFA作为改性剂),而后将纯化的级份冷冻干燥,得到标题化合物78。 m/z (ES)465(MH)⁺; IP= C等级。

[0770] 按照与上述实施例10相似的方法,制备表10所示的下列其它化合物:

表 10



[0771]

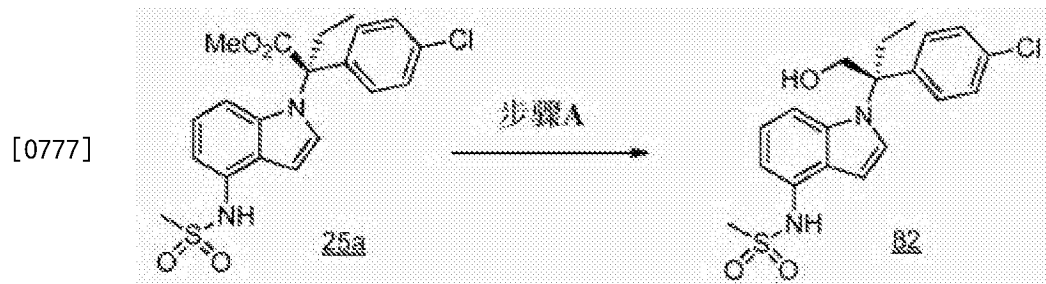
化合物#	R ⁹
79	
80	
81	

[0772] 表10. 化合物的母离子 m/z (MH)⁺和原始试验IP数据。[0773] 79: (2'-氯联苯-3-基){4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}乙酸甲酯: m/z (ES)469(MH)⁺; IP= C等级。

[0774] 80: {4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}[2'-(三氟甲氧基)联苯-3-基]乙酸甲酯: m/z (ES)519(MH)⁺; IP=C等级。

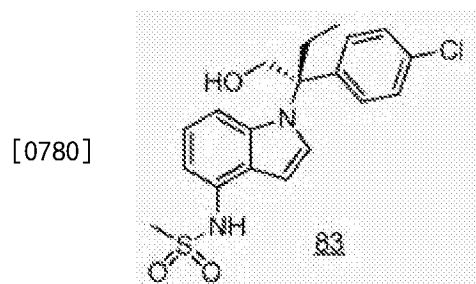
[0775] 81: {4-[(甲磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}[4'-(三氟甲氧基)联苯-3-基]乙酸甲酯: m/z (ES)519(MH)⁺; IP=C等级。

[0776] 实施例11



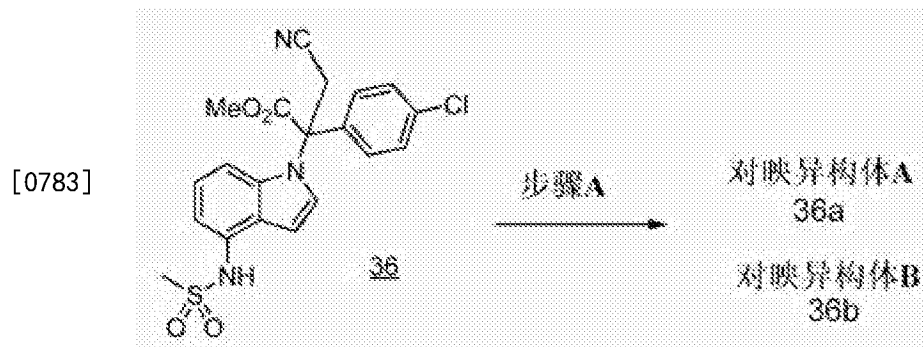
[0778] 步骤A: 制备(R)-N-{1-[(2R)-2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺(82)

[0779] 在0℃,将硼氢化锂(15 mg,0.713 mmol)加入到25a(200 mg,0.475 mmol)的THF(2.4 mL)搅拌溶液中,并将该反应混合物升温至室温过夜。小心的加入1M HCl,将过量的硼氢化锂淬灭,并将得到的混合物在乙酸乙酯和盐水之间分配。分离各层,并将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤,真空浓缩。将得到的粗品残余物用硅胶快速色谱纯化(梯度洗脱;0%-60% EtOAc/己烷作为洗脱液),得到标题化合物82。 m/z (ES)393(MH)⁺; IP=A等级。



[0781] 按照与上述实施例11相似的方法,通过用化合物25b替代化合物25a,制备化合物83。 m/z (ES)393(MH)⁺; IP=B等级。

[0782] 实施例12

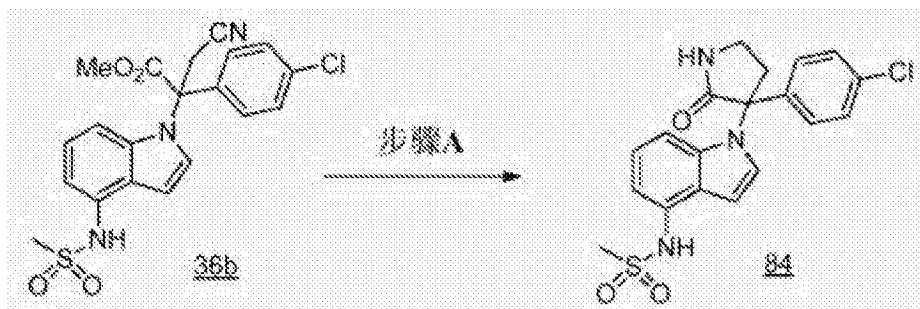


[0784] 使用制备型正相手性HPLC,分离对映异构体36a和36b。将36的DCM/MeOH/乙腈溶液注射到CHIRALCEL® OD-H(得自于Chiral Technologies, Inc., Exton, Pa.)半制备型(250×30 mm)HPLC柱上(用40%[(2:1)MeOH:乙腈]/CO₂洗脱,柱温35℃,70 mL/min,UV检测在230 nm)。分离对映异构体,更快洗脱的对映异构体36a具有2.33 min的保留时间,更慢洗

脱的对映异构体36b具有2.93 min的保留时间,保留时间通过注射到分析型CHIRALCEL® OD-H HPLC柱(4.6 x 250 mm,2.4 mL/min,40%[(2:1)MeOH:乙腈]/CO₂,35℃)上获得。将分离的级份浓缩,提供对映异构体36a和36b。在上面提到的分离条件下,对于制备最终产品而言,优选更慢洗脱的对映异构体36b。对于36a: m/z(ES)432(MH)⁺; IP=C等级。对于36b: m/z(ES)432(MH)⁺; IP=A等级。

[0785] 实施例13

[0786]



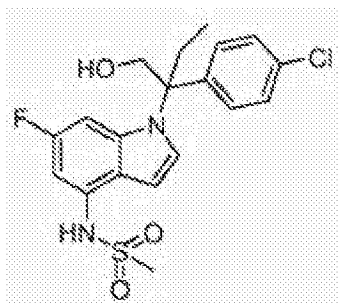
[0787] 步骤A:制备N-{1-[3-(4-氯苯基)-2-氧代吡咯烷-3-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺(84)

[0788] 分若干次将硼氢化钠(13 mg,0.347 mmol)加入到36b(30 mg,0.069 mmol)和氯化钴(II)六水合物(8.3 mg,0.035 mmol)的甲醇(0.35 mL)搅拌溶液中,并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。小心地加入1M HCl,淬灭该反应,并用乙腈稀释。将得到的溶液直接用制备型反相HPLC纯化(在YMC Pack Pro C18固定相上,CH₃CN/H₂O作为洗脱液,0.05% TFA作为改性剂),而后将纯化的级份冷冻干燥,得到标题化合物84。m/z(ES)404(MH)⁺。IP=B等级。

[0789] 实施例14

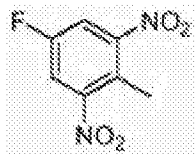
[0790] N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(化合物85)

[0791]



[0792] 步骤A:5-氟-2-甲基-1,3-二硝基苯

[0793]

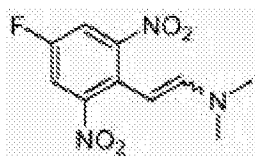


[0794] 在-5℃~0℃,将发烟硫酸(105 mL)滴加到4-氟-1-甲基-2-硝基苯(30 g,0.194 mol)中,并在-5℃~0℃,用3小时时间向其中滴加入发烟硫酸(54 mL)和发烟硝酸(18 mL)的混合物。加入完成之后,在环境温度下搅拌该反应混合物3小时。TLC显示起始原料完全转化为产物。将该反应混合物倒入冰中,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水(600 mL)、饱和碳酸氢钠(600 mL)和盐水(600 mL)洗涤。将其用无水硫酸镁干燥,减压浓缩,得到粗产

物,将其用硅胶柱色谱纯化(PE:EA=20:1),得到标题化合物。

[0795] 步骤B:2-(4-氟-2,6-二硝基苯基)-N,N-二甲基乙胺

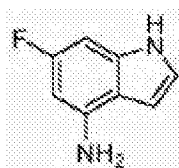
[0796]



[0797] 向5-氟-2-甲基-1,3-二硝基苯(15 g,0.075 mol)的N,N-二甲基甲酰胺(300 mL)溶液中加入二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(89 g,0.75 mol)。将该亮红色反应混合物在120℃下加热5小时,然后真空浓缩,提供18 g粗产物,其不用进一步纯化地在下一步中使用。LC/MS $m/z=256.2[M+H]^+$ 。

[0798] 步骤C:6-氟-1H-吡啶-4-胺

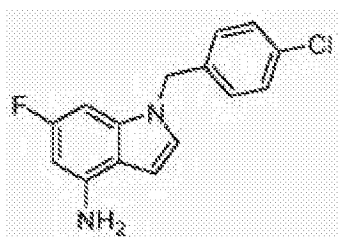
[0799]



[0800] 将2-(4-氟-2,6-二硝基苯基)-N,N-二甲基乙胺(18 g,0.071mol)溶于乙醇(1000 mL)中,并加入10%Pd/C(2.0 g)。将该混合物在室温下氢化过夜。通过硅藻土过滤该混合物,并用乙醇洗涤。将滤液合并,并真空蒸发。将残余物用硅胶快速色谱纯化(PE:EA=2:1),得到标题化合物。LC/MS $m/z=151.2[M+H]^+$ 。

[0801] 步骤D:1-(4-氯苄基)-6-氟-1H-吡啶-4-胺

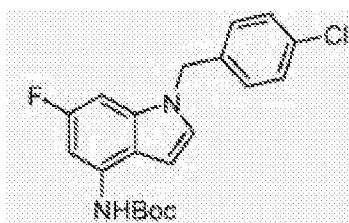
[0802]



[0803] 将6-氟-1H-吡啶-4-胺(5 g,0.033 mol)、4-氯苄基氯(5.55 g,0.035 mol)和氢氧化钠(1.32 g,0.033 mol)的混合物在60℃下加热3小时。蒸发溶剂,并将残余物溶于EA(150 mL)和水(70 mL)中。用EA萃取水层,用盐水(100 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(PE:EA=8:1),得到标题化合物。LC/MS $m/z=275.1[M+H]^+$ 。

[0804] 步骤E:1-(4-氯苄基)-6-氟-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

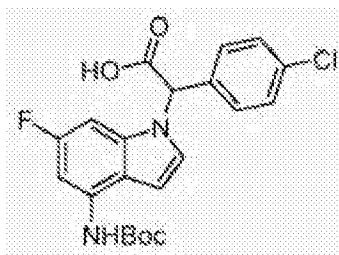
[0805]



[0806] 将1-(4-氯苄基)-6-氟-1H-吡啶-4-胺(7 g,0.026 mol)和二碳酸二叔丁酯(11 g,0.051 mol)在叔丁醇(100 mL)中的混合物在50℃下加热16小时。蒸发溶剂,并将固体过滤,用PE洗涤,得到标题化合物。LC/MS $m/z=375.1[M+H]^+$ 。

[0807] 步骤F:2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苄基)乙酸

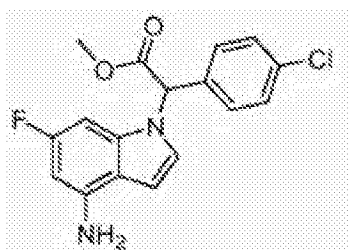
[0808]



[0809] 在-78℃,向1-(4-氯苄基)-6-氟-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(8 g,0.021 mol)的THF(300 mL)混合物中滴加入BuLi(2.5M,34 mL,0.084 mol),并将该混合物在-78℃再搅拌30分钟。加入过量的干冰,并将该溶液慢慢地升温至室温。将得到的混合物在乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液之间分配。用EA萃取水层,用盐水(100 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到标题化合物(8 g,89%产率)。LC/MS $m/z=363.1[M-tBu+H]^+$ 。

[0810] 步骤G:2-(4-氨基-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苄基)乙酸甲酯

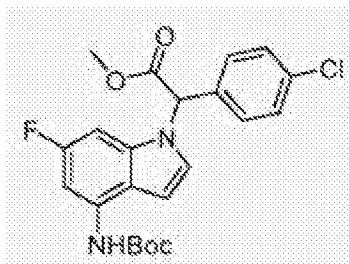
[0811]



[0812] 向2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苄基)乙酸(8 g,0.019 mol)的甲醇(100 mL)溶液中加入硫酸(1 mL),并将该混合物在50℃搅拌2小时。将得到的混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。用EA萃取水层,用盐水(100 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,得到粗品标题化合物(5.7 g),其不用进一步纯化地在下一步中使用。LC/MS $m/z=333.1[M+H]^+$ 。

[0813] 步骤H:2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苄基)乙酸甲酯

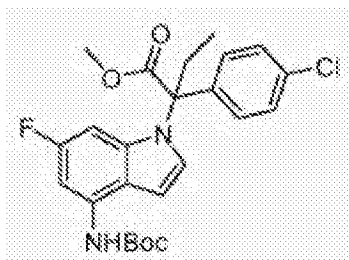
[0814]



[0815] 将2-(4-氨基-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苄基)乙酸甲酯(5.7 g,0.017 mol)和二碳酸二叔丁酯(7.4 g,0.034 mol)在叔丁醇(80 mL)中的混合物在50℃下加热10小时。蒸发溶剂,并将残余物用硅胶快速色谱纯化(PE:EA=8:1),得到标题化合物。LC/MS $m/z=377.1[M-tBu+H]^+$ 。

[0816] 步骤I:2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苄基)丁酸甲酯

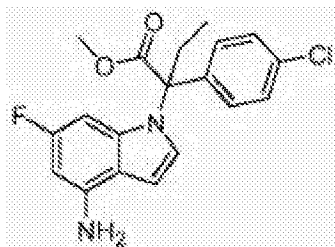
[0817]



[0818] 在-78℃,将LiHMDS(20 mL,0.020 mol)滴加到2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)乙酸甲酯(4.32 g,0.010 mol)的THF(80 mL)和HMPA(20 mL)搅拌溶液中。将得到的混合物在-78℃再搅拌1小时。将碘乙烷(2.3 g,0.015 mol)加入到上述溶液中。将该反应混合物升温至-20℃,并搅拌20分钟。将该混合物用饱和氯化铵淬灭,用EA萃取,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(PE:EA=8:1),得到标题化合物。LC/MS $m/z=405.1[M-^tBu+H]^+$ 。

[0819] 步骤J:2-(4-氨基-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯

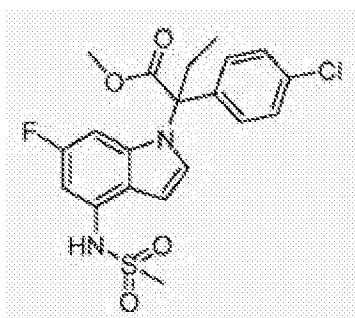
[0820]



[0821] 在0℃,将三氟乙酸(4 mL)快速地滴加到2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(0.92 g,2 mmol)的DCM(10 mL)搅拌溶液中。1小时之后,小心地加入饱和碳酸氢钠水溶液,淬灭该反应,并用乙醚萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,得到标题化合物。LC/MS $m/z=361.1[M+H]^+$ 。

[0822] 步骤K:2-(4-氯苯基)-2-(6-氟-4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯

[0823]



[0824] 在0℃,将甲磺酰氯(0.23 g,2 mmol)加入到2-(4-氨基-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(0.6 g,1.7 mmol)和4-甲基吗啉(0.25 g,2.5 mmol)的DCM(8 mL)搅拌溶液中。30分钟之后,加入额外部分的甲磺酰氯(0.1 g,1 mmol)。1小时之后,将该反应混合物在DCM和饱和氯化铵水溶液之间分配。分离各层,并将水层用DCM萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(PE:EA=2:1),得到标题化合物。LC/MS $m/z=439.1[M+H]^+$ 。

[0825] 步骤L:N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(化合物85)

[0826] 在-78℃,向2-(4-氯苯基)-2-(6-氟-4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯

(0.5 g, 1.14 mmol)的THF(5 mL)溶液中滴加入氢化铝锂溶液(1.4 mL, 1 M, 在THF中)。将该反应混合物在-78℃搅拌0.5小时。TLC和LCMS监测该反应结束,然后将3M HCl溶液小心地加到该反应中,以将pH值调节至2~3(在冰浴中)。分离有机层,并将水层用EA萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用无水硫酸钠干燥。将得到的混合物过滤,真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(PE:EA=2:1),得到标题化合物。LC/MS $m/z=411.1[M+H]^+$ 。

[0827] 使用实施例14所描述的方法,但在步骤J中用2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(2,4-二氯苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁酸甲酯替代2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸酯,分别制备表11中的化合物86-89。

[0828] 使用实施例3步骤D中的对映异构体A作为起始原料,获得化合物86。

[0829] 利用下面手性分离条件,获得化合物88:

[0830] 柱:AS-H

[0831] 流动相:A:己烷,B:EtOH(0.1% DEA),A:B=70:30,1.0 mL/min

[0832] 柱温:40.2℃。

[0833]

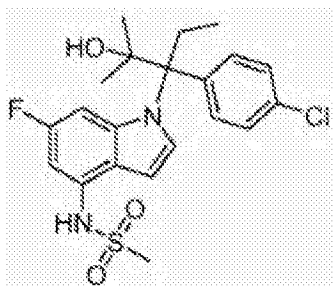
表 11

化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
85	B		N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	411.1
86	A		N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体)	393.1
87	B		N-(1-(2-(2,4-二氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	427.1
88	A		N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=9.17 min)	394.1
89	B		N-(1-(1-羟基-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	428.1

[0834] 实施例15

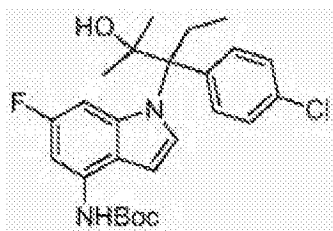
[0835] N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺
(化合物90)

[0836]



[0837] 步骤A: 1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

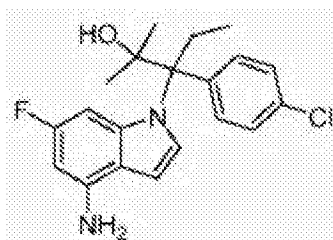
[0838]



[0839] 在0℃,向如实施例14步骤I所述的2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(1.0 g, 2.17 mmol)的乙醚(5 mL)溶液中滴加入CH₃Li(7.2 mL, 21.7 mmol, 3.0M, 在乙醚中),并搅拌30分钟。将该混合物用饱和氯化铵溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。用制备型TLC纯化残余物(洗脱液:乙酸乙酯/石油醚=4:1),得到标题化合物。LC/MS m/z=461.2[M+H]⁺。

[0840] 步骤B: 3-(4-氨基-6-氟-1H-吡啶-1-基)-3-(4-氯苯基)-2-甲基戊-2-醇

[0841]



[0842] 将1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(250 mg, 0.543 mmol)和TFA/DCM(V/V=1/4, 10 mL)的混合物在室温下搅拌2小时。除去溶剂之后,将残余物溶于乙酸乙酯(20 mL)中,用饱和碳酸氢钠溶液将pH值调节至9~10,用硫酸钠干燥,然后过滤。除去有机溶剂之后,获得粗品化合物,不用纯化。LC/MS m/z=361.2[M+H]⁺。

[0843] 步骤C: N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(化合物90)

[0844] 向化合物3-(4-氨基-6-氟-1H-吡啶-1-基)-3-(4-氯苯基)-2-甲基戊-2-醇(176 mg, 0.489 mmol)和NMM(145 mg, 1.467 mmol)的DCM(10.0 mL)混合物中滴加入甲磺酰氯(112 mg, 0.978 mmol)。然后将该混合物在室温下搅拌过夜。用饱和氯化铵溶液淬灭该反应,并用乙酸乙酯(50 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用干燥硫酸钠干燥,过滤,蒸发。用制备型TLC纯化残余物(洗脱液:乙酸乙酯/石油醚=4:1),得到标题化合物。LC/MS m/z=438.9[M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ 8.02(s, 1H), 7.57 - 7.25(m, 4H), 6.86(dd, J=10.9, 2.1 Hz, 1H), 6.74(d, J=3.6 Hz, 1H), 5.85(d, J=11.1 Hz, 1H), 3.00(s,

