(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118382435 A
(43)申请公布日 2024.07.23

(21)申请号 202280063590.5
(22)申请日 2022.08.05
(30)优先权数据
63/231,061 2021.08.09 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.03.20
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/074621 2022.08.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/019090 EN 2023.02.16
(71)申请人 总医院公司
地址 美国马萨诸塞州
申请人 加利福尼亚大学校董会
(72)发明人 K·范莱恩 Y·郑 T·霍尔曼 G·约翰逊 R·J·赫尔
(74)专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事务所(普通合伙) 11277
专利代理师 李茂家 闫俊萍
(51)Int.Cl.
A61K 31/33(2006.01)
A61K 31/42(2006.01)
A61K 31/015(2006.01)
A61K 31/41(2006.01)

权利要求书9页 说明书77页 附图11页

(54)发明名称

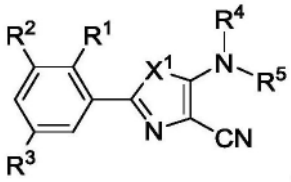
12/15-脂氧合酶抑制剂

(57)摘要

本申请提供了作为12/15-LOX抑制剂的含噁唑化合物或其药学上可接受的盐。还提供了药物组合物和使用这些化合物治疗涉及12/15-LOX的各种疾患(例如中风)的方法。

CN 118382435 A

1.一种式(I)化合物:



(I),

或其药学上可接受的盐,其中:

X^1选自O和S;

R^1、R^2和R^3各自独立地选自卤基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

R^4选自H、C_{1-3}烷基和HO-C_{1-3}亚烷基;

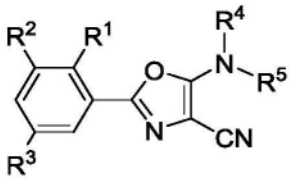
R^5选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C(O)OR^{a1}、C(O)N$(R^{a1})_2$、P(=O)$(OR^{a1})_2$和C(O)R^{b1};其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{2-6}烯基和所述C_{2-6}炔基各自任选地经选自OR^{a1}和OP(=O)$(OR^{a1})_2$的取代基取代;

每个R^{a1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基和C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{6-10}芳基、所述C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基和所述C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基各自任选地经选自以下的取代基取代:氨基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}卤代烷基)氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}卤代烷基)氨基、(C_{6-10}芳基)氨基、(C_{6-10}芳基)(C_{1-6}烷基)氨基、(5-6元杂芳基)氨基、(5-6元杂芳基)(C_{1-6}烷基)氨基、C_{6-10}芳基、4-6元杂环烷基、5-6元杂芳基和OR^{a2},其中所述C_{6-10}芳基、所述4-6元杂环烷基和所述5-6元杂芳基各自任选地经1个、2个或3个独立地选自以下的取代基取代:氨基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、羧基和卤基;

每个R^{a2}独立地选自H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳氧基-C_{1-3}烷基、C_{6-10}芳基和5-6元杂芳基,其中所述C_{6-10}芳基和所述5-6元杂芳基各自任选地经1个、2个或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基;并且

R^{b1}为C_{1-6}烷基,任选地经选自以下的取代基取代:氨基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基和包含至少一个N原子的4-7元杂环烷基环。

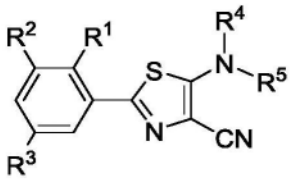
2.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有下式:



,

或其药学上可接受的盐。

3.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有下式:



，

或其药学上可接受的盐。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中R^1、R^2和R^3各自为卤基。

5.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中：

R^2和R^3各自为卤基；并且

R^1选自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基。

6.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中：

R^1和R^3各自为卤基；并且

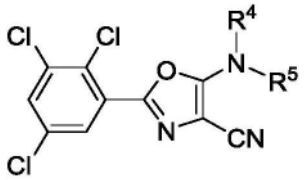
R^2选自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷基。

7.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中：

R^1和R^2各自为卤基；并且

R^3选自C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基和CN。

8.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中所述化合物具有下式：



，

或其药学上可接受的盐。

9.如权利要求1-8中任一项所述的化合物，其中R^5为C_{1-3}烷基。

10.如权利要求1-8中任一项所述的化合物，其中R^5为C_{2-6}烯基，任选地经OR^{a1}取代。

11.如权利要求1-8中任一项所述的化合物，其中R^5为C_{2-6}炔基，任选地经OR^{a1}取代。

12.如权利要求1-8中任一项所述的化合物，其中R^5为经OR^{a1}取代的C_{1-6}烷基。

13.如权利要求1-8中任一项所述的化合物，其中R^5为经$OP(=O)(OR^{a1})_2$取代的C_{1-6}烷基。

14.如权利要求1-13中任一项所述的化合物，其中R^{a1}为H。

15.如权利要求1-13中任一项所述的化合物，其中R^{a1}为C_{1-6}烷基，任选地经C_{6-10}芳基或OR^{a2}取代。

16.如权利要求1-15中任一项所述的化合物，其中R^4为H。

17.如权利要求1-15中任一项所述的化合物，其中R^5为$C(O)OR^{a1}$。

18.如权利要求17所述的化合物，其中R^{a1}为C_{1-6}烷基，任选地经选自以下的取代基取代：氨基、C_{1-6}烷基氨基和二(C_{1-6}烷基)氨基。

19.如权利要求1-15中任一项所述的化合物，其中R^5为$C(O)R^{b1}$。

20.如权利要求1-8中任一项所述的化合物，其中：

R^4选自H、C_{1-3}烷基和HO-C_{1-3}亚烷基；并且

R^5选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基，其中每一者任选地经选自OR^{a1}和$OP(=O)(OR^{a1})_2$的取代基取代；并且

每个R^{a1}独立地选自H和C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地经选自C_{6-10}芳基和OR^{a2}的取代基取代。

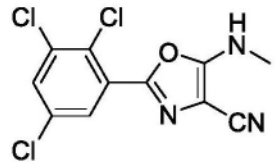
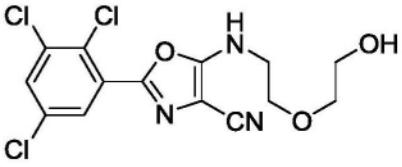
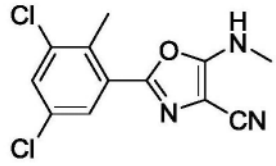
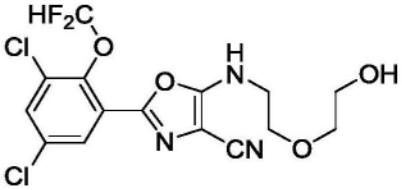
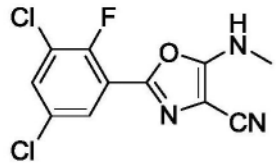
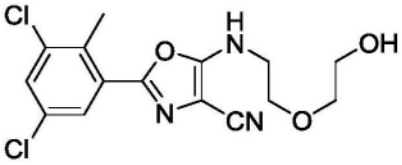
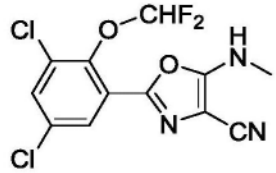
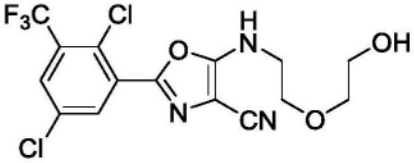
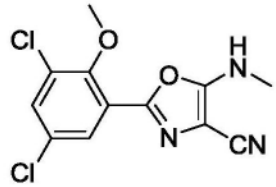
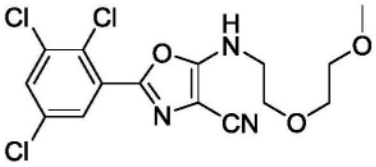
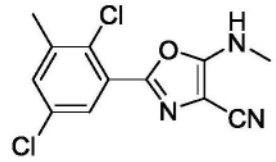
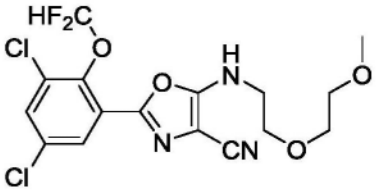
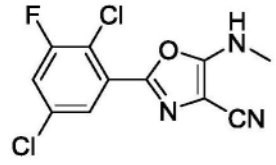
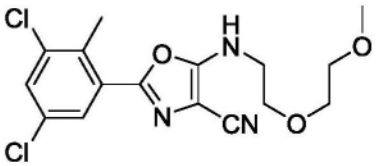
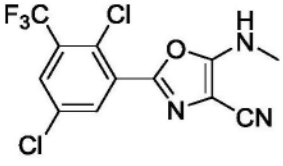
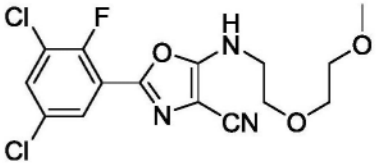
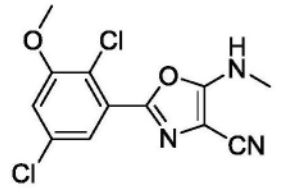
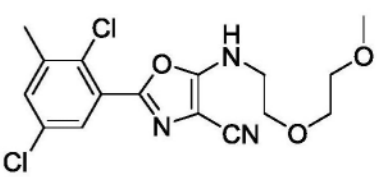
21.如权利要求1-8中任一项所述的化合物,其中:

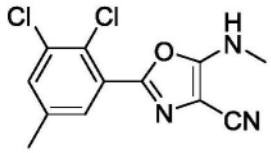
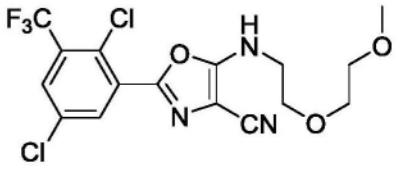
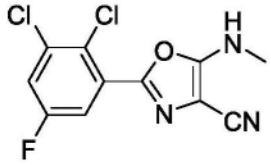
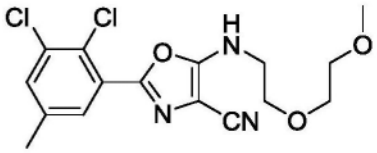
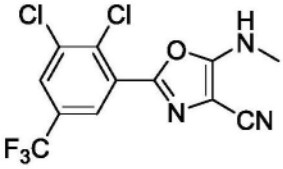
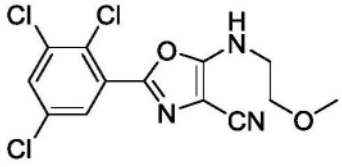
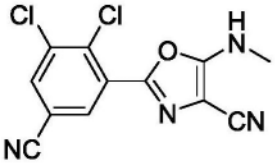
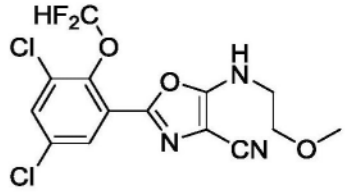
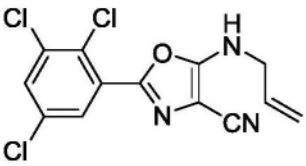
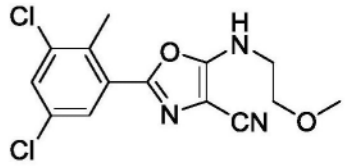
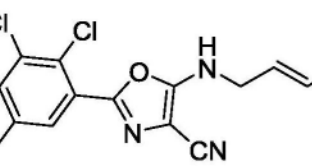
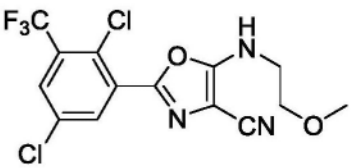
R^4选自C(O)OR^{a1}和C(O)R^{b1};

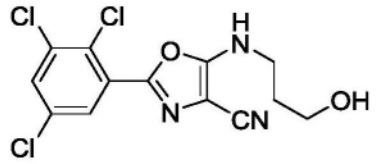
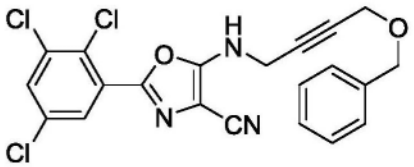
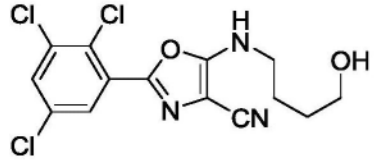
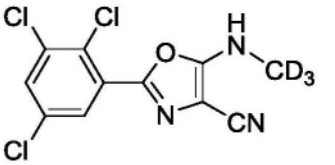
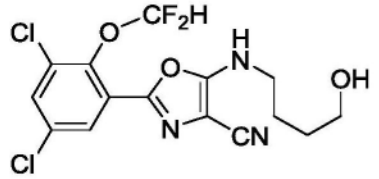
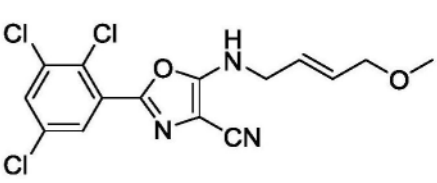
R^5为C_{1-3}烷基;并且

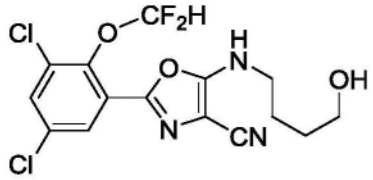
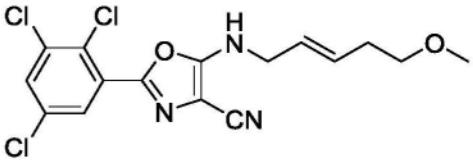
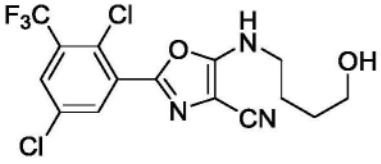
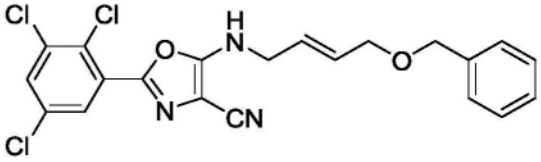
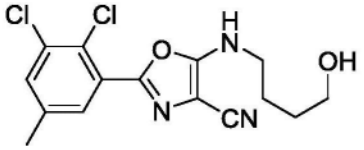
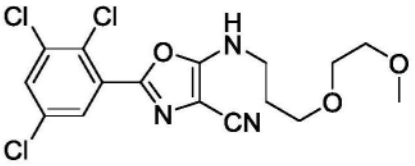
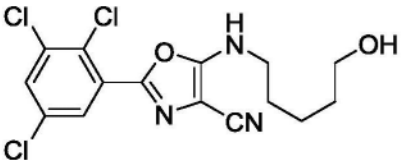
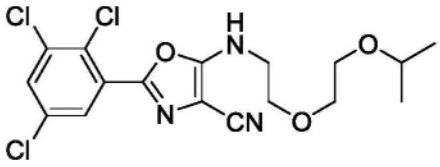
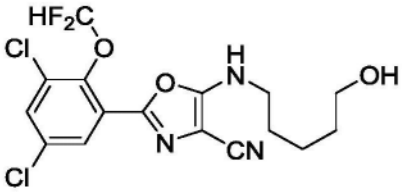
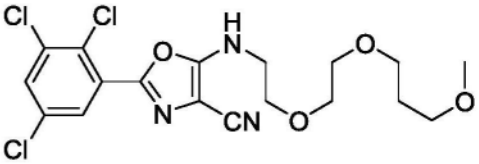
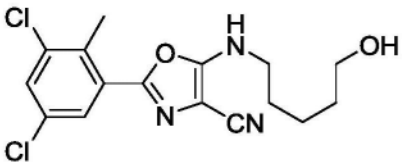
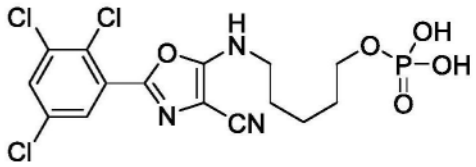
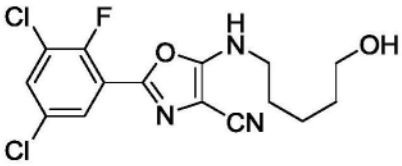
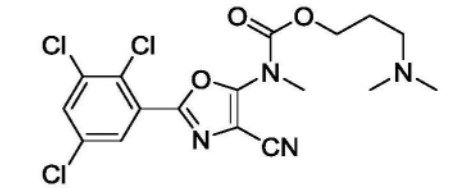
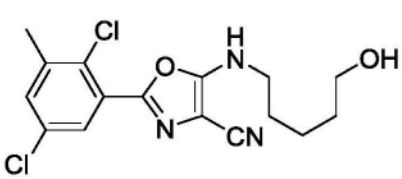
R^{a1}为C_{1-6}烷基,任选地经选自以下的取代基取代:氨基、C_{1-6}烷基氨基和二(C_{1-6}烷基)氨基。

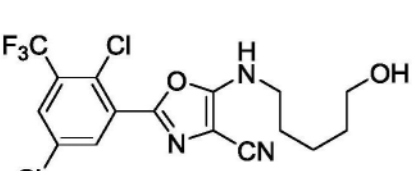
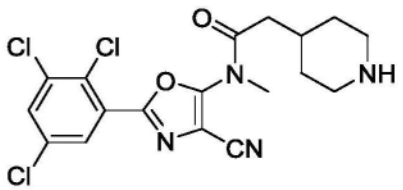
22.如权利要求1所述的化合物,其中所述式(I)化合物选自以下化合物中的任一者:

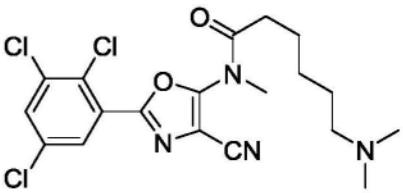



















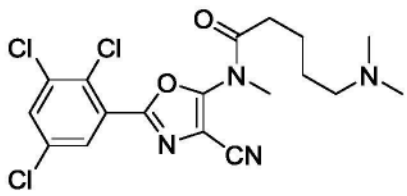
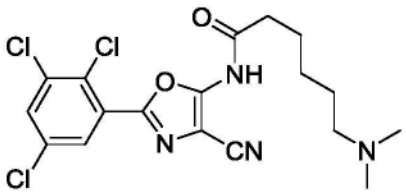
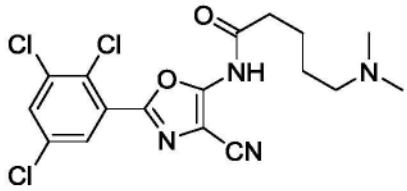
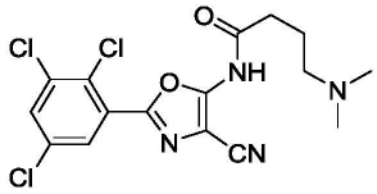
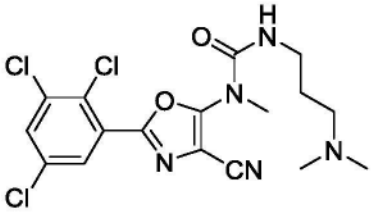
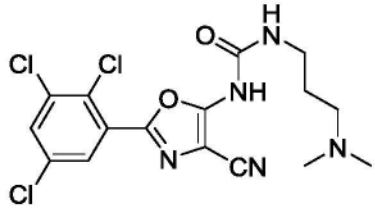
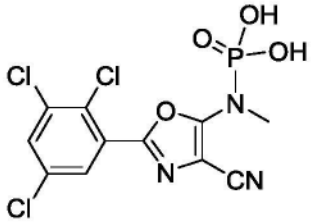
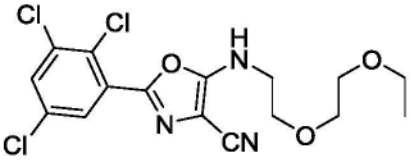
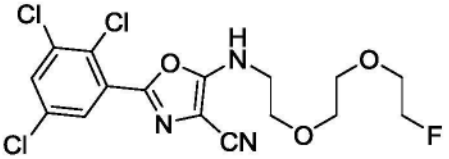
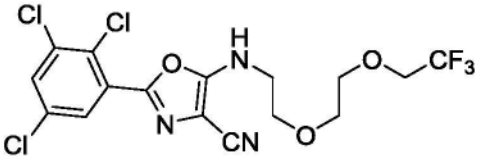
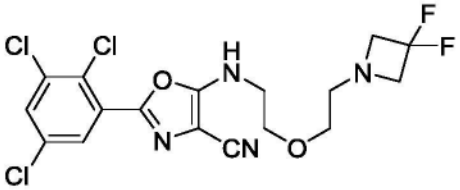
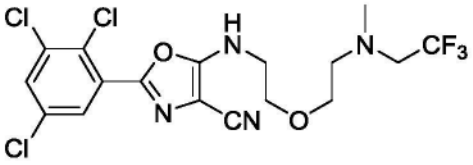
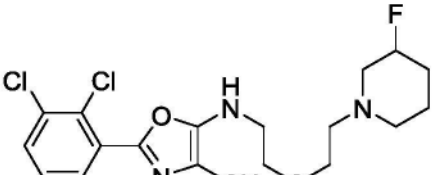
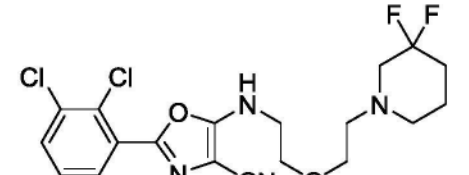
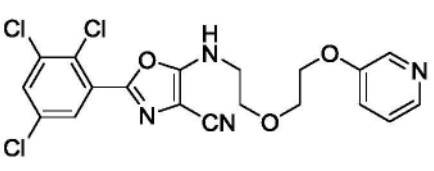
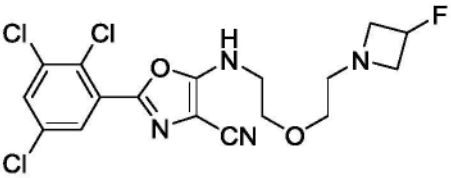













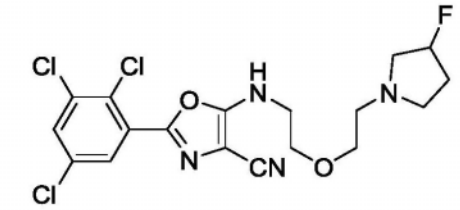
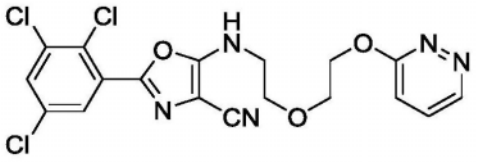
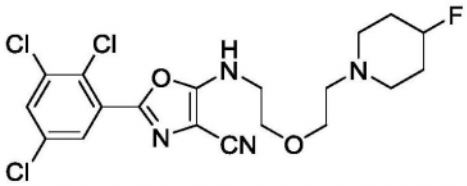
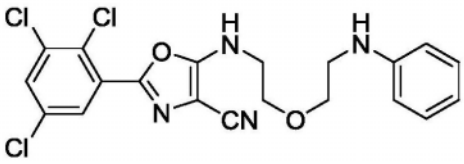
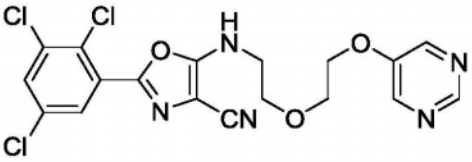
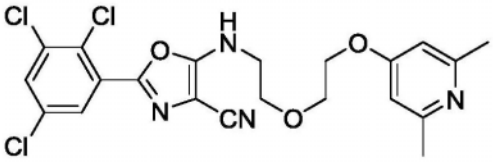
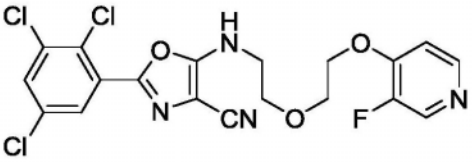
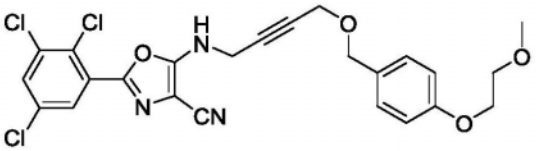
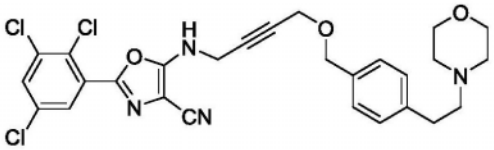
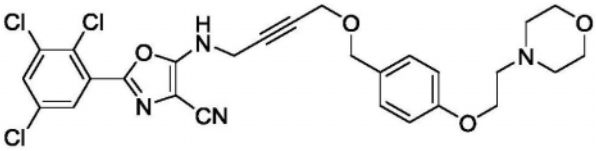
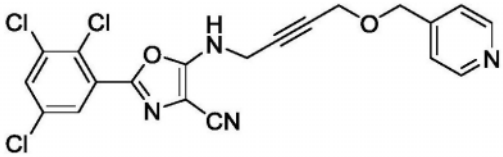
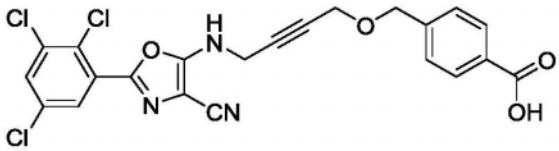
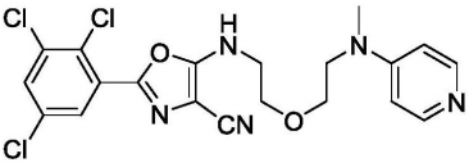
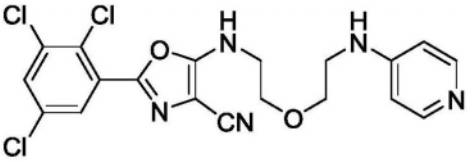
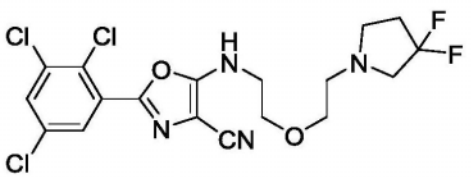
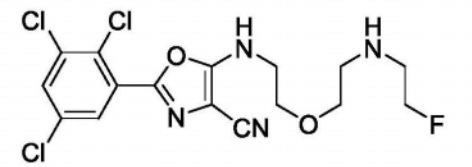
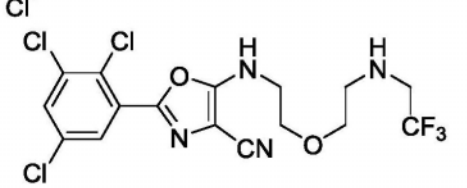
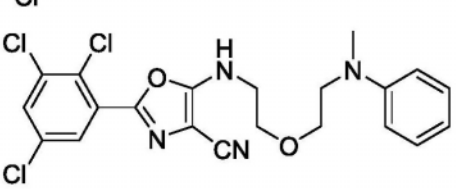







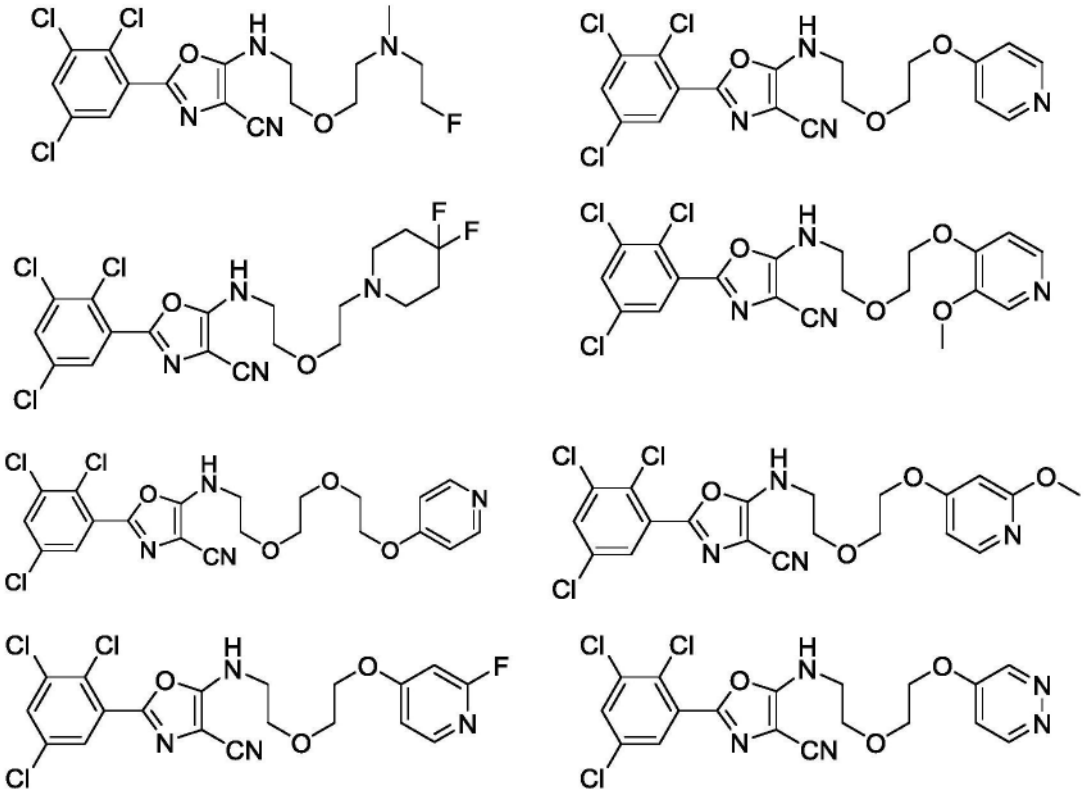









或其药学上可接受的盐。

23.一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

24.一种治疗或预防病理学中涉及12/15-脂氧合酶(LOX)的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的如权利要求1-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如权利要求23所述的药物组合物。

25.如权利要求24所述的方法,其中所述疾病或病症选自:中风、糖尿病、肥胖症、哮喘、肾小球肾炎、骨质疏松症、脑室旁白质软化症、心脏骤停伴复苏、动脉粥样硬化、神经退行性或神经炎症性病症(例如,帕金森病、阿尔茨海默病或痴呆)、癌症、脑损伤、涉及氧不足或缺氧的疾病、心肌梗塞、心血管疾病、心力衰竭(例如,慢性或充血性心力衰竭)、局部缺血(例如,脑缺血、视网膜缺血、心肌缺血或手术后认知功能障碍)、炎症性疾病(例如,动脉炎症、炎症性肠病、克罗恩病、肾病、哮喘、过敏性鼻炎、痛风、心肺炎症、类风湿性关节炎、骨关节炎、肌肉疲劳、痤疮、皮炎或牛皮癣)、慢性支气管炎、粘液分泌过多、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺纤维化(包括由化学疗法引起的纤维化)、特发性肺纤维化、囊性纤维化、成人呼吸窘迫综合征、CNS病症、精神病症(例如,焦虑症或抑郁症)、周围神经病变(例如,脊髓损伤、头部损伤或手术创伤)、同种异体移植组织或器官移植排斥反应、自身免疫性病症(例如,湿疹)以及涉及骨质流失或骨形成的病症。

12/15-脂氧合酶抑制剂

[0001] 优先权要求

[0002] 本申请要求2021年8月9日提交的美国专利申请序列号63/231,061的优先权,该申请的全部内容以引用的方式并入本文中。

[0003] 联邦政府资助的研究或开发

[0004] 本发明是根据美国国立卫生研究院授予的授权号NS106854在政府资助下进行的。政府拥有本发明的某些权利。

技术领域

[0005] 本发明涉及2-(2,3,5-三取代苯基)噁唑化合物,其可用于治疗或预防涉及12/15-脂氧合酶("12/15-LOX")-或编码它的ALOX15基因的疾病或疾患。

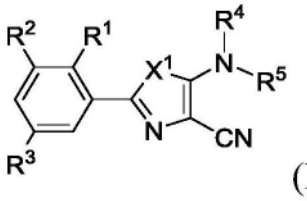
背景技术

[0006] 有许多致命的疾病影响着当前的人口。例如,中风是全世界死亡和残疾的主要原因,治疗和中风后护理的经济成本巨大。每年,超过1400万人受到中风影响,超过600万中风患者死于这种疾病和相关并发症。

发明内容

[0007] 本公开至少部分基于以下认识:2-(2,3,5-三取代苯基)噁唑化合物有效抑制12/15-LOX。因此,本公开的化合物有利地可用于治疗或预防12/15-LOX与病症的病理学相关的各种病症(例如,中风)。

[0008] 在一个通用方面,本公开提供了一种式(I)化合物:

[0009] 

(I),

[0010] 或其药学上可接受的盐,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和X^1如本文中所述。

[0011] 在另一通用方面,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0012] 在另一通用方面,本公开提供了一种治疗或预防病理学中涉及12/15-脂氧合酶(12/15-LOX)(例如,本文所述的任一种病症)的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的任一种化合物或其药学上可接受的盐,或包含所述化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0013] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本申请所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。本文描述了在本申请中使用的方法和材料;也可以使用本领域中已知的其它合适的方法和材料。所述材料、方法和实施例仅是说明性的并且不意图是限制性的。本文提及的所有公布、专利申请、专利、序列、数据库条目和其它

参考文献均以引用的方式整体并入。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。

[0014] 本发明的其它特征和优势将根据以下详细描述和图以及根据权利要求书而显而易知。

附图说明

[0015] 图1含有显示前药化合物51、52、53分别体内转化为其母体化合物22、1和1的化学方案。

[0016] 图2含有条形图,其显示化合物1对雄性和雌性小鼠均提供显著的保护,当腹膜内给予时,24小时时梗塞面积分别减少33.4%和37.2%。

[0017] 图3含有条形图,其显示氘代化合物44与化合物1相比具有相似的功效。

[0018] 图4含有条形图,其显示化合物32使梗塞面积减少31.8%。

[0019] 图5含有显示化合物52在静脉内递送后的功效的条形图。将化合物52溶解在50% Captisol中并在再灌注后立即以40mg/kg的剂量静脉内输注。24小时时梗塞面积减少31.7%,$p<0.01$。

