



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 114450281 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 16

(21) 申请号 202080066385.5
(22) 申请日 2020.07.24
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114450281 A
(43) 申请公布日 2022.05.06
(30) 优先权数据
2019902614 2019.07.24 AU
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.22
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/AU2020/050763 2020.07.24
(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/012018 EN 2021.01.28
(73) 专利权人 辛塞拉治疗私人有限公司
地址 澳大利亚维多利亚
(72) 发明人 伯纳德·卢克·弗林 勒亮
杨树新
(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限
责任公司 11240
专利代理师 杜升

C07D 417/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
(56) 对比文件
Luigi Aurelio等.From Sphingosine
Kinase to Dihydroceramide Desaturase: A
Structure-Activity Relationship (SAR)
Study of the Enzyme Inhibitory and
Anticancer Activity of 4-((4-(4-
Chlorophenyl)thiazol-2-yl)amino)phenol
(SKI-II).《J. Med. Chem.》.2016,第59卷965-
984.

审查员 刘健颖

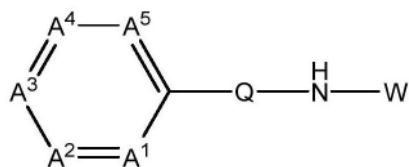
(51) Int.Cl.
C07D 413/12 (2006.01)

权利要求书9页 说明书208页 附图2页

(54) 发明名称
抑制剂化合物

(57) 摘要
本公开涉及杂环化合物和它们的制备方法。
本公开提供了可以在通过过量的或另外不期望
的Des1和/或纤维化活性介导的疾病或病症的治
疗中具有有益治疗活性的化合物。

1. 一种式 (I') 的化合物, 或其药用盐:



(I')

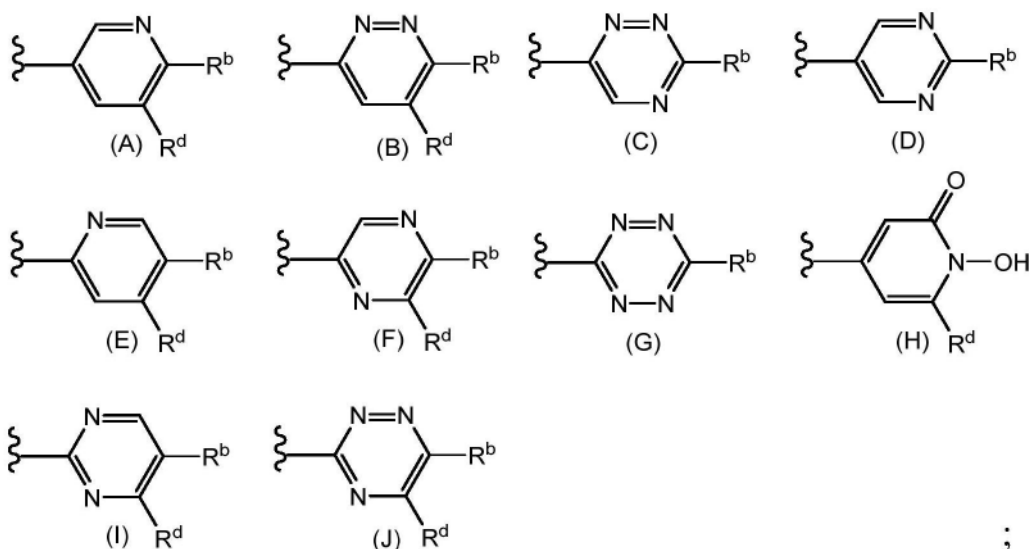
其中:

A^1 - A^5 独立地选自 C- R^a 和 N, 其中 A^1 - A^5 中的任何 0、1、2、3 或 4 个可以是 N;

每个 R^a 独立地为 H 或 R^{aa} , 其中 R^{aa} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 环烷基、卤代 C_{1-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 环烷氧基、 C_{1-6} 环氨基、卤代 C_{1-6} 环氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基;

Q 为具有 2、3 或 4 个环杂原子的 5 元杂芳环, 所述环杂原子中的至少一个必须是 N, 并且其余环杂原子独立地选自 N、O 和 S, 并且其中如果存在, 带有氢原子的环碳原子或者带有氢原子的环氮原子可以可选地被 Q^a 取代, Q^a 选自卤素、卤代 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基;

W 为 6 元含 N 杂环, 选自:



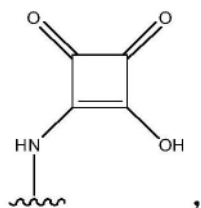
其中

R^b 选自:

-OH, 条件是当 R^b 为 OH 时, W 为 (E) 或 (I);

-K-NR^c-Y, 或其互变异构体,

-(CH₂)_p-NH-OH, 以及



其中

K 是 SO、SO₂、C(=X') 或 NHC(=X'), 其中 X' 为 O 或 NH;

R^c 是H、 C_{1-6} 烷基；或羟基 C_{1-6} 烷基；

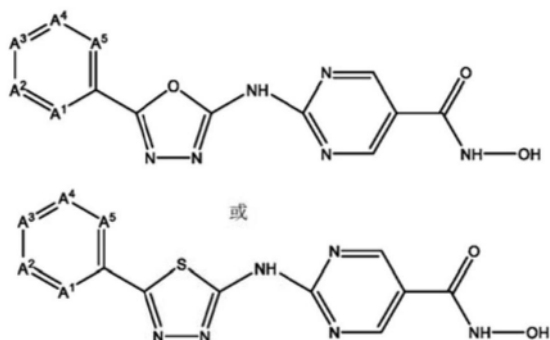
Y是OH、 NHR^e 、羟基 C_{1-6} 烷基或 $(SC_{1-6}烷基)C_{1-6}烷基$ ，其中 R^e 是H、 C_{1-6} 烷基、 $-(C=O)H$ 或 $-(C=O)C_{1-6}烷基$ ；并且

p是0或1；

并且

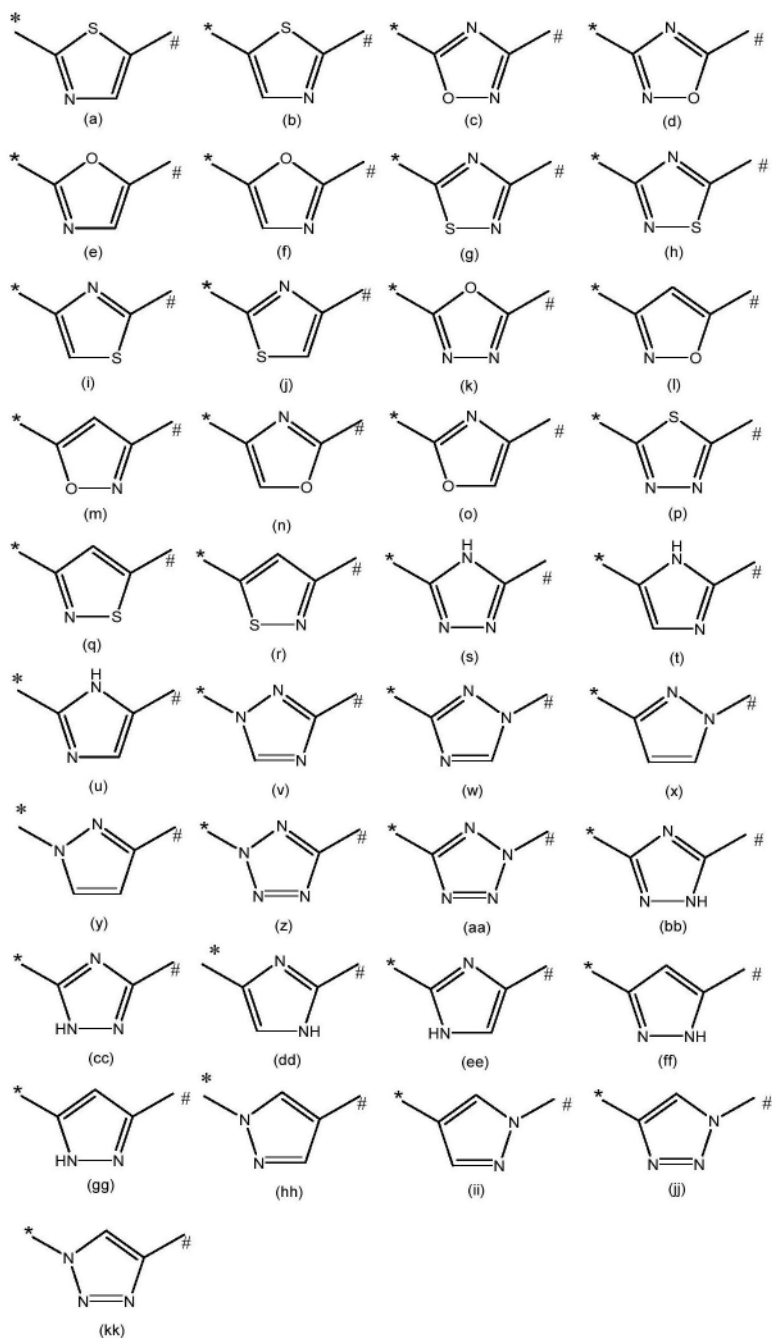
R^d 选自H、OH、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；

条件是所述化合物不具有下式



其中 A^1-A^5 中的任何4个为C-H，并且其它为C- R^a ，其中 R^a 为H、卤素、 CH_3 或 OCH_3 。

2. 根据权利要求1所述的式(I')的化合物，或其药用盐，其中，Q选自杂环式(a)-(kk)，Q在允许的情况下可以可选地被基团 Q^a 取代，其中标记为#的键连接至NH并且标记为*的键连接至由 A^1-A^5 限定的芳基环：



3. 根据权利要求1或2所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中, A^1 - A^5 中的每一个为C- R^a 。

4. 根据权利要求1或2所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中, A^1 、 A^2 、 A^4 和 A^5 中的1、2、3或4个是N。

5. 根据权利要求4所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中

A^5 或 A^1 为N;或者

A^2 或 A^4 为N;或者

A^1 和 A^5 为N;或者

A^2 和 A^4 为N

A^1 和 A^4 ,或者 A^2 和 A^5 为N;或者

A¹和A⁴,或者A⁴和A⁵为N。

6. 根据权利要求1或2所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中,A³是C-R^{aa}。

7. 根据权利要求6所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中,R^{aa}是卤素、卤代C₁₋₆烷基或卤代C₁₋₆烷氧基。

8. 根据权利要求7所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中,R^{aa}是Cl、CF₃或OCF₃。

9. 根据权利要求1或2所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中,W选自:(A)、(B)、(C)、(D)、(F)、(G)、(H)和(J)。

10. 根据权利要求1或2所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中,R^d是H、OH、Cl、F、Br、I、CH₃或OCH₃。

11. 根据权利要求2所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中,Q是(f),可选地被Q^a取代。

12. 根据权利要求1或2所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中,W是(A)。

13. 根据权利要求1或2所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中,R^b是-K-NR^c-Y或其互变异构体,或者-(CH₂)_p-NH-OH。

14. 根据权利要求13所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中,R^b是K-NR^c-Y或其互变异构体。

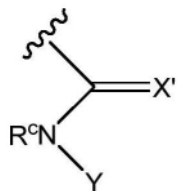
15. 根据权利要求14所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中,R^b是-K-NR^c-Y或其互变异构体,其中:

K是SO₂、C(=O)、C(=NH)或NHC(=O),

R^c是H、C₁₋₆烷基;或者羟基C₁₋₆烷基;并且

Y是OH、NH₂、NHC₁₋₃烷基、NHC(=O)H、NH(C=O)C₁₋₃烷基、羟基C₁₋₆烷基;或者(SC₁₋₆烷基)C₁₋₆烷基。

16. 根据权利要求1或2所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中,R^b是



其中

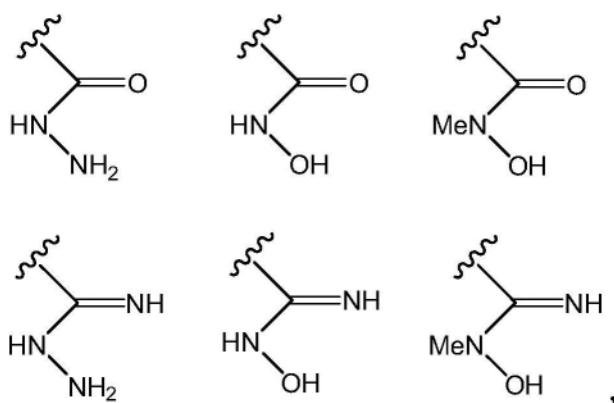
X'是O或NH,

R^c是H或C₁₋₆烷基;或者羟基C₁₋₆烷基;并且

Y是OH或NHR^e,

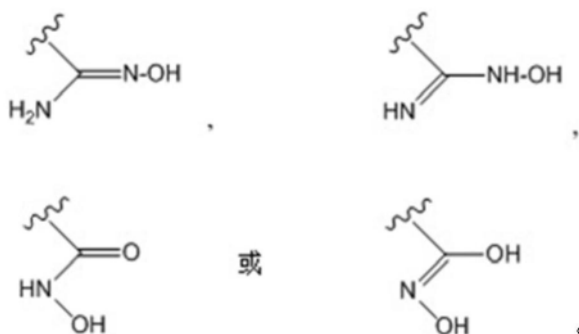
或其互变异构体。

17. 根据权利要求1或2所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中,R^b选自:



或其互变异构体。

18. 根据权利要求1或2所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中, R^b 是:



19. 根据权利要求1或2所述的式(I')的化合物,或其药用盐,其中, R^b 是OH且W是(E)或(I)。

20. 根据权利要求1所述的式(I')的化合物,或其药用盐,所述式(I')的化合物选自:

- 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)-N-羟基氮苯酰胺;
- N-羟基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;
- N'-羟基-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)烟酰亚氨基胺盐酸盐;
- N-(6-(羟基氨基)吡啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺;
- 5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-N-羟基-吡啶-2-甲脒;
- 5-((5-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-N-羟基吡啶-2-甲脒;
- 1-羟基-4-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-1,2-二氢吡啶-2-酮;
- 5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)-N-羟基-吡啶-2-甲脒;
- 5-([4-(4-氯苯基)-1,3-噁唑-2-基]氨基)-N-羟基嘧啶-2-甲酰胺;
- N-羟基-6-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)嘧啶-3-甲酰胺;
- N-羟基-6-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺;
- N-羟基-5-((4-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酰胺;
- N-羟基-6-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺;N-羟基-5-((4-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;
- N-羟基-N-甲基-5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-磺酰胺;
- 外消旋-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-磺酰胺;

外消旋-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;

6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-3-醇;

N-(2-羟乙基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;

N-羟基-N-甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;

N-羟基-N,3-二甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;

N-羟基-N-(2-羟乙基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;

1-(羟基)-4-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮;

N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲脒;

N-羟基-N-甲基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶酰胺;

N',3-二羟基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒;

1-羟基-6-甲基-4-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮;

N,3-二羟基-N-甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;

6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-3,4-二醇;

3-羟基-4-((5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮;

N',3-二羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲脒;

N-乙基-N-羟基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;

N-羟基-N-丙基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;

N-羟基-N-异丙基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;

1-羟基-1-甲基-3-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)脒;

(R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;

(S)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;

(R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶酰胺;

N',3-二羟基-5-((4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒;

N',3-二羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒盐酸盐;

(R)-N-(2,3-二羟基丙基)-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-哒嗪-3-甲酰胺;

N',4-二羟基-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲脒;

5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N',3-二羟基吡啶甲脒;

(R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;

5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒;

N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-吡啶甲脒;

6-((5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基哒嗪-3-甲脒;

6-((5-(3,4-二氟苯)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基哒嗪-3-甲脒;

6-((5-(5-氟吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基哒嗪-3-甲脒;

N,5-二羟基-2-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)异烟亚氨基胺;

5-((5-(4-(二氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒;
5-((5-(4-(二氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒;
N'-羟基-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲脒;
N'-羟基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-甲脒;
N'-羟基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲脒;
3-氟-N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-甲脒;
N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲脒;
N'-羟基-5-((5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒;N'-羟基-5-
((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒;
6-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲脒;
5-((5-(5-环丙基吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒;
N'-羟基-2-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-5-甲脒;
5-((5-(4-(3,3-二氟代氮杂环丁烷-1-基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒;N'-羟基-5-
((5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒;
6-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)吡啶-3-醇;
1-羟基-4-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮;
N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-甲脒;
5-((5-(5-氯吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)异噁唑-5-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((1-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶甲脒;
5-((3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒;
5-((3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-N'-羟基吡嗪-2-甲脒;
5-((3-(5-氯吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒;
5-((3-(5-氯吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-N'-羟基吡嗪-2-甲脒;
N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡嗪-2-甲脒;
N'-羟基-5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡嗪-2-甲脒;
N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡嗪-2-甲脒;
N'-羟基-5-((3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)氨基)吡啶甲脒;

5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒;
外消旋-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒;
5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酰肼;
N'-甲酰基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酰肼;N'-甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酰肼;
(R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;
(R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;
(R)-5-((5-(3,4-二氟苯)噁唑-2-基)氨基)-N-(2,3-二羟基丙基)吡啶酰胺;
(R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺;
N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒;
5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒;
5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶-2-甲脒;
5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶-2-甲脒;
5-((1-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒;
外消旋-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-4-基)氨基)吡啶酰胺;
6-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-3-醇;
N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-2-甲脒;
N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-2-甲脒;
N'-羟基-5-((1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-甲脒;
N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-甲脒;
N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-甲脒;
N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-4-基)氨基)吡啶-2-甲脒;
N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)吡啶甲脒;
外消旋-5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N-(2,3-二羟基丙基)吡啶酰胺盐
酸盐;
5-((5-(5-氟吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒;
N'-羟基-5-((5-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒;以及
5-((5-(4-环丙基苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒。
21.一种组合物,包含根据权利要求1所述的式(I')的化合物,或其药用盐,和药用添加

剂。

22. 根据权利要求1所述的式(I')的化合物或其药用盐在制造用于治疗其中Des1抑制有益的疾病的药剂中的用途。

23. 根据权利要求1所述的式(I')的化合物或其药用盐在制造用于治疗纤维化或纤维化疾病的药剂中的用途。

抑制剂化合物

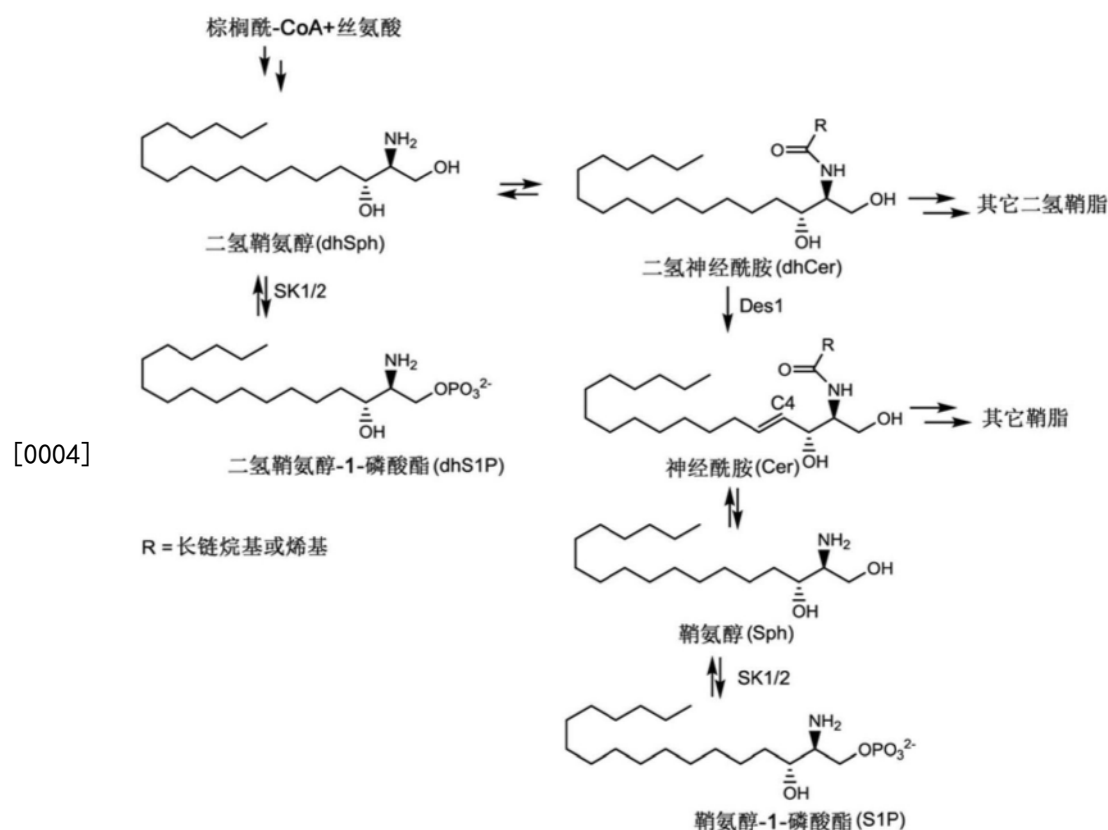
技术领域

[0001] 本公开总体而非排他地涉及化合物以及它们在疗法中的使用,例如作为与鞘脂生物合成途径中的一种或多种酶,例如二氢神经酰胺去饱和酶相互作用的酶相互作用试剂。本公开还涉及这些化合物作为研究工具的用途,它们在疗法中的用途,涉及包含所述化合物的组合物和试剂,它们的生产并且涉及使用所述化合物的治疗方法。

背景技术

[0002] 本说明书对任何在先出版物(或来源于它的信息)或者对任何已知事物的提及不视为并且不应视为对以下的认可或承认或者任何说明形式:在先出版物(或来源于它的信息)或者任何已知事物构成了本说明书所涉及的领域中的一般常识的一部分。

[0003] 鞘脂,由它们共有的18碳氨基醇主链所限定的一类化合物,介导了细胞-细胞以及细胞-基底相互作用,调节细胞蛋白和受体的行为,并且参与信号转导。通过途径从棕榈酰CoA和丝氨酸重头合成鞘脂,借此修饰碳主链、醇和氨基以形成多种生物活性化合物,如二氢神经酰胺、神经酰胺、鞘氨醇和鞘氨醇-1-磷酸酯(方案1)。鞘脂生物合成途径中的扰乱涉及多种生理学和病理生理学过程,包括癌症、糖尿病、纤维化、炎症、病毒感染和阿尔茨海默氏病。



方案 1

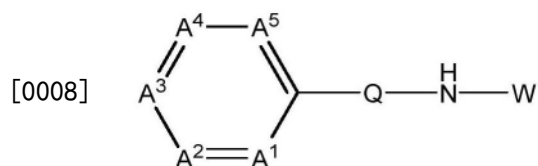
[0005] 二氢神经酰胺去饱和酶(Des)在C18主链的C4位引入双键,从而将二氢神经酰胺

(dhCer) 转化为神经酰胺 (Cer)。Des 有两种异构体, Des1 和 Des2。Des1 负责大部分组织中 Cer 生产的主要组分, 然而 Des2 主要作为 C4-羟化酶起作用, 将 Cer 转化为植物神经酰胺 (phytoceramides)。尽管 Des1 存在于大部分组织中, 但 Des2 的表达基本上限制在皮肤、肠和肾。由于 dhCer 和 Cer 两者都能经历向其它鞘脂, 包括鞘氨醇 (Sph) 和鞘氨醇-1-磷酸酯 (S1P) 的可逆转化, 但是 Des1 有效控制所有鞘脂的 C4-饱和状态。Des1 的激活状态控制二氢-和 C4-不饱和鞘脂的比值, 其对于细胞功能具有不同并且有时相反的影响。提高的 Des1 表达和/或活性提高了生物活性 C4-不饱和鞘脂的水平, 并且已在一些疾病, 如癌症、炎症、纤维化和代谢疾病中与疾病发展有关。因此, 已提议了 Des1 抑制剂在治疗不同疾病的药物疗法中的使用, 包括癌症、炎症性肠病 (IBD)、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、囊性纤维化、心力衰竭、慢性肾病以及病毒和细菌感染等 (Gagliostro V et al. Prog. Lipid Res. 2012, 51:82-94; Siddique, M.M. et al. J. Biol. Chem. 2015, 290, 15371-15379; Magaye, R., R. et al. Cell. Mol. Life Sci. 2019, 76, 1107-1134; Vieira, C.R. et al. Chem. Biol. 2010, 17, 766-775)。

发明内容

[0006] 在一个或多个实施方式中, 本公开提供了具有 Des1 抑制活性的化合物。在一个或多个实施方式中, 本公开提供了可以在通过过量的或另外不期望的 Des1 和/或纤维化活性介导的疾病或病症的治疗中具有有益的治疗活性的化合物。

[0007] 在一个方面, 本公开提供了化学式 (I') 所表示的化合物:



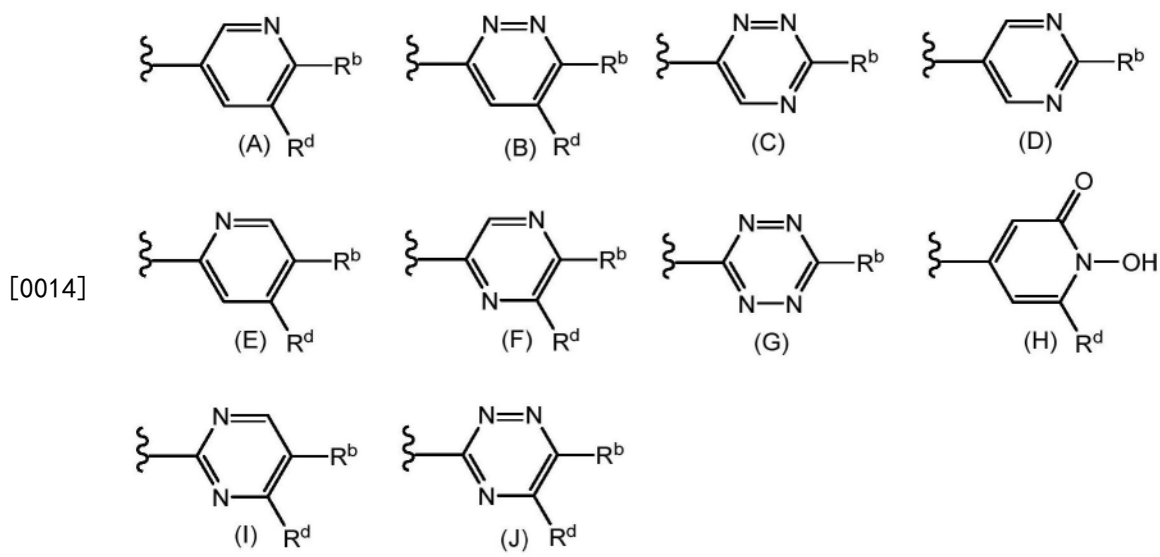
[0009] 其中:

[0010] $A^1 - A^5$ 独立地选自 C- R^a 和 N, 其中任何 0、1、2、3 或 4 个 $A^1 - A^5$ 可以是 N;

[0011] 每个 R^a 独立地为 H 或 R^{aa} , 其中 R^{aa} 选自卤素、烷基、卤代烷基、环烷基、卤素环烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、环氨基、卤代环氨基、烷氧基烷基和烷氧基烷氧基;

[0012] Q 为具有 2、3 或 4 个环杂原子的 5 元杂芳环, 所述环杂原子中的至少一个必须是 N, 并且其余环杂原子独立地选自 N、O 和 S, 并且其中如果存在, 具有氢原子的环碳原子或者具有氢原子的环氮原子可以可选地被 Q^a 取代, Q^a 选自卤素、卤代烷基和烷基;

[0013] W 为 6 元含 N-杂环, 其选自:



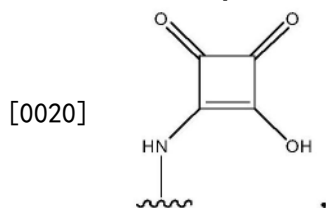
[0015] 其中

[0016] R^b 选自：

[0017] -OH,条件是当 R^b 为OH时,W为(E)或(I)；

[0018] -K-NR^c-Y或其互变异构体，

[0019] -(CH₂)_p-NH-OH,和



[0021] 其中

[0022] K是SO、SO₂、C(=X')或NHC(=X')，其中X'是O或NH；

[0023] R^c是H、C₁₋₆烷基；或者羟基C₁₋₆烷基；

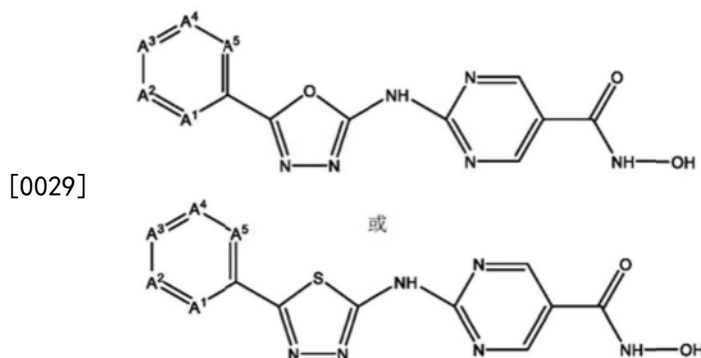
[0024] Y是OH、NHR^e(其中R^e是H、C₁₋₆烷基、-(C=O)H或-(C=O)C₁₋₆烷基)、羟基C₁₋₆烷基或(SC₁₋₆烷基)C₁₋₆烷基；并且

[0025] p是0或1；

[0026] 并且

[0027] R^d选自H、OH、卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基；

[0028] 条件是所述化合物不具有以下化学式

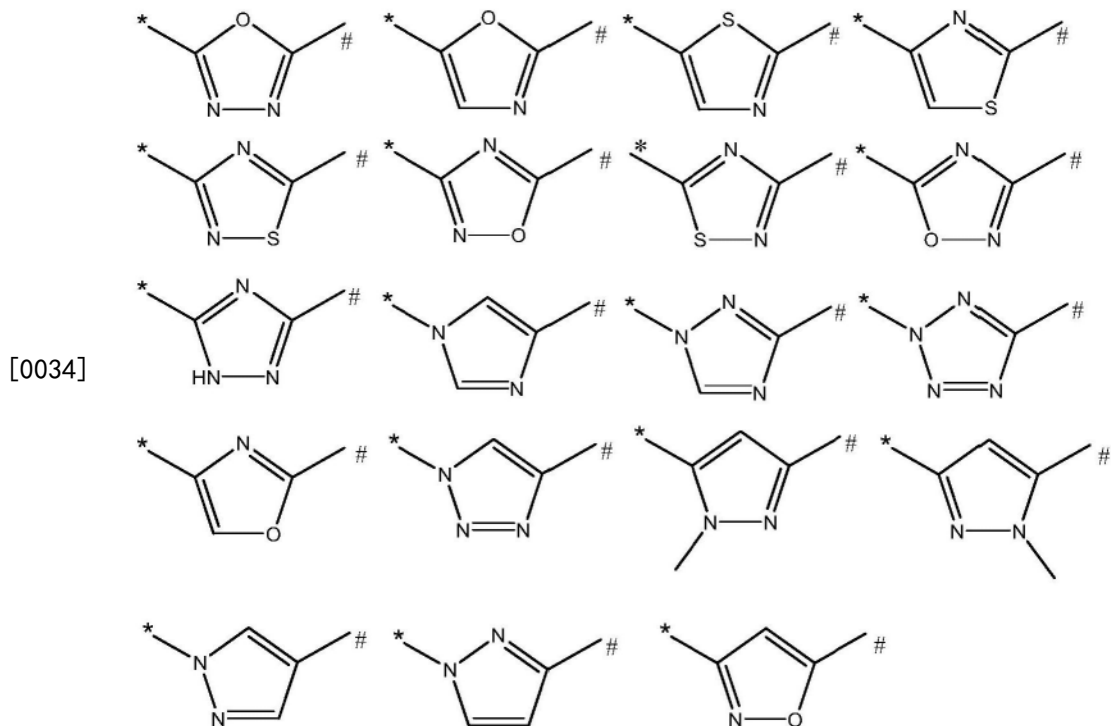


[0030] 其中 A^1 - A^5 中的任何4个为C-H,并且其它为C- R^a ,其中 R^a 为H、卤素、 CH_3 或 OCH_3 ;

[0031] 或其药用盐或溶剂化物。

[0032] 在另一个方面,提供了化学式(I'')所表示的化合物,其中调换了化学式(I')的 R^b 和 R^d ,或其药用盐或溶剂化物。

[0033] 在一些实施方式中,所述5元杂芳环具有2或3个环杂原子。在一些实施方式中,Q选自



[0035] 其中#表示连接至NH的键并且*表示连接至通过 A^1 - A^5 所限定的芳基或杂芳基环的键。

[0036] 在一些实施方式中, Q^a 选自卤素、 C_{1-6} 烷基(即 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基或 C_6 烷基)和卤素 C_{1-6} 烷基(即卤素 C_1 烷基、卤素 C_2 烷基、卤素 C_3 烷基、卤素 C_4 烷基、卤素 C_5 烷基或卤素 C_6 烷基)。

[0037] 在一些实施方式中, A^1 - A^5 中的每一个为C- R^a 。在其一些其它实施方式中,C- R^a 中的一个或两个为C- R^{aa} ,并且其余为C-H。在一些其它实施方式中,至少 A^3 为C- R^{aa} 。

[0038] 在一些实施方式中, A^1 、 A^2 、 A^4 和 A^5 中的0、1、2、3或4个为N。在其一些实施方式中, A^3 为C- R^{aa} 。

[0039] 在一些实施方式中,至少 A^3 为C- R^{aa} 。在其一些其它实施方式中, A^3 为C- R^{aa} 并且 A^1 、 A^2 、 A^4 和 A^5 分别为C-H。在一些实施方式中, A^3 为C- R^{aa} 并且 A^4 或 A^2 之一是相同或不同的C- R^{aa} 。在一些实施方式中, A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 或 A^5 中的任何一个或两个可以为N。在一些实施方式中, A^3 为C- R^{aa} 并且 A^1 或 A^5 为N。在另外其它实施方式中, A^3 为C- R^{aa} , A^1 或 A^5 为N并且其余A为C-H。

[0040] 在一些实施方式中, A^5 或 A^1 为N;或者 A^2 或 A^4 为N;或者 A^1 和 A^5 均为N;或者 A^2 和 A^4 均为N;或者 A^1 和 A^4 或 A^2 和 A^5 均为N;或者 A^1 和 A^2 或 A^4 和 A^5 均为N。在一些实施方式中, A^3 为C- R^{aa} 。

[0041] 在一些实施方式中,W含有1或2个环氮原子,即(A)、(B)、(D)、(E)、(F)、(H)和(I)。在一些实施方式中,当 R^b 不是OH时,W不是化学式(E)的基团。在一些实施方式中,当 R^b 不是OH

时,W不是化学式(I)的基团。在一些实施方式中,当 R^b 不是OH时,W不是化学式(I)或(E)的基团。在一些实施方式中,当 R^b 不是OH时,W是具有与带有 R^b 的环碳原子相邻或处于邻位的至少一个N环原子的基团。

[0042] 在一些实施方式中, R^b 是OH且W是(E)或(I)。

[0043] 在一些实施方式中, R^b 为 $K-NR^c-Y$ 或其互变异构体,或者 $-(CH_2)_p-NH-OH$,且W是(A)、(B)、(C)、(D)、(F)、(G)、(H)、(J)中的一种。在其它实施方式中, NHR^e 为 NH_2 、 NHC_{1-3} 烷基、 $NHC(=O)H$ 、 $NH(C(=O)C_{1-3})$ 烷基。

[0044] R^d 可以选自H、OH、F、Cl、Br、I、 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_1 烷氧基、 C_2 烷氧基、 C_3 烷氧基、 C_4 烷氧基、 C_5 烷氧基、 C_6 烷氧基。在一些其它实施方式中, R^d 为H、OH、F、Cl、Br、I、 CH_3 或 OCH_3 。

[0045] 在另一个方面,本公开提供了组合物,其包含化学式(I')和/或(I'')的化合物或其药用盐或溶剂化物和药用添加剂。

[0046] 本公开还提供了用作抑制Des1或另外与Des1相互作用的试剂的化学式(I')和/或(I'')所表示的化合物或其药用盐或溶剂化物,或者包含所述化合物或其药用盐或溶剂化物的组合物。

[0047] 本公开还提供了用于在疗法,如治疗其中Des1抑制有益的疾病或病症和/或用于治疗纤维化或纤维化疾病中的使用的化学式(I')和/或(I'')所表示的化合物或其药用盐或溶剂化物或者包含所述化合物或其药用盐或溶剂化物的组合物。

[0048] 本文所公开的其它方面提供了在对其有需要的受试者中治疗其中Des1抑制有益的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者给予化学式(I')和/或(I'')所表示的化合物或其药用盐或溶剂化物。

[0049] 在一些实施方式中,所述疾病或病症是增殖性、炎性或纤维化疾病。

[0050] 本文所公开的另一个方面提供了化学式(I')和/或(I'')所表示的化合物或其药用盐或溶剂化物在用于治疗其中Des1抑制有益的疾病的治疗剂生产中的使用。

[0051] 本文所公开的另一个方面提供了化学式(I')和/或(I'')所表示的化合物或其药用盐或溶剂化物在用于治疗纤维化或纤维化疾病的治疗剂生产中的使用。

[0052] 本文所公开的另一个方面提供了在对其有需要的受试者中治疗纤维化或纤维化疾病的方法,其包括向所述受试者给予化学式(I')和/或(I'')所表示的化合物或其药用盐或溶剂化物。

[0053] 在一些实施方式中,本文所公开的化合物还可以用作研究工具,例如,在Des1的作用和活性的研究中,和/或用作Des1活性或其抑制的测定或模型中的候选、比较或对照分子,和/或用作一种或多种潜在治疗应用,如用于纤维化的预防或治疗的抗纤维化活性的测定或模型中的候选、比较或对照分子。

附图说明

[0054] 图1图示显示了在存在或不存在0.01、0.1、3和10 μ M的化合物8(图1中的A)和化合物46(图1中的B)的情况下,在用TGF- β 1(5ng/ml)刺激的肾系膜细胞中的脯氨酸掺入。数据表示为对微克的蛋白归一化的原始每分钟 ^3H -脯氨酸计数的平均值 $\pm$ 标准偏差。数据来自3次独立实验。使用Tukeys pos hoc分析的单因素ANOVA来对多个差异进行修正。***,****

=与0对照相比, $P<0.001$ 与 0.0001 。##,###,####=与单独的TGF- β 1相比, $P<0.01$, 0.001 与 0.0001 。

[0055] 图2表示在存在化合物8 (图2中的A) 和化合物46 (图2中的B) 的情况下,在IPF供体中TGF- β 1介导的SMA表达的浓度依赖性抑制。附图显示了抑制百分比 (PIN) 和剩余细胞 (%) 的归一化数据。

具体实施方式

[0056] 在整个说明书和所附的权利要求中,除非上下文另外要求,否则单词“包含”和变化形式将被理解为表示对所述整数或步骤或整数组的包含,但不排除任何其它整数或步骤或者整数或步骤的组。

[0057] 在整个说明书和所附的权利要求中,除非上下文另外要求,否则短语“基本由其组成”和变化形式将被理解为表示所列举的元素是本发明的重要,即必需元素。该短语允许不实质上影响本发明特征的其它非列举元素的存在,但是不包括将影响所定义方法的基本和新颖性特征的其它未指明的元素。

[0058] 术语“本发明”涵盖且考虑了本文所描述的所有方面、实施方式和实施例。

[0059] 除非上下文另外明确规定,否则如在整个说明书中所使用的,单数形式的“一个”、“一种”和“该”旨在适当情况下包括多个方面。

[0060] 除非上下文另外指明,否则以下所描述的特性可以独立地适用于本发明的任何方面或实施方式。

[0061] 如本文所使用的,术语“卤素 (halo)” (或“卤素 (halogen)”) 表示氟代 (氟)、氯代 (氯)、溴代 (溴) 或者碘代 (碘)。

[0062] 如本文所使用的,术语“烷基 (alkyl)” (或“烷基 (alk)”),如单独或以复合术语,如烷氧基、卤代烷基等所使用的,表示饱和直链或支链烷基,优选地 C_{1-20} 烷基,例如, C_{1-10} 或者 C_{1-6} 。直链和支链烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲-丁基、叔-丁基、正戊基、1,2-二甲基丙基、1,1-二甲基-丙基、己基、4-甲基戊基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、1,2,2-三甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、庚基、5-甲基己基、1-甲基己基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基、1,2-二甲基戊基、1,3-二甲基戊基、1,4-二甲基戊基、1,2,3-三甲基丁基、1,1,2-三甲基丁基、1,1,3-三甲基丁基、辛基、6-甲基庚基、1-甲基庚基和1,1,3,3-四甲基丁基。当将烷基一般地表示为“丙基”、“丁基”等时,将理解这可以在适当情况下表示任何直链或支链异构体。单独或作为如对于 R^a 所定义的烷氧基、卤代烷基或卤代烷氧基等基团的一部分,烷基可以是未取代的或被一个或多个 (例如,1、2、3、4、5个等,如所允许的) 相同或不同的可选的取代基取代的。

[0063] 术语“环烷基”包括任何非芳族单环、双环和多环 (包括稠合或桥接) 烃残基,例如, C_{3-20} (如 C_{3-10} 或 C_{3-8} 或 C_{3-6}) 单环5-6元或双环9-10元环系。适合的实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环戊烯基、环己烯基、环辛烯基、环戊二烯基、环己二烯基、环辛四烯基和十氢萘基。环烷基可以可选地被如本文所定义的一个或多个可选的取代基取代。在一些实施方式中,单环烷基可以被桥连基取代以形成双环桥连基团。

[0064] “卤素环烷基”是指如本文所定义的环境烷基,其独立地被一个或多个相同或不同的

卤素原子取代一次或多次。一个或多个碳原子(例如,1,2或更多个)独立地被一个或多个卤素原子取代。在一些实施方式中,连接至任一个碳环原子的两个氢原子被相同或不同的卤素原子取代。在一些实施方式中,连接至任一个碳环原子的一个氢原子被卤素原子取代。一些非限制性实例包括:氯-、碘-、氟-或溴-环丙基、环丁基、环戊基和环己基,和二氯-、二碘-、二氟-或二溴-环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0065] 当单独或以复合术语使用时,“环烷氧基”表示当通过氧原子联接时,如本文所定义的环境基。一些非限制性实例包括: OC_{3-6} 环烷基(例如,环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基和环己氧基)。

[0066] 术语“环氨基”是指如本文所定义的环境基,其中碳原子被氮原子取代。环氨基可以通过碳环原子或氮环原子连接。在一些实施方式中,连接基团的碳原子被氮取代,即环氨基通过氮原子连接。一些示例性基团包括3、4、5和6元环,例如,氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基。在其中环氨基通过碳原子连接的实施方式中,环氮可以是未取代的或者可以被一个或两个相同或不同 C_{1-6} 烷基取代,例如, C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基。

[0067] 术语“卤代环氨基”是指独立地被一个或多个相同或不同的卤素原子取代一次或多次的环境基。一个或多个碳原子(例如,1,2或更多个)独立地被一个或多个卤素原子取代。在一些实施方式中,连接至任一个碳原子的所有氢原子被相同或不同的卤素原子取代。在一些实施方式中,连接至任一个碳原子的两个氢原子被相同或不同的卤素原子取代。在一些实施方式中,连接至任一个碳原子的一个氢原子被卤素原子取代。一些非限制性实例包括氯-、碘-、氟-或溴-氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基,和二氯-、二碘-、二氟-或二溴-氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基。

[0068] 当单独或以复合术语使用时,“烷氧基”表示当通过氧原子联接时,如本文所定义的烷基。一些非限制性实例包括: OC_{1-6} 烷基(例如OMe、OEt、On-Pr、Oi-Pr、On-Bu、Oi-Bu、Ot-Bu)。

[0069] “卤代烷基”是指如本文所定义的烷基,其独立地被一个或多个相同或不同的卤素原子取代一次或多次。当“烷基”包含不止一个碳原子时,一些(例如,1,2或更多个)或者所有碳原子独立地被一个或多个卤素原子取代。在一些实施方式中,连接至任一个碳原子的所有氢原子被相同或不同的卤素原子取代。在一些实施方式中,连接至任一个碳原子的两个氢原子被相同或不同的卤素原子取代。在一些实施方式中,连接至任一个碳原子的一个氢原子被卤素原子取代。所述烷基可以是直链或支链的。“卤代烷基”的一些非限制性实例包括卤素 C_{1-6} 烷基,如: $-(\text{CH}_2)_q\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CCl}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CBr}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CHBr}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{CH}_2\text{Cl}$ 和 $-(\text{CH}_2)_q\text{CH}_2\text{Br}$,其中q为0、1、2、3、4或5)。

[0070] “卤代烷氧基”表示当通过氧原子连接时,如上定义的卤代烷基。一些非限制性实例包括0(卤素 C_{1-6} 烷基),如: $-0(\text{CH}_2)_q\text{CF}_3$ 、 $-0(\text{CH}_2)_q\text{CCl}_3$ 、 $-0(\text{CH}_2)_q\text{CBr}_3$ 、 $-0(\text{CH}_2)_q\text{CHF}_2$ 、 $-0(\text{CH}_2)_q\text{CHCl}_2$ 和 $-0(\text{CH}_2)_q\text{CHBr}_2$ 、 $-0(\text{CH}_2)_q\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-0(\text{CH}_2)_q\text{CH}_2\text{Cl}$ 和 $-0(\text{CH}_2)_q\text{CH}_2\text{Br}$,其中q为0、1、2、3、4或5)。

[0071] “烷氧基烷基”是指如本文所定义的烷基,其独立地被烷氧基取代一次或多次。当“烷基”包含不止一个碳原子时,一些(例如,1,2或更多个)或者所有碳原子可以独立地被一个或多个相同或不同的烷氧基取代。所述烷基可以是直链或支链的并且所述烷氧基可以是

直链或支链的。“烷氧基烷基”的一些非限制性实例包括 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,包括 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基。一些其它非限制性实例包括: $-(CH_2)_qO(CH_2)_tH$ (其中 q 为1、2、3、4、5或6并且对于任何 q 值, t 为1、2、3、4、5或6)。

[0072] “烷氧基烷氧基”是指如本文所定义的烷氧基,其独立地被烷氧基取代一次或多次。一些非限制性实例包括 C_{1-6} 烷氧基(例如, C_{1-3} 烷氧基),其独立地被相同或不同的 C_{1-6} 烷氧基(例如, C_{1-3} 烷氧基)取代一次或多次。一些非限制性实例包括: $-OCH_2OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-O(CH_2)_3OCH_3$ 、 $-OCH_2OCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_2O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-O(CH_2)_3O(CH_2)_2CH_3$ 。

[0073] “羟烷基”是指如本文所定义的烷基,其独立地被羟基取代一次或多次(例如,1、2或3次)。一些非限制性实例包括羟基 C_{1-6} 烷基,即被羟基取代一次或多次(例如,1、2或3次)的 C_{1-6} 烷基。所述烷基可以是直链或支链的。在其它实例中,羟烷基是指羟基 C_{1-3} 烷基,即被羟基取代一次或多次(例如,1、2或3次)的 C_{1-3} 烷基。一些非限制性实例包括: $-(CH_2)OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-CH(OH)(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-(CH(OH))_2CH_3$ 和 $-(CH(OH))_2CH_2OH$ 。

[0074] “ $(SC_{1-6}烷基)C_{1-6}烷基$ ”是指如本文所定义的 C_{1-6} 烷基,其独立地被 $-SC_{1-6}烷基$ 取代一次或多次(例如,1、2或3次)。一些非限制性实例包括被 $-SC_{1-6}烷基$ 取代一次或多次(例如,1、2或3次)的 C_{1-3} 烷基。所述烷基可以是直链或支链的。在其它实例中,一些非限制性实例包括: $-(CH_2)SCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH(SCH_3)CH_2SCH_3$ 、 $CH(SCH_3)CH_3$ 、 $-(CH_2)_3SCH_3$ 、 $-CH(SCH_3)(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2CH(SCH_3)CH_2SCH_3$ 、 $-(CH(SCH_3))_2CH_3$ 和 $-(CH(SCH_3))_2CH_2SCH_3$ 。

[0075] 如本文所定义的,基团可以是可选地取代的,即它可以是未取代的或者进一步被一个或多个相同或不同的可选的取代基取代。单独或以复合术语使用的或者通过参考术语定义,“烷基”或“烷基(alk)”的可选的取代基(当以下指明时,其可以进一步被取代),例如环烷基或环氨基包括:

[0076] 烷基(例如, C_{1-6} 烷基,如甲基、乙基、丙基、丁基)、

[0077] 环烷基(例如, C_{3-6} 环烷基,如环丙基、环丁基、环戊基或环己基)、羟烷基(例如,羟基 C_{1-6} 烷基,如羟甲基、羟乙基、羟丙基)、

[0078] 烷氧基烷基(例如, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基,如甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基)、

[0079] 烷氧基(例如, C_{1-6} 烷氧基,如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基)、

[0080] 烷氧基烷氧基(例如, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基,如甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、乙氧基甲氧基、乙氧基乙氧基、乙氧基丙氧基、丙氧基甲氧基、丙氧基乙氧基、丙氧基丙氧基)、

[0081] 环烷氧基(例如,环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基)、

[0082] 卤素、

[0083] 卤代烷基(其包括单-、二-和三卤代,例如,卤代 C_{1-6} 烷基,如三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基)、

[0084] 卤代烷氧基(其包括单-、二-和三卤代,例如,卤代 C_{1-6} 烷氧基,如三氟甲氧基、三氯甲氧基、三溴甲氧基)、

[0085] 羟基、

[0086] 硫醇 (-SH)、

[0087] 烷基硫基 (例如-SC₁₋₆烷基)、

[0088] 苯基 (其本身可以进一步被以下一个或多个基团取代, 例如, C₁₋₆烷基、卤素、羟基、羟基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、卤素C₁₋₆烷基、卤素C₁₋₆烷氧基、氰基、硝基、-OC(O)C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-NHC(O)C₁₋₆烷基和-N(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基))、苄基 (其中苄基本身可以进一步被以下一个或多个基团取代, 例如, C₁₋₆烷基、卤素、羟基、羟基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、卤素C₁₋₆烷基、卤素C₁₋₆烷氧基、氰基、硝基、-OC(O)C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-NHC(O)C₁₋₆烷基和-N(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基))、

[0089] 苯氧基 (其中苯基本身可以进一步被以下一个或多个基团取代, 例如, C₁₋₆烷基、卤素、羟基、羟基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、卤素C₁₋₆烷基、卤素C₁₋₆烷氧基、氰基、硝基、-OC(O)C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-NHC(O)C₁₋₆烷基和-N(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基))、

[0090] 苄氧基 (其中苄基本身可以进一步被以下一个或多个基团取代, 例如, C₁₋₆烷基、卤素、羟基、羟基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、卤素C₁₋₆烷基、卤素C₁₋₆烷氧基、氰基、硝基、-OC(O)C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-NHC(O)C₁₋₆烷基和-N(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基))、

[0091] -NH₂、

[0092] 烷基氨基 (例如, -NHC₁₋₆烷基, 如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基等)、二烷基氨基 (例如, -NH(C₁₋₆烷基)₂, 如二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基)、酰氨基 (例如, -NHC(O)C₁₋₆烷基, 如-NHC(O)CH₃)、

[0093] 苯氨基 (即-NH苯基, 其中苯基本身可以进一步被以下一个或多个基团取代, 例如, C₁₋₆烷基、卤素、羟基、羟基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、卤素C₁₋₆烷基、卤素C₁₋₆烷氧基、氰基、硝基、-OC(O)C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-NHC(O)C₁₋₆烷基和-N(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基))、

[0094] 硝基、

[0095] 氰基、

[0096] 甲酰基、

[0097] 酰基, 包括-C(O)-烷基 (例如, -C(O)C₁₋₆烷基, 如乙酰基)、

[0098] -O-C(O)-烷基 (例如, -OC(O)C₁₋₆烷基, 如乙酰氧基)、

[0099] 苯甲酰基 (其中苄基本身可以进一步被以下一个或多个基团取代, 例如, C₁₋₆烷基、卤素、羟基、羟基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、卤素C₁₋₆烷基、卤素C₁₋₆烷氧基、氰基、硝基、-OC(O)C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-NHC(O)C₁₋₆烷基和-N(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基))、

[0100] 苯甲酸基 (其中苄基本身可以进一步被以下一个或多个基团取代, 例如, C₁₋₆烷基、卤素、羟基、羟基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷氧基、卤素C₁₋₆烷基、卤素C₁₋₆烷氧基、氰基、硝基、-OC(O)C₁₋₆烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-NHC(O)C₁₋₆烷基和-N(C₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基))、

[0101] CO₂H、

[0102] CO_2 烷基(例如, $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基,如甲酯、乙酯、丙酯、丁酯)、 CO_2 苄基(其中苄基本身可以进一步被以下一个或多个基团取代,例如, C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、卤素 C_{1-6} 烷基、卤素 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ (C_{1-6} 烷基))、

[0103] CO_2 苄基(其中苄基本身可以进一步被以下一个或多个基团取代,例如, C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、卤素 C_{1-6} 烷基、卤素 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ (C_{1-6} 烷基))、

[0104] $-\text{CONH}_2$ 、

[0105] $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 苄基(其中苄基本身可以进一步被以下一个或多个基团取代,例如, C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、卤素 C_{1-6} 烷基、卤素 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ (C_{1-6} 烷基))、