3H), 2.84 - 2.73(m, 1H), 2.61 - 2.47(m, 1H), 1.31(s, 3H), 1.27(s, 3H), 0.64(t, J=7.3 Hz, 3H)。

[0845] 使用实施例15所描述的方法,但在步骤A中,用2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁酸甲酯替代2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸酯,分别制备表12中的化合物91-93。还使用实施例15所描述的方法,但在步骤C中,用甲基氨磺酰基氯、二甲氨磺酰基氯替代甲磺酰氯,分别制备表12中的化合物94和95。

[0846] 利用下面手性分离条件,获得化合物90:

[0847] 柱:AS-H

[0848] 流动相:A:CO₂,B:MeOH(0.1% DEA),A:B=70:30,3.0 mL/min

[0849] 柱温:40℃

[0850] 利用下面手性分离条件,获得化合物91:

[0851] 柱:OJ-H

[0852] 流动相:A:正己烷,B:EtOH(0.1% DEA),A:B=70:30,1.0 mL/min

[0853] 柱温:40℃

[0854] 利用下面手性分离条件,获得化合物92:

[0855] 柱:OJ-H

[0856] 流动相:A:正己烷,B:MeOH(0.1% DEA),A:B=70:30,3.0 mL/min

[0857] 柱温:37.7℃

[0858] 利用下面手性分离条件,获得化合物93:

[0859] 柱:AS-H

[0860] 流动相:A:CO₂,B:MeOH,A:B=70:30,3.0 mL/min

[0861] 柱温:38.1℃。

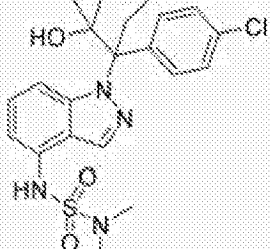
[0862] 使用对映异构体A中间体(实施例18步骤D)作为起始原料,获得化合物94和95。

[0863]

表 12

化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
90	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺 (对映异构体 B, r.t.=3.11 min)	438.9
91	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=9.61 min)	421.1
92	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=2.2 min)	422.1
93	A		N-(1-(2-羟基-2-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=1.87 min)	456.1
94	A		1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基-磺酰胺(对映异构体)	437.1

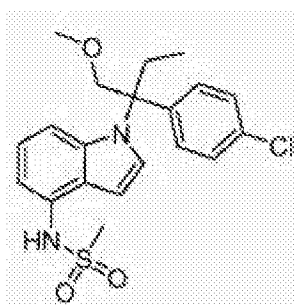
[0864]

化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
95	B		3-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-1,1-二甲基磺酰胺(对映异构体)	451.1

[0865] 实施例16

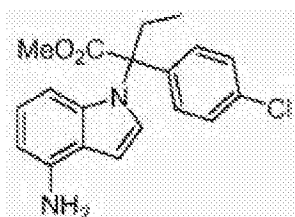
[0866] N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-甲氧基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[0867]



[0868] 步骤A: 2-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯

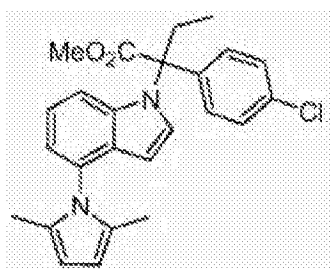
[0869]



[0870] 将如实施例3步骤A所述的2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(500 mg)于10 mL 4N HCl/MeOH中的混合物在室温下搅拌1小时。然后除去溶剂。将残余物溶于EA(30 mL)中,用饱和NaHCO₃水溶液将pH值调节至9~10。将有机层用水(10 mL)、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩,得到标题产物,为淡棕色固体。LC/MS $m/z=343.2$ $[M+H]^+$ 。

[0871] 步骤B: 2-(4-氯苯基)-2-(4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯

[0872]

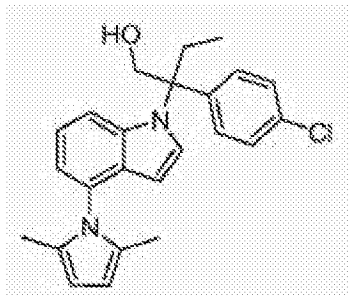


[0873] 将2-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(140 mg)、己烷-2,5-二酮

(166 mg)和4-甲基苯磺酸(3 mg)在甲苯(5 mL)中的混合物回流搅拌30分钟。浓缩,并将残余物用硅胶柱色谱纯化(5-15%乙酸乙酯的己烷溶液),得到标题化合物,为黄色固体。LC/MS $m/z=421.2[M+H]^+$ 。

[0874] 步骤C: 2-(4-氯苯基)-2-(4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡啶-1-基)丁-1-醇

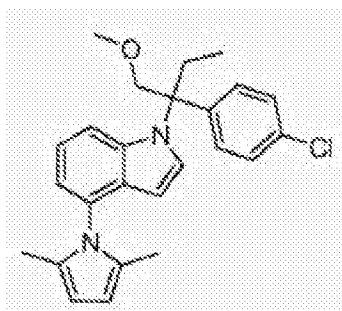
[0875]



[0876] 向LiBH₄(22 mg)的THF(3 mL)悬浮液中加入MeOH(32mg, 5.43mmol)和2-(4-氯苯基)-2-(4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯(105 mg)的THF(3 mL)溶液。将该混合物在室温下搅拌2小时。用饱和氯化铵溶液淬灭该溶液,并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,蒸发。用硅胶色谱纯化残余物(25-35%乙酸乙酯的己烷溶液),得到标题化合物,为浅黄色固体。LC/MS $m/z=393.2[M+H]^+$ 。

[0877] 步骤D: 1-(2-(4-氯苯基)-1-甲氧基丁-2-基)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡啶

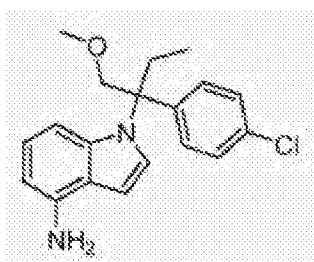
[0878]



[0879] 在0℃下,将2-(4-氯苯基)-2-(4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡啶-1-基)丁-1-醇(89 mg)的干燥DMF(3 mL)溶液用NaH(60%,在油中,18 mg)处理30分钟,然后加入碘甲烷(97 mg)。将该混合物在室温下搅拌2小时。用饱和氯化铵溶液淬灭该溶液,并用乙酸乙酯(25 mL)萃取。用盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,蒸发,得到标题化合物,为白色固体。LC/MS $m/z=407.1[M+H]^+$ 。

[0880] 步骤E: 1-(2-(4-氯苯基)-1-甲氧基丁-2-基)-1H-吡啶-4-胺

[0881]



[0882] 向1-(2-(4-氯苯基)-1-甲氧基丁-2-基)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1H-吡啶(70 mg)在乙醇/水(3 mL/1 mL)中的混合物中加入NH₂OH·HCl(178 mg)和三乙胺(87

mg),并将该反应混合物在油浴中回流18小时,冷却至室温,浓缩,用乙酸乙酯(30 mL)萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥,真空浓缩。使用硅胶柱纯化残余物(20-40%乙酸乙酯的己烷溶液),得到标题化合物,为棕色固体。LC/MS $m/z=329.1[M+H]^+$ 。

[0883] 步骤F:N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-甲氧基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[0884] 向1-(2-(4-氯苯基)-1-甲氧基丁-2-基)-1H-吡啶-4-胺(30 mg)和4-甲基吗啉(46 mg)的DCM(3 mL)混合物中滴加入甲磺酰氯(16 mg)。然后将该混合物在室温下搅拌过夜。用饱和氯化铵溶液淬灭该溶液,并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,蒸发。用硅胶色谱纯化残余物(20-30%乙酸乙酯的己烷溶液),得到标题化合物,为白色固体。LC/MS $m/z=407.1[M+H]^+$ 。

[0885] 使用实施例13所描述的方法,但在步骤A中,用2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯替代2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯,制备表13中的化合物97。

[0886] 利用下面手性分离条件,获得化合物96和化合物97:

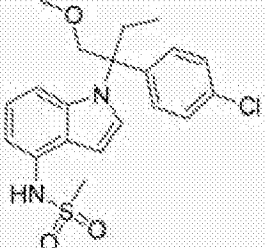
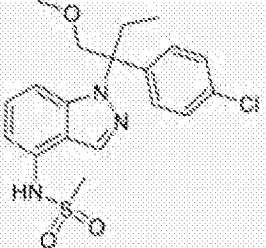
[0887] 柱:OZ-H

[0888] 流动相:A:CO₂,B:MeOH(0.1% DEA),A:B=70:30,3.0 mL/min

[0889] 柱温:40.2°C。

[0890]

表 13

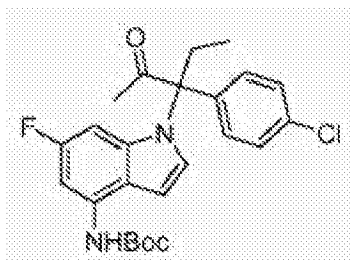
化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
96	A		N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-甲氧基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=2.36 min)	407.1
97	A		N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-甲氧基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=3.24 min)	408.1

[0891] 实施例17

[0892] N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(化合物98)

[0893] 步骤A:1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

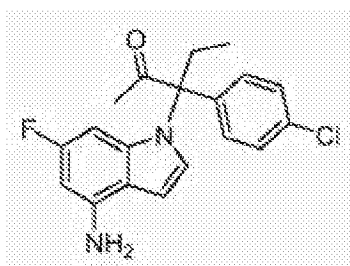
[0894]



[0895] 在实施例15步骤A中,获得两个产物1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-6-氟-1H-吡咯-4-基氨基甲酸叔丁酯和1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-6-氟-1H-吡咯-4-基氨基甲酸叔丁酯。

[0896] 步骤B:3-(4-氨基-6-氟-1H-吡咯-1-基)-3-(4-氯苯基)戊-2-酮

[0897]



[0898] 使用与实施例15步骤B的制备所描述方法相同的方法,但用1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-6-氟-1H-吡咯-4-基氨基甲酸叔丁酯替代1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-6-氟-1H-吡咯-4-基氨基甲酸叔丁酯,得到标题化合物。LC/MS $m/z=345.2[M+H]^+$ 。

[0899] 步骤C:N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-6-氟-1H-吡咯-4-基)甲磺酰胺(化合物98)

[0900] 使用与实施例15步骤C的制备所描述方法相同的方法,但用3-(4-氨基-6-氟-1H-吡咯-1-基)-3-(4-氯苯基)戊-2-酮替代3-(4-氨基-6-氟-1H-吡咯-1-基)-3-(4-氯苯基)-2-甲基戊-2-醇,得到标题化合物。LC/MS $m/z=423.2[M+H]^+$ 。

[0901] 使用实施例17所描述的方法,但在步骤A中,用2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡咯-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡咯-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁酸甲酯替代2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡咯-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸酯,分别制备表14中的化合物99-104。还使用实施例17所描述的方法,但在步骤C中,用甲基磺酰基氯替代甲磺酰氯,制备表14中的化合物105。

[0902] 利用下面手性分离条件,获得化合物100和化合物101:

[0903] 柱:OJ-H

[0904] 流动相:A:己烷,B:MeOH,A:B=60:40,3.0 mL/min

[0905] 柱温:40.7℃

[0906] 利用下面手性分离条件,获得化合物102和化合物103:

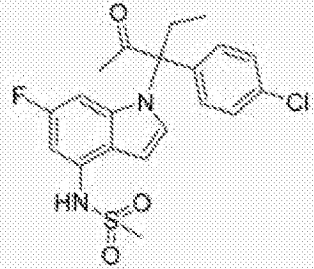
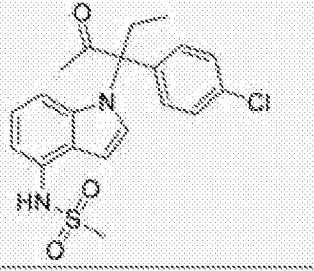
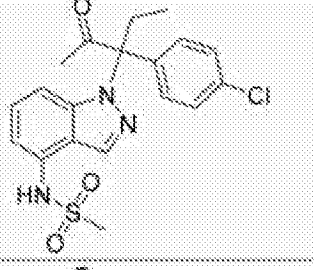
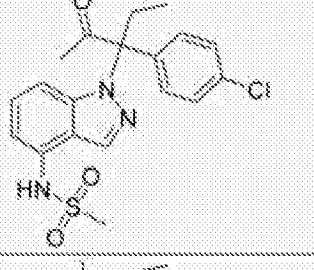
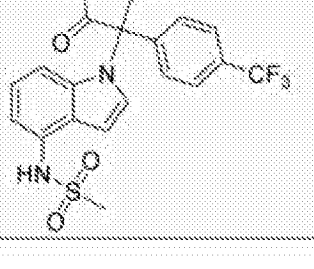
[0907] 柱:AD-H

[0908] 流动相:A:CO₂,B:MeOH,A:B=85:15,3.0 mL/min

- [0909] 柱温:41.3℃
- [0910] 利用下面手性分离条件,获得化合物104:
- [0911] 柱:OJ-H
- [0912] 流动相:A:CO₂,B:MeOH(0.1% DEA),A:B=70:30,3.0 mL/min
- [0913] 柱温:39.9℃。
- [0914] 使用实施例18步骤D中的对映异构体A作为起始原料,获得化合物105。

[0915]

表 14

化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
98	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-6-氟-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺	423.1
99	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺	405.1
100	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=2.85 min)	406.1
101	B		N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 B, r.t.=3.79 min)	406.1
102	B		N-(1-(2-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=3.74 min)	439.1

[0916]

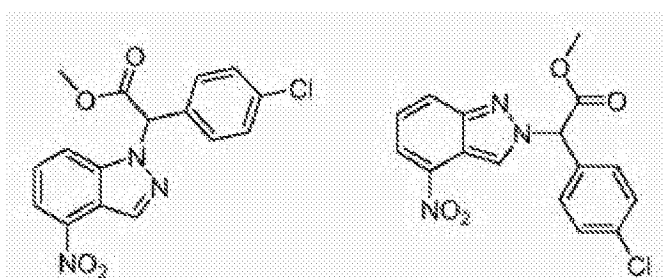
化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z [M+H] ⁺
103	B		N-(1-(2-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 B, r.t.=4.69 min)	439.1
104	B		N-(1-(2-氧代-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=1.81 min)	440.1
105	A		1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)-3-甲基-磺酰胺(对映异构体)	421.1

[0917] 实施例18

[0918] N-{1-[3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基]-1H-吡啶-4-基}甲磺酰胺(化合物106)

[0919] 步骤A: 2-(4-氯苯基)-2-(4-硝基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯和2-(4-氯苯基)-2-(4-硝基-2H-吡啶-2-基)乙酸甲酯的混合物

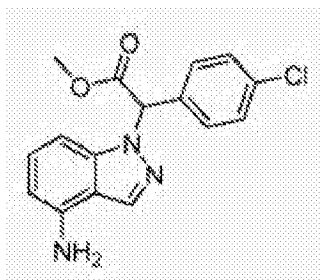
[0920]



[0921] 向烧瓶中加入K₂CO₃(85 g, 613 mmol)的CH₃CN(500 mL)溶液,而后加入4-硝基-1H-吡啶(50 g, 307 mmol)的CH₃CN(500 mL)溶液。将该溶液搅拌30分钟之后,在室温下滴加入如实施例1步骤A所述的2-溴-2-(4-氯苯基)乙酸甲酯(100 g, 379 mmol)的CH₃CN(250 mL)溶液。将该混合物搅拌过夜,而后通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液,并将残余物(黑油)冷冻,得到固体。加入乙醚(150 mL),并将该混合物搅拌15分钟。然后将其过滤,并将固体用PE(100 mL)洗涤。粗品标题化合物(39 g, 37%)直接在下一步中使用。

[0922] 步骤B: 2-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)乙酸甲酯

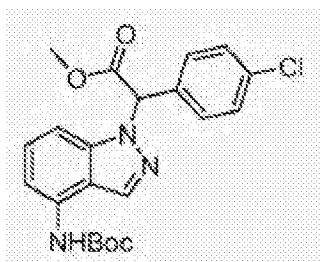
[0923]



[0924] 将步骤A产物的混合物(39 g, 113 mmol)溶于乙醇(400 mL)中, 并加入10%Pd/C (4.0 g)。将该混合物在室温下氢化2天。通过硅藻土过滤该混合物, 并用乙醇洗涤。将滤液合并, 并真空蒸发。粗产物(22 g, 62%)直接在下一步中使用。LC/MS $m/z=316.1[M+H]^+$ 。

[0925] 步骤C: 2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吲唑-1-基)-2-(4-氯苯基)乙酸甲酯

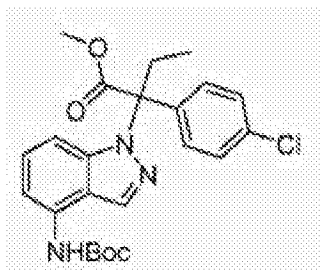
[0926]



[0927] 将得自步骤B的化合物(22 g, 70 mmol)和(Boc)₂O(30 g, 140 mmol)溶于二噁烷(260 mL)中。然后, 在0℃, 将饱和Na₂CO₃水溶液(50 mL)加入到该混合物中。将该混合物在室温下搅拌2天。然后, 减压除去溶剂, 并将残余物溶于EtOAc(500 mL)中, 用水(100 mL)、盐水(100 mL)洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥, 浓缩, 用硅胶柱纯化残余物(PE:EA=20:1至8:1), 得到标题化合物(23 g, 80%)。LC/MS $m/z=416.1[M+H]^+$ 。

[0928] 步骤D: 2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吲唑-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯

[0929]



[0930] 将得自步骤C的化合物(1 g, 2.4 mmol)和EtI(42 mg, 2.6 mmol)溶于无水DMF(10 mL)中, 然后在0℃, 将NaH(144 mg, 3.6 mmol, 60%)慢慢地加入到该混合物中。30分钟之后, 用饱和NH₄Cl(10 mL)淬灭该反应混合物, 用EA萃取, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩滤液。用硅胶柱纯化残余物(PE:EA=20:1至5:1), 得到标题化合物(0.608 g, 57%)。LC/MS $m/z=444.1[M+H]^+$ 。通过SFC手性分离方法, 分离两种对映异构体。

[0931] 利用下面手性分离条件, 获得对映异构体A和对映异构体B:

[0932] 柱: AD-H

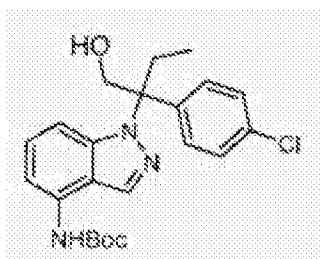
[0933] 流动相: A: CO₂, B: MeOH, A:B=80:20, 1.0 mL/min

[0934] 柱温: 38.3℃

[0935] 对映异构体A, r.t.=3.71 min, 对映异构体B, r.t.=4.73 min。

[0936] 步骤E: 1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吲唑-4-基氨基甲酸叔丁酯

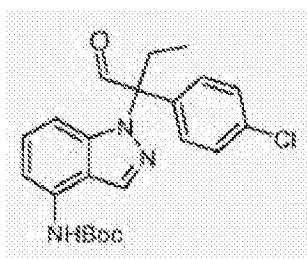
[0937]



[0938] 在0℃,向2-[4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吲唑-1-基]-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(3.5 g,7.90 mmol)的THF(140 mL)溶液中加入LiBH₄(0.7 g,31.6mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。然后将其用饱和NH₄Cl(200 mL)小心地淬灭,并用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层用盐水(80 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并真空除去溶剂,得到目标产物。LC/MS m/z=416.3[M+H]⁺。

[0939] 步骤F:1-[2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基]-1H-吲唑-4-基氨基甲酸叔丁酯

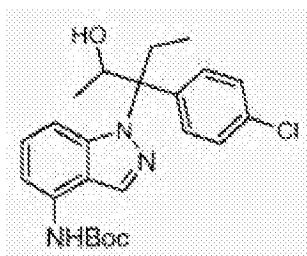
[0940]



[0941] 在0℃,向戴斯-马丁氧化剂(8.12 g,19.15 mmol)的DCM(90 mL)溶液中加入1-[2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基]-1H-吲唑-4-基氨基甲酸叔丁酯(3.18 g,7.67 mmol)的DCM(20 mL)溶液。将该混合物在室温下搅拌2小时。然后将其过滤,并将滤液真空浓缩,得到粗产物。通过柱色谱纯化产物(0-10% EtOAc的己烷溶液),提供目标产物。

[0942] 步骤G:1-[3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基]-1H-吲唑-4-基氨基甲酸叔丁酯

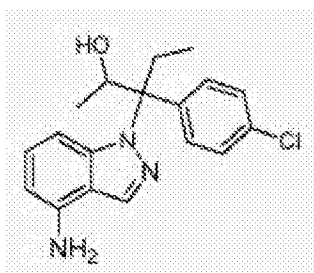
[0943]



[0944] 在0℃,向1-[2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基]-1H-吲唑-4-基氨基甲酸叔丁酯(2.50 g,6.05 mmol)的无水THF(50 mL)溶液中加入甲基溴化镁(2.5M,在乙醚中,7.3 mL,18.15 mmol)。将该混合物在0℃再搅拌30分钟,然后加入饱和NH₄Cl(100 mL),并将该混合物用EA萃取。将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并真空除去溶剂,提供目标产物。