[0020] 图6含有显示化合物1在静脉内递送后的功效的条形图。将化合物1溶解在10% Solutol/90% PEG400中并在再灌注后2小时以40mg/kg的剂量静脉内输注。24小时时梗塞面积减少34.1%。n=8/组,$p<0.01$。

[0021] 图7含有显示在再灌注后2小时以20mg/kg i.v.施用化合物1后小鼠中梗塞面积减少的条形图。

[0022] 图8A含有显示在再灌注后2小时以40mg/kg施用化合物1后小鼠的加西亚评分(Garcia score)的线图。在中风后4周,与媒介物治疗相比,改善了68.5%($p<0.01$)。

[0023] 图8B含有显示在再灌注后2小时以40mg/kg施用化合物1后小鼠的转角测试(Corner test)结果的线图。在中风后4周,与媒介物治疗相比,改善了75.4%($p<0.0001$)。

[0024] 图8C含有显示在再灌注后2小时以40mg/kg施用化合物1后小鼠的前肢踩空测试(foot fault test)结果的线图。在中风后4周,与媒介物治疗相比,改善了77.0%($p<0.0001$)。

[0025] 图8D含有显示在再灌注后2小时以40mg/kg施用化合物1后小鼠的胶带去除测试结果的线图。在中风后4周,与媒介物治疗相比,改善了93.3%($p<0.01$)。

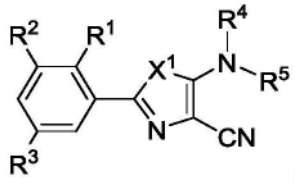
具体实施方式

[0026] 脂氧合酶形成了一个能够氧化花生四烯酸(AA)和相关多不饱和脂肪酸的酶大家族。在人中,除了12/15-LOX之外,其它成员还包括5-LOX、血小板型12-LOX(“P-12-LOX”)、12(R)-LOX、表皮LOX-3和15-LOX-2。脂氧合酶的命名部分基于在酶的帮助下被氧化的AA中的碳原子。相应地,12/15-LOX可以氧化AA的C12和C15碳,分别形成12-或15-氢过氧二十碳四烯酸(12-或15-HPETE)。包括12/15-LOX和其代谢物在内的脂氧合酶与多种疾病状态有关。

[0027] 本公开提供了含有2-(2,3,5-三取代苯基)噁唑结构部分的化合物。这些化合物可用于治疗或预防与12/15-LOX相关的病理疾患。本公开中描述了化合物和12/15-LOX相关疾患的某些实施方案。还描述了药物组合物、剂型和组合治疗。

[0028] 治疗性化合物

[0029] 在一些实施方案中,本公开提供了一种式(I)化合物:

[0030] 

(I),

[0031] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0032] X^1选自O和S;

[0033] R^1、R^2和R^3各自独立地选自卤基、CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基;

[0034] R^4选自H、C_{1-3}烷基和HO-C_{1-3}亚烷基;

[0035] R^5选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C(O)OR^{a1}、C(O)N$(R^{a1})_2$、P(=O)$(OR^{a1})_2$和C(O)R^{b1};其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{2-6}烯基和所述C_{2-6}炔基各自任选地经选自OR^{a1}和OP(=O)$(OR^{a1})_2$的取代基取代;

[0036] 每个R^{a1}独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基和C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{6-10}芳基、所述C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基和所述C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷基各自任选地经选自以下的取代基取代:氨基、C_{1-6}烷基氨基、(C_{1-6}卤代烷基)氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、(C_{1-6}烷基)(C_{1-6}卤代烷基)氨基、(C_{6-10}芳基)氨基、(C_{6-10}芳基)(C_{1-6}烷基)氨基、(5-6元杂芳基)氨基、(5-6元杂芳基)(C_{1-6}烷基)氨基、C_{6-10}芳基、4-6元杂环烷基、5-6元杂芳基和OR^{a2},其中所述C_{6-10}芳基、所述4-6元杂环烷基和所述5-6元杂芳基各自任选地经1个、2个或3个独立地选自以下的取代基取代:氨基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基、羧基和卤基;

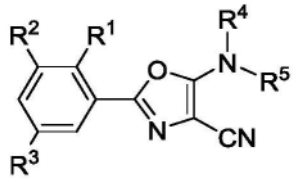
[0037] 每个R^{a2}独立地选自H、C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基、C_{1-3}烷氧基-C_{1-3}烷基、4-7元杂环烷基-C_{1-3}烷基、5-6元杂芳氧基-C_{1-3}烷基、C_{6-10}芳基和5-6元杂芳基,其中所述C_{6-10}芳基和所述5-6元杂芳基各自任选地经1个、2个或3个独立地选自以下的取代基取代:卤基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基、C_{1-3}烷基和C_{1-3}卤代烷基;并且

[0038] R^{b1}为C_{1-6}烷基,任选地经选自以下的取代基取代:氨基、C_{1-6}烷基氨基、二(C_{1-6}烷基)氨基和包含至少一个N原子的4-7元杂环烷基环。

[0039] 在一些实施方案中,X^1为O。

[0040] 在一些实施方案中,X^1为S。

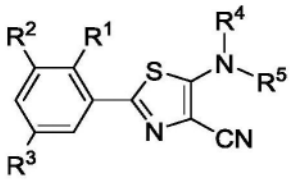
[0041] 在一些实施方案中,化合物具有下式:

[0042] 

,

[0043] 或其药学上可接受的盐。

[0044] 在一些实施方案中,化合物具有下式:

[0045] 

，

[0046] 或其药学上可接受的盐。

[0047] 在一些实施方案中，R^1为卤基。在一些实施方案中，R^1为CN。在一些实施方案中，R^1为C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，R^1为C_{1-3}卤代烷基。

[0048] 在一些实施方案中，R^2为卤基。在一些实施方案中，R^2为CN。在一些实施方案中，R^2为C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，R^2为C_{1-3}卤代烷基。

[0049] 在一些实施方案中，R^3为卤基。在一些实施方案中，R^3为CN。在一些实施方案中，R^3为C_{1-3}烷基。在一些实施方案中，R^3为C_{1-3}卤代烷基。

[0050] 在一些实施方案中，R^1、R^2和R^3各自为卤基。

[0051] 在一些实施方案中：

[0052] R^2和R^3各自为卤基；并且

[0053] R^1选自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷氧基。

[0054] 在一些实施方案中：

[0055] R^1和R^3各自为卤基；并且

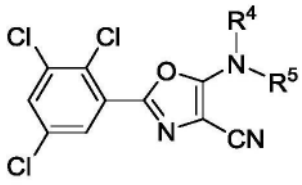
[0056] R^2选自C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基和C_{1-3}卤代烷基。

[0057] 在一些实施方案中：

[0058] R^1和R^2各自为卤基；并且

[0059] R^3选自C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基和CN。

[0060] 在一些实施方案中，化合物具有下式：

[0061] 

，

[0062] 或其药学上可接受的盐。

[0063] 在一些实施方案中，R^5为C_{1-3}烷基。

[0064] 在一些实施方案中，R^5为C_{2-6}烯基，任选地经OR^{a1}取代。

[0065] 在一些实施方案中，R^5为C_{2-6}炔基，任选地经OR^{a1}取代。

[0066] 在一些实施方案中，R^5为经OR^{a1}取代的C_{1-6}烷基。

[0067] 在一些实施方案中，R^5为经$OP(=O)(OR^{a1})_2$取代的C_{1-6}烷基。

[0068] 在一些实施方案中，R^{a1}为H。

[0069] 在一些实施方案中，R^{a1}为C_{1-6}烷基，任选地经C_{6-10}芳基或OR^{a2}取代。

[0070] 在一些实施方案中，R^4为H。

[0071] 在一些实施方案中，R^5为$C(O)OR^{a1}$。

[0072] 在一些实施方案中，R^{a1}为C_{1-6}烷基，任选地经选自以下的取代基取代：氨基、C_{1-6}烷基氨基和二(C_{1-6}烷基)氨基。

[0073] 在一些实施方案中,R^5为C(O)R^{b1}。

[0074] 在一些实施方案中:

[0075] R^4选自H、C_{1-3}烷基和HO-C_{1-3}亚烷基;并且

[0076] R^5选自C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基和C_{2-6}炔基,其中每一者任选地经选自OR^{a1}和OP(=O)$(OR^{a1})_2$的取代基取代;并且

[0077] 每个R^{a1}独立地选自H和C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地经选自C_{6-10}芳基和OR^{a2}的取代基取代。

[0078] 在一些实施方案中:

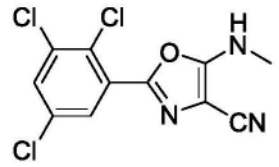
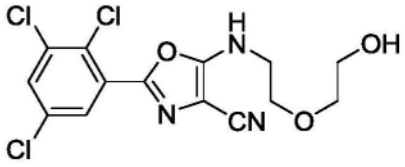
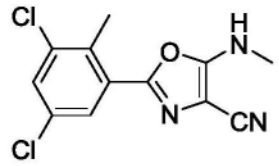
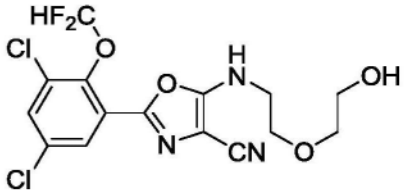
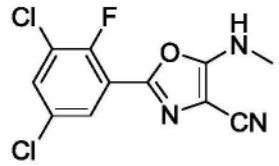
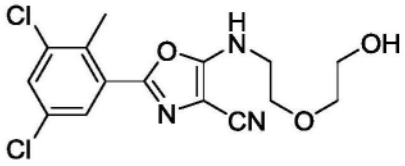
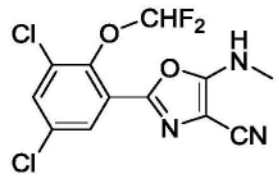
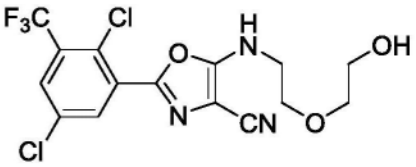
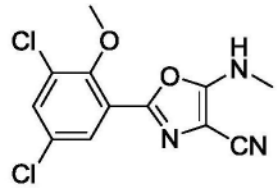
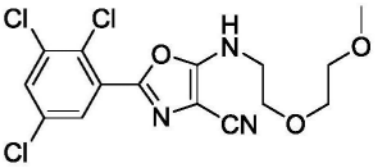
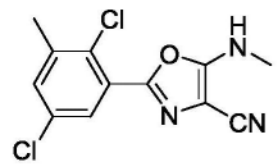
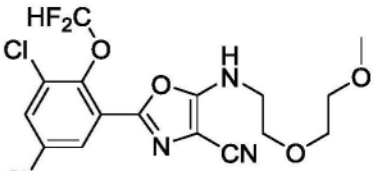
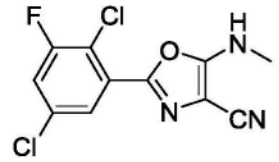
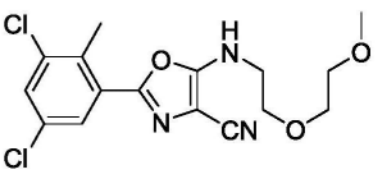
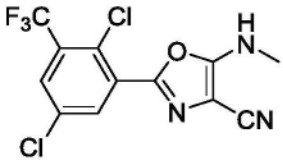
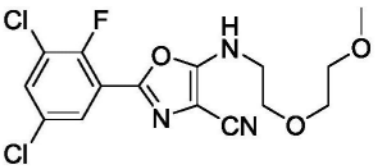
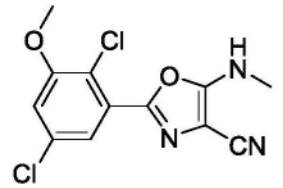
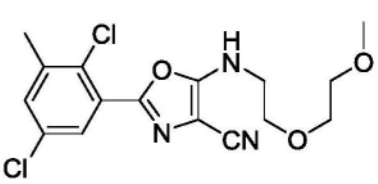
[0079] R^4选自C(O)OR^{a1}和C(O)R^{b1};

[0080] R^5为C_{1-3}烷基;并且

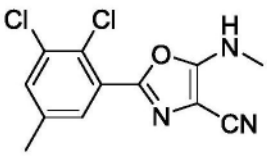
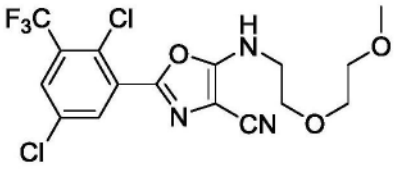
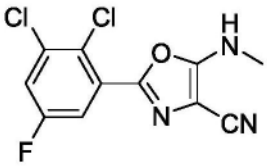
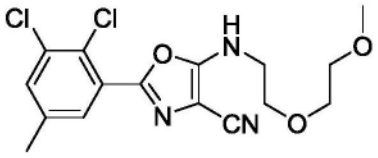
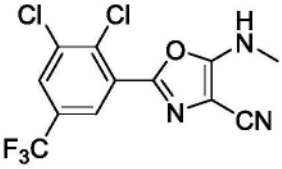
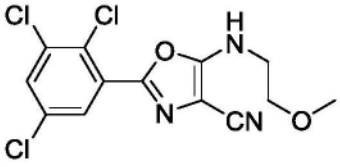
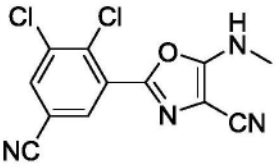
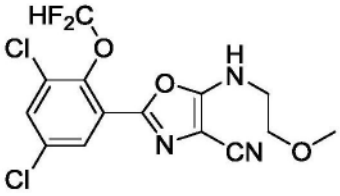
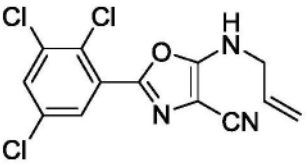
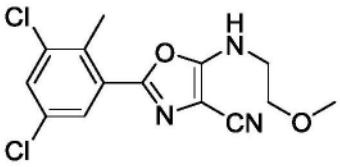
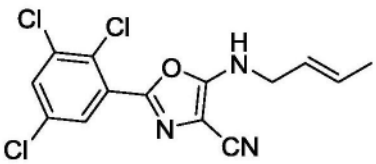
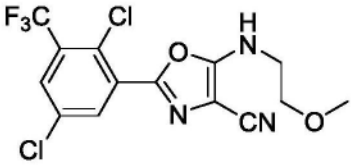
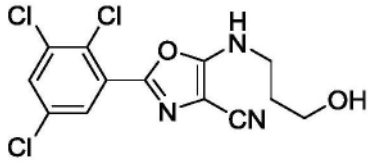
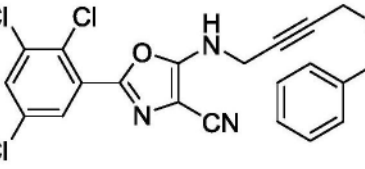
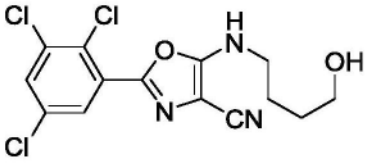
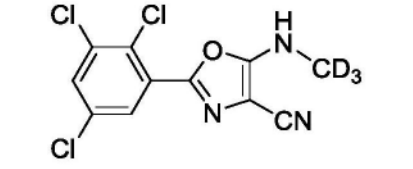
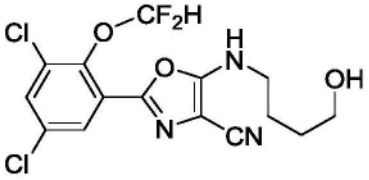
[0081] R^{a1}为C_{1-6}烷基,任选地经选自以下的取代基取代:氨基、C_{1-6}烷基氨基和二(C_{1-6}烷基)氨基。

[0082] 在一些实施方案中,式(I)化合物选自以下化合物中的任一者:

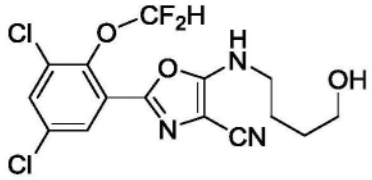
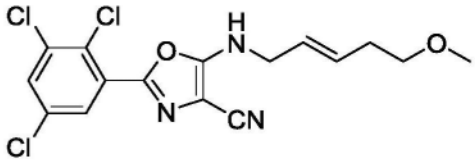
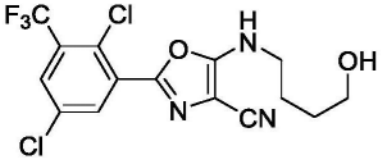
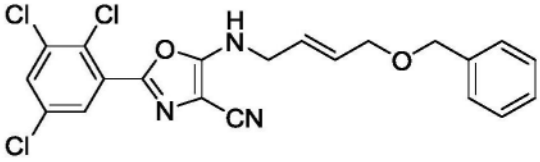
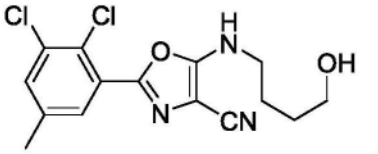
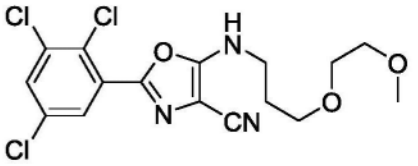
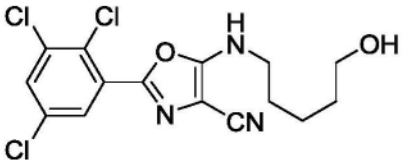
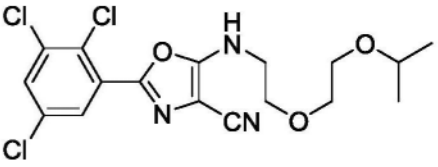
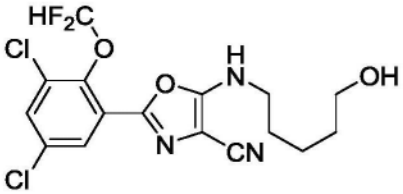
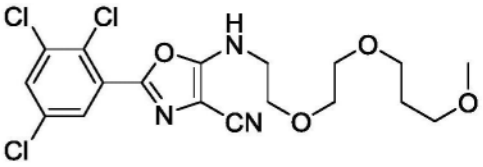
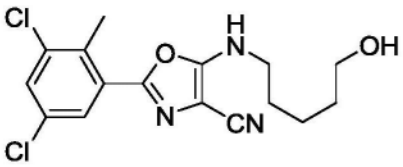
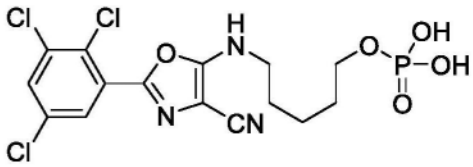
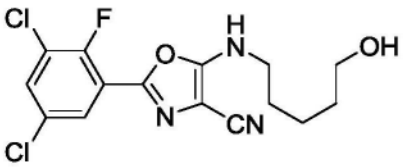
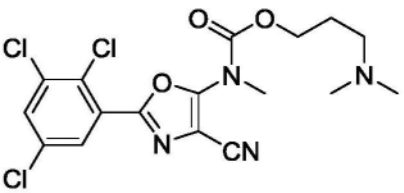
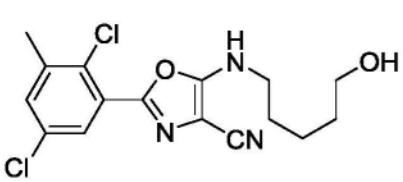
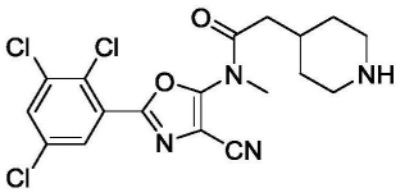
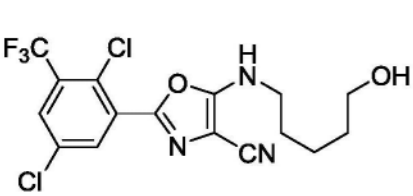
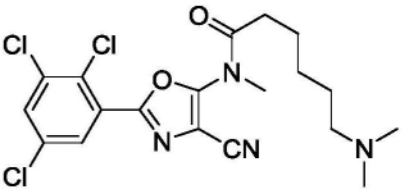
[0083]

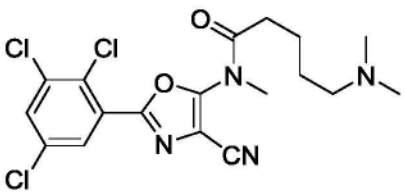
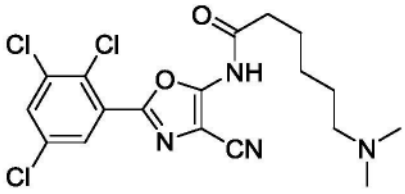
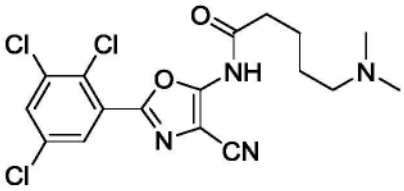
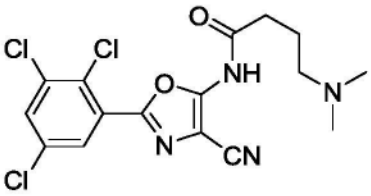
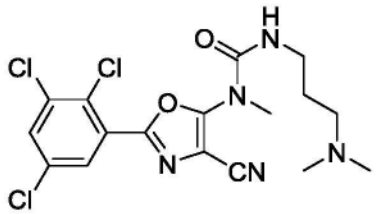
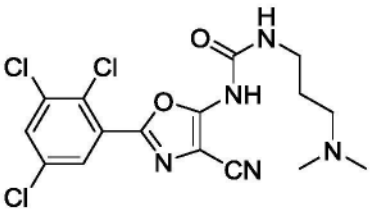
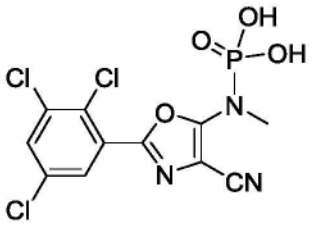
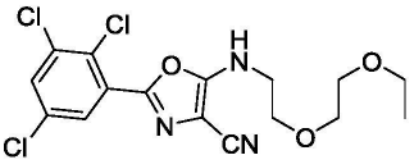



















[0084]

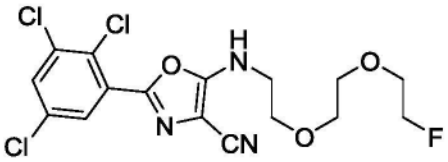
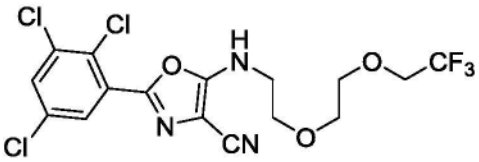
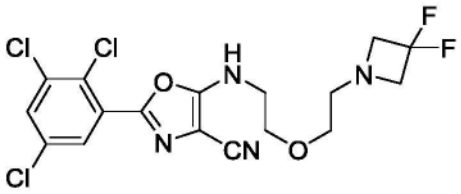
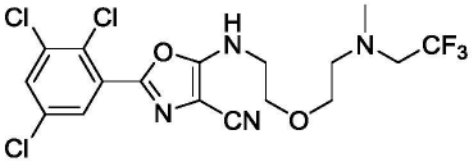
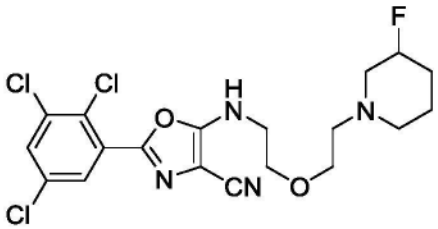
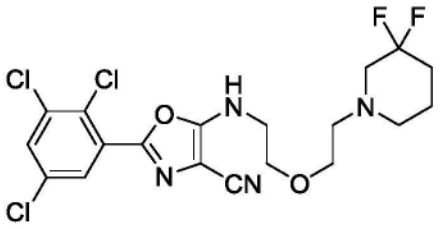
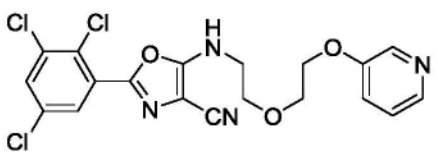
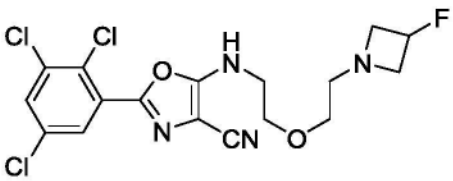


















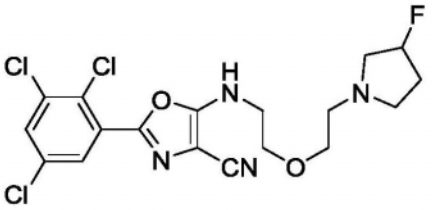
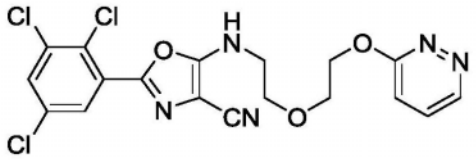
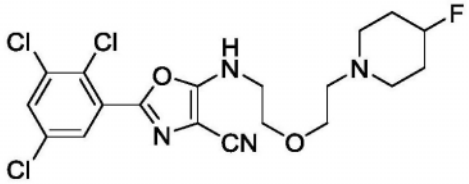
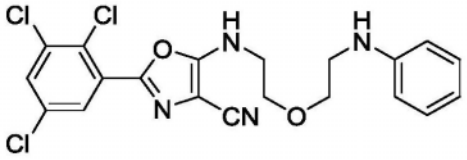
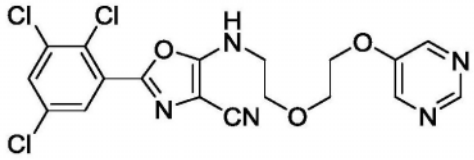
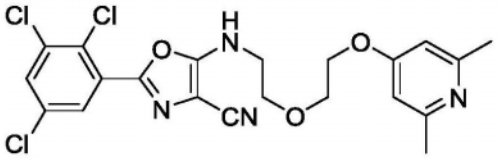
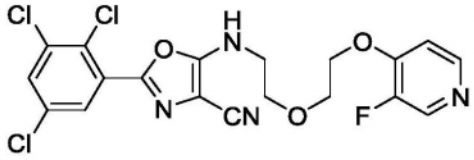
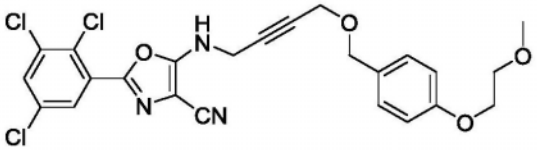
[0085]

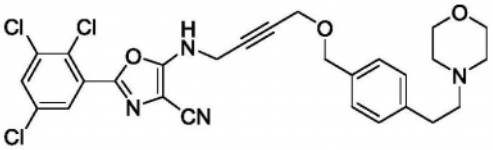
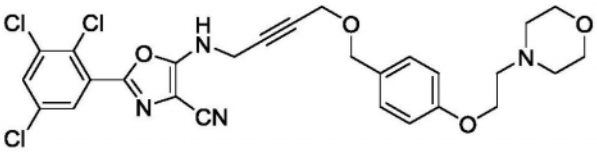
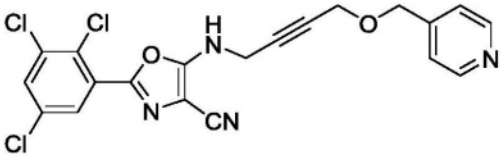
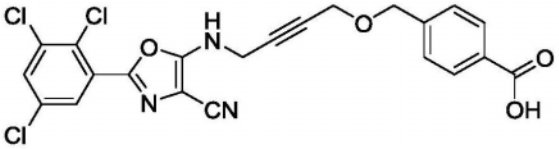
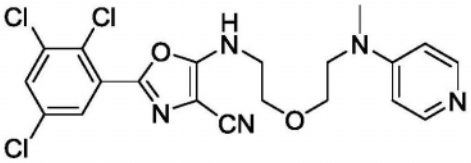
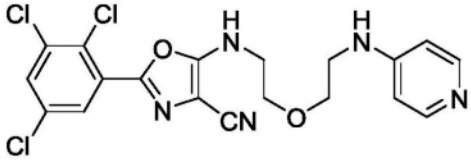
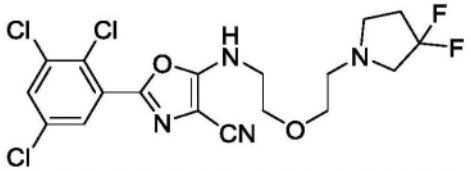
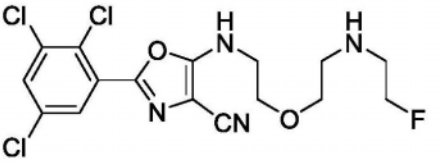
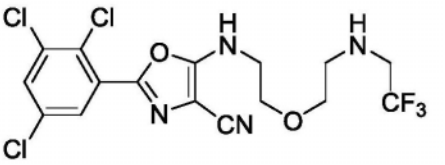
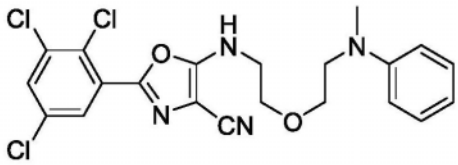









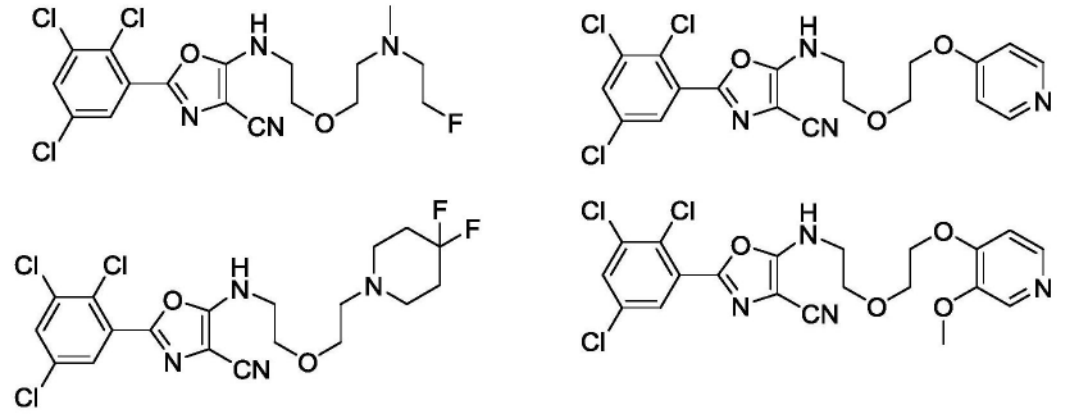
[0086]

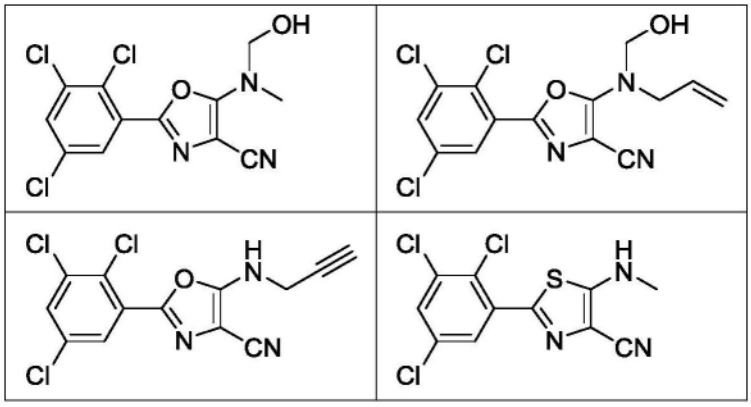
[0087]

[0088] 

[0089] 或其药学上可接受的盐。

[0090] 在一些实施方案中,式(I)化合物选自以下化合物中的任一者:

[0091] 

[0092] 或其药学上可接受的盐。

[0093] 药学上可接受的盐。

[0094] 在一些实施方案中,式(I)化合物的盐在酸与化合物的碱性基团(例如氨基官能团)之间形成,或者在碱与化合物的酸性基团(例如羧基官能团)之间形成。根据另一个实施方案,化合物是药学上可接受的酸加成盐。

[0095] 在一些实施方案中,通常用于形成式(I)化合物的药学上可接受的盐的酸包括无机酸,例如二硫化氢、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸,以及有机酸,例如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、酒石酸氢酸、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸(besylic acid)、富马酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸(benzenesulfonic acid)、乳酸、草酸、对溴苯基磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸和乙酸,以及相关的无机酸和有机酸。因此,这类药学上可接受的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸

盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐(decanoate)、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐(caprate)、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、β-羟基丁酸盐、乙醇酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐以及其它盐。在一个实施方案中,药学上可接受的酸加成盐包括与无机酸如盐酸和氢溴酸形成的盐,尤其是与有机酸如马来酸形成的盐。

[0096] 在一些实施方案中,通常用于形成式(I)化合物的药学上可接受的盐的碱包括:包括钠、钾和锂的碱金属的氢氧化物;例如钙和镁的碱土金属的氢氧化物;例如铝和锌的其它金属的氢氧化物;氨、有机胺,例如未取代的或羟基取代的单烷基胺、二烷基胺或三烷基胺、二环己胺;三丁胺;吡啶;N-甲基,N-乙基胺;二乙胺;三乙胺;单、双或三(2-OH-(C1-C6)-烷基胺),例如N,N-二甲基-N-(2-羟乙基)胺或三-(2-羟乙基)胺;N-甲基-D-葡萄糖胺;吗啉;硫代吗啉;哌啶;吡咯烷;以及氨基酸,例如精氨酸、赖氨酸等。