[0106] $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 苄基(其中苄基本身可以进一步被以下一个或多个基团取代,例如, C_{1-6} 烷基、卤素、羟基、羟基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、卤素 C_{1-6} 烷基、卤素 C_{1-6} 烷氧基、氰基、硝基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ (C_{1-6} 烷基))、

[0107] $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 烷基(例如, $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-6}$ 烷基,如甲酯、乙酯、丙酯、丁基酰胺)、

[0108] $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 二烷基(例如, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$)、

[0109] 氨基烷基(例如, HNC_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基 $\text{HN}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-和 $(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2\text{N}-\text{C}_{1-6}$ 烷基-)、硫烷基(例如, HSC_{1-6} 烷基-)、

[0110] 羧基烷基(例如, $\text{HO}_2\text{CC}_{1-6}$ 烷基-)、

[0111] 羧酸酯烷基(例如, C_{1-6} 烷基 $\text{O}_2\text{CC}_{1-6}$ 烷基-)、

[0112] 胺基烷基(例如, $\text{H}_2\text{N}(\text{O})\text{CC}_{1-6}$ 烷基-、 $\text{H}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{N}(\text{O})\text{CC}_{1-6}$ 烷基-)、甲酰基烷基(例如, $\text{H}(\text{O})\text{CC}_{1-6}$ 烷基-)、

[0113] 酰烷基(例如, C_{1-6} 烷基 $(\text{O})\text{CC}_{1-6}$ 烷基-)、

[0114] 硝基烷基(例如, $\text{O}_2\text{NC}_{1-6}$ 烷基-)、

[0115] 用 $\text{C}=\text{O}$ 替换 CH_2 ,并且

[0116] 其中2个碳原子(1,2或者1,3)每一端分别被 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 或 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$ 基团取代,其中n是1或2。

[0117] 在一些实施方式中,每个 R^a 独立地选自H、氯代、氟代、溴代、碘代、卤素 C_{1-6} 烷基(例如,氟代 C_{1-6} 烷基,如 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CF}_3$)、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{3-6} 环烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、卤素氮丙啶基、卤素氮杂环丁烷基、卤素吡咯烷基、卤素哌啶基和卤素 C_{1-6} 烷氧基(例如,氟代 C_{1-6} 烷氧基,如 $-\text{OCHF}_2$ 和 $-\text{OCF}_3$)。在其它实施方式中,每个 R^a 独立地选自H、氯代、氟代、溴代、碘代、卤素 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和卤素 C_{1-3} 烷氧基。

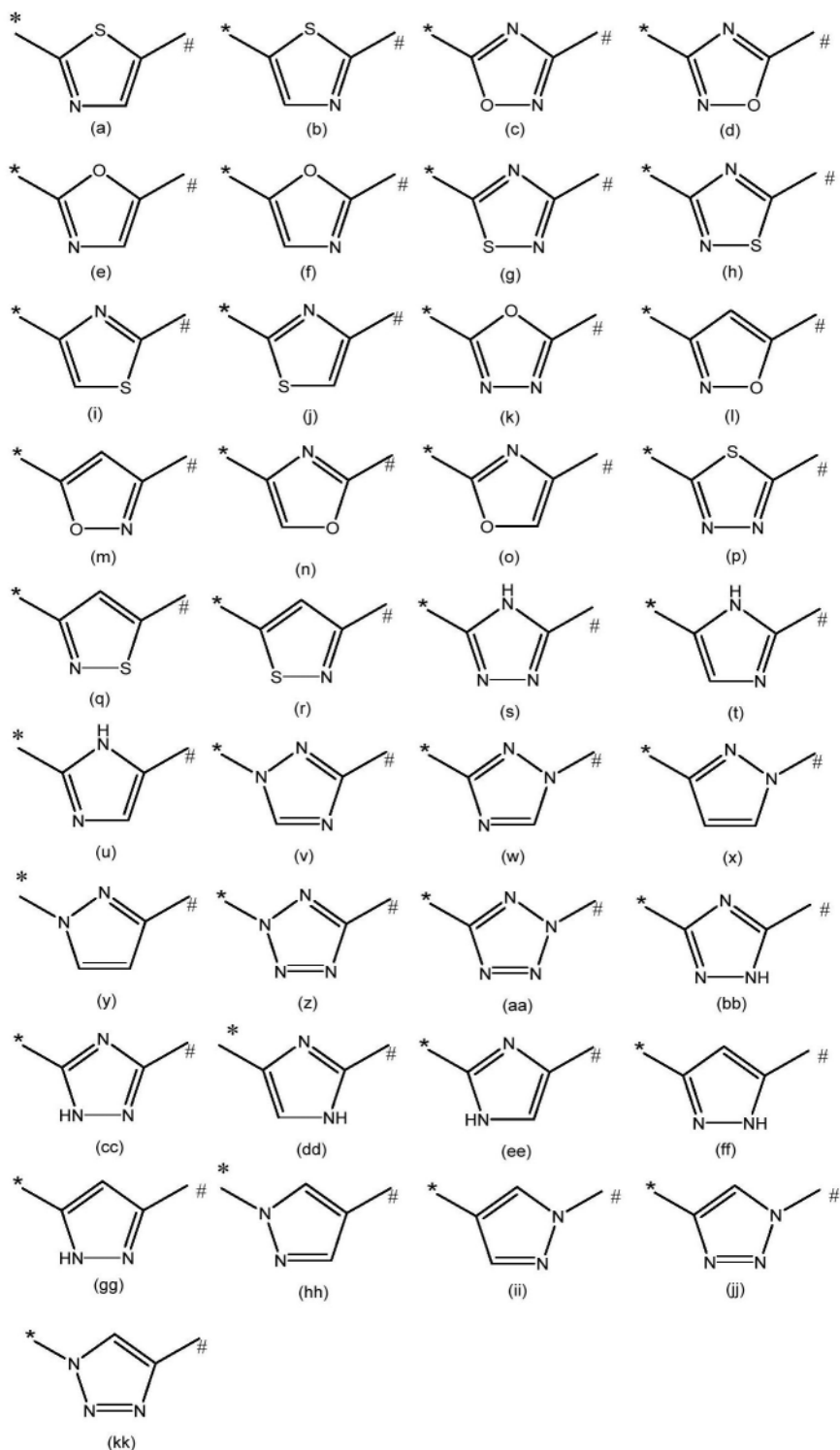
[0118] 在一些实施方式中, A^1-A^5 中的每一个为 $\text{C}-\text{R}^a$ 。在其它实施方式中, A^3 不是 $\text{C}-\text{H}$ 。在一些其它实施方式中, $\text{C}-\text{R}^a$ 中的一个或两个为 $\text{C}-\text{R}^{aa}$,其中 R^{aa} 不是H,其余为 $\text{C}-\text{H}$ 。在其它实施方式中, R^{aa} 选自F、Cl、I、Me、环丙基、二氟氮杂环丁烷基、OMe、 CHF_2 、 CF_3OCHF_2 和 OCF_3 。

[0119] 在一些实施方式中,至少 A^3 为C- R^{aa} 并且在另外其它实施方式中, A^3 不是C-H。在一些其它实施方式中, A^3 为C- R^{aa} 并且 A^1 、 A^2 、 A^4 和 A^5 分别为C-H。在一些实施方式中, A^3 为C- R^{aa} 并且 A^4 或 A^2 之一是相同或不同的C- R^{aa} 。在其它实施方式中,每个 R^{aa} 独立地选自F、Cl、I、Me、环丙基、二氟氮杂环丁烷基、OMe、 CHF_2 、 CF_3OCHF_2 和 OCF_3 。

[0120] 在一些实施方式中, A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 或 A^5 中的任何一个或两个可以为N。在一些实施方式中, A^5 或 A^1 为N;或者 A^2 或 A^4 为N;或者 A^1 和 A^5 均为N;或者 A^2 和 A^4 均为N;或者 A^1 和 A^4 ,或 A^2 和 A^5 均为N;或者 A^1 和 A^2 或 A^4 和 A^5 均为N。在这些实施方式的一些中, A^3 为C- R^{aa} 。在其它实施方式中, R^{aa} 选自F、Cl、I、Me、环丙基、二氟氮杂环丁烷基、OMe、 CHF_2 、 CF_3OCHF_2 和 OCF_3 。

[0121] 在一些实施方式中,Q为具有2、3或4个环杂原子的5元杂芳环,所述环杂原子中的至少一个必须为N并且其余杂原子独立地选自N、O和S,并且选自杂环化学式(a) - (kk),其可以在允许的情况下可选地被基团 Q^a 取代(其中标记为#的键连接至NH并且标记为*的键连接至通过 A^1 - A^5 所限定的芳基环)。

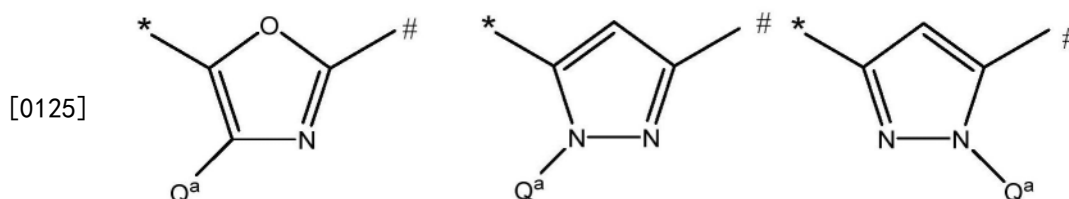
[0122]



[0123] 当Q含有带有氢原子的碳或氮环原子(例如, (a)、(b)、(e)、(f)、(i)、(j)、(l)、(m)、(n)、(o)、(q)、(r)、(t)、(u)、(v)、(w)、x)、(y)、(bb)、(cc)、(dd)、(ee)、(ff)、(gg)、(hh)和(ii))时,该碳或氮原子可以可选地被基团 Q^a 取代(即替换氢原子),所述 Q^a 选自卤素、卤代烷基和烷基。例如, Q^a 可以选自Cl、F、Br、I、 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基和异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基),和卤素 C_{1-6} 烷基(例如, $(CH_2)_qCF_3$ 、 $(CH_2)_qCCl_3$ 、 $(CH_2)_qCBr_3$ 、 $(CH_2)_qCHF_2$ 、 $(CH_2)_qCHCl_2$ 和 $(CH_2)_qCHBr_2$ 、 $(CH_2)_qCH_2F$ 、 $(CH_2)_qCH_2Cl$ 和 $(CH_2)_qCH_2Br$,其中q为0、1、2、3、4或5)。在其它实施方式中, Q^a 选自Cl、F、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、 CBr_3 和 CCl_3 。在一些实施方式中,

所述碳或氮环原子是未取代的。在其它实施方式中,所述碳或氮环原子被 Q^a 取代。

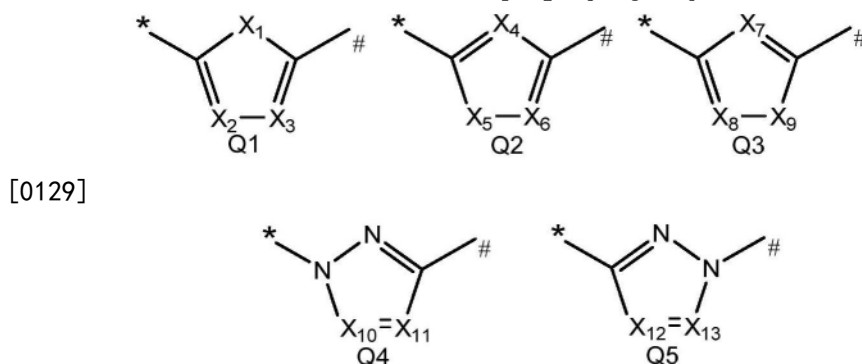
[0124] 具有被 Q^a 取代的碳或氮环原子的Q的一些其它非限制性实例包括:



[0126] 其它实施方式包括其中 Q^a 为(例如)C1、F、Br、I、 C_{1-6} 烷基(例如,甲基、乙基,正丙基和异丙基)的情况。在一些其它实施方式中, Q^a 为甲基。

[0127] 在一些实施方式中,Q为具有2或3个环杂原子的5元杂芳环,所述环杂原子中的至少一个必须为N并且其余环杂原子独立地选自N、O和S,其中碳或氮环原子可以如以上所描述,是可选地取代的。

[0128] 在一些实施方式中,Q选自 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 或 Q_5 中的一个或多个:



[0130] 其中

[0131] X_1 为O、S或NH并且 X_2 和 X_3 独立地为CH或N,条件是两者不是CH(化学式(a)、(b)、(e)、(f)、(k)、(p)、(s)、(t)和(u));

[0132] X_4 为O、S或NH并且 X_5 和 X_6 独立地为CH或N,条件是两者不是CH(化学式(c)、(g)、(j)、(f)、(m)、(o)、(r)、(cc)、(ee)和(gg));

[0133] X_7 为O、S或NH并且 X_8 和 X_9 独立地为CH或N,条件是两者不是CH(化学式(d)、(h)、(i)、(l)、(n)、(q)、(bb)、(dd)和(ff));且

[0134] X_{10} - X_{13} 独立地为CH或N(化学式(v)、(w)、(x)和(y));

[0135] 并且其中Q可以是未取代的,或者被 Q^a 取代。

[0136] 在一些实施方式中,Q具有3个环杂原子(化学式(c)、(d)、(g)、(h)、(k)、(p)、(s)、(v)、(w)、(jj)和(kk))。在其一些实例中,Q具有两个环氮原子和一个环氧原子。在另外其它实例中,Q具有两个环氮原子和一个环硫原子。在另外其它实例中,Q具有3个环氮原子。

[0137] 在其它实施方式中,Q具有2个环杂原子(化学式(a)、(b)、(e)、(f)、(i)、(j)、(l)、(m)、(n)、(o)、(q)、(r)、(t)、(u)、(x)、(y)、(hh)和(ii))。在其一些实例中,Q具有一个环氮原子和一个环氧原子。在另外其它实例中,Q具有一个环氮原子和一个环硫原子。在另外其它实例中,Q具有两个环氮原子。

[0138] 在其它实施方式中,Q具有一个或两个氮环原子和一个环氧原子(化学式(c)、(d)、(e)、(f)、(k)、(l)、(m)、(n)和(o))。

[0139] 在其它实施方式中, Q具有一个或两个氮环原子和一个环硫原子(化学式(a)、(b)、(g)、(h)、(i)、(j)、(p)、(q)和(r))。

[0140] 在其它实施方式中, Q具有两个或三个或4个氮环原子并且无O或S环原子(化学式(s)、(t)、(u)、(v)、(w)、(x)、(y)、(z)、(aa)、(bb)、(cc)、(dd)、(ee)、(ff)、(gg)、(hh)、(ii)、(jj)和(kk))。

[0141] 在一些实施方式中, Q选自(c)、(d)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)和(p)。

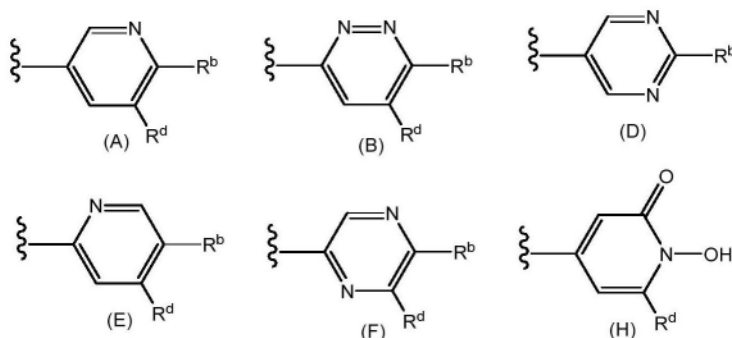
[0142] 在一些实施方式中, Q选自(c)、(d)、(f)、(h)、(i)、(j)、(k)和(p)。

[0143] 在一些实施方式中, Q选自(c)、(d)、(f)、(i)、(j)、(k)和(p)。

[0144] 在一些实施方式中, Q为氧杂二唑基(化学式(c)、(d)和(k))。

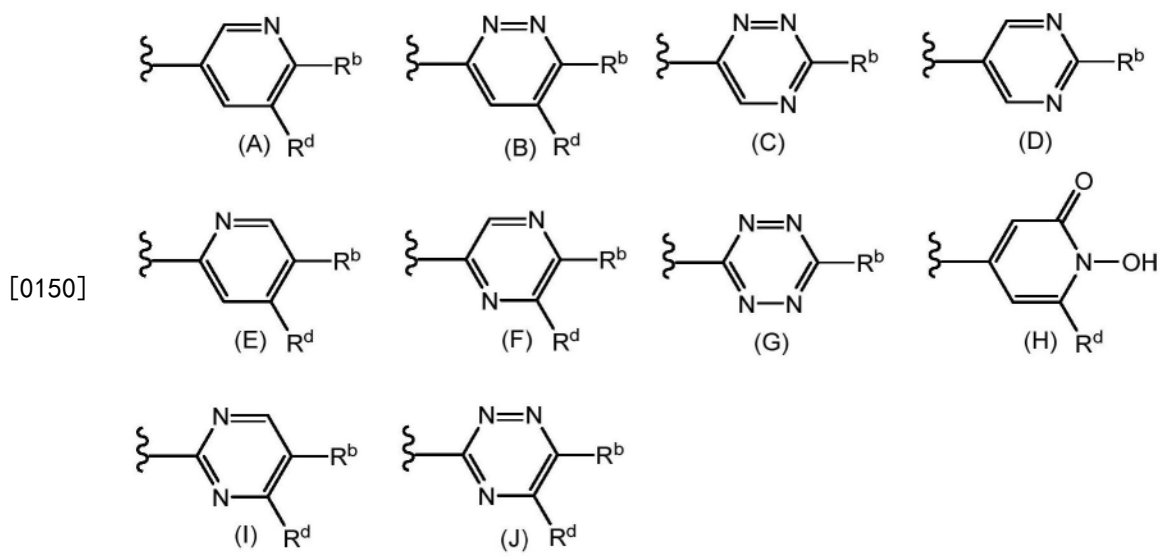
[0145] 在一些实施方式中, Q选自(d)、(f)、(i)、(k)、(l)、(n)、(v)、(y)、(ee)、(ff)、(hh)和(kk)。在一些其它实施方式中, Q选自(f)和(k)。

[0146] 在一些实施方式中, 包括如以上所描述的Q的任一个实施方式, 如其中Q选自(f)、(i)、(k)、(n)和(v)的情况, 并且包括其中环碳或氮原子可以可选地被 Q^a 取代的情况, W含有1或2个氮环原子。在一些实施方式中, W在 $C-R^b$ 的邻位含有至少1个氮环原子, 即具有式(A)、(B)、(C)、(D)、(F)、(G)或(J)。在这些实施方式中的任一个的其它实例中, R^d 为H、OH、C、Br、F、I、 CH_3 或 OCH_3 。在一些其它实施方式中, W选自:



[0148] 和 R^d 为H、OH、F、I、Cl、Br、 CH_3 或 OCH_3 。 R^b 可以是 $K-NR^c-Y$, 或其互变异构体。

[0149] 在一些实施方式中, 包括如以上所描述的Q的任一个实施方式, 如其中Q选自(f)、(i)、(k)、(n)和(v), 并且包括其中环碳或氮原子可选地被 Q^a 取代的情况, W为6元含N杂环(芳族或非芳族), 其选自:



[0151] 其中

[0152] R^d 为H、OH、F、Cl、I、Br、 CH_3 或 OCH_3 ；并且 R^b 是 $-K-NR^c-Y$ 或其互变异构体。

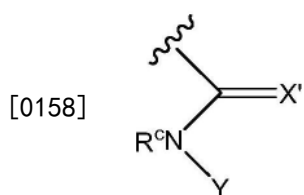
[0153] 在一些实施方式中,包括以上所描述的实施方式中的任一个, R^b 是 $-K-NR^c-Y$ 或其互变异构体,其中:

[0154] K是 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $C(=NH)$ 或 $NHC(=O)$,

[0155] R^c 是H、 C_{1-6} 烷基(例如, C_{1-3} 烷基,如 CH_3 、 CH_2CH_3 或 $(CH_2)_2CH_3$);或羟基 C_{1-6} 烷基(例如,羟基 C_{1-3} 烷基;如 $-(CH_2)OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-CH(OH)(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-(CH(OH))_2CH_3$ 和 $-(CH(OH))_2CH_2OH$);并且

[0156] Y是OH、 NH_2 、 NHC_{1-6} 烷基、 $NHC(=O)H$ 、 $NH(C(=O)C_{1-6})$ 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基(例如,羟基 C_{1-3} 烷基;如 $-(CH_2)OH$ 、 $-(CH_2)_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $CH(OH)CH_3$ 、 $-(CH_2)_3OH$ 、 $-CH(OH)(CH_2)_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 、 $-(CH(OH))_2CH_3$ 和 $-(CH(OH))_2CH_2OH$);或 $(SC_{1-6})C_{1-6}$ 烷基(例如, $(SC_{1-3})C_{1-3}$ 烷基,如 $-(CH_2)SCH_3$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH(SCH_3)CH_2SCH_3$ 、 $CH(SCH_3)CH_3$ 、 $-(CH_2)_3SCH_3$ 、 $-CH(SCH_3)(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2CH(SCH_3)CH_2SCH_3$ 、 $-(CH(SCH_3))_2CH_3$ 和 $-(CH(SCH_3))_2CH_2SCH_3$)。

[0157] 在一些实施方式中, R^b 为



[0159] 其中

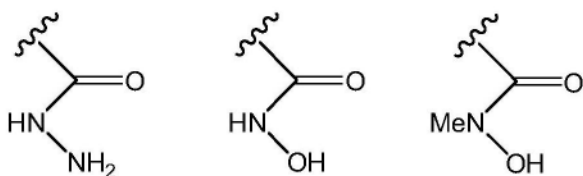
[0160] X' 是O或NH,

[0161] R^c 是H或 C_{1-6} 烷基;或羟基 C_{1-6} 烷基;并且

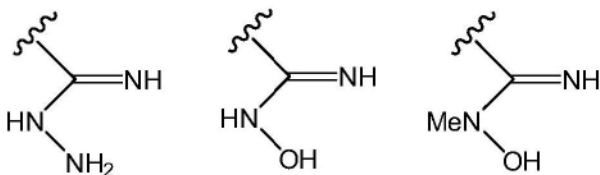
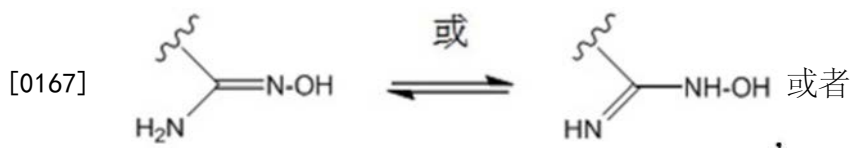
[0162] Y是OH或 NH_2 。

[0163] 或者W具有式(H)。

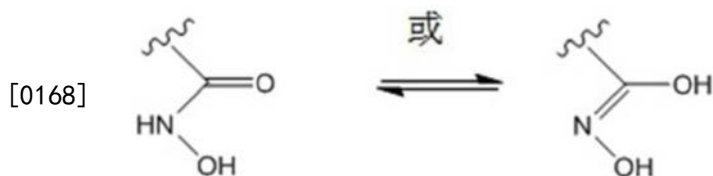
[0164] 在其它实施方式中, R^b 选自:



[0165]

[0166] 或其互变异构体。举例来说,在一些其它实施方式中, R^b 可以是

[0167]



[0168]

[0169] 脒基可以作为基本纯(例如,>90%或95%或99%)的E-或Z-异构体存在,或者可以是E-或Z-异构体的混合物。

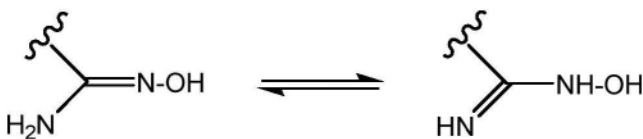
[0170] 在一些其它实施方式中,Q具有式(f)或(k),并且 R^b 是 $C(=X')-NR^c-Y$,[0171] 其中 X' 为O或NH, R^c 为H或Me,并且Y为OH或 NH_2 。[0172] 在一些实施方式中,W包含部分 $C(=O)-N-OH$,例如,W具有式(H)或者其中 R^b 是 $C(=O)-NR'-OH$ 或 $NHC(=O)-NR'-OH$ (其中 R' 为H、 C_{1-6} 烷基或羟基 C_{1-6} 烷基)。在其它实施方式中, R^d 为H、OH、F、Cl、I、Br、 CH_3 或 OCH_3 。[0173] 在一些实施方式中, R^b 是OH并且W是(E)或(I)。 R^d 可以选自H、OH、F、Cl、Br、I、 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_1 烷氧基、 C_2 烷氧基、 C_3 烷氧基、 C_4 烷氧基、 C_5 烷氧基、 C_6 烷氧基。在一些实施方式中, R^d 是H、OH、F、Cl、Br、I、 CH_3 或 OCH_3 。[0174] 在一些实施方式中, R^b 为 $K-NR^c-Y$ 或其互变异构体,或者 $-(CH_2)_p-NH-OH$ 。在另外的实施方式中, NHR^e 是 NH_2 、 NHC_{1-3} 烷基、 $NHC(=O)H$ 、 $NH(C(=O)C_{1-3})$ 烷基。 R^d 可以选自H、OH、F、Cl、Br、I、 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_1 烷氧基、 C_2 烷氧基、 C_3 烷氧基、 C_4 烷氧基、 C_5 烷氧基、 C_6 烷氧基。在另外的实施方式中, R^d 是H、OH、F、Cl、Br、I、 CH_3 或 OCH_3 。[0175] 在一些实施方式中, R^b 为 $K-NR^c-Y$ 或其互变异构体,或者 $-(CH_2)_p-NH-OH$,并且W是(A)、(B)、(C)、(D)、(F)、(G)、(H)或(J)中的一种。在另外的实施方式中, NHR^e 是 NH_2 、 NHC_{1-3} 烷基、 $NHC(=O)H$ 、 $NH(C(=O)C_{1-3})$ 烷基。 R^d 可以选自H、OH、F、Cl、Br、I、 C_1 烷基、 C_2 烷基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_1 烷氧基、 C_2 烷氧基、 C_3 烷氧基、 C_4 烷氧基、 C_5 烷氧基、 C_6 烷氧基。在另外的实施方式中, R^d 是H、OH、F、Cl、Br、I、 CH_3 或 OCH_3 。[0176] 在一些实施方式中,包括如以上所描述的Q的任何实施方式,并且包括其中环碳或氮原子可选地被 Q^a 取代的情况,W为(E)或(I),并且 R^b 为OH。在另外其它实施方式中, R^d 为H、OH、F、Cl、I、Br、 CH_3 或 OCH_3 。

[0177] 在一些实施方式中,当W具有式(I)时,则R^b不是-(C=O)-NH-OH。

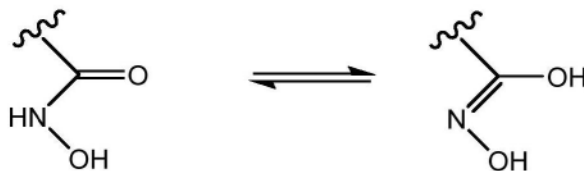
[0178] 本公开还提供了式(I'')表示的化合物,其中调换了式(I')的R^b和R^d,以及其药用盐和溶剂化物。

[0179] 在另一个方面,提供了式(IA)所表示的化合物,包括式(I')所表示的化合物及其药用盐和溶剂化物,和式(I'')所表示的化合物,其中调换了式(I')的R^b和R^d,及其药用盐和溶剂化物。对于(I')描述的任一实施方式适用于(II')。在一些实施方式中,W不含有带有OH基团的环碳的临近或临位的N环原子。

[0180] 对于在一定条件下(例如,溶剂、盐形式,pH等)能够互变异构的化合物,一种互变异构体可以相对于另一种是优选的形式,但是条件改变可以导致形成其它互变异构体。将理解在适当情况下,式(I')的互变异构体,例如,某些R^b基团可以存在,并且这也涵盖在本文中的公开内容中。除非另作说明,否则以一种互变异构形式显示的化合物也是其它互变异构形式的公开。一些示例性互变异构R^b基团包括:



[0181]



[0182] 应理解在适当情况下,互变异构体可以作为E-和Z-形式存在,其作为基本纯(例如,>90%或95%或99%)的E-或Z-异构体或者异构体的混合物存在。

[0183] 在一些实施方式中,本文所公开的化合物具有如所公开的化合物中所示的或者如实施例1-120中所描述的A¹-A⁵、R^a、R^{aa}、Q、W、R^b、R^c、R^d和R^e中的任何一个或多个。因此,本文还明确公开了具有化合物1-120中任一种所示的任意组合的化合物,例如A¹-A⁵和Q、A¹-A⁴和W、Q和W、R^b和W。

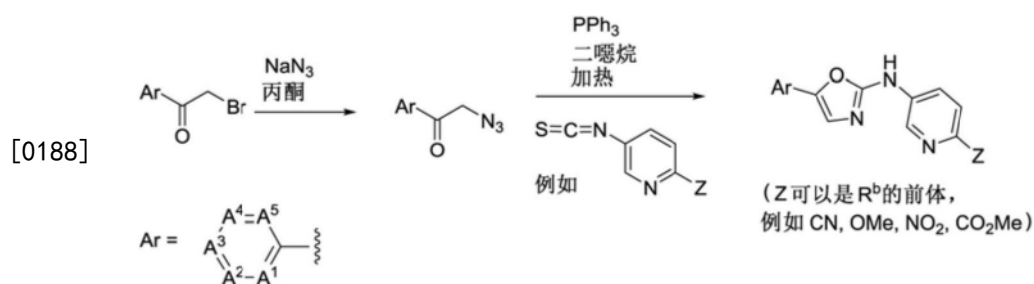
[0184] 还应认识到本公开的某些化合物可以具有不对称中心并因此能够以不止一种立体异构形式存在,如对映异构体和非对映体。本发明因此还涉及光学活性化合物和在一个或多个不对称中心以基本纯的异构形式存在的化合物,例如,具有大于约90% ee的对映异构体,如具有约95%或97% ee或大于99% ee的对映异构体,及其混合物,包括外消旋混合物。可以通过不对称合成制备这些异构体,例如,使用手性中间体或试剂、酶,或者可以通过常规方法,例如,色谱法、重结晶或拆分试剂的使用来拆分混合物。

[0185] 在一些实施方式中,R^a、R^b、R^c、R^d和R^e中的至少一个具有至少一个手性中心。在其它这些实施方式中,R^a、R^b和R^c、R^d和R^e中的至少一个具有手性中心。在一些实施方式中,R^a、R^b、R^c、R^d或R^e之一具有一个手性中心,并且所述化合物作为对映异构体的混合物,例如,外消旋混合物存在,或者所述化合物可以是基本对映体纯的,即基本为R-或S-形式。一个实例为R^b = -CH₂C*(OH)CH₂OH,其中C*为手性中心。具有R^b = -CH₂C*(OH)CH₂OH的化合物可以作为对映异构体的混合物(例如,外消旋混合物)存在或者可以处于基本对映体纯的R-或S-形式。

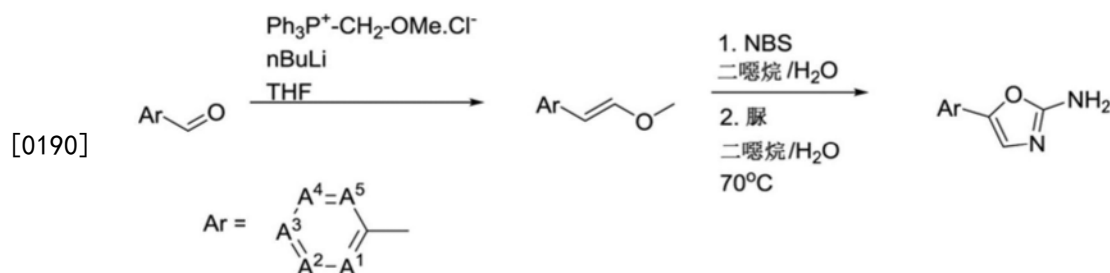
[0186] 可以使用任何适合的方法制备本公开的化合物。实施例部分描述了使用常规技术

和知识,如通过改变起始材料和试剂、溶剂等可以进一步推广至本公开的化合物的制备的多种方法,和如本领域中已知的用于制备杂环的方法(参见,例如,Aurelio, L. et al. J. Med. Chem., 2016, 59, 965-984; Sharma, S., Sulfur Reports, 1989, 8, 327-469)。在一些非限制性实施方式中,可以通过将包含 R^a -取代的苯基和Q部分(或它们的前体)的前体与适当的W部分或其前体偶联来制备化合物。在其它非限制性实施方式中,可以通过包含 R^a -取代的苯基和W部分的前体化合物(或其前体)的内部环化(以产生Q'部分)来制备化合物。如本文所使用的,“前体”包括可以通过一种或多种化学转变和/或偶联转化为期望的化合物或部分的化学实体或部分。因此,在以下方案A-V中描述了用于制备多种式(I')所表示的化合物和/或前体的一些说明性的一般方案。

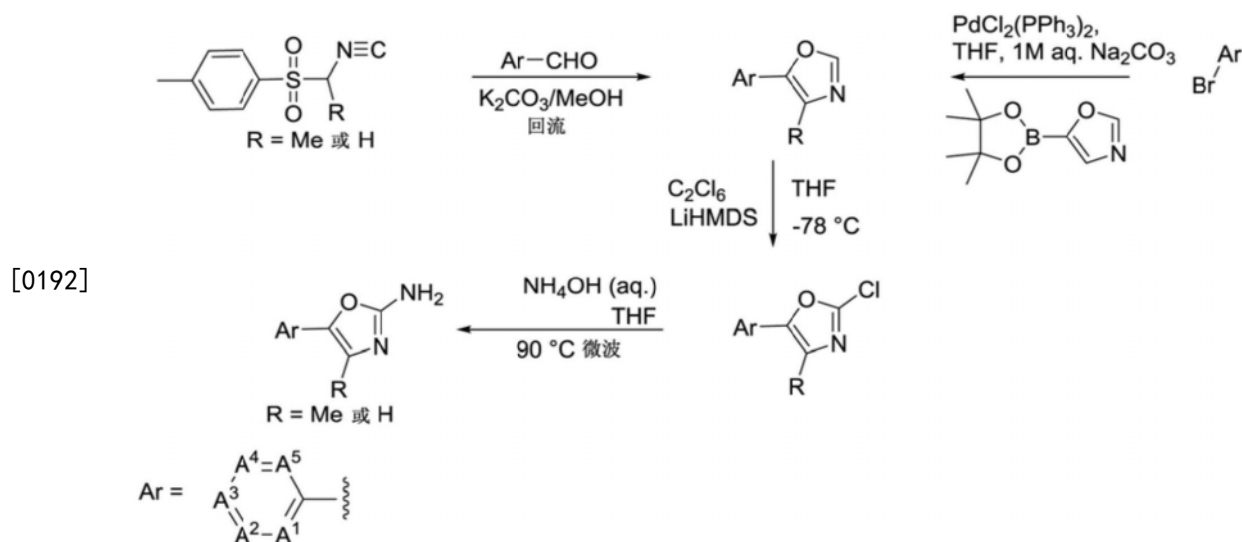
[0187] 方案A



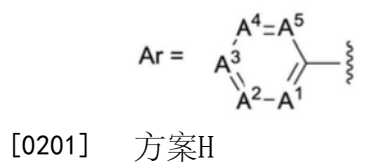
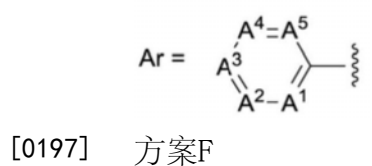
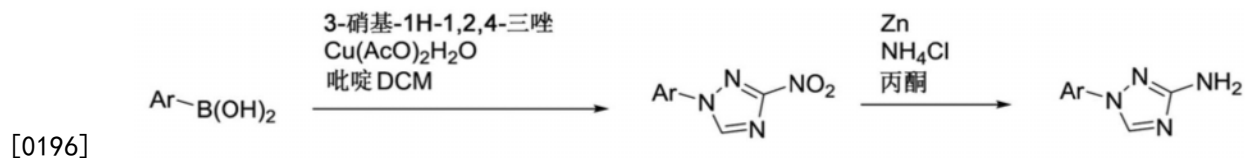
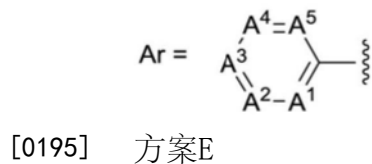
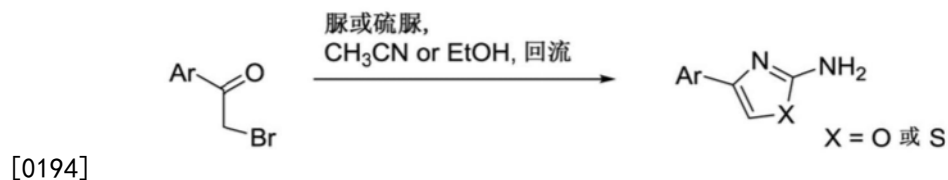
[0189] 方案B



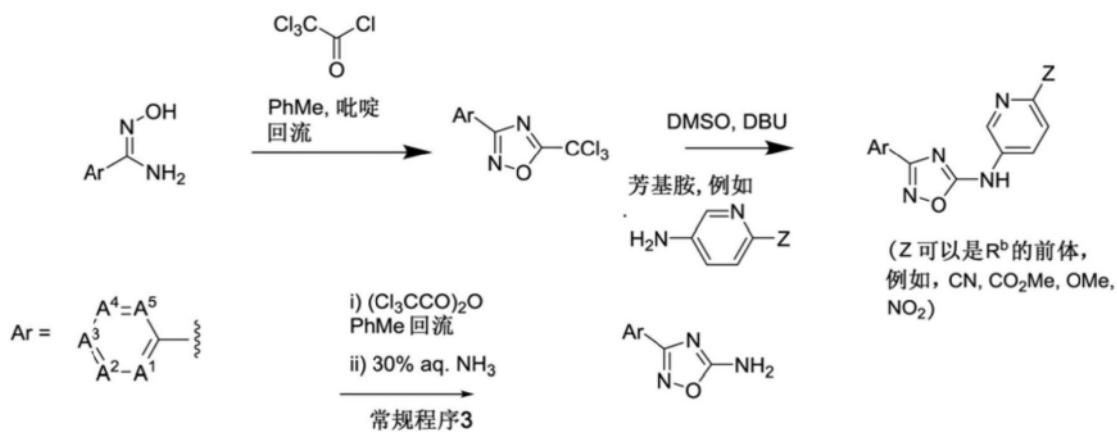
[0191] 方案C



[0193] 方案D

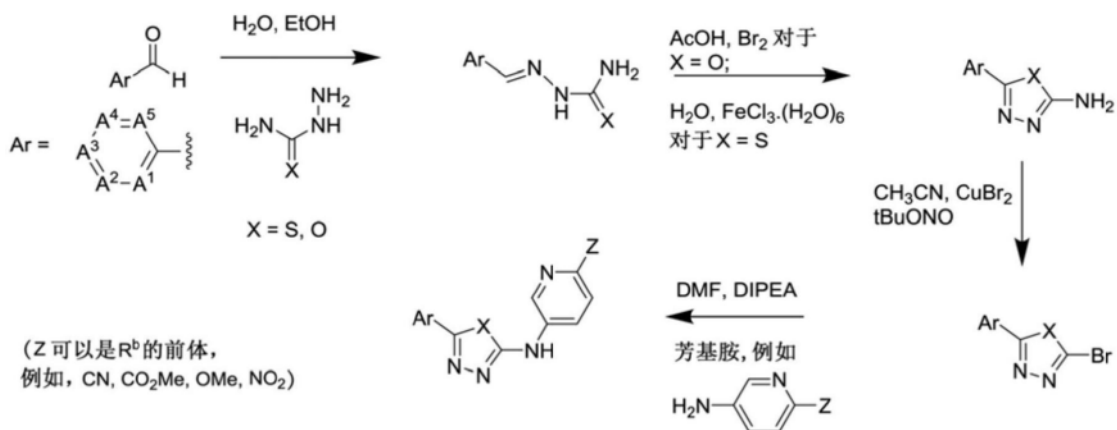


[0202]



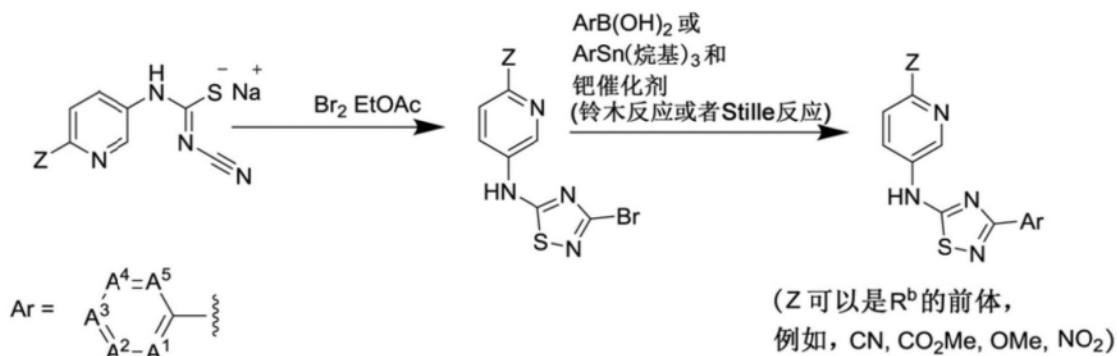
[0203] 方案I

[0204]



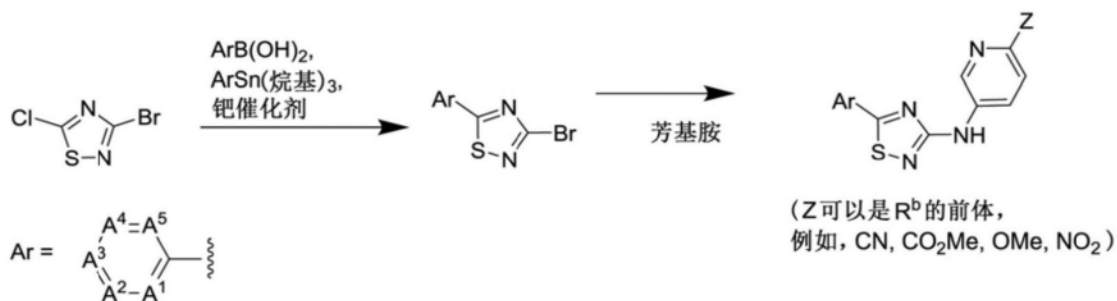
[0205] 方案J

[0206]

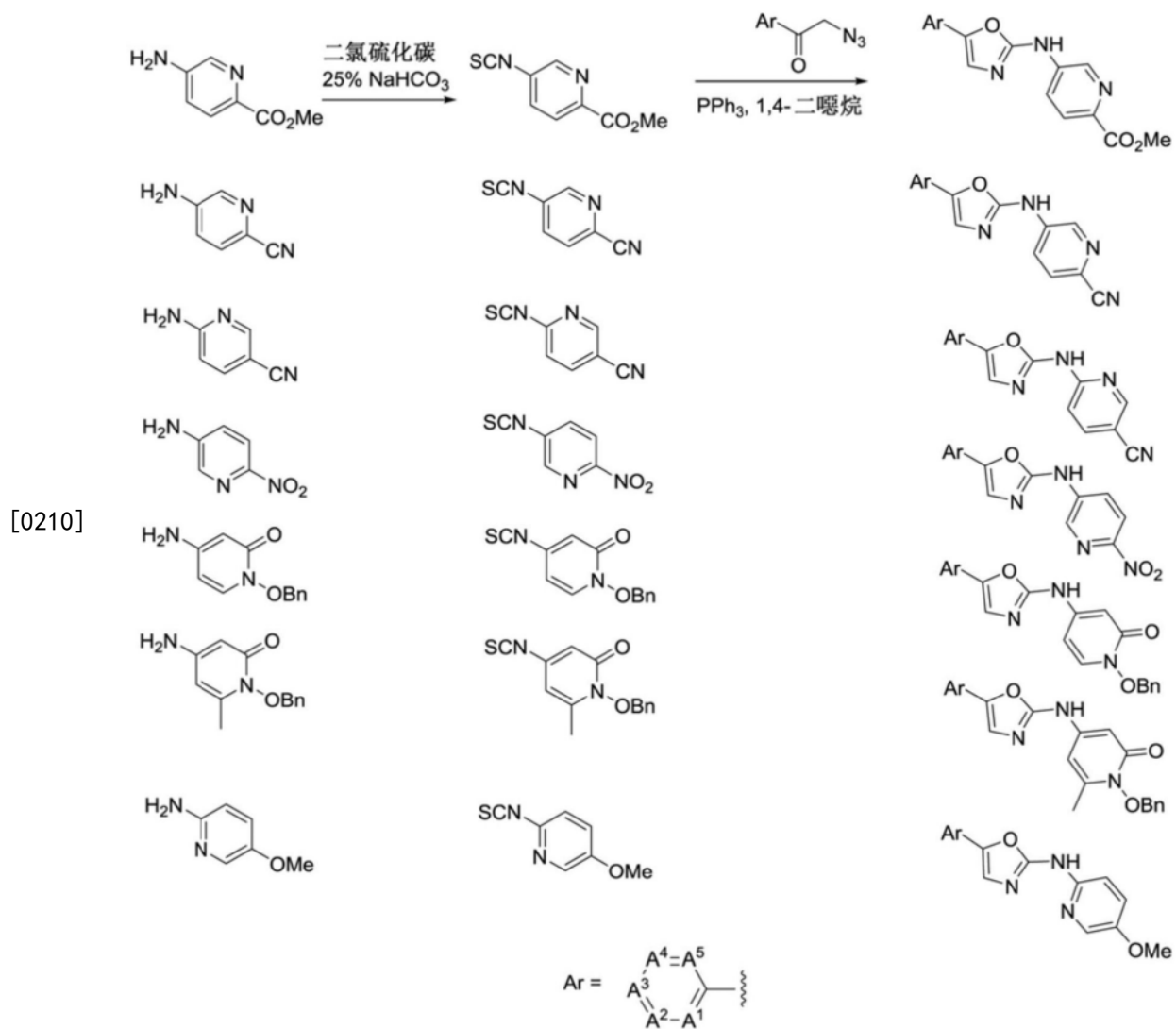


[0207] 方案K

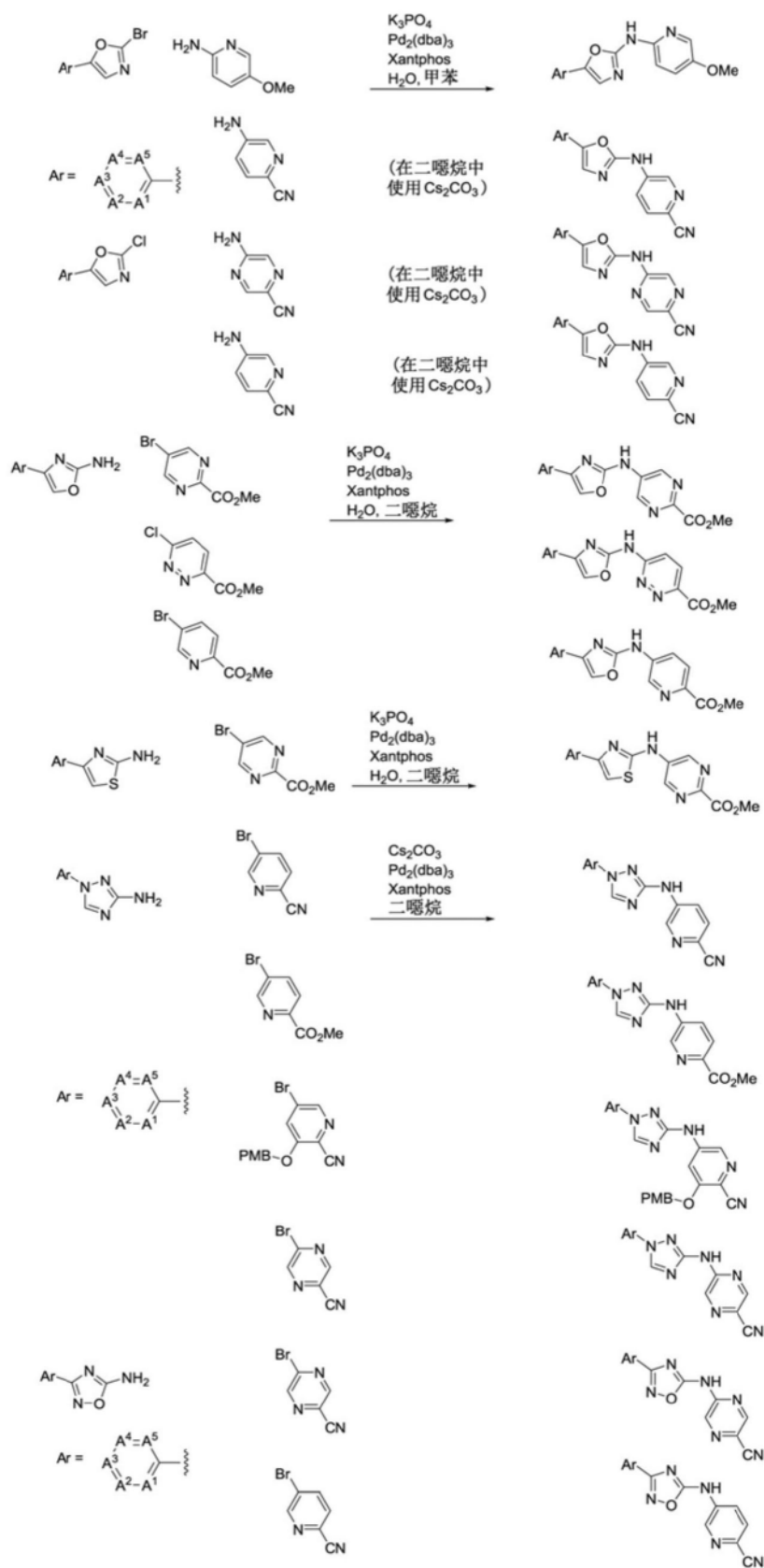
[0208]

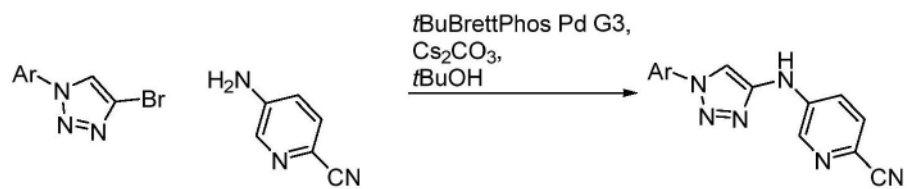


[0209] 方案L



[0212]