[0945] 步骤H:3-(4-氨基-1H-吲唑-1-基)-3-(4-氯苯基)戊-2-醇

[0946]



[0947] 使用与实施例15步骤B的制备中所描述方法相同的方法,但用1-[2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基]-1H-吡唑-4-基氨基甲酸叔丁酯替代1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-6-氟-1H-吡唑-4-基氨基甲酸叔丁酯,得到标题化合物。

[0948] 步骤I:N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲磺酰胺

[0949] 使用与实施例15的制备中所描述方法相同的方法,但在步骤C中,用3-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-3-(4-氯苯基)戊-2-醇替代3-(4-氨基-6-氟-1H-吡唑-1-基)-3-(4-氯苯基)-2-甲基戊-2-醇,得到标题化合物。LC/MS $m/z=408.2[M+H]^+$ 。

[0950] 使用实施例18所描述的方法,但在步骤E中,用2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(2,4-二氯苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)-2-(2,4-二氯苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁酸甲酯替代2-[4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡唑-1-基]-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯,分别制备表15中的化合物108-117。还使用实施例18所描述的方法,但在步骤E中,用甲基氨磺酰基氯和二甲氨磺酰基氯替代甲磺酰氯,分别制备表15中的化合物118和化合物119。

[0951] 利用下面手性分离条件,获得化合物106和化合物107:

[0952] 柱:IC

[0953] 流动相:A:己烷,B:EtOH(0.1% DEA),A:B=70:30,1.0 mL/min

[0954] 柱温:40℃

[0955] 利用下面手性分离条件,获得化合物108和化合物109:

[0956] 柱:IA

[0957] 流动相:A:己烷,B:EtOH(0.1% DEA),A:B=70:30,1.0 mL/min

[0958] 柱温:30℃

[0959] 按照下面手性分离条件,获得化合物111:

[0960] 柱:IA

[0961] 流动相:A:己烷,B:EtOH(0.1% DEA),A:B=70:30,1.0 mL/min

[0962] 柱温:30℃

[0963] 利用下面手性分离条件,获得化合物113和化合物114:

[0964] 柱:AD-H

[0965] 流动相:A:CO₂,B:MeOH(0.1% DEA),A:B=50:50,3.0 mL/min

[0966] 柱温:38.4℃

[0967] 利用下面手性分离条件,获得化合物115、116和化合物117:

[0968] 柱:AS-H

[0969] 流动相:A:CO₂,B:MeOH(0.1% DEA),A:B=93:7,3.0 mL/min

[0970] 柱温:41.3℃。

[0971]

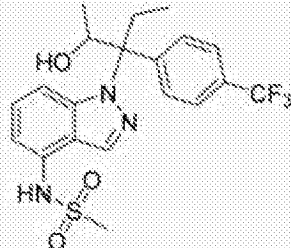
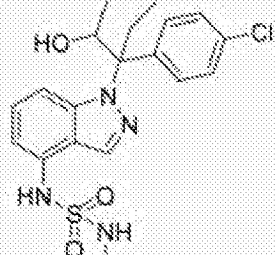
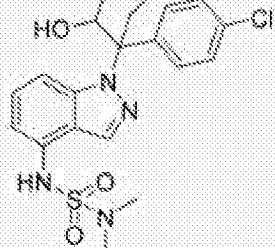
表 15

化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
106	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(非对映异构体 A, r.t.=6.39 min)	408.2
107	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(非对映异构体 B, r.t.=11.71 min)	408.2
108	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(非对映异构体 A, r.t.=8.27 min)	407.1
109	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(非对映异构体 B, r.t.=21.59 min)	407.1
110	A		N-(1-(3-(2,4-二氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺	441.1

[0972]

化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
111	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-5-氟-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(非对映异构体 A, r.t.=1.97 min))	425.1
112	A		N-(6-氟-1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺	425.1
113	A		N-(1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(非对映异构体 A, r.t.=1.44 min)	441.1
114	A		N-(1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(非对映异构体 B, r.t.=2.52 min)	441.1
115	A		N-(1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(非对映异构体 A, r.t.=4.91 min)	442.1
116	A		N-(1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(非对映异构体 C, r.t.=5.35 min)	442.1

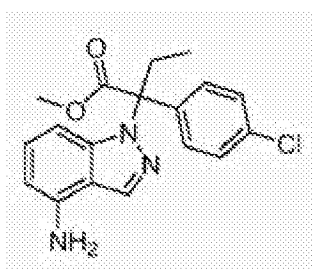
[0973]

化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
117	A		N-(1-(2-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)戊-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(非对映异构体 D, r.t.=6.05 min)	442.1
118	A		1-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-咪唑-4-基)-3-甲基-磺脲	423.1
119	A		3-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基戊-3-基)-1H-咪唑-4-基)-1,1-二甲基-磺脲	437.1

[0974] 实施例20

[0975] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-氰基环丙基)丙基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(化合物120)

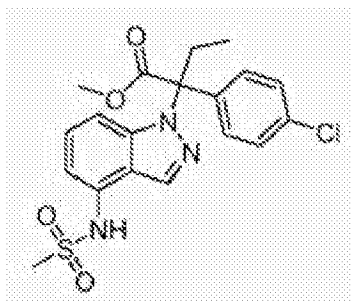
[0976] 步骤A: 2-(4-氨基-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯



[0978] 将实施例18步骤D所述的2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(3.0 g, 6.8 mmol)的4N HCl/MeOH(20 mL)混合物在室温下搅拌2小时。除去溶剂之后,将残余物溶于乙酸乙酯(80 mL)中,用饱和碳酸氢钠溶液将pH值调节至9~10,用硫酸钠干燥,然后过滤。除去有机溶剂之后,残余物不用纯化地用于下一步。LC/MS $m/z=344.1[M+H]^+$ 。

[0979] 步骤B: 2-(4-氯苯基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-咪唑-1-基)丁酸甲酯

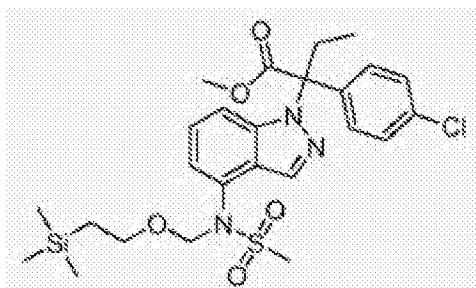
[0980]



[0981] 向2-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(1.0 g, 2.9 mmol)和NMM(0.9 g, 8.7 mmol)的DCM(10 mL)混合物中滴加入MsCl(0.4 g, 3.2 mmol),然后将该混合物在室温下搅拌过夜。用饱和NH₄Cl溶液淬灭该溶液,并用乙酸乙酯(50 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(洗脱液:PE/EA=4/1),得到标题化合物,为黄色固体。LC/MS m/z =422.1[M+H]⁺。

[0982] 步骤C:2-(4-氯苯基)-2-(4-(N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯

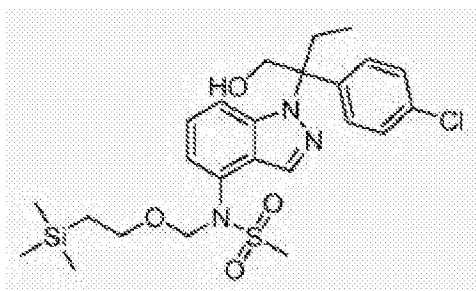
[0983]



[0984] 在0℃下,将2-(4-氯苯基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯(500 mg, 1.19 mmol)的干燥THF(8 mL)溶液用NaH(95 mg, 2.38 mmol, 60%, 在油中)处理30分钟,然后滴加入(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基甲硅烷(295 mg, 1.78 mmol)。将该混合物在室温下搅拌2小时。用饱和NH₄Cl溶液淬灭该溶液,并用乙酸乙酯(30 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(PE/EA=6/1),得到标题化合物,为浅黄色固体。LC/MS m/z =551.8[M+H]⁺。

[0985] 步骤D:N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺

[0986]

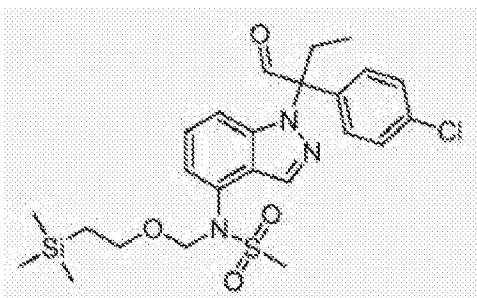


[0987] 向LiBH₄(120 mg, 5.43 mmol)的THF(5 mL)悬浮液中加入MeOH(174 mg, 5.43 mmol),而后加入2-(4-氯苯基)-2-(4-(N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯(600 mg, 1.09 mmol)的THF(8 mL)溶液。将该混合物在室温下搅拌2小时。用饱和NH₄Cl溶液淬灭该溶液,并用乙酸乙酯(30 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(PE/EA=3/1),得到标题化合物,为

浅黄色固体。LC/MS $m/z=524.2[M+H]^+$ 。

[0988] 步骤E: N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺

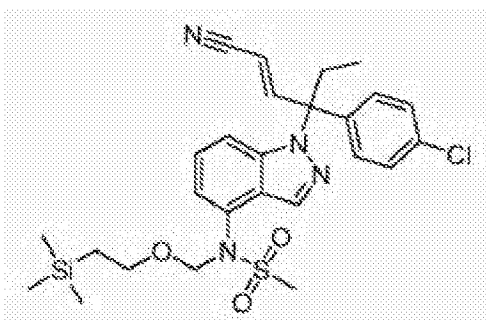
[0989]



[0990] 在0℃,将N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺(560 mg, 1.07 mmol)的DCM(10 mL)溶液分为几部分加入到戴斯-马丁氧化剂(590 mg, 1.39 mmol)中,并搅拌1.5小时。将该混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(PE/EA=8/1),得到标题化合物,为黄色固体。LC/MS $m/z=522.1[M+H]^+$ 。

[0991] 步骤F: (E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺

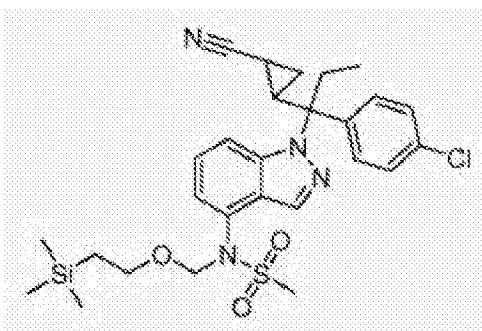
[0992]



[0993] 向氰基甲基膦酸二乙基酯(20 mg, 0.12 mmol)、LiCl(5 mg, 0.12 mmol)和DBU(18 mg, 0.12 mmol)的MeCN(2 mL)混合物中加入N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺(50 mg, 0.10 mmol)的MeCN(1 mL)溶液。将该混合物在室温下搅拌2小时,并蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(PE/EA=6/1),得到标题化合物,为白色固体。LC/MS $m/z=545.2[M+H]^+$ 。

[0994] 步骤G: N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-氰基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺

[0995]



[0996] 在0℃,向NaH(22 mg)的无水DMSO(0.9 mL)悬浮液中加入三甲基碘化亚砷(128

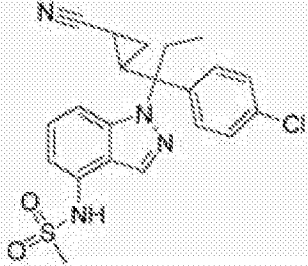
mg),并将该混合物在室温下搅拌3小时,直到溶液变澄清为止。然后加入(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡唑-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺(42 mg)的无水DMSO(0.1 mL)溶液,并将该反应混合物在70℃下搅拌16小时。用饱和NH₄Cl溶液淬灭该溶液,并用乙酸乙酯(15 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用干燥硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(PE/EA=4/1),得到标题化合物,为白色固体。LC/MS m/z=559.2[M+H]⁺。

[0997] 步骤H:N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-氰基环丙基)丙基)-1H-吡唑-4-基)甲磺酰胺(化合物120)

[0998] 将N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-氰基环丙基)丙基)-1H-吡唑-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺(14 mg)在2N HCl/EtOH(1 mL/1 mL)中的混合物在50℃下搅拌3小时,冷却至室温,浓缩,并用乙酸乙酯(10 mL)萃取。将有机层合并,用无水硫酸钠干燥,真空浓缩。将残余物用硅胶柱纯化(PE/EA=3/1),得到标题化合物,为棕色固体。LC/MS m/z=429.1[M+H]⁺。

[0999]

表 17

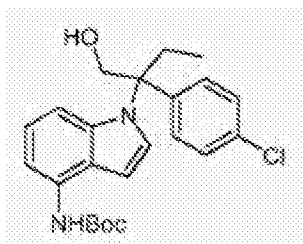
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
120	A		N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-氰基环丙基)丙基)-1H-吡唑-4-基)甲磺酰胺	429.1

[1000] 实施例21

[1001] N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲磺酰胺

[1002] 步骤A:1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡唑-4-基氨基甲酸叔丁酯

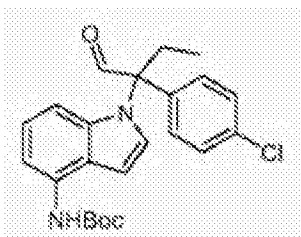
[1003]



[1004] 在0℃,向实施例3步骤A所述的2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(5 g,11.3 mmol)的四氢呋喃(50 mL)溶液中加入氢化铝锂(644 mg,16.95 mmol)。将该混合物逐渐地升温至室温,并搅拌4小时。将水(10 mL)小心地加入到该反应混合物中,然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水(30 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。用硅胶色谱纯化粗产物,用PE/EA(30/1至10/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色无定形固体。LC/MS m/z=359.9[M-tBu+H]⁺。

[1005] 步骤B:1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-吡唑-4-基氨基甲酸叔丁酯

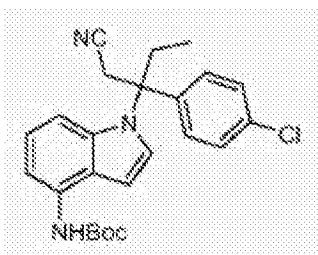
[1006]



[1007] 在0℃,向步骤A的产物(2 g,4.82 mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(3.06 g,7.23 mmol)。将该混合物搅拌2小时。减压除去溶剂。用硅胶色谱纯化粗产物,用PE/EA(30/1至15/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色无定形固体。LC/MS $m/z=357.9[M-^t\text{Bu}+H]^+$ 。

[1008] 步骤C:1-(2-(4-氯苯基)-1-氰基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

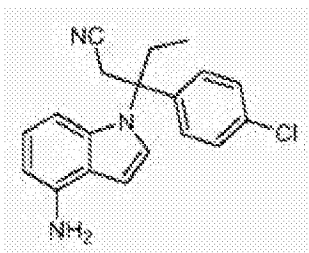
[1009]



[1010] 在-78℃,向t-BuOK(683 mg,6.10 mmol)的THF(30 mL)悬浮液中加入对甲苯磺酰甲基异脒(239 mg,1.22 mmol)的THF(5 mL)溶液。搅拌该混合物15分钟,然后用步骤B的产物(419 mg,1.02 mmol)的THF(10 mL)溶液逐滴处理,并在-78℃继续搅拌1.5小时。向该冷却的反应混合物中加入甲醇(100 mL)。通过短硅胶柱过滤该混合物,并蒸发。将残余物溶于MeOH(40 mL)中,而后加入t-BuOK(137 mg,1.22 mmol)。将得到的混合物回流30分钟。除去溶剂之后,将残余物溶于水(50 mL)中,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水(10 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并减压蒸发。用硅胶柱色谱纯化粗品,用PE/EA(20/1至5/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为白色固体。LC/MS $m/z=446.1[M+Na]^+$ 。

[1011] 步骤D:3-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-3-(4-氯苯基)戊腈

[1012]



[1013] 将步骤C的产物(250 mg,0.59 mmol)和4N HCl/MeOH(10 mL)的混合物在室温下搅拌2小时。真空除去溶剂之后,将残余物溶于乙酸乙酯(20 mL)中,用饱和碳酸氢钠溶液将pH值调节至9~10,用硫酸钠干燥,然后过滤。除去有机溶剂之后,获得标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=324.1[M+H]^+$ 。

[1014] 步骤E:N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氰基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1015] 在室温下,向步骤D的产物(170 mg,0.52 mmol)和N-甲基吗啉(105 mg,1.04 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中加入甲磺酰氯(89 mg,0.79 mmol)。搅拌该混合物2小时,然后用水(15 mL)稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水(10 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。用制备型TLC纯化粗产物,用PE/EA(3/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为无

色无定形固体。LC/MS $m/z=402.1[M+H]^+$ 。

[1016] 使用实施例21所描述的方法,但在步骤A中,用2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡唑-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯、2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁酸甲酯替代2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸酯,分别制备表18中的化合物123-126。

[1017] 利用下面手性分离条件,获得化合物121和化合物122:

[1018] 柱:RegisCell-OD

[1019] 流动相:A:CO₂,B:MeOH,A:B=60:40,1.0 mL/min

[1020] 柱温:39.9℃

[1021] 利用下面手性分离条件,获得化合物123:

[1022] 柱:AD-H

[1023] 流动相:A:CO₂,B:MeOH(0.1% DEA),A:B=55:45,3.0 mL/min

[1024] 柱温:39.7℃

[1025] 利用下面手性分离条件,获得化合物124和化合物126:

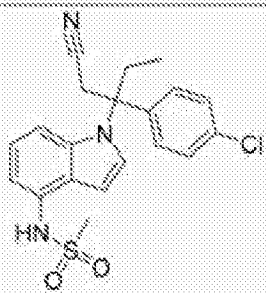
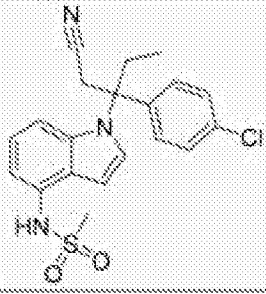
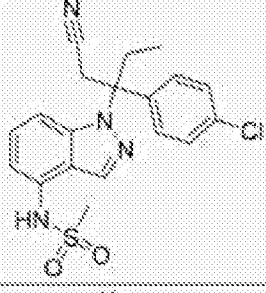
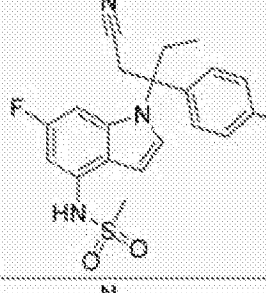
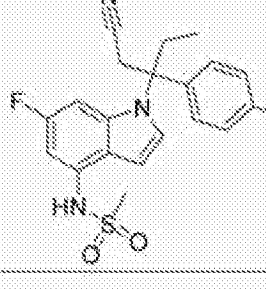
[1026] 柱:OJ-H

[1027] 流动相:A:正己烷,B:EtOH,A:B=70:30,1.0 mL/min

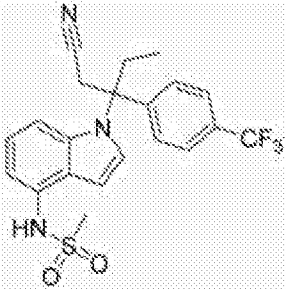
[1028] 柱温:40℃。

[1029]

表 18

化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
121	A		N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氧基 丁-2-基)-1H-吲哚-4-基)甲 磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=2.23 min)	402.1
122	A		N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氧基 丁-2-基)-1H-吲哚-4-基)甲 磺酰胺(对映异构体 b, r.t.=3.32 min)	402.1
123	A		N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氧基 丁-2-基)-1H-吲哚-4-基)甲 磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=3.28 min)	403.1
124	B		N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氧基 丁-2-基)-6-氟-1H-吲哚-4- 基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=4.77 min)	420.1
125	A		N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氧基 丁-2-基)-6-氟-1H-吲哚-4- 基)甲磺酰胺(对映异构体 b, r.t.=9.89 min)	420.1

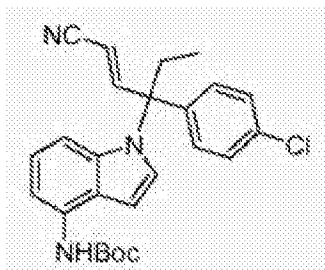
[1030]

化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z [M+H] ⁺
126	A		N-(1-(1-氰基-2-(4-(三氟甲基)苯基)丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	436.1

[1031] 实施例22

[1032] (E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(化合物127)

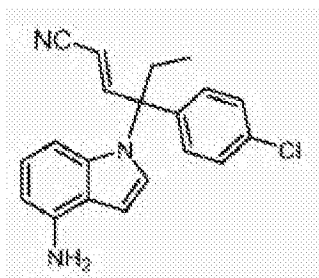
[1033] 步骤A:(E)-1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯



[1034]