[0097] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐是基本上分离的。

[0098] 使用方法

[0099] 本公开的化合物有利地且有效地抑制12/15-LOX。因此,在一些实施方案中,本公开提供了一种抑制细胞中的12/15-脂氧合酶(12/15-LOX)的方法,所述方法包括使受试者的细胞与有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐接触。在一些实施方案中,细胞在体外、体内或离体接触。在一些实施方案中,本公开提供了一种抑制受试者的细胞中的12/15-脂氧合酶(12/15-LOX)的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0100] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗或预防病理学中涉及12/15-脂氧合酶(LOX)的疾病或病症的方法,所述方法包括向受试者(例如有需要的受试者)施用治疗有效量的任何一种本公开化合物或其药学上可接受的盐。这类疾病或病症的实例包括因12/15-LOX的活性而恶化的疾患以及进展与12/15-LOX的活性相关的疾患。不受任何理论的束缚,据信可以通过用本公开的化合物抑制12/15-LOX治疗性治疗受试者中的这类疾患。当治疗或预防受试者的前述疾病或病症的需要是基于医师诊断受试者患有疾病或病症时,受试者被称为“有需要”(即,需要治疗)。用于诊断受试者的诊断方法对于熟练的医师来说是显而易见的。这些方法包括例如目视观察、研究病史和体检,以及各种成像技术和实验室测试。例如,中风、脑损伤或缺血性事件可以借助神经成像(例如,磁共振成像、计算机断层扫描、漫射光学成像、事件相关光信号、脑磁图、正电子发射断层扫描或单光子发射计算机断层扫描)来诊断。

[0101] 许多科学出版物提供了可靠的证据表明12/15-LOX与选自以下的疾病或疾患的病理学有关:糖尿病性视网膜病、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、中风、糖尿病、肥胖症、哮喘、肾小球肾炎、骨质疏松症、脑室旁白质软化症、心脏骤停伴复苏、动脉粥样硬化、神经退行性或神经炎症性病症(例如,帕金森病(Parkinson's disease)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)或痴呆)、癌症、脑损伤、涉及氧不足或缺氧的疾病、心

肌梗塞、心血管疾病、心力衰竭(例如,慢性或充血性心力衰竭)、局部缺血(例如,脑缺血、视网膜缺血、心肌缺血或手术后认知功能障碍)、炎症性疾病(例如,动脉炎症、炎症性肠病、克罗恩病(Crohn's disease)、肾病、哮喘、过敏性鼻炎、痛风、心肺炎症、类风湿性关节炎、骨关节炎、肌肉疲劳、痤疮、皮炎或牛皮癣)、慢性支气管炎、粘液分泌过多、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺纤维化(包括由化学疗法引起的纤维化)、特发性肺纤维化、囊性纤维化、成人呼吸窘迫综合征、CNS病症、精神病症(例如,焦虑症或抑郁症)、周围神经病变(例如,脊髓损伤、头部损伤或手术创伤)、同种异体移植组织或器官移植排斥反应、自身免疫性病症(例如,湿疹)以及涉及骨质流失或骨形成的病症。

[0102] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗中风的方法,所述方法包括向受试者(例如,有需要)施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。中风是当流向大脑的血液受到干扰时发生的突发性神经系统疾病。中风有两种。一种称为急性缺血性中风(AIS),是由于血流阻塞引起的。AIS是由局灶性脑、脊髓或视网膜缺血引起的神经功能障碍发作,并有急性梗塞的迹象。至少有四种不同的原因造成血流中断:(1)血管内出现血栓;(2)硬脑膜静脉窦内的血凝块,将血液从大脑中排出;(3)栓子堵塞血管;或(4)血压突然下降。如果患者在最初的损伤中幸存下来,中风症状通常会持续超过24小时。另一种中风称为出血性中风,是由脆弱的血管破裂并出血到周围脑组织引起的。短暂性脑缺血发作(TIA)是一种类似于AIS的疾患,其中部分大脑的血流暂时中断会导致大脑功能受损,但不一定会导致脑组织损伤。不受任何理论的束缚,据信氧化应激(包括通过LOX酶产生AA代谢物)影响缺血性疾病如中风的病理学。许多科学文章证明中风期间和之后神经元和脑血管系统中12/15-LOX的活性增加。不受任何理论的束缚,据信LOX抑制剂化合物减少梗塞面积、渗漏或血脑屏障和水肿形成以及输注tPA后的出血转化。在一些实施方案中,本公开提供了一种改善中风(例如,缺血性中风)症状的方法。这类症状的合适实例包括面部、手臂或腿部突然麻木、刺痛、虚弱或运动能力丧失,尤其是仅在身体的一侧;视力突然改变;突然说话困难;突然感到困惑或难以理解简单的陈述;突然出现行走或平衡问题,以及与以往头痛不同的突然剧烈头痛。其它实例可能包括减少永久性局灶缺血中的梗塞面积。

[0103] 此外,对于中风,本公开的抑制剂可以(i)在救护车中或到达医院后用作独立治疗;(ii)与tPA联合使用,tPA是目前FDA批准用于治疗急性中风的唯一药物;(iii)与支架回收器的血管内治疗联合使用,以提供神经保护并保护血管系统。化合物还可用于治疗出血性形式中风,例如蛛网膜下腔出血(SAH)。化合物可以口服或通过肠胃外递送,例如通过静脉内注射/输注施用。类似地,可以将化合物施用于受试者以治疗其它缺血性和/或脂氧合酶相关疾病,例如糖尿病、糖尿病性视网膜病、肝脏疾病和癌症。

[0104] 在一些实施方案中,本文公开的12/15-LOX抑制剂可用于治疗伴有出血性转化的中风。出血性转化是指缺血区域内发生的出血。例如,接受口服抗凝剂并经历中风的受试者可以用本文公开的12/15-LOX抑制剂治疗。在一些实施方案中,本文公开的12/15-LOX抑制剂可以作为tPA的佐剂施用。对于中风的治疗,本公开中提供的12/15-LOX抑制剂可以在中风的早期阶段或中风后几天内(例如,1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天或更多天)施用以帮助中风恢复。

[0105] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗脑室旁白质软化症(PVL)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗学上可接受量的本公开的化合物或其药学上可接受

的盐。科学证据清楚地表明,PVL患者还具有12/15-LOX升高的特征。脑室旁白质软化症是早产儿脑瘫的最常见原因。这种早期新生儿病症是由于在产前或新生儿期间发生的脑室旁白质环的单个或多个病变的形成所致。脑室旁白质软化症是大多数早产儿运动后遗症的原因。

[0106] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗癌症的方法,所述方法包括向受试者(例如,有需要)施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。癌症的合适实例包括:前列腺癌、胃癌、乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌、食道癌和气道癌。

[0107] 在一些实施方案中,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗或预防本文公开的任何疾病、病症或疾患。

[0108] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体,用于治疗或预防本文公开的任何疾病、病症或疾患。

[0109] 在一些实施方案中,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐、或包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备用于治疗本文所述的任何一种疾病、病症或疾患的药物中的用途。

[0110] 药物组合物

[0111] 本申请还提供了药物组合物,其包含有效量的本公开的任何化合物或其药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体。药物组合物还可以包含本文所述的任何一种另外的治疗剂。在某些实施方案中,本申请还提供了包含本文所述的任何一种另外的治疗剂的药物组合物和剂型。在与制剂的其它成分相容并且在药学上可接受的载体的情况下,以药物中使用的量对接受者无不当害处的意义上说,载体为“可接受的”。

[0112] 本申请中可用于药物组合物的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0113] 组合物或剂型可含有0.005%至100%范围内的任何一种本文所述的化合物和治疗剂,余量由合适的药学上可接受的赋形剂组成。所考虑的组合物可含有0.001%-100%本文提供的任何一种化合物和治疗剂,在一个实施方案中0.1-95%,在另一个实施方案中75-85%,在又一个实施方案中20-80%,其中余量可以由本文所述的任何药学上可接受的赋形剂或这些赋形剂的任何组合组成。

[0114] 施用途径和剂型

[0115] 本申请的药物组合物包括适合于任何可接受的施用途径的那些药物组合物。可接受的施用途径包括但不限于口腔、皮肤、宫颈内、窦内、气管内、肠内、硬膜外、间质、腹内、动脉内、支气管内、滑囊内、脑内、脑池内、冠状动脉内、皮内、导管内、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食管内、胃内、龈内、回肠内、淋巴内、髓内、脑膜内、肌内、鼻内、卵巢内、腹膜内、前列腺内、肺内、窦内、脊柱内、滑膜内、睾丸内、鞘内、管内、肿瘤内、子宫内、血管内、静脉内、鼻腔、鼻胃、口服、肠胃外、经皮、硬膜外、直肠、呼吸(吸入)、皮下、舌下、粘膜下、局部、经皮、经

粘膜、经气管、输尿管、尿道和阴道。

[0116] 本文所述的组合物和制剂宜以单位剂型存在,例如片剂、缓释胶囊和脂质体,并且可以通过药学领域众所周知的任何方法来制备。参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,MD(第20版2000)。这类制备方法包括将待施用的分子与例如构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,通过使活性成分与液体载体、脂质体或细粉状固体载体或两者均匀并紧密地结合,然后根据需要将产物成形来制备组合物。

[0117] 在一些实施方案中,本文公开的任何一种化合物和治疗剂经口服施用。适合于口服施用的本申请的组合物可以呈离散单元呈现,例如胶囊、小袋、颗粒或片剂,每个单元含有预定量(例如,有效量)的活性成分;粉末或颗粒;水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;水包油液体乳液;油包水液体乳液;包装在脂质体中;或呈大丸药等。软明胶胶囊可用于容纳这类悬浮液,这可有益地增加化合物的吸收速率。在口服片剂的情况下,常用的载体包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇以及硅酸和淀粉。其它可接受的赋形剂可包括:a)填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇以及硅酸;b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖以及阿拉伯胶;c)湿润剂,例如甘油;d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐以及碳酸钠;e)溶液阻滞剂,例如石蜡;f)吸收促进剂,例如季铵化合物;g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h)吸附剂,例如高岭土和膨润土;以及i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠以及它们的混合物。对于口服的胶囊形式,有用的稀释剂包括乳糖和干的玉米淀粉。当水性悬浮剂需口服时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,可加入某些甜味剂和/或调味剂和/或着色剂。适于口服的组合物包括:含片,其包含在通常为蔗糖和阿拉伯树胶或黄蓍胶的调味基质中的成分;以及软锭剂,其包含在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯树胶中的活性成分。

[0118] 适于肠胃外施用的组合物包括水性和非水性无菌注射溶液或输注溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂以及使得制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可包括悬浮剂和增稠剂。制剂可呈现于单位剂量或多剂量容器中,例如密封安瓿和小瓶,并且可存储于冷冻干燥(冻干)条件下,只需要在即将使用时加入无菌液体载体,例如注射用水、生理盐水(例如0.9%生理盐水溶液)或5%右旋糖溶液。临时的注射溶液和悬浮液可由无菌粉末、颗粒和片剂制备。注射溶液可呈例如无菌可注射水性悬浮液或油性悬浮液形式。根据本领域已知的技术使用合适的分散剂或湿润剂及悬浮剂配制这种悬浮剂。无菌可注射制剂也可以为无毒、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的媒介物和溶剂中,可采用甘露醇、水、林格氏溶液(Ringer's solution)以及等渗氯化钠溶液。此外,无菌、不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为达成此目的,可使用任何温和的不挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。脂肪酸如油酸和其甘油酯衍生物适用于注射剂的制备,天然的药学上可接受的油如橄榄油或蓖麻油,尤其是处于其聚氧乙烯化的形式也一样。这些油溶液或悬浮剂也可以含有长链醇稀释剂或分散剂。

[0119] 本申请的药物组合物可以呈栓剂的形式用于直肠施用。这些组合物可以通过混合本申请的化合物与合适的无刺激性的赋形剂来制备,该赋形剂在室温下为固体但在直肠温

度下为液体,并因此将在直肠中融化以释放活性组分。这类材料包括但不限于可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0120] 本申请的药物组合物可以通过鼻气雾剂或吸入施用。根据药物配制领域中众所知周的技术制备这类组合物,并且可采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、增强生物利用率的吸收促进剂、碳氟化合物和/或本领域已知的其它增溶或分散剂将这类组合物制备成在生理盐水中的溶液。参见例如美国专利No.6,803,031。用于鼻内施用的另外的制剂和方法可见于Ilium,L.,J Pharm Pharmacol,56:3-17,2004和Ilium,L.,Eur J Pharm Sci 11:1-18,2000。

[0121] 本公开的局部组合物可以呈气溶胶喷雾剂、乳膏、乳液、固体、液体、分散体、泡沫、油、凝胶、水凝胶、洗剂、摩丝、软膏、粉剂、贴片、润发膏、溶液、泵喷雾、棒、小毛巾、肥皂的形式或局部施用和/或化妆品和皮肤护理制剂领域中常用的其它形式制备和使用。局部组合物可以呈乳液形式。当所需治疗涉及通过局部施用容易到达的区域或器官时,本申请的药物组合物的局部施用尤其有用。在一些实施方案中,局部组合物包含本文公开的任何一种化合物和治疗剂以及一种或多种另外的成分、载体、赋形剂或稀释剂的组合,所述成分、载体、赋形剂或稀释剂包括但不限于吸收剂、抗刺激剂、抗痤疮剂、防腐剂、抗氧化剂、着色剂/颜料、润肤剂(保湿剂)、乳化剂、成膜/保持剂、香料、免洗去角质剂、处方药、防腐剂、磨砂剂、有机硅、皮肤等同/修复剂、滑爽剂、防晒活性剂、表面活性剂/洗涤剂清洁剂、渗透促进剂和增稠剂。

[0122] 本申请的化合物和治疗剂可以掺入组合物中,用于涂覆可植入医疗装置,例如假体、人工瓣膜、血管移植物、支架或导管。合适的涂层和带涂层的可植入装置的一般制备是本领域已知的,并且在美国专利No.6,099,562、5,886,026和5,304,121中进行了示例。涂层通常是生物相容性聚合物材料,例如水凝胶聚合物、聚甲基二硅氧烷、聚己内酯、聚乙二醇、聚乳酸、乙烯乙酸乙烯酯以及它们的混合物。涂层还可任选地被合适的氟硅氧烷、多糖、聚乙二醇、磷脂或它们的组合的外涂层覆盖,以赋予组合物控释特性。当本文中使用药学上可接受的载体、佐剂或媒介物时,用于侵入性装置的涂层应包括在这些术语的定义内。

[0123] 根据另一个实施方案,本申请提供了一种可植入药物释放装置,其浸渍有或含有化合物或治疗剂、或包含本申请的化合物或治疗剂的组合物,使得所述化合物或治疗剂从所述装置释放并具有治疗活性。

[0124] 剂量和方案

[0125] 在本申请的药物组合物中,本公开的任何化合物以有效量(例如,治疗有效量)存在。有效剂量可能会有所不同,取决于所治疗的疾病、疾病的严重程度、施用途径、受试者的性别、年龄和一般健康状况、赋形剂的使用、与其它治疗性治疗共同使用的可能性,例如使用其它剂以及治疗医师的判断。

[0126] 在一些实施方案中,本公开的任何化合物的有效量可以在例如约0.001mg/kg至约500mg/kg(例如,约0.001mg/kg至约200mg/kg;约0.01mg/kg至约200mg/kg;约0.01mg/kg至约150mg/kg;约0.01mg/kg至约100mg/kg;约0.01mg/kg至约50mg/kg;约0.01mg/kg至约10mg/kg;约0.01mg/kg至约5mg/kg;约0.01mg/kg至约1mg/kg;约0.01mg/kg至约0.5mg/kg;约0.01mg/kg至约0.1mg/kg;约0.1mg/kg至约200mg/kg;约0.1mg/kg至约150mg/kg;约0.1mg/kg至约100mg/kg;约0.1mg/kg至约50mg/kg;约0.1mg/kg至约10mg/kg;约0.1mg/kg至

约5mg/kg;约0.1mg/kg至约2mg/kg;约0.1mg/kg至约1mg/kg;或约0.1mg/kg至约0.5mg/kg)范围内。在一些实施方案中,化合物的有效量为约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约1mg/kg、约2mg/kg或约5mg/kg。

[0127] 前述剂量可以每日施用(例如,作为单次剂量或作为两次或更多次分次剂量,例如每日一次、每日两次、每日三次)或非每日施用(例如,每隔一天、每两天、每三天、每周一次、每周两次、每两周一次、每月一次)。

[0128] 试剂盒

[0129] 本发明还包括可用于例如治疗本文提及的病症、疾病和疾患的药物试剂盒,其包括一个或多个含有药物组合物的容器,所述药物组合物包含治疗有效量的本公开的化合物。如果需要,这样的试剂盒还可以包括一种或多种各种常规药物试剂盒组分,例如具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、另外的容器等。试剂盒中还可以包括作为插页或作为标签的说明书,其指示待施用组分的数量、施用指南和/或混合组分的指南。该试剂盒可以任选地包括如本文所述的另外的治疗剂。

[0130] 组合

[0131] 本公开的化合物可以与至少一种可用于例如治疗或减轻12/15-LOX相关病症的症状的药物或疗法组合使用。这类药物的合适实例包括可用于治疗中风的各种药物。例如,抗血栓剂或其药学上可接受的盐。抗血栓剂又分为以下三个亚型:抗凝血药、抗血小板药和溶栓药。抗凝血药的合适实例包括:香豆素、肝素、华法林、醋硝香豆素(acenocoumarol)、苯丙香豆素、阿托曼霉素(atromentin)、苯茚二酮、磺达肝素(fondaparinux)、艾屈肝素(idraparinux)、直接因子Xa抑制剂、直接凝血酶抑制剂、抗凝血酶蛋白治疗剂、巴曲酶(batroxobin)和细胞溶素(hementin)。抗血小板药的合适实例包括:不可逆环氧合酶抑制剂(例如阿司匹林(aspirin)或三氟柳(triflusal))、二磷酸腺苷受体抑制剂(例如氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、替格瑞洛(ticagrelor)或噻氯匹定(ticlopidine))、磷酸二酯酶抑制剂(例如西洛他唑(cilostazol))、糖蛋白IIB/IIIA抑制剂(例如、阿昔单抗(abciximab)、依替巴肽(eptifibatide)或替罗非班(tirofiban))、腺苷再摄取抑制剂(例如双嘧达莫(dipyridamole))和血栓素抑制剂(例如血栓素合酶抑制剂或血栓素受体拮抗剂)。溶栓药的合适实例包括:组织纤溶酶原激活剂t-PA(例如阿替普酶(alteplase)、瑞替普酶(reteplase)或替奈普酶(tenecteplase))、阿尼普酶(anistreplase)、链激酶和尿激酶。缺血性中风也可以通过血管内手术治疗,其中将导管发送到血流阻塞部位以去除血凝块。可以任选地在血管内手术期间施用t-PA。本公开的化合物可以与另外的治疗剂同时(在相同的药物组合物或剂型中或者在不同的组合物或剂型中)或连续地(另外的治疗剂可以在施用本公开的化合物之前或之后在单独的药物组合物或剂型中施用)。

[0132] 定义

[0133] 如本文所用,术语“约”意指“大约”(例如,加或减所指示值的大约10%)。

[0134] 在本说明书的不同地方,本发明的化合物的取代基以组或范围的形式公开。明确地意图本发明包括这类组成员和范围成员的每一个单独的子组合。例如,术语“C_{1-6}烷基”明确地意图单独地公开甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基和C_6烷基。在一些实施方案中,本公开的任何化合物内的任何烷基可以含有至少一个氘(“D”)原子。

[0135] 在本说明书的不同地方,描述了各种芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基环。除非另有说明,否则这些环可以在化合价允许下在任何环成员处连接到分子的其余部分。例如,术语“吡啶环”或“吡啶基”可以指吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基环。

[0136] 还应理解,为了清楚起见,在单独的实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征也可以在单个实施方案中组合提供。相反,为了简洁起见,在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可以单独提供或者以任何合适的子组合提供。

[0137] 如本文所用,短语“任选地取代的”意指未取代或取代的。取代基是独立选择的,取代可位于任何化学可及的位置。术语“取代的”意指氢原子被去除或被取代基替代。单个二价取代基,例如氧代基,可以替代两个氢原子。应该理解,给定原子处的取代受化合价的限制。

[0138] 在整个定义中,术语“C_{n-m}”指示包括端点的范围,其中n和m为整数,并且指示碳的数量。实例包括C_{1-4}、C_{1-6}等。

[0139] 如本文所用,单独使用或与其它术语组合使用的术语“C_{n-m}烷基”是指可以是直链或支链的具有n至m个碳的饱和烃基。烷基部分的实例包括但不限于化学基团,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基;高级同系物,例如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基等。在一些实施方案中,烷基含有1至6个碳原子、1至4个碳原子、1至3个碳原子或1至2个碳原子。在一些实施方案中,本公开的任何化合物内的任何烷基可以含有至少一个氘(“D”)原子。

[0140] 如本文所用,单独使用或与其它术语组合使用的术语“C_{n-m}卤代烷基”是指具有一个卤原子至2s+1个卤原子的烷基,所述卤原子可以相同或不同,其中“s”是烷基中的碳原子数,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,卤代烷基仅氟化。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0141] 如本文所用,“C_{n-m}烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键并且具有n至m个碳的烷基。示例性烯基包括但不限于乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、仲丁烯基等。在一些实施方案中,烯基部分含有2至6个、2至4个或2至3个碳原子。

[0142] 如本文所用,术语“C_{n-m}炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键并且具有n至m个碳的烷基。示例性炔基包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施方案中,炔基部分含有2至6个、2至4个或2至3个碳原子。

[0143] 如本文所用,单独使用或与其它术语组合使用的术语“C_{n-m}亚烷基”是指具有n至m个碳的二价烷基连接基团。亚烷基的实例包括但不限于乙烷-1,1-二基、乙烷-1,2-二基、丙烷-1,1,-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,3-二基、丁烷-1,2-二基、2-甲基-丙烷-1,3-二基等。在一些实施方案中,炔基部分含有2至6个、2至4个、2至3个、1至6个、1至4个或1至2个碳原子。

[0144] 如本文所用,单独使用或与其它术语组合使用的术语“C_{n-m}烷氧基”是指式为-O-烷基的基团,其中烷基具有n至m个碳。示例性烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(例如正丁氧基和叔丁氧基)等。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0145] 如本文所用,“C_{n-m}卤代烷氧基”是指具有n至m个碳原子的式-O-卤代烷基的基团。示例性卤代烷氧基是OCF_3。在一些实施方案中,卤代烷氧基仅氟化。在一些实施方案中,烷

基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0146] 如本文所用,术语“氨基”是指式-NH_2的基团。

[0147] 如本文所用,术语“C_{n-m}烷基氨基”是指式-NH(烷基)的基团,其中烷基具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,烷基具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。烷基氨基的实例包括但不限于N-甲基氨基、N-乙基氨基、N-丙基氨基(例如N-(正丙基)氨基和N-异丙基氨基)、N-丁基氨基(例如N-(正丁基)氨基和N-(叔丁基)氨基)等。

[0148] 如本文所用,术语“二(C_{n-m}烷基)氨基”是指式-N(烷基)$_2$的基团,其中两个烷基各自独立地具有n至m个碳原子。在一些实施方案中,每个烷基独立地具有1至6个、1至4个或1至3个碳原子。

[0149] 如本文所用,“卤素”是指F、Cl、Br或I。在一些实施方案中,卤基是F、Cl或Br。

[0150] 如本文所用,“氢”或“H”是指在核中仅具有一个质子的化学元素的任何稳定同位素。这些同位素包括氢1(原子核中有1个质子和0个中子)、氢2(也称为氘或D,原子核中有1个质子和1个中子)和氢3(也称为氚或T,原子核中有一个质子和两个中子)。除非另有说明,否则当位置被具体指定为“D”或“氘”时,应理解该位置具有比氘的天然丰度(0.015%)大至少3340倍的氘丰度(即,至少50.1%掺入氘)。在一些实施方案中,本公开的化合物对于每个指定氘原子具有至少3500(在每个指定氘原子处52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)的同位素富集因子。

[0151] 如本文所用,“杂环烷基”是指具有一个或多个选自O、N或S的成环杂原子的非芳族单环或多环杂环。杂环烷基包括单环4元、5元、6元、7元、8元、9元或10元杂环烷基。杂环烷基还可以包括螺环。示例性杂环烷基包括吡咯烷-2-酮、1,3-异噁唑烷-2-酮、吡喃基、四氢嘌呤、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吡咯烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、氮杂环庚烷基、苯并氮杂戊烯等。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可以任选被1或2个独立选择的氧代基或硫基(例如C(O)、S(O)、C(S)或S(O)$_2$等)取代。杂环烷基可通过成环碳原子或成环杂原子连接。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至3个双键。在一些实施方案中,杂环烷基含有0至2个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与环烷基环稠合(即,具有共同的键)的芳族环的部分,例如哌啶、吗啉、氮杂䓛等的苯并或噻吩基衍生物。含有稠合芳环的杂环烷基可通过成环原子,包括稠合芳环的成环原子连接。在一些实施方案中,杂环烷基是具有1或2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子并且具有一个或多个氧化环成员的单环4-6元杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是具有1、2、3或4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子并且具有一个或多个氧化环成员的单环或双环4-10元杂环烷基。

[0152] 在某些地方,定义或实施方案是指特定的环(例如,氮杂环丁烷环、吡啶环等)。除非另有指示,否则这些环可以连接至任何环成员,只要不超过原子的化合价即可。例如,氮杂环丁烷环可以连接在环的任何位置,而吡啶-3-基环连接在3-位。

[0153] 如本文所用,术语“化合物”意指包括所描绘结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。除非另有说明,否则本文中通过名称或结构标识为一种特定互变异构形式的化合物意图包括其它互变异构形式。

[0154] 本文所述的化合物可以是不对称的(例如,具有一个或多个立体中心)。除非另有指示,否则意图所有立体异构体,例如对映异构体和非对映异构体。含有不对称取代碳原子的本发明化合物可以光学活性或外消旋形式分离。关于如何从光学非活性起始物质制备光学活性形式的方法是本领域已知的,例如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。烯烃、C=N双键、N=N双键等的许多几何异构体也可存在于本文所述的化合物中,并且所有这类稳定的异构体都涵盖在本发明中。描述了本发明化合物的顺式和反式几何异构体,可将其作为异构体的混合物或作为单独的异构体形式分离。在一些实施方案中,化合物具有(R)-构型。在其它实施方案中,化合物具有(S)-构型。

[0155] 本文提供的化合物还包括互变异构形式。互变异构形式是由单键与相邻双键的交换以及质子的伴随迁移产生。互变异构形式包括质子互变异构体,其为具有相同经验式和总电荷的异构质子化状态。质子互变异构体的实例包括酮-烯醇对、酰胺-酰亚胺酸对、内酰胺-内酰胺对、烯胺-亚胺对以及环状形式,其中质子可以占据杂环系统的两个或更多个位置,例如1H-和3H-咪唑、1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑、1H-和2H-异吲哚、和1H-和2H-吡唑。互变异构形式可处于平衡中或通过适当的取代而被空间锁定成一种形式。

[0156] 如本文所用,术语“细胞”意指体外、离体或体内的细胞。在一些实施方案中,离体细胞可以是从生物体例如哺乳动物切下的组织样品的一部分。在一些实施方案中,体外细胞可以是细胞培养物中的细胞。在一些实施方案中,体内细胞是生活在生物体如哺乳动物中的细胞。

[0157] 如本文所用,术语“接触”是指在体外系统或体内系统中将指定部分聚集在一起。例如,使12/15-LOX与本发明的化合物“接触”包括将本发明的化合物施用于具有12/15-LOX的个体或患者,例如人,以及例如将本发明的化合物引入含有含12/16-LOX的细胞或纯化制剂的样品中。

[0158] 如本文所用,术语“个体”、“患者”或“受试者”可互换使用,是指任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,且最优选为人。

[0159] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指活性化合物或药剂引起研究员、兽医、医学博士或其它临床医师所寻求的组织、系统、动物、个体或人的生物或医学反应的量。

[0160] 如本文所用,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指1)抑制疾病;例如,抑制正在经历或展现疾病、疾患或病症的病理学或症状学的个体的疾病、疾患或病症(即,阻止病理学和/或症状学的进一步发展);或2)改善疾病;例如,改善正在经历或展现疾病、疾患或病症的病理学或症状学的个体的疾病、疾患或病症(即,逆转病理学和/或症状学)。如本文所用,术语“预防(preventing)”或“预防(prevention)”疾病、疾患或病症是指降低受试者或受试者组(例如,倾向于患或易患疾病、疾患或病症的受试者或受试者组)中发生疾病、疾患或病症的风险。在一些实施方案中,预防疾病、疾患或病症是指降低获得疾病、疾患或病症和/或其相关症状的可能性。在一些实施方案中,预防疾病、疾患或病症是指完全或几乎完全阻止疾病、疾患或病症的发生。

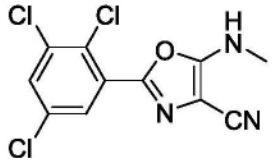
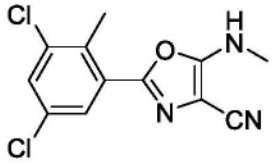
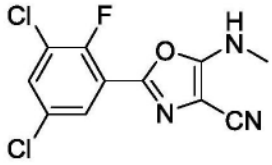
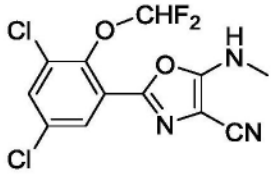
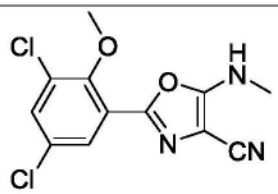
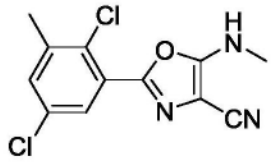
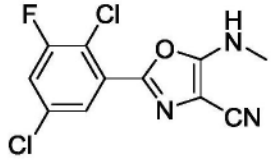
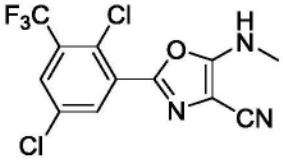
[0161] 实施例

[0162] 实施例1-示例化合物作为12/15-LOX抑制剂的生物活性

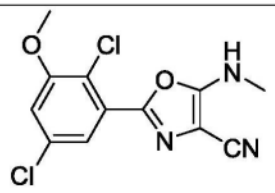
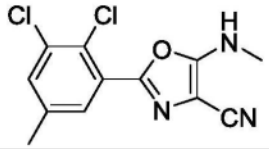
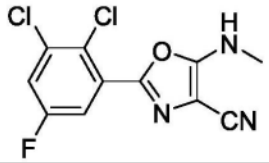
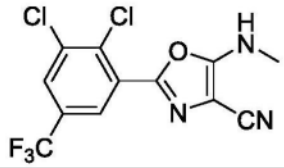
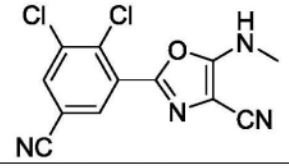
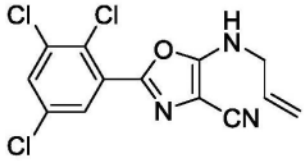
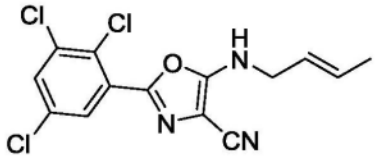
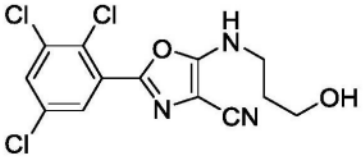
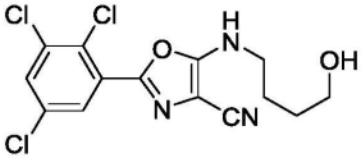
[0163] 测定:在IC_{50}分析之前,将化合物溶解在DMSO中并在DMSO中稀释到10mM浓度。为了确定酶的抑制,将10μL DMSO加入到第一个比色皿中,并将10μL测试化合物储备溶液加入到第二个比色皿中。然后将酶加入到比色皿中。针对以下测试化合物浓度进行IC_{50}实验:20、10、3、1、0.3、0.1、0.03和0.01μM。如果测试化合物比0.3μM更有效,则IC_{50}测定中使用的浓度移到较低值,例如:3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003和0.001μM。每个测试化合物浓度的抑制%计算如下:

[0164] $$抑制\% = 100 * \left(1 - \frac{抑制剂速率}{媒介物速率}\right)$$

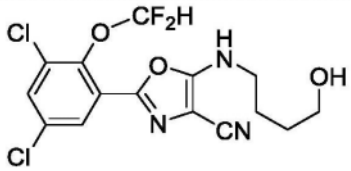
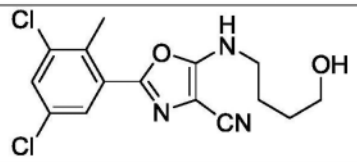
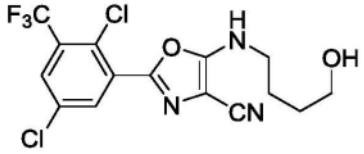
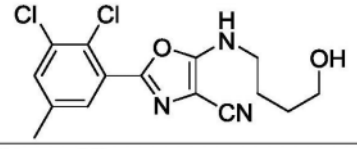
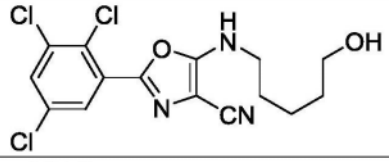
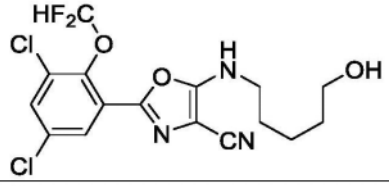
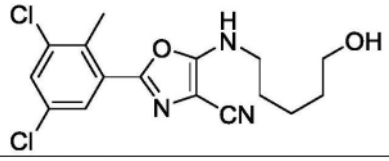
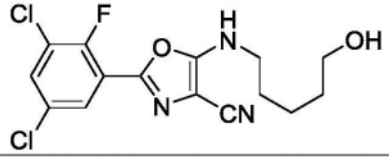
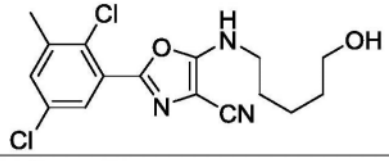
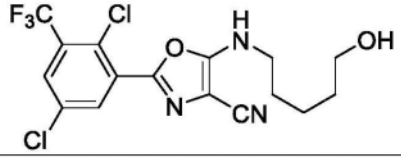
[0165]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
1		0.12	94
2		0.063	85
3		0.33	88
4		0.097	67
5		0.18	92
6		0.18	99
7		>20	37
8		0.081	94