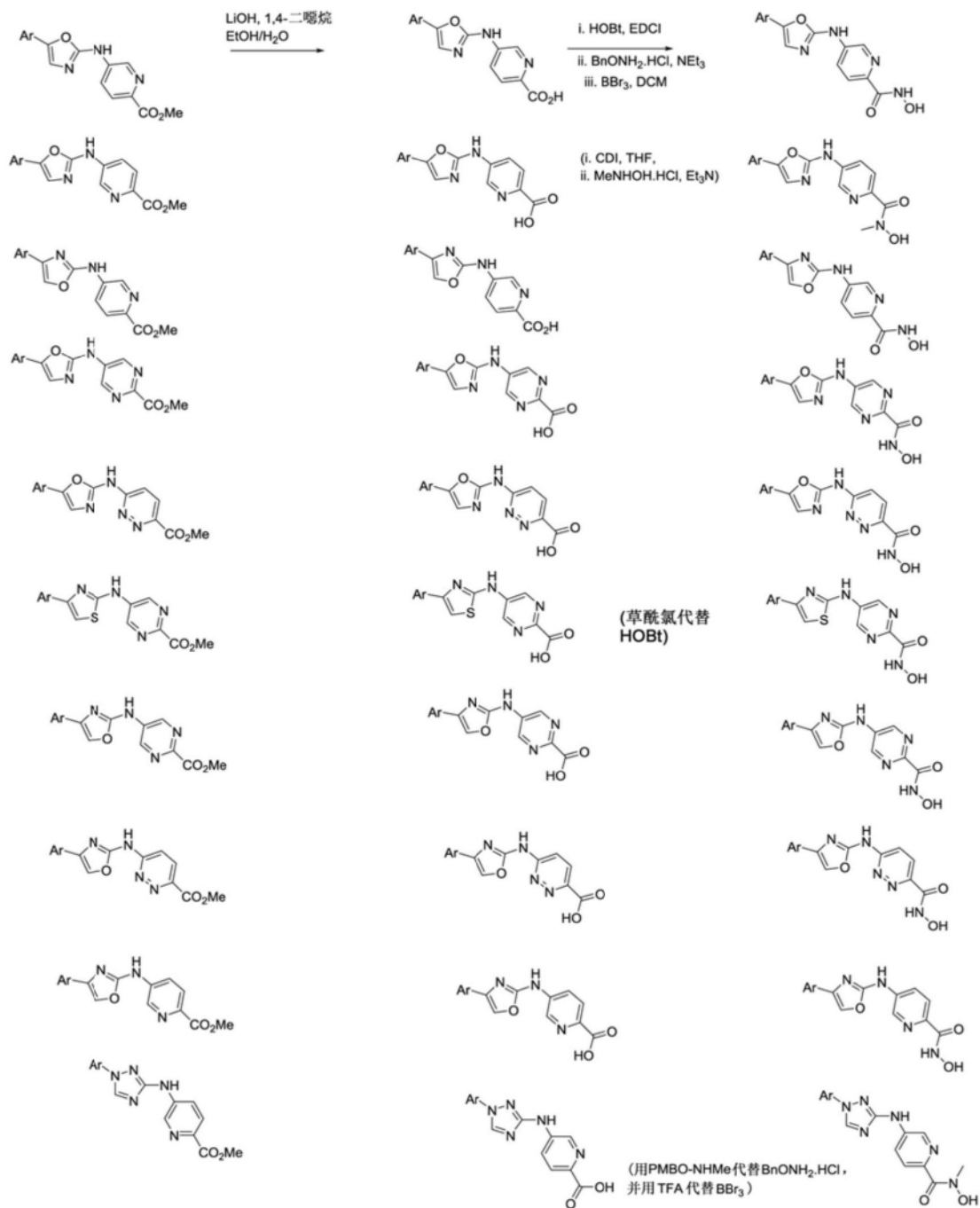


[0213] 方案M续



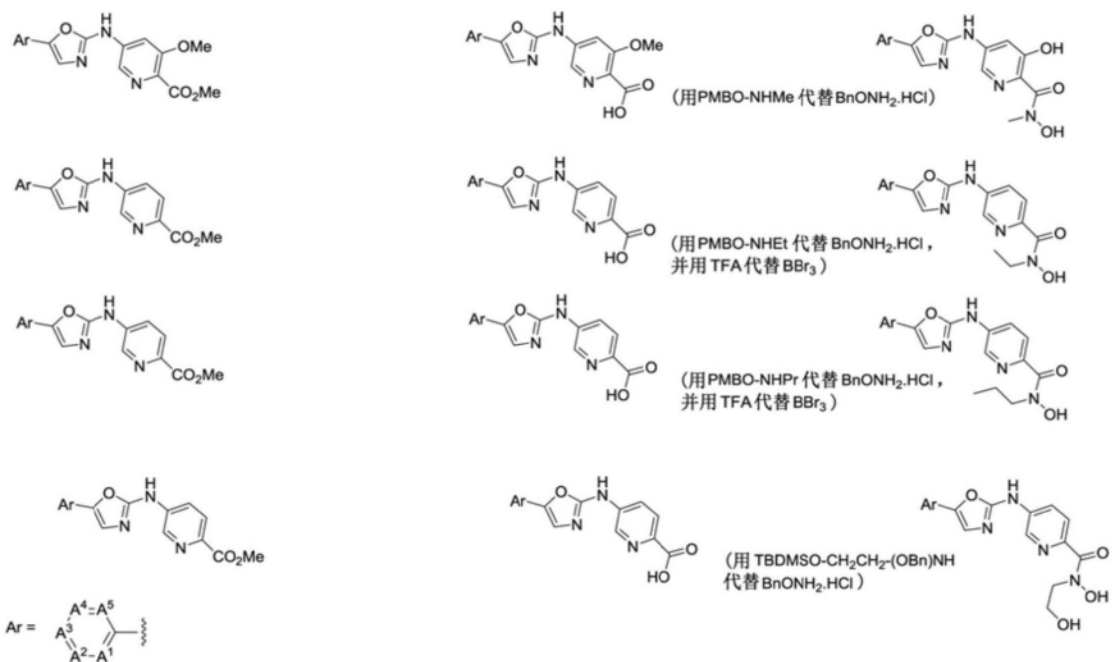
[0214] 方案N

[0215]



[0216] 方案N续

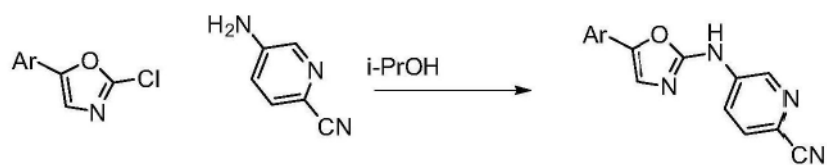
[0217]



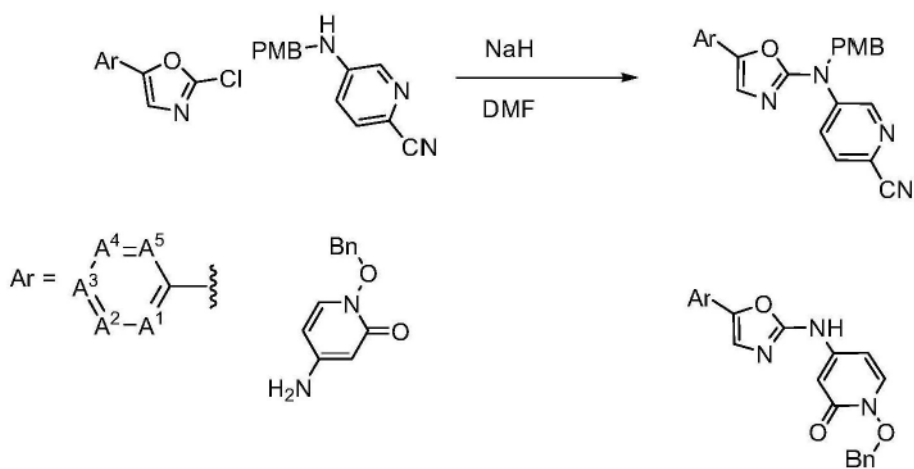
[0221]



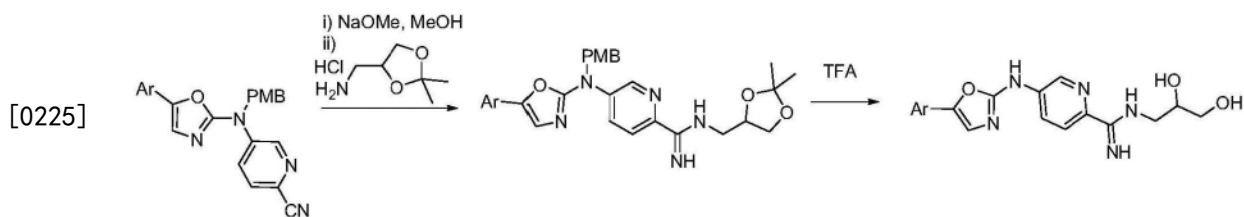
[0222] 方案Q



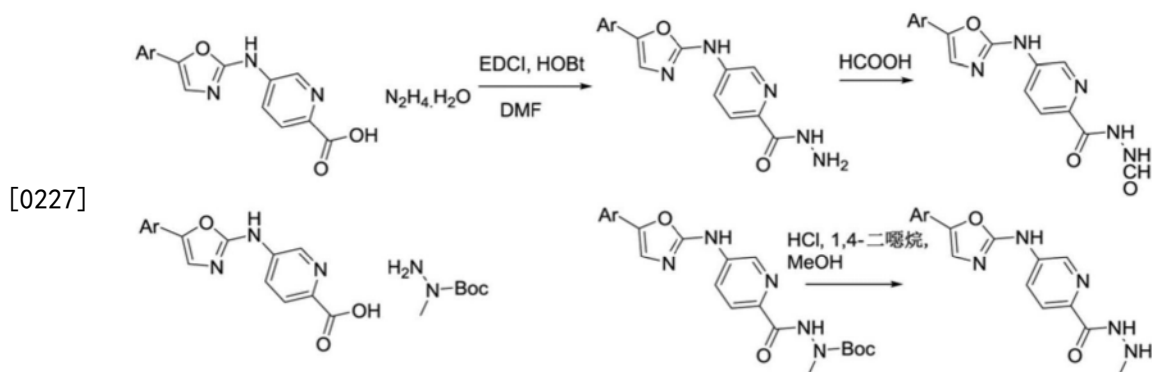
[0223]



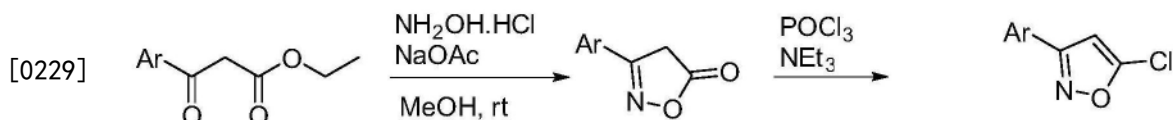
[0224] 方案R



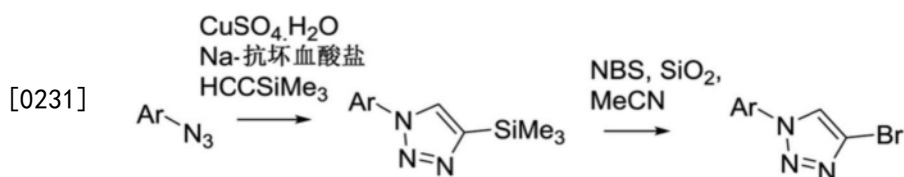
[0226] 方案S



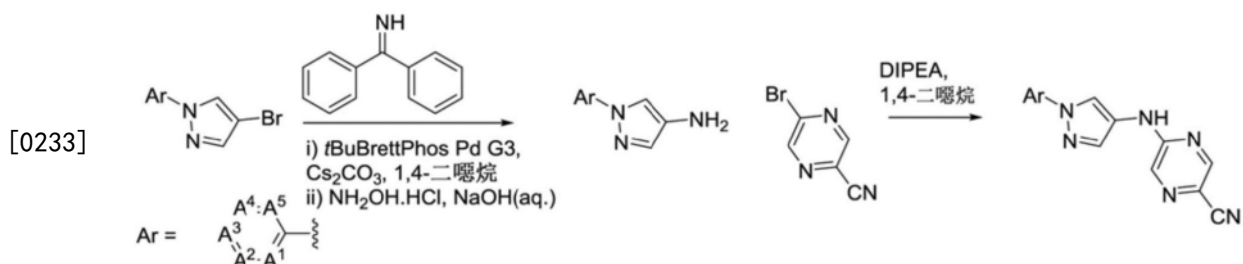
[0228] 方案T



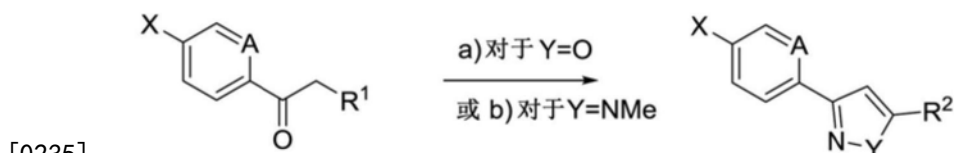
[0230] 方案U



[0232] 方案V



[0234] 方案W



X = Cl, CF₃, OCF₃
R₁ = CN, 酯
A = CH, N

R₂ = NH₂, OH
Y = O, NMe

[0236] a) NH₂OH · HCl、NaOAc、MeOH, rt, 2h至过夜, b) MeNHNH₂ · HCl、Et₃N、EtOH, 回流18h

[0237] 应认识到在本公开的化合物的制备过程期间, 保护某些可能具有反应性或者对所

承受的反应或转换条件敏感的官能团可以是必需或期望的。这些基团的实例包括:OH(包括二醇)、 NH_2 、 CO_2H 、SH和 $\text{C}=\text{O}$ 。适合这些官能团的保护基在本领域中是已知的并且可以根据标准实践使用。如本文所使用的,术语“保护基”是指所引入的官能性,其暂时使特定官能团在一定条件下非活性。这些保护基以及它们在适当阶段的安装和后续除去的方法描述于 *Protective Groups in Organic Chemistry*, 第3版, T.W.Greene and P.G.Wutz, John Wiley and Sons, 1999, 该文献的全部内容作为参考并入本文。受保护的基团的示例性形式包括:

[0238] 对于氨基(NH_2)—氨基甲酸酯(如Cbz、Boc、Fmoc)、苯甲基胺、乙酰胺(例如,乙酰胺、三氟乙酰胺);

[0239] 对于羰基—乙缩醛、缩酮、二噁烷、二噻烷和脞;

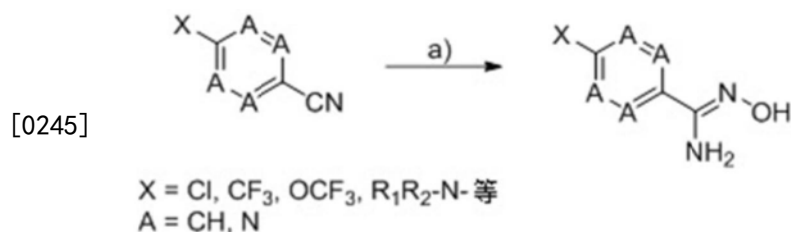
[0240] 对于羟基—醚(例如,烷基醚、烷氧基烷基醚、烯丙基醚、甲硅烷基醚、二苄醚,如p-甲氧苄甲基、四氢吡喃基醚)、羧酸酯、乙缩醛(例如,丙酮化合物和苯亚甲基乙缩醛);

[0241] 对于巯基(SH)—醚(例如,烷基醚、二苄醚),酯;和

[0242] 对于 CO_2H —酯(例如,烷基酯、苄基酯)。

[0243] 因此,以下描述了用于本公开的化合物和/或前体的制备的其它常规程序

[0244] 常规程序1:用于氨肟的常规程序(方案GP 1)



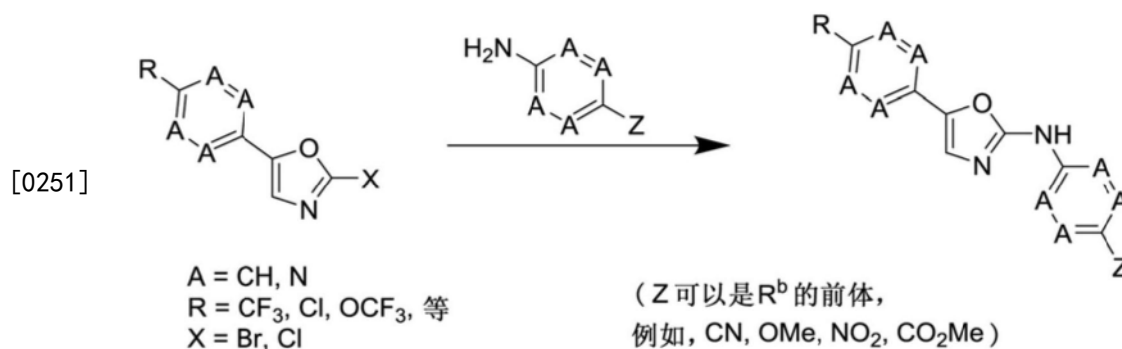
[0246] 方案GP 1:a)方法1) NH_2OH 水溶液(50%)、EtOH, rt回流, 1-8h;方法2) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、无水MeOH或EtOH, 回流, 1-16h;方法3) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、无水MeOH, 回流, 1-3小时(可替代的后处理)

[0247] 方法1:在室温将 NH_2OH (50%水溶液, 1.05当量)滴加至腈(1.0当量)在EtOH中的溶液中,并且将混合物在该温度搅拌1h或回流8h。真空除去溶剂,从而以定量产率作为白色固体提供标题的氨肟。

[0248] 方法2:将 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (3-8当量)和 Et_3N (3-8当量)加入至腈在无水MeOH或EtOH中的悬浮液。将混合物回流搅拌1-16h。LCMS指示反应完成。除去挥发性物质,并将沉淀固体在水中悬浮,通过过滤收集,然后用 H_2O 彻底清洗。用 Et_2O 和DCM清洗固体并干燥以提供标题的化合物。如果需要,可以通过制备型HPLC进一步纯化化合物。

[0249] 方法3:将 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (3-8当量)和 Et_3N (3-8当量)加入至腈在无水MeOH中的悬浮液。将混合物回流搅拌1-3h。LCMS或TLC指示反应完成。将反应冷却至室温,并通过过滤收集沉淀固体,然后用 H_2O 彻底清洗。如果在室温下无固体形成,则在过滤之前用水稀释(至少3倍MeOH体积)反应以引起沉淀。用 Et_2O 清洗固体,并且如通过 CH_2Cl_2 所表示的,然后干燥以提供标题的化合物。如果需要,可以通过制备型HPLC进一步纯化化合物。

[0250] 常规程序2:亲核取代(方案GP 2)

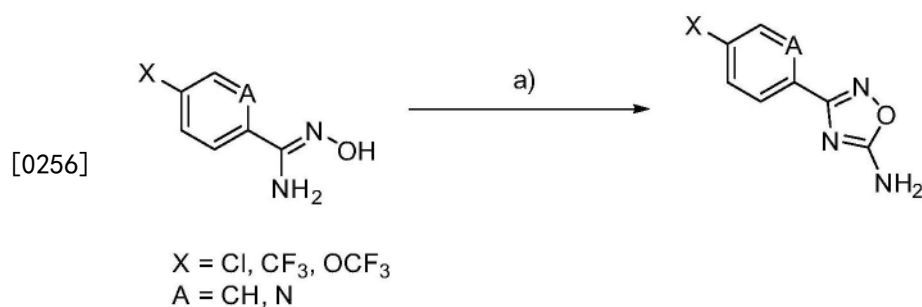


[0252] 方案GP 2:方法1) 芳基氨基、2-丙醇,回流,16h;方法2) 胺、NaH(60%在矿物油中的分散液),室温,16h。

[0253] 方法1:将噁唑氯化物或溴化物(1.0当量)和芳族胺或杂芳族胺(1.5-2.0当量)的混合物在无水2-丙醇中回流搅拌16h。一旦冷却,真空浓缩反应混合物。将所得粗产物在H₂O中悬浮,过滤并用Et₂O清洗。如果需要,通过反相色谱法(H₂O, MeCN 10-100%)纯化过滤的固体以获得期望的产物。

[0254] 方法2:在0℃,在氮气氛下将NaH(1.5-3.0当量,60%在矿物油中的分散液)加入至芳族胺或杂芳族胺(1.5-2.0当量)在DMF中的溶液中。将混合物在该温度搅拌0.5h。将氯化物(1.0当量)在DMF中的溶液滴加至所述混合物。在另外16h后,在室温,通过过滤收集固体,用水、DCM、Et₂O清洗并真空干燥。如果需要,通过反相色谱法(H₂O, MeCN 10-100%)纯化过滤的固体以获得期望的产物。

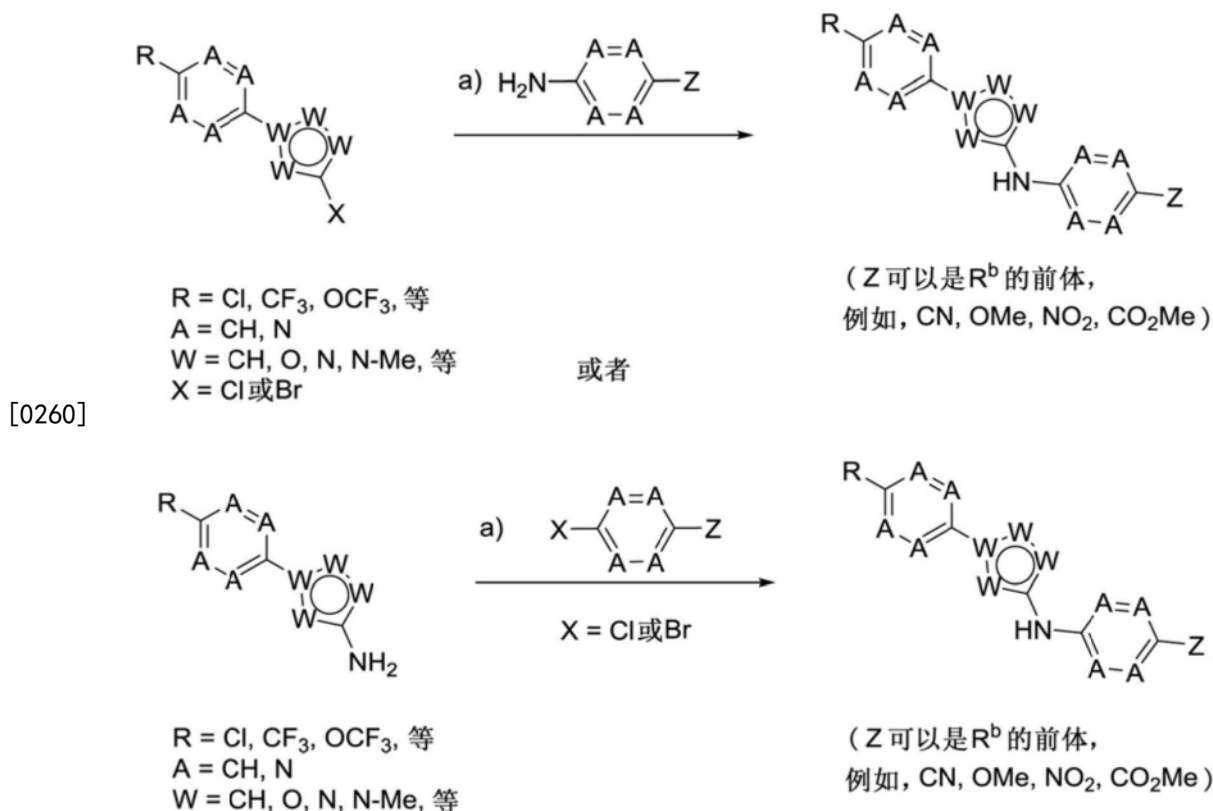
[0255] 常规程序3:用于氨基-噁二唑的常规程序(方案GP 3)



[0257] 方案GP 3:a) i.三氯乙酸酐、甲苯,回流,5-8h;ii.NH₃水溶液(28~30%),室温,过夜。

[0258] 在室温,将三氯乙酸酐(1.1当量)滴加至氨肟(1.0当量)在甲苯中的悬浮液中,并将混合物回流5至8h。真空除去挥发性物质,从而提供三氯甲基噁二唑中间体(使用时未进一步纯化),然后将其滴加至NH₃的水溶液(28~30%)。将混合物在室温搅拌过夜。过滤固体并用水(3×20mL),然后用PE/DCM(1:1, 3×20mL)清洗,从而提供标题的化合物。

[0259] 常规程序4:用于Buchwald-Hartwig偶联的常规程序(方案GP 4)

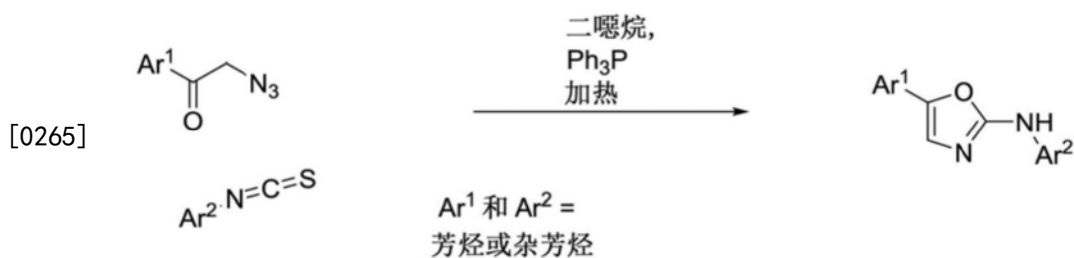


[0261] 方案GP 4:a) 方法1) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 95-110°C, 5-16h; 方法2) tBuBrettPhos Pd G3、 Cs_2CO_3 、tBuOH, 80-100°C, 5-16h。

[0262] 方法1: 将可再密封的Schlenk管装入胺(1.0当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.02-0.20当量, 通常5mol%)、Xantphos (0.04-0.40当量, 通常10mol%)、(杂)芳基卤(通常0.5-5.0当量, 通常1.0-1.5当量)、 Cs_2CO_3 (1.5-3.0当量) 和1,4-二噁烷。在将混合物脱气并小心进行3次抽真空并再充入 N_2 的循环后, 将反应在95-110°C搅拌5-16h。蒸发挥发性物质。然后将混合物在 H_2O 中悬浮, 过滤并用 H_2O 、乙基黄原酸钾水溶液(10%)和DCM清洗以提供标题的化合物。如果需要, 以石油精、DCM、EtOAc和/或MeOH的混合物作为洗脱液通过柱层析或者通过反相色谱法纯化化合物。

[0263] 方法2: 在 N_2 气氛下, 将氮亲核试剂、(杂)芳基卤、 Cs_2CO_3 (1.5-3当量) 和 tBuBrettPhos Pd G3 (0.02-0.20当量, 通常5mol%) 预催化剂置于可密封容器中, 添加 N_2 鼓泡的tBuOH, 并将容器密封并加热至指定温度, 维持指定时间。除非另外说明, 否则浓缩反应, 用水和EtOAc稀释, 根据需要添加盐水以辅助相分离, 分离相, 用盐水清洗有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并在二氧化硅上浓缩, 然后使用指定溶剂, 通常石油精、DCM、EtOAc和/或MeOH的混合物, 通过硅胶快速层析法纯化。

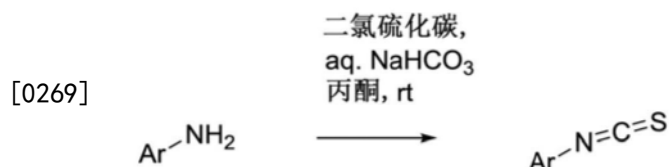
[0264] 常规程序5: 由叠氮基酮的噁唑形成(方案GP 5)



[0266] 方案GP 5: Ph_3P 、1,4-二噁烷,回流,1-8h。

[0267] 将适当的2-叠氮基-酮(1当量)以及异硫氰酸盐(1当量)和 PPh_3 (1当量)在无水1,4-二噁烷(0.15M)中的溶液加热至90℃指定时间,通常1至8h。一旦冷却,将混合物浓缩至固体并与有机溶剂,例如,DCM、EtOAc或 Et_2O 一起研磨。通过过滤收集产物并用相同有机溶剂进一步清洗。如果需要,可以在硅胶或反相(C18)上纯化产物。

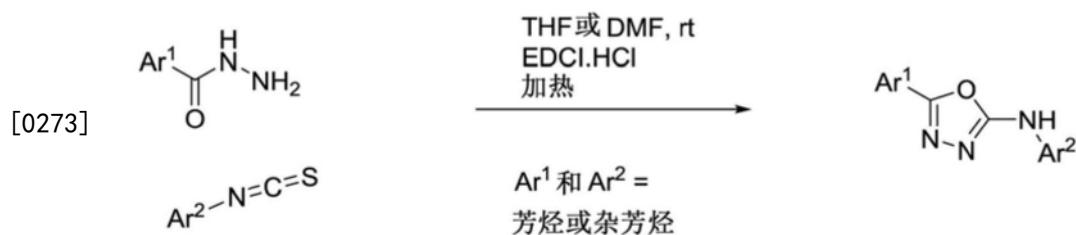
[0268] 常规程序6:异硫氰酸酯形成(方案GP 6)



[0270] 方案GP 6:二氯硫化碳、25% NaHCO_3 水溶液、丙酮,室温

[0271] 在0℃,向适当的芳族胺(1当量)在丙酮:25% NaHCO_3 (水溶液)(底物中0.25M)的3:2混合物中的悬浮液中添加二氯硫化碳(1.2当量)在丙酮(1.5M)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌指定时间,通常1至24h。通过 ^1H NMR、LCMS或TLC监测反应进行。一旦起始的胺已完全消耗,用EtOAc稀释混合物并用 H_2O 清洗。用 MgSO_4 干燥有机层并浓缩以提供粗产物,在大多数情况下粗产物可以在不纯化的情况下使用。如果需要,可以使用石油精和EtOAc或者DCM和EtOAc的混合物在硅胶上进一步纯化粗异硫氰酸盐以提供纯产物。

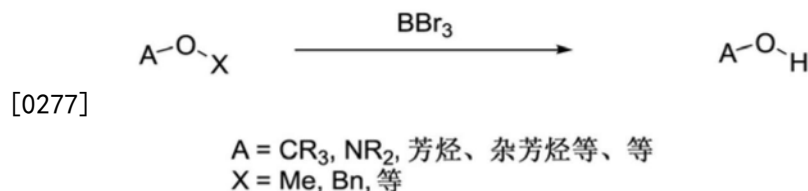
[0272] 常规程序7:噁二唑形成(方案GP 7)



[0274] 方案GP 7:i)DMF的THF,室温;ii)EDCI.HCl,60℃,2h。

[0275] 将适当的芳族异硫氰酸盐(1当量,0.2至0.5M浓度)和酰肼(1当量)的DMF或THF溶液在室温下搅拌指定时间,通常2至18h。然后,添加EDCI·HCl(1.2当量)并将混合物在60℃加热2h。一旦冷却,添加水(1-2倍体积的有机溶剂)并将混合物在室温下搅拌0.5h。过滤所得沉淀并用水并且偶尔用有机溶剂,例如,DCM或 Et_2O (溶解度允许)清洗,以提供期望的噁二唑。

[0276] 常规程序8:使用 BBr_3 的烷基脱保护(方案GP 8)

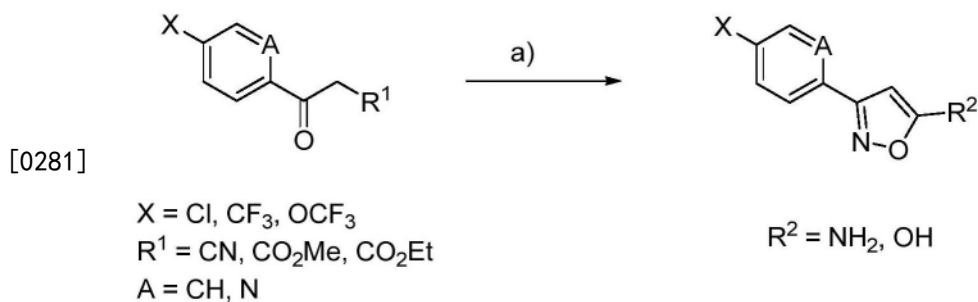


[0278] 方案GP 8: BBr_3 、DCM,室温。

[0279] 在0℃,在 N_2 下将 BBr_3 (3-20当量,作为可商购的有机溶剂中的溶液或者作为纯物质)滴加至受保护的底物在无水DCM(0.2至0.5M浓度)中的溶液中。将所得反应在室温下搅拌指定时间,通常2至18h,然后将 NaHCO_3 饱和水溶液倒入烧瓶中以淬灭 BBr_3 并将混合物搅拌

2h。偶尔地,在用饱和 NaHCO_3 溶液淬灭前,真空除去大部分有机溶剂。在除去挥发性溶剂后,通过过滤分离产物并用水清洗。在一些情况下,使用制备型HPLC纯化产物。

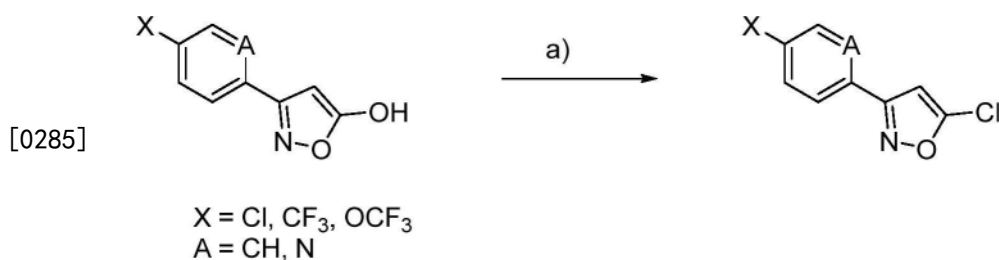
[0280] 常规程序9:异噁唑形成(方案GP 9)



[0282] 方案GP 9:a) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 NaOAc 、 MeOH , 室温, 2h-16h。

[0283] 将 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (3.0当量) 和 NaOAc (3.0当量) 在室温下在 CH_3OH 中搅拌1h, 然后将 β -酮腈/-酯 (1.0当量) 加入至混合物。使反应混合物保持反应直至通过TLC检测判断起始材料被完全消耗。将水加入至反应, 对其用乙酸乙酯萃取, 并用盐水清洗有机层, 并用无水 Na_2SO_4 干燥。用石油精、 DCM 、 EtOAc 和/或 MeOH 的混合物, 通过柱层析在硅胶上纯化粗反应混合物。

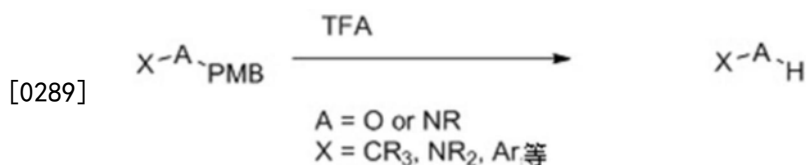
[0284] 常规程序10: 氯-异噁唑形成(方案GP 10)



[0286] 方案GP 10:a) POCl_3 、 Et_3N , 0-60°C, 36-50h。

[0287] 在0°C, 将三乙胺 (0.6当量) 滴加至异噁唑-5 (4H) - 酮 (1.0当量) 在 POCl_3 (10当量) 中的搅拌悬浮液中。将混合物在60°C搅拌指定时间, 通常36至50h, 倒入冰中, 通过添加10%的 KOH 水溶液小心使其碱化至pH6-7, 并用 DCM 萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机层并过滤。蒸发溶剂, 并通过柱层析(石油精: EtOAc , 10:1) 纯化产物以提供期望的氯代异噁唑。

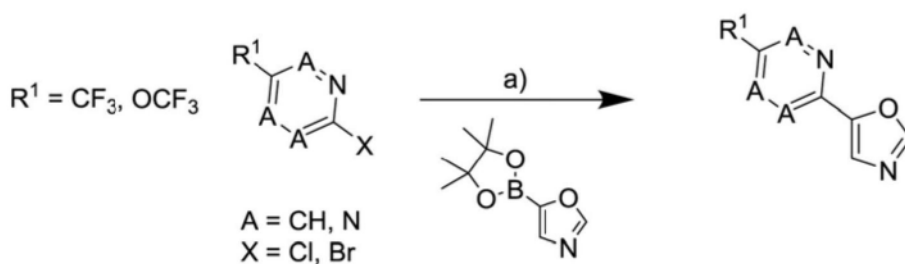
[0288] 常规程序11: 使用TFA的PMB脱保护(方案GP 11)



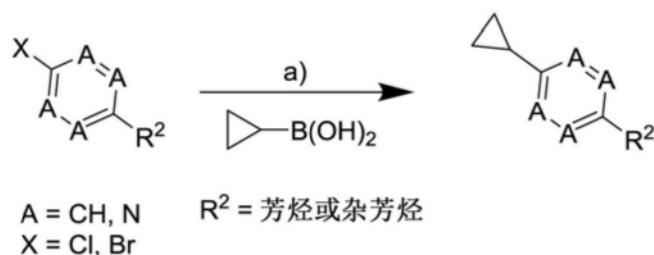
[0290] 方案GP 11:TFA、 Et_3SiH , 1-18h。

[0291] 将受保护的底物在指定温度, 通常在室温, 但偶尔在回流下在TFA (0.2-0.5M浓度) 和 Et_3SiH (5% 体积) 的混合物中搅拌。在一些情况下, 使用苯甲醚, 而不是 Et_3SiH 。通过LCMS监测反应进行。一旦起始材料完全消耗, 通常在1至18h之后, 真空蒸发挥发性溶剂至干燥, 在制备型HPLC上纯化残余物以提供期望的脱保护的产物。可替换地, 当反应导致产生悬浮液时, 可以过滤分离产物, 然后用水和有机溶剂(溶解度允许) 清洗。

[0292] 常规程序12: 铃木偶联(方案GP 12)



[0293]

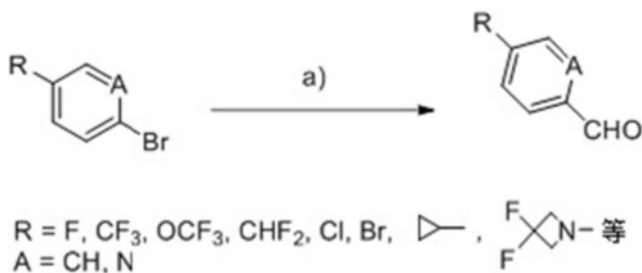


[0294] 方案GP 12:a) 方法1) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、THF:1M Na_2CO_3 水溶液 (3.5:1.5), 回流, 16h; 方法2) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 K_3PO_4 、三环己基膦、甲苯/ H_2O , 100°C, 16h。

[0295] 方法1: 向THF (3.5ml) 和1M Na_2CO_3 水溶液 (1.5ml) 的脱气双相溶液中添加(杂)芳基卤 (1.0当量)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷基-2-基)噁唑 (1.0M, 在THF中, 1.1当量) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.1当量), 并将混合物加热至100°C并搅拌16h。一旦完成, 用EtOAc稀释反应混合物并通过棉花过滤有机层, 并用饱和 NaHCO_3 清洗。用无水 MgSO_4 干燥有机层并真空浓缩以获得粗产物。通过快速柱色谱 (PhMe, 0-20% EtOAc) 对粗产物进行纯化以提供期望的产物。

[0296] 方法2: 在氮气氛下, 向(杂)芳基卤 (1.0当量)、硼酸 (1.3当量)、磷酸钾 (3.0当量) 和三环己基膦 (0.01当量) 在甲苯/水 (10:1, 0.1-0.2M) 中的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.005当量)。将混合物加热至100°C过夜, 然后冷却至室温。添加水并用EtOAc萃取混合物, 用盐水清洗合并的有机物, 用 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过柱层析纯化提供期望的化合物。

[0297] 常规程序13: 醛的合成 (方案GP 13)



[0298]

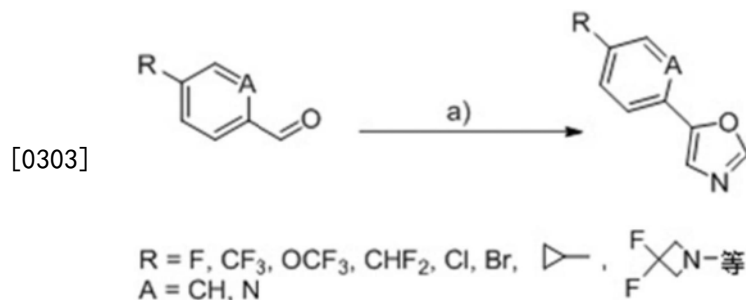
[0299] 方案GP 13:a) 方法1) $n\text{-BuLi}$ 、THF, -78°C, DMF; 方法2) $i\text{-PrMgCl}$ 、DMF、DCM, -20-6°C。

[0300] 方法1: 在-78°C, 在氮气氛下, 在10min内将 $n\text{-BuLi}$ (1.6M在己烷中, 1.1当量) 加入至溴化物 (1.0当量) 在无水THF (0.5M) 中的溶液中。在另外0.5h后, 添加DMF (3.0-6.0当量) 并将混合物在-78°C搅拌1h, 然后使其在2h内恢复至0°C。添加饱和的 NH_4Cl 水溶液并用EtOAc萃取水相。用 MgSO_4 干燥合并的有机相, 过滤, 浓缩并在硅胶上进行快速层析 (2% -

10%, EtOAc/石油精)。

[0301] 方法2: 在-2℃, 在3min内将*i*-PrMgCl (2M在Et₂O中, 1.15当量) 加入至溴化物 (1.0当量) 在DCM (0.3-0.5M) 中的溶液中。在0-6℃搅拌40min后, 将混合物冷却至-20℃并一次性加入DMF (2.0当量)。在20分钟内, 使混合物加热至0℃, 然后通过一次性添加饱和的NaHCO₃水溶液淬灭, 然后通过硅藻土垫过滤, 用EtOAc萃取, 用Na₂SO₄干燥, 减压浓缩以提供期望的产物。如果需要, 使用石油精、DCM、EtOAc和/或MeOH的混合物, 通过柱层析纯化化合物。

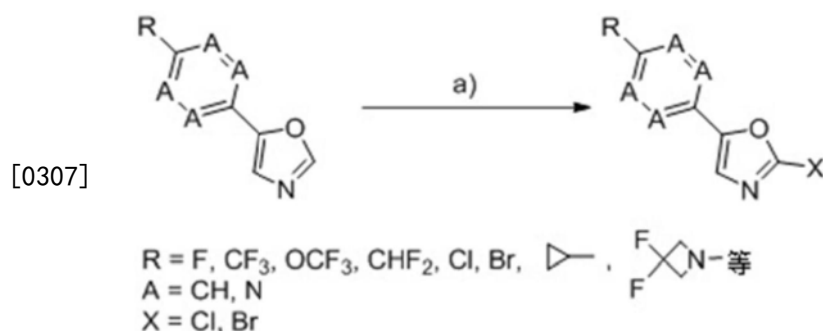
[0302] 常规程序14: 噁唑的合成 (方案GP 14)



[0304] 方案GP 14: a) TosMIC、K₂CO₃、MeOH, 回流, 5h。

[0305] 将芳基醛 (1.0当量)、K₂CO₃ (1.2当量)、TosMIC (1.1当量) 在MeOH中的悬浮液加热以回流指定时间。真空除去挥发性物质, 然后添加H₂O, 随后用Et₂O萃取。用MgSO₄干燥合并的有机层并减压浓缩。对所得粗残余物在硅胶上进行快速层析 (3%-20%, EtOAc/石油精) 以提供所指示的噁唑。

[0306] 常规程序15: 噁唑的卤化 (方案GP 15)



[0308] 方案GP 15: a) 方法1) LiHMDS、C₂Cl₆、THF, -78℃-室温; 方法2) *t*-BuOLi、BrCF₂CF₂Br、DMF/间二甲苯, 室温-60℃;

[0309] 方法1: 在-78℃, 在N₂气氛下, 将LiHMDS (1.0M, 在THF中, 1.05-1.2当量) 加入至噁唑 (1.0当量) 在无水THF (0.1-0.2M) 中的溶液中。在另外0.5h之后, 添加C₂Cl₆ (1.5当量) 在THF (2M) 中的溶液。将所得反应混合物在-78℃搅拌另外2h, 并使其在14h内加热至室温。用饱和的NaHCO₃水溶液使反应淬灭。用EtOAc萃取水相。用Na₂SO₄干燥合并的有机相, 过滤, 浓缩并在硅胶上进行快速层析 (2%-10%, EtOAc/石油精)。

[0310] 方法2: 将BrCF₂CF₂Br (2.0当量) 和*t*-BuOLi (2.0当量) 加入至噁唑 (1.0当量) 在DMF/间二甲苯 (1:1比值, 0.3-0.5M) 中的溶液中。将所得混合物在60℃搅拌3h, 并用饱和的NaHCO₃水溶液淬灭。用EtOAc萃取水相。用Na₂SO₄干燥合并的有机相, 过滤, 浓缩并在硅胶上进行快速层析 (3%-10%, EtOAc/石油精)。

[0311] 以400MHz记录¹H NMR光谱。以101MHz记录¹³C NMR光谱。使用残留非氘化溶剂 (例

如,氯仿)作为内标校准所有化学位移,并且相对于三甲硅烷($\delta=0$)以份每百万(δ)报告。使用预涂覆Merck Kieselgel 60F254硅胶的0.25mm厚板进行薄层色谱法(TLC),并使用UV光(254nm和365nm)显像。使用APCI或ESI LCMS进行液相色谱质谱(LCMS)。每种方法使用254nm和214nm检测器和反相C8(2) $5\mu\text{m}50\times4.6\text{mm}$ 100A柱。柱温为30℃。使用的洗脱液体系为溶剂A(具有0.1%甲酸的水)和溶剂B(具有0.1%甲酸的MeCN)。LCMS(ESI)方法:梯度从[95%溶剂A/5%溶剂B]开始保持1分钟,在1.5min内达到[100%溶剂B],维持1.3min,然后在1.2min内改变为[95%溶剂A/5%溶剂B]。在配备有电喷雾(ESI)离子或大气压化学电离(APCI)源的飞行时间质谱仪(毛细管电压为4000V)上,或者在配备有ASAP离子源的exactive质谱仪上记录高分辨率质谱(HRMS)。

[0312] 不通过理论限制本公开,在一些实施方式中,本文所描述的化合物可以与Des1相互作用并在治疗通过Des1活性介导的疾病或病症中有益。当至少在本公开的化合物的背景中使用,如本文所使用的,术语“相互作用”包括所述化合物与酶的结合,从而部分或完全抑制、延缓或防止所述酶的生化活性(例如,向二氢神经酰胺中引入 $\Delta 4$ 双键以产生神经酰胺)。这可以通过任何方式,如在酶的一个或多个位点的化学性或缀合性结合而发生,从而促进与其它内源分子的反应或者以这种方式结合以在酶中引起降解或构象变化。可以根据本领域中任何适合的方法确定化合物与一种或多种酶的相互作用的确定,包括测量酶活力抑制的方法,如实施例描述的。在一些实施方式中,如果根据所使用的程序,它显示至少可测量或另外可确定的酶活力抑制水平,则可以认为化合物与酶相互作用。选择性相互作用,例如,选择性抑制是指相对于另一种酶和/或结合位点,化合物以完全或部分偏好与酶和/或其结合位点相互作用。

[0313] 在一些实施方式中,所述化合物可以相对于其它异构体选择性抑制一种Des异构体。例如,一种或多种化合物可以是选择性Des1抑制剂。在其它实施方式中,一种或多种化合物可以是选择性Des2抑制剂。

[0314] 在其它实施方式中,一种或多种化合物可以相对于Des(例如,Des1和/或Des2)活性显示出小于约100 μM 的 IC_{50} 。在其它实施方式中,一种或多种化合物可以相对于Des(例如,Des1和/或Des2)活性显示出小于约50 μM 的 IC_{50} 。在其它实施方式中,一种或多种化合物可以相对于Des(例如,Des1和/或Des2)活性显示出小于约10-5 μM 的范围内的 IC_{50} 。在其它实施方式中,一种或多种化合物可以相对于Des(例如,Des1和/或Des2)活性显示出小于约1 μM 的 IC_{50} 。在其它实施方式中,一种或多种化合物可以相对于Des(例如,Des1和/或Des2)活性显示出小于约1 μM 的 IC_{50} 。在其它实施方式中,一种或多种化合物可以相对于Des(例如,Des1和/或Des2)活性显示出小于约0.1 μM 的 IC_{50} 。在其它实施方式中,一种或多种化合物可以相对于Des(例如,Des1和/或Des2)活性显示出小于约0.01 μM 的 IC_{50} 。在其它实施方式中,一种或多种化合物可以相对于Des(例如,Des1和/或Des2)活性显示出小于约0.001 μM 的 IC_{50} 。在其它实施方式中,一种或多种化合物可以相对于Des(例如,Des1和/或Des2)活性显示出小于约0.0001 μM 的 IC_{50} 。在其它实施方式中,一种或多种化合物可以相对于Des(例如,Des1和/或Des2)活性显示出约1.0-10 μM ,或者0.1-1.0 μM ,或者0.01-0.1 μM ,或者0.001-0.01 μM ,或者0.0001-0.001 μM 的范围内的 IC_{50} 。

[0315] 在一些实施方式中,一种或多种式(I')和/或(II'')所表示的化合物显示出Des(例如,Des1和/或Des2)的抑制活性,这使它们在不期望或过量Des活性所介导的和/或其中Des

酶活力抑制是治疗有益的疾病的治疗和/或预防中有益。在一些实施方式中,式(I')和/或(II")所表示的化合物显示出Des1抑制活性。在一些实施方式中,Des1活性,如Des1活性可以与纤维化或增殖性疾病有关。因此,不通过理论限制本公开,在一些实施方式中,Des1抑制,如Des1抑制可以在治疗纤维化或增殖性疾病中有益。在一些实施方式中,本公开的化合物显示出抗增殖活性和/或显示出抗纤维化活性。

[0316] 一些具有Des1抑制的化合物还显示具有抗增殖活性(参见Aurelio,L. et al,如上)。在一些实施方式中,一种或多种式(I')和/或(II")所表示的化合物显示出抗增殖活性。在其它实例中,可以对单一细胞系或类型观察到抗增殖活性,或者可以在两种或更多种不同的细胞系或癌症类型中观察到抗增殖活性。因此,本公开所述的一种或多种化合物可以在针对单一癌症类型或者两种或更多种癌症类型的疗法中有益。

[0317] 在一些实施方式中,本公开的化合物可以在治疗Des1介导的疾病或病症中有益,例如,其中涉及过量或不期望的Des1活性,如其中涉及不期望的细胞增殖,包括癌症和/或转移的治疗或抑制,或者纤维化疾病的治疗,并且可以以治疗或抑制有效量向受试者给予。治疗或抑制有效量旨在包括当根据期望的剂量给予方案给予时,至少部分达到期望的治疗性治疗或抑制效果的量,并且所述效果可以包括以下中的一种或多种:减轻、消除或降低正在治疗的特定病症或病症或其病理学的一种或多种症状的发生频率,预防或延迟其发病、抑制其发展,或者(部分或完全)终止或逆转其发病或发展。如本文所使用的,“抑制不期望的细胞增殖”包括防止、停止、延缓过量、不受控制、不利或另外不期望的细胞增殖(如可以在癌症生长或转移中发生的细胞增殖)的速率或程度,或者另外使其延迟或逆转。

[0318] 在一些实施方式中,本公开的化合物和/或其盐或溶剂化物可以因此在(例如)不期望的细胞增殖,如在癌症病症,包括激素相关癌症,如乳腺癌和前列腺癌以及它们的转移中发现的细胞增殖的治疗中用作抗增殖试剂。可以受本文所描述的化合物的治疗的其它癌症病症包括肺、结肠、胰腺和脑癌以及淋巴瘤。本文所描述的化合物可以在治疗原发性癌和/或治疗或抑制转移(即继发性癌症)中具有用途。

[0319] 在一些实施方式中,本公开的化合物,包括它们的药用盐和溶剂化物,可以用于治疗纤维化和/或纤维化疾病。如本文所使用的,纤维化和纤维化疾病包括器官或组织中过量纤维结缔组织的形成,如对外伤,如器官移植或病理状态,如炎症的反应性或修补性反应,其可以干扰正常器官或组织功能。纤维化可以存在于血管、心脏、肺、肝脏、皮肤或肾组织中,并且可以包括肺纤维化、肝硬化、全身性硬化症、进行性肾病以及与多种心血管疾病有关的心脏纤维化。

[0320] 可以通过本公开的一个或多个实施方式治疗的纤维化疾病或病症的一些实例包括:肺纤维化,包括特发性肺纤维化和囊性纤维化;肝纤维化(肝硬化),例如,由慢性肝病或者乙型、丙型或丁型肝炎病毒感染所造成;心脏纤维化,包括心内膜心肌纤维化、心房纤维化和由心肌梗塞(心脏病)所造成的纤维化;肾纤维化,如由糖尿病肾病造成;夏科氏肝硬变、胆囊纤维化、皮肤或真皮纤维化,如硬皮病、肥厚性瘢痕和瘢痕瘤;骨髓纤维化和肠纤维化,如克罗恩氏病。

[0321] 在一些实施方式中,本公开所述的一种或多种化合物,例如,抑制或另外与Des 1相互作用的化合物,包括它们的药用盐和溶剂化物,可以用于治疗代谢疾病,具体地非酒精性脂肪肝疾病和非酒精性脂肪性肝炎(NASH) (NAFLD/NASH) (参见,例如,B.Chaurasia et

al.Science,2019,365(6451),386-392)。可以通过本公开所述的一种或多种化合物治疗的疾病的其它实例可以包括心血管疾病、高血压、2型糖尿病、囊性纤维化、慢性肾病、糖尿病肾病、硬皮病、癌症(包括,但不限于,前列腺癌、乳腺癌、脑癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、急性淋巴骨髓瘤和结肠癌)、神经退行性疾病、特发性肺纤维化、慢性阻塞性肺病和病毒性疾病(Magaye,R.,R.et al.Cell.Mol.Life Sci.2019,76,1107-1134;Vieira,C.R.et al.Chem.Biol.2010,17,766-775)。

[0322] 要治疗的受试者包括哺乳动物受试者:人、灵长类动物、家畜动物(包括牛、马、绵羊、猪和山羊)、陪伴动物(包括狗、猫、兔、豚鼠)和捕获的野生动物。还考虑了实验室动物,如兔、小鼠、大鼠、豚鼠和仓鼠,因为它们可以提供方便的测试系统。在本发明的某些实施方式中,还可以考虑非哺乳动物种,如鸟类、两栖动物和鱼。

[0323] 可以通过主治医师确定适合的剂量的量和剂量给予方案,并且它们可以取决于要治疗的具体病症、病症严重程度以及受试者的一般年龄、健康和体重。适合的剂量的量可以在1 μ g至1g化合物、盐或溶剂化物的范围内,例如,1 μ g-1mg(如100 μ g、250 μ g、500 μ g、750 μ g)、1mg-10mg(如2.5或7mg)、10mg-50mg(如15、20、25、30或40mg)、50mg-100mg(如60、70、80、90mg)或者100mg-500mg(如200、250、300、400mg)。可以每天给予一次或多次(例如,2、3或4次),或者每周、每隔一周或每月给予一次或多次剂量。可以在有限的一段时间内进行给予以治疗急性病症或病症,例如,1、2、3或4周或者2或3个月,或者可以在延长的一段时间内发生给予以治疗慢性病症或病症,例如,大于3个月,例如,6或12个月、1-2年或更长。

[0324] 可以在单一剂量或一系列剂量中给予活性成分。尽管有可能单独给予活性成分,但是优选地将其作为组合物提供,优选地作为药物组合物,与一种或多种药用添加剂一起提供。还可以作为与一种或多种其它治疗剂和/或抗增殖剂或抗癌剂的组合,包装或提供所述化合物。根据情况,可以彼此结合,同时或在不同时间,作为单一组合物或不同的组合物给予所述组合的组分。因此,本文所考虑的组合物可以含有本公开的化合物或者其药用盐或溶剂化物作为唯一的治疗剂或抗增殖/抗癌或者抗纤维化剂,或者还可以含有一种或多种其它治疗剂或抗增殖/抗癌或者抗纤维化剂。因此,本公开还涉及式(I')或(I'')所表示的化合物或其药用盐或溶剂化物在用于治疗其中涉及过量或不期望的鞘氨醇激酶活性的疾病或病症,或者抑制不期望的细胞增殖,例如,在治疗癌症或者抑制或防止转移,或者治疗纤维化疾病的药剂生产中的使用。