[1035] 向氰基甲基膦酸二乙基酯(145 mg, 0.76 mmol)、LiCl(43 mg, 1.01 mmol)和DBU(255 mg, 1.01 mmol)的乙腈(15 mL)混合物中加入实施例21步骤B所述的1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(210 mg, 1.02 mmol)的乙腈(3 mL)溶液。将该混合物在室温下搅拌2小时,并将挥发物蒸发。用硅胶色谱纯化残余物,用PE/EA(10/1至3/1, v/v)洗脱,得到标题化合物,为白色固体。LC/MS m/z =458.1[M + Na]⁺。

[1036] 步骤B:(E)-4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈



[1037]

[1038] 将步骤A的产物(177 mg, 0.406 mmol)和4N HCl/MeOH(10 mL)的混合物在室温下搅拌2小时。除去溶剂之后,真空干燥残余物,得到标题化合物,为白色固体。LC/MS m/z =336.1[M + H]⁺。

[1039] 步骤C:(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1040] 向在DCM(15 mL)中的得自步骤B的化合物(123 mg, 0.367 mmol)和NMM(74 mg,

0.734 mmol)的混合物中滴加入甲磺酰氯(62 mg, 0.550 mmol)。然后将该混合物在室温下搅拌过夜。用饱和氯化铵溶液淬灭该反应,并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。用硅胶色谱纯化残余物,用PE/EA(10/1至3/1, v/v)洗脱,得到标题化合物,为白色固体。LC/MS $m/z=436.1[M+Na]^+$ 。

[1041] 使用实施例22所描述的方法,但在步骤A中,用1-(2-(4-甲氧基苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯、1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯、1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯替代1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯,分别制备表19中的化合物128-130。使用实施例22所描述的方法,但在步骤A中,用1-氰基乙基膦酸二乙酯替代氰基甲基膦酸二乙酯,制备化合物131。

[1042]

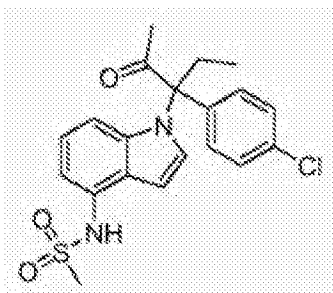
表 19				
化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
127	A		(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺	414.1
128	A		(E)-N-(1-(1-氰基-3-(4-甲氧基苯基)戊-1-烯-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺	410.1
129	A		(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺	415.1
130	A		(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-6-氟-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺	433.1
131	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-5-氰基己-4-烯-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(Z 和 E)	428.1

[1043] 实施例23

[1044] N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基-2-甲基戊-1-烯-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺
(化合物132)

[1045] 步骤A:N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺

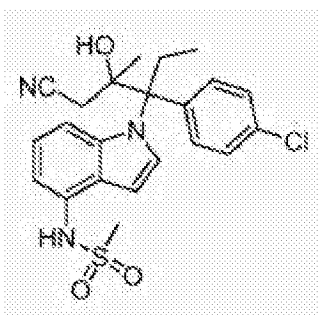
[1046]



[1047] 在0℃,向实施例3步骤C所述的2-(4-氯苯基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯(1 g,2.38 mmol)的THF(30 mL)溶液中逐滴加入CH₃Li(3.2 mL,4.76 mmol,1.5M,在乙醚中),并搅拌0.5小时。将该混合物用饱和氯化铵溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。用硅胶色谱纯化残余物,用PE/EA(15/1至6/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色无定形固体。LC/MS m/z=427.1[M +Na]⁺。

[1048] 步骤B:N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基-2-羟基-2-甲基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1049]

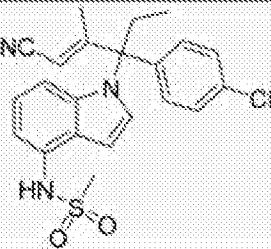


[1050] 在-78℃,向乙腈(244 mg,5.94 mmol)的THF(20 mL)溶液中逐滴加入n-BuLi(2.6 mL,6.5 mmol,2.5 M,在己烷中)。搅拌0.5小时之后,在-78℃,将步骤A产物(480 mg,1.19 mmol)的THF(5 mL)溶液加入到该混合物中。将得到的混合物在-78℃下搅拌0.5小时,而后再用饱和氯化铵溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。用硅胶色谱纯化残余物,用PE/EA(15/1至4/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色无定形固体。LC/MS m/z=468.0[M +Na]⁺。

[1051] 步骤C:N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基-2-甲基戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(化合物132)

[1052] 将步骤B的产物(200 mg,0.449 mmol)、TFAA(283 mg,1.35 mmol)、三乙胺(136 mg,1.35 mmol)和DMAP(165 mg,1.35 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。蒸发溶剂,并将残余物用制备型TLC纯化,用PE/EA(3/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色无定形固体。LC/MS m/z=450.0[M +Na]⁺。

[1053]

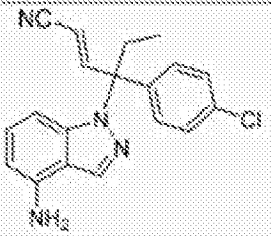
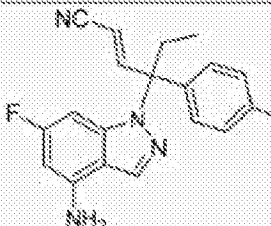
表 20				
化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+Na] ⁺
132	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氧基-2-甲基戊-1-烯-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺 (E)	450.0

[1054] 实施例24

[1055] (E)-4-(4-氨基-1H-咪唑-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈(化合物133)

[1056] 使用与实施例22的制备中所描述方法相同的方法,但在步骤A中,用1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-咪唑-4-基氨基甲酸叔丁酯、1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-6-氟-1H-咪唑-4-基氨基甲酸叔丁酯替代1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-咪唑-4-基氨基甲酸叔丁酯,得到化合物133和化合物134。

[1057]

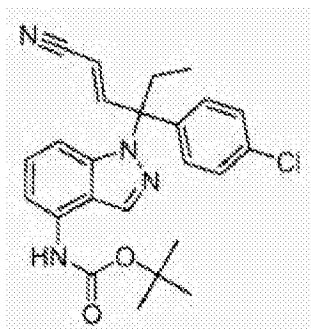
表 21				
化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
133	B		(E)-4-(4-氨基-1H-咪唑-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈	337.1
134	B		(E)-4-(4-氨基-6-氟-1H-咪唑-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈	355.1

[1058] 实施例25

[1059] (E)-1-(3-(4-氯苯基)-1-氧基戊-1-烯-3-基)-1H-咪唑-4-基(甲磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(化合物135)

[1060] 步骤A:(E)-1-(3-(4-氯苯基)-1-氧基戊-1-烯-3-基)-1H-咪唑-4-基氨基甲酸叔丁酯

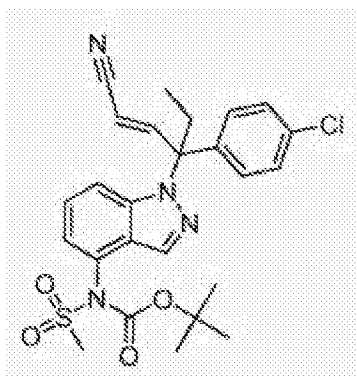
[1061]



[1062] 向在MeCN(15 mL)中的氰基甲基磷酸二乙酯(305 mg)、LiCl(74 mg)和DBU(327 mg)的混合物中加入实施例18步骤F所述的(E)-1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(600 mg)的MeCN(5 mL)溶液。将该混合物在室温下搅拌2小时,并蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(PE/EA=6/1),得到标题化合物,为白色固体。LC/MS $m/z=437.1[M+H]^+$ 。

[1063] 步骤B:N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺

[1064]



[1065] 在0℃下,将(E)-1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(50 mg, 1.19 mmol)的无水DMF(2 mL)溶液用NaH(9 mg, 60%, 在油中)处理30分钟,然后加入甲磺酰氯(50 mg)。将该混合物在室温下搅拌1小时。用饱和NH₄Cl溶液淬灭该溶液,并用乙酸乙酯(15 mL)萃取。用水、盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(PE/EA=6/1),得到标题化合物,为白色固体。LC/MS $m/z=515.2[M+H]^+$ 。

[1066]

表 22

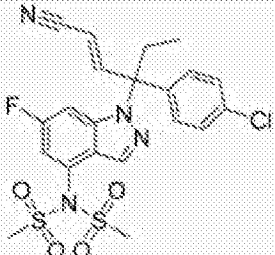
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
135	A		N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺(E)	515.2

[1067] 实施例26

[1068] (E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)-N-(甲磺酰基)甲磺酰胺(化合物136)

[1069] 使用与实施例22步骤C的制备中所描述方法相同的方法,但用(E)-4-(4-氨基-6-氟-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈替代(E)-4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈,得到化合物136。

[1070]

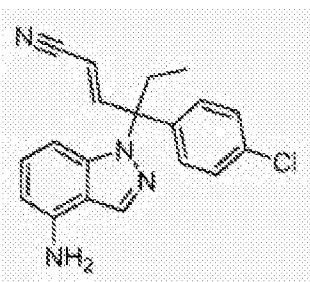
表 23				
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
136	A		(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)-N-(甲磺酰基)甲磺酰胺	511.1

[1071] 实施例27

[1072] N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1073] 步骤A:(E)-4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈

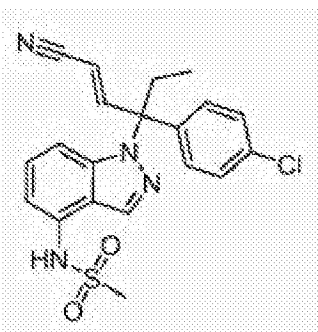
[1074]



[1075] 将实施例25步骤A所述的甲基(E)-叔丁基1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸酯(500 mg)在15 mL 4N HCl/MeOH中的混合物在室温下搅拌1小时。然后除去溶剂。将残余物溶于EA(30 mL)中,用饱和NaHCO₃水溶液将pH值调节至9~10。用水(10 mL)、盐水洗涤有机层,干燥(Na₂SO₄),浓缩。在反相HPLC上纯化残余物(0.05% NH₄HCO₃/H₂O-MeCN),得到标题产物,为淡棕色固体。LC/MS $m/z=337.2[M+H]^+$ 。

[1076] 步骤B:(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1077]



[1078] 向在DCM(5 mL)中的(E)-4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈(130 mg)和NMM(117 mg)的混合物中加入MsCl(53 mg),然后将该混合物在室温下搅拌2小时。用饱和NH₄Cl溶液淬灭该溶液,并用乙酸乙酯(30 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(洗脱液:PE/EA=5/1),得到标题化合物,为浅黄色固体。LC/MS m/z=415.2[M+H]⁺。

[1079] 步骤C:N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲磺酰胺

[1080] 将(E)-N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲磺酰胺(60 mg)和10% Pd/C在EA(4 mL)中的混合物在室温下、在H₂氛围中搅拌16小时。过滤该混合物,蒸发,得到标题化合物,为浅黄色固体。LC/MS m/z=417.2[M+H]⁺。

[1081] 使用实施例27所描述的方法,但在步骤B中,用(E)-4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-4-(4-甲氧基苯基)己-2-烯腈、(E)-4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈、(E)-4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-4-(4-(三氟甲基)苯基)己-2-烯腈、(E)-4-(4-氨基-6-氟-1H-吡唑-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈、(E)-4-(4-氨基-6-氟-1H-吡唑-1-基)-4-苯基己-2-烯腈、(E)-4-(4-氨基-6-氟-1H-吡唑-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈替代(E)-4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯腈,分别制备化合物139-145。

[1082] 利用下面手性分离条件,获得化合物137和化合物138:

[1083] 柱:AS-H

[1084] 流动相:A:CO₂,B:MeOH,A:B=60:40,3.0 mL/min

[1085] 柱温:38.8℃

[1086] 利用下面手性分离条件,获得化合物140:

[1087] 柱:AD-H

[1088] 流动相:A:CO₂,B:MeOH,A:B=60:40,3.0 mL/min

[1089] 柱温:38.6℃

[1090] 利用下面手性分离条件,获得化合物141:

[1091] 柱:AD-H

[1092] 流动相:A:CO₂,B:MeOH(0.1% DEA),A:B=93:7,2.97 mL/min

[1093] 柱温:40.1℃

[1094] 利用下面手性分离条件,获得化合物142和化合物144:

[1095] 柱:AS-H

[1096] 流动相:A:CO₂,B:MeOH,A:B=50:50,3.0 mL/min

[1097] 柱温:39.9℃。

[1098]

表 24

化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
137	B		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-((2-氰基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=2.4 min)	417.2
138	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-((2-氰基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 B, r.t.=3.94 min)	417.2
139	A		N-(1-(1-((2-氰基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	412.2
140	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-((2-氰基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=3.57 min)	416.1
141	A		N-(1-(1-((2-氰基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=4.91 min)	451.1

[1099]

化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
142	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=2.12 min)	434.1
143	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 B, r.t.=2.85 min)	434.1
144	A		N-(1-(1-氰基-3-苯基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	401.1
145	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-3-基)-6-氟-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	435.1

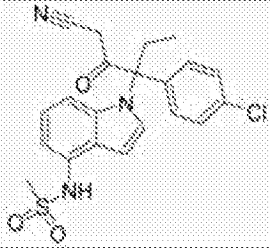
[1100] 实施例28

[1101] N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基-2-氧代戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(化合物146)

[1102] 步骤A:N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基-2-氧代戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1103] 在-78℃,向乙腈(180 mg,4.4 mmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液中加入BuLi(1.9 mL, 4.8 mmol,2.5M,在己烷中)。搅拌30分钟之后,在-78℃,将实施例3步骤D所述的2-(4-氯苯基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯(840 mg,2.0 mmol,对映异构体A)的四氢呋喃(3 mL)溶液加入到该混合物中。将得到的混合物在-78℃下再搅拌1小时,而后用水(15 mL)淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机物用盐水(15 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。用硅胶色谱纯化粗产物,用PE/EA(5/1至3/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色无定形固体(对映异构体A)。LC/MS m/z=429.8[M+H]⁺。

[1104]

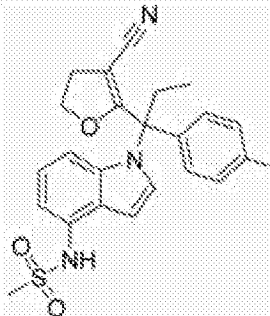
表 25				
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
146	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基-2-氧代戊-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(对映异构体)	429.8

[1105] 实施例29

[1106] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-氰基-4,5-二氢呋喃-2-基)丙基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(化合物147)

[1107] 在0℃,向实施例28步骤A所述的N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基-2-氧代戊-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(50 mg,0.116 mmol,对映异构体A)的DMF(2 mL)溶液中加入NaH(9 mg,0.348 mmol,60%,在油中)。搅拌30分钟之后,在0℃,将1,2-二溴乙烷(22 mg,0.116 mmol)加入到该混合物中。将得到的混合物在0℃下再搅拌1小时,而后用水(15 mL)淬灭,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水(10 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。用硅胶色谱纯化粗产物,用PE/EA(5/1至3/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色无定形固体。LC/MS m/z=456.1[M+H]⁺。

[1108]

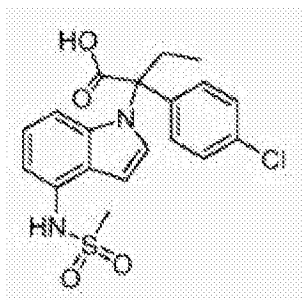
表 26				
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
147	B		N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-氰基-4,5-二氢呋喃-2-基)丙基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(对映异构体)	456.1

[1109] 实施例30

[1110] N-(2-氯乙基)-2-(4-氯苯基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-咪唑-1-基)丁酰胺(化合物148)

[1111] 步骤A:2-(4-氯苯基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-咪唑-1-基)丁酸

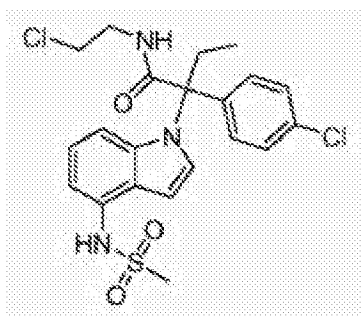
[1112]



[1113] 将实施例3步骤C所述的2-(4-氯苯基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吲哚-1-基)丁酸甲酯(840 mg, 2 mmol)和2M LiOH(5 mL)在甲醇(5 mL)中的混合物加热至50℃, 保持5小时。用1M HCl酸化该反应, 并减压除去挥发物。将残余物溶于乙酸乙酯(80 mL)和水(20 mL)中。用盐水(10 mL)洗涤有机层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物, 为无色固体。LC/MS 407.0(M+1)。

[1114] 步骤B: N-(2-氯乙基)-2-(4-氯苯基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吲哚-1-基)丁酰胺

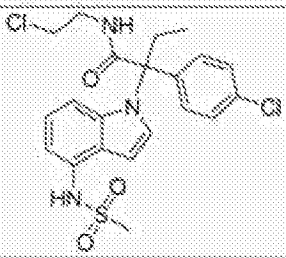
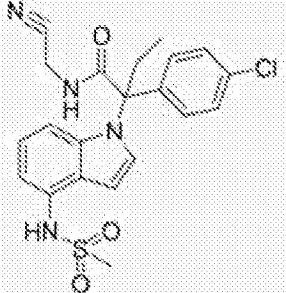
[1115]



[1116] 将步骤A的产物(40 mg, 0.1 mmol)、HATU(57 mg, 0.15 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(26 mg, 0.2 mmol)和2-氯乙胺(16 mg, 0.2 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。用CombiFlash纯化粗产物(流动相: 乙腈/水(0.03% TFA)), 得到标题化合物, 为白色无定形固体。LC/MS m/z=467.9[M+H]⁺。

[1117] 按照与实施例30步骤B的制备方法相同的方法, 但使用2-氨基乙腈代替2-氯乙胺, 获得表27中的化合物149。

[1118]

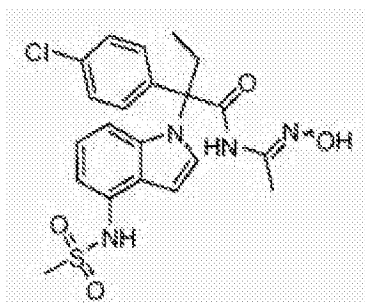
表 27				
化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H]
148	B		N-(2-氯乙基)-2-(4-氯苯基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-咪唑-1-基)丁酰胺(对映异构体)	456.1
149	A		2-(4-氯苯基)-N-(氰基甲基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-咪唑-1-基)丁酰胺	445.1

[1119] 实施例31

[1120] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(化合物150)

[1121] 步骤A:2-(4-氯苯基)-N-(1-(肟基)乙基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-咪唑-1-基)丁酰胺

[1122]



[1123] 在室温下,向实施例30步骤A所述的2-(4-氯苯基)-2-[4-(甲基磺酰氨基)-1H-咪唑-1-基]丁酸(200 mg,0.49 mmol)的THF(5 mL)溶液中加入EDCI(141 mg,0.74 mmol)、三乙胺(75 mg,0.74 mmol)和HOBt(13 mg,0.098 mmol)。将该混合物搅拌15分钟,然后加入N'-羟基乙脒(hydroxyacetimidamide)(73 mg,1.47 mmol)。4小时之后,将得到的混合物用饱和氯化铵水溶液(10 mL)稀释,并用EA(20 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并真空除去溶剂。残余物不用进一步纯化地用于下一步。

[1124] 步骤B:N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺

[1125] 将2-(4-氯苯基)-N-(1-(肟基)乙基)-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-咪唑-1-基)丁酰胺(148 mg,0.32 mmol)的THF(5mL)溶液在70℃下加热2天。然后,真空除去溶剂,得到粗产物。将产物用柱色谱纯化(50% EtOAc的己烷溶液),然后按照下面的条件进行手性分离,提

供标题化合物,为单一对映异构体。

[1126] 使用与实施例31的制备中所描述方法相同的方法,但在步骤A中用N'-羟基丙脒(N'-hydroxypropionimidamide)替代N'-羟基乙脒,得到标题化合物151。

[1127] 利用下面手性分离条件,获得化合物150:

[1128] 柱:OJ-H

[1129] 流动相:A:正己烷,B:EtOH(0.1% DEA),A:B=70:30,1.0 mL/min

[1130] 柱温:40℃

[1131] 利用下面手性分离条件,获得化合物151:

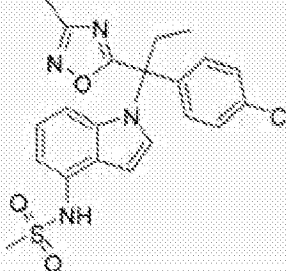
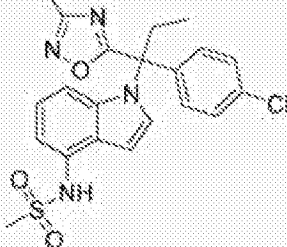
[1132] 柱:AS-H

[1133] 流动相:A:CO₂,B:MeOH(0.1% DEA),A:B=70:30,3.0 mL/min

[1134] 柱温:39.8℃。

[1135]