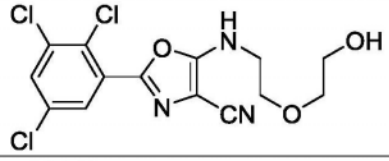
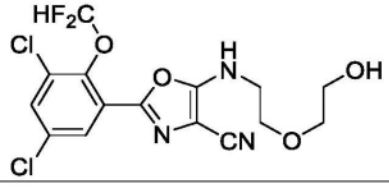
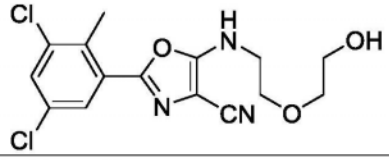
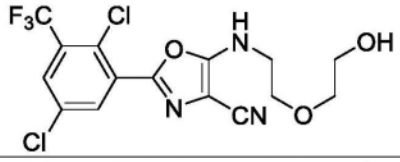
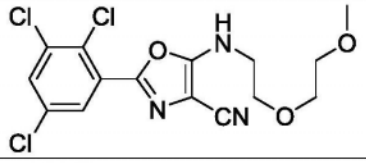
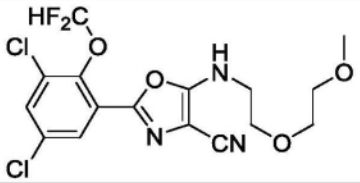
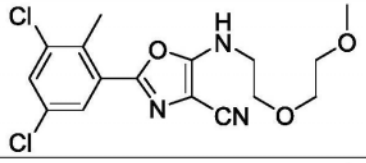
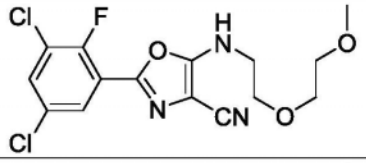
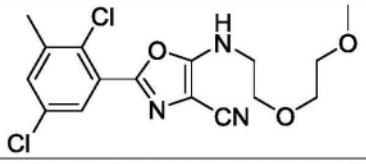
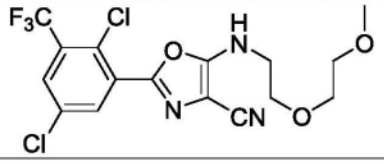
[0166]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
9		0.38	71
10		0.38	80
11		0.87	93
12		>20	41
13		1.1	100
14		0.11	88
15		0.17	92
16		4.3	100
17		1.9	100

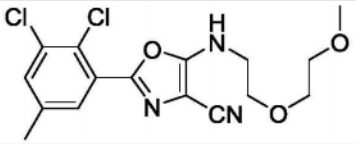
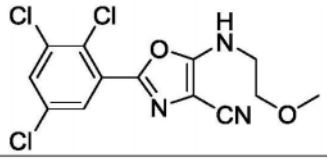
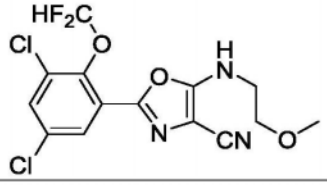
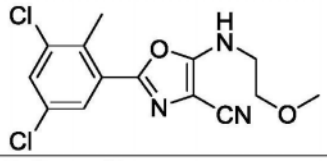
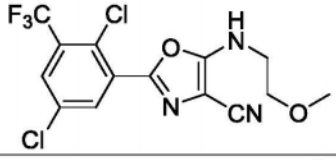
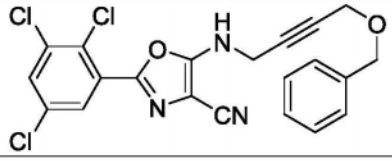
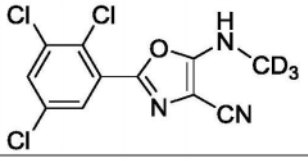
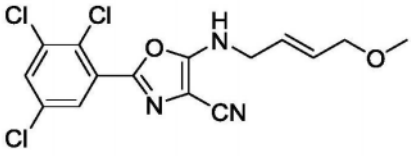
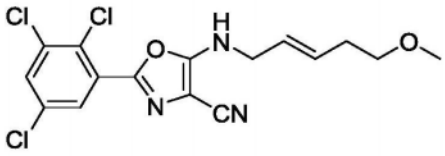
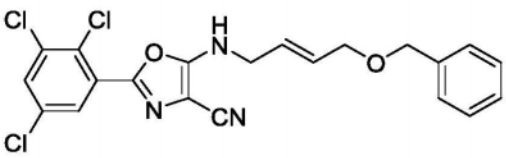
[0167]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
18		2.0	90
19		0.46	68
20		1.5	97
21		8.0	86
22		0.51	82
23		2.0	97
24		0.32	80
25		>20	38
26		0.80	100
27		0.55	70

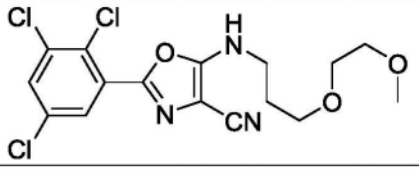
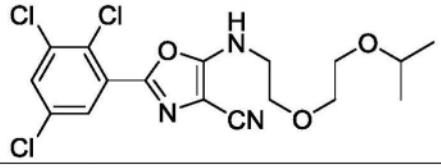
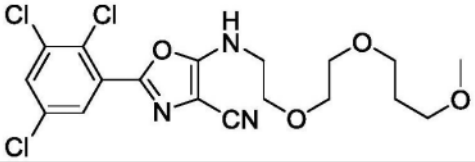
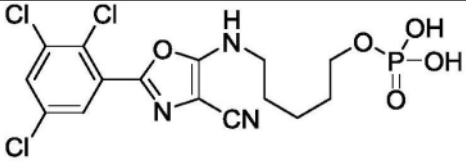
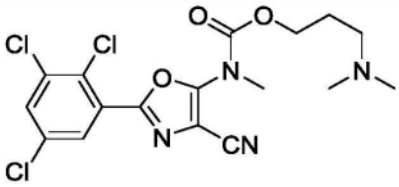
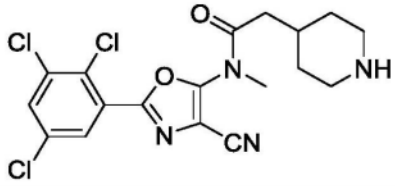
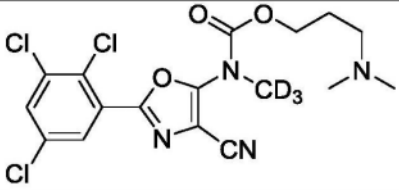
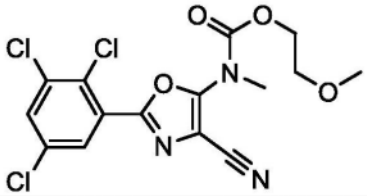
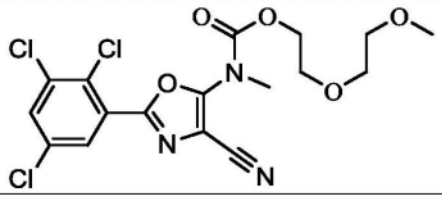
[0168]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
28		1.5	87
29		3.0	100
30		0.67	100
31		2.4	99
32		0.61	96
33		0.65	100
34		0.18	100
35		3.0	100
36		1.1	100
37		1.8	96

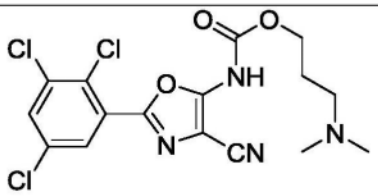
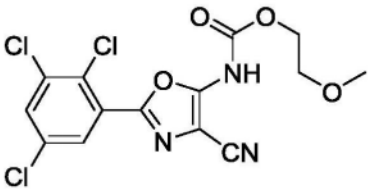
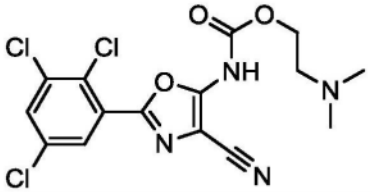
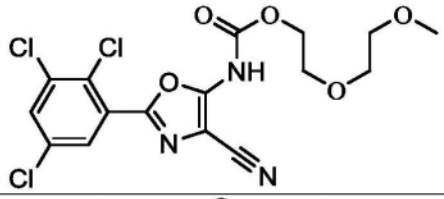
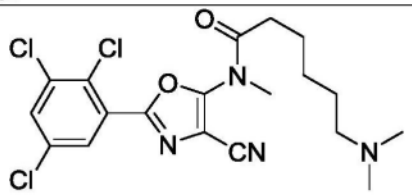
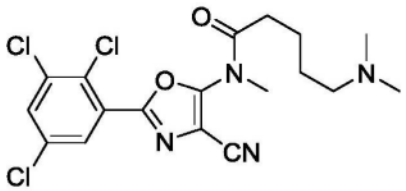
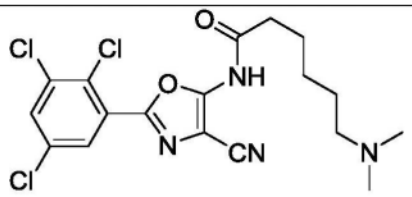
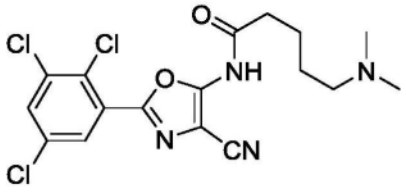
[0169]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
38		6.6	100
39		0.37	100
40		0.29	94
41		0.17	89
42		0.35	75
43		0.23	93
44		0.09	91
45		0.19	98
46		0.21	95
47		0.23	98

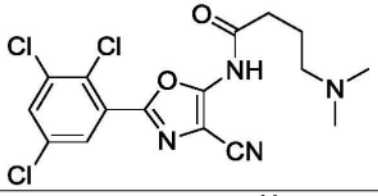
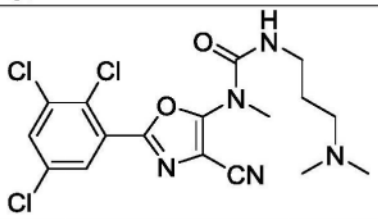
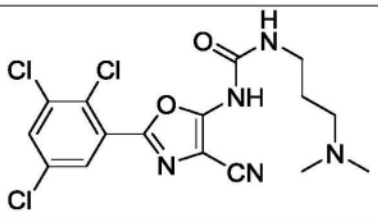
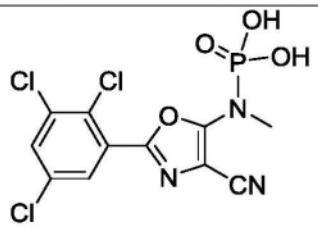
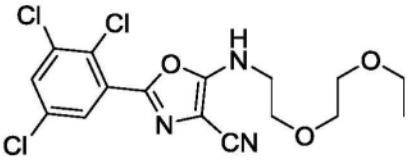
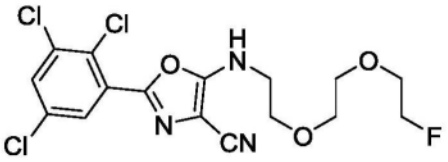
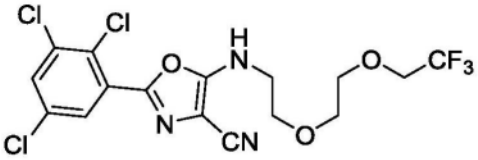
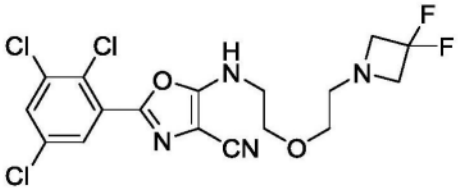
[0170]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
48		0.62	100
49		0.66	95
50		0.89	99
51		>20	n/a
52		1.4	n/a
53		>20	n/a
54		>20	n/a
55		>20	n/a
56		>20	n/a

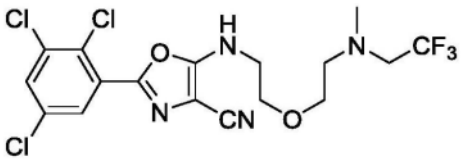
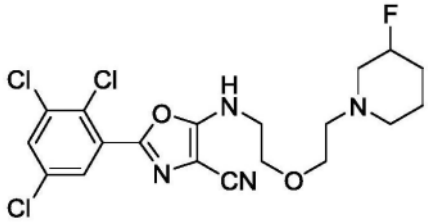
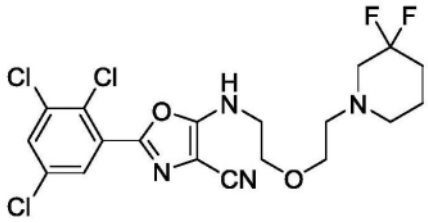
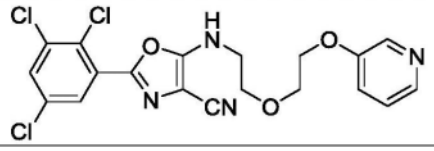
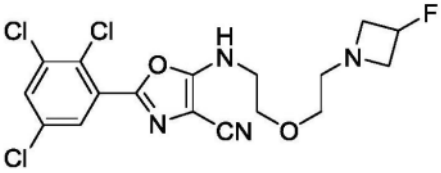
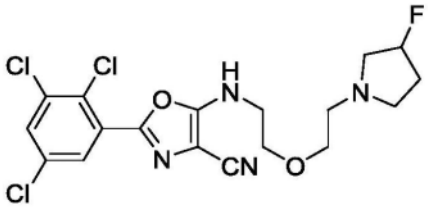
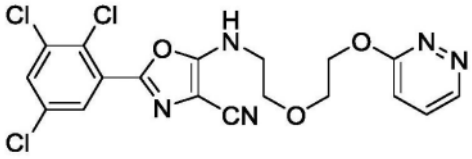
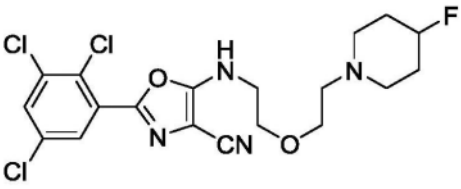
[0171]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
57		>20	n/a
58		>20	n/a
59		>20	n/a
60		>20	n/a
61		>20	n/a
62		8.30	100
63		>20	n/a
64		>20	n/a

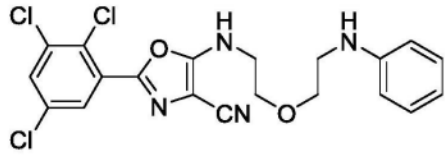
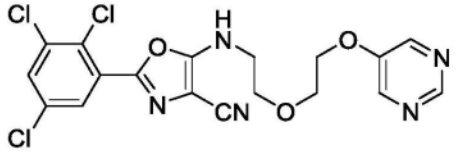
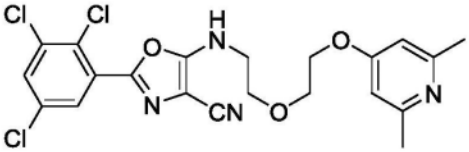
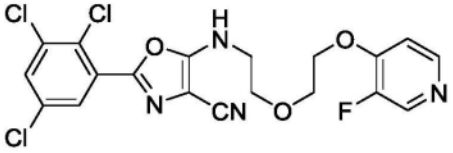
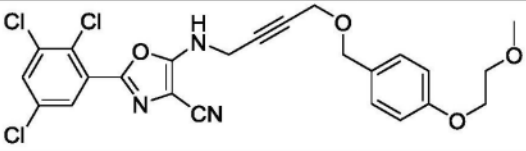
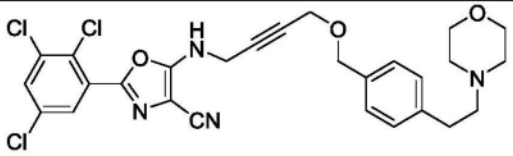
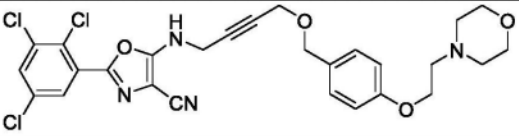
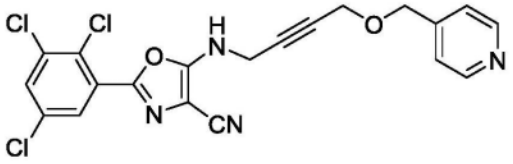
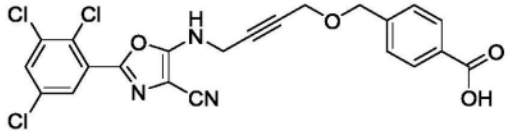
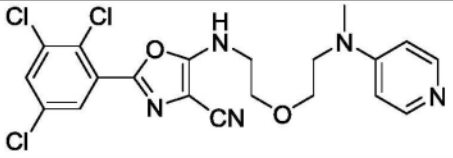
[0172]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
65		>20	n/a
66		>20	n/a
67		>20	n/a
68		>20	n/a
69		0.330	100
70		1.10	110
71		0.160	95
72		>20	n/a

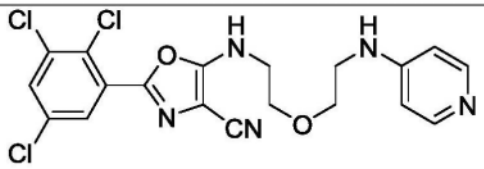
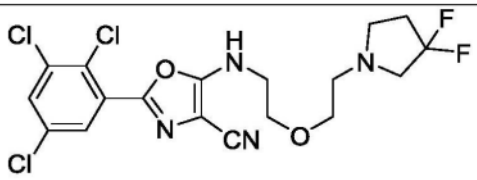
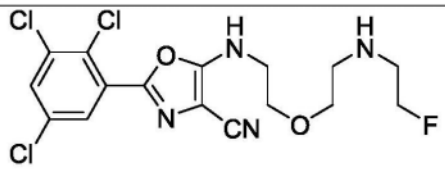
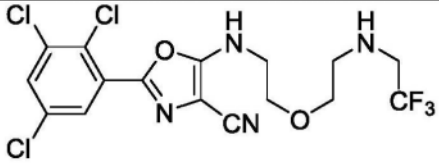
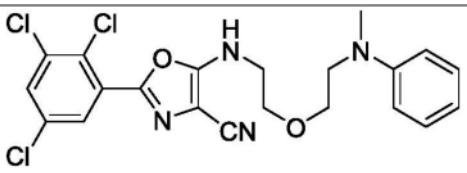
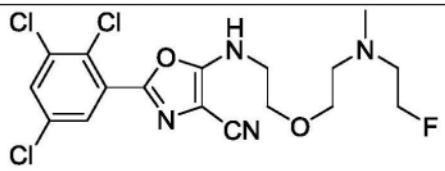
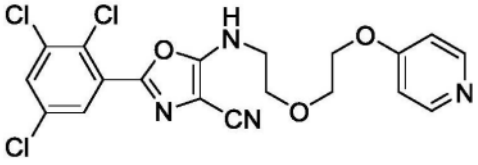
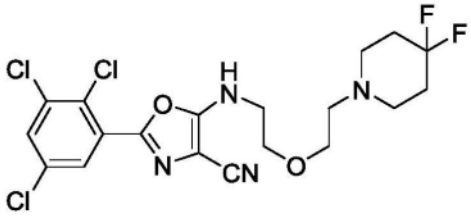
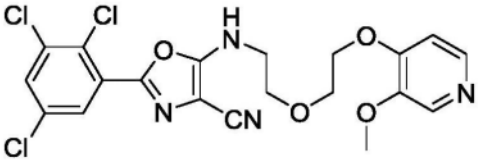
[0173]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
73		0.470	70
74		>20	n/a
75		1.10	61
76		0.25	74
77		>20	n/a
78		>20	49
79		>20	17
80		>20	n/a

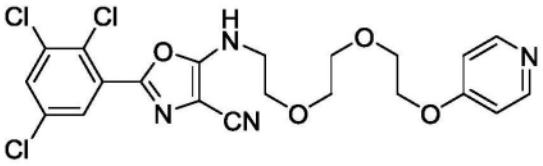
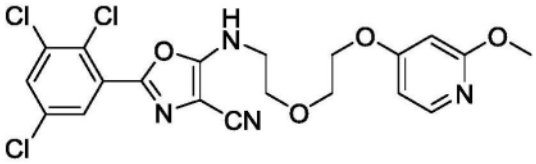
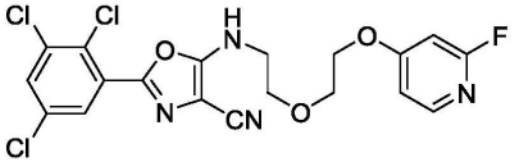
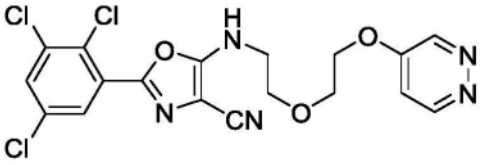
[0174]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
81		0.26	95
82		0.36	82
83		0.18	61
84		0.49	68
85		0.082	92
86		0.23	100
87		0.21	94
88		0.081	74
89		1.30	100
90		>20	n/a

[0175]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
91		>20	n/a
92		8.80	86
93		4.90	98
94		0.30	77
95		0.26	83
96		4.40	93
97		0.110	68
98		3.1	79
99		1.70	66

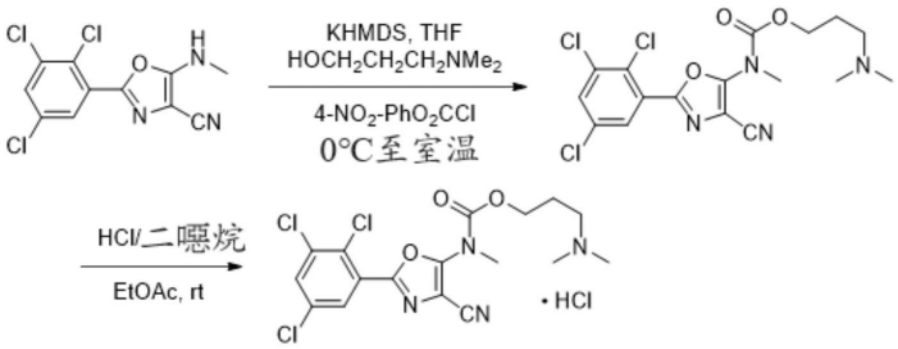
[0176]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
100		>20	n/a
101		0.072	62
102		0.110	86
103		4.6	73

[0177] 实施例1A-制备示例化合物

[0178] 制备(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)(甲基)氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯盐酸盐(化合物52)

[0179]



[0180] 步骤1.(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)(甲基)氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯.

[0181] 在0℃下在氮气下将双(三甲基甲硅烷基)氨基钾(KHMDS,1.8mL,1.0M于THF中的溶液,1.8mmol,1.5当量)逐滴加入到5-(甲基氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(370mg,1.2mmol)于无水THF(10mL,27体积的噁唑)中的混合物中,然后将混合物搅拌15分钟。在另一个烧瓶中,在0℃下在氮气下将双(三甲基甲硅烷基)氨基钾(KHMDS,3.1mL,1.0M于THF中的溶液,3.1mmol,2.5当量)逐滴加入到3-二甲基氨基-1-丙烷ol(0.36mL,3.1mmol,2.5当量)于无水THF(5mL,14体积的噁唑)中的混合物中,然后将混合物搅拌15分钟。向该混合物逐滴加入氯甲酸4-硝基苯酯(493mg,2.4mmol,2.0当量)于无水THF(9mL,24体积的噁唑)中的溶液,然后将混合物在0℃下搅拌30分钟。然后向该混合物逐滴加入KHMDS/噁唑/

THF溶液,然后将所得混合物在0℃下搅拌30分钟,然后缓慢升温到室温,总共搅拌2小时。将混合物用饱和氯化钠水溶液(80mL)稀释并用乙酸乙酯(2×80mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用甲醇/乙酸乙酯(梯度从0:100至60:40)洗脱来纯化,得到呈无色油状的(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)(甲基)氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯(178mg,35%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.89(d,J=2.5Hz,1H),7.63(d,J=2.5Hz,1H),4.39(t,J=6.7Hz,2H),3.46(s,3H),2.34(t,J=7.0Hz,2H),2.22(s,6H),1.98-1.88(m,2H)ppm;ESIMS m/z 431$[M+H]^+$。

[0182] 步骤2.(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)(甲基)氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯盐酸盐

[0183] 在室温下在氮气下将盐酸(1.6mL,4.0N于二噁烷中的溶液,6.4mmol,10当量)逐滴加入到(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)(甲基)氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯(276mg,0.64mmol)于无水乙酸乙酯(5.5mL,20体积的噁唑)中的溶液中,然后将混合物搅拌10分钟。加入庚烷(15mL)并将所得混合物搅拌5分钟,然后在减压下去除溶剂,产生呈灰白色固体状的(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)(甲基)氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯盐酸盐(294mg,98%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.78(br s,1H),8.16(d,J=2.5Hz,1H),8.06(d,J=2.5Hz,1H),4.33(t,J=6.2Hz,2H),3.43(s,3H),3.16(t,J=5.0Hz,2H),2.76(s,6H),2.14-2.04(m,2H)ppm;ESIMS m/z 431[游离碱M+H]$^+$。

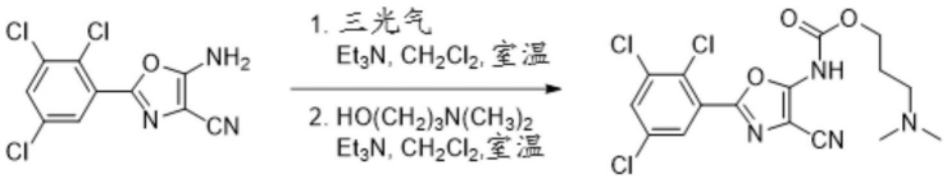
[0184] 以下化合物根据与上文针对化合物52所述的方法和程序类似的方法和程序来制备

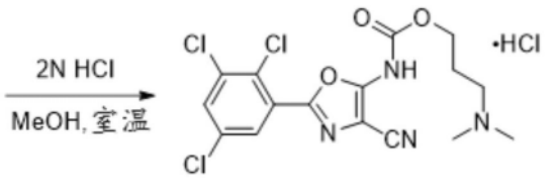
[0185]

化合物编号	名称	NMR	质谱
54	(4-氰基-2-(萘-1-基)噁唑-5-基)(甲基-d3)氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯盐酸盐	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.11 (五重峰, J = 6.0 Hz, 2H) ppm	ESI MS m/z 434 $[M + H]^+$
55	(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)(甲基)氨基甲酸2-甲氧基乙酯	^{1}H NMR (300 MHZ, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.49-4.46 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.39 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 403 $[M + H]^+$
56	(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)(甲基)氨基甲酸2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯	^{1}H NMR (300 MHZ, $CDCl_3$) δ 7.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.50-4.47 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.36 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 448 $[M + H]^+$

[0186] 制备(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯盐酸盐(化合物57)

[0187]





[0188] 步骤1.(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯

[0189] 在室温下在氮气下将三光气(102mg,0.35mmol)于无水二氯甲烷(0.8mL)中的溶液逐滴加入到5-氨基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(100mg,0.35mmol)于无水二氯甲烷(0.8mL)中的溶液中,然后将所得悬浮液在室温下搅拌5分钟。逐滴加入三乙胺(0.10mL,0.76mmol)于无水二氯甲烷(0.4mL)中的溶液,并将所得溶液在室温下搅拌3小时。在减压下去除溶剂并在室温下在氮气下使残余物溶于无水二氯甲烷(4.0mL)中。加入3-二甲基氨基

丙-1-醇(60μL,0.52mmol),然后加入三乙胺(96μL,0.69mmol),并将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物用水(20mL)稀释并用二氯甲烷(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(2×20mL)洗涤并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用甲醇/二氯甲烷(梯度从0:100至10:90)洗脱来纯化,然后通过硅胶柱色谱法,用甲醇/二氯甲烷(梯度从2:98至15:85)洗脱进行第二次纯化,得到呈灰白色固体状的(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯(17mg,11%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 7.95(d,J=2.4Hz,1H),7.80(d,J=2.4Hz,1H),4.04(t,J=6.3Hz,2H),3.11-3.03(m,2H),2.74(s,6H),2.11-1.90(m,2H)ppm;ESIMS m/z 417[M+H]$^+$。

[0190] 步骤2.(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯盐酸盐

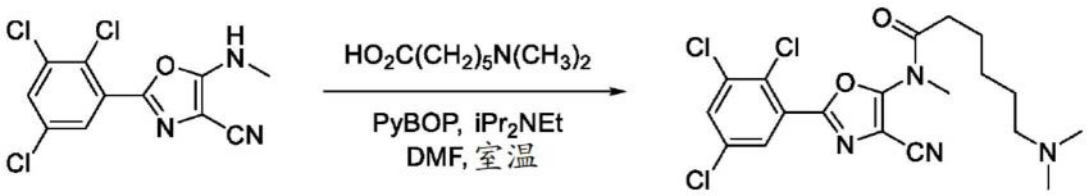
[0191] 在室温下在氮气下将2N盐酸(0.10mL,0.40mmol)加入到(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)氨基甲酸3-(二甲基氨基)丙酯(17mg,0.041mmol)于甲醇(1mL)中的溶液中,然后在减压下去除溶剂。使残余物再溶于无水乙腈(2mL)中并在减压下去除溶剂且冻干,得到呈淡黄色固体状的(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)氨基甲3-(二甲基氨基)丙酸酯盐酸盐(11mg,61%):^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.07(s,1H),9.57(s,1H),8.13(d,J=2.5Hz,1H),7.90(d,J=2.5Hz,1H),4.28(t,J=6.3Hz,2H),3.19-3.11(m,2H),2.79(s,6H),2.11-2.01(m,2H)ppm;ESIMS m/z 417[M+H]$^+$。

[0192] 以下化合物根据与上文针对化合物57所述的方法和程序类似的方法和程序来制备

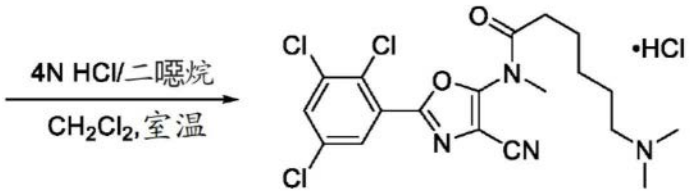
[0193]

化合物编号	名称	NMR	质谱
58	(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)氨基甲酸2-甲氧基乙酯	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 2H), 2.62-3.58 (m, 2H), 3.29 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 389 [M + H]$^+$
59	(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)氨基甲酸2-(二甲基氨基)乙酯盐酸盐	^{1}H NMR (300 MHZ, $CDCl_3$) δ 11.99 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.71-4.64 (m, 2H), 3.44-3.43 (m, 2H), 3.22-2.84 (m, 6H) ppm	ESI MS *m/z* 401 [M - H]$^-$
60	(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)氨基甲酸2-(2-甲氧基乙氧基)乙酯	^{1}H NMR (300 MHZ, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.39 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 432 [M - H]$^-$

[0194] 制备N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-6-(二甲基氨基)-N-甲基己酰胺盐酸盐(化合物61)



[0195]



[0196] 步骤1.N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-6-(二甲基氨基)己酰胺

[0197] 在室温下在氮气下将PyBOP(134mg,0.25mmol)加入到6-(二甲基氨基)己酸(39mg,0.25mmol)于无水DMF(1.6mL)中的溶液中,然后加入5-(甲基氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(50mg,0.16mmol)和二异丙基乙胺(71μL,0.41mmol)并将所得混合物在室温下搅拌18小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(2×30mL)和饱和氯化钠水溶液(3×20mL)洗涤并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用(2:18:80浓氢氧化铵/甲醇/二氯甲烷)/二氯甲烷(梯度从0:100至100:0)洗脱来纯化,然后通过硅胶柱色谱法,用(2:18:80浓氢氧化铵/甲醇/二氯甲烷)/二氯甲烷(梯度从5:95至40:60)洗脱进行第二次纯化,得到呈黄色固体状的N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-6-(二甲基氨基)-N-甲基己酰胺(39mg,53%):^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.90(d,J=2.5Hz,1H),7.66(d,J=2.5Hz,1H),3.41(s,3H),2.43(t,J=7.4Hz,2H),2.24(t,J=7.4Hz,2H),2.20(s,6H),1.76-1.68(m,2H),1.52-1.43(m,2H),1.38-1.30(m,2H)ppm。

[0198] 步骤2.N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-6-(二甲基氨基)-N-甲基己酰胺盐酸盐

[0199] 在室温下在氮气下将盐酸(24μL,0.096mmol,4N于二噁烷中的溶液)加入到N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-6-(二甲基氨基)-N-甲基己酰胺(39mg,0.088mmol)于无水二氯甲烷(2mL)中的溶液中,然后将混合物在室温下搅拌2小时。将所得悬浮液用乙醚(20mL)湿磨。固体通过在减压下过滤来收集,得到呈灰白色固体状的N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-6-(二甲基氨基)-N-甲基己酰胺盐酸盐(36mg,86%):^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),8.15(d,J=2.5Hz,1H),8.06(d,J=2.5Hz,1H),3.45(s,3H),3.04-2.97(m,2H),2.73(s,6H),2.64(t,J=7.2Hz,2H),1.71(m,4H),1.38-1.28(m,2H)ppm;ESIMS m/z 443$[M+H]^+$。