[0325] 这些组合物的制剂对于本领域技术人员来说是熟知的,参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,第21版,Mack Publishing,2005。所述组合物可以含有任何适合的添加剂、载体、稀释剂或赋形剂。这些包括所有常规溶剂、分散媒介、填充剂、固体载体、涂层、抗真菌剂和抗菌剂、真皮渗透剂、表面活性剂、等渗和吸收剂等。将理解本发明所述的组合物还可以包括其它补充性生理学活性剂。

[0326] 在与组合物的其它成分相容并且对受试者无害的意义上,添加剂必须是药用的。组合物包括适合于口服、直肠、鼻部、表面(包括真皮、口腔和舌下)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内和皮内)给予的那些。可以方便地以单位剂量形式提供组合物,并且可以通过药学领域中熟知的任何方法制备所述组合物。这些方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的添加剂结合的步骤。通常,通过使活性成分与液体添加剂或者细碎的固体添加剂或两者均一旦密切结合,并且然后如有必要,使产品成形来制备所述组合物。

[0327] 可以通过任何适合的方法,包括口服、肠胃外、表面、直肠、阴道或通过吸入向受试者给予包含本公开的化合物的组合物。

[0328] 适合于口服给予的本发明的组合物可以作为分别含有预定量的活性成分的单个单元,如胶囊、小袋或片剂;作为粉末剂或颗粒剂;作为水或非水液体中的溶液或悬浮液;或者作为水包油液体乳液或油包水液体乳液提供。

[0329] 可以通过可选地与一种或多种辅助成分压缩或模制来制备片剂。可以通过在适合的机器中,可选地与粘结剂(例如,惰性稀释剂)、防腐剂、崩解剂(例如,淀粉羟基乙酸钠、交联的聚乙烯吡咯烷酮、交联的羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂混合,压缩处于自由流动形式的活性成分,如粉末剂或颗粒剂来制备压缩片剂。可以通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物来制备模制片剂。可以可选地涂覆片剂或在片剂上刻痕,并且可以配制片剂以提供其中活性成分的缓释或控释,例如,使用不同比例的羟丙基甲基纤维素以提供期望的释放谱。片剂可以可选地设置有肠溶衣,以提供在胃以外的肠部分中的释放。

[0330] 适合于口中表面给予的组合物包括糖锭剂,其包含处于调味基底,通常蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中的活性成分;锭剂,其包含处于惰性基底,如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分;和嗽口水,其包含处于适合的液体载体中的活性成分。

[0331] 适合于皮肤表面给予的组合物可以包含在任何适合的载体或基底中溶解或悬浮的化合物,并且可以处于洗剂、凝胶、乳膏剂、糊剂、软膏剂等形式。适合的载体包括矿物油、丙二醇、聚环氧乙烷、聚氧化丙烯、乳化蜡、单硬脂酸山梨聚糖酯、聚山梨酯60、十六基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。用于透皮递送的装置,如贴片也可以用于给予本发明所述的化合物。

[0332] 用于直肠给予的组合物可以作为具有适合基底(包括,例如,可可脂、甘油、明胶或聚乙二醇)的栓剂提供。

[0333] 适合于阴道给予的组合物可以作为除活性成分之外还含有如本领域中已知适合的这些载体的阴道栓剂、填塞物、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷涂制剂提供。

[0334] 适合于肠胃外给予的组合物包括水性和非水等渗无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、杀菌剂和使所述组合物与预期受体的血液等渗的溶质;和水性和非水无菌悬浮液,其可以包括助悬剂和增稠剂。所述组合物可以存在于单位剂量或多剂量密封容器中,例如,安瓿瓶和小瓶中,并且可以在冻干条件下保存,其在将要使用之前,仅需要添加无菌液体载体,例如,注射用水。可以从先前所述种类的无菌粉剂、颗粒剂和片剂制备即用注射溶液和悬浮液。

[0335] 优选的单位剂量组合物是含有日剂量或单位,如本文以上所述的每日子剂量或其适当部分的活性成分的那些。

[0336] 应理解除以上具体提及的活性成分之外,考虑所讨论的组合物的类型,本公开所述的组合物可以包括本领域中常规的其它添加剂或试剂,例如,适合于口服给予的那些可以包括如粘结剂、甜味剂、增稠剂、调味剂、崩解剂、涂层剂、防腐剂、润滑剂和/或延时剂的其它试剂。适合的甜味剂包括蔗糖、乳糖、葡萄糖、阿斯巴甜或糖精。适合的崩解剂包括玉米淀粉、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶、膨润土、海藻酸或琼脂。适合的调味剂包括薄荷油、冬青油、樱桃、桔子或树莓风味剂。适合的涂层剂包括丙烯酸和/或甲基丙烯酸的聚合

物或共聚物和/或它们的酯、蜡、脂肪醇、玉米蛋白、虫胶或谷蛋白。适合的防腐剂包括苯甲酸钠、维生素E、 α -生育酚、抗坏血酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯或者亚硫酸氢钠。适合的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸、油酸钠、氯化钠或滑石。适合的延时剂包括单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0337] 本公开还涉及式(I')和(I'')的前体药物。作为式(I')或(I'')所表示的化合物的前体药物的任何化合物在本发明的范围和精神内。术语“前体药物”以其最广泛的含义使用并且涵盖了体内酶促或水解转化为本发明所述的化合物的那些衍生物。这些衍生物将是本领域技术人员容易想到的,并且包括,例如,其中游离硫醇或羟基被转化为酯,如膦酸酯、磺酸酯和羧基酯,如乙酸酯或硫酯的化合物,或者其中游离氨基被转化为酰胺,如羧基、膦酸酯或磺酸酯酰胺的化合物。用于使本发明所述的化合物酰化(例如)以制备酯和酰胺前体药物的程序在本领域中是熟知的并且可以包括在存在适合的催化剂或碱的情况下用适当的羧酸、酸酐或氯化物处理化合物。还考虑了羧酸(羧基)基团的酯。适合的酯: C_{1-6} 烷基酯; C_{1-6} 烷氧基甲基酯,例如,甲氧基甲基或者乙氧基甲基; C_{1-6} 烷酰基氧甲基酯,例如,新戊酰基氧甲基;酞酸酯; C_{3-8} 环烷氧基羰基 C_{1-6} 烷基酯,例如,1-环己基羰基氧乙基;1,3-二氧戊-2-环酮基甲基酯,例如,5-甲基-1,3-二氧戊-2-环酮基甲基;和 C_{1-6} 烷氧基羰基氧乙基酯,例如,1-甲氧基羰基氧乙基。氨基官能团的前体药物包括酰胺(参见,例如,Adv.BioSci.,1979,20,369,Kyncl,J.et al)、烯胺(参见,例如,J.Pharm.Sci.,1971,60,1810,Caldwell,H.et al)、席夫碱(参见,例如,美国专利No 2,923,661和Antimicrob.Agents Chemother.,1981,19,1004,Smyth,R.et al)、噁唑烷(参见,例如,J.Pharm.Sci,1983,72,1294,Johansen,M.et al)、曼尼奇碱(参见,例如,J.Pharm.Sci.1980,69,44,Bundgaard,H.et al和J.Am.Chem.Soc.,1959,81,1198,Gottstein,W.et al)、羟甲基衍生物(参见,例如,J.Pharm.Sci,1981,70,855,Bansal,P.et al)以及N-(酰氧基)烷基衍生物和氨基甲酸酯(参见,例如,J.Med.Chem.,1980,23,469,Bodor,N.et al,J.Med.Chem.,1984,27,1037,Firestone,R.et al,J.Med.Chem.,1967,10,960,Kreiger,M.et al,美国专利No 5,684,018和J.Med.Chem.,1988,31,318-322,Alexander,J.et al)。用于适合的前体药物的选择和制备的其它常规程序在本领域中是已知的并且描述于,例如,WO 00/23419;Design of Prodrugs,H.Bundgaard主编,Elsevier Science Publishers,1985;Methods in Enzymology,42:309-396,K.Widder主编,Academic Press,1985;A Textbook of Drug Design and Development,Krogsgaard-Larsen and H.Bundgaard主编,第5章,113-191页(1991);Advanced Drug Delivery Reviews,8;1-38(1992);Journal of Pharmaceutical Sciences,77;285(1988),H.Bundgaard,et al;Chem Pharm Bull,32692(1984),N.Kakeya et al和The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action,第8章,352-401页,Academic press,Inc.,1992。

[0338] 本公开的化合物的适合的药用盐可以包括(但不限于)药用无机酸的盐,如盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、氨基磺酸和氢溴酸,或者药用有机酸的盐,如乙酸、丙酸、丁酸、酒石酸、马来酸、羟基马来酸、反丁烯二酸、马来酸、柠檬酸、乳酸、粘酸、葡萄糖酸、苯甲酸、琥珀酸、草酸、苯乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、水杨酸、磺胺酸、天冬氨酸、谷氨酸、乙二胺四乙酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、月桂酸、泛酸、丹宁酸、抗坏血酸、芬地杓酸、4-4'-亚甲基双-3-羟基-2-萘甲酸、临(对羟基苯甲酰)苯甲酸、4'-4''-二羟基三苯基甲烷-2-羧酸和戊

酸。碱盐包括(但不限于)与药用阳离子,如钠、钾、锂、钙、镁、铵和烷基铵所形成的那些。可以用这些试剂将含有碱性氮的基团季铵化为低级烷基卤化物,如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物,或二烷基硫酸酯,如硫酸二甲酯和硫酸二乙酯。

[0339] 在任何方面、实施方式或实施例中,本文所描述的任何化合物的药用盐的实例是盐酸盐。

[0340] 本公开的化合物可以作为游离化合物或盐,或者作为溶剂化物处于结晶形式,并且其旨在两种形式均在本公开的范围内。术语“溶剂化物”是指通过一个或多个溶质分子,即本公开的化合物和一个或多个溶剂分子所形成的复合物或聚集体。适合的溶剂在本领域中是良好理解的并且包括(例如)水,即形成水合物,和常规有机溶剂,如醇(MeOH、乙醇、异丙醇)和乙酸。溶剂化方法是本领域内一般已知的,例如,从适当溶剂重结晶。

[0341] 还将认识到式(I')所表示的某些化合物可以具有不对称中心并因此能够以不止一种立体异构形式存在,如对映异构体和非对映体。本发明因此还涉及光学活性化合物和在一个或多个不对称中心以基本纯的异构形式存在的化合物,例如,具有大于约90% ee的对映异构体,如具有约95%或97% ee或大于99% ee的对映异构体,以及其异构体的混合物,包括外消旋混合物。可以通过不对称合成制备这些异构体,例如,使用手性中间体、酶,或者可以通过常规方法,例如,色谱法、重结晶或拆分试剂的使用来拆分混合物。

[0342] 还可以提供本公开的化合物以用于兽医组合物中的使用。可以通过本领域中已知的任何适合的方式制备这些。这些组合物的实例包括适合于下列的那些:

[0343] 口服给予、外用(例如,包括水和非水溶液或悬浮液的浸渍液(drenches))、片剂、丸剂、粉末剂、颗粒剂、用于与饲料混合的小粒、用于应用至舌的糊剂;

[0344] 肠胃外给予,例如,作为无菌溶液或悬浮液的皮下、肌内或静脉注射;

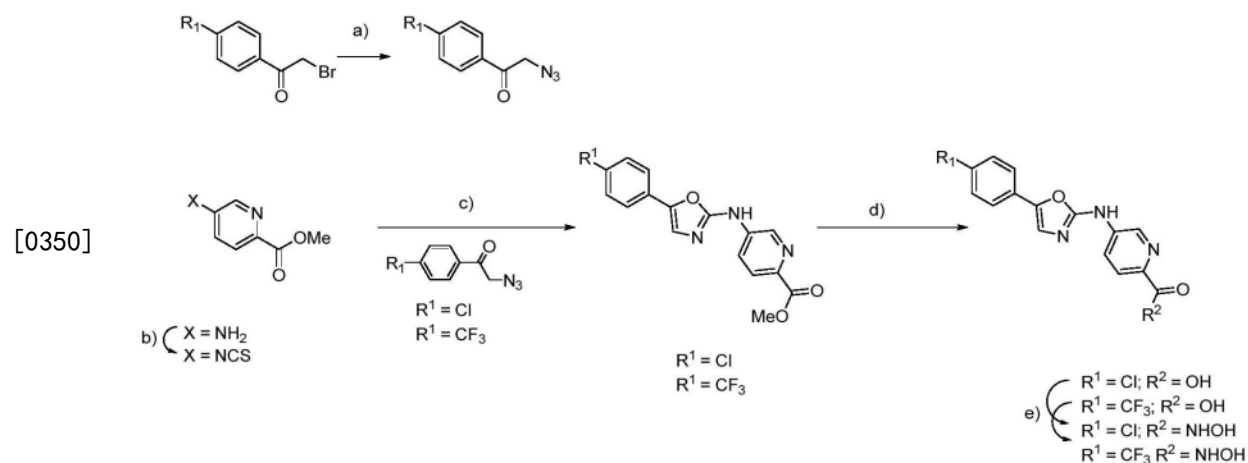
[0345] 表面给予,例如,乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、洗剂等。

[0346] 出于说明本公开的一些实施方式的目的提供了以下实施例,但是不应将这些实施例视为对上述一般性的限制。

[0347] 实施例

[0348] 实施例1

[0349] 1. 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)-N-羟基氮苯酰胺(方案1)



[0351] 方案1:a) NaN_3 , 丙酮, 室温, 1h; b) 二氯硫化碳, 25% $NaHCO_3$, 丙酮, 室温1h; c) PPh_3 , 1,4-二噁烷, 90°C, 1.5h; d) $LiOH \cdot H_2O$, 1,4-二噁烷:EtOH: H_2O (2:2:1), 100°C, 3.5h; e)

i. HOBt, EDCI, DMF, 室温 2h ii. 临苄基羟胺.HCl, Et₃N; iii) BBr₃, DCM, 室温 2-3h。

[0352] 在 0℃, 向甲基 5-氨基吡啶甲酸酯 (0.380g, 2.50mmol) 在丙酮 (6mL) 和 25% NaHCO₃ (水溶液) (4mL) 中的悬浮液中添加二氯硫化碳 (0.230mL, 3.00mmol) 在丙酮 (2mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌 1h。用 EtOAc (30mL) 稀释混合物并用 H₂O (2×15mL) 清洗。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩以作为膏状半固体提供甲基 5-异硫氰基吡啶甲酸酯 (0.387g, 80% 产率)。¹H NMR (401MHz, CDCl₃) δ 8.66-8.55 (m, 1H), 8.15 (dd, J=8.4, 0.6Hz, 1H), 7.64 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 4.02 (s, 3H)。¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 164.7 (C=O), 147.0 (CH), 145.3 (C), 141.5 (C), 133.2 (CH), 132.8 (C), 126.0 (CH), 53.3 (CH₃)。LCMS R_f (min) = 5.52, MS m/z = 195.1 [M+H]⁺。

[0353] 将 2-溴-4'-氯乙酰苯 (0.20g, 0.75mmol) 和 NaN₃ (0.097g, 1.5mmol) 在丙酮 (10mL) 中的溶液在室温下搅拌 16h。然后将反应混合物真空浓缩, 并将残余物在 DCM (30mL) 中再溶解并用 H₂O (2×15mL) 清洗。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩为橙色半固体 (0.14g)。然后, 将 2-叠氮基-1-(4-氯苯基)乙-1-酮 (0.094g, 0.41mmol) 溶于无水 1,4-二噁烷 (4mL) 并添加甲基 5-异硫氰基吡啶甲酸酯 (0.080g, 0.41mmol) 和 PPh₃ (0.11g, 0.41mmol), 并将混合物加热至 90℃, 1.5h。然后, 将混合物浓缩为固体, 并与 DCM 一起研磨, 从而作为膏状固体提供甲基 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯 (0.089g, 73% 产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H, NH), 8.82 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.30 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 164.9 (C=O), 155.5 (C), 143.8 (C), 139.5 (C), 138.9 (C), 138.5 (CH), 131.7 (C), 129.2 (CH), 126.6 (C), 126.0 (CH), 124.5 (CH), 123.4 (CH), 122.5 (CH), 52.0 (CH₃)。

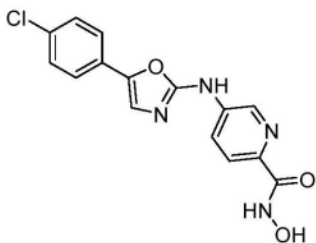
[0354] 将 LiOH·H₂O (0.031g, 0.74mmol) 在 H₂O (0.75mL) 中的溶液加入至甲基 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯 (0.081g, 0.25mmol) 在 1,4-二噁烷 (1.5mL) 和 EtOH (1.5mL) 中的溶液中, 并将混合物回流加热 3.5h。真空除去挥发性物质并向悬浮液中添加 NaCl (0.5g), 随后在 0℃, 滴加 1.0M HCl (水溶液)。过滤所得沉淀物并用 H₂O (3mL) 清洗, 从而作为黄色固体提供从 H₂O 重结晶的 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (0.67g, 86% 产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H, NH), 8.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.15 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.7Hz, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 166.7 (C=O), 155.9 (C), 143.5* (C), 137.4 (CH), 131.6 (C), 129.1 (CH), 126.7* (C), 124.8 (CH), 124.4 (CH), 123.4 (CH), 123.0 (CH)。

[0355] *重叠季碳共振

[0356] 将 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (0.040g, 0.13mmol)、HOBt·H₂O (0.021g, 0.15mmol) 和 EDCI·HCl (0.032g, 0.17mmol) 在无水 DMF (1.5mL) 中的溶液在室温下搅拌 2h。在此之后, 添加临苄基羟胺盐酸盐 (0.10g, 0.64mmol) 和 Et₃N (0.090mL, 0.64mmol), 并将混合物在室温下搅拌另外 16h。真空除去 DMF, 用甲苯 (2mL×3) 清洗以辅助该过程。然后, 添加 H₂O (2mL), 并将混合物在室温下保持搅拌 10min。过滤所产生的沉淀并用 H₂O (1mL) 清洗, 从而在用 25% EtOAc 在 DCM 中的溶液洗脱的硅胶上层析灰色固体 (0.035g) 以作为白色固体提供 N-(苄氧基)-5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (0.017g, 32% 产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H, NH), 11.02 (s, 1H, NH), 8.76 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.28

(dd, $J=8.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.99(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.63(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.61(s, 1H), 7.52(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.46(s, 2H), 7.42-7.32(m, 3H), 4.93(s, 2H). ^{13}C NMR(101MHz, DMSO- d_6) δ 161.6(C=O), 155.7(C), 143.7(C), 142.1(C), 138.5(C), 137.2(CH), 136.0(C), 131.8(C), 129.2(CH), 128.8(CH), 128.3(CH), 128.3(CH), 126.6(C), 124.5(CH), 123.4(CH), 123.4(CH), 123.0(CH), 77.1(CH_2). LCMS R_f (min)=3.58, MS $m/z=420.8[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0357]



在 0°C , 将 1.0M BBr_3 在庚烷中的溶液 (0.22ml, 0.22mmol) 滴加至 *N*-(苄氧基)-5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (0.047g, 0.11mmol) 在无水 DCM (1ml) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 2h。真空除去挥发性物质, 并将残余物在饱和 NaHCO_3 (水溶液) (3mL) 中悬浮并在室温下搅拌

20min。过滤沉淀物并用 H_2O (10mL) 和 Et_2O (2mL) 清洗, 从而作为棕色固体提供标题的化合物 (0.030g, 81% 产率)。Mp $264-269^\circ\text{C}$ dec. ^1H NMR(401MHz, DMSO- d_6) δ 11.20(s, 1H, NH), 10.97(s, 1H, OH), 8.96(s, 1H, NH), 8.75(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.26(dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.96(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.63(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.61(s, 1H), 7.52(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR(101MHz, DMSO- d_6) δ 161.4(C=O), 155.7(C), 143.6(C), 142.7(C), 138.0(C), 137.1(CH), 131.6(C), 129.1(CH), 126.6(C), 124.4(CH), 123.4(CH), 123.3(CH), 122.6(CH). LCMS R_f (min)=5.73, MS $m/z=329.0[\text{M}-\text{H}]^-$. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_4\text{O}_3^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 331.0592, 实验值: 331.0593。

[0358] 2. *N*-羟基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (方案1)

[0359] (中间体A-2-叠氮基-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮) 将叠氮化钠 (2当量) 加入至 2-溴-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮 (0.400g, 1.498mmol) 在丙酮 (10ml) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 1h。一旦形成叠氮化物中间体, 将混合物浓缩为残余物, 然后在 DCM (30mL) 和 H_2O (10ml) 之间分层。收集有机层并用 DCM ($3 \times 20\text{mL}$) 反萃水层。用 MgSO_4 干燥合并的有机层并浓缩以作为橙色半固体提供 2-叠氮基-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮 (0.327g, 95.3% 产率)。

[0360] 将 2-叠氮基-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮 (0.279g, 1.22mmol)、甲基 5-异硫氰基吡啶甲酸酯 (0.250g, 1.22mmol) 和 PPh_3 (0.320g, 1.22mmol) 在无水 1,4-二噁烷 (8ml) 中的溶液加热至 90°C , 1.5h。一旦冷却, 将混合物浓缩为固体并与 DCM (5ml) 一起研磨, 从而作为黄白色固体提供甲基 5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯 (0.256g, 58% 产率)。 ^1H NMR(401MHz, DMSO- d_6) δ 11.25(s, 1H, NH), 8.83(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.31(dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.09(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.82(s, 4H), 7.80(s, 1H), 3.85(s, 3H). ^{13}C NMR(101MHz, DMSO- d_6) δ 164.9(C=O), 156.1(C), 143.5(C), 139.7(C), 138.9(C), 138.6(CH), 131.4(C), 127.1(C), 126.2(q, $J=3.9\text{Hz}$, CF_3), 126.1(CH), 125.3(CH), 123.2*(CH), 122.8(CH), 52.1(CH_3). LCMS R_f (min)=5.98, MS $m/z=364.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0361] *重叠 CH 共振 (CH 来自吡啶环并且 CH 来自噁唑)

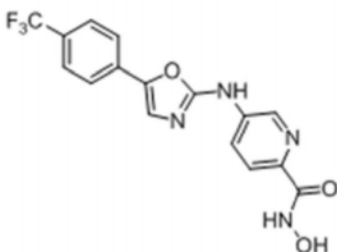
[0362] (中间体B—5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸) 将 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.052g, 1.2mmol) 在 H_2O (1ml) 中的溶液加入至甲基 5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-

基)氨基)吡啶甲酸酯(0.15g,0.41mmol)在1,4-二噁烷(2ml)和EtOH(2ml)中的溶液中,并将混合物回流加热3h。真空除去挥发性物质并向悬浮液中添加NaCl(0.5g),随后在0℃,滴加1.0M HCl(水溶液)。过滤所得沉淀物并用H₂O(3mL)清洗,从而作为黄色固体提供从H₂O重结晶的5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸(0.12g,84%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.07(s,2H,OH,NH),8.78(s,1H),8.21(d,J=8.2Hz,1H),8.00(d,J=8.1Hz,1H),7.81(s,4H),7.77(s,1H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ166.3(C=O),156.4(C),143.6(C),138.5(C),138.3(CH),131.6(C),127.6(C),127.3(C),126.3(q,J=3.7Hz,CF₃),125.8(CH),125.4(CH),123.4*(CH),123.2(CH)。

[0363] *重叠CH共振(CH来自吡啶环并且CH来自噁唑)

[0364] 将5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸(0.050g,0.14mmol)、HOBt·H₂O(0.022g,0.17mmol)和EDCI·HCl(0.034g,0.18mmol)在无水DMF(2ml)中的溶液在室温下搅拌2h。在此之后,添加临苄基羟胺盐酸盐(0.11g,0.69mmol)和Et₃N(0.10mL,0.69mmol),并将混合物在室温下搅拌另外16h。然后,用EtOAc(20ml)稀释混合物并用H₂O(3×10ml)清洗。用MgSO₄干燥合并的有机层并浓缩为灰色固体(0.092g),将所述灰色固体与石油精(4mL)一起研磨,从而作为白色固体提供N-(苄氧基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(0.024g,39%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.84(s,1H,NH),11.12(s,1H,NH),8.77(s,1H),8.34-8.25(m,1H),8.00(d,J=8.7Hz,1H),7.82(s,4H),7.79(s,1H),7.47(d,J=6.7Hz,2H),7.43-7.31(m,3H),4.93(s,2H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ161.5(C=O),156.2(C),143.3(C),142.2(C),138.4(C),137.2(CH),136.0(C),131.5(C),128.7(CH),128.3(CH),128.2(CH),127.0(C),126.1(q,J=3.8Hz,CF₃),125.3(CH),123.5(CH),123.1*(CH),123.0(CH),77.1(CH₂)。LCMS R_f(min)=3.58,MS m/z=454.8[M+H]⁺。

[0365] *重叠CH共振(CH来自吡啶环并且CH来自噁唑)

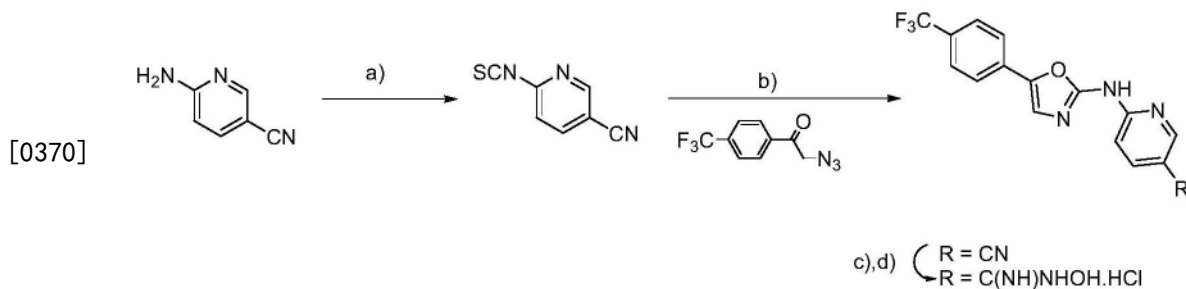
[0366]  在 0℃, 将 1.0M BBr₃ 在庚烷中的溶液(0.33mL, 0.33mmol)加入 N-(苄氧基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(0.050g, 0.11mmol)在无水 DCM(1.5ml)中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 3h。真空除去挥发性物质, 并将残余物在饱和 NaHCO₃

(水溶液)(3mL)中悬浮并在室温下搅拌20min。过滤沉淀物并用H₂O(10mL)和Et₂O(2mL)清洗,从而作为黄色固体提供标题的化合物(0.021g,53%产率)。Mp 184-188℃。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.22(d,J=1.9Hz,1H,NH),11.07(s,1H,OH),8.97(d,J=2.0Hz,1H,NH),8.76(d,J=2.3Hz,1H),8.31-8.24(m,1H),7.97(d,J=8.7Hz,1H),7.81(s,4H),7.78(s,1H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ161.4(C=O),156.3(C),143.2(C),142.8(C),137.9(C),137.2(CH),131.5(C),127.3(C),126.1(q,J=3.9Hz,CF₃),125.3(CH),123.5(CH),123.1*(CH),122.6(CH)。LCMS R_f(min)=3.66,MS m/z=364.8[M+H]⁺。C₁₆H₁₁F₃N₄O₃⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:365.0856,实验值:365.0856。

[0368] *重叠CH共振(CH来自吡啶环并且CH来自噁唑)

[0369] 3.N'-羟基-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)烟酰亚氨基胺盐酸盐

(方案2)

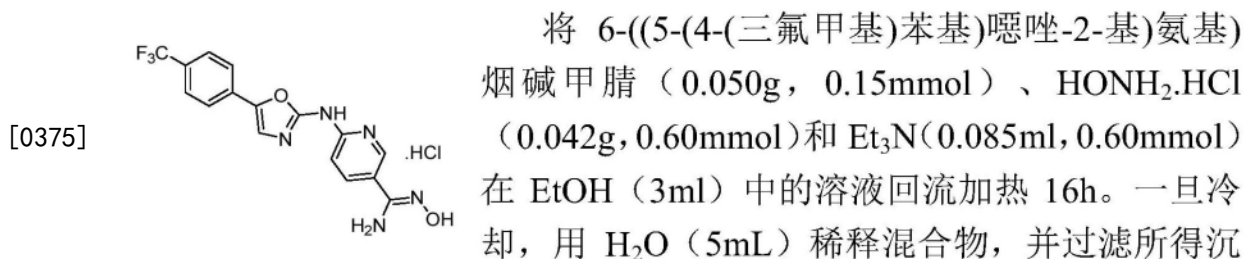


[0371] 方案2:a) 二氯硫化碳, 25% NaHCO_3 , THF 室温 0.5h; b) PPh_3 , 1,4-二噁烷, 90℃, 1.5h; c) $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$, Et_3N , EtOH, 80℃, 6h; d) HCl 4.0M 在 1,4-二噁烷中的溶液, EtOAc, 室温, 16h。

[0372] 在 0℃, 向 6-氨基-3-吡啶甲腈 (0.300g, 2.52mmol) 在 THF (4mL) 和 25% NaHCO_3 (水溶液) (5mL) 中的悬浮液中添加二氯硫化碳 (0.210mL, 2.77mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌 0.5h。然后, 用 DCM (20mL) 稀释混合物并用 H_2O (2×10mL) 清洗。用 MgSO_4 干燥合并的有机层并浓缩为深褐色油, 并在用 100% DCM 洗脱的硅胶上层析所述油以作为浅棕色半固体提供 6-异硫氰基烟碱甲腈 (0.117g, 29% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.71 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 153.3 (CH), 149.9 (C), 145.9 (C), 142.0 (CH), 119.5 (CH), 116.0 (C), 107.9 (C)。LCMS R_f (min) = 3.11, MS m/z = 161.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0373] 将 2-叠氮基-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮 (中间体A) (0.074g, 0.33mmol)、6-异硫氰基吡啶甲腈 (0.052g, 0.32mmol) 和 PPh_3 (0.085g, 0.32mmol) 在无水 1,4-二噁烷 (3mL) 中的溶液加热至 90℃, 1.5h。一旦冷却, 将混合物浓缩为褐色固体, 并将所述固体与 DCM (4mL) 一起研磨, 从而作为白色固体提供 6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)烟碱甲腈 (0.11g, 100% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.77 (s, 1H, NH), 8.74 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J=8.9, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.83 (s, 4H), 7.82 (s, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155.2 (C), 154.3 (C), 152.3 (CH), 143.9 (C), 141.9 (CH), 131.3 (C), 126.1 (q, $J=3.9\text{Hz}$, CF_3), 125.1 (CH), 123.3* (CH), 122.8 (C), 117.7 (C), 110.3 (CH), 101.2 (C)。LCMS R_f (min) = 3.24, MS m/z = 129.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0374] *两个重叠CH共振 (CH来自吡啶环并且CH来自噁唑环)



然后, 通过在 EtOAc (1mL) 中稀释并添加 4.0M HCl 在 1,4-二噁烷中的溶液 (0.030mL, 0.12mmol) 并在室温搅拌 16h, 使该材料盐化。过滤所得沉淀, 并用 EtOAc (3mL) 清洗, 从而提供黄色固体 (0.027g), 在 AA 30-100B 溶剂体系中使用 RP-HPLC 进一步纯化所述黄色固体以作为浅黄色固体提供标题的化合物 (0.012g, 22% 产率)。Mp 257-261℃。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.24 (s, 1H, NH), 9.77 (s, 1H, OH), 8.58 (s,

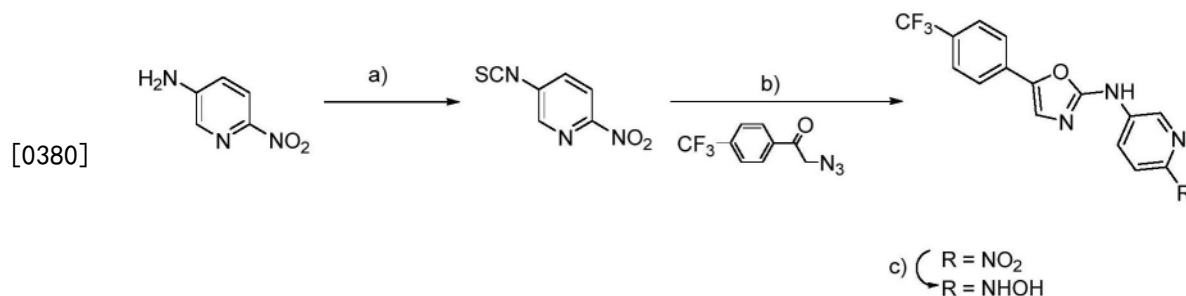
1H), 8.05 (s, 2H), 7.81 (s, 4H), 7.77 (s, 1H), 6.04 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 155.7 (C), 154.3 (C), 146.0* (CH), 143.7 (C), 137.4 (CH), 131.4[†] (C), 126.1 (q, J=3.7Hz, CF₃), 125.6 (C), 125.1 (CH), 123.3[‡] (CH), 122.9 (C). LCMS R_f (min)=4.91, MS m/z=362.0 [M-H]⁻. C₁₆H₁₃F₃N₅O₂⁺ [M+H]⁺的HRMS (ESI)的理论值:364.1016,实验值:364.1012。

[0376] *丢失的共振:CH信号低于¹³C NMR的信噪比,使用HSQC发现

[0377] [†]重叠季碳共振

[0378] [‡]重叠CH共振 (-CF₃取代的环)

[0379] 4.N-(6-(羟氨基)吡啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(方案3)



[0381] 方案3:a) 二氯硫化碳, 25% NaHCO₃, DCM室温16h;b) PPh₃, 1,4-二噁烷, 90℃, 1.5h;c) Pd/C, H₂, MeOH室温16h。

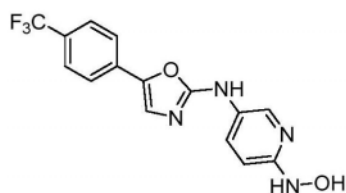
[0382] 在0℃,向6-硝基吡啶-3-胺(0.050g,0.36mmol)在DCM(1.5ml)和25% NaHCO₃(水溶液)(1.5ml)中的悬浮液中添加纯二氯硫化碳(0.030ml,0.40mmol),并将混合物在室温下搅拌16h。在此之后,用DCM(30mL)稀释混合物并用H₂O(2×15mL)清洗。用MgSO₄干燥有机层并浓缩以作为膏状固体提供5-异硫氰基-2-硝基吡啶(0.051g,79%产率)。¹H NMR (401MHz, CDCl₃) δ3.73 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.54 (dd, J=8.6, 0.5Hz, 1H), 3.03 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ153.4 (C), 145.8 (CH), 143.4 (C), 135.6 (CH), 135.5 (C), 119.3 (CH). LCMS R_f (min)=5.43, MS m/z=180.1 [M+H]⁺。

[0383] 将2-叠氮基-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(中间体A)(0.425g,1.86mmol)、5-异硫氰基-2-硝基吡啶(0.336g,1.86mmol)和PPh₃(0.486g,1.86mmol)在1,4-二噁烷中的溶液加热至90℃,1.5h。一旦冷却,将混合物浓缩为深褐色固体,将所述固体与DCM(5ml)一起研磨,从而作为棕色固体提供N-(6-硝基吡啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(0.432g,67%产率)。Mp 319-324℃。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ11.62 (s, 1H, NH), 8.74 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.47 (dd, J=9.0, 2.7Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (s, 4H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ155.7 (C), 149.9 (C), 143.9 (C), 141.1 (C), 136.7 (CH), 131.3 (C), 127.7 (C), 126.2 (q, J=3.8Hz, CF₃), 125.2 (CH), 124.9 (CH), 123.4* (CH), 120.0 (CH). LCMS R_f (min)=3.96, MS m/z=350.8 [M+H]⁺. C₁₅H₁₀F₃N₄O₃⁺ [M+H]⁺的HRMS (ESI)的理论值:351.0700,实验值:351.0703。

[0384] *重叠共振 (-CF₃取代的环)

[0385] 将Pd/C 10% (0.025g)加入至N-(6-硝基吡

[0386]



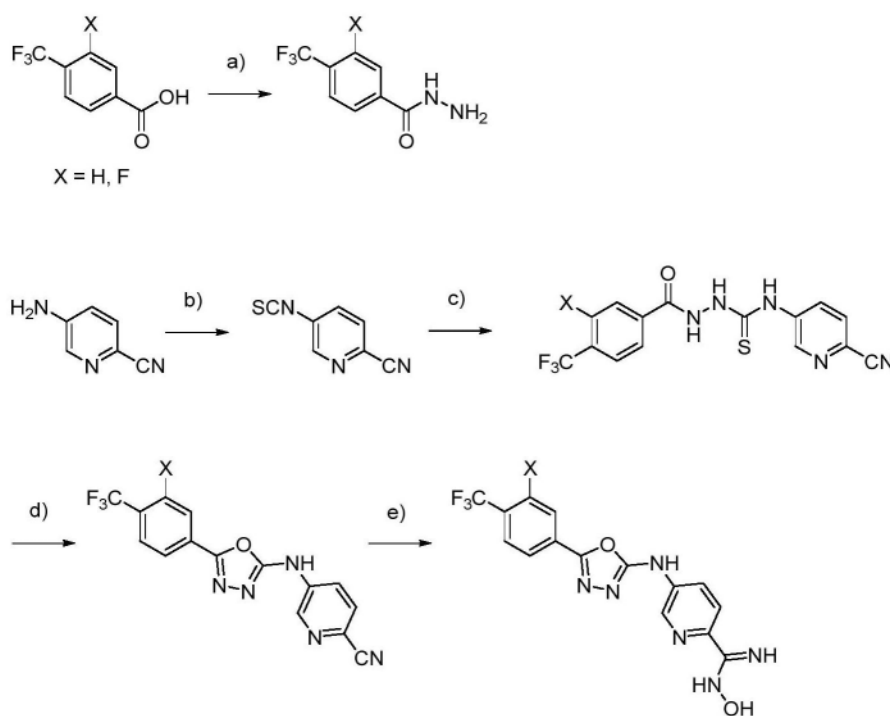
啉-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (0.040g, 0.11mmol) 在 MeOH (1.5ml) 中的溶液中, 并将混合物置于真空下并用 H_2 吹扫 3 次以除去任何氧气。然后, 将反应混合物在室温下, 在 H_2

气下搅拌 16h。在此之后, 用硅藻土过滤溶液以除去 Pd/C 并浓缩为浅棕色固体 (0.028g), 将所述固体与 EtOAc (4mL) 一起研磨, 从而作为膏状固体提供标题的化合物 (0.011g, 29% 产率)。Mp 212-215°C. ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 10.26 (s, 1H, NH), 8.51 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, NH), 8.42 (d, $J=1.8$ Hz, 1H, OH), 8.34 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=8.9, 2.7$ Hz, 1H), 7.76 (ABq, $J=8.7$ Hz, 4H), 7.66 (s, 1H), 6.90 (d, $J=8.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 158.9 (C), 157.7 (C), 142.4 (C), 136.8 (CH), 131.8 (C), 128.9 (C), 127.6 (CH), 126.0 (q, $J=3.9$ Hz, CF_3), 125.6 (CH), 122.9 (C), 122.6* (CH), 107.4 (CH). LCMS R_f (min) = 4.89, MS m/z = 336.8 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{12}F_3N_4O_2$ $[M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 337.0907, 实验值: 337.0905。

[0387] *重叠共振 (- CF_3 取代的环)

[0388] 5. 5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-N-羟基-吡啶-2-甲脒 (carboximidamide) (方案4, X=H)

[0389]



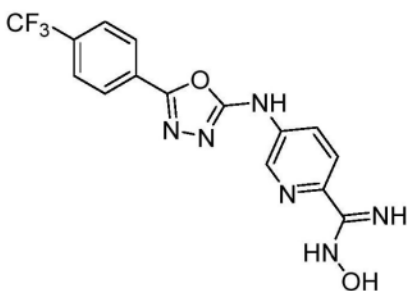
[0390] 方案4: a) i. H_2SO_4 , MeOH, 0°C 至回流, 16h; ii. $H_2NNH_2 \cdot H_2O$, MeOH, 0°C 至室温, 1h; b) 二氯硫化碳, 甲苯, 16h; c) 芳酰基酰肼, DMF, 室温, 16h; d) EDCI $\cdot$ HCl, DMF, 60°C, 2h; e) $NH_2OH \cdot HCl$, Et_3N , EtOH, 回流, 3h。

[0391] 在 0°C, 将 H_2SO_4 (3ml) 滴加至 4-(三氟甲基)苯甲酸 (10.000g, 52.598mmol) 在 MeOH (250ml) 中的溶液, 并将混合物回流 16h。一旦冷却, 添加一水合肼 (73.700ml) 并将混合物在室温下搅拌 1h。然后, 减压浓缩溶液。添加冰水并过滤所得沉淀, 并用 H_2O (10mL) 和 Et_2O (3mL) 清洗, 从而作为白色结晶固体提供 4-(三氟甲基)苯甲酰肼 (0.847g, 78.9% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.68 (s,

2H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 164.6, 150.1, 132.4, 129.2, 121.2, 120.6. LCMS R_f (min) = 5.29, MS m/z = 220.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0392] 将二氯硫化碳 (1.1当量) 加入至 5-氨基吡啶甲腈 (1.000g, 8.394mmol) 在甲苯 (40ml) 中的悬浮液, 并将混合物回流加热 2h。然后真空除去挥发性物质, 并将残余物在无水 DMF (6mL) 中再溶解。然后, 向所述溶液添加 4-(三氟甲基) 苯甲酰肼 (1当量), 并将混合物在室温下搅拌 16h。然后, 添加 EDCI $\cdot$ HCl (1.2当量) 并将混合物在 60 $^{\circ}\text{C}$ 加热 2h。一旦冷却, 添加 H_2O (5mL) 并将混合物在室温下搅拌 0.5h。过滤所得沉淀并用 H_2O (5mL) 和 DCM (2mL) 清洗, 从而作为黄色固体提供 5-((5-(4-(三氟甲基) 苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 氨基) 吡啶甲腈 (1.165g, 86.1% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.6, 2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2Hz, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 159.93, 158.24, 140.94, 139.00, 130.40, 127.70, 127.07, 126.93, 125.08, 124.09, 118.32. LCMS R_f (min) = 3.381, MS m/z = 331.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0393]



将 5-((5-(4-(三氟甲基) 苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 氨基) 吡啶甲腈 (0.076g, 0.229mmol)、 NH_2OH (2.5 当量) 和 Et_3N (2.5 当量) 在 EtOH (2ml) 中的溶液回流加热 4h。一旦反应完成, 使用制备型 HPLC 在 95% A: 5% B 至 100% B 溶剂体系中纯化粗材料。通过旋

转蒸发除去 TFA 和 ACN, 并通过使用冰冻干燥器除去 H_2O , 从而作为白色固体提供标题的化合物 (0.036g, 43.1% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.16 (d, J = 9.1Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.5Hz, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 165.77, 164.00, 159.82, 159.69, 157.60, 143.84, 138.49, 137.54, 137.44, 127.29, 126.67, 126.52, 126.45, 125.17, 125.17, 124.22, 122.80, 122.46. LCMS R_f (min) = 4.926, MS m/z = 364.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 365.097, 实验值: 365.0968.

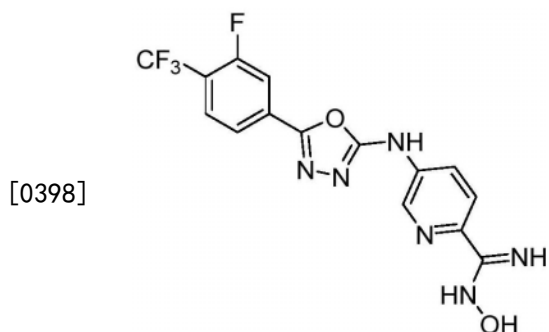
[0394] 6. 5-((5-[3-氟-4-(三氟甲基) 苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基) 氨基) -N-羟基吡啶-2-甲脒 (方案 4, X=F)

[0395] 在 0 $^{\circ}\text{C}$, 将 H_2SO_4 (0.270mL) 滴加至 3-氟-4-(三氟甲基) 苯甲酸 (1.000g, 4.805mmol) 在 MeOH (25ml) 中的溶液, 并将混合物回流 16h。一旦冷却, 添加一水合肼 (6.730mL) 并将混合物在室温下搅拌 1h。然后, 减压浓缩溶液。添加冰水并过滤所得沉淀, 并用 H_2O (10mL) 和 Et_2O (3mL) 清洗, 从而作为白色结晶固体提供 3-氟-4-(三氟甲基) 苯甲酰肼 (0.869g, 81.4% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.74 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.63 (t, J = 10.1Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.15 (s, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 164.6, 150.1, 132.4, 129.2, 121.2, 120.6. LCMS R_f (min) = 3.003, MS m/z = 222.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0396] 将二氯硫化碳 (1.1当量) 加入至 5-氨基-2-吡啶甲腈 (0.134g, 1.125mmol) 在甲苯 (8ml) 中的悬浮液, 并将混合物回流加热 2h。然后真空除去挥发性物质, 并将残余物在无水 DMF (6mL) 中再溶解。然后, 向溶液添加 3-氟-4-(三氟甲基) 苯甲酰肼 (1当量), 并将混合物在室温下搅拌 16h。然后, 添加 EDCI $\cdot$ HCl (1.2当量) 并将混合物在 60 $^{\circ}\text{C}$ 加热 2h。一旦冷却, 添加

H₂O(5mL)并将混合物在室温下搅拌0.5h。过滤所得沉淀并用H₂O(5mL)和DCM(1mL)清洗,从而作为黄色固体提供5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.277g,70.5%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.86(s,1H),8.30(d,J=8.4Hz,1H),8.05(dd,J=15.0,8.0Hz,2H),7.96(dd,J=15.6,9.9Hz,2H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ174.82,160.05,140.90,138.76,130.27,130.06,129.35,125.17,124.06,122.69,118.22,114.62,114.40.LCMS R_f(min)=3.523,MS m/z=349.8[M+H]⁺。

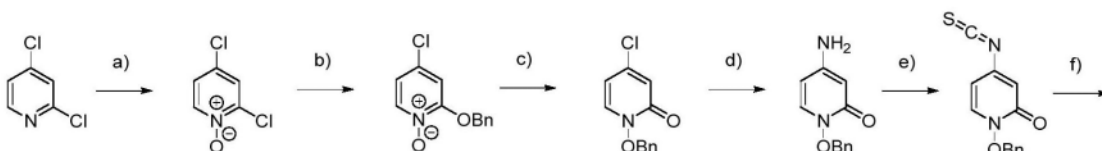
[0397] 将5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-1,3,4-



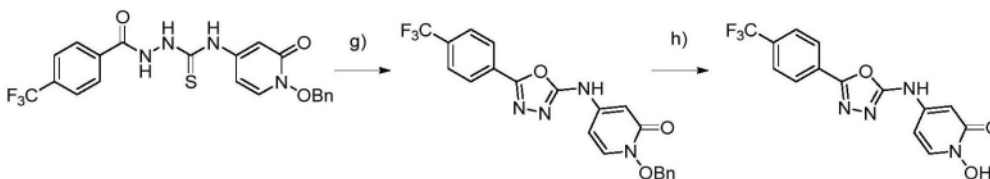
噁二唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.100g,0.286mmol)、NH₂OH·HCl(2.5当量)和Et₃N(2.5当量)在EtOH(2ml)中的溶液回流加热4h。一旦反应完成,添加H₂O(50mL)并用EtOAc(3×15mL)萃取溶液。用MgSO₄干燥合并的有机层并浓缩以作为白色固体提供标题的化合物(0.028g,26.9%

产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.30(s,1H),9.80(s,1H),8.80(d,J=2.5Hz,1H),8.10(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),8.04(t,J=7.7Hz,1H),7.93(m,3H),5.80(s,2H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ160.19,157.77,156.38,149.26,143.85,137.19,135.44,129.84,128.86,124.62,123.62,122.11,120.92,119.84,114.10,113.87.LCMS R_f(min)=5.319.C₁₅H₁₁F₄N₆O₂⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:383.0874,实验值:383.0875。

[0400] 7. 1-羟基-4-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(方案5)



[0401]



[0402] 方案5:a)H₂O₂·脲,TFAA,DCM,室温,5h;b)苯甲醇,n-BuLi,THF,0℃,10min;c)甲苯,回流,1h;d)NaN₃,DMSO,80℃,8h;e)二氯硫化碳,甲苯,回流,2h;f)4-三氟甲基苯甲酰肼,DMF,室温,16h;g)EDCI·HCl,THF,60℃,2h;h)BBr₃,DCM,0℃~室温,30h。

[0403] 将H₂O₂·脲(2当量)加入至2,4-二氯吡啶(2.000g,13.514mmol)在无水DCM(60ml)中的溶液中。一旦冷却至0℃,滴加TFAA(2当量)在无水DCM中的溶液并将混合物在室温搅拌5h。用饱和Na₂S₂O₃(15mL)稀释反应混合物并在室温下搅拌0.5h,然后倒入H₂O(10mL)并用DCM(3×10mL)萃取。用1M NaOH(15mL)清洗合并的有机层,用MgSO₄干燥并浓缩为膏状半固体。然后,在用5% EtOH在DCM中的溶液洗脱的硅胶上层析固体,从而提供黄色结晶固体

(2.068g, 93.3%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.29-8.23 (m, 1H), 7.51 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.20 (dd, J=7.1, 2.9Hz, 1H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 142.9, 140.9, 131.4, 127.0, 124.5。LCMS R_f (min) = 1.88。MS m/z 164.0 [M+H]⁺。

[0404] 在0℃, 在N₂下将2.37M n-BuLi在环己烷(1.1当量)中的溶液滴加至苯甲醇(1.5当量)在无水THF(10ml)中的溶液, 并将混合物在该温度下搅拌10min。将混合物逐滴转移至2, 4-二氯吡啶-1-氧化物(0.448g, 2.732mmol)在无水THF(10mL)中的溶液中, 并将混合物在0℃搅拌15min。用H₂O(10mL)使反应混合物淬灭并用EtOAc萃取(2×20mL)。用H₂O(2×10mL)清洗合并的有机层, 用MgSO₄干燥并浓缩为橙色膏状半固体。在用20% EtOAc在DCM中的溶液洗脱的硅胶上层析固体, 从而提供白色结晶固体(1.282g, 88.4%产率), 所述固体应储存在-20℃。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.43 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 3H), 6.88 (dd, J=6.9, 2.7Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.39 (s, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 157.87, 140.34, 134.09, 132.80, 128.99, 128.96, 127.75, 118.71, 112.02, 72.82。LCMS R_f (min) = 2.975, MS m/z = 235.9 [M+H]⁺。

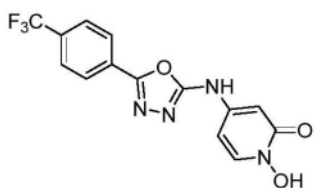
[0405] 将2-(苄氧基)-4-氯吡啶-1-氧化物(1.282g, 5.440mmol)在甲苯(10mL)中的溶液在100℃加热3h。然后, 通过旋转蒸发除去溶剂。在用10% EtOAc在DCM中的溶液洗脱的硅胶上层析残余固体, 从而作为黄色结晶固体提供1-(苄氧基)-4-氯吡啶-2(1H)-酮(0.620g, 48.3%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38 (m, 5H), 7.01 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.6Hz, 1H), 5.92 (dd, J=7.6, 2.7Hz, 1H), 5.25 (s, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 157.66, 145.80, 136.66, 133.36, 130.16, 129.61, 128.90, 121.10, 106.10, 78.65。LCMS R_f (min) = 3.222, MS m/z = 257.8 [M+Na]⁺。

[0406] 将NaN₃(3当量)加入至1-(苄氧基)-4-氯吡啶-2-酮(0.500g, 2.122mmol)在DMSO(10ml)中的溶液中。然后, 将溶液在80℃加热28h。将反应混合物冷却至室温并用1N HCl(2mL)稀释。将所得混合物倒入蒸馏水(20mL)并用EtOAc(2×20mL)清洗水层。用NaHCO₃的饱和水溶液缓慢中和水层并用EtOAc(2×20mL)萃取。收集合并的有机层, 用MgSO₄干燥并浓缩为膏状半固体。在用1% Et₃N在EtOAc中的溶液洗脱的硅胶上层析固体, 从而作为黄色结晶固体提供4-氨基-1-(苄氧基)吡啶-2(1H)-酮(0.220g, 42.8%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.30 (m, 5H), 6.83 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.69 (d, J=2.3Hz, 1H), 5.41 (dd, J=7.6, 2.5Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.52 (s, 2H)。¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 159.97, 155.23, 136.24, 134.18, 130.09, 129.16, 128.69, 97.51, 97.00, 78.58, 40.96。LCMS R_f (min) = 2.920, MS m/z = 216.9 [M+H]⁺。

[0407] 在室温下将二氯硫化碳(1.2当量)滴加至1-苄氧基-4-氨基-2-吡啶-2-酮(0.200mg, 0.925mmol)在无水甲苯(5ml)中的溶液中。然后, 将溶液回流加热2h。通过¹H NMR监测反应进行。2h后, 起始材料完全消失, 并且通过¹H NMR确认形成新产物。真空除去甲苯和二氯硫化碳并将残余物在无水DMF(5mL)中再溶解。然后, 向所述溶液添加4-(三氟甲基)苯甲酰肼(1当量), 并将混合物在室温下搅拌16h。然后, 添加EDCI·HCl(1.2当量)并将混合物加热至60℃, 2h。一旦冷却, 添加H₂O(5mL)并将混合物在室温下搅拌0.5h。过滤所得沉淀并用H₂O(5mL)清洗, 从而作为棕色固体提供1-(苄氧基)-4-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮(0.176g, 42.9%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.72 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.49

(dd, $J=6.6, 3.1\text{Hz}$, 2H), 7.44–7.40 (m, 3H), 6.91 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 6.23 (dd, $J=7.8, 2.9\text{Hz}$, 1H), 5.19 (s, 2H). LCMS R_f (min) = 3.359, MS $m/z=428.8[M+H]^+$.