表 28

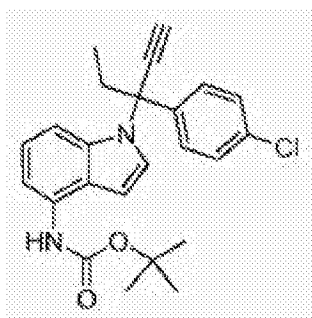
化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
150	A		N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=13.95 min)	445.1
151	A		N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-乙基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=2.84 min)	458.9

[1136] 实施例32

[1137] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(化合物152)

[1138] 步骤A:1-(3-(4-氯苯基)戊-1-炔-3-基)-1H-吲哚-4-基氨基甲酸叔丁酯

[1139]

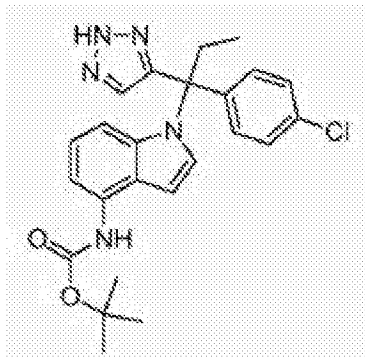


[1140] 将实施例21步骤B所述的1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-吲哚-4-基氨基

甲酸叔丁酯(500 mg, 1.21 mmol)和1-重氮基-2-氧代丙基膦酸二甲酯(244 mg, 1.27 mmol)在MeOH(10 mL)中的混合物在室温下搅拌4小时。真空除去溶剂之后,通过柱色谱纯化残余物(0-30% EtOAc的己烷溶液),提供标题化合物。

[1141] 步骤B:1-(1-(4-氯苯基)-1-(2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

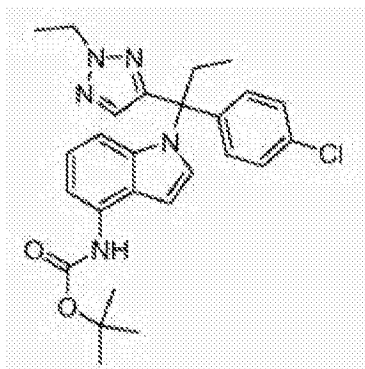
[1142]



[1143] 将1-(3-(4-氯苯基)戊-1-炔-3-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(200 mg, 0.5 mmol)的三甲基甲硅烷基叠氮化物(3 mL)溶液在100℃、在微波中加热3小时。将得到的混合物用盐水(10 mL)稀释,并用EA萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,并真空除去溶剂,得到粗产物。通过柱色谱纯化产物(75% EtOAc的己烷溶液),提供标题产物。

[1144] 步骤C:1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

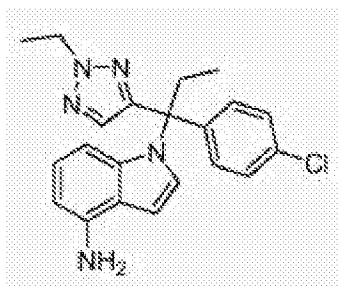
[1145]



[1146] 向1-(1-(4-氯苯基)-1-(2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(150 mg, 0.33 mmol)的DMF(5 mL)溶液中加入碳酸钾(91 mg, 0.66 mmol)和碘乙烷(62 mg, 0.40 mmol)。搅拌2小时之后,用饱和氯化铵水溶液(10 mL)稀释该混合物,并用EA萃取。将合并的有机层用盐水(10 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并真空除去溶剂,得到粗产物。通过柱色谱纯化产物(50% EtOAc的己烷溶液),提供标题产物。

[1147] 步骤D:1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-1H-吡啶-4-胺

[1148]

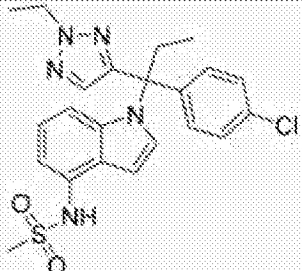


[1149] 使用与实施例14步骤G的制备中所描述方法相同的方法,但用1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯替代2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)乙酸,得到标题化合物。

[1150] 步骤E:N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(化合物152)

[1151] 使用与实施例14步骤K的制备中所描述方法相同的方法,但用1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-1H-吡啶-4-胺替代2-(4-氨基-6-氟-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯,得到标题化合物。

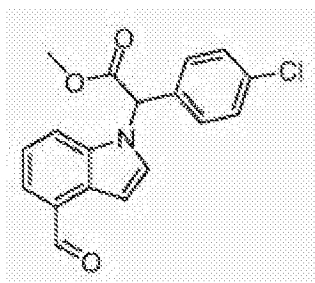
[1152]

表 29				
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
152	A		N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	480.1

[1153] 实施例33

[1154] 2-(4-氯苯基)-2-(4-(2-(甲磺酰基)乙基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯(化合物153)

[1155] 步骤A:2-(4-氯苯基)-2-(4-甲酰基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯

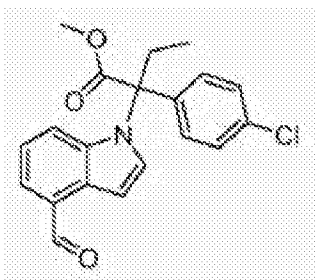


[1156]

[1157] 在0℃,向1H-吡啶-4-甲醛(2.0 g,13.79 mmol)的DMF(50 mL)溶液中加入NaH(0.66 g,16.55 mmol)。在0℃搅拌30分钟之后,逐滴加入2-溴-2-(4-氯苯基)-乙酸甲酯(4.67 g,17.92 mmol)的DMF(20 mL)溶液。将该反应升温至室温,并额外搅拌1小时。然后将其用EtOAc(200 mL)稀释,用水淬灭。分离有机层,用盐水(50 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,真空除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物(0-20% EtOAc的己烷溶液),提供标题化合物。

[1158] 步骤B:2-(4-氯苯基)-2-(4-甲酰基-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯

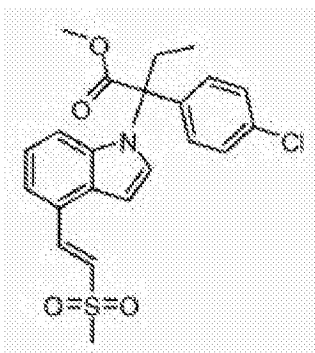
[1159]



[1160] 在0℃,向2-(4-氯苯基)-2-(4-甲酰基-1H-吲哚-1-基)乙酸甲酯(2.34 g,7.17 mmol)的THF(60 mL)和HMPA(15 mL)溶液中逐滴加入LiHMDS(1M,在THF中,11.0 mL,11 mmol)。将该混合物在0℃下搅拌30分钟,而后加入碘乙烷(1.23 g,7.88 mmol)。在0℃另外搅拌30分钟之后,将该混合物用EtOAc(120 mL)稀释,而后用水(20 mL)淬灭。分离有机层,用盐水(20 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,真空除去溶剂。通过柱色谱纯化残余物(0-15% EtOAc的己烷溶液),提供标题化合物。

[1161] 步骤C:(E)-2-(4-氯苯基)-2-(4-(2-(甲磺酰基)乙烯基)-1H-吲哚-1-基)丁酸甲酯

[1162]

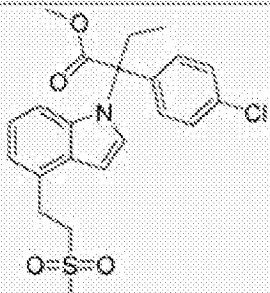


[1163] 在室温下,向甲磺酰基甲基膦酸二乙酯(1.05 g,4.56 mmol)的CH₃CN(30 mL)溶液中加入LiCl(0.16 g,3.80 mmol)和DBU(2.40 g,9.56 mmol)。5分钟之后,逐滴加入2-(4-氯苯基)-2-(4-甲酰基-1H-吲哚-1-基)丁酸甲酯(1.35 g,3.80 mmol)的CH₃CN(10 mL)溶液。将得到的混合物在室温下搅拌4小时。然后将其用DCM(50 mL)稀释,并将有机层用水(30 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤。除去溶剂之后,通过柱色谱纯化残余物(0-30% EtOAc的己烷溶液),提供标题化合物。LC/MS m/z=432.0[M+H]⁺。

[1164] 步骤D:2-(4-氯苯基)-2-(4-(2-(甲磺酰基)乙基)-1H-吲哚-1-基)丁酸甲酯

[1165] 向(E)-2-(4-氯苯基)-2-(4-(2-(甲磺酰基)乙烯基)-1H-吲哚-1-基)丁酸甲酯(1.18 g,2.73 mmol)的EtOAc(50 mL)溶液中加入Pd/C(10%,在碳上,0.2 g)。将该混合物在H₂氛围中搅拌30分钟。然后,通过硅藻土垫过滤该反应混合物,并真空浓缩滤液。通过柱色谱纯化残余物(0-30% EtOAc的己烷溶液),提供标题化合物。LC/MS m/z=434.1[M+H]⁺。

[1166]

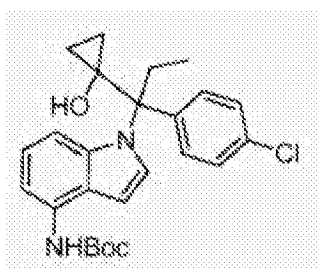
表 30				
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
153	A		2-(4-氯苯基)-2-(4-(2-(甲磺酰基)乙基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯	434.1

[1167] 实施例34

[1168] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(1-羟基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(化合物154)

[1169] 步骤A:1-(1-(4-氯苯基)-1-(1-羟基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

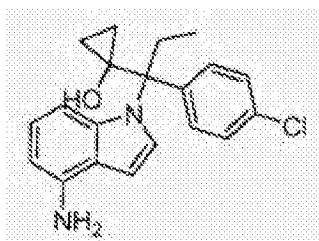
[1170]



[1171] 向实施例3步骤A所述的2-{4-[(叔丁氧羰基)氨基]-1H-吡啶-1-基}-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(0.44 g, 1 mmol)的THF(20 mL)溶液中加入异丙醇钛(IV)(0.3 g, 1 mmol),并将该溶液冷却至0℃。然后用1小时时间通过注射泵加入3N乙基溴化镁的乙醚溶液(1.8 mL, 5 mmol),并在此温度下将该反应额外搅拌30分钟。将该混合物升温到室温,并搅拌过夜。用EA稀释最终混合物,用饱和碳酸氢钠溶液处理,用EA和DCM萃取,用硫酸钠干燥,浓缩。用硅胶快速色谱纯化残余物(用己烷/EA(95:5)至EA洗脱),得到标题化合物。LC/MS m/z=441.0 [M+H]⁺。

[1172] 步骤B:1-(1-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-1-(4-氯苯基)丙基)环丙醇

[1173]



[1174] 将得自步骤A的化合物(96 mg, 0.22 mmol)用10 mL 4N HCl/MeOH溶液处理过夜。减压除去溶剂,得到白色产物。LC/MS m/z=341.0[M+H]⁺。

[1175] 步骤C:N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(1-羟基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1176] 向在DCM(5 mL)中的得自步骤B的化合物(83 mg, 0.22 mmol)和NMM(44 mg, 0.44

mmol)的混合物中逐滴加入甲磺酰氯(37 mg, 0.3 mmol)。然后将该混合物在室温下搅拌过夜。用饱和氯化铵溶液淬灭该反应,并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。用制备型HPLC纯化残余物,得到标题化合物,为白色固体。LC/MS m/z = 419.1 $[M+H]^+$ 。

[1177] 利用下面手性分离条件,获得化合物154:

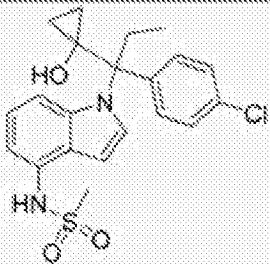
[1178] 柱:OD-H

[1179] 流动相:A:CO₂, B:MeOH, A:B=70:30, 3.0 mL/min

[1180] 柱温:40.2℃。

[1181]

表 31

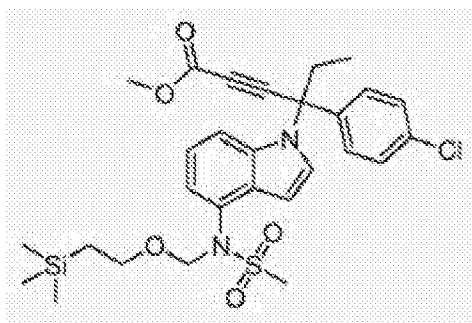
化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z $[M+H]^+$
154	A		N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(1-羟基环丙基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.≈3.32 min)	419.1

[1182] 实施例35

[1183] N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-炔-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1184] 步骤A:4-(4-(4-氯苯基)-4-(4-(N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)己-2-炔酸甲酯

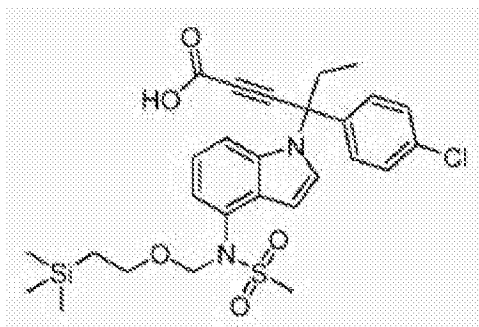
[1185]



[1186] 在-78℃,向实施例55步骤A所述的化合物N-(1-(3-(4-氯苯基)戊-1-炔-3-基)-1H-吡啶-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺(2.9 g, 5.6 mmol, 对映异构体A)的无水THF(10 mL)溶液中加入BuLi(4.5 mL, 11.2 mmol, 2.5M, 在己烷中)。搅拌30分钟之后,在-78℃,将氯甲酸甲酯(methyl carbonylchloride)(0.88 mL, 6.2 mmol)加入到该混合物中。将得到的混合物再搅拌2小时,而后用饱和NH₄Cl(10 mL)淬灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水(50 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,然后过滤。除去有机溶剂之后,用柱色谱纯化残余物(EA/PE=1:10),获得标题化合物。LC/MS m/z = 597.0 $[M+Na]^+$ 。

[1187] 步骤B:4-(4-(4-氯苯基)-4-(4-(N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)己-2-炔酸

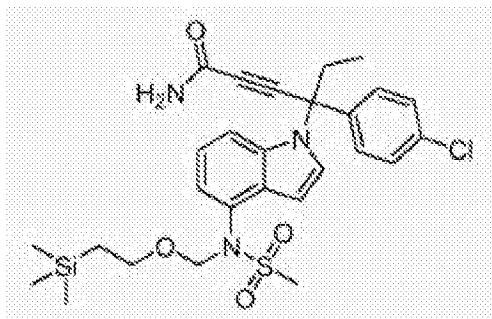
[1188]



[1189] 向得自步骤A的化合物(100 mg, 0.17 mmol, 对映异构体A)的MeOH(5 mL)溶液中加入水(1 mL)、LiOH(72 mg, 1.7 mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。除去有机溶剂之后,将残余物用水(5 mL)溶解,用1M HCl调节至pH=4,然后用乙酸乙酯萃取,用盐水(20 mL)洗涤,用干燥硫酸钠干燥,然后过滤。蒸发溶剂,得到标题化合物。LC/MS $m/z=583.0[M+Na]^+$ 。

[1190] 步骤C: 4-(4-氯苯基)-4-(4-(N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)己-2-炔酰胺

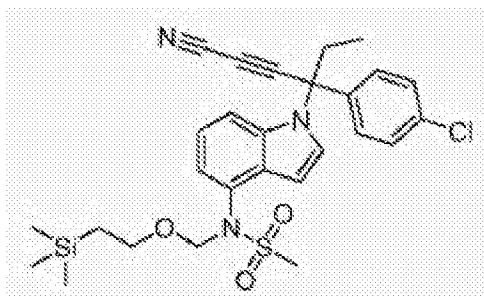
[1191]



[1192] 向得自步骤B的产物(40 mg, 0.071 mmol, 对映异构体A)的DMF(5 mL)溶液中加入DIPEA(18 mg, 0.142 mmol)、HATU(40 mg, 0.11 mmol)、NH₄Cl(38 mg, 0.71 mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。除去有机溶剂之后,将残余物溶于水(20 mL)中,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,然后过滤。蒸发溶剂,并将残余物用制备型TLC纯化(EA/PE=2:1),获得标题化合物。LC/MS $m/z=582.0[M+Na]^+$ 。

[1193] 步骤D: N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-炔-3-基)-1H-吡啶-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺

[1194]



[1195] 向得自步骤C的产物(20 mg, 0.036 mmol, 对映异构体A)的吡啶(5 mL)溶液中加入POCl₃(0.05 mL)。将该混合物在室温下搅拌2小时。用Combiflash纯化残余物(流动相: MeOH/水(0.08%的NH₄HCO₃)),获得标题化合物。LC/MS $m/z=564.0[M+Na]^+$ 。

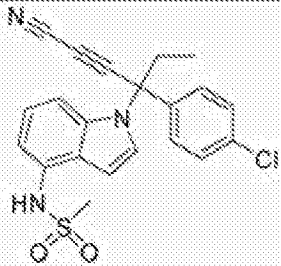
[1196] 步骤E: N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-炔-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1197] 向得自步骤D的产物(15 mg, 0.028 mmol, 对映异构体A)的EtOH(2 mL)溶液中加入

2N HCl(0.5 mL)。将该混合物在50℃搅拌过夜。减压除去挥发物,用Combiflash纯化残余物(流动相:MeOH/水(0.08%的 NH_4HCO_3)),获得标题化合物。LC/MS $m/z=412.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ :7.53(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.33(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.17(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12(d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.01(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.73(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70(d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.62(br, 1H), 3.04(s, 3H), 2.80–2.76(m, 1H), 2.52–2.48(m, 1H), 1.05(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1198]

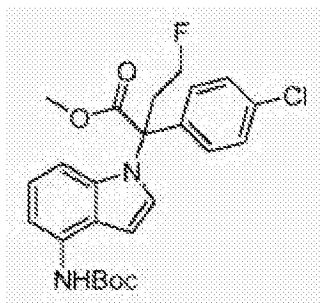
表 53

化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
155	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氧基戊-1-炔-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体)	412.1

[1199] 实施例36

[1200] 2-(4-氯苯基)-4-氟-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯(化合物 156)

[1201] 步骤A:2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)-4-氟代丁酸甲酯

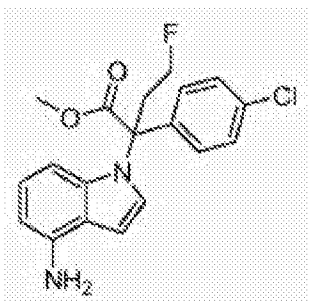


[1202]

[1203] 在氮气氛围中,向NaH(60%在矿物油中的分散体)(22 mg,0.55 mmol)的无水DMF(3 mL)悬浮液中加入实施例2步骤B所述的2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)乙酸甲酯(207 mg,0.5 mmol)在无水DMF(2 mL)中的溶液,然后将该混合物在0℃下搅拌1小时。向该混合物中加入1-氟-2-碘乙烷(17.4 mg,1 mmol),然后将该混合物在室温下搅拌4小时。蒸发挥发物。用硅胶色谱纯化残余物,用PE/EA(10/1至3/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为白色固体。LC/MS $m/z=405.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1204] 步骤B:2-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)-4-氟代丁酸甲酯

[1205]



[1206] 将得自步骤A的产物(100 mg, 0.217 mmol)和4N HCl/MeOH(10 mL)的混合物在室温下搅拌2小时。除去溶剂之后,真空干燥残余物,得到标题化合物,为棕色油。LC/MS $m/z=361.1[M+H]^+$ 。

[1207] 步骤C: 2-(4-氯苯基)-4-氟-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯

[1208] 向在DCM(7 mL)中的得自步骤B的化合物(68 mg, 0.189 mmol)和NMM(38 mg, 0.37 mmol)的混合物中逐滴加入甲磺酰氯(32 mg, 0.283 mmol)。然后将该混合物在室温下搅拌4小时。用饱和氯化铵溶液淬灭该反应,并用乙酸乙酯(50 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。用硅胶色谱纯化残余物,用PE/EA(10/1至3/1, v/v)洗脱,得到标题化合物,为白色固体。LC/MS $m/z=439.0[M+H]^+$ 。

[1209]

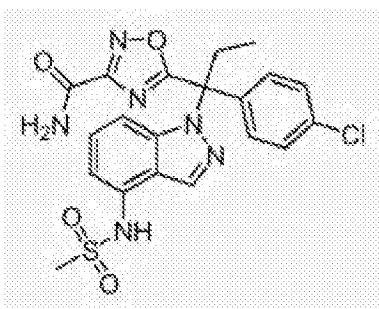
表 33

化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
156	A		2-(4-氯苯基)-4-氟-2-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯	439.0

[1210] 实施例37

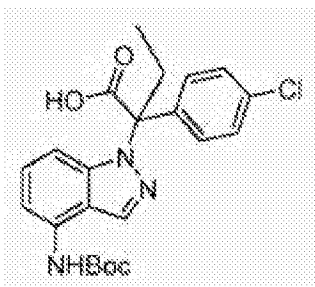
[1211] 5-(1-(4-氯苯基)-1-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺

[1212]