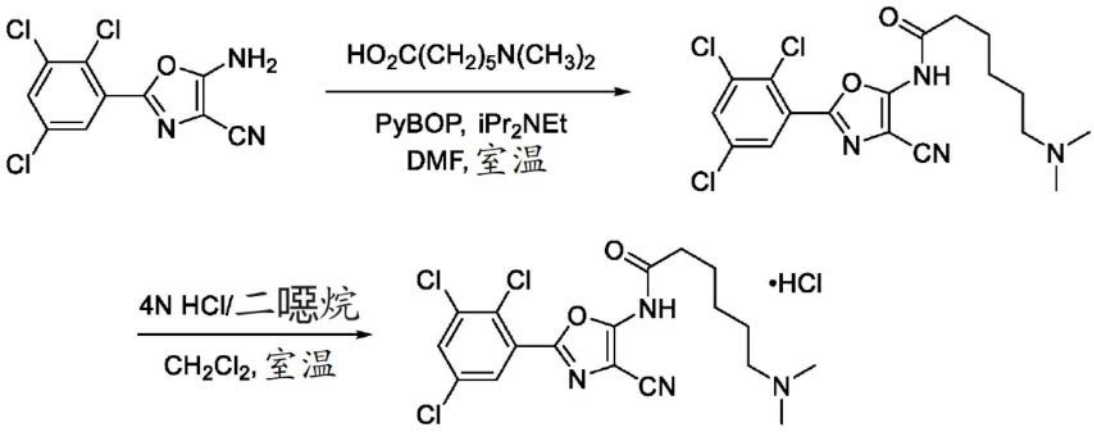
[0200] 以下化合物根据与上文针对化合物61所述的方法和程序类似的方法和程序来制备

[0201]

化合物编号	名称	NMR	质谱
62	N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-5-(二甲基氨基)-N-甲基戊酰胺盐酸盐	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12.59 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.82-2.78 (m, 6H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 429 [M + H]$^+$

[0202] 制备N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-6-(二甲基氨基)己酰胺盐酸盐(化合物63)

[0203]



[0204] 步骤1.N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-6-(二甲基氨基)己酰胺

[0205] 在室温下在氮气下将PyBOP(135mg,0.26mmol)加入到6-(二甲基氨基)己酸(41mg,0.26mmol)于无水DMF(1.8mL)中的溶液中,然后加入5-氨基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(50mg,0.17mmol)和二异丙基乙胺(75μL,0.43mmol)并将所得混合物在室温下搅拌18小时。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(2×30mL)和饱和氯化钠水溶液(3×20mL)洗涤并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用(2:18:80浓氢氧化铵/甲醇/二氯甲烷)/二氯甲烷(梯度从0:100至100:0)洗脱来纯化,得到呈黄色固体状的N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-6-(二甲基氨基)己酰胺(59mg,79%):^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.87(d,J=2.5Hz,1H),7.55(d,J=2.4Hz,1H),2.83(t,J=6.5Hz,2H),2.64(s,6H),2.58-2.54(m,2H),1.82-1.71(m,4H),1.62-1.55(m,2H)ppm。

[0206] 步骤2.N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-6-(二甲基氨基)己酰胺盐酸盐

[0207] 在室温下在氮气下将盐酸(34μL,0.14mmol,4N于二噁烷中的溶液)加入到N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-6-(二甲基氨基)己酰胺(59mg,0.14mmol)于无水二氯甲烷(2mL)中的溶液中,然后将所得悬浮液用乙醚(10mL)湿磨。固体通过在减压下过滤来收集,得到呈灰白色固体状的N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-6-(二甲基氨基)

已酰胺盐酸盐(49mg,83%):^{1}H NMR(500MHz,MeOD-d_4)δ7.92(d,J=2.5Hz,1H),7.86(d,J=2.5Hz,1H),3.19-3.11(m,2H),2.89(s,6H),2.56(t,J=7.1Hz,2H),1.83-1.72(m,4H),1.53-1.43(m,2H)ppm;ESIMS m/z 429[M+H]$^+$。

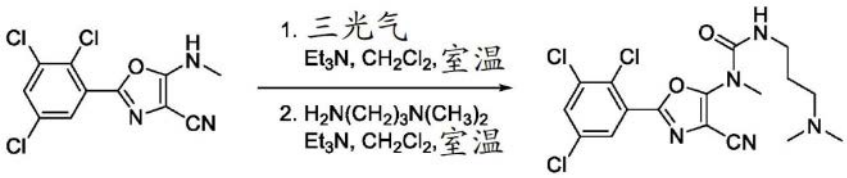
[0208] 以下化合物根据与上文针对化合物63所述的方法和程序类似的方法和程序来制备

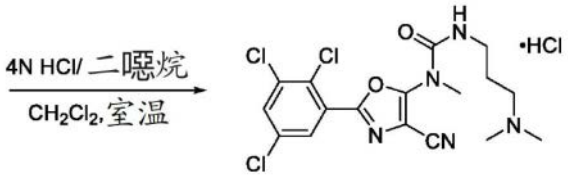
[0209]

化合物编号	名称	NMR	质谱
64	N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-5-(二甲基氨基)戊酰胺盐酸盐	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11.56 (br s, 1H), 11.37 (br s, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.72 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.05-1.93 (m, 4H) ppm	ESI MS *m/z* 415 $[M + H]^+$
65	N-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-4-(二甲基氨基)丁酰胺盐酸盐	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.30 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 399 $[M - H]^-$

[0210] 制备1-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-3-(3-(二甲基氨基)丙基)-1-甲基脲盐酸盐(化合物66)

[0211]





[0212] 步骤1. 1-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-3-(3-(二甲基氨基)丙基)-1-甲基脲

[0213] 在室温下在氮气下将三光气(983mg,0.33mmol)于无水二氯甲烷(0.6mL)中的溶液逐滴加入到5-(甲基氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(100mg,0.33mmol)于无水二氯甲烷(0.6mL)中的溶液中,然后将所得悬浮液在室温下搅拌5分钟。逐滴加入三乙胺(0.10mL,0.73mmol)于无水二氯甲烷(0.3mL)中的溶液,并将所得溶液在室温下搅拌1.5小

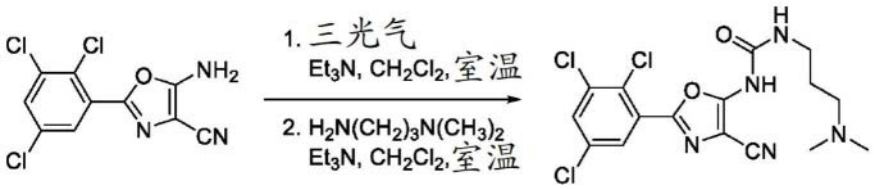
时。在减压下去除溶剂并在室温下在氮气下使残余物溶于无水二氯甲烷(4.0mL)中。加入3-二甲基氨基丙基胺(83μL,0.66mmol),然后加入三乙胺(91μL,0.66mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释并用二氯甲烷(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(2×20mL)洗涤并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用(2:18:80浓氢氧化铵/甲醇/二氯甲烷)/二氯甲烷(梯度从25:75至75:25)洗脱来纯化,然后通过硅胶柱色谱法,用(2:18:80浓氢氧化铵/甲醇/二氯甲烷)/二氯甲烷(梯度从0:100至20:80)洗脱进行第二次纯化,得到呈黄色固体状的1-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-3-(3-(二甲基氨基)丙基)-1-甲基脲(26mg,18%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 8.11-8.08(m,2H),7.76(s,1H),4.09-3.98(m,2H),3.43(s,3H),2.27(t,J=3.6Hz,2H),2.12(s,6H),1.77-1.66(m,2H)ppm。

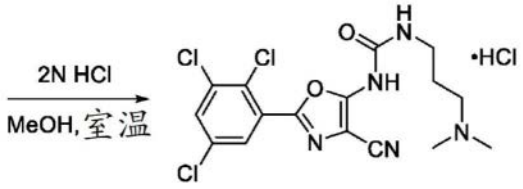
[0214] 步骤2. 1-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-3-(3-(二甲基氨基)丙基)-1-甲基脲盐酸盐

[0215] 在室温下在氮气下将盐酸(16μL,0.066mmol,4N于二噁烷中的溶液)加入到1-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-3-(3-(二甲基氨基)丙基)-1-甲基脲(26mg,0.060mmol)于无水二氯甲烷(2mL)中的溶液中,然后将所得悬浮液用乙醚(20mL)湿磨。固体通过在减压下过滤来收集,得到呈灰白色固体状的1-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-3-(3-(二甲基氨基)丙基)-1-甲基脲盐酸盐(25mg,83%):^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 10.63(br s,1H),10.21(br s,2H),8.27-8.16(m,2H),4.15(t,J=7.1Hz,2H),3.63(s,3H),3.21-3.09(m,2H),2.76(s,6H),2.06-1.95(m,2H)ppm;ESIMS m/z 430[M+H]$^+$。

[0216] 制备1-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-3-(3-(二甲基氨基)丙基)脲盐酸盐(化合物67)

[0217]





[0218] 步骤1. 1-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-3-(3-(二甲基氨基)丙基)脲

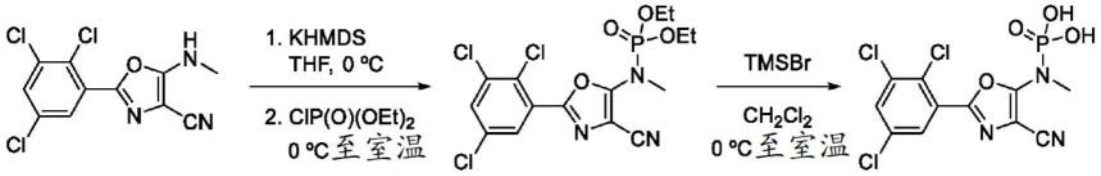
[0219] 在室温下在氮气下将三光气(103mg,0.35mmol)于无水二氯甲烷(0.9mL)中的溶液逐滴加入到5-氨基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(100mg,0.35mmol)于无水二氯甲烷(0.9mL)中的溶液中,然后将所得悬浮液在室温下搅拌5分钟。逐滴加入三乙胺(0.11mL,0.76mmol)于无水二氯甲烷(0.5mL)中的溶液,并将所得溶液在室温下搅拌3小时。在减压下去除溶剂并在室温下在氮气下使残余物溶于无水二氯甲烷(4.0mL)中。加入3-二甲基氨基丙基胺(65μL,0.52mmol),然后加入三乙胺(95μL,0.69mmol),并将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物用水(20mL)稀释并用二氯甲烷(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和

氯化钠水溶液(2×20mL)洗涤并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用(2:18:80浓氢氧化铵/甲醇/二氯甲烷)/二氯甲烷(梯度从0:100至50:50)洗脱来纯化,然后通过硅胶柱色谱法,用(2:18:80浓氢氧化铵/甲醇/二氯甲烷)/二氯甲烷(梯度从0:100至50:50)洗脱进行第二次纯化,得到呈黄色固体状的1-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-3-(3-(二甲基氨基)丙基)脲(33mg,23%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.94(br s,2H),8.09(d,J=2.5Hz,1H),8.00(d,J=2.5Hz,1H),3.97-3.85(m,2H),2.31-2.22(m,2H),2.18(s,6H),1.82-1.71(m,2H)ppm。

[0220] 步骤2. 1-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-3-(3-(二甲基氨基)丙基)脲盐酸盐

[0221] 在室温下在氮气下将2N盐酸(45μL,0.090mmol)加入到1-(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)-3-(3-(二甲基氨基)丙基)脲(33mg,0.080mmol)于甲醇(2mL)中的溶液中,然后在减压下去除溶剂。使残余物再溶于无水乙腈(2mL)中并在减压下去除溶剂且冻干,得到呈淡黄色固体状的3-(二甲基氨基)丙基(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(30mg,82%):^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.83(br s,1H),8.75(br s,2H),8.09(d,J=2.5Hz,1H),7.99(d,J=2.5Hz,1H),4.03(t,J=7.1Hz,2H),3.15-3.07(m,2H),2.78-2.74(m,6H),2.00-1.90(m,2H)ppm;ESIMS m/z 416[M+H]$^+$。

[0222] 制备(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)(甲基)氨基磷酸(化合物68)

[0223] 

[0224] 步骤1.(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)(甲基)氨基磷酸二乙酯

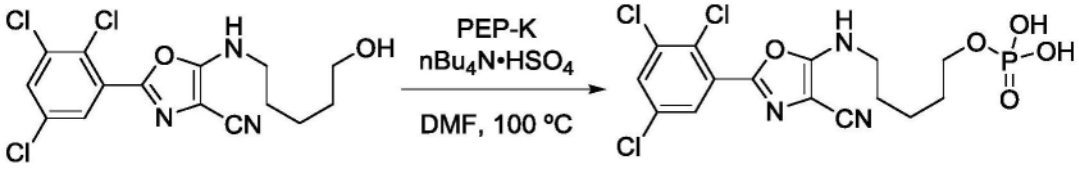
[0225] 在0℃下在氮气下将双(三甲基甲硅烷基)氨基钾(KHMDS,0.94mL,0.94mmol,1.0M于THF中的溶液,1.5当量)逐滴加入到5-(甲基氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(190mg,0.63mmol)于无水THF(5.7mL,30体积的噁唑)中的溶液中,然后将混合物搅拌10分钟。逐滴加入氯磷酸二乙酯(0.27mL,1.9mmol,3.0当量),然后使混合物缓慢升温到室温,总共搅拌2小时。将混合物倾倒到饱和氯化钠水溶液(30mL)中并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用乙酸乙酯/庚烷(梯度从0:100至50:50)洗脱来纯化,得到呈棕褐色固体状的(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)(甲基)氨基磷酸二乙酯(190mg,69%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.85(d,J=2.5Hz,1H),7.61(d,J=2.6Hz,1H),4.35-4.14(m,4H),3.41(d,J=7.9Hz,3H),1.63(br s,1H),3.40(t,J=7.02Hz,6H)ppm。

[0226] 步骤2.(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)(甲基)氨基磷酸

[0227] 在0℃下在氮气下将溴三甲基硅烷(0.55mL,4.3mmol,10.0当量)逐滴加入到二乙基(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)(甲基)氨基磷酸酯(190mg,0.43mmol)于无水二氯甲烷(1.9mL,10体积的氨基磷酸酯)中的溶液中,然后使混合物缓慢升温到室温,总共搅拌17小时。在减压下去除溶剂并使残余物溶于THF(5mL)中,用水(1mL)处理并将两相混合物在室温下搅拌30分钟。在减压下去除溶剂并将残余物通过反相柱色谱法,用乙腈/水(梯度从0:100至100:0)洗脱来纯化,产生呈灰白色固体状的(4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁

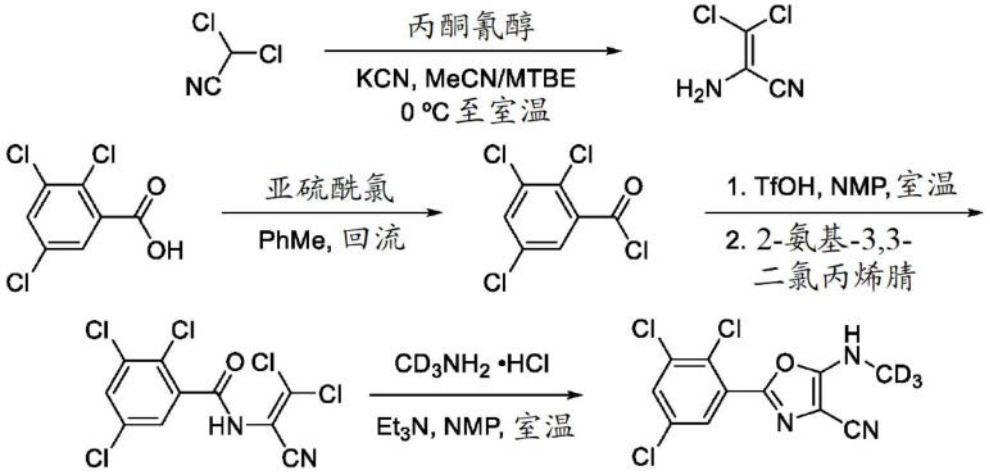
唑-5-基)(甲基)氨基磷酸(71mg,43%):^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.95(d,J=2.5Hz,1H),7.91(d,J=2.2Hz,1H),7.28(br s,1H),6.98(br s,2H),2.98(d,J=4.9Hz,3H)ppm。

[0228] 制备磷酸二氢5-((4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)氨基)戊酯(化合物51)

[0229] 

[0230] 在室温下在氮气下将无水DMF(4.1mL,21体积的噁唑)装入含有5-((5-羟基戊基)-氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(200mg,0.54mmol)、四丁基硫酸氢铵(109mg,0.32mmol,0.60当量)和磷酸烯醇丙酮酸单钾盐(PEP-K,646mg,3.2mmol,6.0当量)的烧瓶中,然后将混合物加热到100℃以搅拌6小时。使混合物冷却到室温并直接通过反相柱色谱法,用乙腈/水(梯度从5:95至100:0)洗脱来纯化,产生呈灰白色固体状的5-((4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)氨基)戊基二氢磷酸酯(154mg,63%):^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.74(t,J=5.8Hz,1H),7.97(d,J=2.3Hz,1H),7.84(d,J=2.8Hz,1H),3.80(q,J=6.8Hz,2H),3.35(q,J=6.2Hz,2H),1.65-1.57(m,4H),1.44-1.38(m,2H)ppm;ESIMS m/z 454[M+H]$^+$。

[0231] 制备5-((甲基-d3)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(化合物44)

[0232] 

[0233] 步骤1. 2-氨基-3,3-二氯丙烯腈

[0234] 在0℃下在氮气下将二氯乙腈(14.6g,181.9mmol)加入到2L烧瓶中无水甲基叔丁基醚(180mL)与无水乙腈(720mL)的混合物中,烧瓶用铝箔包裹以避光。加入丙酮氰醇(18.3mL,200.1mmol),然后加入氰化钾(236mg,3.64mmol)并使所得混合物缓慢升温到室温,总共搅拌18小时。在减压下去除溶剂并且在烧瓶中残余物在甲基叔丁基醚(150mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(150mL)之间分配,将烧瓶盖上以避光,并将两相混合物在室温下避光搅拌2小时。收集有机相并用饱和碳酸氢钠水溶液(3×100mL)洗涤。然后将含水洗涤物用甲基叔丁基醚(2×100mL)反萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,用无水硫酸钠和活性炭(6g)处理并将所得混合物在室温下避光搅拌30分钟。混合物在减压下通过硅藻土过滤并且在减压下去除滤液溶剂。干燥的残余物再次在烧瓶中在甲基叔丁基醚(100mL)与饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)之间分配,将烧瓶盖上以避光,并将两相混合物在

室温下避光搅拌2.5小时。收集有机相并用饱和碳酸氢钠水溶液(4×75mL)洗涤。然后将含水洗涤物用甲基叔丁基醚(3×75mL)反萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,用无水硫酸钠和活性炭(6g)处理并将所得混合物在室温下避光搅拌20分钟。混合物在减压下通过硅藻土过滤并且在减压下避光去除滤液溶剂,得到呈淡黄色固体状的2-氨基-3,3-二氯丙烯腈(15.3g,69%):^{1}H NMR(500MHz,CDCl3)δ3.66(br s,2H)ppm。

[0235] 步骤2. 2,3,5-三氯苯甲酰氯

[0236] 在室温下在氮气下将亚硫酰氯(5.27g,44.3mmol)逐份加入到2,3,5-三氯苯甲酸(2.00g,8.87mmol)于无水甲苯(48mL)中的溶液中,然后将混合物加热到回流以搅拌4.5小时。使混合物冷却到室温并在减压下去除溶剂。将残余物用甲苯(5mL)反复处理三次,然后在减压下去除溶剂,产生呈橙色蜡状固体状的2,3,5-三氯苯甲酰氯(2.16g,定量):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.86(d,J=2.4H,1H),7.69(d,J=2.4Hz,1H)ppm。

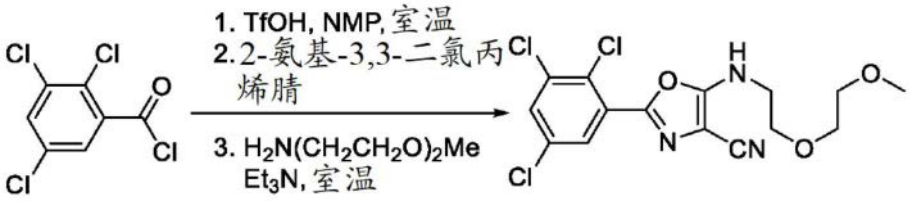
[0237] 步骤3. 2,3,5-三氯-N-(2,2-二氯-1-氰基乙烯基)苯甲酰胺

[0238] 在0℃下在氮气下经由加料漏斗将三氟甲烷磺酸(0.88M于N-甲基吡咯烷酮中的溶液,52.9mL,46.6mmol)缓慢加入到烧瓶中2,3,5-三氯苯甲酰氯(10.78g,44.4mmol)于无水N-甲基吡咯烷酮(24mL)中的溶液中,烧瓶用铝箔包裹以避光。逐份加入2-氨基-3,3-二氯丙烯腈(6.68g,48.8mmol)并使所得混合物缓慢升温到室温,总共搅拌18小时。将混合物用水(300mL)稀释并通过在减压下过滤来收集所得固体,用水(100mL)洗涤。在烧瓶中使固体溶于乙酸乙酯(1.5L)中,烧瓶用铝箔包裹以避光,经无水硫酸钠干燥并过滤。在减压下去除溶剂,得到呈黄色固体状的2,3,5-三氯-N-(2,2-二氯-1-氰基乙烯基)苯甲酰胺(14.2g,93%)(14.2g,93%):^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.15(s,1H),8.06(d,J=2.4Hz,1H),7.78(d,J=2.4Hz,1H)ppm。

[0239] 步骤4. 5-((甲基-d_3)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈

[0240] 在室温下在氮气下将甲烷-d_3-胺盐酸盐(0.107g,1.52mmol)逐份加入到烧瓶中2,3,5-三氯-N-(2,2-二氯-1-氰基乙烯基)苯甲酰胺(350mg,1.02mmol)于无水N-甲基吡咯烷酮(1.10mL)中的溶液中,烧瓶用铝箔包裹以避光,并将所得混合物在室温下搅拌18小时。加入另外的甲烷-d_3-胺盐酸盐(20.0mg,0.284mmol)并将混合物在室温下再搅拌4小时。将混合物用水(100mL)稀释并通过在减压下过滤来收集所得固体,用水(50mL)洗涤。固体通过硅胶柱色谱法,用乙酸乙酯/庚烷(梯度从0:100至30:70)洗脱进一步纯化,得到呈白色固体状的5-((甲基-d_3)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(110mg,34%):^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.55(s,1H),7.99(d,J=2.5Hz,1H),7.86(d,J=2.5Hz,1H)ppm;ESIMS m/z 304 $[M+H]^+$。

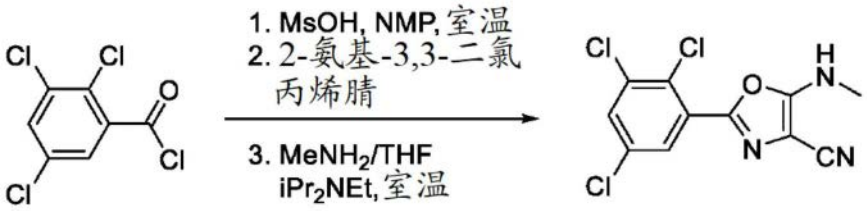
[0241] 制备5-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(化合物32)

[0242] 

[0243] 在室温下在氮气下将三氟甲烷磺酸(78μL,0.887mmol)加入到烧瓶中2,3,5-三氯

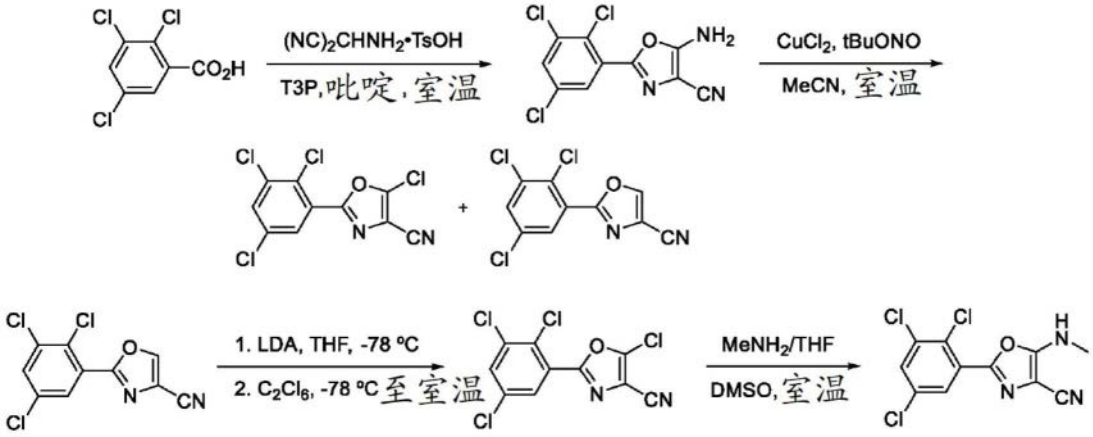
苯甲酰氯(216mg,0.887mmol)于无水N-甲基吡咯烷酮(1.0mL)中的溶液中,烧瓶用铝箔包裹以避光。逐份加入2-氨基-3,3-二氯丙烯腈(133mg,0.976mmol)并使所得混合物缓慢升温到室温,总共搅拌18小时。加入三乙胺(0.61mL,4.43mmol),然后加入2-(2-甲氧基乙氧基)乙-1-胺(0.17mL,1.33mmol),并将所得混合物在室温下搅拌18小时。将混合物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(3×20mL)洗涤并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用甲醇/二氯甲烷(梯度从0:100至10:90)洗脱来纯化,得到呈白色固体状的5-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(化合物32,99mg,28%):^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.76(t,J=5.8Hz,1H),7.99(d,J=2.5Hz,1H),7.87(d,$_J$=2.5Hz,1H),3.62-3.58(m,2H),3.57-3.54(m,2H),3.53-3.49(m,2H),3.44-3.41(m,2H)3.20(s,3H)ppm;ESIMS m/z 390[M+H]$^+$。

[0244] 制备5-(甲基氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(化合物1)-合成路线1

[0245] 

[0246] 在室温下在氮气下将甲烷磺酸(1.44mL,22.2mmol mmol)逐滴加入到烧瓶中2,3,5-三氯苯甲酰氯(5.43g,22.2mmol)于无水N-甲基吡咯烷酮(24mL)中的溶液中,烧瓶用铝箔包裹以避光。逐份加入2-氨基-3,3-二氯丙烯腈(3.34g,24.4mmol)并使所得混合物缓慢升温到室温,总共搅拌18小时。将混合物冷却到0℃,然后加入二异丙基乙胺(19.3mL,111mmol),然后加入甲胺(22.2mL,44.4mmol,2.0M于THF中的溶液),并使所得混合物缓慢升温到室温,总共搅拌18小时。将混合物用水(500mL)稀释并通过在减压下过滤来收集固体。将固体用甲醇(50mL)湿磨30分钟,然后通过在减压下过滤来收集固体,得到呈灰白色固体状的5-(甲基氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(5.27g,78%):^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.57(q,J=4.8Hz,1H),7.99(d,J=2.5Hz,1H),7.87(d,J=2.4Hz,1H),3.00(d,J=4.8Hz,3H)ppm;ESIMS m/z 302[M+H]$^+$。

[0247] 制备5-(甲基氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(化合物1)-合成路线2

[0248] 

[0249] 下文描述的合成路线描述于Rai,G.等人,J.Med.Chem.,2014,57,4035-4048。

[0250] 步骤1. 5-氨基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈

[0251] 在室温下在氮气下将1-丙烷膦酸酐溶液(T3P,54mL,50%于乙酸乙酯中的溶液,

93.1mmol,2.1当量)逐滴加入到2,3,5-三氯苯甲酸(10.0g,44.3mmol)和氨基丙二腈对甲苯磺酸酯(11.8g,46.6mmol,1.05当量)于无水吡啶(200mL,20体积的酸)的混合物中,然后将所得混合物在室温下搅拌22小时。将混合物倾倒到水(1.2L)中,搅拌20分钟并通过在减压下过滤来收集固体,用水(2×30mL)洗涤,并在高真空下在50℃下干燥过夜,产生呈淡粉色固体状的5-氨基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(11.04g,86%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.78(d,J=2.5Hz,1H),7.56(d,J=2.3Hz,1H),5.22(br s,2H)ppm;ESIMS m/z 288$[M+H]^+$。

[0252] 步骤2.由5-氨基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈制备5-氯-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈

[0253] 在室温下在氮气下将亚硝酸叔丁酯(1.7mL,13.9mmol,2.0当量)缓慢逐滴加入到氯化酮(II)(1.86g,13.9mmol,2.0当量)和5-氨基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(2.0g,6.9mmol)于无水乙腈(40mL,20体积的噁唑)中的悬浮液中,然后将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物用1N盐酸溶液(100mL)稀释并用乙酸乙酯(80mL)萃取。将有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(60mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用乙酸乙酯/庚烷(梯度从0:100至10:90)洗脱来纯化,得到呈灰白色固体状的5-氯-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(548mg,26%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.86(d,J=2.4Hz,1H),7.68(d,J=2.4Hz,1H)ppm;ESIMS m/z 307$[M+H]^+$。继续洗脱,分离出呈淡黄色固体状的副产物2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(215mg,11%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.33(s,1H),7.91(d,J=2.1Hz,1H),7.67(d,J=2.4Hz,1H)ppm;ESIMS m/z 274$[M+H]^+$。

[0254] 步骤2a.由2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈制备5-氯-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈

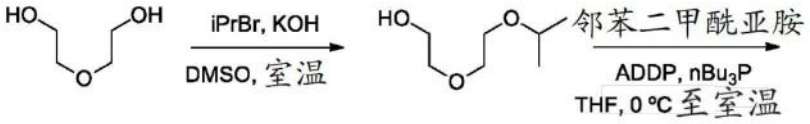
[0255] 在-78℃下在氮气下将正丁基锂(1.24mL,2.5M于己烷中的溶液,3.11mmol,1.05当量)逐滴加入到2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(810mg,2.96mmol)于无水THF(20mL,25体积的噁唑)中的溶液中,然后将混合物在-78℃下搅拌15分钟。一次性加入固体六氯乙烷(757mg,3.20mmol,1.1当量),然后使混合物缓慢升温到室温,总共搅拌1小时。将混合物用饱和氯化铵水溶液(10mL)稀释并用乙酸乙酯(2×80mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用乙酸乙酯/庚烷(梯度从0:100至15:85)洗脱来纯化,得到呈淡黄色固体状的5-氯-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(230mg,25%)。

[0256] 步骤3. 5-(甲基氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈

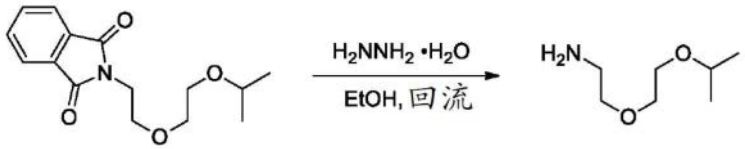
[0257] 在室温下在氮气下将甲胺(8.9mL,2.0M于THF中的溶液,17.8mmol,10.0当量)加入到5-氯-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(548mg,1.80mmol)于无水DMSO(16mL,30体积的噁唑)中的溶液中,然后将所得混合物在室温下搅拌4小时。将混合物倾倒到饱和氯化钠水溶液(100mL)中并用乙酸乙酯(2×70mL)萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用乙酸乙酯/庚烷(梯度从0:100至40:60)洗脱来纯化,得到呈灰白色固体状的5-(甲基氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈(化合物1,340mg,63%):^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.57(q,J=4.8Hz,1H),7.99(d,J=2.5Hz,1H),7.87(d,J=2.4Hz,1H),3.00(d,J=4.8Hz,3H)ppm;ESIMS m/z 302$[M+H]^+$。

[0258] 制备中间体胺

[0259] 制备2-(2-异丙氧基乙氧基)乙-1-胺



[0260]



[0261] 步骤1. 2-(2-异丙氧基乙氧基)乙-1-醇

[0262] 在室温下在氮气下将二乙二醇(8.63g,81.30mmol)与无水DMSO(110mL)一起装入并将溶液搅拌20分钟。依次加入氢氧化钾(5.02g,89.43mmol)和2-溴丙烷(3.81mL,40.62mmol),然后将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物用水(500mL)稀释,用2N HCl(5mL)处理并用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下去除溶剂,得到呈浅黄色油状的2-(2-异丙氧基乙氧基)乙醇(339mg,6%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.74-3.57(m,9H),1.18(d,J=6.1Hz,6H)ppm。

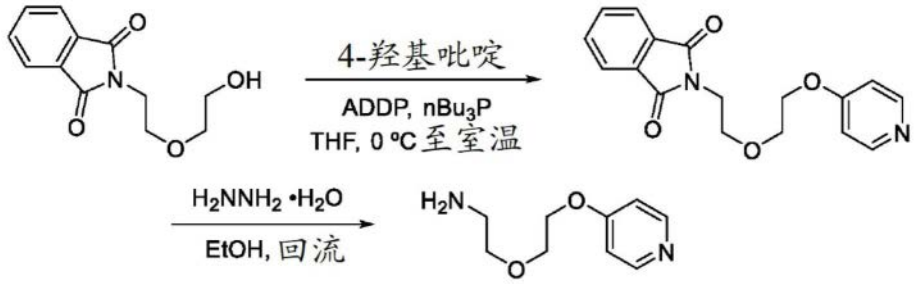
[0263] 步骤2. 2-(2-(2-异丙氧基乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0264] 在0℃(冰/水浴)下在氮气下将1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(638mg,2.52mmol)和邻苯二甲酰亚胺(370mg,2.74mmol)依次加入到2-(2-异丙氧基乙氧基)乙醇(339mg,2.29mmol)于无水THF(20.8mL)中的溶液中,然后逐滴加入三正丁基膦(0.68mL,2.74mmol)。使所得溶液缓慢升温到室温,总共搅拌18小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(60mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用乙酸乙酯/二氯甲烷(梯度从0:100至50:50)洗脱来纯化,得到呈灰白色固体状的2-(2-(2-异丙氧基乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(471mg,74%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.86-7.83(m,2H),7.72-7.70(m,2H),3.92-3.89(m,2H),3.77-3.73(m,2H),3.64-3.59(m,3H),3.55-3.51(m,2H),1.09(d,J=6.1Hz,6H)ppm。