[0408]

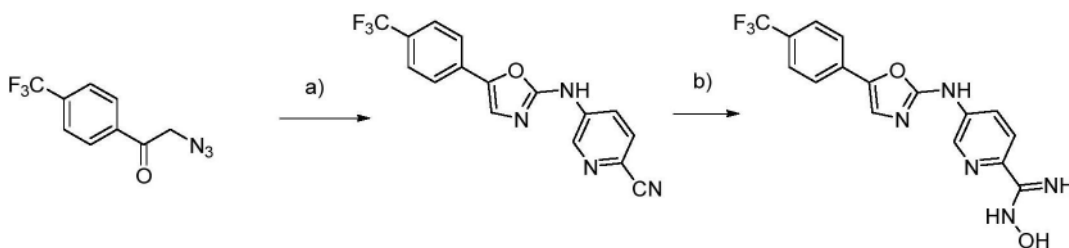


在 N_2 下, 在 0°C , 将 BBr_3 (10 当量) 滴加至 1-(4-(三氟甲基)-4-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮 (0.080mg, 0.411mmol) 在无水的 DCM (4mL) 中的溶液中。将反应在室温

下搅拌 30h。然后, 将饱和 $NaHCO_3$ 溶液倒入烧瓶以淬灭 BBr_3 并将混合物搅拌 2h。使用制备型 HPLC 在 95% A:5% B 至 100% B 溶剂体系中纯化粗材料。通过旋转蒸发除去 TFA 和 ACN, 并通过冷冻干燥除去 H_2O , 从而作为白色固体提供标题的化合物 (0.015g, 29.0% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.17 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.97 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.85 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.33 (dd, $J=7.7, 2.9\text{Hz}$, 1H). LCMS R_f (min) = 6.009. $C_{14}H_{10}F_3N_4O_3^+[M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 339.0700, 实验值: 339.0697.

[0409] 8. 5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)-N-羟基-吡啶-2-甲脒 (方案 6)

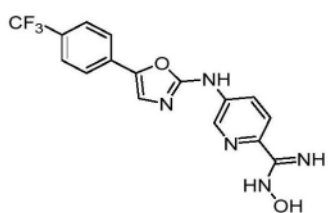
[0410]



[0411] 方案 6: a) PPh_3 、5-异硫氰基吡啶甲腈、1,4-二噁烷, 95°C , 20min; b) $HONH_2 \cdot HCl$ 、 Et_3N 、 $EtOH$, 回流, 4h。

[0412] (中间体 C—5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈) 向 2-叠氮基-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮在无水 1,4-二噁烷 (中间体 A) (10ml) 中的溶液中添加 5-异硫氰基吡啶甲腈 (1.15 当量) 和 PPh_3 (1.15 当量) 并将混合物在 95°C 加热 20min。一旦完成, 减压浓缩反应混合物。将粗残余物在用 30% $EtOAc$ 在甲苯中的溶液洗脱的硅胶上层析分离以作为黄色结晶固体提供 5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (0.380g, 66.9% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.42 (s, 1H), 8.86 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.34 (dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.83 (br s, 4H), 7.82 (s, 1H). ^{13}C NMR (101MHz, $DMSO-d_6$) δ 164.6, 150.1, 132.4, 129.2, 121.2, 120.6. LCMS R_f (min) = 6.079, MS $m/z=329.1[M-H]^-$.

[0413]

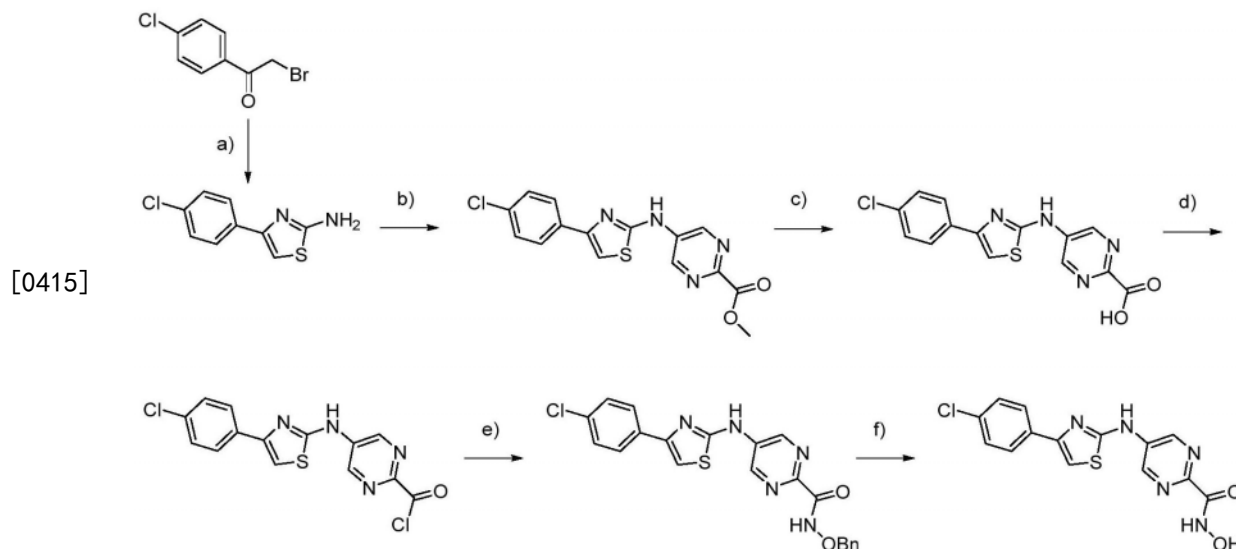


将 Et_3N (2.5 当量) 加入至 5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (0.080g, 0.242mmol) 和 $NH_2OH \cdot HCl$ (2.5 当量) 在 $EtOH$ (10ml) 中的溶液中并将混合物回流加热 4h。一旦反应完成, 用 $EtOAc$ (30mL) 稀释并用 H_2O

(3×15ml) 清洗溶液。然后收集水层并用 $EtOAc$ (3×15mL) 反萃。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层并浓缩为黄色固体。然后将粗产物再溶解并在 $EtOH$ 中重结晶, 从而作为黄色结晶固体提供

标题的化合物(0.036g, 40.9%产率)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.89(s, 1H), 9.74(s, 1H), 8.78(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.13(dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.84(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.80(s, 4H), 7.76(s, 1H), 5.76(s, 2H)。LCMS $R_f(\text{min})=5.935$ 。 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS(ESI)的理论值:364.1025, 实验值:364.1016。

[0414] 9. 5-([4-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]氨基)-N-羟基嘧啶-2-甲酰胺(方案7)



[0416] 方案7:a) 硫脲、乙腈,回流过夜;b) 甲基5-溴嘧啶-2-羧酸酯、 K_3PO_4 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 H_2O 、1,4-二噁烷, 140°C , 16h;c) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、1,4-二噁烷:EtOH: H_2O (2:2:1.5), 回流, 3h;d) 草酰氯、DCM:DMF, 0°C 至室温, 3h;e) 临苄基羟胺·HCl、DIPEA、DCM, 室温, 16h;f) BBr_3 1.0M在庚烷中的溶液、DCM, 0°C 。

[0417] 将硫脲(6.841g, 89.871mmol)加入至2-溴-1-(4-氯苯基)乙-1-酮(2.000g, 7.489mmol)在乙腈(50mL)中的溶液并将混合物回流加热16h。一旦冷却,真空浓缩混合物。然后,用 H_2O (10mL)和DCM(5mL)清洗混合物以作为浅黄色固体提供4-(4-氯苯基)噻唑-2-胺。 ^1H NMR(401MHz, DMSO- d_6) δ 7.83-7.77(m, 2H), 7.45-7.36(m, 2H), 7.08(s, 2H), 7.03(s, 1H)。 ^{13}C NMR(101MHz, DMSO- d_6) δ 168.44, 148.65, 133.78, 131.62, 128.53, 127.28, 102.38。LCMS $R_f(\text{min})=3.112$, MS $m/z=210.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

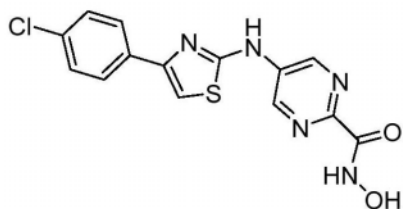
[0418] 向可再密封的Schlenk管装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.02当量)、Xantphos(0.06当量)、5-(4-氯苯基)噻唑-2-胺(1.2当量)、 K_3PO_4 (细粉, 1.4当量)、甲基5-溴嘧啶-2-羧酸酯(0.150g, 0.691mmol)和1,4-二噁烷(4mL)。在将混合物脱气并小心进行3次抽真空并再充入 N_2 的循环后,滴加 H_2O (1.0mmol)。然后,将其密封并浸没在 140°C 油浴中。15h后,将混合物冷却并过滤。用 H_2O (5mL)和DCM(2mL)清洗沉淀,从而作为灰色固体提供甲基5-((4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酸酯(0.13g, 54.2%产率)。 ^1H NMR(401MHz, DMSO) δ 9.32(s, 2H), 8.18-7.91(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.53-7.43(m, 2H), 3.88(s, 3H)。 ^{13}C NMR(101MHz, DMSO- d_6) δ 163.19, 155.43, 148.43, 144.37, 144.35, 137.93, 135.93, 134.84, 128.11, 127.79, 125.72, 125.57, 122.90, 52.49。LCMS $R_f(\text{min})=3.646$, MS $m/z=344.8[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0419] 将 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3当量)在 H_2O (1.5mL)中的溶液加入至甲基5-((4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酸酯(0.200g, 0.577mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和EtOH(2mL)中的溶液中并将混合物回流3h。真空除去挥发性物质并向悬浮液中添加盐水(3mL),随后在 0°C 滴加

6M HCl (2ml)。过滤所得沉淀并用H₂O (3mL) 清洗,从而作为黄色固体提供5-((4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酸 (0.180g, 93% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 7.99 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 164.70, 162.20, 149.48, 144.77, 137.53, 133.34, 132.79, 129.29, 127.95, 106.81。

[0420] 在0℃, 将草酰氯 (2.5当量) 滴加至5-((4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酸 (0.100g, 0.301mmol) 在无水DCM (2ml) 和无水DMF (1滴) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌3h。真空除去溶剂并将残余物再溶解于无水DCM。添加临苄基羟胺盐酸盐 (5当量) 和DIPEA (5当量) 并将混合物在室温下搅拌另外16h。一旦完成, 减压除去所有挥发性物质。然后添加H₂O (2ml)。过滤所得沉淀并用DCM (2mL)、H₂O (1mL) 和Et₂O (1mL) 清洗, 从而作为浅黄色固体提供N-(苄氧基)-5-((4-(4-氯苯基)噻唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酰胺 (0.062g, 90.4% 产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO) δ 12.06 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.31 (s, 2H), 7.98 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.49 (d, J=6.9Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 3H), 4.95 (s, 2H)。LCMS R_f (min) = 3.646, MS m/z = 435.8 [M-H]⁻。将粗材料用于下一步而未进一步纯化。

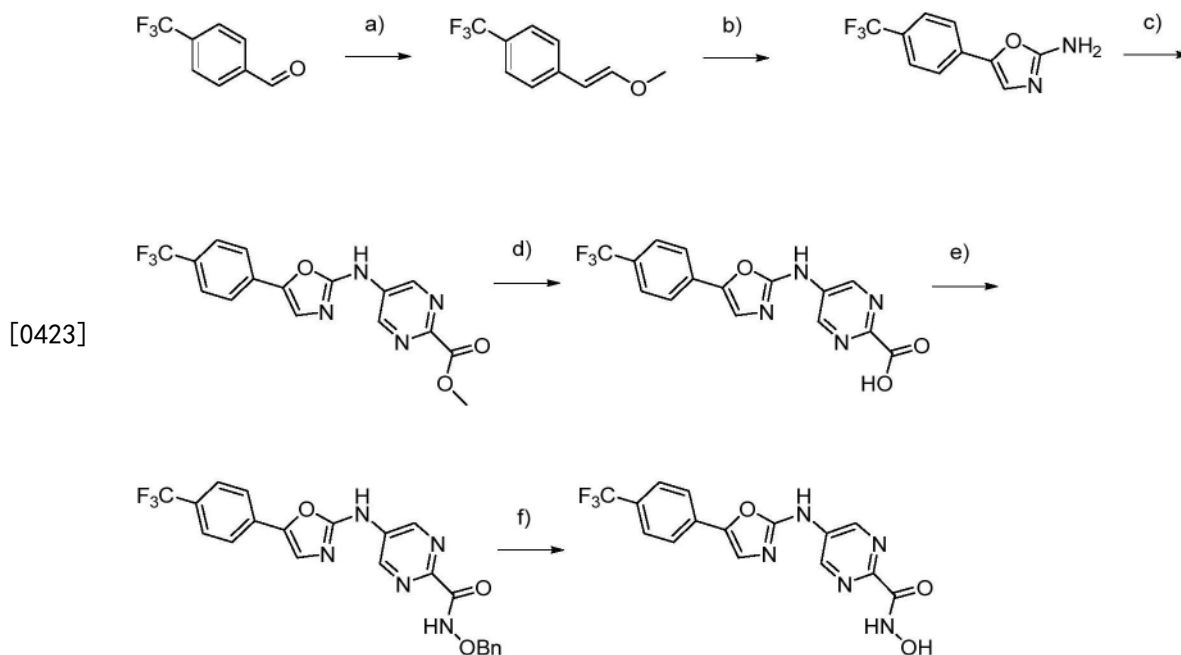
[0421]



在0℃, 将 BBr₃ 1.0M 在庚烷 (3 当量) 中的溶液滴加至 N-(苄氧基)-5-([4-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]氨基)嘧啶-2-甲酰胺 (0.060g, 0.132mmol) 在无水 DCM (1ml) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 2h。

真空除去挥发性物质并将残余物在饱和NaHCO₃ (水溶液) (3ml) 中悬浮并在室温下搅拌20min。使用制备型HPLC, 在95% A:5% B至100% B溶剂体系中纯化粗材料。通过旋转蒸发除去TFA和ACN并通过冷冻干燥除去H₂O, 从而作为白色固体提供标题的化合物 (0.015g, 31.2% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 9.28 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.6Hz, 2H)。LCMS R_f (min) = 3.236。C₁₄H₁₁ClN₅O₂S⁺ [M+H]⁺的HRMS (ESI) 的理论值: 348.0311, 实验值: 348.0366。

[0422] 10. N-羟基-6-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基)氨基)嘧啶-3-甲酰胺 (方案8)



[0424] 方案8:a) i. (甲氧基甲基) 三苯基氯化磷、*n*-BuLi、THF, 0°C, 1h; ii. THF, 室温, 16h; b) i. NBS、1,4-二噁烷:H₂O (1:1), 室温, 1h, ii. 脲、1,4-二噁烷:H₂O (1:1), 70°C, 16h; c) 甲基5-溴嘧啶-2-甲酸酯、K₃PO₄、Pd₂(dba)₃、Xantphos、H₂O、1,4-二噁烷, 140°C, 16h; d) LiOH·H₂O、1,4-二噁烷:EtOH:H₂O (2:2:1), 回流, 3h; e) 临苄基羟胺·HCl、HOBT、EDCI·HCl、Et₃N、DMF, 室温, 16h; f) BBr₃ 1.0M在庚烷中的溶液、DCM, 0°C~室温, 3h。

[0425] 在0°C, 将*n*-BuLi (2.17M在环己烷中的溶液) (1.2当量) 滴加至(甲氧基甲基) 三苯基氯化磷 (1.2当量) 在无水THF (15ml) 中的溶液中, 并将混合物在该温度下搅拌1h。然后, 添加4-(三氟甲基) 苯甲醛 (3.930ml, 28.716mmol) 并将混合物在室温下搅拌16h。用H₂O (3mL) 使混合物淬灭并用EtOAc (2×20mL) 萃取。然后, 用MgSO₄干燥合并的有机层并浓缩为黄色液体。在用100%己烷洗脱的硅胶上层析粗材料, 从而作为无色液体提供(E)-1-(2-甲氧基乙烯基)-4-(三氟甲基) 苯 (5.430g, 77.9%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.24 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.25 (d, J=7.0Hz, 1H), 3.82 (s, 3H)。

[0426] (中间体D合成-5-(4-(三氟甲基) 苯基) 噁唑-2-胺) 在0°C, 将NBS (1.1当量) 加入至(E)-1-三氟甲基-4-(2-甲氧基乙烯基) 苯 (5.000g, 24.730mmol) 在H₂O (25ml) 和1,4-二噁烷 (25ml) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌1h。然后, 添加脲 (1当量) 并将混合物在70°C加热16h。一旦冷却, 减压除去挥发性物质并用饱和NaHCO₃ (水溶液) 使混合物淬灭。然后, 过滤沉淀并用H₂O (20mL) 和DCM (10mL) 清洗以作为白色固体提供5-(4-(三氟甲基) 苯基) 噁唑-2-胺 (3.200g, 56.7%产率)。¹H NMR (401MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.06 (s, 2H)。LCMS R_f (min) = 3.331, MS m/z = 228.9 [M+H]⁺。

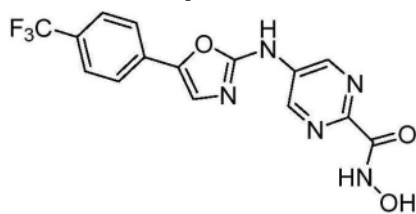
[0427] 将可再密封的Schlenk管装入Pd₂(dba)₃ (0.02当量)、Xantphos (0.06当量)、5-(4-(三氟甲基) 苯基) 噁唑-2-胺 (中间体D) (1.2当量)、K₃PO₄ (细粉, 1.4当量)、甲基5-溴嘧啶-2-甲酸酯 (0.250g, 1.152mmol) 和1,4-二噁烷 (4mL)。在将混合物脱气并小心进行3次抽真空并再充入N₂的循环后, 滴加H₂O (0.021g, 1.0mmol)。然后, 将其密封并浸没在140°C油浴中。15h后, 将混合物冷却, 用EtOAc (20mL) 稀释并用H₂O (15mL) 清洗。然后用EtOAc反萃 (2×15mL) 水层。将粗产物减压浓缩并在SiO₂柱 (EtOAc: 甲苯 = 1:1) 上层析以作为白色固体提供甲基5-

((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酸酯(0.21g, 50.0%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.05 (s, 2H), 7.77 (s, 4H), 7.75 (s, 1H), 3.85 (s, 3H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ163.29, 147.65, 144.76, 143.29, 131.51, 126.06, 126.03, 125.43, 123.02, 52.37。LCMS R_f (min) = 3.523, MS m/z = 364.8 [M+H]⁺。

[0428] 将LiOH·H₂O(3当量)在H₂O(1mL)中的溶液加入至甲基5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酸酯(0.125g, 0.343mmol)在1,4-二噁烷(1.5mL)和EtOH(1.5mL)中的溶液中并将混合物回流3h。真空除去挥发性物质并向悬浮液中添加盐水(2mL),随后在0℃滴加6M HCl(2mL)。过滤所得沉淀并用H₂O(2mL)清洗,从而作为黄色固体提供5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酸(0.120g, 99.8%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.37 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 7.83 (s, 5H)。LCMS R_f (min) = 3.660。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ164.21, 155.68, 149.71, 144.45, 143.78, 135.52, 131.30, 127.48, 127.16, 126.11, 126.07, 125.52, 125.21, 123.21, 122.82。MS m/z = 350.8 [M+H]⁺。

[0429] 将5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酸(0.100g, 0.286mmol)、无水HOBt(1.2当量)和EDCI·HCl(1.3当量)在无水DMF(2mL)中的溶液在室温下搅拌2h。然后,添加苄基羟胺盐酸盐(5当量)和Et₃N(5当量)并将混合物在室温下搅拌另外16h。真空除去DMF,用甲苯(3×2mL)清洗以辅助该过程。然后添加H₂O(2mL)并将混合物在室温下保持搅拌10min。过滤所得沉淀并且用H₂O(1mL)和己烷(2mL)清洗,从而作为棕色固体提供N-(苄氧基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酰胺(0.080g, 61.7%产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ12.05 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 7.83 (s, 5H), 7.62-7.20 (m, 5H), 4.94 (s, 2H)。LCMS R_f (min) = 3.551, MS m/z = 455.8 [M+H]⁺。

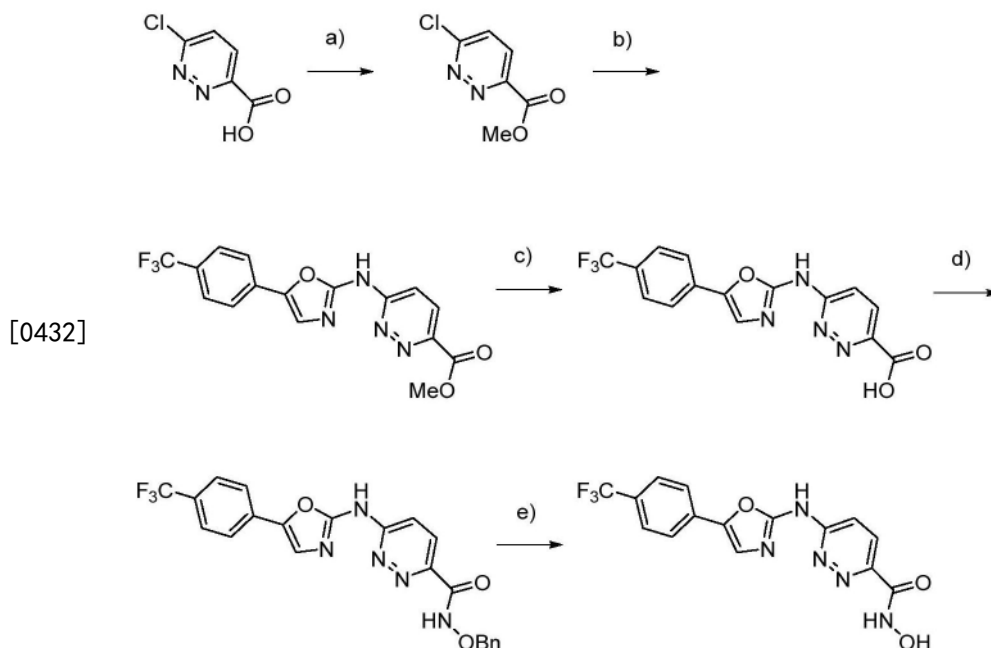
[0430] 在0℃,将BBr₃ 1.0M在庚烷(3当量)



中的溶液滴加至 N-(苄氧基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酰胺(0.060g, 0.132mmol)在无水 DCM (1ml) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 2h。

真空除去挥发性物质并将残余物在饱和NaHCO₃(水溶液)(3mL)中悬浮并在室温下搅拌20min。使用制备型HPLC,在95% A:5% B至100% B溶剂体系中纯化粗材料。通过旋转蒸发除去TFA和ACN并通过冷冻干燥除去H₂O,从而作为白色固体提供标题的化合物(0.023g, 47.9%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.42 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 7.83 (s, 4H), 7.82 (s, 1H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ160.40, 156.27, 151.38, 144.86, 144.15, 135.68, 131.80, 127.60, 126.61, 126.01, 125.76, 123.65, 123.31, 40.63, 40.42。LCMS R_f (min) = 5.513。C₁₅H₁₁F₃N₅O₃⁺ [M+H]⁺的HRMS (ESI)的理论值:366.0809,实验值:366.0807。

[0431] 11.N-羟基-6-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(方案9)



[0433] 方案9:a) i.草酰氯、DMF、DCM,0℃至室温,1h;ii.MeOH、DCM,室温,1h;b) 5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺、 K_3PO_4 、 $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、 H_2O 、1,4-二噁烷,140℃,15h;c) $LiOH \cdot H_2O$ 、1,4-二噁烷:EtOH: H_2O (2:2:1.5),回流,3h;d) 临苄基羟胺·HCl、HOBT、EDCI·HCl、 Et_3N 、DMF,室温,16h;e) BBr_3 1.0M在庚烷中的溶液,DCM,0℃~室温,2h。

[0434] 在0℃,将草酰氯(1当量)滴加至6-氯-3-哒嗪甲酸(1.000g,6.308mmol)在无水DCM(30mL)和无水DMF(1滴)中的溶液中,并将混合物在该温度搅拌1h。真空除去溶剂并将残余物再溶解于无水DCM。添加MeOH(1当量)并将混合物在室温下搅拌另外1h。用 H_2O (20mL)使混合物淬灭并用DCM萃取(2×20mL)。然后用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层并浓缩以作为白色固体提供甲基6-氯代哒嗪-3-甲酸酯。(0.960g,88.2%yield)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.17(d, $J=8.8$ Hz,1H),7.68(d, $J=8.8$ Hz,1H),4.09(s,3H)。

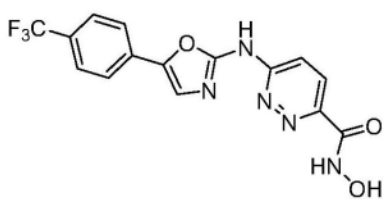
[0435] 将可再密封的Schlenk管装入 $Pd_2(dba)_3$ (0.1当量)、Xantphos(0.3当量)、5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(中间体D)(1.2当量)、 K_3PO_4 (细粉,1.4当量)、甲基6-氯代哒嗪-3-甲酸酯(0.200g,1.159mmol)和1,4-二噁烷(4mL)。在将混合物脱气并小心进行3次抽真空并再充入 N_2 的循环后,滴加 H_2O (1.0mmol)。然后,将其密封并浸没在140℃油浴中。15h后,将混合物冷却,用EtOAc(20mL)稀释并用 H_2O (15mL)清洗。然后用EtOAc反萃(2×15mL)水层。将粗产物减压浓缩并在 SiO_2 柱(EtOAc:甲苯=1:1)上层析以作为白色固体提供甲基6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酸酯(0.28g,66.3%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.33(d, $J=9.5$ Hz,1H),8.05(d, $J=9.4$ Hz,1H),7.79(s,4H),7.75(s,1H),3.90(s,3H)。LCMS R_f (min)=3.907,MS m/z =364.8[M+H] $^+$ 。

[0436] 将 $LiOH \cdot H_2O$ (3当量)在 H_2O (1.5mL)中的溶液加入至甲基6-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酸酯(0.140g,0.384mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和EtOH(2mL)中的溶液中并将混合物回流3h。真空除去挥发性物质并向悬浮液中添加盐水(2mL),随后在0℃滴加6M HCl(2mL)。过滤所得沉淀并用 H_2O (2mL)清洗,从而作为黄色固体提供6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酸(0.130g,96.6%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.44(s,1H),8.20(s,1H),7.84(s,5H)。LCMS R_f (min)=3.797,MS m/z =

350.8[M-H]⁻。

[0437] 将6-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酸(0.080g, 0.228mmol)、无水HOBt(1.1当量)和EDCI·HCl(1.3当量)在无水DMF(2ml)中的溶液在室温下搅拌2h。在此之后,添加临苄基羟胺盐酸盐(5当量)和Et₃N(5当量)并将混合物在室温下搅拌另外16h。真空除去DMF,用甲苯(2mL×3)清洗以辅助该过程。然后添加H₂O(2ml)并将混合物在室温下保持搅拌10min。过滤所得沉淀并且用H₂O(1mL)和己烷(2mL)清洗,从而作为棕色固体提供N-(苄氧基)-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(0.090g, 86.5%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.35(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.18(s, 2H), 7.85(s, 4H), 7.60-7.14(m, 5H), 4.98(s, 2H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆) δ160.71, 144.42, 136.27, 131.78, 129.27, 128.75, 128.29, 128.03, 126.58, 125.99, 125.40, 123.76, 123.29, 77.61。LCMS R_f(min)=3.879, MS m/z=455.8[M+H]⁺。

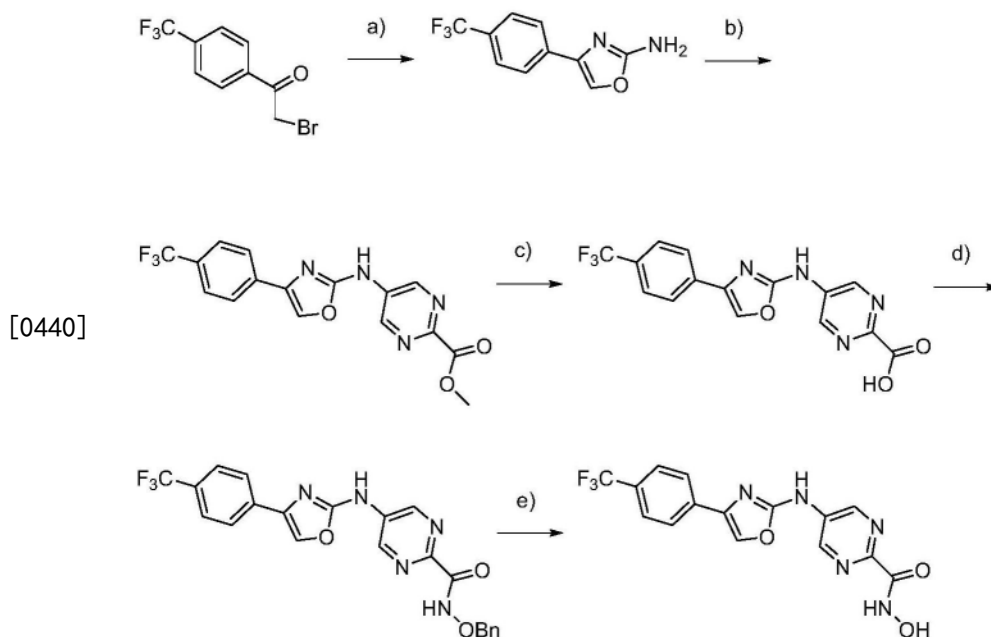
[0438]



在0℃, 将BBr₃ 1.0M在庚烷(3当量)中的溶液滴加至N-(苄氧基)-6-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(0.090g, 0.198mmol)在无水DCM(1ml)中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌2h。真空

除去挥发性物质并将残余物在饱和NaHCO₃(水溶液)(3ml)中悬浮并在室温下搅拌20min。使用制备型HPLC, 在95% A:5% B至100% B溶剂体系中纯化粗材料。通过旋转蒸发除去TFA和ACN并通过冷冻干燥除去H₂O, 从而作为白色固体提供标题的化合物(0.031g, 42.9%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ12.09(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.48(s, 1H), 8.14(d, J=9.0Hz, 1H), 7.84(m, 4H), 7.84(s, 1H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆) δ160.59, 156.64, 144.35, 131.79, 128.16, 128.01, 127.69, 126.55, 126.00, 125.34, 123.76, 123.30。LCMS R_f(min)=5.501。C₁₅H₁₁F₃N₅O₃⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:366.0811, 实验值:366.0809。

[0439] 12.N-羟基-5-((4-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酰胺(方案10)



[0441] 方案10: a) 脲、ACN, 回流, 16h; b) 甲基5-溴嘧啶-2-甲酸酯、 K_3PO_4 、 $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、 H_2O 、1,4-二噁烷, $140^\circ C$, 16h; c) $LiOH \cdot H_2O$ 、1,4-二噁烷:EtOH: H_2O (2:2:1.5), $100^\circ C$, 5h; d) 临苄基羟胺 $\cdot HCl$ 、HOBT、EDCI $\cdot HCl$ 、 Et_3N 、DMF, 室温, 16h; e) BBr_3 1.0M在庚烷中的溶液、DCM, $0^\circ C \sim$ 室温, 2h。

[0442] (中间体E合成—4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺) 将脲(12当量)加入至2-溴-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(3.000g, 11.234mmol)在ACN(30mL)中的溶液中并将混合物回流加热16h。一旦冷却, 真空浓缩混合物。然后, 用 H_2O (10mL)过滤混合物并用DCM(5mL)清洗以作为浅黄色固体提供4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(2.200g, 85.8%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.73(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.63(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.53(s, 1H), 5.09(s, 2H)。LCMS R_f (min)=3.359, MS $m/z=228.9[M+H]^+$ 。

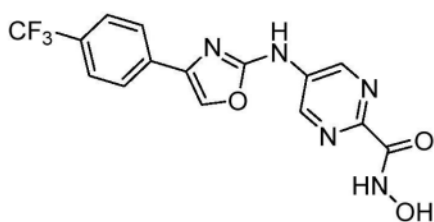
[0443] 向可再密封的Schlenk管装入 $Pd_2(dba)_3$ (0.02当量)、Xantphos(0.06当量)、4-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)胺(1.2当量)、 K_3PO_4 (细粉, 1.4当量)、甲基5-溴嘧啶-2-甲酸酯(0.150g, 0.691mmol)和1,4-二噁烷(4mL)。在将混合物脱气并小心进行3次抽真空并再充入 N_2 的循环后, 滴加 H_2O (1.0mmol)。然后, 将其密封并浸没在 $140^\circ C$ 油浴中。15h后, 将混合物冷却, 用EtOAc(20ml)稀释并用 H_2O (15ml)清洗。然后用EtOAc反萃(2 $\times$ 15mL)水层。将粗产物减压浓缩并在 SiO_2 柱(EtOAc:甲苯=1:1)上层析以作为白色固体提供甲基5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酸酯(0.18g, 71.5%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.29(s, 1H), 9.26(s, 2H), 8.49(s, 1H), 8.04(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.81(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 3.89(s, 3H)。 ^{13}C NMR(101MHz, $DMSO-d_6$) δ 163.19, 155.43, 148.43, 144.37, 144.35, 137.93, 135.93, 134.84, 128.11, 127.79, 125.72, 125.57, 122.90, 52.49。LCMS R_f (min)=3.517, MS $m/z=364.8[M+H]^+$ 。

[0444] 将 $LiOH \cdot H_2O$ (3当量)在 H_2O (1mL)中的溶液加入至甲基5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酸酯(0.160g, 0.439mmol)在1,4-二噁烷(1.5mL)和EtOH(1.5mL)中的溶液中并将混合物回流3h。真空除去挥发性物质并向悬浮液中添加盐水(2mL), 随后在 $0^\circ C$ 滴加6M HCl (2mL)。过滤所得沉淀并用 H_2O (2mL)清洗, 从而作为黄色固体

提供5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酸(0.150g,97.0%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.26(s,1H),9.27(s,2H),8.50(s,2H),8.04(d,J=8.1Hz,2H),7.81(d,J=8.2Hz,2H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ164.87,155.92,139.61,138.92,138.45,137.90,135.03,125.93,125.67,125.53,122.50,64.11,52.06,52.04.LCMS R_f(min)=3.811,MS m/z=348.9[M-H]⁻。

[0445] 将5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酸(0.100g,0.286mmol)、无水HOBt(1.2当量)和EDCI·HCl(1.3当量)在无水DMF(2ml)中的溶液在室温下搅拌2h。在此之后,添加苄基羟胺盐酸盐(5当量)和Et₃N(5当量)并将混合物在室温下搅拌另外16h。真空除去DMF,用甲苯(2mL×3)清洗以辅助该过程。然后添加H₂O(2ml)并将混合物在室温下保持搅拌10min。过滤所得沉淀并且用H₂O(1mL)和己烷(2mL)清洗,从而作为棕色固体提供N-(苄氧基)-5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酰胺(0.11g,84.6%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.05(s,1H),11.19(s,1H),9.25(s,2H),8.50(s,1H),8.02(d,J=8.1Hz,2H),7.83(d,J=8.3Hz,2H),7.57-7.30(m,5H),4.95-4.86(m,2H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ159.82,155.60,150.06,144.24,137.88,135.84,135.64,134.87,131.15,128.73,128.27,128.24,128.08,127.76,125.71,125.48,122.90,77.02,45.64,8.61.LCMS R_f(min)=3.879,MS m/z=455.8[M+H]⁺。

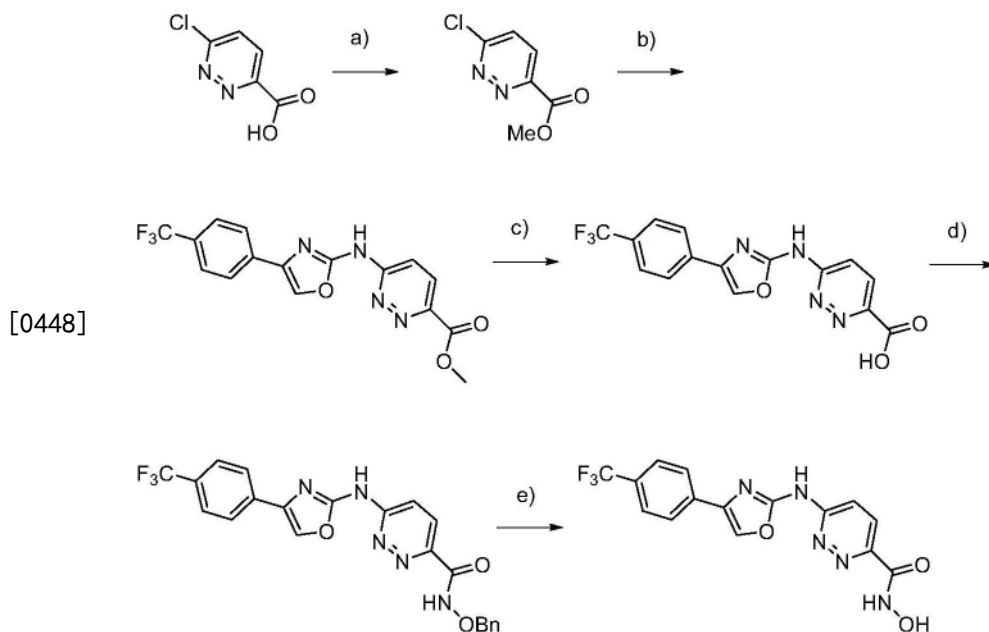
[0446]



在0℃,将BBr₃ 1.0M在庚烷中的溶液(3当量)滴加至N-(苄氧基)-5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-2-甲酰胺(0.110g,0.242mmol)在无水DCM(1ml)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌2h。

真空除去挥发性物质并将残余物在饱和NaHCO₃(水溶液)(3ml)中悬浮并在室温下搅拌20min。使用制备型HPLC,在95% A:5% B至100% B溶剂体系中纯化粗材料。通过旋转蒸发除去TFA和ACN并通过冷冻干燥除去H₂O,从而作为白色固体提供标题的化合物(0.035g,39.7%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.43(s,1H),11.13(s,1H),9.23(s,2H),9.15(s,1H),8.50(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.83(d,J=8.2Hz,2H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ160.44,156.18,151.31,145.71,144.76,138.39,135.81,135.41,131.59,128.58,128.26,126.26,126.22,125.99,123.39.LCMS R_f(min)=5.571.C₁₅H₁₁F₃N₅O₃⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:366.0809,实验值:366.0803。

[0447] 13.N-羟基-6-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(方案11)



[0449] 方案11: a) 草酰氯、DMF、DCM, 0℃至室温, 1h; MeOH、DCM, 室温, 1h; b) 4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺、 K_3PO_4 、 $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、 H_2O 、1,4-二噁烷, 140℃, 16h; c) $LiOH \cdot H_2O$ 、1,4-二噁烷:EtOH: H_2O (2:2:1.5), 回流, 3h; d) 临苄基羟胺·HCl、HOBT、EDCI·HCl、 Et_3N 、DMF, 室温, 16h; e) BBr_3 1.0M在庚烷中的溶液、DCM, 0℃~室温, 2h。

[0450] 在0℃, 将草酰氯(1当量)滴加至6-氯-3-吡啶甲酸(1.000g, 6.308mmol)在无水DCM(30mL)和无水DMF(1滴)中的溶液中, 并将混合物在该温度搅拌1h。真空除去溶剂并将残余物再溶解于无水DCM。添加MeOH(1当量)并将混合物在室温下搅拌另外1h。用 H_2O (20mL)使混合物淬灭并用DCM萃取(2×20mL)。然后用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层并浓缩以作为白色固体提供甲基6-氯代吡啶-3-甲酸酯。(0.960g, 88.2%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.17(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.68(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.09(s, 3H)。

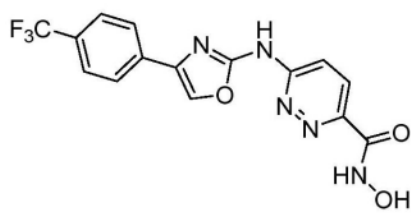
[0451] 将可再密封的Schlenk管装入 $Pd_2(dba)_3$ (0.02当量)、4,6-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.06当量)、4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(中间体E)(1.2当量)、 K_3PO_4 (细粉, 1.4当量)、甲基6-氯代吡啶-3-甲酸酯(0.250g, 1.152mmol)和1,4-二噁烷(4mL)。在将混合物脱气并小心进行3次抽真空并再充入 N_2 的循环后, 滴加 H_2O (1.0mmol)。然后, 将其密封并浸没在140℃油浴中。15h后, 将混合物冷却, 用EtOAc(20mL)稀释并用 H_2O (15mL)清洗。然后用EtOAc反萃(2×15mL)水层。将粗产物减压浓缩并在 SiO_2 柱(EtOAc:甲苯=1:1)上层析以作为白色固体提供甲基6-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-3-甲酸酯(0.27g, 51.2%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.63(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.53(s, 1H), 8.25(d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.03(d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.81(d, $J=8.3$ Hz, 3H), 3.94(s, 3H)。 ^{13}C NMR(101MHz, $DMSO-d_6$) δ 137.86, 134.86, 131.60, 130.00, 128.14, 127.82, 125.69, 125.58, 122.90, 52.57, 39.52。LCMS R_f (min)=3.496, MS m/z =364.8[M+H] $^+$ 。

[0452] 将 $LiOH \cdot H_2O$ (3当量)在 H_2O (2mL)中的溶液加入至甲基6-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-3-甲酸酯(0.250g, 0.686mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和EtOH(2mL)中的溶液中并将混合物回流3h。真空除去挥发性物质并向悬浮液中添加盐水(2mL), 随后在0℃滴加6M HCl(2mL)。过滤所得沉淀并用 H_2O (2mL)清洗, 从而作为黄色固体提供6-((4-(4-

(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酸(0.240g,99.8%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.60(s,1H),8.52(s,1H),8.21(s,1H),8.03(d,J=8.1Hz,2H),7.81(d,J=8.3Hz,2H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ138.33,135.38,131.97,130.56,130.40,128.77,128.60,128.28,127.97,126.15,126.12,126.05,123.36.LCMS R_f(min)=3.742,MS m/z=350.8[M+H]⁺。

[0453] 将6-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酸(0.220g,0.628mmol)、无水HOBt(1.2当量)和EDCI·HCl(1.3当量)在无水DMF(3ml)中的溶液在室温下搅拌2h。在此之后,添加苄基羟胺盐酸盐(5当量)和Et₃N(5当量)并将混合物在室温下搅拌另外16h。真空除去DMF,用甲苯(2mL×3)清洗以辅助该过程。然后添加H₂O(2mL)并将混合物在室温下保持搅拌10min。过滤所得沉淀并且用H₂O(1mL)和己烷(2mL)清洗,从而作为棕色固体提供N-(苄氧基)-6-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(0.20g,69.9%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.36(s,1H),8.65(d,J=8.8Hz,1H),8.54(s,1H),8.19(d,J=9.4Hz,1H),8.04(d,J=8.1Hz,2H),7.82(d,J=8.3Hz,2H),7.54-7.46(m,2H),7.45-7.33(m,3H),4.98(s,2H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ160.71,144.42,136.27,131.78,129.27,128.75,128.29,128.03,126.58,125.99,125.40,123.76,123.29,77.61.LCMS R_f(min)=3.852,MS m/z=455.8[M+H]⁺。

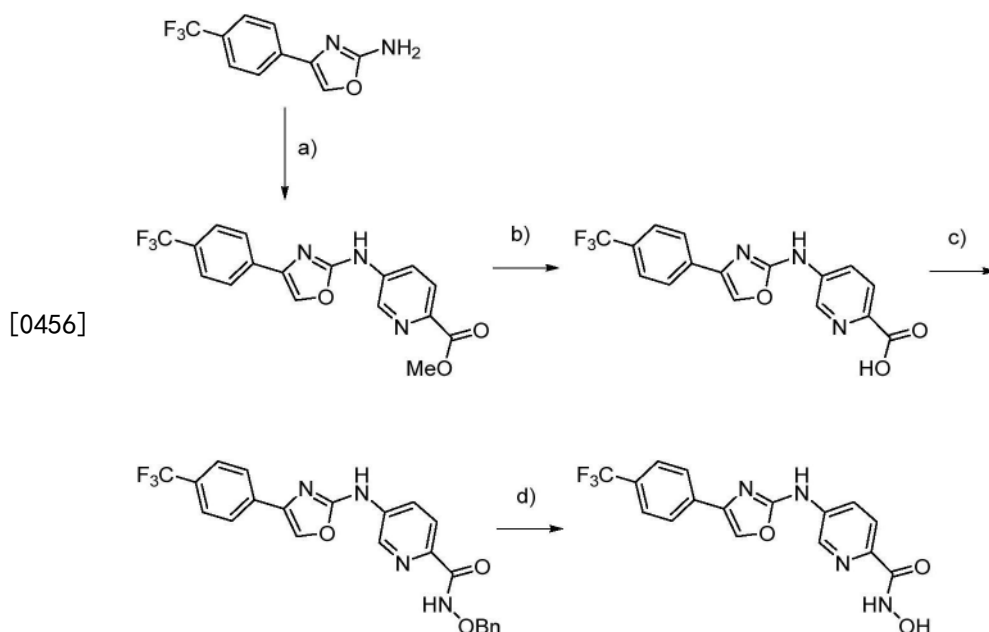
[0454]



在0℃,将Br₃ 1.0M在庚烷中的溶液(3当量)滴加至N-(苄氧基)-6-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(0.180g,0.395mmol)在无水DCM(1ml)中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌2h。真空除去挥发

性物质并将残余物在饱和NaHCO₃(水溶液)(3ml)中悬浮并在室温下搅拌20min。使用制备型HPLC,在95%A:5%B至100%B溶剂体系中纯化粗材料。通过旋转蒸发除去TFA和ACN并通过冷冻干燥除去H₂O,从而作为白色固体提供标题的化合物(0.050g,34.6%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.43(s,1H),11.13(s,1H),9.23(s,2H),9.15(s,1H),8.50(s,1H),8.02(d,J=8.0Hz,2H),7.83(d,J=8.2Hz,2H)。LCMS R_f(min)=3.386.C₁₅H₁₁F₃N₅O₃⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:366.0809,实验值:366.0826。

[0455] 14.N-羟基-5-((4-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(方案12)



[0457] 方案12:a) 甲基5-溴代吡啶甲酸酯、 K_3PO_4 、 $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、 H_2O 、1,4-二噁烷, $140^\circ C$, 16h;b) $LiOH \cdot H_2O$ 、1,4-二噁烷:EtOH: H_2O (1:1:1), $100^\circ C$, 5h;c) 临苄基羟胺·HCl、HOBt、EDCI·HCl、 Et_3N 、DMF, 室温, 16h;d) BBr_3 1.0M在庚烷中的溶液、DCM, $0^\circ C \sim$ 室温, 2h。

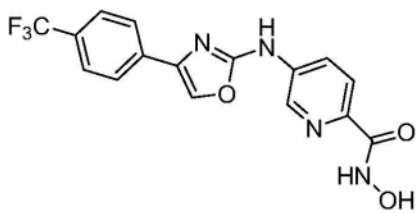
[0458] 将可再密封的Schlenk管装入 $Pd_2(dba)_3$ (0.02当量)、Xantphos (0.06当量)、4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(中间体E) (1.2当量)、 K_3PO_4 (细粉, 1.4当量)、甲基5-溴代吡啶甲酸酯 (0.250g, 1.152mmol) 和1,4-二噁烷 (4mL)。在将混合物脱气并小心进行3次抽真空并再充入 N_2 的循环后, 滴加 H_2O (1.0mmol)。然后, 将其密封并浸没在 $140^\circ C$ 油浴中。15h后, 将混合物冷却, 用EtOAc (20ml) 稀释并用 H_2O (15ml) 清洗。然后用EtOAc反萃 (2×15mL) 水层。将粗产物减压浓缩并在 SiO_2 柱 (EtOAc: 甲苯=1:1) 上层析以作为白色固体提供甲基5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯 (0.21g, 49.8%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.90 (d, $J=2.5Hz$, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (dd, $J=8.7, 2.6Hz$, 1H), 8.08 (d, $J=8.6Hz$, 1H), 8.00 (d, $J=8.1Hz$, 2H), 7.78 (d, $J=8.4Hz$, 2H), 3.85 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $DMSO-d_6$) δ 164.22, 155.55, 149.46, 144.33, 137.96, 135.69, 135.68, 134.91, 131.18, 125.74, 125.57, 125.55。LCMS R_f (min) = 3.907, MS m/z = 363.8 $[M+H]^+$ 。

[0459] 将 $LiOH \cdot H_2O$ (3当量) 在 H_2O (2ml) 中的溶液加入至甲基5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯 (0.180g, 0.495mmol) 在1,4-二噁烷 (2ml) 和EtOH (2ml) 中的溶液中并将混合物回流3h。真空除去挥发性物质并向悬浮液中添加盐水 (2ml), 随后在 $0^\circ C$ 滴加6M HCl (2ml)。过滤所得沉淀并用 H_2O (2mL) 清洗, 从而作为黄色固体提供5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (0.240g, 99.8%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.90 (d, $J=2.4Hz$, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (dd, $J=8.6, 2.6Hz$, 1H), 8.07 (d, $J=8.6Hz$, 1H), 8.02 (d, $J=8.0Hz$, 2H), 7.81 (d, $J=8.2Hz$, 2H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $DMSO-d_6$) δ 166.27, 156.47, 146.55, 140.97, 139.20, 138.93, 138.75, 138.55, 138.36, 135.52, 131.28, 130.57, 128.94, 128.51, 128.19, 127.61, 127.05, 126.17, 125.99, 123.77, 123.39, 123.16。LCMS R_f (min) = 3.578, MS m/z = 349.8 $[M+H]^+$ 。

[0460] 将5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (0.110g, 0.315mmol)、

无水HOBt (1.2当量) 和EDCI · HCl (1.3当量) 在无水DMF (3ml) 中的溶液在室温下搅拌2h。在此之后, 添加临苄基羟胺盐酸盐 (5当量) 和Et₃N (5当量) 并将混合物在室温下搅拌另外16h。真空除去DMF, 用甲苯 (2mL × 3) 清洗以辅助该过程。然后添加H₂O (2ml) 并将混合物在室温下保持搅拌10min。过滤所得沉淀并且用H₂O (1mL) 和己烷 (2mL) 清洗, 从而作为棕色固体提供 N-(苄氧基)-5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (0.14g, 97.8% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.86 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.4, 3.3Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.51-7.24 (m, 5H), 4.94 (d, J=3.0Hz, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 162.01, 156.54, 142.58, 138.98, 138.35, 137.52, 136.46, 129.20, 128.75, 126.20, 125.97, 123.85, 123.39, 77.56, 77.51. LCMS R_f (min) = 4.043, MS m/z = 454.8 [M+H]⁺。

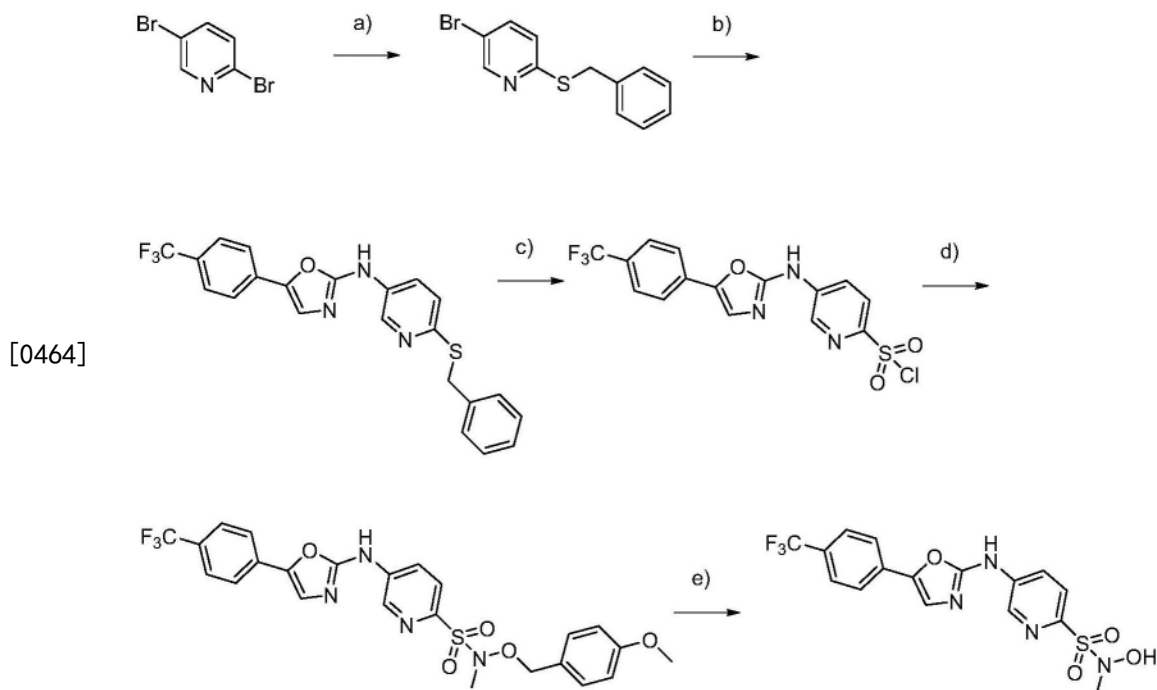
[0461]