[1213] 步骤A: 2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸

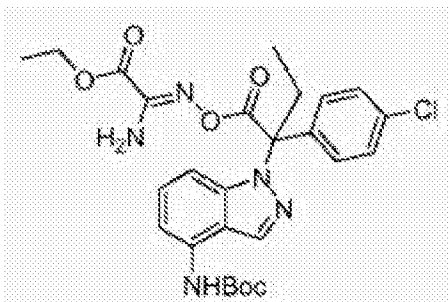
[1214]



[1215] 将实施例18步骤D所述的2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(0.5 g, 1.13 mmol)(对映异构体A中间体)(如实施例18步骤D所述)溶于1,4-二噁烷(1.0 mL)和水(0.25 mL)的混合物中,而后加入LiOH(0.27 g, 11.26 mmol)。将该混合物在70℃下搅拌5小时,然后浓缩,以除去溶剂。将残余物溶于水(20 mL)中,并用1N HCl水溶液(11.3 mL)酸化,得到白色沉淀。过滤固体,用水洗涤,真空干燥,得到标题化合物。LC/MS $m/z=430.1[M+H]^+$ 。

[1216] 步骤B:2-氨基-2-(((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酰基)氧基)亚氨基)乙酸乙酯

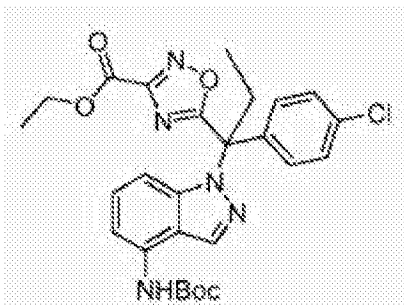
[1217]



[1218] 向得自上面步骤A的2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸(0.16 g, 0.37 mmol)的DCM(1.5 mL)悬浮液中加入1,1'-羰二咪唑(0.13 g, 0.78 mmol),以得到澄清溶液。将该混合物在室温下搅拌7.5小时,而后加入2-肟基草氨酸乙酯(0.13 g, 0.93 mmol)。在室温下搅拌过夜之后,将得到的混合物用EtOAc稀释,用饱和NaHCO₃溶液、水和盐水洗涤。将有机层分离,并浓缩。将得到的粗产物再溶于乙腈和水的混合物中,冷冻干燥,得到标题化合物,为浅黄色固体。LC/MS $m/z=544.1[M+H]^+$ 。

[1219] 步骤C:5-(1-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-(4-氯苯基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙酯

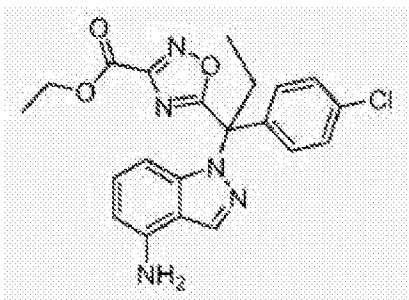
[1220]



[1221] 向得自上面步骤B的产物(0.18 g, 0.33 mmol)的吡啶(9.0 mL)溶液中加入三氯氧磷(0.25 g, 1.65 mmol)。将该混合物在70℃下加热7小时,在35℃搅拌过夜,然后减压浓缩至干。将残余物溶于EtOAc中,用饱和NaHCO₃、水和盐水洗涤。分离有机层,用Na₂SO₄干燥。在

硅胶柱上纯化粗产物,使用0-50%乙酸乙酯/己烷的梯度,得到标题化合物,为浅棕色固体。LC/MS $m/z=526.1[M+H]^+$ 。

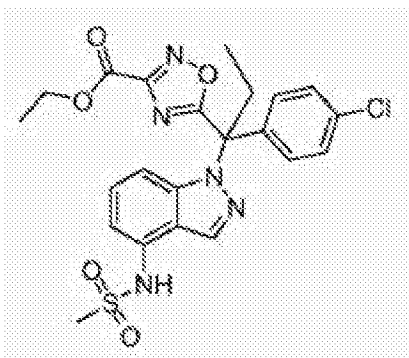
[1222] 步骤D:5-(1-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-氯苯基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙酯



[1223]

[1224] 向得自上面步骤C的产物(0.083 g,0.16 mmol)和苯甲醚(0.068 g,0.63 mmol)的DCM(1.0 mL)溶液中加入TFA(0.18 g,1.58 mmol)。在室温下搅拌过夜之后,将该反应混合物减压浓缩至干。将得到的残余物再溶于乙腈和水的混合物中,而后加入1N HCl水溶液(0.16 mL)。将该溶液冷冻干燥,得到粗品标题化合物。LC/MS $m/z=426.1[M+H]^+$ 。

[1225] 步骤E:5-(1-(4-氯苯基)-1-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡唑-1-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙酯



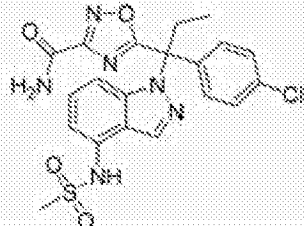
[1226]

[1227] 在0℃,向得自上面步骤D的产物(0.080 g,0.17 mmol)和N-甲基吗啉(0.035 g,0.35 mmol)的DCM(1.0 mL)溶液中加入甲磺酰氯(0.019 g,0.17 mmol)。在室温下搅拌30分钟之后,将该反应混合物减压浓缩。将得到的残余物用二噁烷/水稀释,用TFA酸化,直接在RP-HPLC上纯化,得到标题化合物。LC/MS $m/z=504.1[M+H]^+$ 。

[1228] 步骤F:5-(1-(4-氯苯基)-1-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡唑-1-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺

[1229] 将得自上面步骤E的产物(0.015 g,0.030 mmol)溶于7N氨/甲醇溶液(2.6 mL)中。在室温下搅拌45分钟之后,将得到的混合物减压浓缩。将残余物溶于二噁烷/水中,用TFA酸化,直接在RP-HPLC上纯化,得到标题化合物。LC/MS $m/z=475.0[M+H]^+$ 。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD): δ (ppm)8.34(s, 1H),7.43(d, J=8.8 Hz, 2H),7.37(d, J=8.8 Hz, 2H),7.16-7.14(m, 2H); 6.48-6.45(m, 1H),3.20-3.12(m, 1H),3.14-3.05(m, 1H),3.04(s,3 H),0.89(t, J=7.4 Hz, 3H)。

[1230]

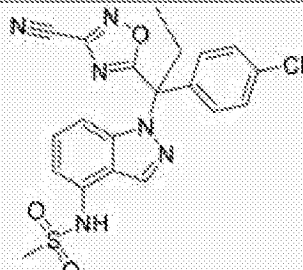
表 34				
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
157	B		5-(1-(4-氯苯基)-1-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡唑-1-基)丙基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(对映异构体)	475.0

[1231] 实施例38

[1232] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-氰基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-1H-吡唑-4-基)甲磺酰胺

[1233] 在0℃,向上面实施例37步骤F的产物(6.8 mg,0.014 mmol)的吡啶(1.0 mL)溶液中加入POCl₃(32.8 mg,0.28 mmol)。在室温下搅拌过夜之后,将该反应混合物减压浓缩。将得到的残余物用二噁烷/水稀释,用TFA酸化,直接在RP-HPLC上纯化,得到标题化合物。LC/MS $m/z=457.1[M+H]^+$ 。

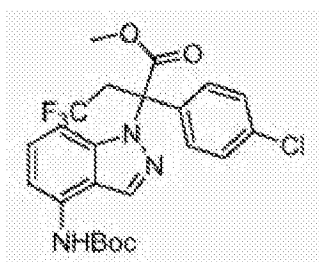
[1234]

表 35				
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
158	A		N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(3-氰基-1,2,4-噁二唑-5-基)丙基)-1H-吡唑-4-基)甲磺酰胺(对映异构体)	457.1

[1235] 实施例39

[1236] N-(1-(3-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲磺酰胺(化合物 159)

[1237] 步骤A:2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡唑-1-基)-2-(4-氯苯基)-4,4,4-三氟丁酸甲酯



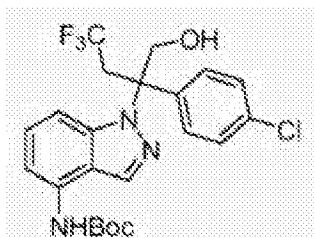
[1238]

[1239] 在0℃,向烧瓶中加入NaH(580 mg,14.4 mmol,60%,在油中),而后加入实施例18步

骤C所述的2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)乙酸甲酯(3 g, 7.22 mmol)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(3.35 g, 14.4 mmol)的THF(40 mL)溶液。将该混合物搅拌30分钟,用饱和NH₄Cl溶液(10 mL)淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水(15 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(PE/EA=3:1),得到标题化合物,为无色油。LC/MS m/z =498.1[M+H]⁺。

[1240] 步骤B: 1-(2-(4-氯苯基)-4,4,4-三氟-1-羟基丁-2-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

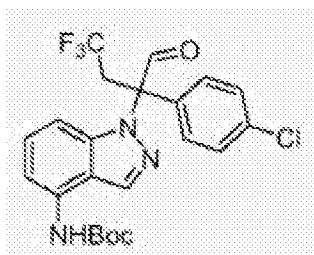
[1241]



[1242] 在0℃,向步骤A的产物(300 mg, 0.6 mmol)的THF(5 mL)溶液中加入LiAlH₄(38 mg, 0.96 mmol)。将该混合物在室温下搅拌1小时,用水(5 mL)淬灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,然后过滤。除去溶剂之后,将残余物用硅胶色谱纯化(EA/PE=1:3),获得标题化合物。LC/MS m/z =470.1[M+H]⁺。

[1243] 步骤C: 1-(2-(4-氯苯基)-4,4,4-三氟-1-氧代丁-2-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

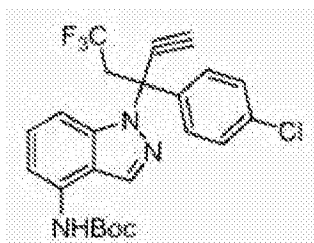
[1244]



[1245] 在室温下,向步骤B的产物(200 mg, 0.42 mmol)的DCM(5 mL)溶液中分为几部分加入戴斯-马丁氧化剂(350 mg, 0.84 mmol)。将该混合物搅拌0.5小时,而后用水(5 mL)稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水(5 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(EA/PE=1:8),得到标题化合物。LC/MS m/z =468.2[M+H]⁺。

[1246] 步骤D: 1-(3-(4-氯苯基)-5,5,5-三氟戊-1-炔-3-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

[1247]

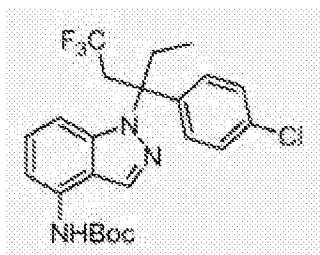


[1248] 向步骤C的产物(120 mg, 0.25 mmol)的甲醇(5 mL)溶液中加入K₂CO₃(69 mg, 0.5 mmol)、1-重氮基-2-氧代丙基膦酸二甲酯(96 mg, 0.5 mmol)。将该混合物在室温下搅拌2小时。除去有机溶剂之后,向残余物中加入水(10 mL),用乙酸乙酯萃取,用盐水(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,然后过滤。蒸发有机溶剂,并将残余物用硅胶色谱纯化(EA/PE=1:8),获得标

题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=464.1[M+H]^+$ 。

[1249] 步骤E:1-(3-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

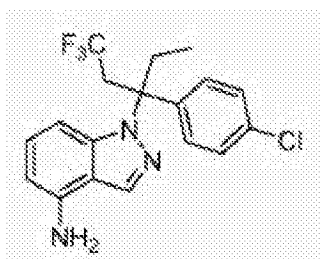
[1250]



[1251] 在室温下,在 H_2 氛围中,向步骤D的产物(100 mg, 0.21 mmol)的乙醇(3 mL)溶液中加入 PtO_2 (10 mg, 0.044 mmol),保持2小时。滤出固体,真空浓缩滤液,获得标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=468.1[M+H]^+$ 。

[1252] 步骤F:1-(3-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-胺

[1253]



[1254] 将步骤E的产物(80 mg, 0.17 mmol)和4N HCl/MeOH(2 mL)的混合物在室温下搅拌2小时。除去溶剂之后,真空干燥残余物,得到标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=368.1[M+H]^+$ 。

[1255] 步骤G:N-(1-(3-(4-氯苯基)-1,1,1-三氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1256] 向步骤F的产物(50 mg, 0.13 mmol)和NMM(31 mg, 0.3 mmol)的DCM(3 mL)混合物中加入甲磺酰氯(20 mg, 0.21 mmol)。将该混合物在室温下搅拌3小时,然后用饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。用制备型HPLC纯化残余物(流动相:乙腈/水(0.03% TFA)),得到标题化合物。LC/MS $m/z=446.1[M+H]^+$ 。

[1257]

表 36

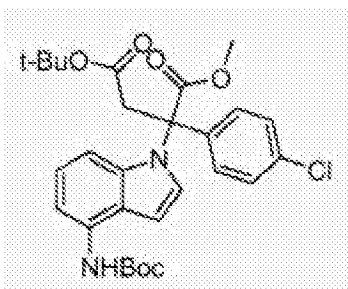
化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
159	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)- 1,1,1-三氟戊-3-基)-1H- 吡啶-4-基)甲磺酰胺	446.1

[1258] 实施例40

[1259] N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1260] 步骤A: 4-叔丁基1-甲基2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)琥珀酸酯

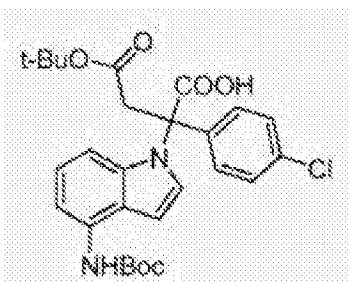
[1261]



[1262] 在0℃,将实施例2步骤B所述的2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)乙酸甲酯(2 g, 4.83 mmol)和2-溴乙酸叔丁酯(1.4 g, 7.25 mmol)的THF(10 mL)溶液逐滴加入到NaH(290 mg, 7.25 mmol, 60%, 在油中)中,并搅拌30分钟。将该混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水(20 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(PE:EA=3:1),得到标题化合物。LC/MS $m/z=529.2[M+H]^+$ 。

[1263] 步骤B: 4-叔丁氧基-2-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)-4-氧代丁酸

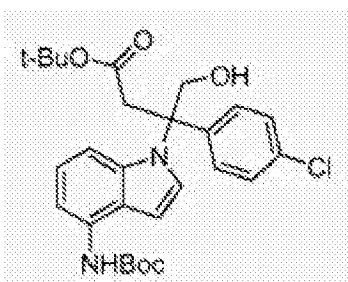
[1264]



[1265] 将步骤A的产物(1.8 g, 3.4 mmol)和3N LiOH(410 mg, 17 mmol)的混合物在室温下搅拌3小时。蒸发溶剂之后,将残余物溶于乙酸乙酯(20 mL)中,用1M HCl将pH值调节至6-7。用盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,得到标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=515.2[M+H]^+$ 。

[1266] 步骤C: 3-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-3-(4-氯苯基)-4-羟基丁酸叔丁酯

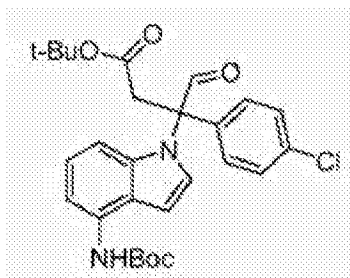
[1267]



[1268] 在0℃,向步骤B的产物(1.5 g, 2.9 mmol)和NMM(590 mg, 5.83 mmol)的DME(15 mL)混合物中逐滴加入氯甲酸异丁酯(793 mg, 5.83 mmol)。搅拌30分钟之后,在0℃,将NaBH₄加入到该混合物中。将得到的混合物在室温下再搅拌1小时,而后用饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭,用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(PE:EA=3:1),得到标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=501.2[M+$

H]⁺。

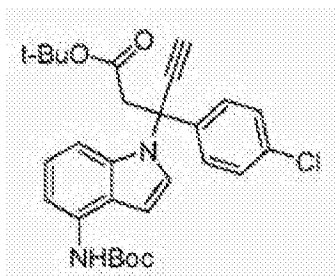
[1269] 步骤D: 3-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-3-(4-氯苯基)-4-氧代丁酸叔丁酯



[1270]

[1271] 在室温下,向步骤C的产物(1.2 g, 2.4 mmol)的DCM(10 mL)溶液中分为几部分加入戴斯-马丁氧化剂(2.03 g, 4.8 mmol)。搅拌0.5小时之后,用水(15 mL)稀释该混合物,用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(EA/PE=1:8),得到标题化合物。LC/MS $m/z=499.2[M+H]^+$ 。

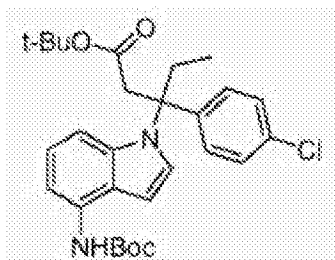
[1272] 步骤E: 3-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-3-(4-氯苯基)戊-4-炔酸叔丁酯



[1273]

[1274] 向步骤D的产物(750 mg, 1.5 mmol)的MeOH(10 mL)溶液中加入 K_2CO_3 (414 mg, 3 mmol)和1-重氮基-2-氧代丙基膦酸二甲酯(576 mg, 3 mmol)。将该混合物在室温下搅拌2小时。除去有机溶剂之后,向残余物中加入水(10 mL),用乙酸乙酯萃取,用盐水(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,然后过滤。真空蒸发溶剂,并将残余物用硅胶色谱纯化(EA/PE=1:8),获得标题化合物,为无色固体。LC/MS $m/z=495.2[M+H]^+$ 。

[1275] 步骤F: 3-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-3-(4-氯苯基)戊酸叔丁酯

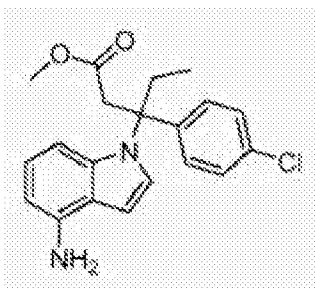


[1276]

[1277] 在室温下,在 H_2 氛围中,向步骤E的产物(150 mg, 0.3 mmol)的乙醇(3 mL)溶液中加入 PtO_2 (6.8 mg, 0.03 mmol),保持2小时。滤出固体,真空浓缩滤液,得到标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=499.2[M+H]^+$ 。

[1278] 步骤G: 3-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-3-(4-氯苯基)戊酸甲酯

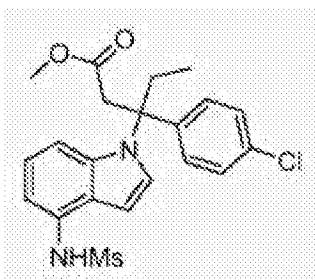
[1279]



[1280] 将步骤F的产物(120 mg, 0.24 mmol)和4N HCl/MeOH(2 mL)的混合物在室温下搅拌2小时。真空除去挥发物,得到标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=357.1[M+H]^+$ 。

[1281] 步骤H: 3-(4-氯苯基)-3-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡咯-1-基)戊酸甲酯

[1282]



[1283] 向步骤G的产物(75 mg, 0.21 mmol)和NMM(42 mg, 0.42 mmol)的DCM(3 mL)混合物中加入甲磺酰氯(36 mg, 0.38 mmol)。然后在室温下搅拌该混合物3小时,用饱和氯化铵溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水(10 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(PE/EA=3/1),得到标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=435.1[M+H]^+$ 。

[1284] 步骤I: N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-羟基戊-3-基)-1H-吡咯-4-基)甲磺酰胺

[1285] 在0℃,向步骤H的产物(60 mg, 0.138 mmol)的THF(5 mL)溶液中加入LiAlH₄(10.4 mg, 0.276 mmol)。将该混合物搅拌1小时,用水(2 mL)淬灭,用乙酸乙酯萃取,用盐水(5 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,然后过滤。除去有机溶剂之后,用硅胶色谱纯化残余物(EA/PE=1:3),获得标题外消旋化合物。使用AS-H柱,对该外消旋化合物进行手性SFC分离(50% EtOH/CO₂, 4.6 x 250 mm, 39.3℃),得到两种分离的对映异构体。LC/MS $m/z=406.9[M+H]^+$ 。

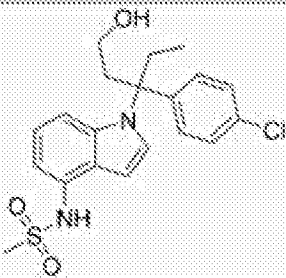
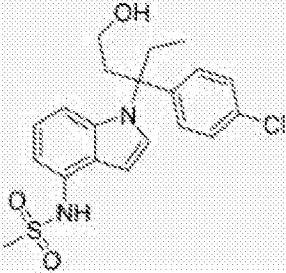
[1286] 利用下面手性分离条件,获得化合物160和化合物161:

[1287] 柱: AS-H

[1288] 流动相: A: CO₂, B: MeOH(0.1% DEA), A:B=55:45, 3.0 mL/min

[1289] 柱温: 40.2℃。

[1290]