[0265] 步骤3. 2-(2-异丙氧基乙氧基)乙-1-胺

[0266] 在室温下在氮气下将一水合肼(0.11mL,3.40mmol)加入到2-(2-(2-异丙氧基乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(471mg,1.70mmol)于乙醇(15.5mL)中的溶液,然后将混合物加热到回流以搅拌2小时。使混合物冷却到室温并在减压下过滤以去除固体副产物。在减压下去除滤液溶剂,得到呈无色油状的2-(2-异丙氧基乙氧基)乙胺(256mg,>99%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.61-3.56(m,5H),3.51(t,J=5.1Hz,2H),2.86(t,J=5.2Hz,2H),1.17(d,J=6.1Hz,6H)ppm。

[0267] 制备2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙氧基)乙-1-胺

[0268] 

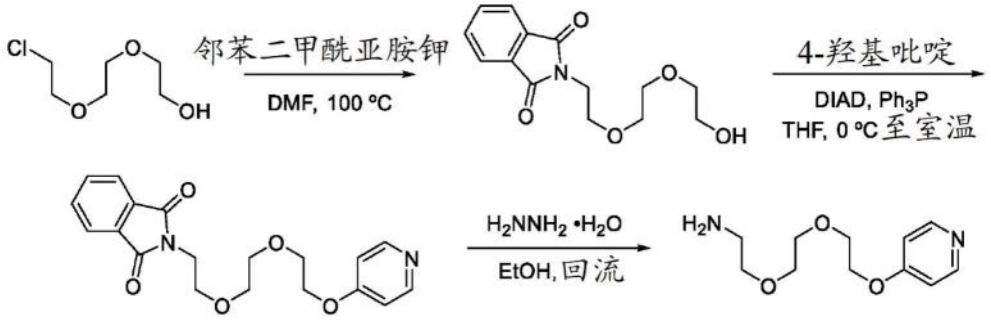
[0269] 步骤1. 2-(2-(3-(吡啶-4-基)丙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0270] 在0℃(冰/水浴)下在氮气下将4-羟基吡啶(1.94g,20.41mmol)和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(6.44g,25.51mmol)依次加入到2-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(4.00g,17.00mmol)于无水THF(94.4mL)中的溶液,然后逐滴加入三正丁基膦(6.37mL,25.51mmol)。使混合物缓慢升温到室温,总共搅拌18小时。将混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(60mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂。使残余物溶于二氯甲烷中并冷却到0℃,持续20分钟,然后通过在减压下过滤来去除固体。在减压下去除滤液溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱法,用甲醇/乙酸乙酯(梯度从0:100至40:60)洗脱来纯化,得到呈灰白色固体状的2-(2-(3-(吡啶-4-基)丙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.48g,28%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.36-8.34(m,2H),7.83-7.80(m,2H),7.72-7.69(m,2H),6.73-6.71(m,2H),4.12-4.09(m,2H),3.94-3.90(m,2H),3.87-3.80(m,4H)ppm。

[0271] 步骤2. 2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙氧基)乙-1-胺

[0272] 在室温下在氮气下将一水合肼(0.30mL,9.50mmol)加入到2-(2-(3-(吡啶-4-基)丙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.48g,4.75mmol)于乙醇(43mL)中的溶液中,然后将混合物加热到回流以搅拌1小时。使混合物冷却到室温并在减压下过滤以去除固体副产物。在减压下去除滤液溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱法,用甲醇/二氯甲烷(梯度从0:100至4:96)洗脱来纯化,得到呈无色油状的2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙氧基)乙-1-胺(189mg,22%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.44-8.42(m,2H),6.84-6.82(m,2H),4.20-4.16(m,2H),3.86-3.83(m,2H),3.58(t,J=5.1Hz,2H),2.90(t,J=5.1Hz,2H)ppm。

[0273] 制备2-(2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺

[0274] 

[0275] 步骤1. 2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0276] 在室温下在氮气下将邻苯二甲酰亚胺钾(2.42g,13.05mmol)加入到2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)乙-1-醇(1.72mL,11.86mmol)于无水DMF(14.5mL)中的溶液中,然后将混合物加热到100℃以搅拌18小时。使混合物冷却到室温并通过在减压下过滤来去除固体。在减压下去除滤液溶剂并将残余物用水(60mL)稀释并用二氯甲烷(2×40mL)萃取。将合并的有机

萃取物用饱和氯化钠水溶液(60mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂,得到呈浅黄色油状的2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.66g,80%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.88-7.80(m,2H),7.79-7.68(m,2H),3.93-3.90(m,2H),3.78-3.74(m,2H),3.69-3.59(m,6H),3.55-3.50(m,2H)ppm。

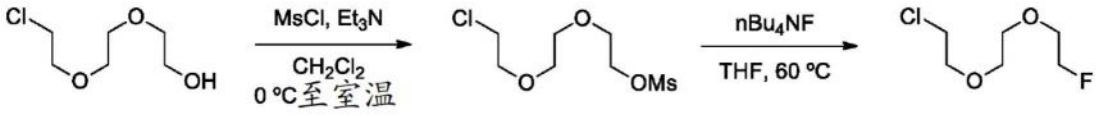
[0277] 步骤2. 2-(2-(2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0278] 在0℃(冰/水浴)下在氮气下将三苯基膦(2.33g,8.92mmol)加入到2-(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(1.66g,5.94mmol)、4-羟基吡啶(0.85g,8.92mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(1.75mL,8.92mmol)于无水THF(30mL)中的溶液中,然后使混合物缓慢升温到室温,总共搅拌18小时。将混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用甲醇/乙酸乙酯(梯度从0:100至40:60)洗脱来纯化,得到呈灰白色固体状的2-(2-(2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(664mg,31%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.43-8.39(m,2H),7.84-7.78(m,2H),7.71-7.66(m,2H),6.81-6.78(m,2H),4.14-4.07(m,2H),3.92-3.86(m,2H),3.85-3.79(m,2H),3.77-3.70(m,2H),3.67(s,4H)ppm。

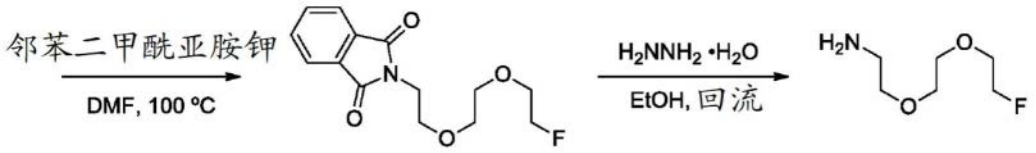
[0279] 步骤3. 2-(2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺

[0280] 在室温下在氮气下将一水合肼(0.12mL,3.72mmol)加入到2-(2-(2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(664mg,1.86mmol)于乙醇(20mL)中的溶液中,然后将混合物加热到回流以搅拌1.5小时。使混合物冷却到室温并在减压下过滤以去除固体副产物。在减压下去除滤液溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱法,用甲醇/二氯甲烷(梯度从0:100至100:0)洗脱来纯化,得到呈无色油状的2-(2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺(174mg,41%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.34-8.32(m,2H),7.01-6.99(m,2H),4.25-4.22(m,2H),3.88-3.85(m,2H),3.72-3.69(m,2H),3.65-3.61(m,2H),3.51(t,J=5.1Hz,2H),2.78(t,J=5.4Hz,2H)ppm。

[0281] 制备2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙-1-胺



[0282]



[0283] 步骤1.甲烷磺酸2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)乙酯

[0284] 在0℃(冰/水浴)下在氮气下将甲烷磺酰氯(1.84mL,23.72mmol)逐滴缓慢加入到2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)乙-1-醇(1.72mL,11.86mmol)和三乙胺(4.93mL,35.58mmol)于无水二氯甲烷中的溶液中,然后使混合物缓慢升温到室温,总共搅拌3.5小时。将混合物用水(100mL)稀释并收集有机层,用饱和氯化钠水溶液(2×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂,得到呈无色油状的甲烷磺酸2-(2-(2-氯乙氧基)乙氧基)乙酯(2.92g,>99%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ4.40-4.37(m,2H),3.80-3.73(m,4H),3.68(s,4H),

3.65-3.61(m,2H),3.08(s,3H)ppm。

[0285] 步骤2. 1-氯-2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙烷

[0286] 在室温下在氮气下将四丁基氟化铵(23.72mL,23.72mmol,1.0M于THF中的溶液)加入到2(2.92g,11.86mmol)于无水THF(1.0mL)中的溶液中,然后将混合物加热到60℃以搅拌18小时。使混合物冷却到室温并在减压下去除溶剂。使残余物溶于二氯甲烷(25mL)中,用水(2×100mL)和饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂,得到呈琥珀酸油状的1-氯-2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙烷(1.44g,72%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ4.66-4.47(m,2H),3.88-3.79(m,2H),3.77-3.74(m,2H),3.72-3.70(m,4H),3.67-3.62(m,2H)ppm。

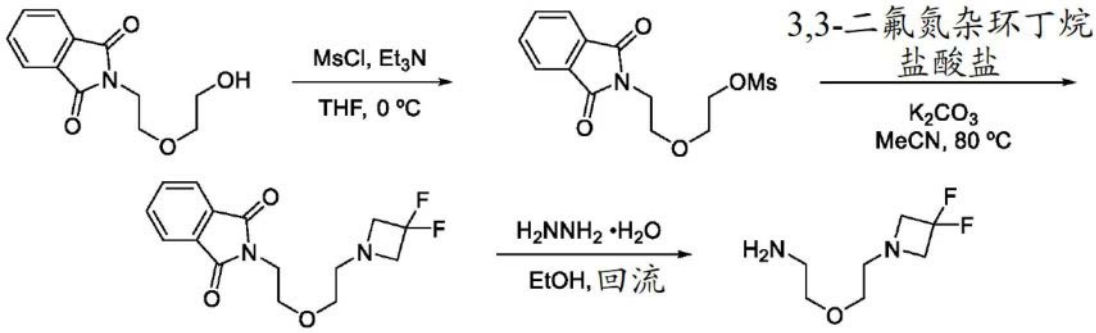
[0287] 步骤3. 2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0288] 在室温下在氮气下将邻苯二甲酰亚胺钾(1.71g,9.26mmol)加入到1-氯-2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙烷(1.44g,8.41mmol)于无水DMF(10.4mL)中的溶液中,然后将混合物加热到100℃以搅拌18小时。使混合物冷却到室温并通过在减压下过滤来去除固体。在减压下去除滤液溶剂并将残余物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(60mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂,得到呈琥珀酸油状的2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(441mg,19%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.87-7.82(m,2H),7.75-7.67(m,2H),4.58-4.39(m,2H),3.93-3.86(m,2H),3.77-3.72(m,2H),3.70-3.62(m,6H)ppm。

[0289] 步骤4. 2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙-1-胺

[0290] 在室温下在氮气下将一水合肼(0.10mL,3.14mmol)加入到2-(2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(441mg,1.57mmol)于乙醇(14mL)中的溶液中,然后将混合物加热到回流以搅拌1小时。使混合物冷却到室温并在减压下过滤以去除固体副产物。在减压下去除滤液溶剂,得到呈无色油状的2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙-1-胺(146mg,62%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ(300MHz,$CDCl_3$)δ4.67-4.48(m,2H),3.72-3.63(m,6H),3.52(t,J=5.1Hz,2H),2.88(t,J=5.2Hz,2H)ppm。

[0291] 制备2-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)乙-1-胺

[0292] 

[0293] 步骤1.甲烷磺酸2-(2-(1,3-二氧代基异吲哚啉-2-基)乙氧基)乙酯

[0294] 在0℃(冰/水浴)下在氮气下将三乙胺(0.44mL,3.18mmol)和甲烷磺酰氯(0.17mL,2.22mmol)加入到2-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(0.50g,2.12mmol)于无水THF(20mL)中的溶液中,然后将混合物在0℃下搅拌2小时。将混合物用水(75mL)稀释,升温到室温并用乙酸乙酯(3×75mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(2×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂,得到呈灰白色固体状的甲烷磺

酸2-(2-(1,3-二氧代基异吲哚啉-2-基)乙氧基)乙酯(0.61g,91%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.88-7.82(m,2H),7.77-7.69(m,2H),4.34-4.28(m,2H),3.91(t,J=5.5Hz,2H),3.79-3.70(m,4H),3.00(s,3H)ppm。

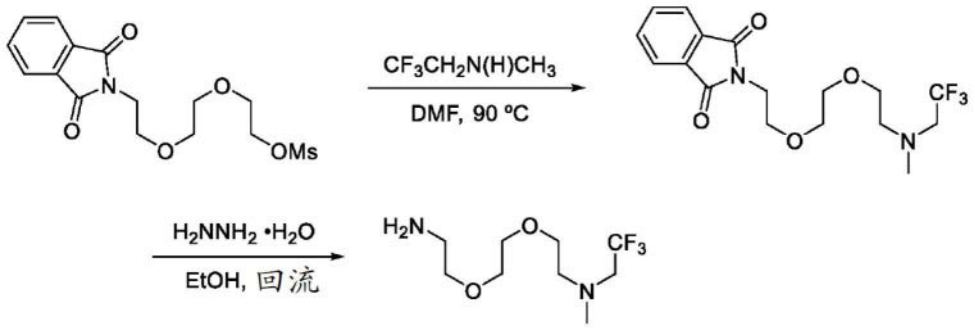
[0295] 步骤2. 2-(2-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0296] 在室温下在氮气下将3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(0.13g,1.02mmol)和碳酸钾(0.42g,3.06mmol)加入到密封反应容器中甲烷磺酸2-(2-(1,3-二氧代基异吲哚啉-2-基)乙氧基)乙酯(0.30g,0.50mmol)于无水乙腈(3.5mL)中的溶液中,然后将容器密封并将混合物加热到80℃以搅拌18小时。使混合物冷却到室温并通过在减压下过滤来去除固体。在减压下去除滤液溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱法,用乙酸乙酯/庚烷(梯度从0:100至50:50)洗脱来纯化,得到呈白色固体状的2-(2-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(194mg,73%):ESIMS m/z 311$[M+H]^+$。

[0297] 步骤3. 2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙氧基)乙-1-胺

[0298] 在室温下在氮气下将一水合肼(61μL,1.05mmol)加入到2-(2-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(194mg,0.63mmol)于乙醇(6mL)中的溶液中,然后将混合物加热到回流以搅拌5小时。使混合物冷却到室温并在减压下过滤以去除固体副产物。在减压下去除滤液溶剂,得到呈灰白色半固体状的2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙氧基)乙-1-胺(111mg,98%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.68(t,J=12.1Hz,4H),3.55-3.48(m,4H),3.26(br s,2H),2.97-2.90(m,2H),2.82-2.76(m,2H)ppm;ESIMS m/z 181$[M+H]^+$。

[0299] 制备N-(2-(2-氨基乙氧基)乙基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙-1-胺

[0300] 

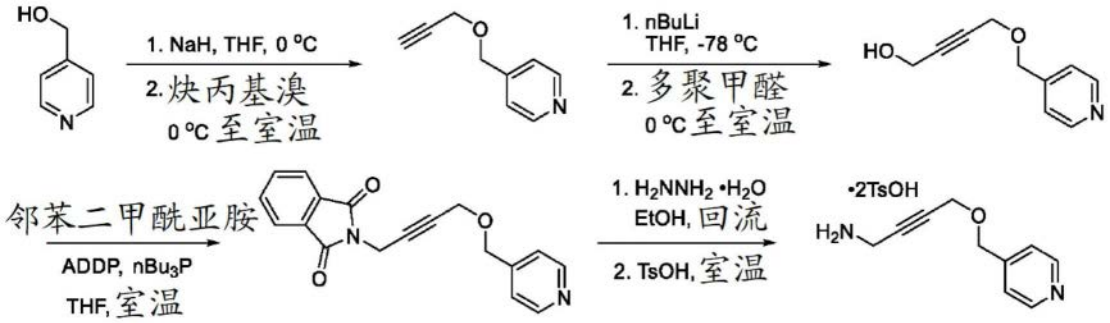
[0301] 步骤1. 2-(2-(2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0302] 在室温下在氮气下将N-甲基N-三氟乙胺(0.50g,4.42mmol)加入到密封反应容器中甲烷磺酸2-(2-(1,3-二氧代基异吲哚啉-2-基)乙氧基)乙酯(0.28g,0.88mmol)于无水DMF(5.0mL)中的溶液中,然后将容器密封并将混合物加热到80℃以搅拌96小时。使混合物冷却到室温,用水(25mL)稀释并用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。将合并的有机萃取物依次用10%氯化钾水溶液(2×30mL)和饱和氯化钠水溶液(2×30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用乙酸乙酯/庚烷(梯度从0:100至50:50)洗脱来纯化,得到呈无色油状的2-(2-(2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(174mg,59%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.88-7.81(m,2H),7.75-7.68(m,2H),3.92(t,J=5.6Hz,2H),3.68(t,J=5.6Hz,Hz,2H),3.58(t,J=5.4Hz,2H),3.04(q,J=9.6Hz,2H),2.75(t,J=5.4Hz,2H),2.42(s,3H)ppm。

[0303] 步骤2.N-(2-(2-氨基乙氧基)乙基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙-1-胺

[0304] 在室温下在氮气下将一水合肼(50μL,1.05mmol)加入到2-(2-(2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)乙氧基)乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(174mg,0.53mmol)于乙醇(5mL)中的溶液中,然后将混合物加热到回流以搅拌4小时。使混合物冷却到室温并在减压下过滤以去除固体副产物。在减压下去除滤液溶剂,得到呈灰白色半固体状的N-(2-(2-氨基乙氧基)乙基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙-1-胺(97mg,92%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ3.62-3.55(m,2H),3.47(t,J=5.2Hz,2H),3.12(q,J=9.6Hz,2H),2.86(t,J=5.3Hz,2H),2.83-2.65(m,2H),2.50(s,3H)ppm。

[0305] 制备4-(吡啶-4-基甲氧基)丁-2-炔-1-胺二甲苯磺酸盐

[0306] 

[0307] 步骤1. 4-((炔-2-丙基-1-基氧基)甲基)吡啶

[0308] 在0℃(冰/水浴)下在氮气下将氢化钠(1.47g,36.6mmol,60%于矿物油中的悬浮液)逐份加入到4-吡啶甲醇(2.00g,18.3mmol)于无水THF(200mL)中的溶液中,然后将混合物在0℃下搅拌30分钟。逐滴加入炔丙基溴(4.0mL,36.6mmol),然后使混合物缓慢升温到室温,总共搅拌23小时。将混合物用饱和氯化铵水溶液(5mL)稀释,然后用水(300mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用甲醇/二氯甲烷(梯度从0:100至10:90)洗脱来纯化,得到呈橙色油状的4-((炔-2-丙基-1-基氧基)甲基)吡啶(1.89g,72%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.58-8.56(m,2H),7.29-7.27(m,2H),4.63(s,2H),4.24(d,J=2.4Hz,2H),2.51(t,J=2.3Hz,1H)ppm。

[0309] 步骤2. 4-(吡啶-4-基甲氧基)丁-2-炔-1-醇

[0310] 在-78℃下在氮气下将正丁基锂(6.16mL,15.4mmol,2.5M于己烷中的溶液)逐滴加入到4-((炔-2-丙基-1-基氧基)甲基)吡啶(1.89g,12.8mmol)于无水THF(27.8mL)中的溶液中,然后将混合物在-78℃下搅拌1小时,然后升温到0℃(冰/水浴)。一次性加入多聚甲醛(0.91g),然后使混合物缓慢升温到室温,总共搅拌12小时。将反应用饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭,然后用水(200mL)并用乙酸乙酯(3×70mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用甲醇/二氯甲烷(梯度从0:100至10:90)洗脱来纯化,得到呈浑浊油状的4-(吡啶-4-基甲氧基)丁-2-炔-1-醇(0.99g,44%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)8.48-8.46(m,2H),7.27-7.24(m,2H),4.54(s,2H),4.18-4.16(m,4H)ppm。

[0311] 步骤3. 2-(4-(吡啶-4-基甲氧基)丁-2-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

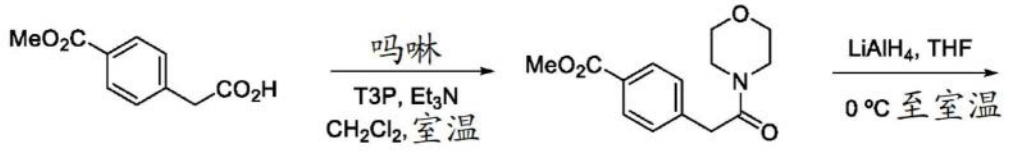
[0312] 在0℃(冰/水浴)下在氮气下将三正丁基膦(1.67mL,6.70mmol)逐滴加入到1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.55g,6.14mmol)、邻苯二甲酰亚胺(0.90g,6.14mmol)和4-(吡啶-4-基甲氧基)丁-2-炔-1-醇(0.99g,5.58mmol)于无水THF(27.9mL)中的溶液中,然后使混合物

缓慢升温到室温,总共搅拌18小时。将混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(3×70mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用乙酸乙酯/二氯甲烷(梯度从0:100至60:40)洗脱来纯化,得到呈灰白色固体状的2-(4-(吡啶-4-基甲氧基)丁-2-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(920mg,54%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.54(d,J=5.7Hz,2H),7.89-7.87(m,2H),7.76-7.73(m,2H),7.25(d,J=5.9Hz,2H),4.58(s,2H),4.51(t,J=1.8Hz,2H),4.22(t,J=1.8Hz,2H)ppm。

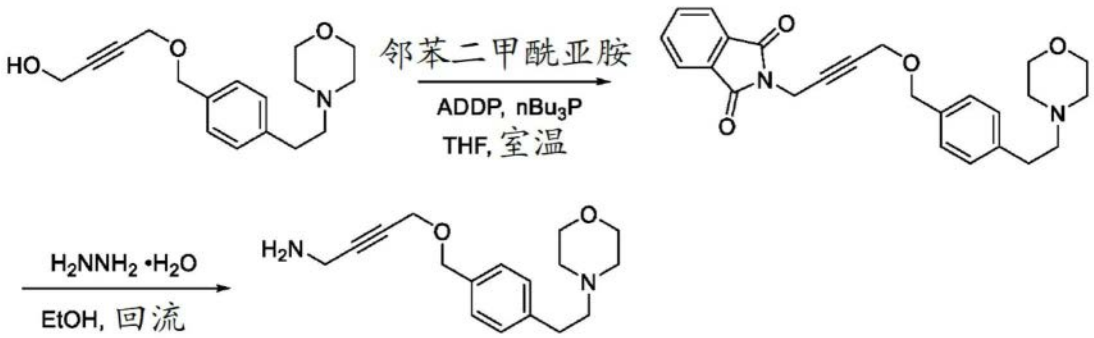
[0313] 步骤4. 4-(吡啶-4-基甲氧基)丁-2-炔-1-胺二甲苯磺酸盐

[0314] 在室温下在氮气下将一水合肼(0.09mL,2.93mmol)加入到2-(4-(吡啶-4-基甲氧基)丁-2-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(448mg,1.46mmol)于乙醇(13mL)中的溶液中,然后将混合物加热到回流以搅拌1小时。使混合物冷却到室温并在减压下过滤以去除固体副产物。将滤液用对甲苯磺酸(505mg,2.93mmol)处理并在减压下去除溶剂,得到呈灰白色固体状的4-(吡啶-4-基甲氧基)丁-2-炔-1-胺二甲苯磺酸盐(809mg,>99%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.56-8.54(m,2H),7.49-7.46(m,4H),7.33-7.31(m,2H),7.13-7.10(m,4H),4.60(s,2H),4.33(t,J=1.8Hz,2H),3.84(t,J=1.8Hz,2H),2.51-2.46(m,2H),2.28(s,6H)ppm。

[0315] 制备4-((4-(2-吗啉基乙基)苄基)氧基)丁-2-炔-1-胺



[0316]



[0317] 步骤1. 4-(2-吗啉基-2-氧代基乙基)苯甲酸甲酯

[0318] 在0℃(冰/水浴)下在氮气下将丙烷膦酸酐(26.1mL,43.8mmol,于乙酸乙酯中的50%wt.溶液)经由加料漏斗逐滴加入到吗啉(3.38mL,38.6mmol)、三乙胺(10.7mL,77.1mmol)和2-(4-(甲氧基羰基)苯基)乙酸(5.00g,25.7mmol)于无水二氯甲烷(122.3mL)中的溶液中,然后使混合物缓慢升温到室温,总共搅拌18小时。将反应用水(200mL)稀释并用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下去除溶剂,得到呈灰白色固体状的4-(2-吗啉基-2-氧代基乙基)苯甲酸甲酯(6.75g,>99%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.02-7.98(m,2H),7.33-7.31

(m,2H),3.91(s,3H),3.78(s,2H),3.65(s,4H),3.52-3.49(m,2H),3.44-3.41(m,2H)ppm。

[0319] 步骤2.(4-(2-吗啉基乙基)苯基)甲醇

[0320] 在0℃(冰/水浴)下在氮气下将4-(2-吗啉基-2-氧代基乙基)苯甲酸甲酯(3.00g,11.40mmol)于无水THF(45.6mL)中的溶液经由加料漏斗逐滴加入到氢化铝锂(17mL,34.10mmol,2.0M于THF中的溶液)于无水THF(25mL)中的溶液中,然后使混合物缓慢升温到室温,总共搅拌18小时。将反应用2N氢氧化钠溶液(0.5mL)淬灭并通过在减压下过滤来去除所得固体。将滤液用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂,得到呈灰白色固体状的(4-(2-吗啉基乙基)苯基)甲醇(2.81g,>99%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.28(d,J=7.9Hz,2H),7.16(d,J=8.0Hz,2H),4.63(s,2H),3.71(t,J=4.6Hz,4H),2.80-2.74(m,2H),2.58-2.47(m,6H)ppm。

[0321] 步骤3. 4-(4-(氯甲基)苯乙基)吗啉

[0322] 在室温下在氮气下将亚硫酰氯(0.72mL,9.80mmol)加入到(4-(2-吗啉基乙基)苯基)甲醇(1.81g,8.17mmol)于无水二氯甲烷(22.7mL)中的溶液中并将混合物搅拌40分钟。在减压下去除溶剂,得到呈浅琥珀酸油状的4-(4-(氯甲基)苯乙基)吗啉(2.25g,>99%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.25(m,4H),4.56(s,2H),4.35-4.27(m,2H),4.02-3.97(m,2H),3.51(d,J=11.8Hz,2H),3.33-3.15(m,4H),2.98-2.85(m,2H)ppm。

[0323] 步骤4. 4-((4-(2-吗啉基乙基)苄基)氧基)丁-2-炔-1-醇

[0324] 在室温下在氮气下将氢氧化钾(1.16g,20.66mmol)加入到1,4-丁炔二醇(3.20g,18.78mmol)于无水DMSO(10mL)中的溶液中并将混合物搅拌15分钟。加入4-(4-(氯甲基)苯乙基)吗啉(2.25g,9.39mmol)于无水DMSO(15.3mL)中的溶液并将所得混合物在室温下搅拌5.5小时。将混合物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(3×75mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用甲醇/二氯甲烷(梯度从0:100至10:90)洗脱来纯化,得到呈无色油状的4-((4-(2-吗啉基乙基)苄基)氧基)丁-2-炔-1-醇(1.74g,63%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.28-7.26(m,2H),7.20-7.17(m,2H),4.55(m,2H),4.32-4.31(m,2H),4.20-4.19(m,2H),3.74(t,J=4.6Hz,4H),2.83-2.78(m,2H),2.61-2.51(m,6H)ppm。

[0325] 步骤5. 2-(4-((4-(2-吗啉基乙基)苄基)氧基)丁-2-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0326] 在0℃(冰/水浴)下在氮气下将三正丁基膦(1.62mL,6.48mmol)逐滴加入到1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.50g,5.94mmol)、邻苯二甲酰亚胺(0.87g,5.94mmol)和4-((4-(2-吗啉基乙基)苄基)氧基)丁-2-炔-1-醇(1.56g,5.40mmol)于无水THF(49.1mL)中的溶液中,然后使混合物缓慢升温到室温,总共搅拌18小时。将混合物用水(150mL)稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下去除溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法,用甲醇/二氯甲烷(梯度从0:100至10:90)洗脱来纯化,得到呈白色固体状的2-(4-((4-(2-吗啉基乙基)苄基)氧基)丁-2-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.79g,>99%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.90-7.87(m,2H),7.76-7.73(m,2H),7.28-7.24(m,2H),7.17-7.15(m,2H),4.52-4.51(m,4H),4.14-4.12(m,2H),3.75-3.72(m,4H),2.81-2.75(m,2H),2.59-2.50(m,6H)ppm。

[0327] 步骤6. 4-((4-(2-吗啉基乙基)苄基)氧基)丁-2-炔-1-胺

[0328] 在室温下在氮气下将一水合肼(0.43mL,13.34mmol)加入到2-(4-((4-(2-吗啉基乙基)苄基)氧基)丁-2-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(2.79g,6.68mmol)于乙醇(13mL)中的溶液中,然后将混合物加热到回流以搅拌1小时。使混合物冷却到室温并在减压下过滤以去除固体副产物。在减压下去除滤液溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱法,用甲醇/二氯甲烷(梯度从10:90至30:70)洗脱来纯化,得到呈无色油状的4-((4-(2-吗啉基乙基)苄基)氧基)丁-2-炔-1-胺(1.01g,53%):^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.29-7.26(m,2H),7.20-7.17(m,2H),4.55(s,2H),4.16(t,J=1.8Hz,2H),3.74(t,J=4.5Hz,4H),3.48(t,J=1.8Hz,2H),2.82-2.77(m,2H),2.60-2.50(m,6H)ppm。

[0329] 以下化合物根据与上文针对化合物1所述的方法和程序(合成路线1或合成路线2)类似的方法和程序使用中间体胺作为起始物质来制备

[0330]

化合物编号	名称	NMR	质谱
39	5-((2-甲氧基乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.38 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.70-3.60 (m, 4H), 3.42 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 346 $[M + H]^+$
50	5-((2-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 6H), 3.48-3.46 (m, 2H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.20 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 432 $[M - H]^-$
69	5-((2-(2-乙氧基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.94 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.78-3.74 (m,	ESI MS m/z 404 $[M + H]^+$

[0331]

化合物编号	名称	NMR	质谱
		2H), 3.72-3.66 (m, 4H), 3.64-3.60 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm	
70	5-((2-(2-(2-氟乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.80 (t, J= 6.4 Hz, 1H), 4.70-4.52 (m, 2H), 3.85-3.66 (m, 10H) ppm	ESI MS m/z 422 $[M + H]^+$
49	5-((2-(2-异丙氧基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 5H), 3.63-3.60 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 418 $[M + H]^+$
22	5-((5-羟基戊基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H),7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.35 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.60 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.45 (五重峰, J = 7.0 Hz, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 372 $[M - H]^-$
48	5-((4-(2-甲氧基乙氧基)丁基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.49-3.46 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 4H), 3.37 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.657-1.56 (m, 4H) ppm	ESI MS m/z 416 $[M - H]^-$
16	5-((3-羟基丙基)氨	^{1}H NMR (500 MHz,	ESI MS

[0332]

化合物编号	名称	NMR	质谱
	基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.75 (五重峰, J =5.5 Hz, 2H) ppm	m/z 346 $[M + H]^+$
17	5-((4-羟基丁基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.708 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.41 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.35 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.63 (五重峰, J = 7.0 Hz, 2H), 1.50 (五重峰, J = 6.5 Hz, 2H) ppm	ESI MS m/z 360 $[M + H]^+$
28	5-((2-(2-羟基乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (s, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.62 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.54-3.46 (m, 6H) ppm	ESI MS m/z 376 $[M + H]^+$
71	2-(2,3,5-三氯苯基)-5-((2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 458 $[M + H]^+$
14	5-(烯丙基氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.98-5.87 (m, 1H), 5.32-5.18 (m, 2H), 4.00-3.98 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 328 $[M + H]^+$
15	(E)-5-(丁-2-烯-1-基	^{1}H NMR (300 MHz,	ESI MS

[0333]

化合物编号	名称	NMR	质谱
	氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	DMSO-d_6) δ 8.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.79-5.67 (m, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 3.91 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.68 (dd, J = 6.3 Hz, 1.3 Hz, 3H) ppm	m/z 342 $[M+H]^+$
47	(E)-5-((4-(苄氧基)丁-2-烯-1-基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d) δ 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 5.95-5.90 (m, 1H), 5.88-5.83 (m, 1H), 5.50 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.10-4.06 (m, 4H) ppm	ESI MS m/z 448 $[M + H]^+$
46	(E)-5-((5-甲氧基戊-2-烯-1-基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.85-5.78 (m, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.13 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.45 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 386 $[M+H]^+$
45	(E)-5-((4-甲氧基丁-2-烯-1-基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.94-5.81 (m, 2H), 5.18 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.96-3.95 (m, 2H), 3.36 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 370 $[M - H]^-$
11	2-(2,3-二氯-5-氟苯基)-5-(甲基氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (dd J = 16.0, 2.0 Hz 2H), 2.60 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 286 $[M + H]^+$
2	2-(3,5-二氯-2-甲基	^{1}H NMR (500 MHz,	ESI MS