在 0°C, 将 BBr₃ 1.0M 在庚烷中的溶液 (3 当量) 滴加至 N-(苄氧基)-5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (0.120g, 0.264mmol) 在无水的 DCM (1ml) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 2h。

[0462] 真空除去挥发性物质并将残余物在饱和NaHCO₃ (水溶液) (3ml) 中悬浮并在室温下搅拌20min。使用制备型HPLC, 在95% A:5% B至100% B溶剂体系中纯化粗材料。通过旋转蒸发除去TFA和ACN并通过冷冻干燥除去H₂O, 从而作为白色固体提供标题的化合物 (0.029g, 30.1% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 3H), 7.82 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.76 (s, 1H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 161.41, 156.15, 142.74, 140.13, 138.08, 137.86, 137.02, 135.10, 130.66, 130.09, 129.27, 128.02, 127.70, 125.73, 125.69, 125.47, 123.37, 122.92, 122.50, 39.52. LCMS R_f (min) = 5.908. C₁₆H₁₂F₃N₄O₃⁺ [M+H]⁺ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 365.0856, 实验值: 365.0861。

[0463] 15.N-羟基-N-甲基-5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-磺酰胺 (方案13)



[0465] 方案13:a) Cs_2CO_3 、苄硫醇、DMF, 30min; b) 5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺、 K_3PO_4 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 H_2O 、1,4-二噁烷, 140°C , 16h; c) 磺酰氯、 $\text{DCM}:\text{H}_2\text{O}$ (5:1), 0°C 至室温, 30min; d) O -(4-甲氧苯基)- N -甲基羟胺、DIPEA、DCM, 2d; e) 三乙基硅烷、三氟乙酸, 2h。

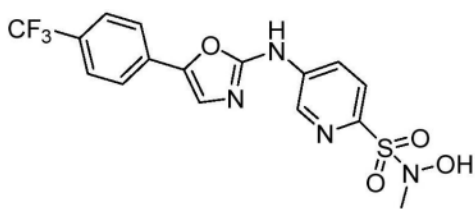
[0466] 将 Cs_2CO_3 (29.227g, 89.704mmol) 和苄硫醇 (10.511ml, 89.704mmol) 在DMF (70ml) 中的溶液搅拌15min。添加2,5-二溴吡啶 (5.000g, 25.107mmol) 在DMF (30mL) 中的溶液并将所得溶液在室温搅拌30min。用水稀释反应混合物并用EtOAc萃取 ($3 \times 20\text{mL}$)。用盐水清洗合并的有机层并用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以获得粗2-(苯甲硫基)-5-溴吡啶, 其在未进一步纯化的情况下使用。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.50 (dd, $J=2.5, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.21 (m, 5H), 7.05 (dd, $J=8.5, 0.7\text{Hz}$, 1H), 4.40 (s, 2H)。LCMS R_f (min) = 3.956。MS m/z 323.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0467] 将可再密封的Schlenk管装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.327g, 0.357mmol)、Xantphos (0.620g, 1.071mmol)、5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (中间体D) (0.977g, 4.283mmol)、 K_3PO_4 (细粉, 1.061g, 4.997mmol)、2-(苯甲硫基)-5-溴吡啶 (1.000g, 3.569mmol) 和1,4-二噁烷 (20ml)。在将混合物脱气并小心进行3次抽真空并再充入 N_2 的循环后, 滴加 H_2O (0.018mL, 1.0mmol)。然后, 将其密封并浸没在 140°C 砂浴中。15h后, 蒸发挥发性物质。然后, 过滤混合物并用 H_2O (10mL)、10%乙基黄原酸钾溶液 (10mL) 和乙醚 (10mL) 清洗以作为灰色固体提供 N -(6-(苯甲硫基)吡啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (0.56g, 43.1%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.68 (s, 1H), 8.73 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=8.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.42-7.20 (m, 5H), 4.38 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.79, 149.31, 142.84, 138.50, 138.23, 133.20, 131.60, 128.81, 128.36, 128.27, 127.04, 126.94, 126.72, 126.04, 126.01, 125.57, 125.38, 125.06, 122.10, 33.97。LCMS R_f (min) = 3.907, MS m/z = 427.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0468] 在 0°C , 将磺酰氯 (0.185g, 2.293mmol) 加入至 N -(6-(苯甲硫基)吡啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (0.140g, 0.328mmol) 在DCM (2ml) 和 H_2O (0.5ml) 中的溶液中。将

反应混合物缓慢加热至室温并在 N_2 下搅拌30min。随着逐渐加入 SO_2Cl_2 ,灰色悬浮液变为黄色,直至其再次回到灰色悬浮液。在形成磺酰氯后,完全蒸发溶剂。然后,将混合物在DCM (2mL)中再溶解。将DIPEA (0.285mL, 0.742mmol)和O-(4-甲氧苯甲基)-N-甲基羟胺 (0.066mg, 0.393mmol)加入至悬浮液中并将混合物在室温下搅拌2d。一旦完成,用EtOAc萃取(3×20 mL)混合物。收集有机层并用盐水清洗。在下一步中使用粗材料(N-((4-甲氧苯甲基)氧)-N-甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-磺酰胺),而未进一步纯化(0.062g, 35.4%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.86 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.82 (s, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.37-7.19 (m, 2H), 7.01-6.83 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.90 (s, 3H)。LCMS R_f (min) = 3.660, MS m/z = 534.9 $[M+H]^+$ 。

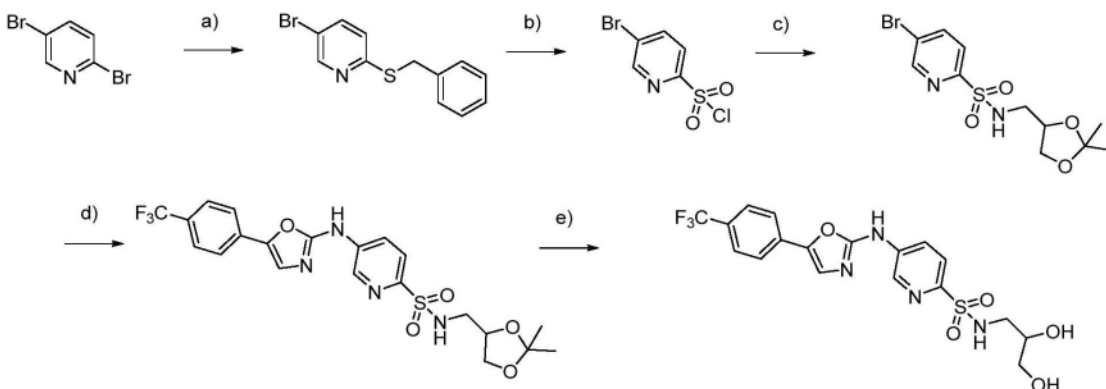
[0469] 将N-[(4-甲氧苯甲基)氧]-N-甲基



-5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-磺酰胺溶于 10% 的三乙基硅烷在三氟乙酸 (2ml) 中的溶液中。将混合物在室温搅拌 4h。一旦完成, 过滤

混合物并用 Et_2O (2mL) 清洗, 从而提供浅黄色固体。使用制备型HPLC纯化粗材料。通过旋转蒸发除去TFA和ACN并通过使用冷冻干燥器除去 H_2O , 从而作为白色固体提供标题的化合物 (0.040g, 83.2%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.39 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.90 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J=8.7, 2.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.83 (s, 4H), 7.82 (s, 1H), 2.95 (s, 3H)。LCMS R_f (min) = 6.114. $C_{16}H_{14}F_3N_4O_4S^+$ $[M+H]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 415.0682, 实验值: 415.0687。

[0470] 16. 外消旋-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-磺酰胺 (方案14)



[0471]

[0472] 方案14: a) CS_2CO_3 、苄硫醇、DMF, 30min; b) 磺酰氯、DCM: H_2O (5:1), $0^\circ C$ 至室温, 30min; c) 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)六亚甲基四胺、三乙胺、DCM, 2d; d) 5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺、 K_3PO_4 、 $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、 H_2O 、1,4-二噁烷, $140^\circ C$, 16h; e) 三乙基硅烷、三氟乙酸, 2h。

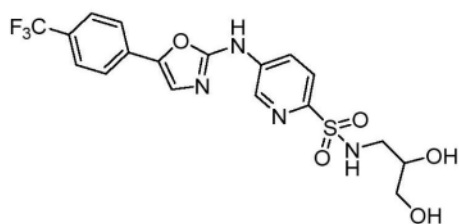
[0473] 将 CS_2CO_3 (29.227g, 89.704mmol) 和苄硫醇 (10.511mL, 89.704mmol) 在DMF (70mL) 中的溶液搅拌15min。添加2,5-二溴吡啶 (5.000g, 25.107mmol) 在DMF (30mL) 中的溶液并将所得溶液在室温搅拌30min。用水稀释反应混合物并用EtOAc萃取 (3×20 mL)。用盐水清洗合并

的有机层并用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩以获得粗2-(苯甲硫基)-5-溴吡啶,其在未进一步纯化的情况下使用。 ^1H NMR (400MHz, CHCl_3) δ 8.50 (dd, $J=2.5, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.21 (m, 5H), 7.05 (dd, $J=8.5, 0.7\text{Hz}$, 1H), 4.40 (s, 2H). LCMS R_f (min) = 3.956, MS m/z = 323.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0474] 在 0°C ,将磺酰氯(1.010ml, 12.492mmol)加入至2-(苯甲硫基)-5-溴吡啶(0.500g, 1.785mmol)在DCM(10ml)和 H_2O (2ml)中的溶液中。将反应混合物缓慢加热至室温并搅拌30min。然后,用DCM(10mL $\times$ 3)萃取混合物。合并有机层并完全蒸发以提供灰色固体。然后,将固体用DCM(10mL)再溶解。在 0°C ,滴加外消旋-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)六亚甲基四胺和 Et_3N 在DCM(2ml)中的溶液。然后,将混合物在室温下搅拌2h。一旦完成,用 EtOAc 萃取(3 $\times$ 20mL)悬浮液。收集有机层并用盐水清洗。通过二氧化硅柱进一步纯化粗产物,用30% DCM在汽油中的溶液洗脱以作为黄色固体提供外消旋-5-溴-N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)吡啶-2-磺酰胺(0.482g, 69.98%产率)。 ^1H NMR (401MHz, CHCl_3) δ 8.75 (dd, $J=2.2, 0.6\text{Hz}$, 1H), 8.04 (dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J=8.3, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 4.24 (qd, $J=6.3, 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.03 (dd, $J=8.5, 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.74 (dd, $J=8.5, 5.9\text{Hz}$, 1H), 3.32 (dd, $J=13.1, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.14 (dd, $J=13.1, 6.4\text{Hz}$, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 156.06, 151.32, 140.71, 130.78, 128.93, 124.43, 123.47, 109.82, 74.76, 74.36, 66.58, 59.19, 46.04, 26.88, 25.27. LCMS R_f (min) = 3.770, MS m/z = 292.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

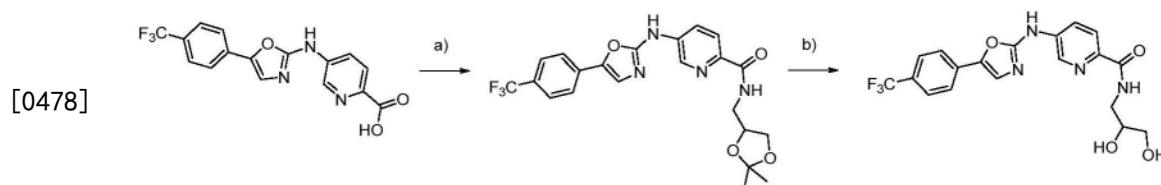
[0475] 将可再密封的Schlenk管装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.033g, 0.057mmol)、Xantphos(0.099g, 0.171mmol)、5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(中间体D)(0.156g, 0.683mmol)、 K_3PO_4 (细粉, 0.169g, 0.797mmol)、外消旋-5-溴-N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)吡啶-2-磺酰胺(0.200g, 0.569mmol)和1,4-二噁烷(5ml)。在将混合物脱气并小心进行3次抽真空并再充入 N_2 的循环后,滴加 H_2O (0.010mL, 1.0mmol)。然后,将其密封并浸没在 140°C 砂浴中。15h后,蒸发挥发性物质。然后,过滤混合物并用 H_2O (10mL)、10%乙基黄原酸钾溶液(10mL)和乙醚(10mL)清洗以作为黄色固体提供外消旋-N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-磺酰胺(0.164g, 57.7%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 (s, 1H), 8.85 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.35 (dd, $J=8.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.89 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.79 (s, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.93 (dd, $J=8.4, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.66 (dd, $J=8.4, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.14-2.89 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 154.23, 147.95, 141.66, 136.65, 136.50, 129.58, 125.94, 125.62, 125.30, 124.99, 124.28, 124.25, 123.73, 123.39, 121.79, 121.35, 120.95, 106.78, 72.51, 64.72, 43.79, 27.73, 24.97, 23.43。

[0476] 将外消旋-N-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基]-5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-磺酰胺溶于10%三乙基硅烷在三氟乙酸(2ml)中的溶液中。将混合物在室温搅拌4h。一旦完成,过滤混合物并用 Et_2O (2ml)清洗,从而作为浅黄色固体提供标题的化



合物 (0.102g, 67.6% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.27 (s, 1H), 8.85 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.35 (dd, $J=8.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.50 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 3.62-3.38 (m, 10H), 3.32-3.20 (m, 3H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.53, 150.22, 143.91, 138.87, 138.68, 131.85, 127.86, 127.54, 126.54, 126.01, 125.68, 124.06, 123.63, 123.29, 70.99, 63.96, 46.84。 LCMS R_f (min) = 3.572, MS m/z = 458.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 459.0945, 实验值: 459.0951。

[0477] 17. 外消旋-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (方案15)



[0479] 方案15: a) HBTU、DIPEA、N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)羟胺、DMF, 60°C, 3h; (b) HCl 在 Et_2O 中、MeOH、 H_2O , 4h。

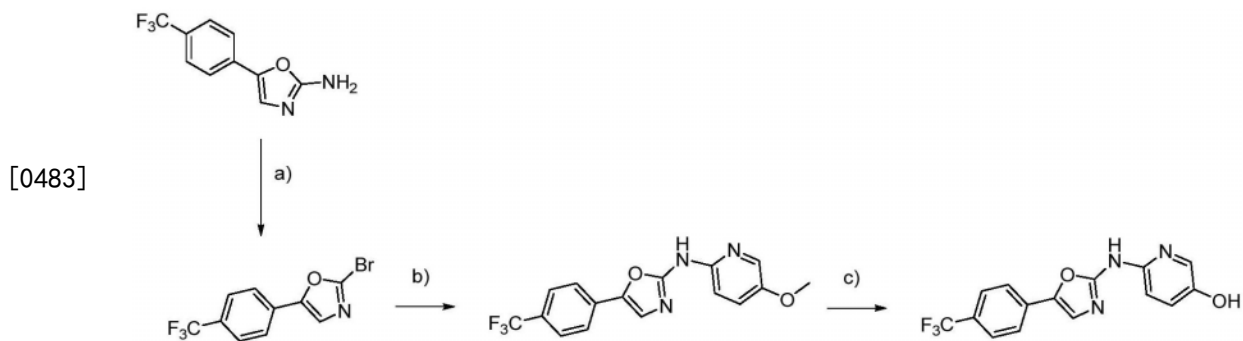
[0480] 将 HBTU (0.261g, 0.687mmol) 和 DIPEA (0.499ml, 2.863mmol) 加入至 5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (中间体B) (0.200g, 0.573mmol) 在 DMF (5ml) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 10min。添加过量的外消旋-N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)羟胺 (0.090g, 0.687mmol) 并将所得悬浮液在 60°C 搅拌 3h。将反应混合物在 H_2O 和 Et_2O 中分层。分离有机相并用 NaHCO_3 水溶液、10% w/v 柠檬酸水溶液和盐水清洗。用 MgSO_4 干燥有机层并减压除去溶剂以提供粗残余物, 对其进行柱层析以提供外消旋-N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (0.260g, 98.3% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 8.80 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.59 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 8.30 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.78 (s, 1H), 4.24 (p, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.98 (dd, $J=8.3, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.72 (dd, $J=8.3, 5.6\text{Hz}$, 1H), 3.42 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 164.33, 156.70, 143.73, 143.04, 138.70, 137.61, 131.90, 127.74, 127.42, 126.53, 126.49, 126.02, 125.74, 123.99, 123.53, 123.15, 108.90, 74.64, 67.15, 42.06, 27.27, 25.73。 LCMS R_f (min) = 3.633, MS m/z = 462.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



和 H_2O (0.5ml) 中的溶液中。将混合物在室温搅拌 4h。一旦完成, 过滤混合物并用 Et_2O (2ml) 清洗, 从而作为亮黄色固体提供标题的化合物 (0.040g, 87.6% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.78 (s, 1H), 3.62 (dq, $J=10.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.35 (ddd,

$J=26.5, 11.0, 5.6\text{Hz}, 2\text{H}$), $3.27-3.18(\text{m}, 1\text{H})$. ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 163.68, 156.26, 143.31, 142.65, 138.23, 137.12, 131.46, 128.28, 127.64, 127.32, 127.00, 126.68, 126.10, 126.06, 125.58, 125.27, 123.67, 123.10, 122.88, 122.62, 120.18, 70.26, 63.98, 42.40. LCMS $R_f(\text{min})=3.235$, MS $m/z=422.8[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 423.1275, 实验值: 423.1285.

[0482] 18. 6-(5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基吡啶-3-醇(方案16)

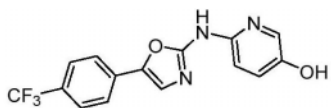


[0484] 方案16: a) CuBr_2 、亚硝酸叔丁酯、ACN 0°C -室温2h; b) 5-甲氧基-2-氨基吡啶、 K_3PO_4 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 H_2O 、甲苯, 100°C , 16h; c) BBr_3 、DCM, 0°C 至室温, 过夜。

[0485] 在 0°C , 向5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(中间体D) (0.51g, 2.235mmol) 在ACN (4mL) 的悬浮液中添加 CuBr_2 (0.603g, 2.839mmol)。溶液变为深绿色并在 0°C 滴加亚硝酸叔丁基酯 (0.705mL, 5.879mmol), 接着将混合物在室温搅拌2h。将反应混合物倒入水 (5mL) 和DCM (5mL) 中并分离相。用DCM萃取 ($3 \times 5\text{mL}$) 水相, 用 Na_2SO_4 干燥并蒸发以提供粗产物。通过柱层析纯化提供2-溴-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑 (0.153g, 23.4% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 153.25, 134.45, 130.11, 129.38, 129.06, 128.74, 128.42, 128.04, 126.98, 126.20, 126.16, 126.12, 126.09, 125.34, 124.48, 122.63. LCMS $R_f(\text{min})=3.633$, MS $m/z=291.7[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0486] 将可再密封的Schlenk管装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.047g, 0.051mmol)、Xantphos (0.089g, 0.154mmol)、2-溴-5-[4-(三氟甲基)苯基]噁唑 (0.150g, 0.514mmol)、 K_3PO_4 (细粉, 0.153g, 0.719mmol)、5-甲氧基吡啶-2-胺 (0.077g, 0.616mmol) 和1,4-二噁烷 (5mL)。在将混合物脱气并小心进行3次抽真空并再充入 N_2 的循环后, 滴加 H_2O (0.009mL, 1.0mmol)。然后, 将反应密封并浸没在 140°C 砂浴中。15h后, 蒸发挥发性物质。然后, 过滤混合物并用 H_2O (10mL)、10% 乙基黄原酸钾溶液 (10mL) 和乙醚 (10mL) 清洗以提供亮黄色固体 (0.092g)。在下一步中使用粗产物 (N-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺) 而未进一步纯化。 ^1H NMR (401MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 8.03 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.76 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=9.1, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 157.28, 151.57, 146.12, 143.16, 134.83, 132.17, 127.43, 127.12, 126.54, 126.51, 126.47, 126.47, 126.43, 126.07, 125.72, 124.36, 123.31, 111.87, 56.32. LCMS $R_f(\text{min})=3.907$, MS $m/z=336.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

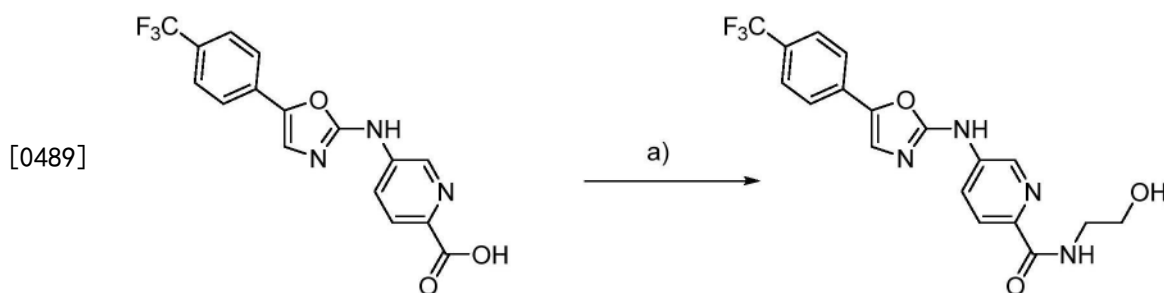
[0487] 在 0°C , 将 BBr_3 1.0M在庚烷中的溶液



(0.079ml, 0.823mmol) 滴加至粗 *N*-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (0.092g) 在无水 DCM (1ml) 中的溶液中, 并将混合物在

室温下搅拌2h。真空除去挥发性物质并将残余物在饱和NaHCO₃(水溶液) (3ml) 中悬浮并在室温下搅拌20min。使用制备型HPLC, 在95% A:5%B至100% B溶剂体系中纯化粗材料。通过旋转蒸发除去TFA和ACN并通过冷冻干燥除去H₂O, 从而作为白色固体提供标题的化合物 (0.017g, 19.3%产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ11.42 (s, 1H), 8.87 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.35 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.83 (s, 4H), 7.83 (s, 1H). LCMS R_f (min) = 5.275. C₁₅H₁₁F₃N₃O₂⁺ [M+H]⁺ 的理论值: 322.0798, 实验值: 322.0802。

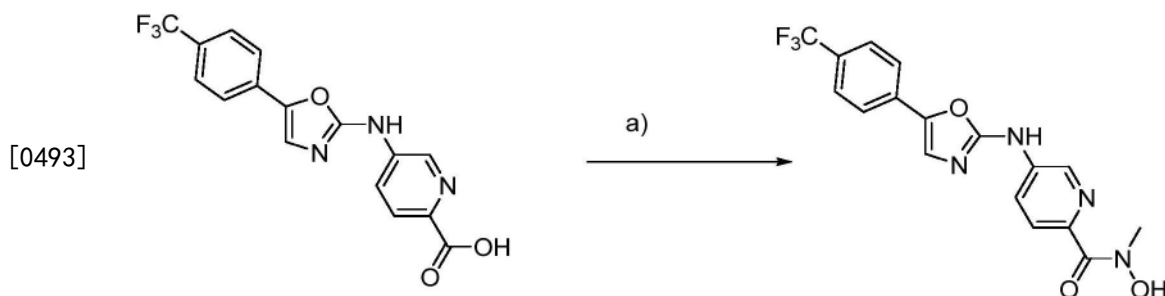
[0488] 19. *N*-(2-羟乙基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (方案17)



[0490] 方案17: a) i. CDI、THF, 55°C, 48h; ii. 乙醇胺, 室温, 16h。

[0491] 将5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (中间体B) (105mg, 0.30mmol) 在干燥THF中悬浮, 并添加CDI (1.5当量) 并将所得混合物在55°C搅拌24h。添加更多的CDI (1当量) 并继续搅拌另外24h。添加乙醇胺 (10当量) 并在室温继续搅拌过夜。LCMS指示反应完成。除去挥发性物质并将残余物与1N HCl一起研磨, 通过过滤收集固体并用H₂O清洗 (3x)。由DMSO/二噁烷中冻干固体产物以提供标题产物 (含有~20摩尔% DMSO); 103mg, 87.32%; ¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ11.10 (s, 1H), 8.80 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.50 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.29 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.78 (s, 1H), 4.80 (t, J=5.4Hz, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.37 (m, 2H). LCMS R_f (min) = 4.081, MS m/z = 393.0 [M+H]⁺. C₁₈H₁₆F₃N₄O₃⁺ [M+H]⁺ 的理论值: 393.1169, 实验值393.1177。

[0492] 20. *N*-羟基-*N*-甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (方案18)

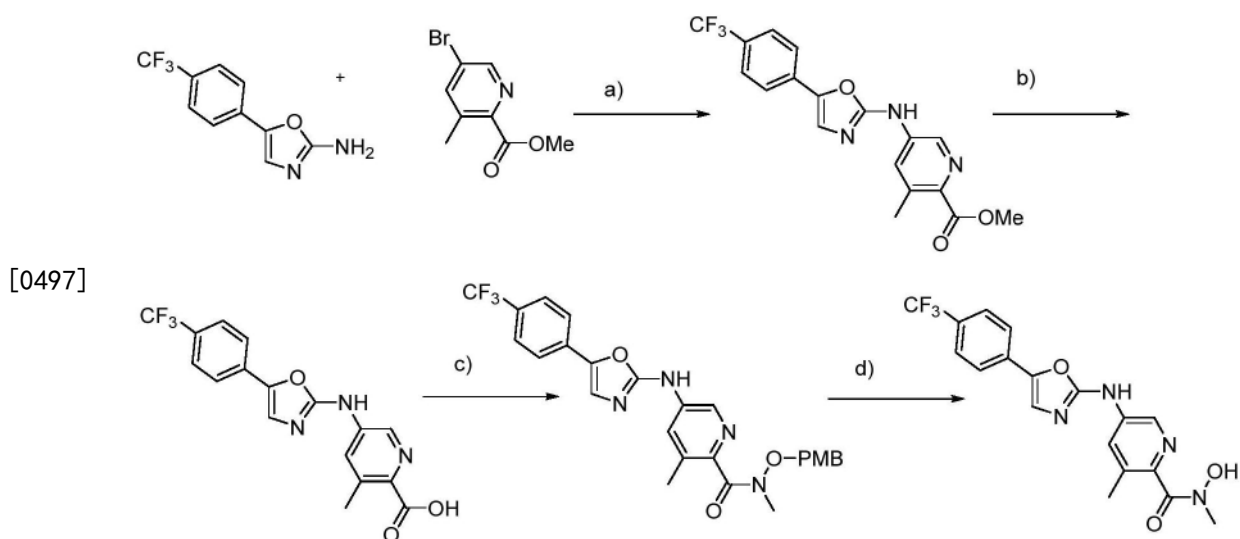


[0494] 方案18: (a) i. CDI、THF, 55°C, 48h; ii. MeNHOH.HCl、Et₃N, 室温, 16h。

[0495] 将5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (中间体B) (92mg,

0.263mmol) 在无水THF中悬浮,并添加CDI (1.5当量) 并将所得混合物在55℃搅拌24h。添加更多的CDI (1当量) 并继续搅拌另外24h。添加MeNH₂·HCl和Et₃N (各10当量) 并在室温继续搅拌过夜。除去挥发性物质,通过过滤收集固体并用H₂O清洗 (3x)。在用MeOH,然后含有0.1% Et₃N的MeOH洗脱的碱性离子交换树脂 (Dowex®66) 上纯化残余的固体产物。将含有产物的部分汇集,蒸干,然后在制备HPLC上纯化以提供标题的化合物 (69mg, 69.24% 产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (br, 1H), 5.85 (br, 1H), 3.33 (s, 3H)。LCMS R_f (min) = 4.130, MS m/z = 378.9 [M+H]⁺。C₁₇H₁₄F₃N₄O₃⁺ [M+H]⁺的HRMS (ESI) 的理论值: 379.1013, 实验值: 379.1018。

[0496] 21. N-羟基-N,3-二甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (方案19)



[0498] 方案19: a) Cs₂CO₃、Pd₂(dba)₃、Xantphos、1,4-二噁烷, 110℃, 5h; b) LiOH·H₂O、二噁烷、H₂O、EtOH, 100℃, 3h; c) EDCI·HCl、HOBT、DMF, 室温; d) TFA、Et₃SiH, 室温。

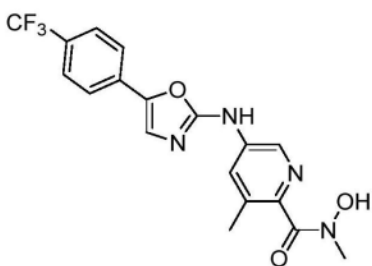
[0499] 作为常规程序4方法1,使中间体D (5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺) (0.8g, 3.506mmol) 与甲基3-溴-5-甲基吡啶甲酸酯 (1.0g, 4.382mmol) 反应。一旦完成,真空除去挥发性溶剂,并用水和1N HCl处理残余物以将pH调节至4-5。通过过滤收集固体沉淀,用5%黄原酸钾 (2×)、水 (5×)、二乙醚 (5×) 清洗以提供甲基3-甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯,产率为83.75% (1.108g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.76-7.74 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 166.42, 156.59, 143.74, 139.76, 138.24, 136.28, 136.19, 131.88, 127.74, 127.42, 126.53, 126.50, 126.01, 125.73, 125.53, 123.52, 123.31, 52.20, 20.40。LCMS R_f (min) = 3.807。C₁₈H₁₅F₃N₃O₃⁺ [M+H]⁺的HRMS (ESI) 的理论值: 378.1060, 实验值: 378.1065。

[0500] 根据方案12的步骤b,使甲基3-甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯 (0.297g, 0.787mmol) 水解以提供3-甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸,产率为93.71% (0.268g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 5H), 2.54 (s, 3H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 167.08, 156.62, 143.74, 140.05, 138.29, 136.25, 135.69, 131.88, 127.74, 127.43, 126.53, 126.50,

126.01, 125.91, 125.74, 123.52, 123.31, 20.52. $C_{17}H_{13}F_3N_3O_3^+[M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 364.0904, 实验值: 364.0912. LCMS Rf (min) = 3.695, MS m/z = 363.9 $[M+H]^+$.

[0501] 根据方案12的步骤c, 使3-甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸(0.248g, 0.682mmol)与0-(4-甲氧苯甲基)-N-甲基羟胺盐酸盐偶联以提供N-((4-甲氧苯甲基)氧)-N,3-二甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺, 产率为60.88% (0.213g). ^1H NMR (401MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.60 (s, 4H), 7.29 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 160.05, 156.50, 144.45, 135.87, 131.08, 129.28, 128.95, 125.95, 125.92, 125.77, 125.35, 123.43, 122.99, 122.65, 113.93, 55.23, 18.05. LCMS Rf (min) = 3.479. $C_{26}H_{24}F_3N_4O_4^+[M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 513.1744, 实验值: 513.1726.

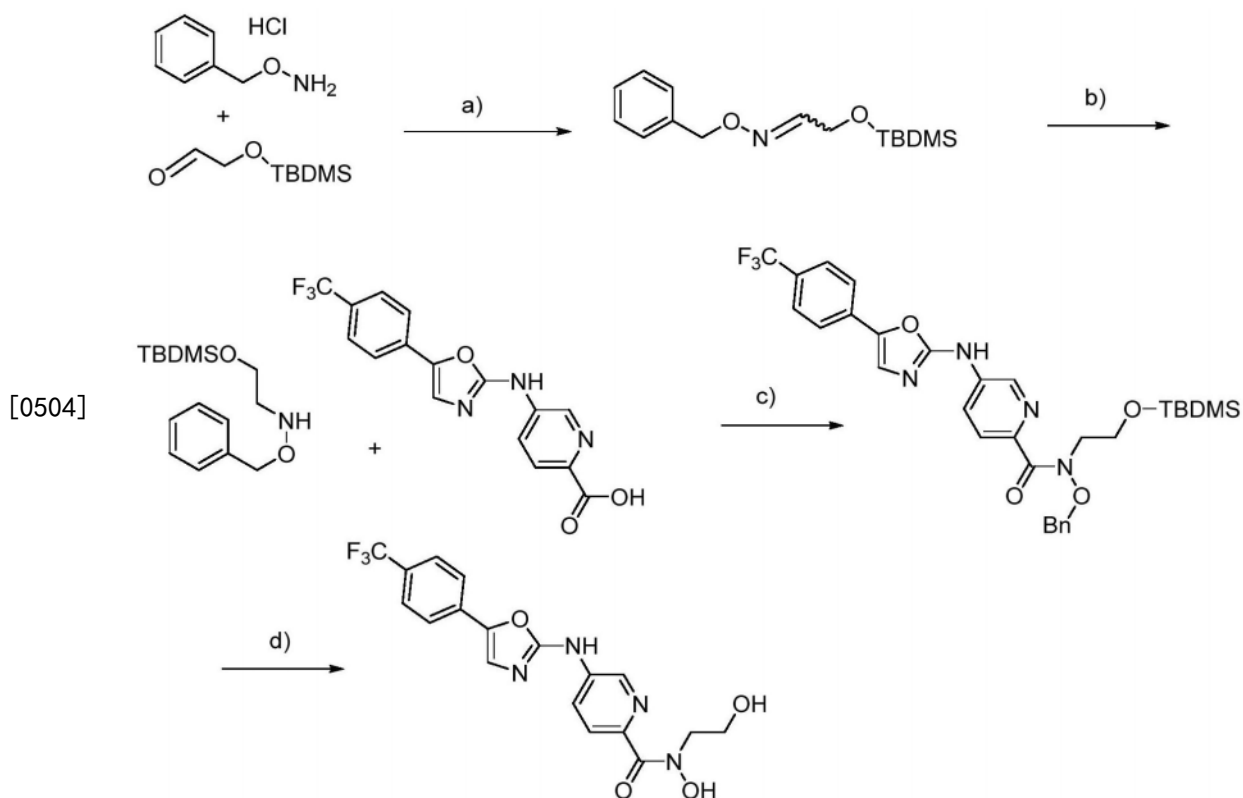
[0502]



根据常规程序 11, 使 N-((4-甲氧苯甲基)氧)-N,3-二甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (0.193g, 0.376mmol) 在 TFA 和 Et_3SiH 中进行脱保护以提供 N-羟基-N,3-二甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺, 产率为 79.18% (0.117g). ^1H

NMR (401MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H; 由于异构体所产生的2个峰), 9.98 (brs, 1H), 8.60 (s, 2H), 7.98 (s, 1H; 由于异构体所产生的2个峰), 7.78 (s, 4H), 7.73 (s, 1H), 3.28 (s, 2H; 主要异构体), 3.05 (m, 1H; 次要异构体), 2.25 (s, 3H; 由于异构体所产生的2个峰). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 167.88, 157.10, 147.75, 143.41, 136.04, 135.72, 135.19, 131.98, 130.52, 128.71, 127.60, 127.28, 126.96, 126.50, 126.46, 126.02, 125.75, 125.22, 123.39, 123.32, 120.62, 36.07, 17.82. LCMS Rf (min) = 3.234, MS m/z = 392.9 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{16}F_3N_4O_3^+[M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 393.1169, 实验值: 393.1178.

[0503] 22. N-羟基-N-(2-羟乙基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (方案20)



[0505] 方案20:a)吡啶,室温,过夜;b)NaBH₃CN、EtOH、AcOH,室温;c)EDCI·HCl、HOBT、DMF,室温,3h;d)BBr₃、DCM,室温。

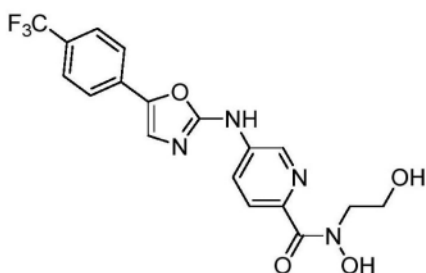
[0506] 将2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)乙醛(0.8g,4.59mmol)与临苄基羟胺盐酸盐(1.1g,6.88mmol)一起在吡啶(9ml)中在室温下搅拌过夜。通过LCMS确定反应完全。在旋转蒸发仪(rotavap)上除去挥发性吡啶,并在DCM和饱和NaHCO₃溶液中吸收残余物。分离相并用另外的DCM(3×)萃取水相。用MgSO₄干燥合并的有机相并蒸干。用纯DCM在硅胶上纯化残余物以作为E和Z异构体的~1:1混合物提供产物2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)乙醛O-苄基肟(1.20g,93.5%产率)。¹H NMR(401MHz,CDCl₃;未指定两者的化学位移)δ7.48(t,J=5.6Hz,1H),7.38-7.28(m,10H),6.83(t,J=3.4Hz,1H),5.09(s,2H),5.07(s,2H),4.48(d,J=3.4Hz,2H),4.25(d,J=5.6Hz,2H),0.91-0.90(m,9H),0.88(d,J=2.9Hz,9H),0.07(s,6H),0.06(s,6H)。LCMS R_f(min)=3.95,MS m/z=280.0[M+H]⁺。

[0507] 将2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)乙醛O-苄基肟(1.14g,4.08mmol)溶于EtOH(20ml)和乙酸(4mL)的混合物中;部分添加NaBH₃CN(5当量)并将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS确定反应完全。将反应混合物冷却至0℃并用2N NaOH中和,然后用饱和NaHCO₃溶液进一步稀释。用DCM萃取产物(3×),将其用MgSO₄干燥并蒸干。用石油精/DCM在硅胶上纯化残余物以提供O-苄基-N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)乙基)羟胺(1.01g,87.96%产率)。¹H NMR(401MHz,CDCl₃)δ7.38-7.27(m,5H),6.5-5.5(brs,1H),4.72(s,2H),3.74(t,J=5.3Hz,2H),3.02(t,J=5.3Hz,2H),0.88(s,9H),0.05(s,6H)。LCMS R_f(min)=4.426,MS m/z=282.1[M+H]⁺。

[0508] 将5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸(中间体B)(200mg,0.572mmol)在DMF(11ml)中悬浮,添加EDCI·HCl(1.3当量)和HOBT(1.4当量)并将所得混合物在室温下搅拌3h。添加O-苄基-N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)乙基)羟胺(2当量)并

继续搅拌过夜。用饱和 NaHCO_3 溶液和 EtOAc 稀释反应混合物。在分离后,用另外的 EtOAc (3 $\times$) 萃取水相。用 MgSO_4 干燥合并的有机相并蒸干。使用甲苯和 EtOAc 混合物作为洗脱液在硅胶上纯化残余物以提供产物 N -(苄氧基)- N -(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)乙基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (263mg, 74.95% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.28 (m, 5H), 5.02 (s, 2H), 3.99 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.85 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.00 (s, 6H). LCMS R_f (min) = 4.001, MS m/z = 613.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

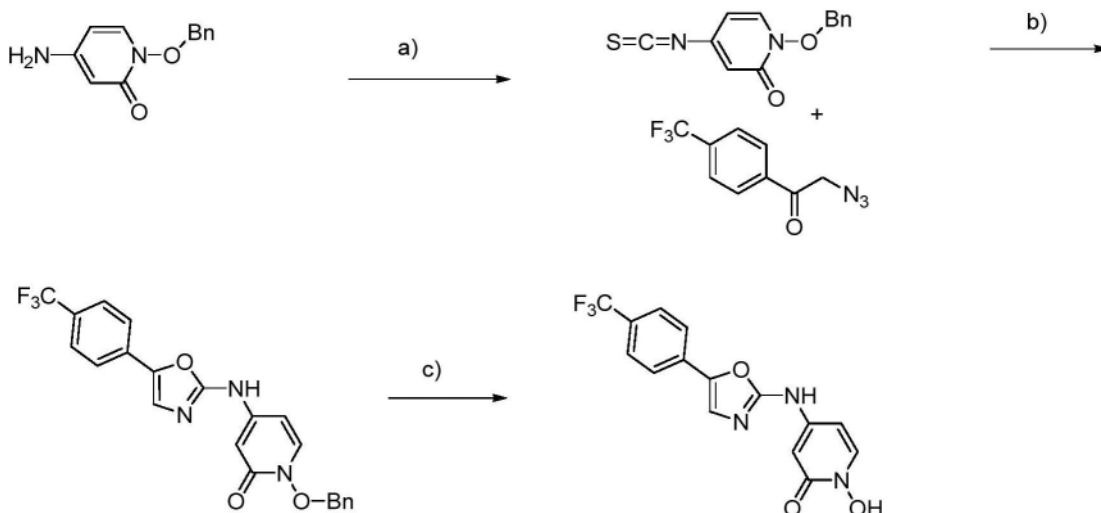
[0509]



将 N -(苄氧基)- N -(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧)乙基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (320mg, 0.522mmol) 在 DCM (2.6ml) 中悬浮并在 0°C 添加 BBr_3 (2.5 当量的 0.5M DCM 溶液)。在室温下搅拌反应混合物。1h 后, 添加更

多的 BBr_3 (1.2 当量) 并继续搅拌。LCMS 指示在 1h 后, 仍存在一些苄基保护的中间体 (~15%)。添加更多的 BBr_3 (1.2 当量, 总计 = 4.8 当量)。在搅拌另外 1h 后, 真空除去挥发性物质并用含有 1% DIPEA 的 MeOH 处理残余物直至 pH ~ 9。除去 MeOH 并在 $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ (1/1) 中搅拌残余物 0.5h, 然后通过 C18 硅胶塞。通过制备 HPLC 纯化粗产物。合并含有期望的产物的部分, 用二噁烷稀释并冷冻干燥以提供标题的化合物 (83mg, 31.88% 产率), 其中产物仍含有微量二噁烷。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.32 (s, 1H), 8.86 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.31 (dd, $J=8.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.79 (s, 1H), 4.58-4.54 (m, 2H), 3.61-3.57 (m, 2H). LCMS R_f (min) = 3.060, MS m/z = 408.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 409.1118, 实验值: 409.1129。

[0510] 23. 1-(羟基)-4-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮 (方案 21)

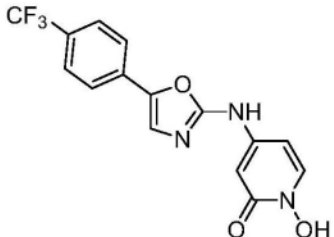


[0511]

[0512] 方案 21: a) 二氯硫化碳、丙酮, 室温, 1h; b) Ph_3P 、二噁烷, 100°C , 2h; c) BBr_3 、DCM, 室温, 4h。

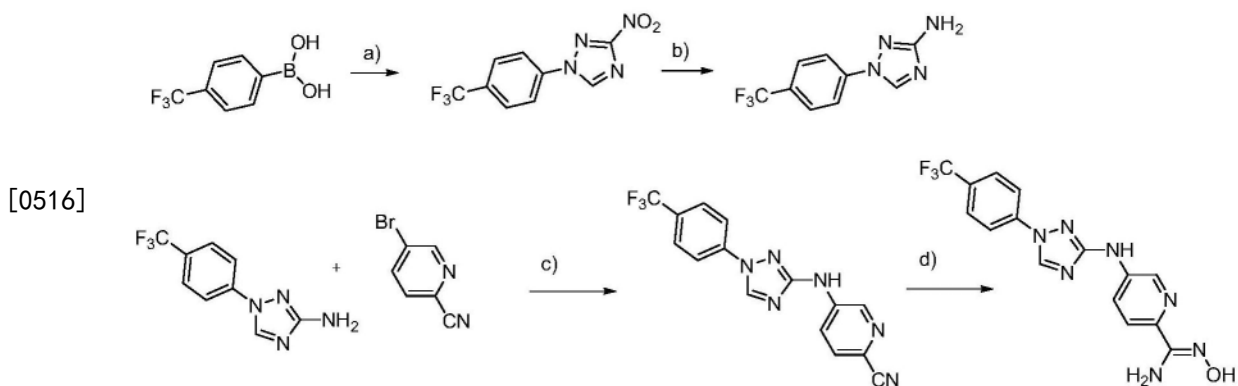
[0513] 将 4-氨基-1-(苄氧基)吡啶-2(1H)-酮 (240mg, 1.11mmol) 在丙酮 (11ml) 和饱和

NaHCO₃溶液(11ml)的混合物中悬浮并冷却至0℃。滴加二氯硫化碳(1.2当量)并将所得混合物在室温下搅拌1h。通过TLC(纯EtOAc)确定反应完全。将反应混合物倒入饱和NaHCO₃溶液并用DCM萃取(5×)产物。用MgSO₄干燥合并的有机相并蒸干。将残余物溶于二噁烷(5.5ml),添加2-叠氮基-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(中间体A)和Ph₃P(各1.25当量)。将所得混合物回流搅拌2h。除去所有挥发性溶剂并将残余物与DCM一起研磨。用DCM过滤固体并用Et₂O清洗以作为淡黄色固体提供产物1-(苄氧基)-4-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮(206mg, 43.53%产率)。¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) δ10.90(s, 1H), 7.81(m, 4H), 7.78(s, 1H), 7.66(d, J=7.8Hz, 1H), 7.51-7.44(m, 2H), 7.44-7.38(m, 3H), 6.99(d, J=2.8Hz, 1H), 6.21(dd, J=7.8, 2.8Hz, 1H), 5.17(s, 2H)。LCMS R_f(min)=3.406, MS m/z=428.0[M+H]⁺。

[0514]  将 1-(苄氧基)-4-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮(100mg, 0.233mmol)在 DCM 中悬浮, 然后冷却至 0℃。滴加 BBr₃(0.089mL; 0.935mmol)。在室温搅拌 4h 后, LCMS 指示所有起始材料已消耗。除去挥发性溶

剂并用饱和NaHCO₃溶液和MeOH使残余物淬灭1h。除去挥发性物质并通过制备HPLC纯化残余物以提供标题的化合物(32mg, 40.5%产率)。¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) δ10.84(s, 1H), 7.80(s, 5H), 7.76(s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.32(d, J=5.6Hz, 1H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆) δ158.49, 155.85, 146.34, 143.30, 135.71, 131.39, 127.40, 127.09, 126.11, 126.07, 125.54, 125.21, 123.18, 122.84, 100.42, 96.73。LCMS R_f(min)=3.199。C₁₅H₁₁F₃N₃O₃⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:338.0747, 实验值:338.0743

[0515] 24.N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3基)氨基)吡啶甲脒(方案22)



[0517] 方案22:a) 3-硝基-1H-1,2,4-三唑、Cu(Ac)₂·H₂O、吡啶、DCM, 25℃, 5d; b) Zn粉末、饱和NH₄Cl水溶液、丙酮, 室温, 1h; c) Cs₂CO₃、Pd₂(dba)₃、Xantphos、1,4-二噁烷, 110℃, 5h; d) NH₂OH·HCl、Et₃N、EtOH, 回流, 16h。

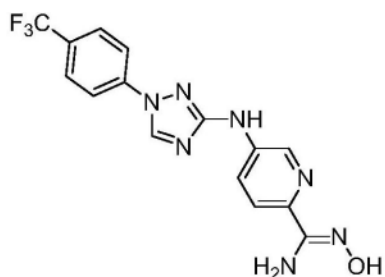
[0518] 将4-(三氟甲基)苯基硼酸(6.661g, 35.05mmol)、Cu(OAc)₂·H₂O(5.251g, 26.32mmol)和吡啶(2.825ml, 35.06mmol)加入至3-硝基-1H-1,2,4-三唑(2.0g, 17.54mmol)在DCM(100mL)中的溶液中。将所得溶液在25℃搅拌5d。减压除去溶剂以获得粗产物。使用Reveleris X2快速层析系统(EtOAc:石油精=2-2.5:10)在SiO₂柱上纯化粗产物以作为白

色固体获得3-硝基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑(2.55g, 56.3%产率)。¹H NMR (401MHz, CDCl₃) δ8.71(s, 1H), 7.93(d, J=8.6Hz, 2H), 7.88(d, J=8.6Hz, 2H)。

[0519] 中间体F的合成—1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺在0℃,将锌粉末(3.039g)缓慢加入至3-硝基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑(2.4g)在饱和NH₄Cl水溶液(25mL)和丙酮(100mL)中的搅拌悬浮液中。在完全添加后,除去冰浴并将混合物搅拌1h同时加热至室温。过滤混合物并减压浓缩滤液,然后用EtOAc(200mL)稀释。分离EtOAc层,用饱和NaHCO₃水溶液(30mL)和盐水(2×50mL)清洗,并再次分离,用MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩以提供1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(2.0g, 94.3%产率)。使用所得化合物而无任何纯化。¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) δ8.98(s, 1H), 7.93(d, J=8.6Hz, 2H), 7.85(d, J=8.7Hz, 2H), 5.85(s, 2H)。

[0520] 将烘干的RBF装入Pd₂(dba)₃(0.05当量)、Xantphos(0.1当量)、1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(中间体F)(0.680g, 2.98mmol)、Cs₂CO₃(1.5当量)、5-溴代吡啶甲腈(0.818g, 1.5mmol)和1,4-二噁烷(15ml)。对反应烧瓶短暂施加真空,然后再充入N₂,并将该程序重复5次。然后,将混合物加热至100℃并搅拌5h。LCMS显示无残留的胺。真空除去挥发性物质并用H₂O和1N HCl处理残余物以将pH调节至4-5。通过过滤收集固体沉淀并用5%黄原酸钾(2×)、H₂O(5×)、二乙醚(5×)清洗以提供5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲腈(0.655g, 66.54%产率)。¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) δ10.56(s, 1H), 9.34(s, 1H), 8.84(d, J=2.2Hz, 1H), 8.26(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 8.09(d, J=8.4Hz, 2H), 7.92(d, J=8.4Hz, 3H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆) δ160.18, 142.89, 141.32, 140.36, 139.88, 130.22, 127.69, 127.53, 127.49, 127.37, 125.80, 123.10, 122.68, 122.12, 119.20, 118.80。LCMS R_f(min)=3.337。C₁₅H₁₀F₃N₆⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:331.093,实验值:331.0914

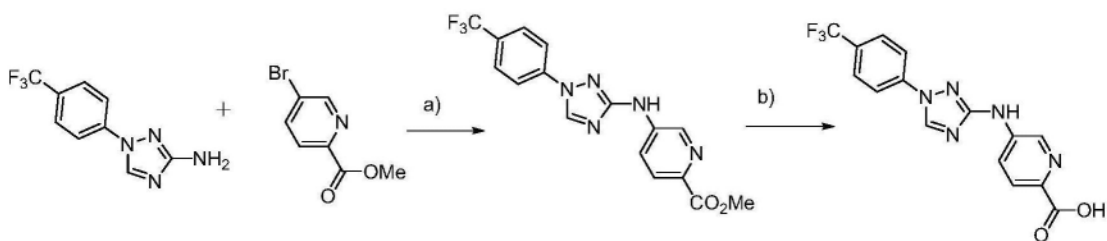
[0521] 将5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三



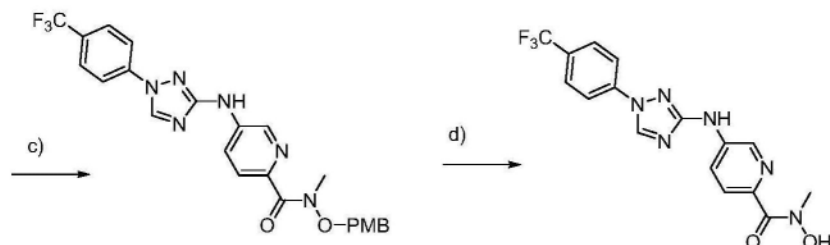
唑-3-基)氨基)吡啶甲腈(0.18g, 0.545mmol)在EtOH(25ml)中悬浮并添加NH₂OH·HCl(0.303g, 4.36mmol)。然后真空除去约一半的EtOH。然后,添加Et₃N(0.595ml, 4.36mol)并将所得反应混合物回流搅拌过夜。LCMS

指示反应完成。除去挥发性物质,并将所得固体在水中悬浮,通过过滤收集,然后用H₂O彻底清洗。用Et₂O清洗固体并干燥以提供标题的化合物(0.143g, 72.2%产率)。¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) δ10.01(s, 1H), 9.68(s, 1H), 9.29(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.09-7.82(m, 6H), 5.75(s, 2H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆) δ160.94, 150.03, 142.65, 142.07, 140.06, 138.68, 136.73, 127.52, 127.48, 127.38, 127.06, 125.85, 123.62, 123.16, 120.06, 118.98。LCMS R_f(min)=2.924。C₁₅H₁₃F₃N₇O⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:364.1128,实验值:364.1140。

[0522] 25.N-羟基-N-甲基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶酰胺(方案23)



[0523]



[0524] 方案23: a) Cs_2CO_3 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、1,4-二噁烷, 110°C , 5h; b) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、二噁烷、 H_2O 、 EtOH , 100°C , 3h; c) $\text{EDCI}\cdot\text{HCl}$ 、 HOBt 、 DMF , 室温, 16h; d) TFA 、 Et_3SiH , 室温, 4h。

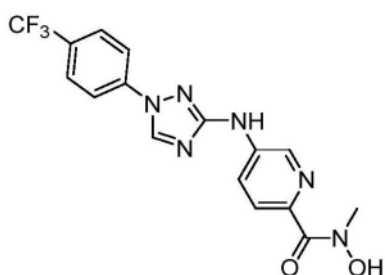
[0525] 将烘干的RBF装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.130g, 0.05当量)、Xantphos (0.165g, 0.1当量)、1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(中间体F) (0.650g, 2.848mmol)、 Cs_2CO_3 (1.392g, 1.5当量)、甲基5-溴代吡啶甲酸酯(0.823g, 1.5mmol)和1,4-二噁烷(15ml)。对反应烧瓶短暂施加真空, 然后再充入 N_2 , 并将该程序重复5次。然后, 将混合物加热至 110°C 并搅拌5h。LCMS显示无残留的胺。将反应倒入 H_2O , 用1N HCl (pH 4-5) 酸化, 然后用氯仿萃取(5 $\times$)。用 MgSO_4 干燥合并的有机相并蒸干。使用 DCM/EtOAc 的混合物作为洗脱液在硅胶上层析残余物以提供甲基5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲酸酯(0.42g, 40.6%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.39 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.88 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.23 (dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 8.04 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 3H)。LCMS R_f (min) = 3.352。 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 364.1016, 实验值: 364.1028

[0526] 将甲基5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲酸酯(0.4g, 1.10mmol)与 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.138g, 3.30mmol)、二噁烷(1.8ml)、 H_2O (1.1ml)和 EtOH (2.8ml)混合。将所得混合物加热至 100°C 并搅拌3h。真空除去所有挥发性物质并用1N HCl 使残余物酸化(pH $\sim$ 4)。过滤固体, 用 H_2O (3 $\times$)清洗并在高真空下干燥以提供5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲酸(0.355g, 92.3%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.06 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.94 (m, 3H)。LCMS R_f (min) = 3.379, MS m/z = 349.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0527] 将5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲酸(0.3g, 0.858mmol)在 DMF (17ml)中悬浮, 添加 $\text{EDCI}\cdot\text{HCl}$ (0.214g, 1.116mmol)和 HOBt (0.141g, 1.1202mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。添加O-(4-甲氧苯甲基)-N-甲基羟胺(0.287g, 1.717mmol)并继续搅拌过夜。用饱和 NaHCO_3 溶液和 EtOAc 稀释反应混合物。在分离后, 用另外的 EtOAc (3 $\times$)萃取水相。用 MgSO_4 干燥合并的有机相并蒸干。使用石油精和 EtOAc 的混合物作为洗脱液在硅胶上纯化残余物。合并含有期望的产物的部分并蒸干。过滤固体残余物并用 Et_2O 彻底清洗以提供产物N-((4-甲氧苯甲基)氧)-N-甲基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶酰胺(224mg, 52.31%产率)。 ^1H NMR (401MHz,

DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.85 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=8.6, 2.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). LCMS R_f (min) = 3.517. $C_{25}H_{22}F_3N_4O_4^+[M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 499.1588, 实验值: 499.1578.