表 37				
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
160	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, $r.t.=2.67$ min)	406.9
161	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 B, $r.t.=3.22$ min)	406.9

[1291] 实施例41

[1292] N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1293] 步骤A:N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1294] 在0℃,向实施例40步骤I所述的N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(20 mg,0.05 mmol)的DCM(5 mL)溶液中加入DAST(16 mg,0.1 mmol)。将该混合物搅拌1小时,然后用饱和氯化铵水溶液(5 mL)淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机物用水(5 mL)和盐水(5 mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩。将得到的粗产物用制备型HPLC纯化(流动相:乙腈/水(0.03% TFA)),得到标题外消旋化合物,为白色固体。使用IC,对该外消旋化合物进行手性SFC分离(30% MeOH(0.1% DEA)/CO₂,4.6 x 250 mm,41℃),得到两种分离的对映异构体。LC/MS $m/z=409.1[M+H]^+$ 。

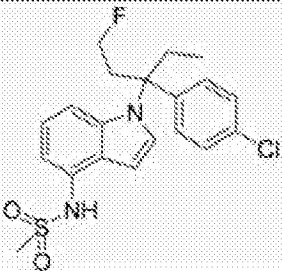
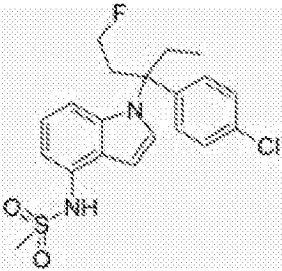
[1295] 按照下面手性分离条件,获得化合物162和化合物163:

[1296] 柱:IC

[1297] 流动相:A:CO₂,B:MeOH(0.1% EDA),A:B=70:30,3.0 mL/min

[1298] 柱温:39.1℃。

[1299]

表 38				
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
162	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=3.5 min)	409.1
163	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-氟戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 B, r.t.=4.16 min)	409.1

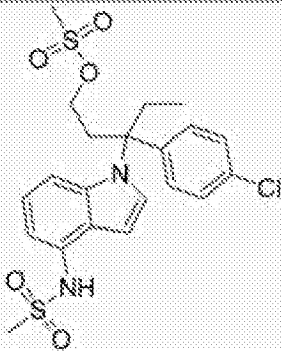
[1300] 实施例42

[1301] 甲磺酸[3-(4-氯苯基)-3-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)戊基]酯(化合物164)

[1302] 步骤A:甲磺酸[3-(4-氯苯基)-3-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)戊基]酯

[1303] 向实施例40步骤I所述的N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-羟基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(20 mg, 0.05 mmol)和NMM(10 mg, 0.1 mmol)的DCM(3 mL)混合物中加入甲磺酰氯(7 mg, 0.06 mmol)。然后在室温下搅拌该混合物1小时,用饱和氯化铵溶液(5 mL)淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水(5 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用制备型TLC纯化(PE/EA=4/1),得到标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=485.1[M+H]^+$ 。

[1304]

表 39				
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
164	A		甲磺酸[3-(4-氯苯基)-3-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)戊基]酯	485.1

[1305] 实施例43

[1306] N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-甲氧基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(化合物165)

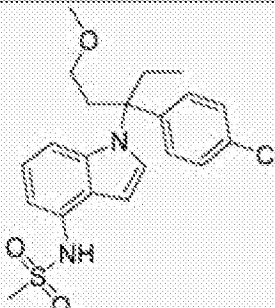
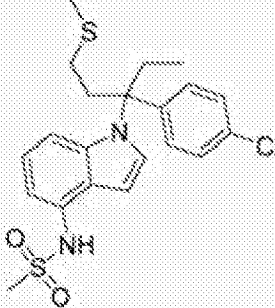
[1307] 步骤A:N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-甲氧基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1308] 在室温下,向实施例40步骤I所述的甲磺酸[3-(4-氯苯基)-3-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)戊基]酯(10 mg,0.02 mmol)的甲醇(2 mL)混合物中加入CH₃ONa(21 mg,0.4 mmol)。然后,将该混合物加热至40℃,保持2小时。用饱和氯化铵溶液(10 mL)淬灭该溶液,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用制备型HPLC纯化(流动相:乙腈/水(0.03% TFA)),得到标题化合物,为白色固体。LC/MS m/z =421.1[M+H]⁺。

[1309] 按照与实施例43的制备方法相同的方法,但使用甲磺醇钠,获得表40中的化合物166。

[1310]

表 40

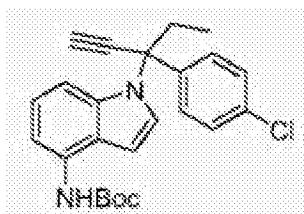
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
165	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-甲氧基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	421.1
166	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-1-(甲硫基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	437.1

[1311] 实施例44

[1312] 4-(4-氯苯基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)己酸甲酯(化合物167)

[1313] 步骤A:1-(3-(4-氯苯基)戊-1-炔-3-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

[1314]

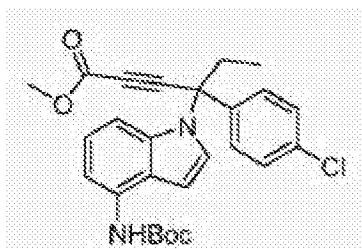


[1315] 在室温下,向实施例21步骤B所述的(1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(412 mg,1 mmol)和K₂CO₃(276 mg,2 mmol)的甲醇(10 mL)混合物中加入1-重氨基-2-氧代丙基膦酸二甲酯(230 mg,1.2 mmol)。将该混合物搅拌2小时,滤出固体,并将滤液减压浓缩。用硅胶色谱纯化粗产物,用PE/EA(20/1至10/1,v/v)洗脱,得到标

题化合物,为无色无定形固体。LC/MS $m/z=352.9[M-^tBu+H]^+$ 。

[1316] 步骤B: 4-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-炔酸甲酯

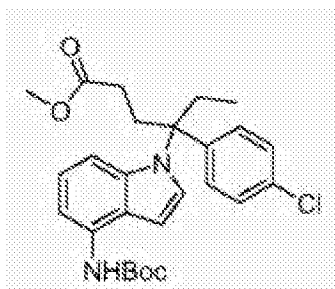
[1317]



[1318] 在 -78°C ,向步骤A的产物(436.5 mg, 1.07 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中加入BuLi(0.9 mL, 2.25 mmol, 2.5M, 在己烷中)。在 -78°C 下搅拌30分钟之后,将氯甲酸甲酯(121 mg, 1.28 mmol)加入到该混合物中。将得到的混合物再搅拌1小时,然后用 NH_4Cl 水溶液(10 mL)淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水(15 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。用硅胶色谱纯化粗产物,用PE/EA(20/1至10/1, v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色无定形固体。LC/MS $m/z=410.9[M-^tBu+H]^+$ 。

[1319] 步骤C: 4-(4-(叔丁氧羰基氨基)-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己酸甲酯

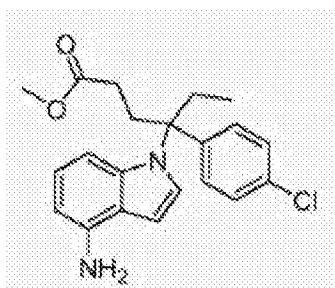
[1320]



[1321] 将步骤B的产物(200 mg, 0.43 mmol)、 PtO_2 (10 mg, 0.043 mmol)和甲醇(2 mL)的混合物脱气三次,并用氢气回填。将该混合物在室温下、在氢气氛围下搅拌2小时。滤出固体,真空浓缩滤液,得到标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=414.9[M-^tBu+H]^+$ 。

[1322] 步骤D: 4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己酸甲酯

[1323]



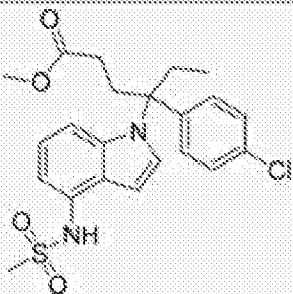
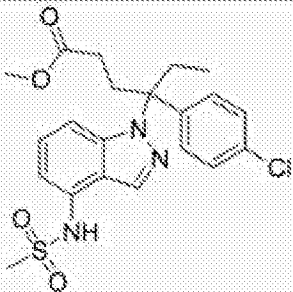
[1324] 将步骤C的产物(190 mg, 0.4 mmol)和MeOH/HCl(2 mL, 4M)的混合物在室温下搅拌2小时。真空除去挥发物,得到标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=371.1[M+H]^+$ 。

[1325] 步骤E: 4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己酸甲酯

[1326] 在室温下,向步骤D的产物(100 mg, 0.27 mmol)和N-甲基吗啉(41 mg, 0.4 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中加入甲磺酰氯(40 mg, 0.35 mmol)。搅拌该混合物2小时,然后用水(15 mL)稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水(10 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。用制备型TLC纯化粗产物,用PE/EA(4/1, v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色无定形固体。LC/MS $m/z=471.0[M+Na]^+$ 。

[1327] 按照与实施例44的制备方法相同的方法,但在步骤A中,使用(1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯,获得表41中的化合物168。

[1328]

表 41				
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
167	A		4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己酸甲酯	449.1
168	A		4-(4-氯苯基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)己酸甲酯	450.1

[1329] 实施例45

[1330] N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-羟基己-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1331] 步骤A:N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-羟基己-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1332] 在0℃,向实施例44步骤E所述的4-(4-氯苯基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)己酸甲酯(20 mg,0.045 mmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液中加入氢化铝锂(2.5 mg,0.0675 mmol)。将该混合物逐渐地升温至室温,并搅拌4小时。将水(1 mL)小心地加入到该反应混合物中,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水(30 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。用制备型TLC纯化粗产物,用PE/EA(2/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色油。LC/MS m/z=421.0[M+H]⁺。

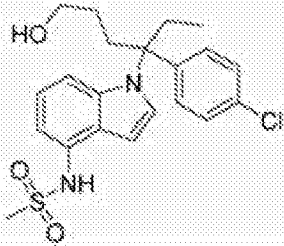
[1333] 利用下面手性分离条件,获得化合物169:

[1334] 柱:OD-H

[1335] 流动相:A:CO₂,B:MeOH,A:B=70:30,3.0 mL/min

[1336] 柱温:39.9℃。

[1337]

表 42				
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
169	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-羟基己-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 A, r.t.=3.49 min)	421.0

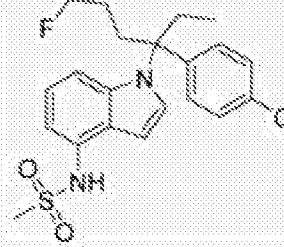
[1338] 实施例46

[1339] N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-氟己-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(化合物170)

[1340] 步骤A:N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-氟己-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1341] 在-78℃,向实施例45步骤A所述的N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-羟基己-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(21 mg,0.05 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入DAST(16 mg,0.1 mmol)。将该混合物逐渐地升温至室温,并搅拌3小时,然后用甲醇(0.5 mL)淬灭。用制备型TLC纯化粗产物,用PE/EA(2/1,v/v)洗脱,获得标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=444.7[M+Na]^+$ 。

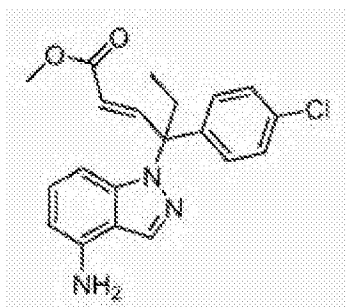
[1342]

表 43				
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+Na]^+$
170	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-氟己-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	444.7

[1343] 实施例47

[1344] (E)-4-(4-氯苯基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)己-2-烯酸甲酯(化合物171)

[1345] 步骤A:(E)-4-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯酸甲酯



[1346]

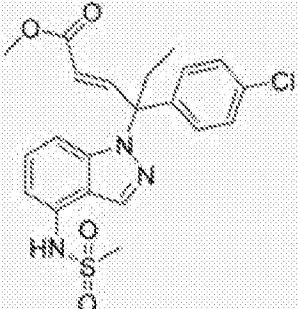
[1347] 将实施例22步骤A所述的甲基(E)-叔丁基1-(3-(4-氯苯基)-1-氰基戊-1-烯-3-基)-1H-吡唑-4-基氨基甲酸酯(500 mg)于15 mL 4N HCl/MeOH中的混合物在室温下搅拌1小时。然后除去溶剂。将残余物溶于EA(30 mL)中,用饱和NaHCO₃水溶液将pH值调节至9~10。用水(10 mL)、盐水洗涤有机层,干燥(Na₂SO₄),浓缩。在反相HPLC上纯化残余物(0.05% NH₄HCO₃/H₂O-MeCN),得到标题产物,为淡棕色固体。LC/MS m/z=370.2[M +H]⁺。

[1348] 步骤B:(E)-4-(4-氯苯基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡唑-1-基)己-2-烯酸甲酯

[1349] 向(E)-4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)-4-(4-氯苯基)己-2-烯酸甲酯(120 mg)和NMM(98 mg)的DCM(5 mL)混合物中加入MsCl(45 mg)。然后,将该混合物在室温下搅拌2小时。用饱和NH₄Cl溶液淬灭该溶液,并用乙酸乙酯(30 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用干燥硫酸钠干燥,过滤,蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化(PE/EA=5//1),得到标题化合物,为浅黄色固体。LC/MS m/z=448.2[M +H]⁺。

[1350]

表 44

化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
171	B		(E)-4-(4-氯苯基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡唑-1-基)己-2-烯酸甲酯	448.2

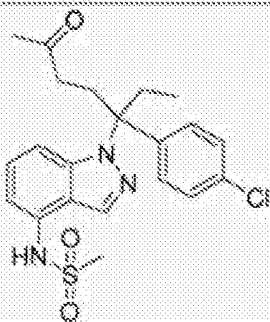
[1351] 实施例48

[1352] N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-氧代庚-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲磺酰胺(化合物172)

[1353] 步骤A:N-(1-(3-(4-氯苯基)-6-氧代庚-3-基)-1H-吡唑-4-基)甲磺酰胺

[1354] 在0℃,向实施例44步骤E所述的4-(4-氯苯基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)-1H-吡唑-1-基)己酸甲酯(50 mg)在2 mL 无水THF的混合物中逐滴加入CH₃Li(1.5M,在乙醚中,0.2 mL),并搅拌30分钟。用饱和NH₄Cl溶液淬灭该溶液,并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用干燥硫酸钠干燥,过滤,蒸发。在反相HPLC上纯化残余物(0.05% TFA/H₂O-MeCN),得到标题产物,为白色固体。LC/MS m/z=434.1[M +H]⁺。

[1355]

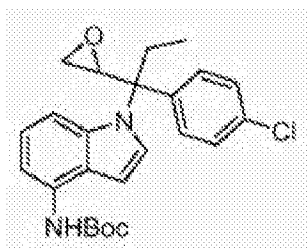
表 45				
化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
172	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-6- 氧代庚-3-基)-1H-咪 唑-4-基)甲磺酰胺	434.1

[1356] 实施例49

[1357] N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-1-甲氧基戊-3-基)-1H-咪唑-4-基)甲磺酰胺(化合物173)

[1358] 步骤A:(1-(1-(4-氯苯基)-1-(环氧乙烷-2-基)丙基)-1H-咪唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯

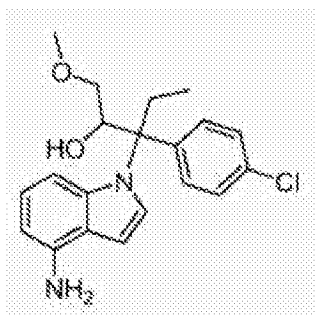
[1359]



[1360] 在0℃,向NaH(41 mg,0.764 mmol,60%,在油中)的DMSO(15 mL)溶液中分若干份加入三甲基碘化亚砷(235 mg,1.07 mmol)。将该混合物在室温下搅拌,直到该混合物变澄清为止。在0℃,向实施例21步骤B所述的1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-咪唑-4-基氨基甲酸叔丁酯(210 mg,0.509 mmol)的THF(15 mL)溶液中逐滴加入上述溶液。然后,将该混合物在室温下搅拌2小时。将该反应用饱和氯化铵溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水(15 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。用硅胶色谱纯化残余物(用PE/EA(10/1至3/1,v/v)),得到标题化合物,为无色固体。LC/MS m/z=448.9[M +Na]⁺。

[1361] 步骤B:3-(4-氨基-1H-咪唑-1-基)-3-(4-氯苯基)-1-甲氧基戊-2-醇

[1362]



[1363] 向步骤A的产物(60 mg,0.140 mmol)的MeOH(3 mL)溶液中加入MeONa(15 mg,0.281 mmol)。将该混合物在微波条件下、在120℃下搅拌0.5小时。除去溶液,用制备型TLC

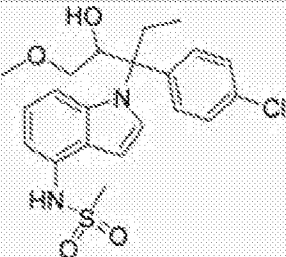
纯化残余物,用PE/EA(1/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色无定形固体。LC/MS $m/z=359.1[M+H]^+$ 。

[1364] 步骤C: N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-1-甲氧基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1365] 向步骤B的产物(39 mg, 0.108 mmol)和NMM(22 mg, 0.216 mmol)的DCM(8 mL)混合物中逐滴加入甲磺酰氯(18 mg, 0.163 mmol)。然后将该混合物在室温下搅拌过夜。用饱和氯化铵溶液淬灭该反应,并用乙酸乙酯(10 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。用制备型TLC纯化残余物,用PE/EA(1/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色无定形固体。LC/MS $m/z=437.1[M+H]^+$ 。

[1366]

表 46

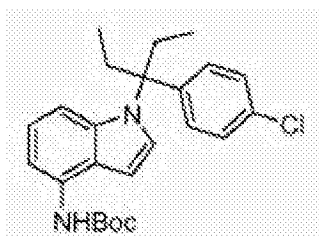
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
173	B		N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-羟基-1-甲氧基戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	437.1

[1367] 实施例50

[1368] N-(1-(3-(4-氯苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(化合物174)

[1369] 步骤A: 1-(3-(4-氯苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

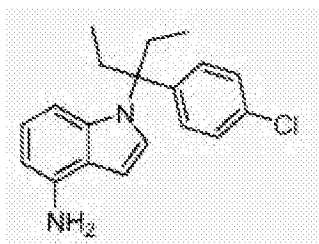
[1370]



[1371] 将实施例44步骤A所述的1-(3-(4-氯苯基)戊-1-炔-3-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.245 mmol)、PtO₂(5.5 mg, 0.0245 mmol)和甲醇(2 mL)的混合物脱气三次,并用氢气(dihydrogen)回填。将该混合物在室温下、在氢气氛围下搅拌2小时。滤出固体,真空浓缩滤液,得到标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=357.0[M-tBu+H]^+$ 。

[1372] 步骤B: 1-(3-(4-氯苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-胺

[1373]



[1374] 将步骤A的产物(90 mg, 0.218 mmol)和MeOH/HCl(2 mL, 4M)的混合物在室温下搅

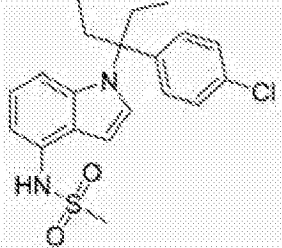
拌2小时。真空除去挥发物,得到标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=313.1[M+H]^+$ 。

[1375] 步骤C:N-(1-(3-(4-氯苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1376] 在室温下,向步骤B的产物(50 mg,0.16 mmol)和N-甲基吗啉(32 mg,0.32 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入甲磺酰氯(23 mg,0.24 mmol)。搅拌该混合物2小时,然后用水(15 mL)稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水(10 mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。用制备型TLC纯化粗产物,用PE/EA(2/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色固体。LC/MS $m/z=391.0[M+H]^+$ 。

[1377]

表 47

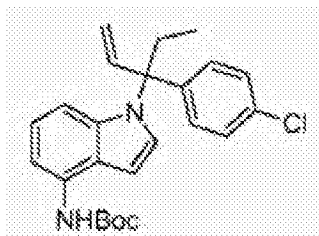
化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
174	B		N-(1-(3-(4-氯苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	391.0

[1378] 实施例51

[1379] N-(1-(3-(4-氯苯基)戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(化合物175)

[1380] 步骤A:1-(3-(4-氯苯基)戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

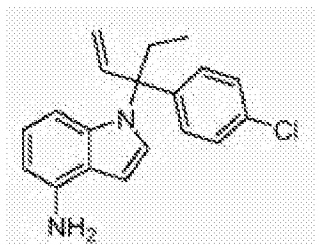
[1381]



[1382] 将实施例44步骤A所述的1-(3-(4-氯苯基)戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(100 mg,0.245 mmol)、Lindlar's催化剂(10 mg)和甲醇(2 mL)的混合物脱气三次,并用氢气回填。将该混合物在室温下、在氢气氛围下搅拌2小时。滤出固体,真空浓缩滤液,得到标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=355.0[M-tBu+H]^+$ 。

[1383] 步骤B:1-(3-(4-氯苯基)戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-胺

[1384]