[0334]

化合物编号	名称	NMR	质谱
	苯基)-5-(甲基氨基)噁唑-4-甲腈	DMSO-d_6) δ 8.42 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J =2.1 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm	m/z 280 [M - H]$^-$
3	2-(3,5-二氯-2-氟苯基)-5-(甲基氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 284 [M - H]$^-$
4	2-(3,5-二氯-2-(氟甲氧基)苯基)-5-(甲基氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 73.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 332 [M - H]$^-$
10	2-(2,3-二氯-5-甲基苯基)-5-(甲基氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 282 [M + H]$^+$
12	2-(2,3-二氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-(甲基氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.8 Hz, 1), 3.00 (d, J = 4.7 Hz, 3H) ppm	ESI MS m/z 334 [M - H]$^-$
13	2-(2,3-二氯-5-氰基苯基)-5-(甲基氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 291 [M - H]$^-$
6	2-(2,5-二氯-3-甲基苯基)-5-(甲基氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J =	ESI MS m/z 280 [M -

[0335]

化合物编号	名称	NMR	质谱
		2.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H) ppm	H]$^-$
9	2-(5-氯-3-甲氧基-2-甲基苯基)-5-(甲基氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (q, *J* =5.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.99 (d, *J* = 5 Hz, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 298 [M + H]$^+$
8	2-(2,5-二氯-3-(三氟甲基)苯基)-5-(甲基氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (q, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.0 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 334 [M]$^-$
5	2-(3,5-二氯-2-甲氧基苯基)-5-(甲基氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (m, 1H), 7.81(d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.00 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 298 [M + H]$^+$
19	2-(3,5-二氯-2-甲基苯基)-5-((4-羟基丁基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.43 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.63 (五重峰, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.50 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 338 [M - H]$^-$
24	2-(3,5-二氯-2-甲基苯基)-5-((5-羟基戊基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.40 (q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H),	ESI MS *m/z* 352 [M - H]$^-$

[0336]

化合物编号	名称	NMR	质谱
		1.60 (五重峰, J = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (五重峰, J = 7.0 Hz, 2H), 1.38 (五重峰, J = 7.5 Hz, 2H) ppm	
34	2-(3,5-二氯-2-甲基苯基)-5-((5-羟基戊基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.52 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.44-3.342 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.62 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 368 $[M-H]^-$
30	2-(3,5-二氯-2-甲基苯基)-5-((5-羟基戊基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.57 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 5.5Hz, 2H), 3.54- 3.46 (m, 6H), 2.62 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 354 $[M-H]^-$
41	2-(3,5-二氯-2-甲基苯基)-5-((2-甲氧基乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.61 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 324 $[M-H]^-$
35	2-(3,5-二氯-2-氟苯基)-5-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 8.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.58 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 3.21 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 372 $[M-H]^-$
25	2-(3,5-二氯-2-氟苯基)-5-((2-(2-羟基乙氧基)乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.40 (q, J =	ESI MS m/z 356 $[M-H]^-$

[0337]

化合物编号	名称	NMR	质谱
		6.0Hz, 2H), 3.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.60 (五重峰, J = 6.0 Hz, 2H), 1.44 (五重峰, J = 7.0 Hz, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H) ppm	
42	2-(2,5-二氯-3-(三氟甲基)苯基)-5-((2-甲氧基乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d) δ 8.04 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 5 Hz, 1H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.64-3.62 (m, 2H), 3.43 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 380 [M + H]$^+$
37	2-(2,5-二氯-3-(三氟甲基)苯基)-5-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$-d) δ 8.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.20 (t, J =5.5 Hz, 1H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.72-3.67 (m, 4H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.43 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 424 [M + H]$^+$
20	2-(2,5-二氯-3-(三氟甲基)苯基)-5-((4-羟基丁基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 4H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.54-1.47 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 394 [M + H]$^+$
31	2-(2,5-二氯-3-(三氟甲基)苯基)-5-((2-(2-羟基乙氧基)乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 6H) ppm	ESI MS m/z 410 [M + H]$^+$
27	2-(2,5-二氯-3-(三氟甲基)苯基)-5-((5-羟基戊基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J =	ESI MS m/z 408 [M + H]$^+$

[0338]

化合物编号	名称	NMR	质谱
		2.6 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.43-3.36 (m, 4H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 4H) ppm	
36	2-(2,5-二氯-3-甲基苯基)-5-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.40 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 370 [M + H]$^+$
26	2-(2,5-二氯-3-甲基苯基)-5-((5-羟基戊基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 2.6, 0.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 2H, 与水重叠), 3.39 (s, 3H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 354 [M + H]$^+$
21	2-(2,3-二氯-5-甲基苯基)-5-((4-羟基丁基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58-7.57 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 5.64-5.68 (m, 1H), 3.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 340 [M + H]$^+$
38	2-(2,3-二氯-5-甲基苯基)-5-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59-7.58 (m, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 5.84-5.79 (m, 1H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 4H),	ESI MS m/z 370 [M + H]$^+$

[0339]

化合物编号	名称	NMR	质谱
		3.59-3.56 (m. 2H), 3.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm	
23	2-(3,5-二氯-2-(二氟甲氧基)苯基)-5-((5-羟基戊基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (t, J =74.9 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.70 (q, J =5.9 Hz, 2H), 3.52 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 406 $[M + H]^+$
18	2-(3,5-二氯-2-(二氟甲氧基)苯基)-5-((4-羟基丁基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (t, J =74.9 Hz, 1H), 5.96-5.92 (m, 1H), 3.76 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 4H) ppm	ESI MS m/z 392 $[M + H]^+$
29	2-(3,5-二氯-2-(二氟甲氧基)苯基)-5-((2-(2-羟基乙氧基)乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (t, J =74.9 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.83-3.65 (m, 8H) ppm	ESI MS m/z 406 $[M - H]^-$
33	2-(3,5-二氯-2-(二氟甲氧基)苯基)-5-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 74.9 Hz, 1H), 6.11 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.76-3.65 (m, 6H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.43 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 422 $[M + H]^+$
40	2-(3,5-二氯-2-(二氟甲氧基)苯基)-5-((2-甲氧基乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J =2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 74.9 Hz, 1H), 5.41-5.37 (m,	ESI MS m/z 378 $[M + H]^+$

[0340]

化合物编号	名称	NMR	质谱
		1H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.42 (s, 3H) ppm	
72	5-((2-(2-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.58-3.49 (m, 8H), 3.46 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.4 Hz, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 451 [M + H]$^+$
73	5-((2-(2-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 4H), 3.18 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 469 [M - H]$^-$
74	5-((2-(2-(3-氟吡啶-1-基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.62-4.42 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.55-3.48 (m, 4H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H, 与溶剂重叠), 2.44-2.24 (m, 3H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.82-1.54 (m, 2H), 1.49-1.29 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 461 [M + H]$^+$
75	5-((2-(2-(3,3-二氟吡啶-1-基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.61-3.47 (m, 6H), 2.63 (t, J= 11.8 Hz, 2H), 2.55 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 2.41-2.37 (m, 2H),	ESI MS *m/z* 479 [M + H]$^+$

[0341]

化合物编号	名称	NMR	质谱
		1.84-1.73 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 2H) ppm	
76	5-((2-(2-(吡啶-3-基氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.57-3.52 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 453 [M + H]$^+$
77	5-((2-(2-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.14-4.95 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 6H), 3.42 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.57 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H) ppm	ESI MS *m/z* 433 [M + H]$^+$
78	5-((2-(2-(3-氟吡咯烷-1-基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.18-5.01 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 4H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 1H), 1.85-1.68 (m, 1H) ppm	ESI MS *m/z* 447 [M + H]$^+$
79	5-((2-(2-(哒嗪-3-基氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* =	ESI MS *m/z* 454 [M + H]$^+$

[0342]

化合物编号	名称	NMR	质谱
		2.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 3.8, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 9.4, 3.8, 1H), 6.86 (dd, J = 9.4,1.7 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.50-3.44 (m, 2H) ppm	
80	5-((2-(2-(4-氟哌啶-1-基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.74 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 6H), 2.44 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H),1.65-1.57 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 461 [M + H]$^+$
81	5-((2-(2-(苯基氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.56-6.54 (m, 2H), 6.51-6.48 (m, 1H), 5.42 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.17 (q, J = 5.8 Hz, 2H) ppm	ESI MS m/z 451 [M + H]$^+$
82	5-((2-(2-(嘧啶-5-基氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78-8.76 (m, 2H), 8.50 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.27-4.26 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.68 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.5 (q, J = 5.6 Hz, 2H) ppm	ESI MS m/z 452 [M - H]$^-$
83	5-((2-(2-((2,6-二甲基	^{1}H NMR (500 MHz,	ESI MS

[0343]

化合物编号	名称	NMR	质谱
	吡啶-4-基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	DMSO-d_6) δ 8.76 (t, *J* =5.9 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.11-4.09 (m, 2H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.54 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 6H) ppm	*m/z* 480 $[M]^+$
84	5-((2-(2-((3-氟吡啶-4-基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (q, *J* = 5.6 Hz, 2 Hz, 1H), 4.28-4.26 (m, 2H), 3.84-3.83 (m, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.4Hz, 2H), 3.55 (q, *J* = 5.4 Hz, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 470 $[M]^+$
103	5-((2-(2-(哒嗪-4-基氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* =2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 6.01-5.98 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.88 (t, *J*= 5.0 Hz, 2H), 3.71-3.66 (m, 4H) ppm	ESI MS *m/z* 454 $[M + H]^+$
102	5-((2-(2-((2-氟吡啶-4-基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.46 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.22-4.19 (m, 2H),	ESI MS *m/z* 471 $[M + H]^+$

[0344]

化合物编号	名称	NMR	质谱
		3.92-3.89 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H) ppm	
101	5-((2-(2-((2-甲氧基吡啶-4-基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.43 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89-3.87 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 481 $[M - H]^-$
100	5-((2-(2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42-8.39 (m, 2H), 7.75 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82-6.79 (m, 2H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.91 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.77-3.71 (m, 6H), 3.70-3.66 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 497 $[M + H]^+$
99	5-((2-(2-((3-甲氧基吡啶-4-基)氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.90-5.85 (m, 1H), 4.24-4.21 (m, 2H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85-3.82 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H) ppm	ESI MS *m/z* 481 $[M - H]^-$
98	5-((2-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.53-6.38 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 6H),	ESI MS *m/z* 479 $[M + H]^+$

[0345]

化合物编号	名称	NMR	质谱
		2.76- 2.60 (m, 6H), 2.15-1.97 (m, 4H) ppm	
97	5-((2-(2-(吡啶-4-基氧基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.92-3.89 (m, 2H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 2H) ppm	ESI MS m/z 453 $[M + H]^+$
96	5-((2-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (t, J = 5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.44 (dt, J = 42.5, 5 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.63 (dt, J = 27.5, 5.0 Hz, 2 H), 2.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 435 $[M + H]^+$
95	5-((2-(2-(甲基(苯基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.54 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 3.51 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 465 $[M + H]^+$
94	2-(2,3,5-三氯苯基)-5-((2-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.53 (q, J =	ESI MS m/z 456 $[M - H]^-$

[0346]

化合物编号	名称	NMR	质谱
		5.5 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.75 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.29 (br s, 1H) ppm	
93	2-(2,3,5-三氯苯基)-5-((2-(2-((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 47.5, 5.0 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.54-3.45 (m, 4H), 2.77 (dt, J = 27.5, 5.0 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), ppm	ESI MS m/z 421 [M + H]$^+$
92	5-((2-(2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (br s, 1H), 7.81 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.75-3.49 (m, 6H), 2.86 (t, J = 22.0 Hz, 2H) 2.67 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.14 (七重峰, J = 7.0 Hz, 2H) ppm	ESI MS m/z 465 [M + H]$^+$
91	5-((2-(2-(吡啶-4-基氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 8.043 (s, 2H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 6.51 (br s, 1H), 4.27 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 5.5 Hz, 2H) ppm	ESI MS m/z 452 [M + H]$^+$
90	5-((2-(2-(甲基(吡啶-4-基)氨基)乙氧基)乙基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.03-7.99 (m,	ESI MS m/z 466 [M + H]$^+$

[0347]

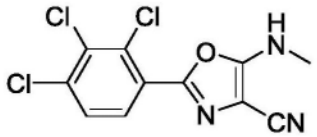
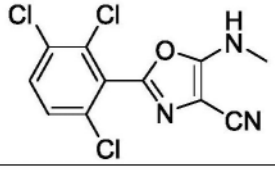
化合物编号	名称	NMR	质谱
		2H), 7.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.76-6.74 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.29 (t, J = 5.0 Hz, 2), 3.77 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.49 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 5.0 Hz, 3H) ppm	
43	5-((4-(苄氧基)丁-2-炔-1-基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 5H), 4.49 (s, 2H), 4.30 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H) ppm	ESI MS m/z 444 [M - H]$^-$
89	4-(((4-((4-氰基-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-5-基)氨基)丁-2-炔-1-基)氧基)甲基)苯甲酸	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.84 (br s, 1H), 9.15 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.37-7.34 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.31-4.25 (m, 4H) ppm	ESI MS m/z 488 [M - H]$^-$
88	5-((4-(吡啶-4-基甲氧基)丁-2-炔-1-基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61-8.55 (m, 2H), 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 5.61-5.57 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.34-4.27 (m, 4H) ppm	ESI MS m/z 447 [M + H]$^+$
87	5-((4-(吡啶-4-基甲氧基)丁-2-炔-1-基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.55(d, J =2.4 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.33-4.29 (m, 2H),	ESI MS m/z 575 [M + H]$^+$

[0348]

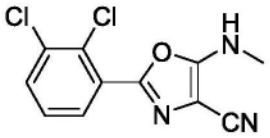
化合物编号	名称	NMR	质谱
		4.17-4.08 (m, 4H), 3.73 (t, J =4.6 Hz, 4H), 2.80 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 4.6 Hz, 4H) ppm	
86	5-((4-((4-(2-吗啉基乙氧基)苄基)氧基)丁-2-炔-1-基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 5.31 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.19 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.82-2.78 (m, 2H), 2.60-2.50 (m, 6H) ppm	ESI MS m/z 559 $[M + H]^+$
85	5-((4-((4-(2-吗啉基乙基)苄基)氧基)丁-2-炔-1-基)氨基)-2-(2,3,5-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 2H), 5.32 (t, J =5.9 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.32-4.29 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 4H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.45 (s, 3H) ppm	ESI MS m/z 518 $[M - H]^-$

[0349] 实施例2-示例化合物作为12/15-LOX抑制剂的生物活性

[0350]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
		>20	49
		>20	32

[0351]

化合物编号	化合物结构	h12/15-LOX IC_{50}，μM	最大抑制%
		0.67	69

[0352] 实施例2A-实施例2的化合物的分析数据

[0353]

化合物编号	名称	NMR	质谱
31081	5-(甲基氨基)-2-(2,3,4-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.82 (q, *J* = 8.7 Hz, 7.4 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 300 $[M-H]^-$.
31130	5-(甲基氨基)-2-(2,3,6-三氯苯基)噁唑-4-甲腈	^{1}H NMR (300 MHZ, $CDCl_3$) δ 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.93-4.92 (m, 1H), 3.18 (d, *J* = 5.3 Hz, 3H) ppm	ESI MS *m/z* 301 $[M+H]^{+\cdot}$

[0354] 实施例3-示例化合物的水溶性

[0355]

化合物编号	溶解性,μM
1	+
45	+
46	+
47	+
43	+
16	+++
17	++
22	+
48	+
39	+
28	+++
32	++
49	+
50	+++

[0356] “+”<10μM

[0357] “++”10-20μM

[0358] “+++”20-50μM

[0359] Solutol HS-15(也称为Kolliphor HS-15)与PEG400的组合提供了良好的媒介物

来溶解测试的化合物。具体地说,使用10％Solutol/90％ PEG400制备20mg/ml化合物1、化合物44和化合物32的溶液。10％ Solutol/15％ H_2O/90％ PEG400产生10mg/ml测试的化合物的溶液。

[0360] 实施例4-示例化合物的代谢稳定性

[0361]

化合物编号	人肝微粒体		大鼠肝微粒体		小鼠肝微粒体	
	CL_{int}, μL/min/mg	Extr (E_H), %	CL_{int}, μL/min/mg	Extr (E_H), %	CL_{int}, μL/min/mg	Extr (E_H), %
1	++	**	+	*	++	**
45	++	**	++	**	+++	**
46	++	**	++	**	+++	**
47	+++	**	+++	**	+++	**
43	+++	**	++	**	++	**
16	+	*	++	*	+++	**
17	+	*	+	*	+	*
22	++	**	++	*	+	*
48	++	**	++	**	+++	**
39	++	**	++	**	+++	**
2	++	**	+	*	++	*

[0362]

化合物编号	人肝微粒体		大鼠肝微粒体		小鼠肝微粒体	
	CL_{int}, μL/min/mg	Extr (E_H), %	CL_{int}, μL/min/mg	Extr (E_H), %	CL_{int}, μL/min/mg	Extr (E_H), %
8						
32	+	*	+	*	+	*
49	+	*	++	**	++	**
50	++	**	++	**	++	**

[0363] “+”<20μL/min/mg “*”<50%

[0364] “++”20-100μL/min/mg “**”50-100%

[0365] “+++”100-200μL/min/mg

[0366] 实施例5-作为前药的示例化合物的生物活性

[0367] 与母体化合物22相比,化合物51表现出较高的水溶性,并且在血浆中易于水解。令人惊讶的是,化合物52在体外显示针对人12/15-LOX的活性,IC_{50}=1.4μM。化合物52在Captisol中显示极大的溶解度,在50% Captisol溶液中达到27mg/ml。在20% Captisol中获得20mg/ml,允许在小鼠中风模型中进行静脉内递送。在体内,化合物52被加工成母体分子,化合物1(参见图1)。

[0368] 实施例6-中风动物模型中示例化合物的评价

[0369] 使用大脑中动脉闭塞(MCAO)细丝模型在小鼠实验性中风模型中进行研究。对于腹膜内递送,使化合物溶解在DMSO中。当以40mg/kg的剂量给予时,许多示例化合物能够减少梗塞面积。结果在图2-6中示出。

[0370] 实施例7-化合物1的体外结果总结。

[0371] 人12/15-LOX=0.12μM(最大94%)。

[0372] 人12/15-LOX大肠杆菌IC_{50}=0.11μM(最大88%)。

[0373] 小鼠12/15-LOX大肠杆菌IC_{50}=0.18μM(最大82%)。

[0374] 人12/15-LOX HEK EC_{50}=0.92μM。

[0375] 小鼠HT22 EC_{50}=5.0μM。

[0376] 大鼠初级神经元EC_{50}=9.5μM。

[0377] 12-LOX、15-LOX2、5-LOX、COX-1和COX-2>400倍。

[0378] 实施例8-小鼠中风模型

[0379] 再灌注时腹膜内给予40mg/kg化合物1。60分钟MCAO后24小时测量梗塞面积。雄性小鼠(n=9/9)中观察到梗塞面积减少了33.4%,而雌性小鼠(n=10/10)中观察到梗塞面积减少了37.2%。

[0380] 当再灌注后2小时静脉内给予化合物1时,在施用40mg/kg化合物时,观察到梗塞面积减少了34.1%(n=10/11,p<0.01,参见图5B),当施用20mg/kg化合物时,观察到梗塞面积减少了25.8%(n=17/18,p<0.01,参见图7)。

[0381] 长期结果实验:与媒介物(10%solutol/90% PEG400)相比,再灌注后2小时静脉内递送40mg/kg化合物1,与短期相同。45只小鼠接受手术,27只存活,第30天处死小鼠。行为测试包括加西亚评分(第3天23.8%,第4周68.5%,参见图8A),转角测试(第1周68.7%,第4周75.4%,参见图8B)、前肢踩空测试(第1周61.7%,第4周77.0%,参见图8C)、网格行走测试、粘合剂去除测试(第1周65.6%,第4周93.3%,参见图8D)和Y迷宫(交替%,无显著差异,参见图8E;条目数;处理组之间无差异,参见图8F)。

[0382] MCAO(实验性大脑中动脉缺血和功能恢复)实验:再灌注后2小时腹膜内递送40mg/kg化合物,60分钟MCAO,24小时处死,通过TTC染色测定梗塞面积。

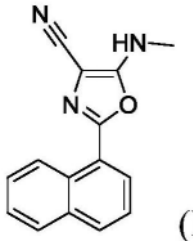
[0383]

化合物编号	梗塞面积减少
化合物44	29.6%
化合物32	31.8%

化合物52(于50%Captisol中静脉内给予)	31.7%

[0384] 另外的实验

[0385] 可以在小鼠模型中评估示例化合物(它们是例如本文论述的12/15-LOX抑制剂)对治疗蛛网膜下腔出血后脑损伤的作用,例如Gaberel等人,Stroke,2019,50,520-523(以引用的方式整体并入本文中)中所述。蛛网膜下腔出血(SAH)是一种破坏性的中风形式。它可能会导致严重的脑损伤。研究12/15-LOX抑制剂对蛛网膜下腔出血影响的小鼠模型包括C57Bl6野生型小鼠和Alox15敲除小鼠。使用直接血液注射技术对这些小鼠发生SAH。在SAH野生型小鼠中,一半接受本发明权利要求书中的12/15-LOX抑制剂,一半接受媒介物。在SAH诱发之后1天和3天评估免疫组织化学、脑水肿、血脑屏障渗漏和功能结果。一般来说,SAH会导致邻近蛛网膜下腔出血的脑实质巨噬细胞中12/15-LOX增加。在Alox15敲除小鼠和用示例化合物(例如本文的化合物1)处理的野生型模型中SAH后的神经元细胞死亡减少,与12/15-LOX抑制剂化合物ML351相比具有改善的效力:

[0386] 

(ML351)

[0387] 此外,野生型SAH小鼠中的Alox15基因敲除和抑制剂处理也引起行为结果得到改善。

[0388] 动物和研究设计

[0389] 所有动物实验均按照马萨诸塞州总医院机构动物护理和使用委员会(the Massachusetts General Hospital Institutional Animal Care and Use Committee)批准的方案根据美国国立卫生研究院实验动物护理和使用健康指南(the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)进行。除ALOX15敲除小鼠的功能评估外,进行手术的外科医生和评估数据的研究人员均对处理组不知情。本研究报告符合ARRIVE准则。实验在10周龄雄性ALOX15敲除小鼠(n=11,20-28g,本地饲养;C57B16遗传背景)和年龄匹配的C57B16野生型小鼠(n=80;20-28g;Jackson laboratory,Bar Harbor,Maine)中进行。样本量评估如下:根据先前的经验,预计小鼠之间的变异系数约为35%。使用α=0.05、β=0.8进行的功效分析表明,对于约40-50%的效应量(我们通常对于成功的神经保护剂可以预期的),功能测试比较所需的最小n为16,而对于脑水含量和血脑屏障通透性测试,其约为8。这里,略微增加到每组20只动物,但ALOX15敲除小鼠除外,因为它们的利用率低。对于所有外科手术,用70%/30% NO_2/O_2中的异氟烷(2%)麻醉小鼠。使用直肠温度探针和恒温加热垫将体温维持在37℃。

[0390] 蛛网膜下腔出血诱发

[0391] 通过将新鲜动脉血注入视交叉前池来诱发蛛网膜下腔出血(SAH)。将小鼠放置在立体定向框架内。在前囟前4.5mm处的头骨上钻一个孔,避开上矢状窦。将30号针以40°角推进5mm,直到触及颅底。将其后退0.5-1mm,使尖端位于视交叉前池中。使用25号针从另一只麻醉小鼠的左心室抽取动脉血。15秒内通过30号针手动注射100μL血液。对于假手术动物,

将针插入视交叉前池内,不进行注射。然后对所有动物拔除针并闭合伤口。然后让动物康复。所有小鼠均纳入最终分析

[0392] 药物施用

[0393] SAH诱发后五分钟,小鼠使用30号针(120μL)接受单次腹膜内注射DMSO(媒介物)或溶解在DMSO中的测试化合物(例如ML-351)(测试化合物如ML-351的浓度为12.5mg/ml,剂量为50mg/kg)。根据小鼠局灶缺血的研究选择剂量。然后让动物康复。注射由对处理组不知情的研究人员进行,并使用预定义的随机列表将小鼠分配到处理组。

[0394] 行为实验

[0395] 除了SAH诱发后24小时用于IHC的小鼠外,所有小鼠在72小时时使用4分神经评分量表、18分神经评分量表以及评估自发活动来进行评估。四分神经评分量表定义为:0=无明显缺陷;1=轻微缺陷;2=转圈;3=严重转圈或根本不动;或4=死亡。18分神经评分量表评估了6个参数,每个参数的评分范围为0至3.5。通过计算水平运动来评估自发运动活动。使用开放视野普列克斯玻璃室(open field Plexiglas chamber),其中绘制4条线来描绘9个视野。将小鼠放入室中5分钟以适应环境。然后录制一段5分钟的视频。然后由对处理组不知情的研究人员分析这些视频。研究人员手动计算了5分钟内小鼠探索的视野数量。

[0396] 其它实施方案

[0397] 应理解,尽管本申请已经结合其详细描述进行了描述,但是前述描述旨在说明而不是限制本申请的范围,本申请的范围由所附权利要求书的范围限定。其它方面、优势和修改在以下权利要求书的范围内。

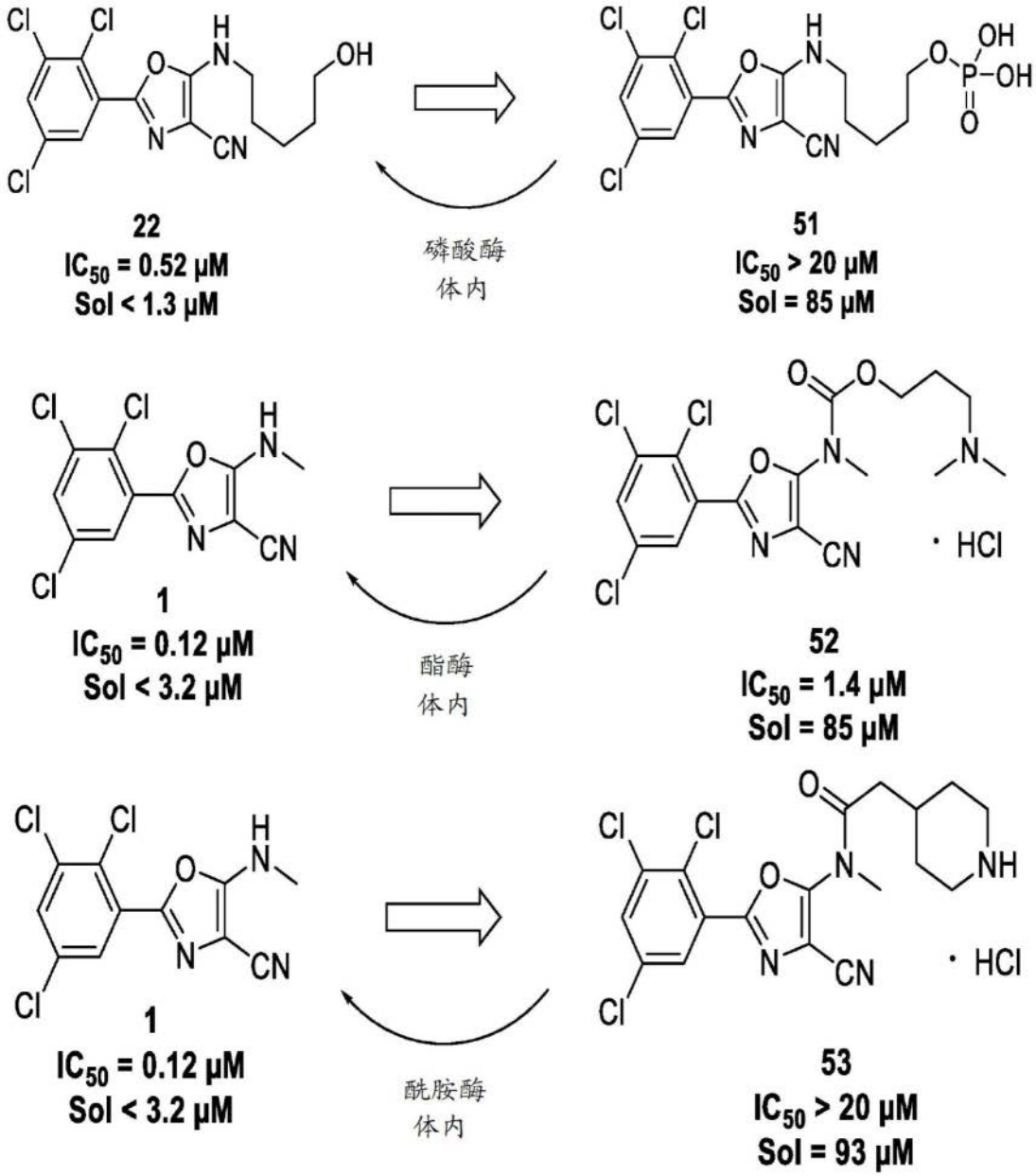
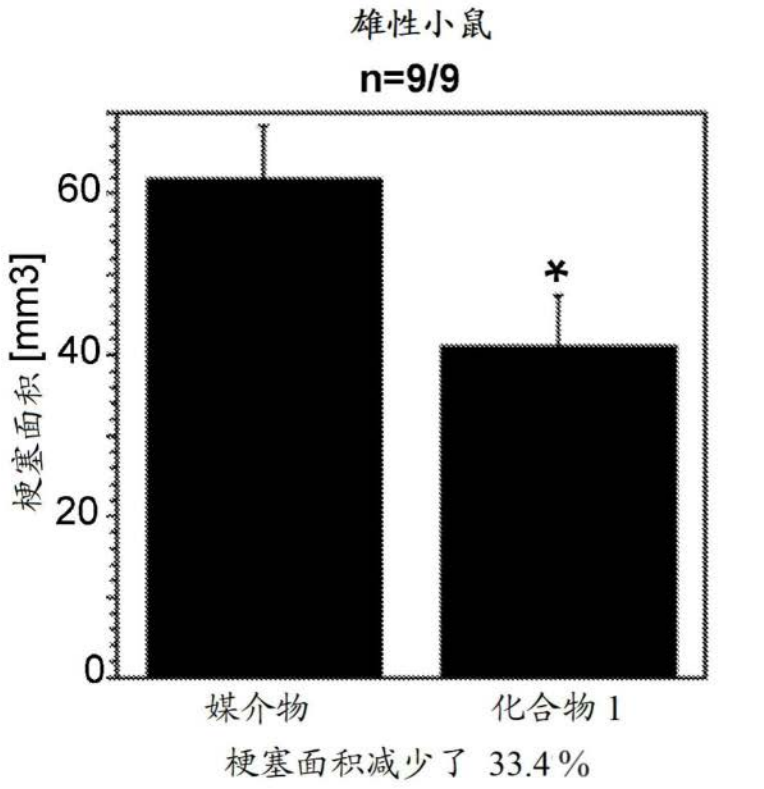

22
IC50 = 0.52 μM
Sol < 1.3 μM
磷酸酶
体内
51
IC50 > 20 μM
Sol = 85 μM
1
IC50 = 0.12 μM
Sol < 3.2 μM
酯酶
体内
52
IC50 = 1.4 μM
Sol = 85 μM
1
IC50 = 0.12 μM
Sol < 3.2 μM
酰胺酶
体内
53
IC50 > 20 μM
Sol = 93 μM