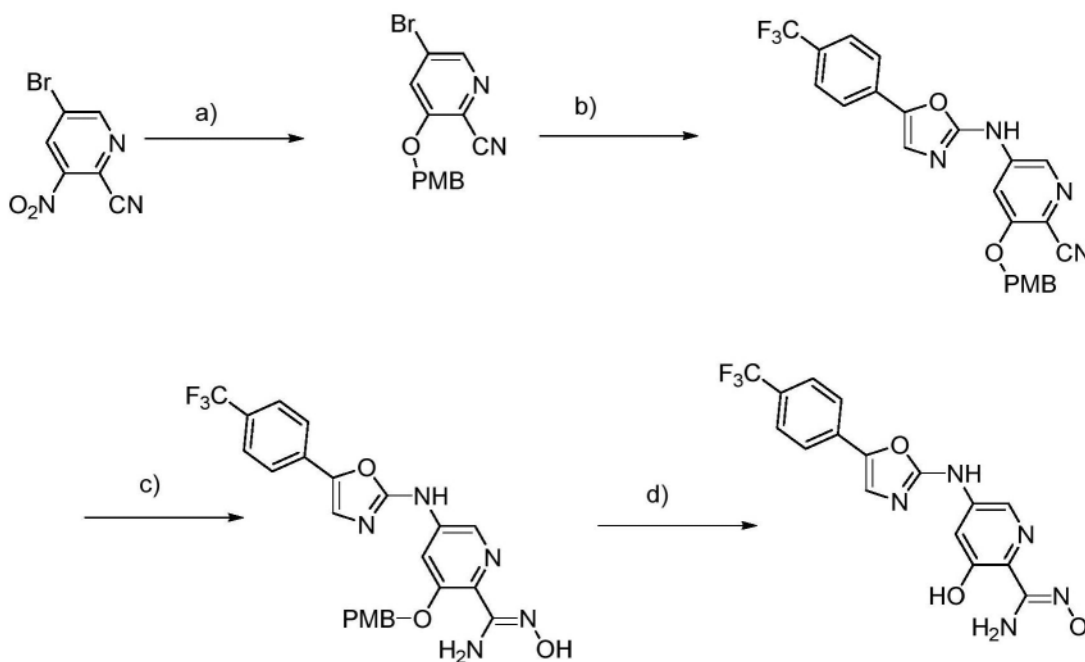
[0528]



将 *N*-((4-甲氧苯甲基)氧)-*N*-甲基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶酰胺 (0.105g, 0.21mmol) 在 TFA (2ml) 和 Et_3SiH (0.105ml) 的混合物中在室温下搅拌 4h。在旋转蒸发仪 (rotavap) 上除去所有挥发性物质, 并用甲苯过滤残余物,

然后用 DCM 和 Et_2O 清洗。从二噁烷冻干固体, 然后用 MeOH 过滤, 并用少量 MeOH 和 Et_2O 清洗以提供标题的化合物 (0.051g, 64.1% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.71 (s, 1H) (与 H_2O 重叠并且未分配的 *N*-Me 的共振)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 142.80, 140.00, 139.66, 127.50, 127.23, 125.83, 125.25, 123.13, 120.43, 119.11, 31.14. LCMS R_f (min) = 3.337. 的 HRMS (ESI) 的理论值: $C_{16}H_{14}F_3N_6O_2^+[M+H]^+$ 379.1125, 实验值: 379.1138.

[0529] 26. *N'*, 3-二羟基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (方案 24)



[0530]

[0531] 方案 24: a) PMB-OH、NaH (60% 在矿物油中的分散液)、THF, 室温, 24h; b) Cs_2CO_3 、 $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、1,4-二噁烷, 110°C, 5h; c) $NH_2OH \cdot HCl$ 、 Et_3N 、EtOH, 回流, 16h; d) TFA、 Et_3SiH , 室温, 1h.

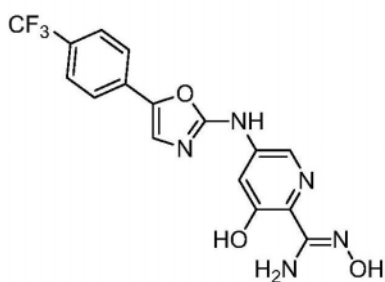
[0532] (中间体 G—5-溴-3-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶甲脒) 将对甲氧基苯甲醇 (1.57g, 11.4mmol, 1.3 当量) 溶于无水 THF (30mL), 冷却至 0°C 并添加 NaH (60%, 0.273g, 11.4mmol, 1.3 当量)。将混合物在 0°C 搅拌 30min, 然后添加 5-溴-3-硝基吡啶甲脒 (2g, 8.77mmol)。所得

反应混合物变为黑色并在室温下搅拌24h。LCMS指示仍存在一些起始材料,因此添加更多的NaH(60%,0.5当量)并继续搅拌另外24h。将反应混合物倒入饱和NaHCO₃溶液(300mL)并用EtOAc萃取(3×100mL)。用MgSO₄干燥合并的有机层并浓缩至干。在用纯甲苯洗脱的硅胶上纯化固体残余物以提供5-溴-3-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶甲腈(中间体G)(1.02g,36.43%产率)。¹H NMR(401MHz,CDCl₃) δ8.32(d,J=1.8Hz,1H),7.55(d,J=1.8Hz,1H),7.35(d,J=8.7Hz,2H),6.93(d,J=8.7Hz,2H),5.16(s,2H),3.82(s,3H)。¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ160.09,157.63,144.06,144.04,129.16,128.24,125.99,125.09,123.92,122.59,114.58,114.41,71.43,55.37。LCMS R_f(min)=3.337。C₁₄H₁₂BrN₂O₂⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:319.0077,实验值:319.0068。

[0533] 将烘干的RBF装入Pd₂(dba)₃(0.064g,0.05当量)、Xantphos(0.081g,0.1当量)、5-溴-3-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶甲腈(中间体G)(0.447g,1.402mmol)、Cs₂CO₃(0.685g,1.5当量)、5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(中间体D)(0.32g,1.402mmol)和1,4-二噁烷(7mL)。对反应烧瓶短暂施加真空,然后再充入N₂,并将该程序重复5次。然后,将混合物加热至110℃并搅拌5h。LCMS显示起始材料已消耗。真空除去挥发性物质并用H₂O和1N HCl处理残余物以将pH调节至4-5。通过过滤收集固体沉淀并用5%乙基黄原酸钾水溶液(2×)、H₂O(5×)、Et₂O(5×)清洗以提供3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.502g,76.74%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.43(br,1H),8.36(s,1H),8.28(s,1H),7.84(s,1H),7.82(s,4H),7.48(d,J=8.4Hz,2H),7.00(d,J=8.4Hz,2H),5.25(s,2H),3.78(s,3H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ159.90,159.02,156.25,144.08,140.98,133.28,131.75,130.44,127.95,127.60,126.58,126.00,125.70,123.71,123.30,116.55,114.47,113.84,107.50,70.65,55.61。LCMS R_f(min)=3.642,MS m/z=466.9[M+H]⁺。

[0534] 将3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.208g,0.445mmol)在EtOH(25mL)中悬浮,添加NH₂OH·HCl(0.248g,3.567mmol)并真空除去约一半的EtOH。添加Et₃N(0.487mL,3.567mmol)并将所得反应混合物回流搅拌过夜。LCMS指示反应完成。除去挥发性物质,并将所得固体在水中悬浮,通过过滤收集,然后用H₂O彻底清洗。用Et₂O清洗固体,在高真空中干燥以提供N'-羟基-3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.176g,79%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ10.91(s,1H),9.66(s,1H),8.36(s,1H),8.02(s,1H),7.80(s,4H),7.78(s,1H),7.47(d,J=8.5Hz,2H),6.94(d,J=8.6Hz,2H),5.73(s,2H),5.12(s,2H),3.75(s,4H)。LCMS R_f(min)=3.202。C₂₄H₂₁F₃N₅O₄⁺(M)⁺的HRMS(ESI)的理论值:499.1574,实验值:499.1549。

[0535]

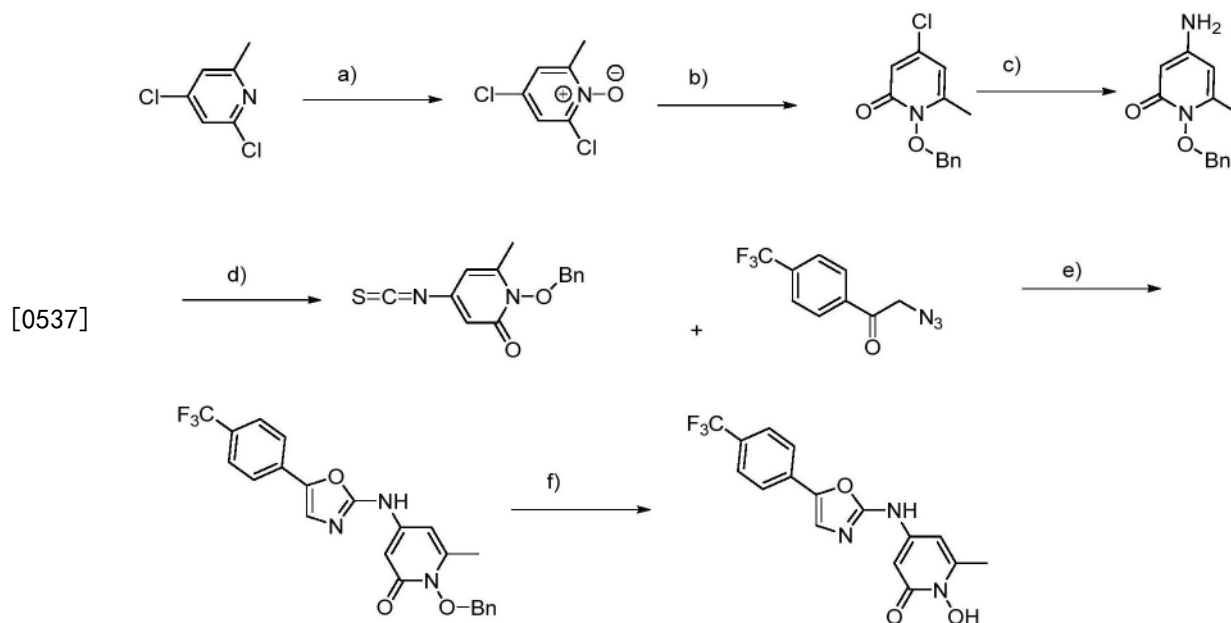


在室温下,将N'-羟基-3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.163g,0.326mmol)在TFA(3.26mL)和Et₃SiH(0.163mL)的混合物中搅拌。1h后,LCMS指示反应完成。过滤反应混合物以除去黑色沉淀,用更多的TFA清洗(3×)。蒸干

合并的TFA相,用Et₂O过滤,然后用甲苯、DCM并Et₂O清洗。在制备型HPLC上纯化残余物以提供

标题的化合物 (0.072g, 58.16% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.15 (s, 1H), 10.62-10.55 (brs, 1H), 8.30 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.79 (s, 1H), 3.56 (s, 1H). LCMS R_f (min) = 3.243, MS m/z = 379.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 380.0965, 实验值: 380.0977。

[0536] 27. 1-羟基-6-甲基-4-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮 (方案25)



[0538] 方案25: a) H_2O_2 ·脲、TFAA、DCM, 室温, 16h; b) i. 苯甲醇、 LiBu^tO 、THF, 0°C , 3h, ii. BnCl 、甲苯, 回流, 28h; c) NaN_3 、DMSO, 80°C , 28h; d) 二氯硫化碳、 NaHCO_3 水溶液、丙酮, 室温, 1h; e) Ph_3P 、二噁烷, 回流, 2h; f) BBR_3 、DCM, 室温, 4h。

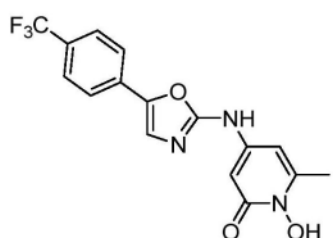
[0539] 向2,4-二氯-6-甲基吡啶 (2.50g, 15.43mmol) 在无水DCM (60mL) 中的溶液中添加 H_2O_2 ·脲 (2当量)。一旦冷却至 0°C , 滴加TFAA (2当量) 在无水DCM中的溶液并将混合物在室温搅拌过夜。用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (15mL) 稀释反应混合物并在室温下搅拌0.5h, 然后倒入 H_2O (20mL) 并用DCM萃取 ($7 \times 20\text{mL}$)。用1M NaOH (15mL) 清洗合并的有机层, 用 MgSO_4 干燥并浓缩至淡黄色半固体。在用5% EtOH 在DCM中的溶液洗脱的硅胶上层析所述固体, 从而作为黄色结晶固体提供2,4-二氯-6-甲基吡啶1-氧化物 (2.4g, 87.4% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 7.42 (dd, $J=2.9, 0.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J=2.9, 0.5\text{Hz}$, 1H), 2.55 (s, 3H). LCMS R_f (min) = 1.734, MS m/z = 177.9/179.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0540] 将苯甲醇 (4.186g, 38.76mmol) 溶于无水THF (40mL), 冷却至 0°C , 然后添加 LiBu^tO (1.55g, 19.38mmol)。将混合物在 0°C 搅拌30min并添加2,4-二氯-6-甲基吡啶1-氧化物 (2.3g, 12.92mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC (DCM/ EtOAc 9/1) 确定反应完全。将反应混合物倒入饱和 NaHCO_3 溶液并用 EtOAc 萃取 ($7 \times$) 直至在萃取的 EtOAc 相中不再检测到产物。用 MgSO_4 干燥合并的有机相并蒸干。将残余物溶于甲苯 (800mL), 添加 BnCl (4mL) 并将溶液回流加热28h。少量N-氧化物保持未反应。除去甲苯并从 H_2O /二噁烷中冻干残余物以除去过量的 BnOH 和 BnCl 。使用DCM和 EtOAc 的混合物在硅胶上纯化剩余物以提供产物1-(苄氧基)-4-氯-6-甲基吡啶-2(1H)-酮 (1.37g, 42.46% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.42 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 6.61-6.55 (m, 1H), 5.96-5.85 (m, 1H), 5.25 (s, 2H),

2.15 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 158.54, 146.84, 145.31, 133.56, 130.03, 129.51, 128.78, 117.91, 106.37, 17.56. LCMS R_f (min) = 3.528. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClNO}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 2HRMS (ESI) 的计算值: 50.0629, 实验值: 250.0636。

[0541] 在80℃, 将1-(苄氧基)-4-氯-6-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.25g, 5.0mmol)与 NaN_3 (1.50g, 25.0mmol, 5当量)在DMSO中搅拌28h。仍有一些起始材料残留。形成叠氮化物和胺两者以及其它杂质。通过冷冻干燥除去溶剂并且过滤固体并用DCM清洗。蒸干合并的滤液。将残余物溶于MeOH, 添加二硫苏糖醇(DTT, 3.09g, 20mmol, 4当量)和 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.84g, 20mmol, 4当量)。在室温下搅拌反应混合物2h, 然后倒入饱和 NaHCO_3 溶液和DCM中。用更多的DCM萃取水相并用 MgSO_4 干燥合并的有机溶液, 蒸干。使用DCM和EtOAc的混合物, 然后使用DCM和MeOH的混合物在硅胶上纯化残余物以提供4-氨基-1-(苄氧基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.176g, 15.2%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.50-7.41 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 3H), 5.64 (s, 1H), 5.56 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 161.73, 157.20, 145.65, 134.11, 129.69, 128.88, 128.27, 98.67, 92.21, 77.67, 16.23. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 231.1128, 实验值: 231.1132。

[0542] 将4-氨基-1-(苄氧基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.157g, 0.681mmol)溶于丙酮(7ml)和饱和 NaHCO_3 溶液(7ml)并冷却至0℃。滴加二氯硫化碳(1.2当量)并将所得混合物在室温下搅拌1h。通过TLC(纯EtOAc)确定反应完全。将反应混合物倒入饱和 NaHCO_3 溶液并用DCM萃取(5×)产物。用 MgSO_4 干燥合并的有机相并蒸干。将残余物溶于二噁烷(4mL), 添加2-叠氮基-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(中间体A)和 Ph_3P (各1.25当量)。将所得混合物回流搅拌2h。除去所有挥发性物质并将残余物与DCM一起研磨。用DCM过滤固体并用 Et_2O 清洗以作为淡黄色固体提供1-(苄氧基)-6-甲基-4-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮(182mg, 60.47%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81-10.65 (br, 1H), 7.81 (s, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (m, $J=3.5\text{Hz}$, 2H), 7.43 (m, $J=3.2\text{Hz}$, 3H), 6.88 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159.41, 156.22, 147.02, 146.50, 143.84, 134.75, 131.81, 130.18, 129.51, 129.00, 127.90, 127.58, 126.56, 126.00, 125.69, 123.69, 99.75, 97.51, 77.15, 17.74. LCMS R_f (min) = 3.499, MS m/z = 441.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

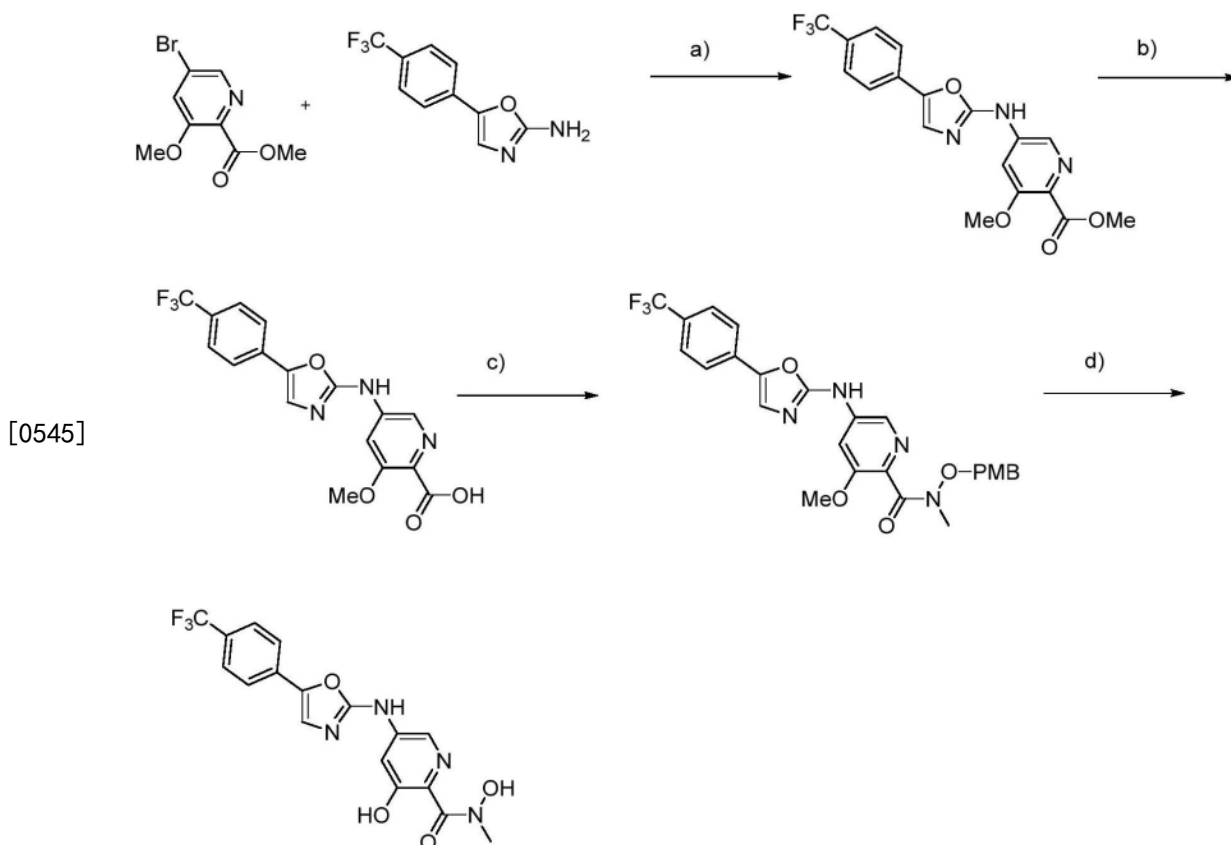


[0543]

将 1-(苄氧基)-6-甲基-4-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮(165mg, 0.373mmol)在 DCM 中悬浮, 然后冷却至 0℃。滴加 BBr_3 (0.142mL; 1.495mmol, 4 当量)。在室温搅拌 4h 后, LCMS 指示所有 SM 已消耗。添加冰(5g),

然后缓慢添加 NaHCO_3 直至无气体放出。在室温下搅拌反应混合物3h, 真空除去DCM。用TFA使残余物酸化并在制备型HPLC上层析以提供标题的化合物(52mg, 39.60%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.74 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 6.82 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159.13, 156.40, 146.05, 144.64, 143.68, 131.87, 127.81, 127.49, 126.56, 126.52, 126.01, 125.68, 123.60, 123.31, 98.03, 96.69, 66.82, 17.87. LCMS R_f (min) = 3.325, MS m/z = 351.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 352.0904, 实验值: 352.0910。

[0544] 28.N,3-二羟基-N-甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(方案26)



[0546] 方案26:a) Cs_2CO_3 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、1,4-二噁烷, 110°C , 5h;b) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 、二噁烷、水、 EtOH , 100°C , 3h;c) $\text{EDCI}\cdot\text{HCl}$ 、 HOBt 、 DMF , 室温, 16h;d) BBr_3 、 DCM , 室温, 4h。

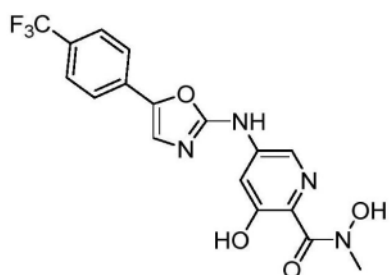
[0547] 根据方案23(步骤a), 使5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(中间体D) (0.88g, 3.576mmol) 与甲基5-溴-3-甲氧基吡啶甲酸酯反应以提供甲基3-甲氧基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯, 产率为82.46% (1.15g)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.78(s, $J=5.4\text{Hz}$, 4H), 3.87(s, 3H), 3.78(s, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.14, 156.60, 156.29, 143.79, 139.83, 131.86, 130.98, 130.14, 127.81, 127.50, 126.58, 126.01, 125.73, 123.58, 123.32, 107.23, 66.82, 56.14, 52.20。 $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 394.1009, 实验值: 394.1016。LCMS R_f (min) = 3.555, MS m/z = 393.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0548] 根据方案23(步骤b), 使甲基3-甲氧基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯 (1.13g, 2.872mmol) 水解以提供3-甲氧基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸, 产率为94.5% (1.03g)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.44(br, 1H), 11.12(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.80(s, 5H), 3.87(s, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.87, 156.66, 156.10, 143.75, 139.62, 131.99, 131.87, 129.74, 127.79, 127.48, 126.57, 126.53, 126.01, 125.72, 123.56, 123.31, 107.39, 56.08。LCMS R_f (min) = 4.057, MS m/z = 379.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0549] 根据方案23(步骤c), 使3-甲氧基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (0.5g, 1.318mmol) 与0-(4-甲氧苯甲基)-N-甲基羟胺盐酸盐偶联以提供产物(3-

甲氧基-N-((4-甲氧苯甲基)氧)-N-甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺),产率为85.1%(0.593g)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ10.96(s,1H),8.34(t,J=7.2Hz,1H),8.00(s,1H),7.81(s,4H),7.77(d,J=8.5Hz,1H),6.93-6.83(m,2H),6.79(br,2H),4.71(s,2H),3.81(s,3H),3.67(s,3H),3.32(d,J=9.8Hz,3H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ159.92,157.02,152.95,143.55,137.83,131.97,131.07,127.69,127.37,126.58,126.54,126.03,125.80,123.48,123.34,114.16,107.28,56.04,55.51.LCMS R_f(min)=3.650.C₂₆H₂₄F₃N₄O₅⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:529.1693,实验值:529.1699。

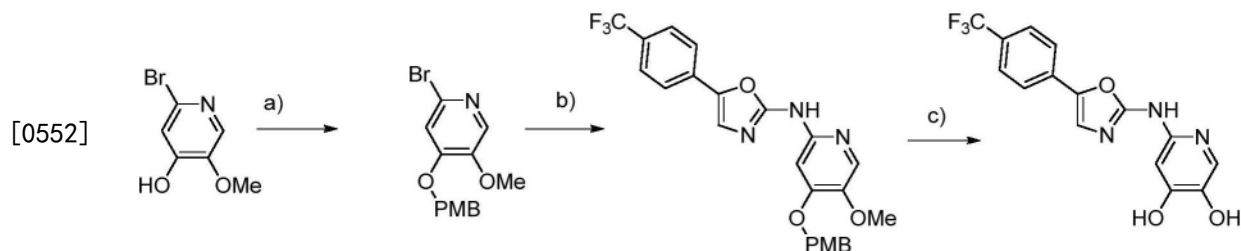
[0550] 将3-甲氧基-N-((4-甲氧苯甲基)氧)-N-甲



基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)-噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(193mg,0.365mmol)在DCM中悬浮,然后冷却至0℃。添加BBr₃(0.173mL;1.825mmol,5当量),然后将所得混合物在室温下搅拌4h。通过LCMS确定反应完全。

用1.5mL饱和NaHCO₃溶液使反应淬灭,并添加固体NaHCO₃直至气体放出停止。将混合物在室温搅拌2h,然后真空除去DCM。用TFA使残余悬浮液酸化并在制备型HPLC上纯化。在蒸干后,通过与H₂O过滤收集标题的化合物并用H₂O和Et₂O清洗(73mg,50.69%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.56(s,1H),11.02(s,1H),8.20(d,J=1.9Hz,1H),7.87(d,J=1.8Hz,1H),7.79(s,4H),7.75(d,J=7.8Hz,1H),3.34(s,3H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ163.95,156.71,155.16,143.67,138.78,131.91,127.72,127.41,126.55,126.51,126.02,125.76,123.51,123.32,110.94.LCMS R_f(min)=3.904.C₁₇H₁₄F₃N₄O₄⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:395.0962,实验值:395.0969。

[0551] 29. 6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-3,4-二醇(方案27)



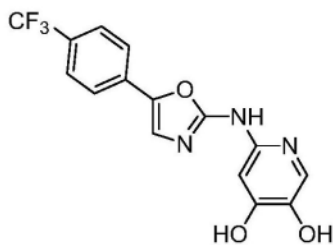
[0553] 方案27:a) PMBCl、K₂CO₃、DMF,室温,16h;b) Cs₂CO₃、Pd₂(dba)₃、Xantphos、1,4-二噁烷,110℃,18h;c) BBr₃、DCM,室温,4h。

[0554] 将2-溴-5-甲氧基吡啶-4-醇(0.35g,1.715mmol)和K₂CO₃(0.711g,5.15mmol)在DMF中悬浮,然后添加PMB-Cl(0.403g,2.57mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。通过TLC(DCM/EtOAc 9:1)确定反应完全。将反应混合物倒入饱和NaHCO₃溶液并用EtOAc萃取(5×)产物。用MgSO₄干燥合并的有机相并蒸干。使用DCM和EtOAc的混合物作为洗脱液在硅胶上纯化残余物以提供2-溴-5-甲氧基-4-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶(0.356g,64.01%产率)。¹H NMR(401MHz,CDCl₃) δ7.85(s,1H),7.34(d,J=8.7Hz,2H),6.97(s,1H),6.92(d,J=8.7Hz,2H),5.06(s,2H),3.88(s,3H),3.81(s,3H)。¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ159.92,155.84,146.23,133.58,133.07,129.39,126.89,114.25,111.79,70.80,56.76,55.34.LCMS R_f

(min) = 3.775, MS m/z = 345.9/347.9 $[M+Na]^+$ 。

[0555] 将烘干的RBF装入 $Pd_2(dba)_3$ (0.090g, 0.10当量)、Xantphos (0.114g, 0.2当量)、5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(中间体D) (0.281g, 1.233mmol, 1.25当量)、 Cs_2CO_3 (0.482g, 1.5当量)、2-溴-5-甲氧基-4-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶 (0.32g, 0.987mmol) 和1,4-二噁烷 (5ml)。对反应烧瓶短暂施加真空, 然后再充入 N_2 , 并将该程序重复5次。然后, 将混合物加热至110℃并搅拌18h。将反应混合物倒入 H_2O , 用1N HCl酸化 (pH 4-5), 用EtOAc萃取 (5×)。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相, 蒸干。使用DCM/EtOAc的混合物作为洗脱液在硅胶上层析残余物以提供N-(5-甲氧基-4-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (0.083g, 17.83%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.83 (s, 1H), 7.95-7.85 (br, 2H), 7.82-7.76 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)。LCMS R_f (min) = 3.619。 $C_{24}H_{21}F_3N_3O_4^+[M+H]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 472.1479, 实验值: 472.1473。

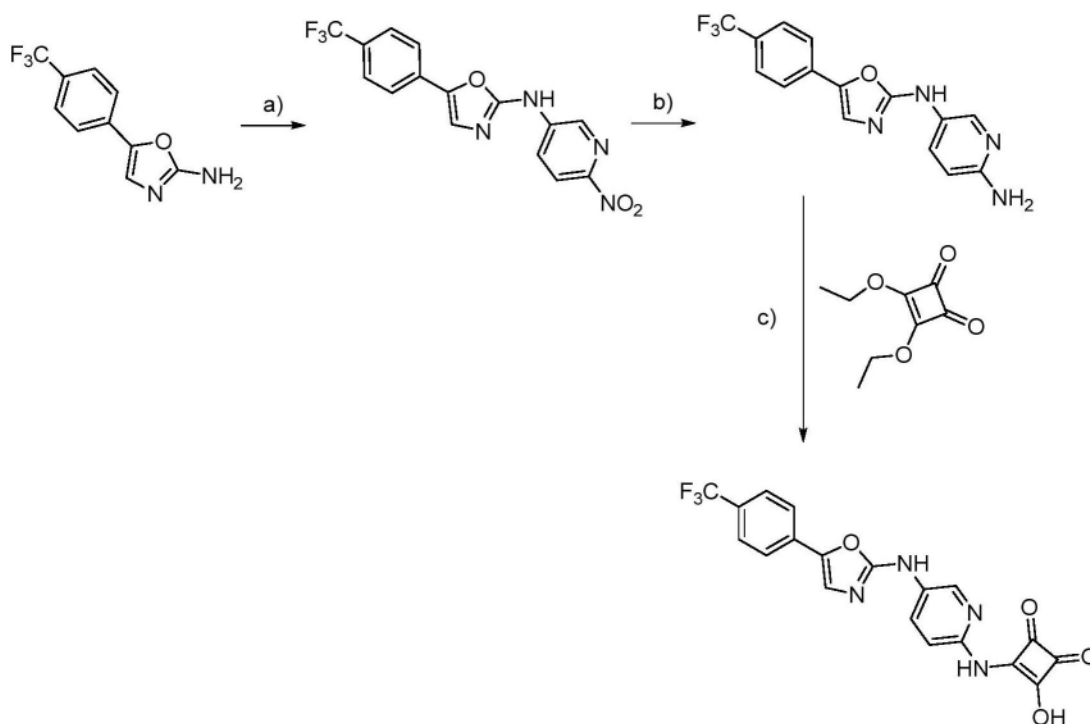
[0556] 将 N-(5-甲氧基-4-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (0.077g, 0.163mmol) 在 DCM 中悬浮并冷却至 0℃。滴加 BBr_3 (4 当量)。在室温搅拌 4h 后, LCMS 指示所有起始材料已消耗。除去挥发性物质并用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和 MeOH 使残余物淬灭 1h。除去挥发性物质并在制备型HPLC上层析残余物以提供标题的化合物 (0.042g, 76.24%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 5H), 7.73 (s, 1H), 7.15 (s, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $DMSO-d_6$) δ 155.76, 143.66, 140.34, 131.60, 128.06, 127.74, 126.56, 126.52, 125.98, 123.71, 123.28, 99.42。LCMS R_f (min) = 3.333。 $C_{15}H_{11}F_3N_3O_3^+[M+H]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 338.0747, 实验值: 338.0751。



基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (0.077g, 0.163mmol) 在 DCM 中悬浮并冷却至 0℃。滴加 BBr_3 (4 当量)。在室温搅拌 4h 后, LCMS 指示所有起始材料已消耗。除去挥发性物质并用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和 MeOH 使残余物淬灭 1h。除去挥发性物质并在制备型HPLC上层析残余物以提供标题的化合物 (0.042g, 76.24%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 5H), 7.73 (s, 1H), 7.15 (s, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $DMSO-d_6$) δ 155.76, 143.66, 140.34, 131.60, 128.06, 127.74, 126.56, 126.52, 125.98, 123.71, 123.28, 99.42。LCMS R_f (min) = 3.333。 $C_{15}H_{11}F_3N_3O_3^+[M+H]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 338.0747, 实验值: 338.0751。

[0557] 30. 3-羟基-4-((5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)环丁-3-烯-1,2-二酮(方案28)

[0558]

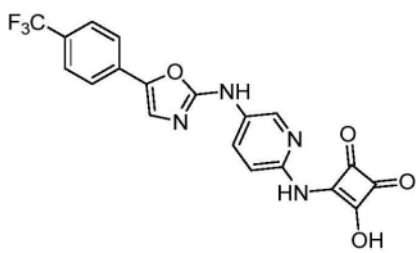


[0559] 方案28:a) 5-溴-2-硝基吡啶、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 K_3PO_4 、1,4-二噁烷, 100°C , 16h;b) 10%Pd/C, H_2 (气球)、MeOH, 室温, 16h;c) Et_3N 、EtOH, 回流, 16h。

[0560] 将可再密封的Schlenk管装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05当量)、Xantphos (0.1当量)、5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(中间体D) (1.2当量)、 K_3PO_4 (1.4当量)、5-溴-2-硝基吡啶 (0.102g) 和1,4-二噁烷 (3.0mL)。在将混合物脱气并小心进行3次抽真空并再充入 N_2 的循环后,将反应混合物在 100°C ,在 N_2 气氛下加热过夜。将混合物冷却,用EtOAc (50mL) 稀释并用盐水 (20mL) 清洗。分离有机层,干燥(MgSO_4),过滤并减压浓缩以获得粗产物,使用Reveleris X2快速层析系统(EtOAc:石油精=1:1)在 SiO_2 柱上纯化所述粗产物以作为棕色固体获得N-(6-硝基吡啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (130mg, 74%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.63 (s, 1H), 8.75 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.48 (dd, $J=9.0, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.97-7.74 (m, 5H)。

[0561] (中间体H—N5-(5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)吡啶-2,5-二胺)向N-(6-硝基吡啶-3-基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (0.11g) 在MeOH (5.0ml) 中的溶液中添加10%Pd/C (0.15g)。将混合物在氢气氛(气球)下搅拌过夜。完成后,通过硅藻土垫过滤反应混合物并减压浓缩滤液以获得粗产物,将其在 SiO_2 柱(MeOH:DCM=0.05-1:10)上纯化以作为浅棕色固体获得N5-(5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)吡啶-2,5-二胺 (70mg, 70%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.97 (s, 1H), 8.15 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.72 (m, 4H), 7.66 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.48 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.67 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.2, 155.7, 142.2, 137.8, 131.9, 128.6, 126.6, 126.3, 126.03, 126.0, 125.7, 125.6, 122.9, 122.5, 107.9。LCMS $R_f(\text{min})=3.04$ 。 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值:321.0958,实验值:321.0966。

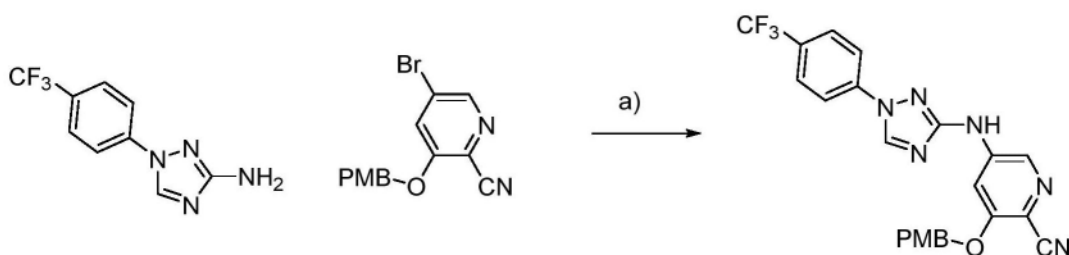
[0562] 将N⁵-(5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)



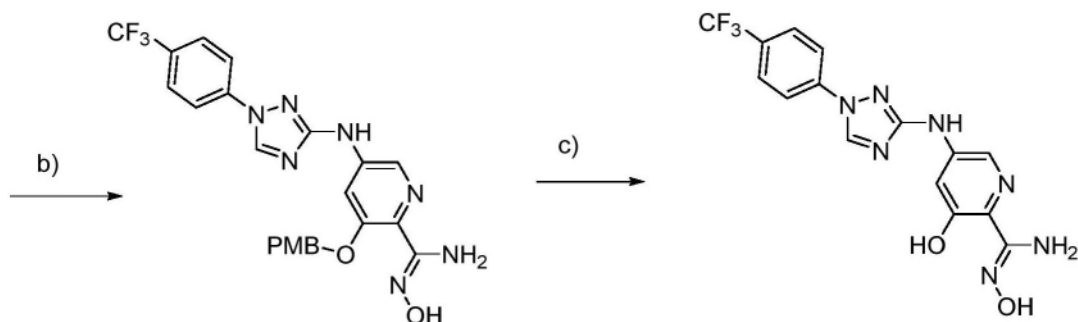
吡啶-2,5-二胺 (0.080g, 0.249mmol) 与 3,4-二乙氧基环丁-3-烯-1,2-二酮 (0.064g, 0.374mmol) 在 EtOH (3ml) 和 Et₃N (0.041ml, 0.299mmol) 中回流搅拌过夜。真空除去溶剂并使用制备型 HPLC 纯化残余混合物以提

供标题的化合物 (0.073g, 70.2% 产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.50 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.78 (s, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.3Hz, 1H). LCMS R_f (min) = 3.672. C₁₉H₁₂F₃N₄O₄⁺ [M+H]⁺ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 417.0805, 实验值: 417.0805。

[0563] 31.N',3-二羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲脒 (方案29)



[0564]

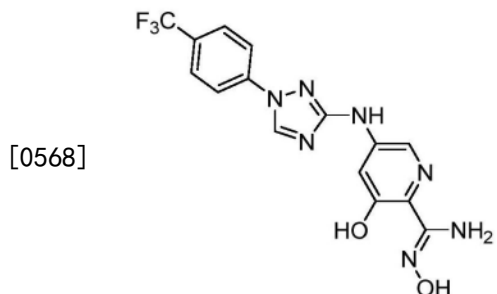


[0565] 方案29: a) Cs₂CO₃、Pd₂(dba)₃、Xantphos、1,4-二噁烷, 110℃, 5h; b) NH₂OH·HCl、Et₃N、EtOH, 回流, 16h; c) TFA、Et₃SiH, 室温, 1h。

[0566] 根据方案24 (步骤b), 使 1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺 (中间体F) (0.3g, 1.314mmol) 与 5-溴-3-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶甲脒 (中间体G) (0.419g, 1.314mmol) 反应以提供产物 3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲脒, 产率为 80.4% (0.493g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.93 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.44 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.95 (d, J=7.7Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.74 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 160.20, 159.77, 159.11, 142.79, 139.85, 133.15, 130.05, 127.83, 127.73, 127.54, 127.50, 125.79, 123.09, 119.24, 116.87, 114.44, 112.35, 106.44, 70.39, 66.82, 55.55. LCMS R_f (min) = 3.484, MS m/z = 467.0 [M+H]⁺。

[0567] 根据方案24 (步骤c), 使 3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲脒 (0.471g, 1.01mmol) 反应以提供 N'-羟基-3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲脒, 产率为 93%

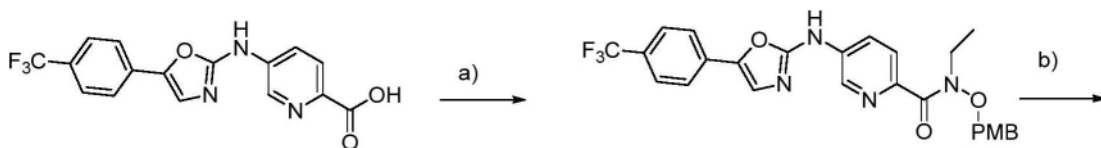
(0.469g)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.92 (s, 3H), 7.45 (s, 2H), 6.92 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 160.90, 159.27, 153.65, 150.45, 142.67, 140.02, 139.28, 132.66, 129.58, 129.29, 129.08, 127.53, 127.50, 127.41, 127.09, 125.85, 123.15, 118.97, 114.23, 108.94, 69.87, 55.48. LCMS R_f (min) = 3.067. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 500.1652, 实验值: 500.163。



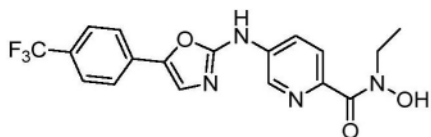
根据方案 24 (步骤 d), 使 *N'*-羟基-3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲脒 (0.45g, 0.90mmol) 脱保护以提供标题的化合物, 产率为 38.33% (0.131g)。 ^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (brs, 1H), 10.22 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.34

(s, 1H), 8.10 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.19 (brs, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 160.65, 155.36, 154.95, 142.72, 141.06, 140.01, 130.26, 127.55, 127.18, 125.83, 123.13, 118.99, 109.80. LCMS R_f (min) = 3.072. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 380.1077, 实验值: 380.1085。

[0569] 32. *N*-乙基-*N'*-羟基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (方案 30)



[0570]

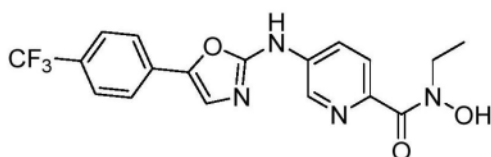


[0571] 方案 30: a) EDCI.HCl、HOBT、DMF, 室温, 16h; b) TFA、 Et_3SiH , 室温, 5h。

[0572] 将 5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (中间体 B) (0.31g, 0.89mmol) 加入至 HOBT (0.12g, 1.07mmol) 和 EDCI.HCl (0.19g, 0.98mmol) 在无水 DMF (15ml) 中的溶液。将所得混合物在室温下, 在 N_2 下搅拌 3h。然后, 将 *N*-乙基-*N'*-(4-甲氧苯甲基)羟胺 (0.19g, 1.07mmol) 添加至混合物并使其搅拌另外 16h。用 NaHCO_3 水溶液 (20mL) 使反应混合物淬灭并用 EtOAc (20ml) 稀释。用 EtOAc 萃取 ($3 \times 25\text{mL}$) 有机层。用 MgSO_4 干燥合并的有机部分, 过滤并减压浓缩。在用 50% EtOAc 在 DCM 中的溶液洗脱的硅胶上层析残余物以作为黄白色固体提供 *N*-乙基-*N'*-(4-甲氧苯甲基)氧)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (0.243g, 53% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.81 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.88 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.77 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.18 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 159.90, 156.87, 146.18, 143.66,

137.55, 137.39, 131.96, 131.28, 127.70, 127.39, 126.03, 125.79, 123.77, 123.50, 123.33, 114.16, 75.62, 67.86, 55.58, 55.54, 40.00. LCMS R_f (min) = 3.65, MS m/z 513.0 $[M+H]^+$.