[1385] 将步骤A的产物(95 mg,0.232 mmol)和MeOH/HCl(4 mL,2M)的混合物在0℃下搅拌2小时。真空除去挥发物,得到标题化合物,为无色油。LC/MS $m/z=311.1[M+H]^+$ 。

[1386] 步骤C:N-(1-(3-(4-氯苯基)戊-1-烯-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1387] 在室温下,向步骤B的产物(40 mg,0.128 mmol)和N-甲基吗啉(26 mg,0.256 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入甲磺酰氯(18 mg,0.192 mmol)。搅拌该混合物2小时,然后用水(10 mL)稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水(10 mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。用制备型TLC纯化粗产物,用PE/EA(3/1,v/v)洗脱,得到标题化合物,为无色固体。LC/MS m/z=388.9[M+H]⁺。

[1388] 利用下面手性分离条件,获得化合物175:

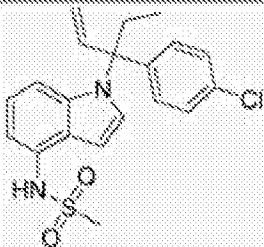
[1389] 柱:AD-H

[1390] 流动相:A:CO₂,B:MeOH,A:B=70:30,3.0 mL/min

[1391] 柱温:38.6℃。

[1392]

表 48

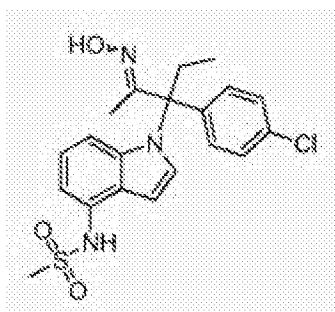
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
175	B		N-(1-(3-(4-氯苯基)戊-1-烯-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(对映异构体 B, r.t.=4.33 min)	388.9

[1393] 实施例52

[1394] N-(1-(2-氨基-3-(4-氯苯基)戊-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(化合物176)

[1395] 步骤A:N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-(肟基)戊-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺

[1396]



[1397] 向实施例23步骤A所述的N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(200 mg,0.49 mmol)的EtOH(5 mL)溶液中加入盐酸羟胺(68 mg,0.99 mmol)和K₂CO₃(137 mg,0.99 mmol)。将该混合物在微波条件下、在130℃下搅拌2小时。除去溶剂之后,将残余物溶于乙酸乙酯(30 mL)中。用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤有机层,用硫酸钠干燥,而后过滤。除去有机溶剂之后,用硅胶色谱纯化残余物,用PE/EA(10/1至5/1,v/v)洗脱,获得标题化合物,为白色固体。LC/MS m/z=441.9[M+Na]⁺。

[1398] 步骤B:N-(1-(2-氨基-3-(4-氯苯基)戊-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺

[1399] 将步骤A的产物(68 mg,0.162 mmol)和兰尼镍(Raney-Ni)(1 mg)的MeOH(10 mL)混合物用空气吹扫三次,而后用H₂回填。将该混合物在环境温度下搅拌过夜。滤出悬浮液,浓缩滤液,得到标题化合物,为无色固体。LC/MS m/z=406.0[M+H]⁺。

[1400] 利用下面手性分离条件,获得化合物176:

[1401] 柱:AS-H

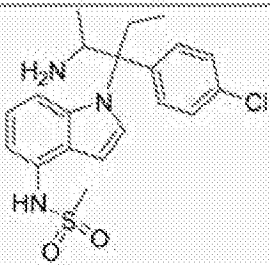
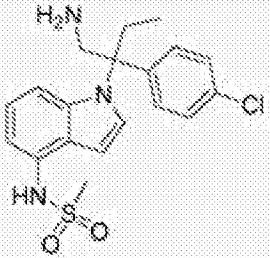
[1402] 流动相:A:CO₂,B:MeOH,A:B=70:30,3.0 mL/min

[1403] 柱温:39.8℃。

[1404] 使用实施例39所描述的方法,但在步骤A中,用N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺替代N-(1-(3-(4-氯苯基)-2-氧代戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺,制备表49中的化合物177。

[1405]

表 49

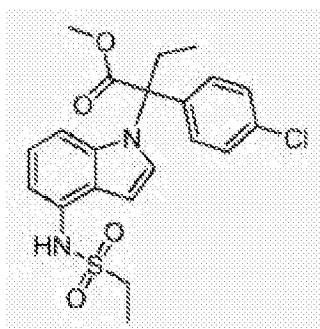
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
176	A		N-(1-(2-氨基-3-(4-氯苯基)戊-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(非对映异构体 B, r.t.=4.67 min)	406.0
177	B		N-(1-(1-氨基-2-(4-氯苯基)丁-2-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺	392.2

[1406] 实施例53

[1407] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-氧基丙基)-1H-吡啶-4-基)乙磺酰胺(化合物178)

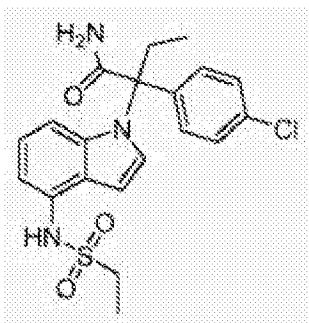
[1408] 步骤A:2-(4-氯苯基)-2-(4-(乙基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯

[1409]



[1410] 在0℃,将乙磺酰氯(0.26 g,2 mmol)加入到实施例3步骤B所述的2-(4-氨基-1H-吡啶-1-基)-2-(4-氯苯基)丁酸甲酯(0.58 g,1.7 mmol)和4-甲基吗啉(0.25 g,2.5 mmol)的DCM(8 mL)搅拌溶液中。30分钟之后,加入额外部分的乙磺酰氯(0.1 g,1 mmol)。1小时之后,将该反应混合物在DCM和饱和氯化铵水溶液之间分配。分离各层,并将水层用DCM萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(PE:EA=2:1),得到标题化合物。LC/MS m/z=435.1[M+H]⁺。

[1411] 步骤B: 2-(4-氯苯基)-2-(4-(乙基磺酰氨基)-1H-吡啶-1-基)丁酰胺



[1412]

[1413] 将上面步骤A的产物(0.43 g, 1.0 mmol)溶于7N氨/甲醇溶液(25 mL)中。在室温下搅拌10小时之后,将得到的混合物减压浓缩。将残余物溶于二噁烷/水中,用TFA酸化,直接在RP-HPLC上纯化,得到标题化合物。LC/MS $m/z=420.1[M+H]^+$ 。通过SFC手性分离方法,分离两种对映异构体。

[1414] 利用下面手性分离条件,获得对映异构体A和对映异构体B:

[1415] 柱: IA

[1416] 流动相: A: CO₂, B: MeOH(0.1% DEA), A:B=60:40, 1.0 mL/min

[1417] 柱温: 39.6°C

[1418] 对映异构体A, r.t.=2.1 min, 对映异构体B, r.t.=3.54 min。

[1419] 步骤C: N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-氰基丙基)-1H-吡啶-4-基)乙磺酰胺

[1420] 将氰脲酰氯(92 mg, 0.5 mmol)加入到得自步骤B的产物对映异构体A(210 mg, 0.5 mmol)的DMF(3 mL)搅拌溶液中,并将该反应混合物在室温下搅拌3小时。将该反应混合物倒入盐水中,并将得到的混合物用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥,真空浓缩。将残余物用硅胶快速色谱纯化(PE:EA=2:1),得到标题化合物。LC/MS $m/z=402.0[M+H]^+$ 。

[1421]

表 50

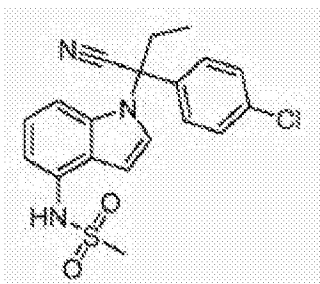
化合物编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS $m/z[M+H]^+$
178	B		N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-氰基丙基)-1H-吡啶-4-基)乙磺酰胺(对映异构体)	402.0

[1422] 实施例54

[1423] N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-乙基-2H-四唑-5-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1424] 步骤A: N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-氰基丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

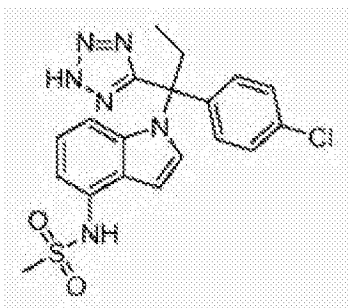
[1425]



[1426] 按照实施例53所描述的方法,制备标题化合物。

[1427] 步骤B:N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2H-四唑-5-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1428]



[1429] 将叠氮化钠(117.6 mg, 1.809 mmol)加入到N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-氧基丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(100 mg, 0.258 mmol)和氯化铵(110.6 mg, 2.067 mmol)的DMF(2 mL)搅拌溶液中,在微波反应器中、在130℃下加热3小时。用水淬灭该反应,并用乙酸乙酯(100 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。用硅胶色谱纯化残余物,用PE/EA(5/1至1/1, v/v)洗脱,得到标题化合物,为黄色固体。LC/MS $m/z=431.0[M+H]^+$ 。

[1430] 步骤C:N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-乙基-2H-四唑-5-基)丙基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1431] 将步骤B的产物(65 mg, 0.151 mmol)、 K_2CO_3 (41.7 mg, 0.302 mmol)和碘乙烷(30.8 mg, 0.181 mmol)在DMF(1 mL)中的混合物在80℃搅拌过夜。蒸发挥发物。用乙酸乙酯(50 mL)萃取残余物。用水和盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,过滤,蒸发。用硅胶色谱纯化残余物,用PE/EA(5/1至1/1, v/v)洗脱,得到标题化合物,为黄色固体。LC/MS $m/z=459.0[M+H]^+$ 。

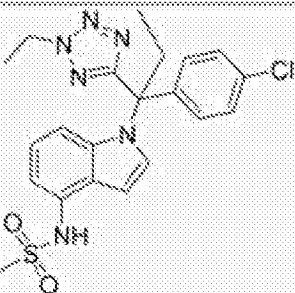
[1432] 利用下面手性分离条件,获得化合物179:

[1433] 柱:AS-H

[1434] 流动相:A:CO₂, B:MeOH, A:B=70:30, 3.0 mL/min

[1435] 柱温:38.2℃。

[1436]

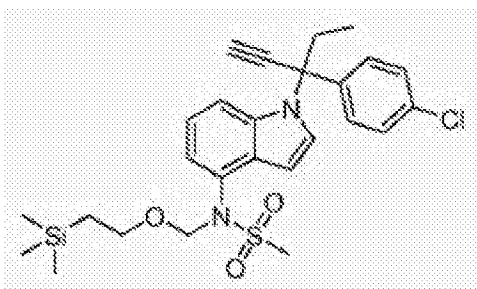
表 51				
化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
179	A		N-(1-(1-(4-氯苯基)-1-(2-乙基-2H-四唑-5-基)丙基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺 (对映异构体 A, r.t.=3.4 min)	459.0

[1437] 实施例55

[1438] N-(1-(3-(4-氯苯基)-6,6,6-三氟己-3-基)-1H-吲哚-4-基)甲磺酰胺(化合物180)

[1439] 步骤A:N-(1-(3-(4-氯苯基)戊-1-炔-3-基)-1H-吲哚-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺

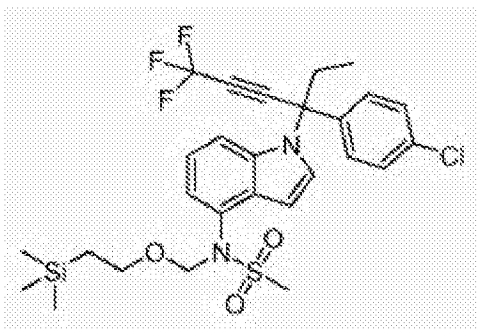
[1440]



[1441] 按照实施例32步骤A的方法制备标题化合物,使用实施例20步骤E所述的N-(1-(2-(4-氯苯基)-1-氧代丁-2-基)-1H-吲哚-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺(对映异构体A)作为起始原料。

[1442] 步骤B:N-(1-(3-(4-氯苯基)-6,6,6-三氟己-4-炔-3-基)-1H-吲哚-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺

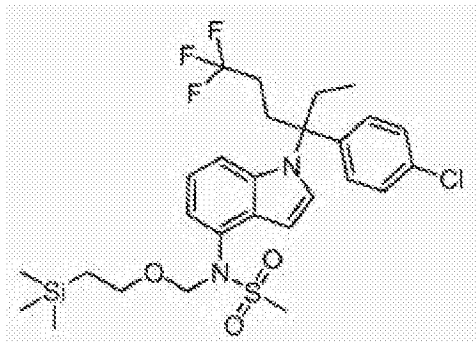
[1443]

[1444] 向三颈圆底烧瓶中加入CuI(38 mg,0.2 mmol)、Phen·H₂O(40 mg,0.2 mmol)、KF(58 mg,1.0 mmol)和搅拌棒。将该烧瓶在130℃真空干燥3小时。冷却至室温后,将烧瓶用空气回填,并加入TMSCF₃(142 mg,1.0 mmol)、DMF(2 mL)。然后,将烧瓶加热至130℃,保持30分钟。在130℃,用1小时将N-(1-(3-(4-氯苯基)戊-1-炔-3-基)-1H-吲哚-4-基)-N-((2-(三

甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺(102 mg, 0.2 mmol, 对映异构体A)的DMF(1 mL)溶液慢慢地加入到该混合物中。将得到的混合物在130℃再搅拌1小时。用Combiflash纯化粗产物(流动相:CH₃CN/水(0.08%的NH₄HCO₃)),得到标题化合物。LC/MS m/z=606.7[M+Na]⁺。

[1445] 步骤C:N-(1-(3-(4-氯苯基)-6,6,6-三氟己-3-基)-1H-吡啶-4-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)甲磺酰胺

[1446]



[1447] 将步骤B的产物(63 mg, 0.108 mmol, 对映异构体A)和PtO₂(2.4 mg, 0.0108 mmol)在MeOH(3 mL)中的混合物用空气吹扫三次,而后用H₂回填。将该混合物在室温下搅拌过夜。滤出悬浮液,浓缩滤液,得到标题化合物,其不用纯化地用于下一步。LC/MS m/z=610.7[M+Na]⁺。

[1448] 步骤D:N-(1-(3-(4-氯苯基)-6,6,6-三氟己-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺

[1449] 将步骤C的产物(20 mg, 0.034 mmol, 对映异构体A)、2M HCl(1 mL)和EtOH(2 mL)的混合物加热至50℃,保持3小时。减压除去挥发物。用Combiflash纯化残余物(流动相:MeOH/水(0.08%的NH₄HCO₃)),得到标题化合物。LC/MS m/z=458.7[M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.50(d, J=3.6 Hz, 1H), 7.29(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.10(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.05(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.86(t, J=8.1 Hz, 1H), 6.59-6.58(m, 2H), 6.40(d, J=8.4 Hz, 1H), 3.03(s, 3H), 2.74-2.67(m, 1H), 2.55-2.45(m, 2H), 2.26-2.16(m, 1H), 1.89-1.86(m, 1H), 1.45-1.38(m, 1H), 0.67(t, J=7.2 Hz, 3H)。

[1450]

表 52

化合物 编号	IP 等级	结构	IUPAC 名称	LCMS m/z[M+H] ⁺
180	A		N-(1-(3-(4-氯苯基)-6,6,6-三氟己-3-基)-1H-吡啶-4-基)甲磺酰胺(对映异构体)	458.7

[1451] 生物学试验

[1452] 使用下列试验,可以评价本发明化合物有关盐皮质激素受体拮抗作用的活性。

[1453] 在HMR NH PRO试验中评价MR效力

[1454] 人MR NH Pro试验是商购的PathHunter™ 蛋白:蛋白相互作用试验(DiscoverX; <http://www.discoverx.com/nhrs/prod-nhrs.php>),其测定化合物拮抗与共活化肽结合的全长人类盐皮质激素受体(MR)的能力。将过表达人类MR的PathHunter™ CHO-K1细胞(Cat #93-0456C2,批号:09B0913)在生长培养基(F12K w/谷氨酰胺和酚红(Gibco 11765-047),补充有10% HI FBS(Gibco 16000);0.25mg/ml潮霉素/PBS(Invitrogen 10687-010,50mg/ml);100 I.U./mL和100µg/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122);0.6mg/mL遗传霉素)中培养。

[1455] 如下评价化合物的MR拮抗剂活性:在补充有1%炭/葡聚糖处理的FBS(Hyclone #SH30068.01)和醛甾酮(0.3 nM)的F12K w/谷氨酰胺和酚红培养基(Invitrogen 11765-047)中,在37℃,将细胞与滴定剂量的化合物温育6小时。然后在室温下,用DiscoverX检测试剂处理细胞1小时,并使用Envision发光酶标仪进行读数。相对于单独用醛甾酮处理的细胞,测定活性%,并使用ADA软件计算IC₅₀值。

[1456] 1. 生长培养基:

[1457] F12K w/谷氨酰胺和酚红(Gibco 11765-047)

[1458] 10% HI FBS(Gibco 16000)

[1459] 0.25mg/mL潮霉素/PBS(Invitrogen 10687-010,50mg/mL)

[1460] 100 I.U./mL和100µg/mL Pen/Strep(Gibco 15140-122)

[1461] 0.6mg/mL遗传霉素(Gibco 10131,50mg/mL)。

[1462] 2. 试验培养基:

[1463] F12K w/谷氨酰胺和酚红(Invitrogen 11765-047)

[1464] 1%炭/葡聚糖处理的FBS(Hyclone #SH30068.01)。

[1465] 3. 3x PathHunter检测试剂(Cat# 93-0001)(需要~6ml/板)。不能将该试剂冷冻和解冻大于3次

[1466] 19x PathHunter细胞试验缓冲液

[1467] 5x Emerald II

[1468] 1x Galacton Star。

[1469] 4. 对照激动剂:醛甾酮:Sigma cat# A9477

[1470] 制备储备溶液-10µM,在DMSO中,在-20℃保持

[1471] 对于试验,在试验培养基中稀释至1.8或6 nM(6x最后浓度=大约0.3 nM至大约1.0 nM)。

[1472] 5. 细胞系:PathHunter CHO-K1 MR细胞Cat #93-0456C2,批号:09B0913,来自操作液氮储备液。

[1473] 6. 对照拮抗剂:螺内酯:Sigma #S-3378和依普利酮Sigma #107724-20-9(10mM储备液浓度,也在DMSO中制备,在-20℃保存)。

[1474] 方法:

[1475] 试验建立和计算:

[1476] 1.使细胞在F12 + FBS + 潮霉素 + pen/strep + Genetin中生长。

[1477] 2.用0.05%胰蛋白酶收集细胞,并将细胞悬液旋转,再悬浮在一定体积的F12+1.5% CD-FBS中,并计数。

[1478] 3.将细胞再悬浮至4x10⁵个细胞/mL。

- [1479] 4.将细胞(25 μ L/孔)加到384孔板的孔中。
- [1480] 5.然后在含有5% CO₂的湿润的培养箱中,将板在37℃温育过夜。
- [1481] 6.以4.4 mM、10点滴定(以1:3稀释)为起始,滴定试验化合物。
- [1482] 7.从10 μ M储备液将醛甾酮在试验培养基中稀释至1.8 nM或6 nM(最终浓度为大约0.3 nM至大约1.0 nM)。
- [1483] 384孔板形式的方案:6小时处理:
- [1484] 1.使用Multidrop(Thermo Electron),将10K再悬浮于试验培养基中的按指数规律生长的细胞/孔(25 μ L)铺板在每个孔中(使用白色壁、透明底的试验板(Costar #3570)),并在37℃、5% CO₂条件下温育过夜。
- [1485] 2.向每个孔中加入0.25 μ L 120x试验化合物(最终DMSO浓度应该小于1%)(n=2),进行10点滴定(起始于36.7 μ M最终浓度)。
- [1486] 3.向所有孔中加入5 μ L 6x激动剂(最终醛甾酮浓度应该为大约0.3 nM至大约1.0 nM)(使用PlateMate Plus.)(ThermoFisher)(除23和24列中的那些孔外)。
- [1487] 4.向23和24栏的所有孔中加入5 μ L试验培养基。
- [1488] 5.在37℃、5% CO₂条件下温育6小时。
- [1489] 6.向每个孔中加入15 μ L 3x DiscoverX检测试剂。
- [1490] 7.在室温下温育1小时(将板储存在暗处)。
- [1491] 8.将板在Envision(PerkinElmer)发光酶标仪上读数,并使用ADA进行分析。
- [1492] LC/MS方法:(LC2M_Low/Med_Positive模式)。
- [1493] LC条件:5-98% CH₃CN/H₂O + v 0.1% TFA,历时1.25 min;流速=1.5 mL/min,UV波长:254 nm;柱:Waters XTerra® MS C18 3.5 μ m 2.1 x20 mm IS™。
- [1494] 如上面实施例所示,将进行检测并且IP值大于0 nM但小于100 nM的本发明化合物给予“A”等级。将进行检测并且IP值等于或大于100 nM但小于500 nM的本发明化合物给予“B”等级。将进行检测并且IP值等于或大于500 nM但小于5,000 nM的本发明化合物给予“C”等级。