图1


雄性小鼠
n=9/9
梗塞面积 [mm3]
60
40
20
0
*
媒介物
化合物 1
梗塞面积减少了 33.4%

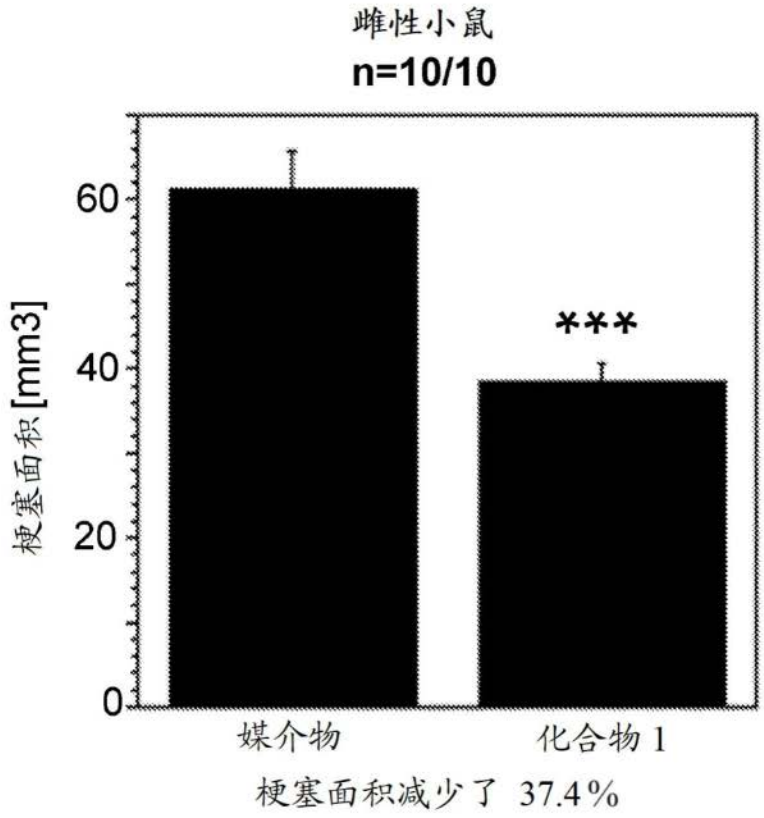

雌性小鼠
n=10/10
梗塞面积 [mm3]
60
40
20
0
***
媒介物
化合物 1
梗塞面积减少了 37.4%

图2

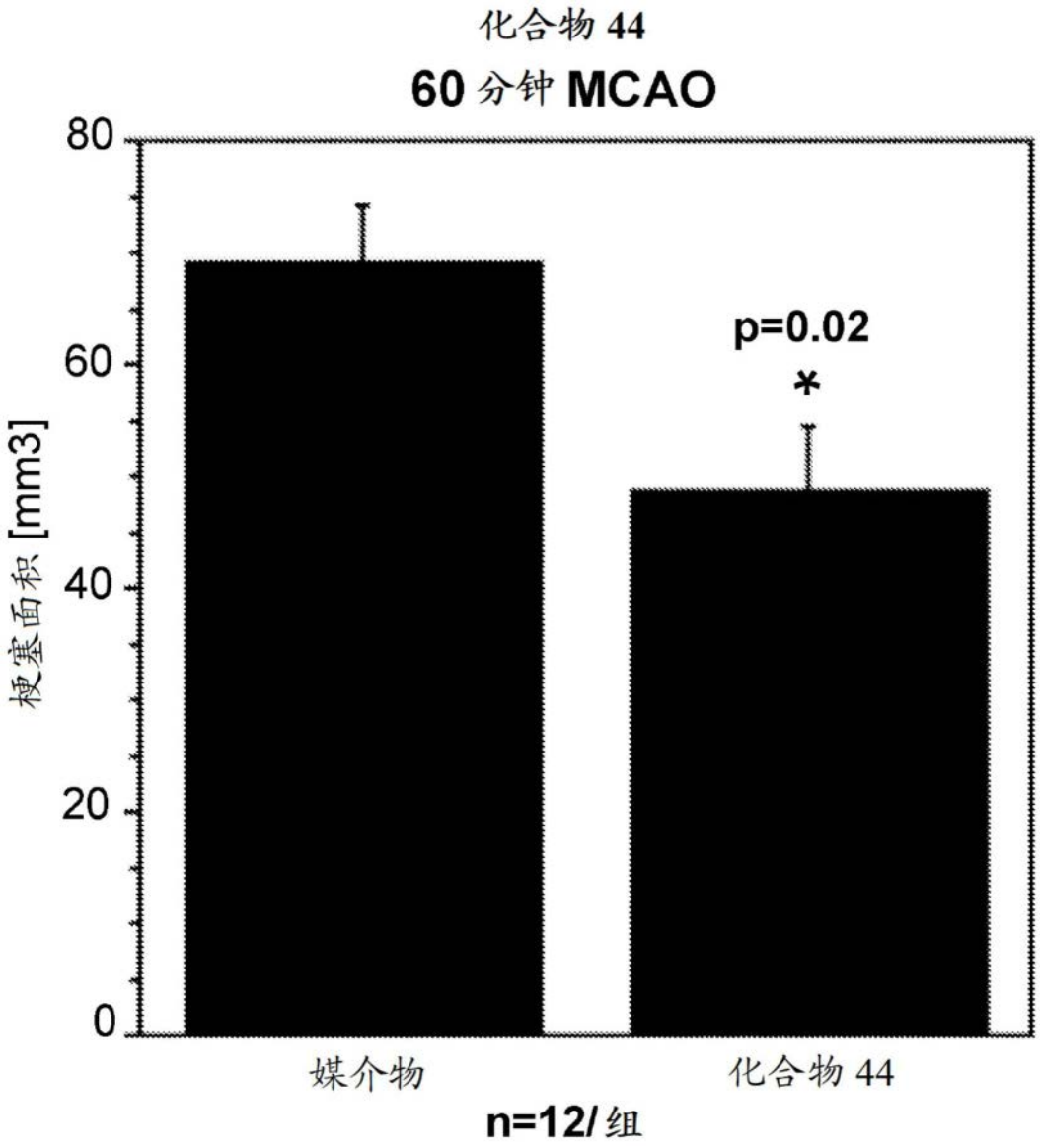


图3

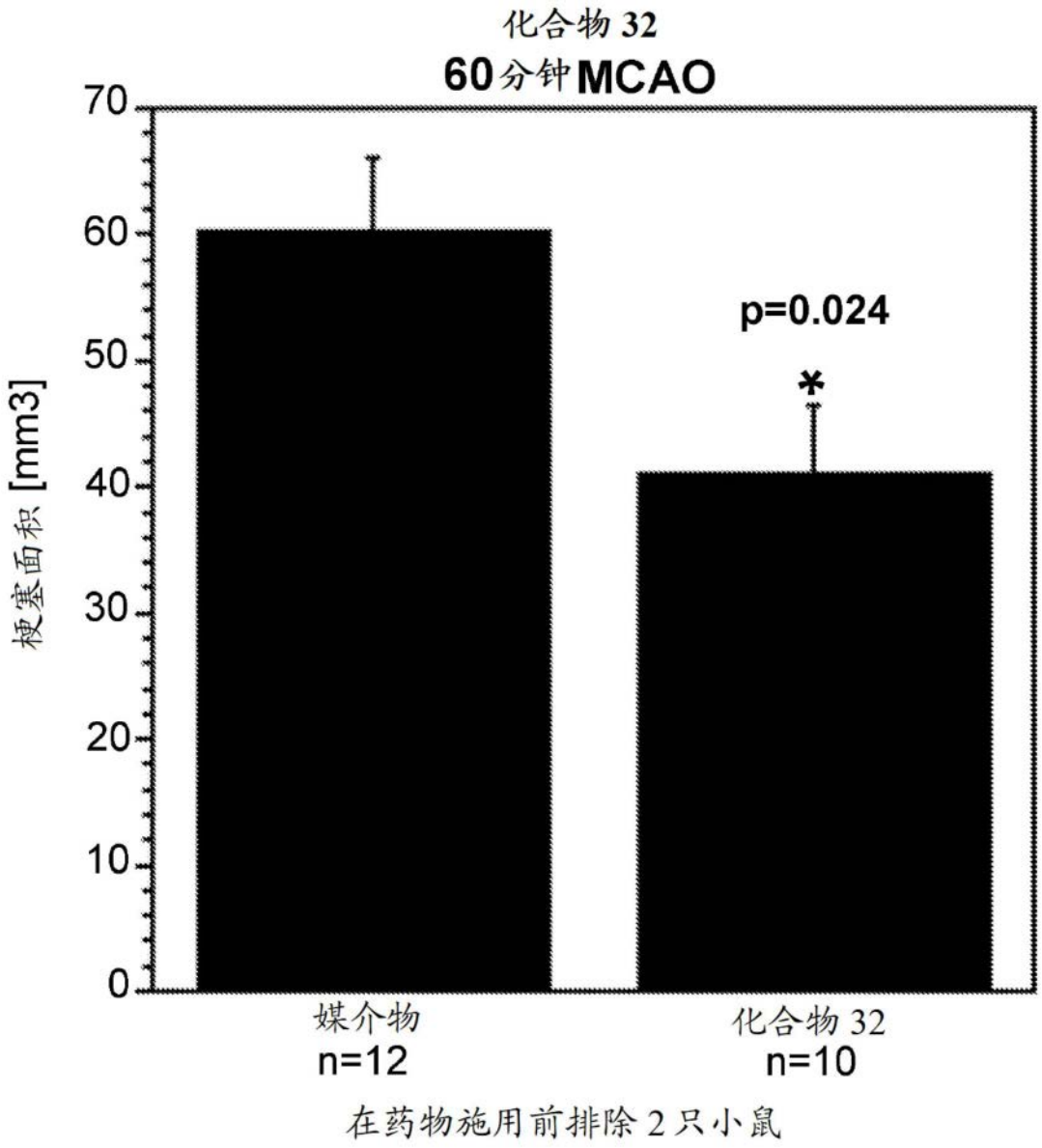

化合物 32
60分钟MCAO
梗塞面积 [mm3]
70
60
50
40
30
20
10
0
p=0.024
*
媒介物
n=12
化合物 32
n=10
在药物施用前排除 2 只小鼠

图4

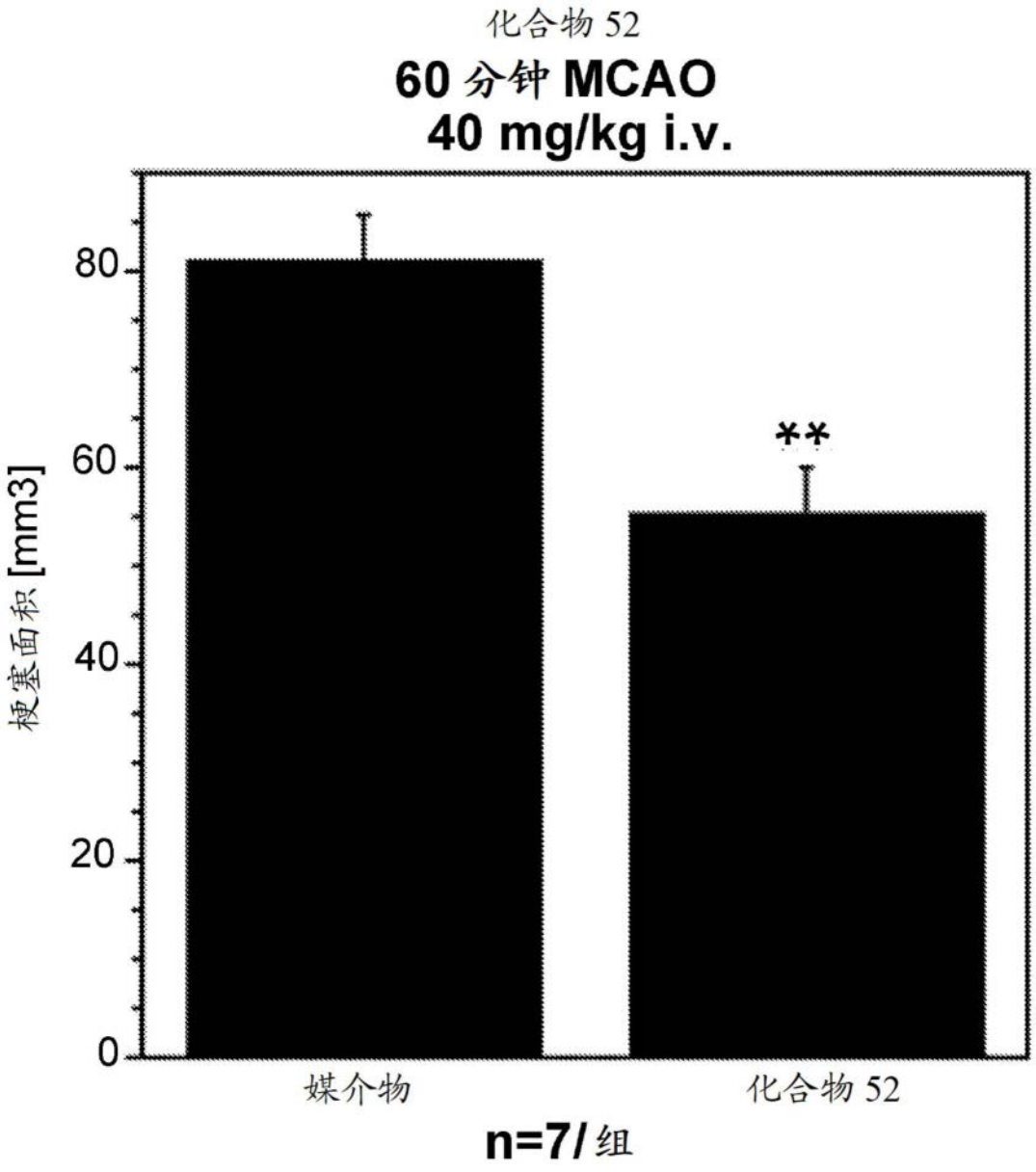


图5

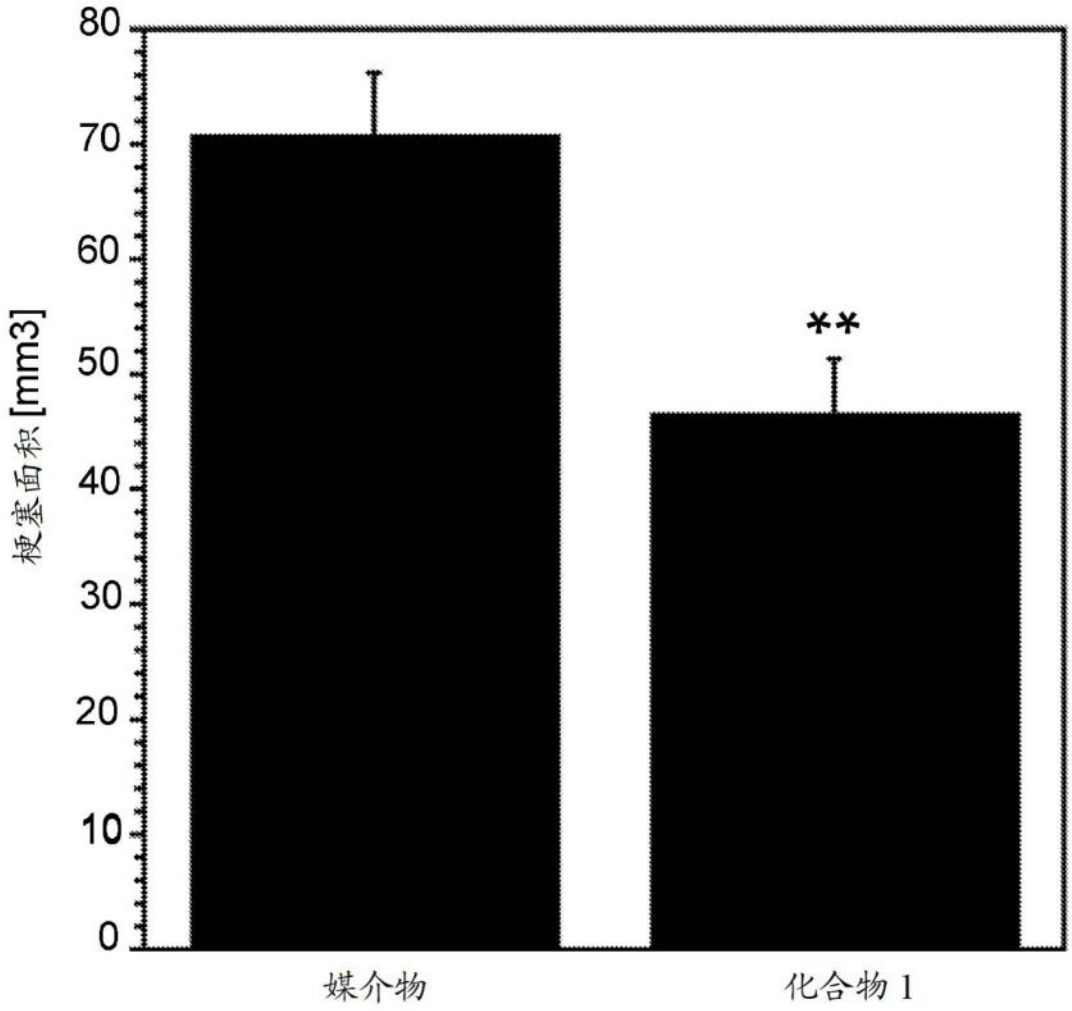


图6

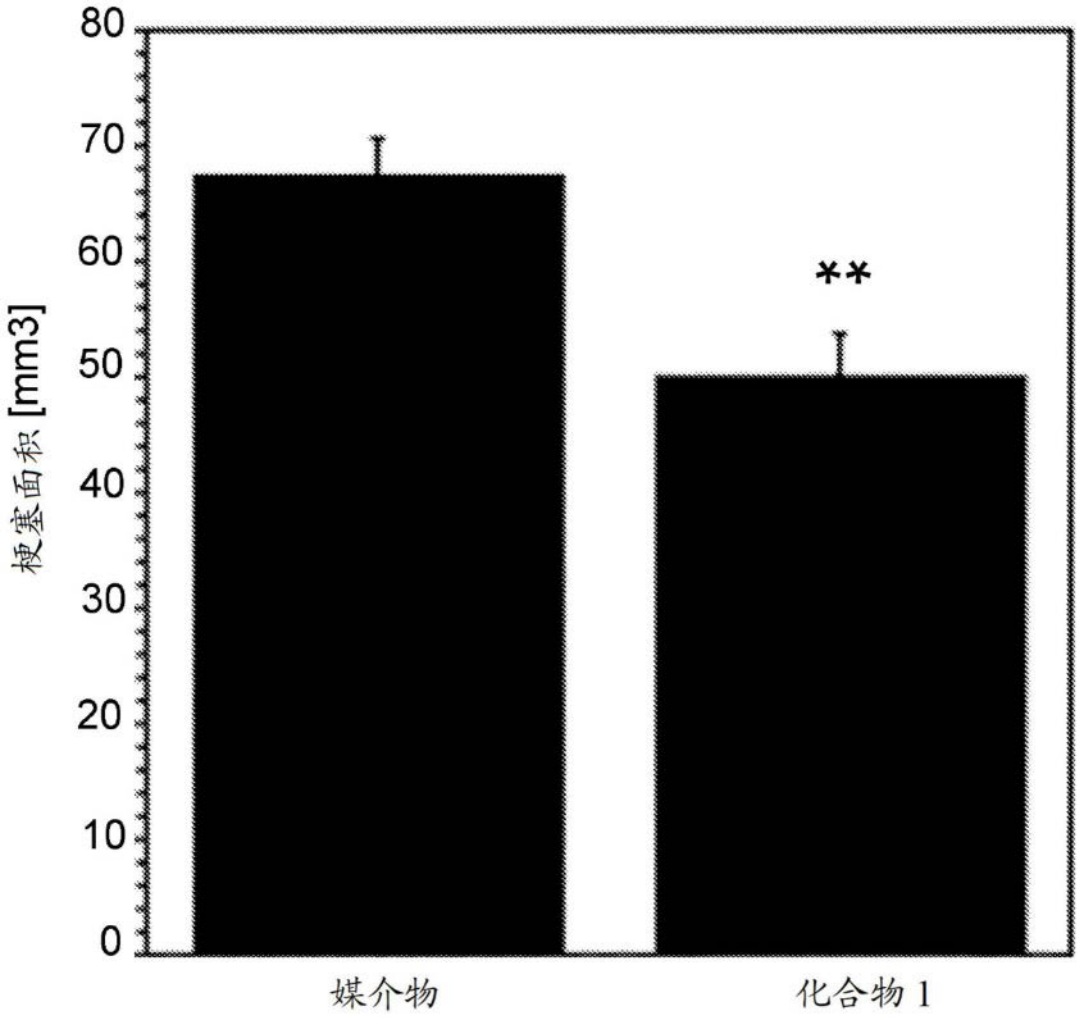


图7

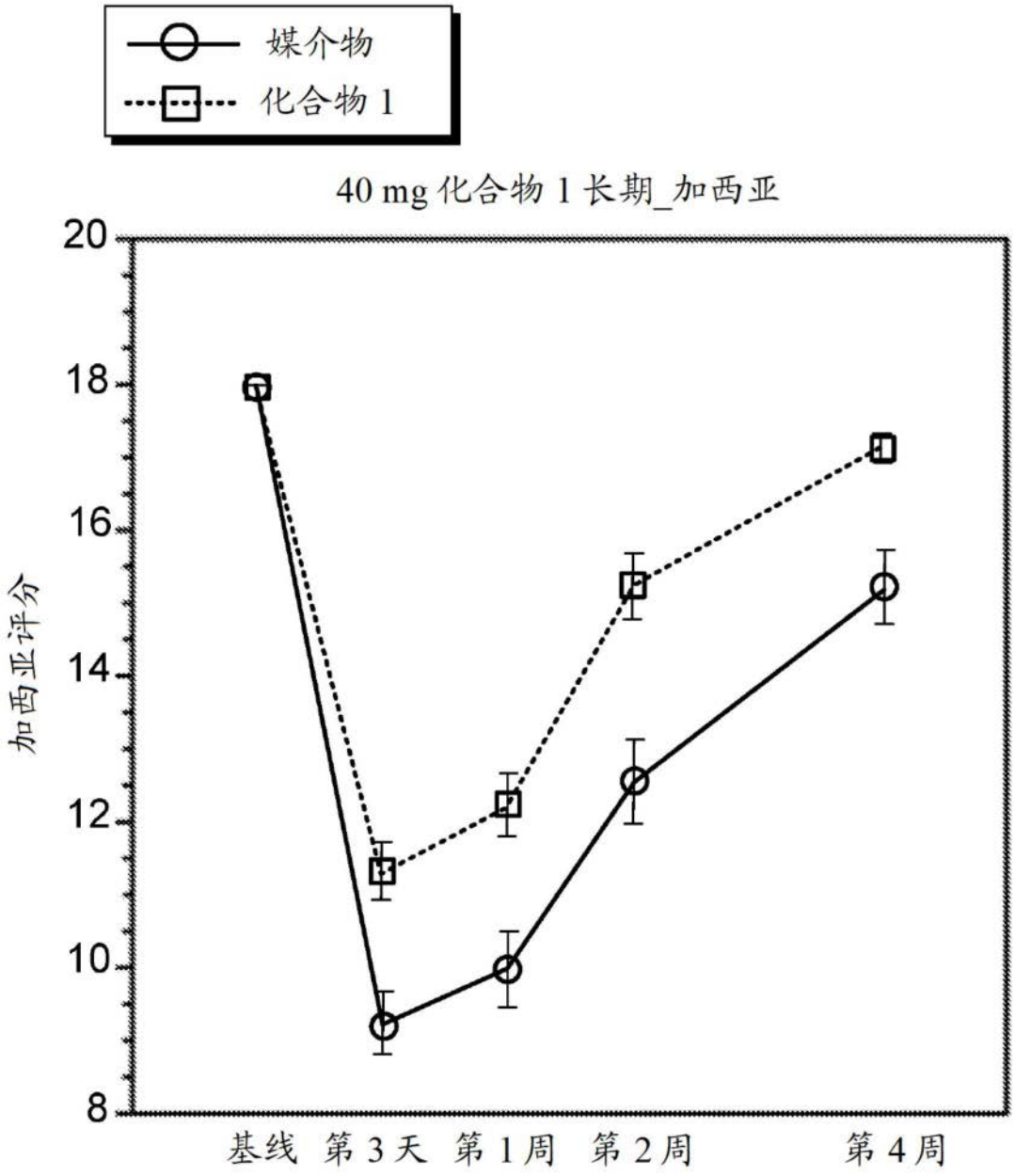

媒介物
化合物 1
40 mg 化合物 1 长期_加西亚
加西亚评分
20
18
16
14
12
10
8
基线
第 3 天
第 1 周
第 2 周
第 4 周

图8A

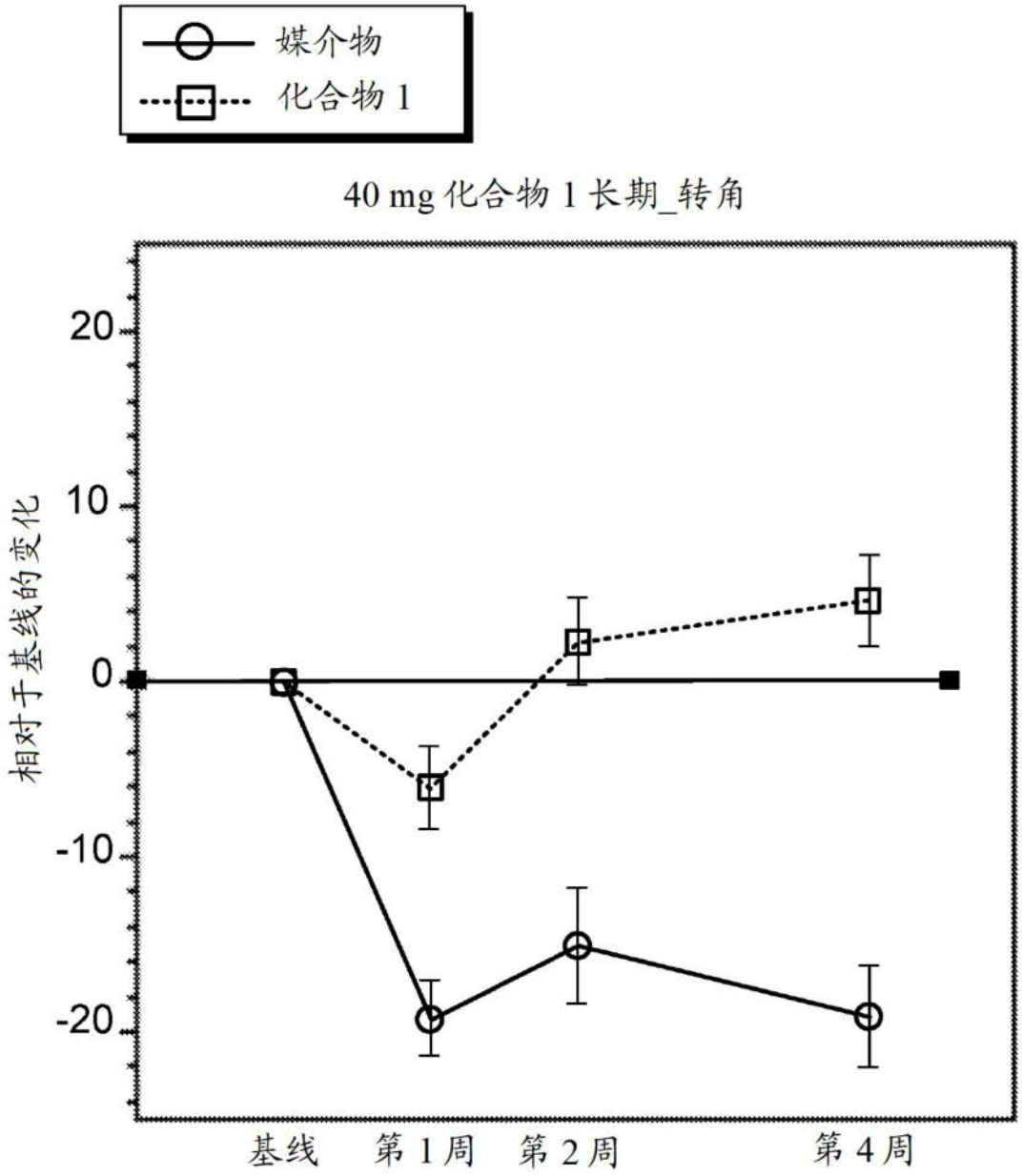


图8B

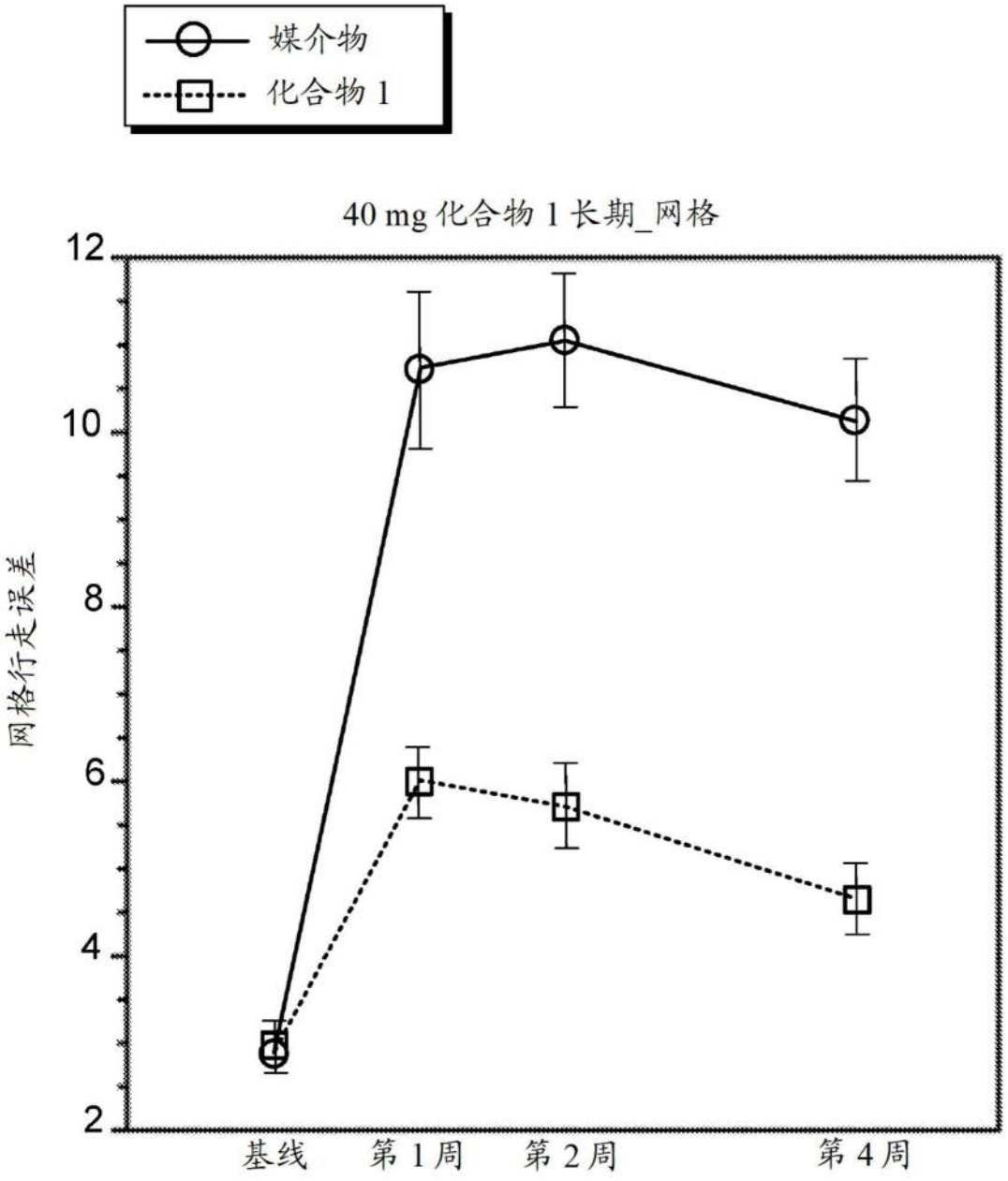


图8C

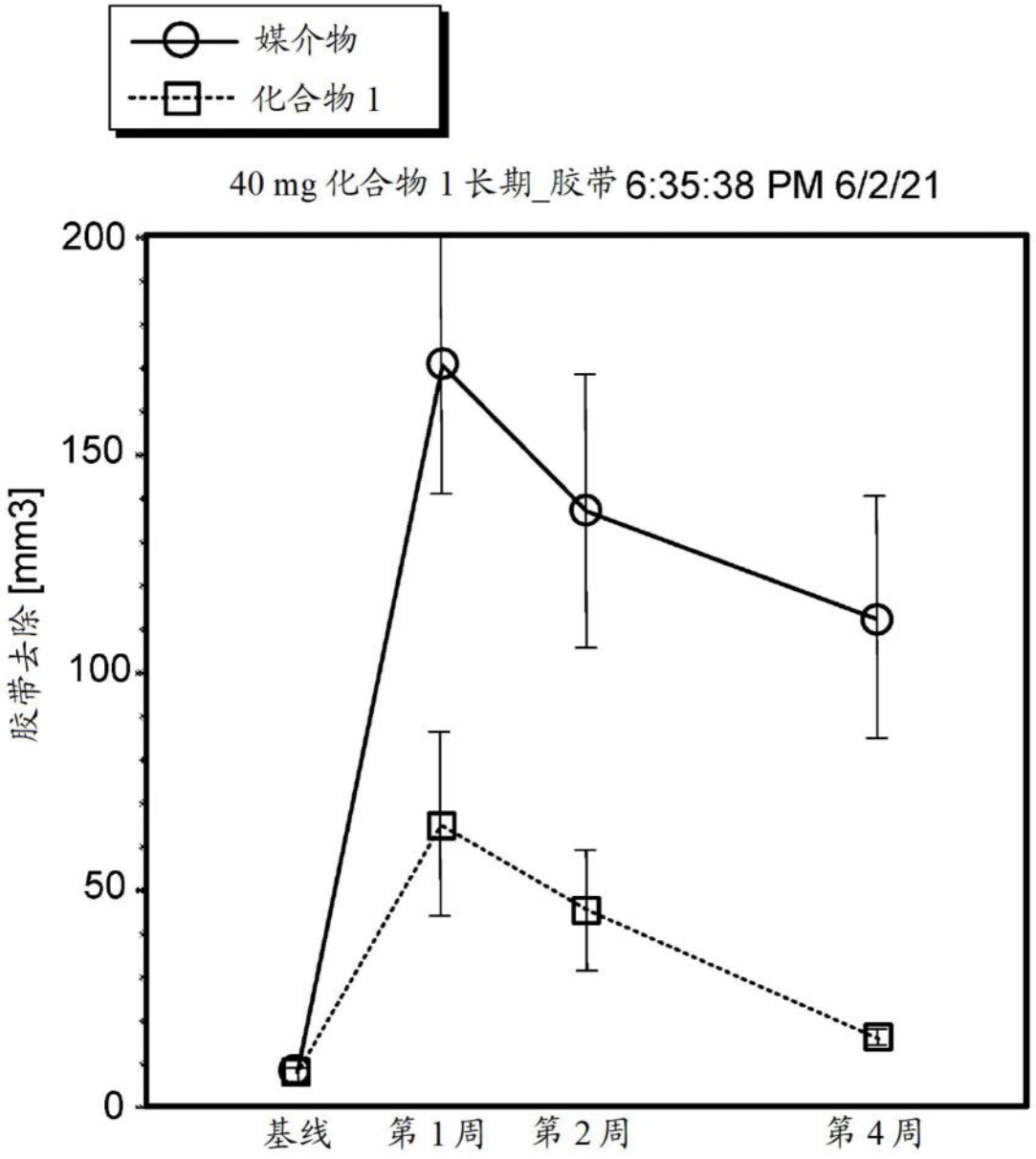

媒介物
化合物 1
40 mg 化合物 1 长期_胶带 6:35:38 PM 6/2/21
胶带去除 [mm3]
200
150
100
50
0
基线
第 1 周
第 2 周
第 4 周

图8D