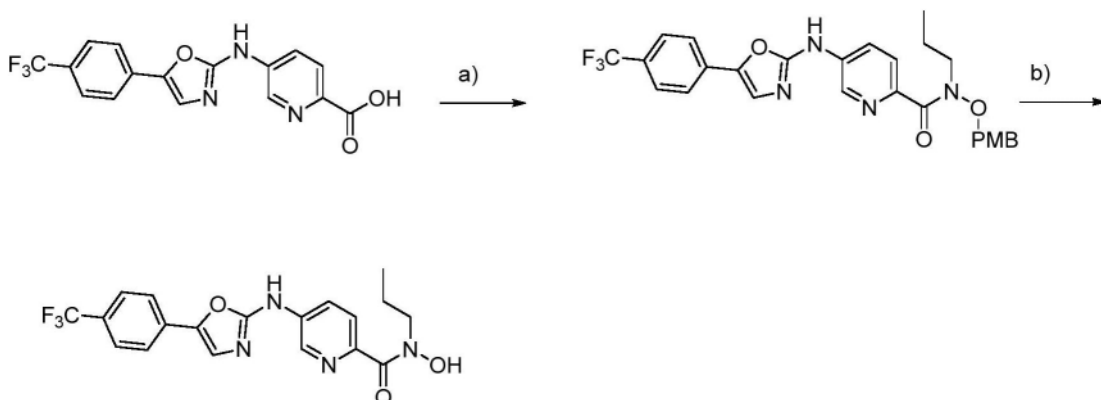
[0573] 将N-乙基-N-((4-甲氧苯甲基)



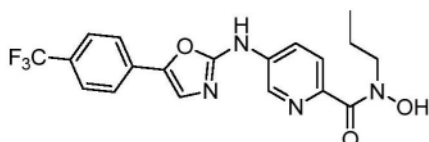
氧)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (0.20g, 0.39mmol) 在 TFA (4.0ml) 和 Et_3SiH (0.4ml) 中溶解

并将混合物在室温搅拌5h。然后减压除去挥发性物质并使用0.1% TFA在 H_2O 中的溶液和0.1% TFA在ACN中的溶液作为洗脱液对残余物直接进行制备型HPLC以作为亮黄色固体获得标题的化合物 (0.14g, 92%)。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.24 (dd, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J=13.6, 6.7$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)。 ^{13}C NMR (100MHz, $DMSO-d_6$) δ 156.84, 143.66, 137.19, 131.94, 128.82, 128.72, 127.71, 127.39, 126.02, 125.77, 124.01, 123.51, 69.00, 40.89. LCMS R_f (min) = 3.68, MS m/z 393.9 $[M+H]^+$. $C_{18}H_{16}F_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 393.1169, 实验值: 393.1172。

[0574] 33. N-羟基-N-丙基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (方案31)



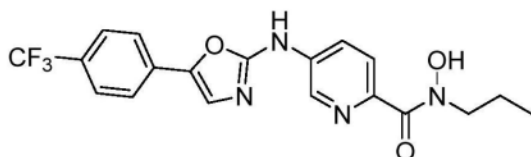
[0575]



[0576] 方案31: a) EDCI.HCl、HOBT、DMF, 室温, 16h; b) TFA、 Et_3SiH , 室温, 6h。

[0577] 将5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (中间体B) (0.132g, 0.38mmol)、HOBT (0.053g, 0.45mmol) 和 EDCI.HCl (0.080g, 0.42mmol) 加入至无水RBF中并在连续 N_2 气流下与无水DMF (6.5ml) 搅拌3h。然后, 将N-丙基-N-((4-甲氧苯甲基)羟胺 (0.089g, 0.45mmol) 添加至反应混合物并继续搅拌16h。在该时间段后, 用 $NaHCO_3$ 水溶液 (10mL) 使反应淬灭并用 $EtOAc$ 稀释 (10mL)。用 $EtOAc$ 萃取 (3×10 mL) 有机层并用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机物。过滤混合物, 减压浓缩并在下一步中使用粗材料 (0.112g) 而未进一步纯化。LCMS R_f (min) = 3.69, MS m/z 527.0 $[M+H]^+$ 。

[0578] 将TFA (2.5ml) 和 Et_3SiH (0.3ml)

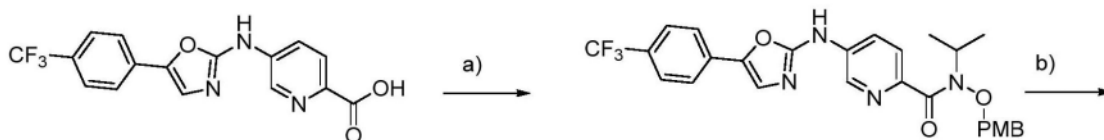


与粗 N-((4-甲氧苯甲基)氧)-N-丙基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (0.112g) 合并, 并

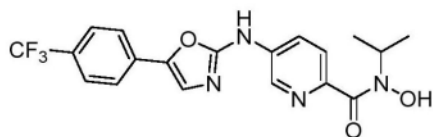
将所得混合物在室温下搅拌6h。减压除去挥发性物质并使用0.1% TFA在 H_2O 中的溶液和

0.1% TFA在ACN中的溶液作为洗脱液对残余物直接进行制备型HPLC以作为亮黄色固体获得标题的化合物(0.082g, 两步54%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.78 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.23 (dd, $J=8.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.66 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.73-1.54 (m, 2H), 0.86 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H)。 ^{13}C NMR (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.88, 143.63, 137.28, 137.10, 132.15, 131.95, 127.70, 127.38, 126.03, 125.79, 123.50, 66.82, 11.44. LCMS R_f (min) = 3.39, MS m/z 407.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 407.1326, 实验值: 407.1336。

[0579] 34. N-羟基-N-异丙基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(方案32)



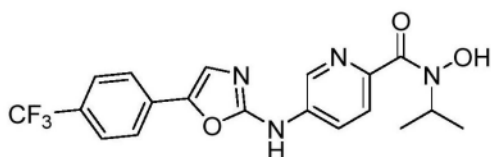
[0580]



[0581] 方案32: a) EDCI.HCl、HOBT、DMF, 室温, 16h; b) TFA、 Et_3SiH , 室温, 6h。

[0582] 根据方案31(步骤a), 将5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸(0.086g)转化为N-异丙基-N-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺。在下一步中使用粗产物而未进一步纯化。LCMS R_f (min) = 3.51, MS m/z = 527.0 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

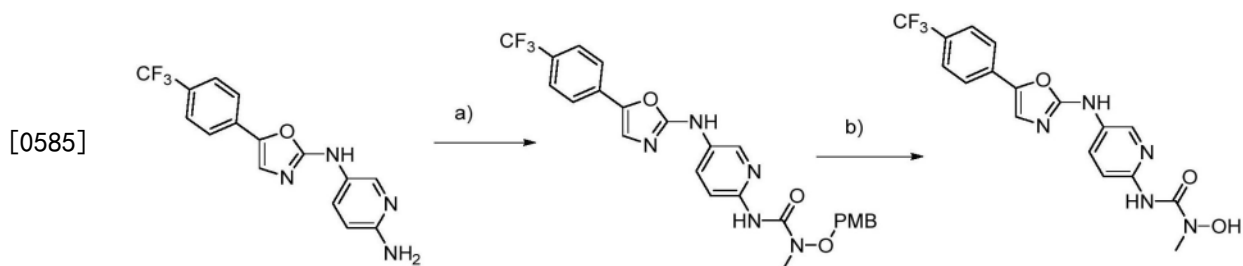
[0583] 将TFA(2.0mL)和 Et_3SiH (0.2mL)



与粗 N-异丙基-N-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺一起加入至 RBF, 并将

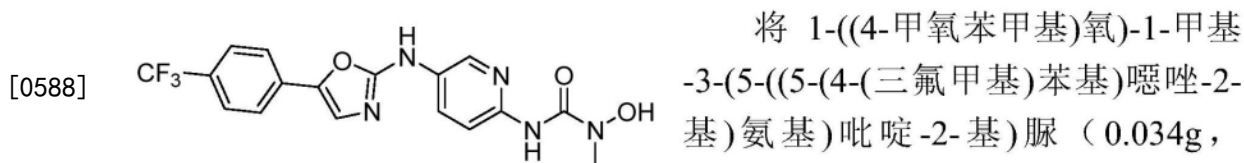
所得混合物在室温下搅拌6h。减压除去挥发性物质并使用0.1% TFA在 H_2O 中的溶液和0.1% TFA在ACN中的溶液作为洗脱液对残余物直接进行制备型HPLC以作为亮黄色固体获得N-羟基-N-异丙基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(0.064g, 两步37%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.23 (dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 4H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.58 (s, 1H), 1.17 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。 ^{13}C NMR (100MHz, DMSO) δ 156.70, 143.45, 131.78, 127.52, 127.20, 126.39, 126.35, 125.85, 125.61, 123.32, 123.15, 40.72, 39.52. LCMS R_f (min) = 3.37, MS m/z 407.0 $(\text{M}+\text{H})^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $(\text{M}+\text{H})^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 407.1326, 实验值: 407.1338。

[0584] 35. 1-羟基-1-甲基-3-(5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)脲(方案33)



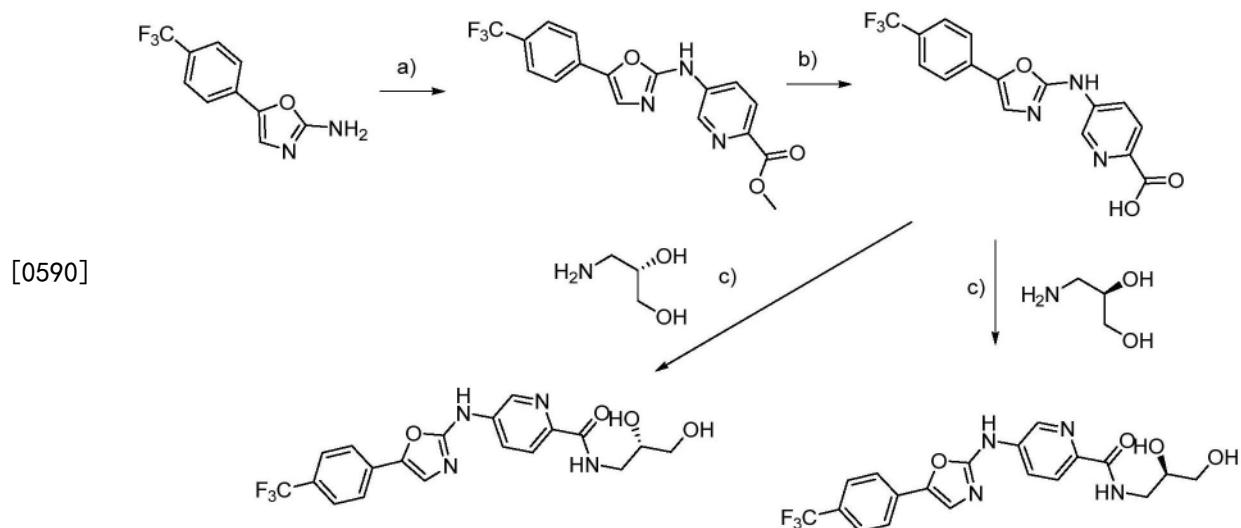
[0586] 方案33:a) i. 三光气、DIPEA、DCM, 室温, 16h; ii. 0-PMB-N-甲基羟胺、DIPEA, 16h; (b) TFA、Et₃SiH, 室温, 5h。

[0587] 将N⁵-(5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)吡啶-2,5-二胺(中间体H)(0.1g, 0.312mmol)在无水DCM(6ml)中悬浮,并添加三光气(0.037g, 0.124mmol)和DIPEA(0.080g, 0.624mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。添加0-(4-甲氧苯甲基)-N-甲基羟胺和DIPEA(各2当量)并将反应在室温搅拌过夜。用饱和NaHCO₃(水溶液)使反应混合物淬灭并用EtOAc萃取(3×)。合并有机溶液,用MgSO₄干燥并蒸干。用纯EtOAc在硅胶上层析残余物以提供1-((4-甲氧苯甲基)氧)-1-甲基-3-(5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)脲(34mg, 21.2%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.65(s, 1H), 8.12(d, J=8.9Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.49(s, 4H), 7.33-7.29(m, 2H), 7.23(d, J=8.7Hz, 1H), 6.75(d, J=8.2Hz, 2H), 4.83(s, 2H), 3.65(s, 3H), 2.97(s, 3H)。¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ159.42, 156.39, 145.71, 143.18, 137.07, 136.92, 131.48, 130.80, 128.65, 128.25, 127.23, 126.91, 125.55, 125.31, 123.30, 123.03, 122.85, 113.69, 75.15, 55.06, 39.52, 33.23。LCMS R_f(min)=4.09, MS m/z 514.1[M+H]⁺。C₂₅H₂₃F₃N₅O₄⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:514.1697, 实验值:514.1683。



0.066mmol)溶于TFA(1.0ml)和Et₃SiH(0.1ml)中并将混合物在室温搅拌5h。然后减压除去挥发性物质并使用0.1% TFA在H₂O中的溶液和0.1% TFA在ACN中的溶液作为洗脱液对残余物直接进行制备型HPLC以作为亮黄色固体获得标题产物(24.14mg, 93%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.70(s, 1H), 10.13(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.57((d, J=1.4Hz, 1H), 8.07(dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H), 7.85(d, J=9.2Hz, 1H), 7.72(s, 4H), 7.66(s, 1H), 3.07(s, 3H)。¹³C NMR(100MHz, DMSO-d₆) δ156.80, 156.51, 145.47, 142.89, 131.65, 131.58, 127.06, 126.74, 126.06, 126.02, 125.57, 125.35, 122.87, 113.50, 66.35, 39.52, 37.38。LCMS R_f(min)=3.62, MS m/z 393.9[M+H]⁺。C₁₇H₁₅F₃N₅O₃⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:394.1122, 实验值:394.1141。

[0589] 36. (R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(方案34)

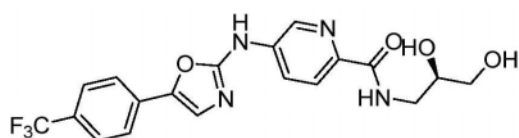


[0591] 方案34:a) 甲基5-溴代吡啶甲酸酯、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 K_3PO_4 、1,4-二噁烷, 140℃, 15h; b) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、1,4-二噁烷:EtOH: H_2O (1:1:1), 回流, 3h; c) DMF、EDCI、HOBT, 室温, 15h。

[0592] 将可再密封的Schlenk管装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.02当量)、Xantphos (0.06当量)、5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(中间体D) (1.2当量)、 K_3PO_4 (细粉, 1.4当量)、甲基5-溴代吡啶甲酸酯 (0.250g, 1.152mmol) 和1,4-二噁烷 (4mL)。在将混合物脱气并小心进行3次抽真空并再充入 N_2 的循环后, 将反应混合物在140℃, 在 N_2 气氛下加热15h。将反应混合物冷却, 用EtOAc (30mL) 稀释并用 H_2O (20mL) 清洗。然后用EtOAc反萃 (2×15mL) 水层。真空浓缩合并的有机物以获得粗产物。将其在 SiO_2 柱 (EtOAc:甲苯=1:1) 上纯化以作为白色固体提供甲基5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯 (0.21g, 49.8%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.90 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (dd, $J=8.7$, 2.6Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.78 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 164.2, 155.5, 149.5, 144.3, 138.0, 135.7, 135.68, 134.91, 131.2, 125.7, 125.6, 125.5。LCMS R_f (min) = 3.907, MS m/z 363.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0593] 将 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3当量) 在 H_2O (2mL) 中的溶液加入至甲基5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯 (0.180g, 0.495mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 和EtOH (2mL) 中的溶液中并将反应混合物回流3h。真空除去挥发性溶剂并向所得悬浮液中添加盐水 (2mL), 随后在0℃滴加6M HCl (2mL)。过滤所得沉淀并用 H_2O (2×2mL) 清洗, 从而作为黄色固体提供5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (0.240g, 99.8%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 8.90 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (dd, $J=8.6$, 2.6Hz, 1H), 8.07 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.81 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H)。LCMS R_f (min) = 3.578, MS m/z 349.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0594] 将5-((5-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-

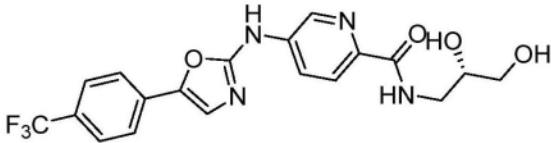


噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (0.15g) 在 DMF (3.0ml) 中悬浮, 并添加 EDCI (1.3 当量) 和 HOBT (1.4 当量)。将

所得混合物在室温下搅拌1h。然后, 将(R)-3-异丙胺-1,2-二醇 (2.0当量) 添加至反应混合

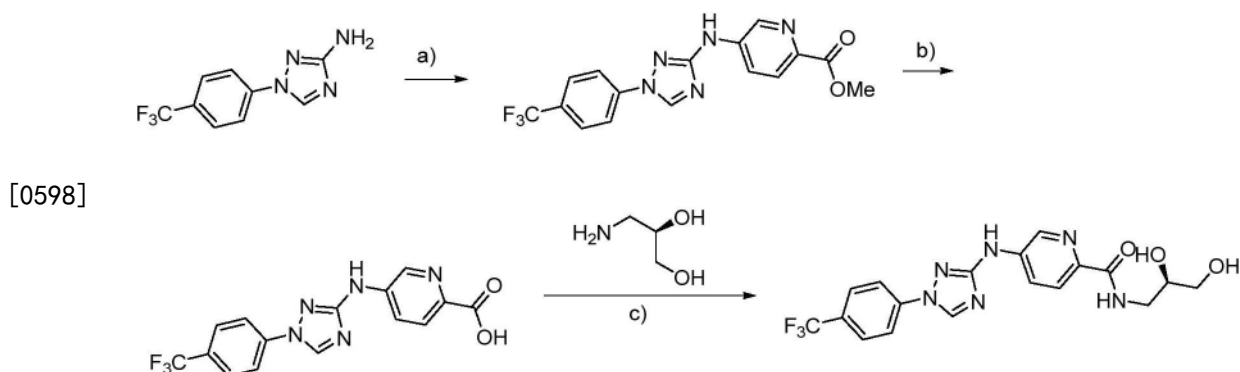
物并继续搅拌过夜。减压浓缩该反应混合物以获得胶状固体,将其用DCM (2×2mL) 清洗,然后用MeOH (2×1mL) 清洗以作为米色固体获得标题的化合物 (0.095g, 52% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.1 (brs, 1H), 8.80 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.45 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.31 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.87-7.74 (m, 5H), 4.94 (brs, 1H), 4.65 (brs, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), (2个质子的共振与H₂O重叠, 并且未分配), 3.26-3.17 (m, 1H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ163.7, 156.2, 143.3, 142.7, 138.2, 137.1, 131.4, 127.3, 127.0, 126.0, 125.5, 125.3, 123.5, 123.1, 122.8, 122.6, 70.2, 64.0, 42.4。LCMS R_f (min) = 3.30。C₁₉H₁₈F₃N₄O₄⁺ [M+H]⁺ 的HRMS (ESI) 的理论值: 423.1275, 实验值: 423.1289。

[0595] 37. (S) -N- (2,3-二羟基丙基) -5- ((5- (4- (三氟甲基) 苯基) 噁唑-2-基) 氨基) 吡啶酰胺 (方案34)

[0596]  将 5-((5-[4- (三氟甲基) 苯基]-1,3-噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (0.15g) 在 DMF (3.0ml) 中悬浮, 并添加 EDCI (1.3 当量) 和 HOBt

(1.4当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h。然后,将(S) -3-异丙胺-1,2-二醇(2.0当量)添加至反应混合物并继续搅拌过夜。LCMS指示反应完成。减压浓缩该反应混合物以获得胶状固体。将其用DCM (2×2mL) 清洗,然后用MeOH (2×1mL) 清洗以作为米色固体获得标题的化合物 (0.094g, 52% 产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ11.07 (brs, 1H), 8.80 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.45 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.30 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.94-7.64 (m, 5H), 4.94 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.65 (brs, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), (2个质子的共振与H₂O重叠, 并且未分配), 3.27-3.12 (m, 1H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ163.7, 156.2, 143.3, 142.7, 138.2, 137.1, 131.4, 127.3, 126.9, 126.0, 125.5, 125.3, 123.5, 123.0, 122.8, 122.5, 70.3, 64.0, 42.4。LCMS R_f (min) = 3.306。C₁₉H₁₈F₃N₄O₄⁺ [M+H]⁺ 的理论值: 423.1275, 实验值: 423.1287。

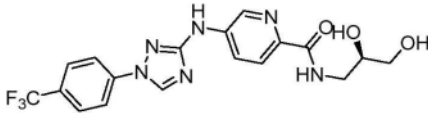
[0597] 38. (R) -N- (2,3-二羟基丙基) -5- ((1- (4- (三氟甲基) 苯基) -1H-1,2,4-三唑-3-基) 氨基) 吡啶酰胺 (方案35)



[0599] 方案35: a) 甲基5-溴代吡啶甲酸酯、Pd₂ (dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷, 100 °C, 16h; b) LiOH·H₂O、1,4-二噁烷:EtOH:H₂O (2:2:1), 100 °C, 3h; c) DMF、EDCI、HOBt, 室温, 15h。

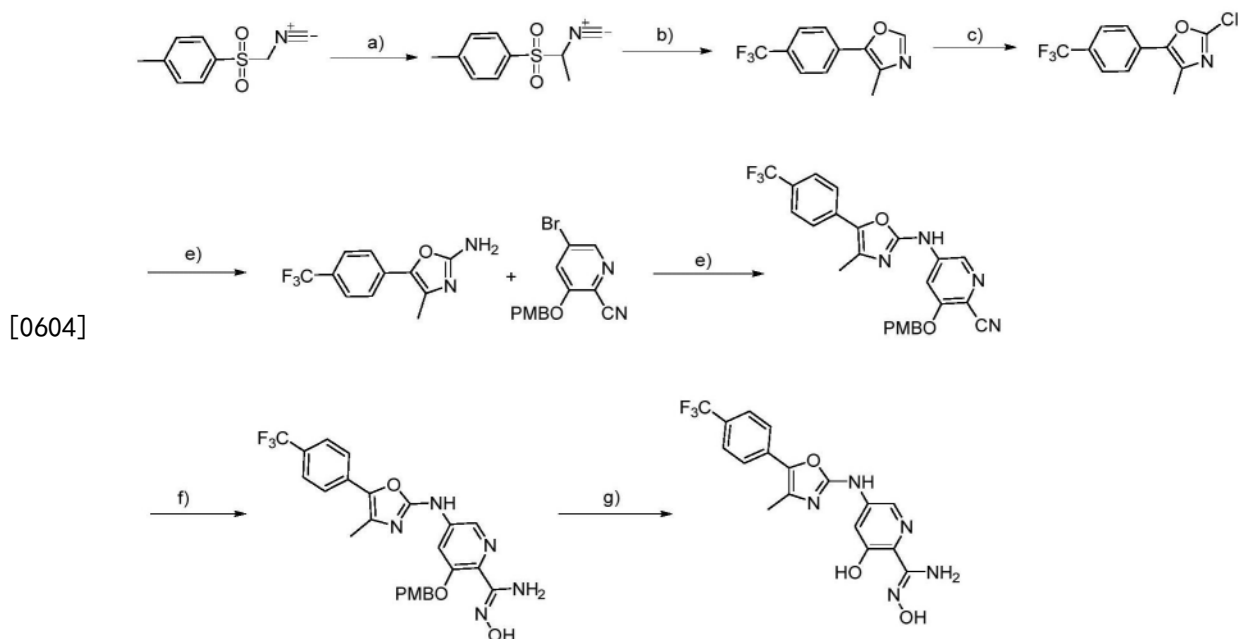
[0600] 将可再密封的Schlenk管装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05当量)、Xantphos (0.1当量)、1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(中间体F) (0.3g)、 Cs_2CO_3 (1.5当量)、甲基5-溴代吡啶甲酸酯(1.2当量)在1,4-二噁烷(20ml)中的溶液。将混合物脱气并小心进行3次抽真空并再充入 N_2 的循环,并且将混合物在 100°C ,在 N_2 气氛下加热过夜。完成后,将混合物冷却,稀释(100mL EtOAc)并用 H_2O ($2 \times 30\text{mL}$)清洗。分离有机层,干燥(MgSO_4),过滤并减压浓缩以获得粗产物。用 Et_2O ($3 \times 2.0\text{mL}$)清洗粗产物以作为米色固体获得甲基5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲酸酯(0.262g, 55.5%产率)。 ^1H NMR (401MHz, δ 10.40 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.88 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.04 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 3H)。

[0601] 将 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.087g)在 H_2O (2.0ml)中的溶液加入至甲基5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲酸酯在1,4-二噁烷(4mL)和EtOH(4mL)中的溶液中。将所得混合物加热至 100°C , 3h。真空除去挥发性物质并用1N HCl使剩余的悬浮液酸化(pH ~ 4)。过滤所得沉淀并用 H_2O ($3 \times 2\text{mL}$)清洗,从而作为黄色固体提供5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲酸(0.180g, 93%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.89 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J=8.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 8.04 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H)。

[0602]  将EDCI(1.3当量)和HOBt(1.4当量)加入至5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲酸(0.08g)在DMF

(5.0ml)中的悬浮液中。在室温下搅拌反应混合物1h。然后,将(R)-3-异丙胺-1,2-二醇(1.5当量)添加至反应混合物并继续搅拌过夜。LCMS指示反应完成。减压浓缩该反应混合物以获得粗材料,将其用DCM($2 \times 2\text{mL}$)清洗,然后用MeOH($2 \times 1\text{mL}$)清洗以作为米色固体获得标题的化合物(0.055g, 56.9%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.27 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.89 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.42 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.22 (dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.00 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.94 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.65 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.42-3.27 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.9, 160.2, 142.3, 141.3, 140.1, 139.5, 136.7, 127.1, 126.7, 125.4, 122.7, 122.5, 118.6, 70.3, 64.0, 42.3。LCMS R_f (min) = 3.135。 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI)的理论值: 423.1387, 实验值: 423.1395。

[0603] 39.N', 3-二羟基-5-((4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒(方案36)



[0605] 方案36: a) 苄基三乙基氯化铵、MeI、NaOH(水溶液)、DCM, 0℃, 3h; b) 4-(三氟甲基)苯甲醛、K₂CO₃、MeOH, 回流, 5h; c) i. LiHMDS、THF, -78℃, 0.5h; ii. C₂Cl₆, -78℃~室温, 16h; d) NH₄OH(水溶液)、THF, 微波, 90℃, 1h; e) Cs₂CO₃、Pd₂(dba)₃、Xantphos、1,4-二噁烷, 100℃, 5h; f) NH₂OH·HCl、Et₃N、EtOH, 回流, 16h; g) TFA、Et₃SiH, 室温, 1h。

[0606] 在0℃, 将苄基三乙基氯化铵(0.12g, 0.51mmol)、碘代甲烷(0.72g, 5.1mmol)和NaOH(30%水溶液, 6ml)加入至TosMIC(0.5g, 2.55mmol)在DCM(6ml)中的溶液中。将所得混合物在0℃搅拌3h, 然后用DCM稀释(10ml), 用水清洗(10mL×2), 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩以提供棕色油, 在硅胶(20% EtOAc/己烷)上对棕色油进行快速层析, 从而作为浅黄色油提供1-[(1-异氰基乙基)磺酰基]-4-甲苯(0.43g, 80%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.79(d, J=8.0Hz, 2H), 7.37(d, J=8.0Hz, 2H), 4.63(q, J=6.8Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 1.64(d, J=6.8Hz, 3H), MS m/z=207.9[M-H]⁻。

[0607] 在室温下, 将4-(三氟甲基)苯甲醛(1.25g, 7.17mmol)和K₂CO₃(1.24g, 8.96mmol)加入至1-[(1-异氰基乙基)磺酰基]-4-甲苯(1.5g, 7.17mmol)在MeOH(35ml)中的溶液中。然后, 在减压浓缩之前, 将所得混合物在氮气下回流5h。将残余物在Et₂O和H₂O之间分层。用Et₂O(20mL×2)萃取水相, 并用MgSO₄干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供浅黄色油, 在硅胶(10% EtOAc/己烷)上对所述浅黄色油进行快速层析, 从而作为白色固体提供4-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噁唑(1.4g, 86%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.87(s, 1H), 7.68-7.74(m, 4H), 2.48(s, 3H), MS m/z=228.0[M+H]⁺。

[0608] 在-78℃, 在氮气氛下, 将LiHMDS(1.0M在THF中, 0.53ml, 0.53mmol)加入至4-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噁唑(0.1g, 0.44mmol)在无水THF(3ml)中的溶液。在另外0.5h之后, 处理C₂Cl₆(0.16g, 0.66mmol)在THF(1mL)中的溶液。将所得反应混合物在-78℃搅拌另外2h, 并使其在14h内加热至室温。用饱和NaHCO₃(3mL)和EtOAc(10mL)分配反应。用EtOAc萃取水相(8mL×2)。用Na₂SO₄干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供棕色油, 在硅胶(5% EtOAc/己烷)上对所述棕色油进行快速层析, 从而作为白色固体提供2-氯-4-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噁唑(0.11g, 92%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.65-7.71(m, 4H), 2.44(s, 3H), MS

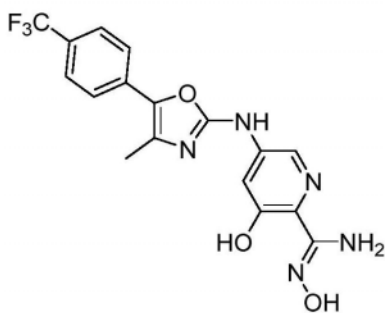
$m/z = 261.9 [M+H]^+$ 。

[0609] 在室温,将氢氧化铵(28-30%水溶液,2ml)加入至2-氯-4-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噁唑(0.11g,0.43mmol)在THF(0.5ml)中的溶液中。在90℃,在微波条件下辐照所得反应混合物1h。过滤固体并用DCM(2mL×2)清洗,从而作为白色固体提供4-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噁唑-2-胺(0.1g,95%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.61(d,J=8.0Hz,2H),7.54(d,J=8.0Hz,2H),2.33(s,3H)。MS m/z 243.0[M+H]⁺。

[0610] 将烘干的RBF装入Pd₂(dba)₃(0.028g,0.05当量)、Xantphos(0.036g,0.1当量)、5-溴-3-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶甲腈(0.217g,0.681mmol,1.1当量)、Cs₂CO₃(0.303g,1.5当量)、4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(0.15g,0.619mmol)和1,4-二噁烷(7ml)。对反应烧瓶短暂施加真空,然后再充入N₂,并将该程序重复5次。然后,将混合物加热至100℃并搅拌5h。LCMS指示起始材料已完全消耗。然后,将反应混合物倒入水中并用EtOAc萃取(5×)。用MgSO₄干燥合并的有机溶剂并蒸干。使用DCM和EtOAc的混合物在硅胶上纯化残余物以提供3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.15g,50.4%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.34(s,1H),8.33(d,J=2.0Hz,1H),8.27(d,J=1.9Hz,1H),7.82(d,J=8.4Hz,2H),7.73(d,J=8.3Hz,2H),7.48(d,J=8.7Hz,2H),6.98(d,J=8.7Hz,2H),5.26(s,2H),3.76(s,3H),2.45(s,3H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ159.88,158.95,154.46,140.72,138.31,134.92,133.08,132.59,130.35,127.60,127.25,126.94,126.45,126.03,124.75,123.33,116.53,114.48,113.88,107.52,55.59,14.10。LCMS R_f(min)=4.20,MS m/z =480.9[M+H]⁺。

[0611] 将3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.15g,0.312mmol)在EtOH(20ml)中悬浮,然后添加NH₂OH·HCl(0.109g,1.561mmol)并真空除去约一半的EtOH。添加Et₃N(0.213ml,1.561mmol)并将所得反应混合物回流搅拌过夜。LCMS指示反应完成。除去挥发性溶剂,并将所得固体在水中悬浮,通过过滤收集,然后用水彻底清洗。用Et₂O清洗固体,然后在高真空下干燥以提供N'-羟基-3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.081g,50.5%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ10.77(s,1H),9.62(s,1H),8.34(d,J=2.0Hz,1H),8.01(d,J=2.0Hz,1H),7.81(d,J=8.4Hz,2H),7.71(d,J=8.3Hz,2H),7.46(d,J=8.7Hz,2H),6.94(d,J=8.7Hz,2H),5.59(s,2H),5.13(s,2H),3.75(d,J=5.6Hz,3H),2.08(s,3H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ159.39,155.36,153.54,150.27,137.64,137.18,135.11,134.15,132.89,129.69,129.57,128.87,126.88,126.57,126.47,126.09,124.46,123.39,114.26,109.64,55.54,14.18。LCMS R_f(min)=3.236。C₂₅H₂₃F₃N₅O₄⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:514.1697,实验值:514.1687。

[0612]

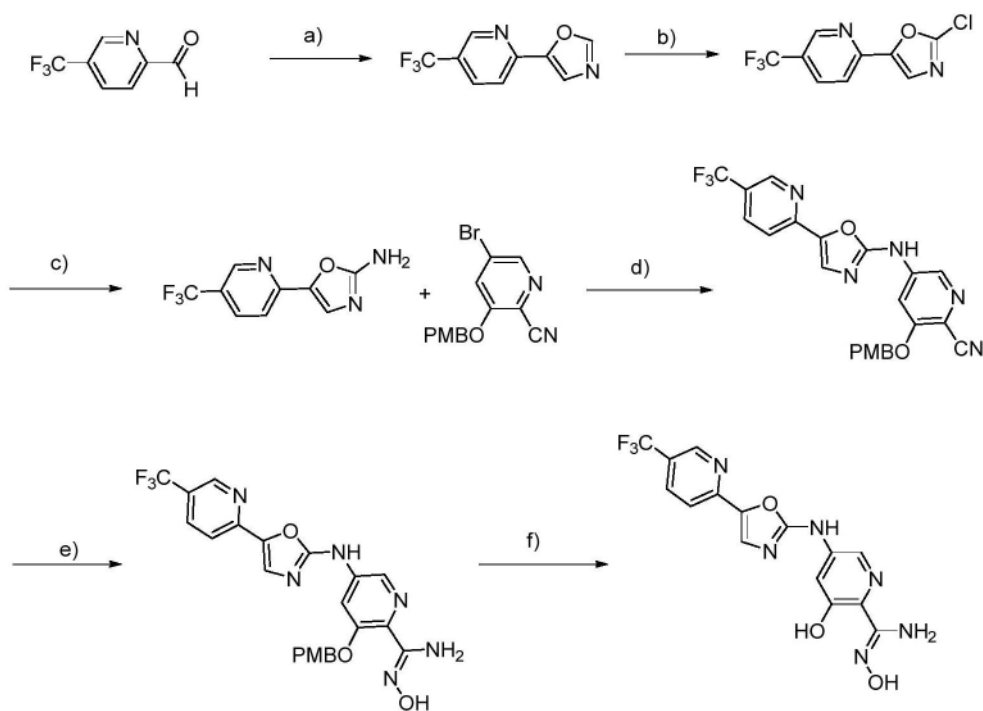


在室温, 将 N'-羟基-3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (71.9mg, 0.140mmol) 在 TFA (1.4ml) 和 Et₃SiH (0.07ml) 的混合物中搅拌 1h。将反应混合物蒸干。在制备型 HPLC 上纯化残余物以作为浅黄色固体提供标题的化合物 (40.9mg, 74.26%)。¹H NMR (401 MHz,

DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.79-10.21 (brs, 1H), 8.29 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.70-7.76 (brs, 1H), 2.41 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 154.8 (C), 154.6 (C), 137.5 (C), 134.6 (C), 132.3 (C), 129.9 (CH), 126.6 (C), 126.3 (C), 126.0 (CH), 125.6 (C), 124.2 (CH), 122.9 (C), 110.1 (CH), 13.7 (C), 13.6 (CH₃). LCMS: R_f (min) = 3.688, MS m/z = 393.9 [M+H]⁺. C₁₇H₁₅F₃N₅O₃⁺ [M+H]⁺ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 394.1122, 实验值: 394.1140。

[0613] 40.N', 3-二羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒盐酸盐 (方案37)

[0614]



[0615] 方案37: a) K₂CO₃、MeOH, 回流, 5h; b) i. LiHMDS、THF, -78°C, 0.5h; ii. C₂Cl₆, -78°C ~ 室温, 过夜; c) NH₄OH (水溶液)、THF, 微波 90°C, 1h; d) Cs₂CO₃、Pd₂(dba)₃、Xantphos、1,4-二噁烷, 110°C, 过夜; e) NH₂OH·HCl、Et₃N、EtOH, 回流, 过夜; f) TFA、Et₃SiH, 室温, 1h。

[0616] 在 0°C, 在 5 分钟内将 i-PrMgCl (2M, 在 THF 中, 10.0ml, 20.0mmol) 加入至 2-溴-5-(三氟甲基)吡啶 (4.0g, 17.7mmol) 在 DCM (550ml) 中的溶液中。在 0-6°C 搅拌 40 分钟后, 将混合物冷却至 -20°C 并且一次性加入 DMF (2.8ml, 35.4mmol)。将混合物在 2h 内加热至室温, 然后通过添加饱和 NaHCO₃ 水溶液 (15ml) 淬灭。在搅拌 10 分钟后, 通过硅藻土垫过滤悬浮液。分离滤液层。用 20mL DCM 进一步清洗硅藻土垫, 然后将有机液体用于再次萃取水层。用 MgSO₄ 干燥

合并的有机相,过滤并减压浓缩。在下一步使用所得粗产物($\sim 3.6\text{g}$)而不进一步表征。

[0617] 在室温,将5-(三氟甲基)吡啶甲醛($0.65\text{g}, 3.71\text{mmol}$)和 K_2CO_3 ($0.62\text{g}, 4.45\text{mmol}$)加入至1-((异氰基甲基)磺酰基)-4-甲苯($0.80\text{g}, 4.08\text{mmol}$)在 MeOH (10mL)中的溶液。在减压浓缩之前,将所得混合物在氮气下回流5h。将残余物在 Et_2O 和 H_2O 之间分层。用 Et_2O ($20\text{mL} \times 2$)萃取水相,并用 MgSO_4 干燥合并的有机相,过滤并浓缩以提供浅黄色油,在硅胶上对所述浅黄色油进行快速层析(3%至20%, EtOAc /己烷)。收集适当部分以作为白色固体提供5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑。 $(0.65\text{g}, 82\% \text{ yield})$ 。 ^1H NMR($400\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) $\delta 8.87(\text{m}, 1\text{H}), 8.02(\text{s}, 1\text{H}), 8.00(\text{m}, 1\text{H}), 7.82(\text{s}, 1\text{H}), 7.77(\text{d}, J=8.3\text{Hz}, 1\text{H})$ 。MS $m/z=215.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0618] 中间体J—2-氯-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑

[0619] 在 -78°C ,在氮气氛下,将 LiHMDS (1.0M ,在 THF 中, $5.88\text{mL}, 5.88\text{mmol}$)加入至5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑($1.05\text{g}, 4.90\text{mmol}$)在无水 THF (10mL)中的溶液中。在另外0.5h之后,处理 C_2Cl_6 ($1.74\text{g}, 7.35\text{mmol}$)在 THF (5mL)中的溶液。将所得反应混合物在 -78°C 搅拌另外2h,并使其在14h内加热至室温。用饱和 NaHCO_3 (10mL)使反应淬灭。用 EtOAc 萃取水相($30\text{mL} \times 2$)。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相,过滤并浓缩以提供棕色油,在硅胶上对所述棕色油进行快速层析(2%~10%, EtOAc /己烷)。收集适当部分以作为白色固体提供2-氯-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑(中间体J)($1.04\text{g}, 85\% \text{ 产率}$)。 ^1H NMR($400\text{MHz}, \text{CDCl}_3$) $\delta 8.86(\text{m}, 1\text{H}), 8.00(\text{m}, 1\text{H}), 7.75(\text{s}, 1\text{H}), 7.71(\text{d}, J=8.0\text{Hz}, 1\text{H})$ 。MS $m/z=248.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0620] 中间体K—5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-胺

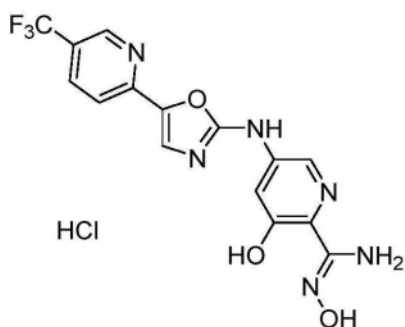
[0621] 在室温,将氢氧化铵(28~30%水溶液, 10mL)加入至2-氯-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑($0.60\text{g}, 2.41\text{mmol}$)在 THF (1.5mL)中的溶液。在 90°C ,在微波下辐照所得反应混合物1h。过滤固体并用 DCM ($5\text{mL} \times 2$)清洗,从而作为白色固体提供5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-胺($0.52\text{g}, 95\% \text{ 产率}$)。 ^1H NMR($400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6$) $\delta 8.81(\text{t}, J=1.5\text{Hz}, 1\text{H}), 8.13(\text{dd}, J=8.4, 1.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.60(\text{s}, 1\text{H}), 7.57(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.33(\text{s}, 2\text{H})$ 。MS $m/z=230.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0622] 将烘干的RBF装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ($0.030\text{g}, 0.05$ 当量)、 Xantphos ($0.038\text{g}, 0.1$ 当量)、5-溴-3-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶甲腈($0.209\text{g}, 0.681\text{mmol}, 1.0$ 当量)、 Cs_2CO_3 ($0.320\text{g}, 1.5$ 当量)、5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-胺($0.15\text{g}, 0.654\text{mmol}$)和1,4-二噁烷(7mL)。对反应烧瓶短暂施加真空,然后再充入 N_2 ,并将该程序重复5次。然后,将混合物加热至 110°C 并搅拌18h。LCMS指示起始材料已完全消耗。将反应混合物倒入水中并用 EtOAc 萃取($5 \times$)。用 MgSO_4 干燥合并的有机溶剂并蒸干。使用 DCM 和 EtOAc 的混合物在硅胶上纯化残余物以提供3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈($0.215\text{g}, 70.3\% \text{ 产率}$)。 ^1H NMR($401\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6$) $\delta 11.65(\text{s}, 1\text{H}), 8.95(\text{s}, 1\text{H}), 8.36(\text{d}, J=1.9\text{Hz}, 1\text{H}), 8.28(\text{m}, 2\text{H}), 7.98(\text{s}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.52-7.43(\text{d}, J=8.7\text{Hz}, 2\text{H}), 6.99(\text{d}, J=8.7\text{Hz}, 2\text{H}), 5.22(\text{s}, 2\text{H}), 3.79(\text{s}, 3\text{H})$ 。 ^{13}C NMR($101\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6$) $\delta 159.91, 158.99, 156.98, 150.22, 144.34, 140.59, 135.26, 133.21, 130.48, 129.28, 127.54, 118.43, 116.45, 114.48, 114.27, 107.77, 70.71, 55.61$ 。LCMS $R_f(\text{min})=3.626$, MS $m/z=467.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0623] 将3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈($0.20\text{g}, 0.427\text{mmol}$) EtOH (30mL)中悬浮,然后添加 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ($0.238\text{g}, 3.423\text{mmol}$)并

真空除去约一半的EtOH。添加Et₃N (0.467mL, 3.423mol) 并将所得反应混合物回流搅拌过夜。LCMS指示反应完成。除去挥发性溶剂, 并将所得固体在水中悬浮, 通过过滤收集, 并用水彻底清洗。用Et₂O清洗固体, 并在高真空下干燥以提供N'-羟基-3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (0.183g, 85.75%产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.7Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.94 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)。 ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 159.41, 157.87, 153.61, 150.43, 150.23, 147.04, 143.79, 136.96, 135.21, 134.62, 129.87, 129.72, 129.57, 128.79, 125.62, 123.17, 122.85, 118.08, 114.25, 109.80, 70.07, 55.54。LCMS R_f (min) = 3.082, MS m/z = 500.9 [M+H]⁺。

[0624]

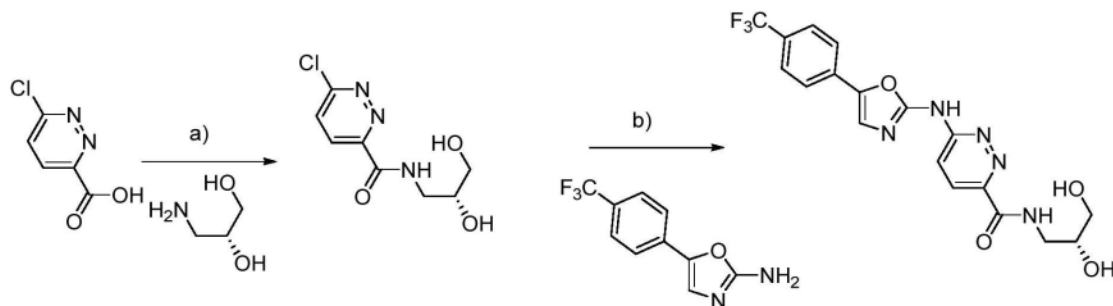


在室温, 将 N'-羟基-3-((4-甲氧苯甲基)氧)-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-吡啶甲脒 (170mg, 0.339mmol) 在 TFA (3ml) 和 Et₃SiH (0.15ml) 的混合物中搅拌

4h。将反应混合物蒸干。在制备型HPLC上纯化残余物, 然后从4N HCl二噁烷溶液中冻干以提供N', 3-二羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒氯化氢 (104mg, 66.43%产率, 对于HCl盐和0.5摩尔当量二噁烷的存在进行修正)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 12.30-12.03 (br, 1H), 11.54 (s, 1H), 10.90 (brs, 1H), 8.94 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.50 (br, 1H), 8.37 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.4Hz, 1H)。 ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 157.32, 155.51, 150.30, 147.06, 144.20, 140.12, 135.26, 131.19, 129.37, 125.58, 123.39, 118.32, 110.89。LCMS R_f (min) = 3.682, MS m/z = 380.9 [M+H]⁺。C₁₅H₁₂F₃N₆O₃⁺ [M+H]⁺的HRMS (ESI) 的理论值: 381.0917, 实验值: 381.0928。

[0625] 41. (R) -N-(2,3-二羟基丙基)-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-哒嗪-3-甲酰胺 (方案38)

[0626]

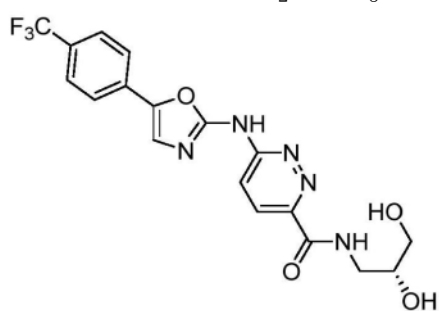


[0627] 方案38: a) 乙二酰氯、DCM, 然后Et₃N、胺、EtOH、i-PrOH; b) Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷, 110°C, 18h。

[0628] 将6-氯代哒嗪-3-甲酸 (0.57g, 3.595mmol) 与催化的量的DMF一起溶于DCM (18mL)。

滴加乙二酰氯(0.617ml, 4.19mmol, 2当量), 并将所得溶液在室温下搅拌。真空除去挥发性溶剂, 并在高真空下干燥残余物。将(R)-3-异丙胺-1,2-二醇(0.982g, 10.78mmol, 3当量)和Et₃N(1.45ml, 10.78mmol, 3当量)溶于ⁱPrOH(5ml)和EtOH(5ml)的混合物。将胺溶液缓慢加入至粗酸性氯化物的固体残余物中, 并在室温下搅拌所得反应混合物。真空除去所有挥发性溶剂, 并从水冻干残余物。将粗产物溶于MeOH, 并用IR120离子交换树脂处理以除去过量的胺和Et₃N。用MeOH彻底清洗树脂, 并将合并的MeOH清洗溶液蒸干。使用DCM和MeOH混合物作为洗脱液在硅胶上纯化固体残余物以提供(R)-6-氯-N-(2,3-二羟基丙基)哒嗪-3-甲酰胺(0.477g, 57.27%)。¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) δ8.98(s, 1H), 8.24(d, J=8.7Hz, 1H), 8.10(d, J=8.7Hz, 1H), 4.92(br, 1H), 4.65(br, 1H), 3.68(br, 1H), 3.55-3.46(m, 1H), 3.29(m, 3H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆) δ162.12, 158.66, 152.91, 130.75, 129.27, 70.38, 64.43, 43.28。LCMS R_f(min)=1.393, MS m/z=231.9[M+H]⁺。

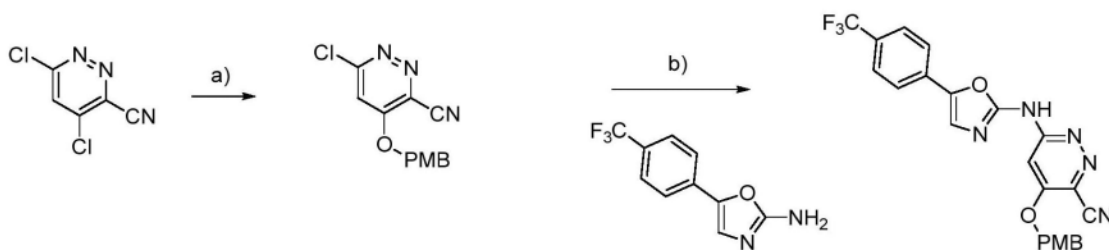
[0629] 将烘干的RBF装入Pd₂(dba)₃(0.020g,



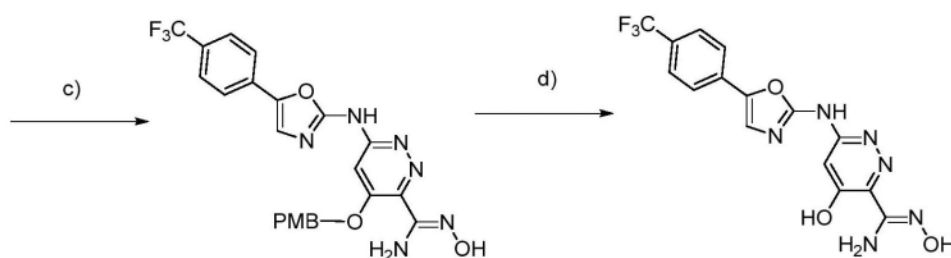
0.05 当量)、Xantphos(0.025g, 0.1 当量)、(R)-6-氯-N-(2,3-二羟基丙基)哒嗪-3-甲酰胺(0.101g, 0.438mmol, 1.0 当量)、Cs₂CO₃(0.214g, 1.5 当量)、5-(4-(三氟甲基)-苯基)噁唑-2-胺(0.1g, 0.438mmol)和1,4-二噁烷(8ml)。对反应烧瓶短暂施加真空,

然后再充入N₂, 并将该程序重复5次。然后, 将混合物加热至110℃并搅拌18h。LCMS指示起始材料已完全消耗。真空除去挥发性溶剂, 并将残余物与水一起研磨。通过过滤收集固体沉淀, 用5%黄原酸钾(2×)水溶液、10%柠檬酸水溶液、水清洗。在制备型HPLC上纯化残余固体以提供(R)-N-(2,3-二羟基丙基)-6-((5-(4-(三氟甲基)-苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲酰胺(0.072g, 38.8%产率)。¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) δ12.13(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.20(d, J=9.2Hz, 1H), 7.82(s, 4H), 7.815(s, 1H), 4.94(d, J=5.0Hz, 1H), 4.65(t, J=5.6Hz, 1H), 3.66(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.38(m, 2H), 3.27(m, 1H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆) δ162.90, 144.38, 131.79, 128.16, 128.01, 127.69, 126.58, 126.54, 126.00, 123.76, 123.30, 70.56, 64.44, 43.02。LCMS R_f(min)=4.032。C₁₈H₁₇F₃N₅O₄⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:424.1227, 实验值:424.1225。

[0630] 42.N', 4-二羟基-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲脒(方案39)



[0631]



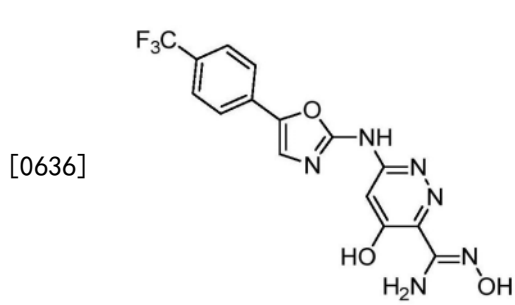
[0632] 方案39: a) PMB-OH、NaH (60%在矿物油中的分散液)、THF; b) Cs_2CO_3 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、1,4-二噁烷, 110°C , 18h; c) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、EtOH, 回流18h; d) TFA、 Et_3SiH , 室温。

[0633] 将对甲氧基苯甲醇 (0.121g, 0.879mmol, 1.0当量) 溶于无水THF (5ml), 并且在 N_2 下添加NaH (60%, 0.021g, 0.879mmol, 1.0当量)。在搅拌10分钟后, 将溶液转移到含有4,6-二氯哒嗪-3-甲腈 (0.153g, 0.879mmol) 在无水THF (5ml) 中的溶液的烧瓶中。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。LCMS指示所有起始材料已消耗。将反应混合物倒入饱和 NaHCO_3 水溶液并用DCM萃取 (5 $\times$) 产物。用 MgSO_4 干燥合并的有机溶液并蒸干。使用石油精和EtOAc混合物作为洗脱液在硅胶上纯化残余物以提供6-氯-4-((4-甲氧苯甲基)氧)哒嗪-3-甲腈 (0.127g, 52.38%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.95 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 160.55, 159.42, 158.49, 132.41, 129.59, 124.34, 114.64, 112.29, 110.58, 72.15, 55.41。LCMS $R_f(\text{min})=3.298$, MS $m/z=297.9[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0634] 将烘干的RBF装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.021g, 0.05当量)、Xantphos (0.026g, 0.1当量)、5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (0.119g, 0.544mmol, 1.2当量)、 Cs_2CO_3 (0.221g, 1.5当量)、6-氯-4-((4-甲氧苯甲基)氧)哒嗪-3-甲腈 (0.125g, 0.453mmol) 和1,4-二噁烷 (8ml)。对反应烧瓶短暂施加真空, 然后再充入 N_2 , 并将该程序重复5次。然后, 将混合物加热至 110°C 并搅拌18h。LCMS指示起始材料已完全消耗。然后, 将反应混合物倒入水中并用EtOAc萃取 (5 $\times$)。用 MgSO_4 干燥合并的有机溶剂并蒸干。使用DCM、EtOAc和MeOH的混合物在硅胶上纯化残余物以提供4-((4-甲氧苯甲基)氧)-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-哒嗪-3-甲腈 (0.046g, 21.7%产率)。纯度为 $\sim 80\%$, 并且在下一步中使用产物而未进一步纯化。LCMS $R_f(\text{min})=4.47$, MS $m/z=467.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

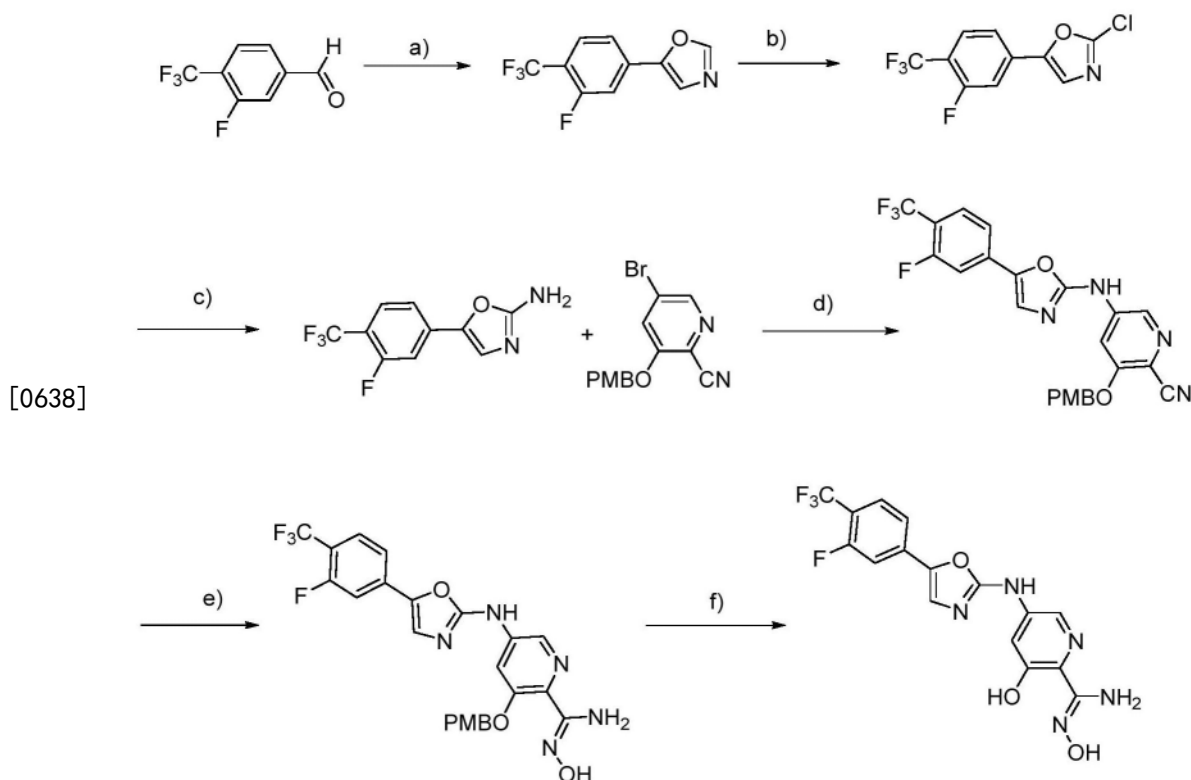
[0635] 将4-((4-甲氧苯甲基)氧)-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲腈 (0.046g, 0.098mmol) 在EtOH (10ml) 中悬浮, 然后添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.055g, 0.787mmol) 并真空除去约一半的EtOH。添加 Et_3N (0.107mL, 0.787mmol) 并将所得反应混合物回流搅拌过夜。LCMS指示反应完成。除去挥发性溶剂, 并将所得固体在水中悬浮, 通过过滤收集, 然后用水彻底清洗。用 Et_2O 清洗固体, 然后在高真空下干燥以提供N'-羟基-4-((4-甲氧苯甲基)

氧)-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲脒(0.037g,75.12%产率)。在下一步中使用所述产物而未进一步纯化,LCMS Rf(min)=3.717,MS m/z=500.9[M+H]⁺。



在室温,将 N'-羟基-4-((4-甲氧苯甲基)氧)-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲脒(37mg,0.069mmol)在 TFA(2ml)和 Et₃SiH(0.1ml)的混合物中搅拌 4h。将反应混合物蒸干。在制备型 HPLC 上纯化残余物以提供 N',4-二羟基-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲脒(5.3mg,19.96%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ10.79(s,1H),7.87(s,1H),7.81(m,4H),7.59(br,3H)。LCMS Rf(min)=3.615,MS m/z=380.9[M+H]⁺。C₁₅H₁₂F₃N₆O₃⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:381.0917,实验值:381.0912。

[0637] 43. 5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N',3-二羟基吡啶甲脒(方案40)



[0639] 方案40:a) TosMIC、K₂CO₃、MeOH,回流2.5h;b) i. LiHMDS、THF, -78℃,0.5h; ii. C₂Cl₆,室温过夜;c) NH₄OH(水溶液)、THF,微波1h,90℃;d) Cs₂CO₃、Pd₂(dba)₃、Xantphos、1,4-二噁烷,回流,8h;e) NH₂OH·HCl、Et₃N、EtOH,回流过夜;f) TFA、Et₃SiH,室温,4h。

[0640] 将3-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛(2.5g,13.01mmol)、对甲苯磺酰基甲基异氰酸酯(2.723g,13.01mmol)、K₂CO₃(2.158g,15.61mmol)加入至干燥的RBF并与MeOH(7ml)回流2.5h。在该时间段后,蒸发溶剂并添加NaHCO₃水溶液(20mL)。用DCM萃取悬浮液(3×25mL)。用盐水清洗合并的有机部分,用MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩。在用50% EtOAc在己烷中的溶液洗脱的硅胶上层析残余物以作为白色固体提供5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑

(2.808g, 94%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=10.0$, 5.4Hz, 2H), 7.65 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 160.51, 157.99, 153.09, 148.09, 133.70, 128.21, 125.42, 120.01, 112.33, 112.10。LCMS R_f (min) = 3.461, MS m/z = 232.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0641] 在-78℃, 将LiHMDS (1.00M, 在THF中, 14.75ml, 14.02mmol) 加入至5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑 (2.70g, 11.68mmol) 在THF (90ml) 中的溶液。将混合物在-78℃搅拌1h。在该时间段后, 在-78℃添加 C_2Cl_6 (4.15g, 17.52mmol) 在THF (6mL) 中的溶液, 并使所得混合物在-78℃搅拌2h。然后, 使混合物加热至室温并搅拌另外14h。用 H_2O (15mL) 使反应淬灭, 并用EtOAc (20mL) 稀释。用EtOAc萃取有机层 ($3 \times 20\text{mL}$)。用盐水 (20mL) 清洗合并的有机物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸干。在下一步使用所得白色结晶固体而未进一步纯化 (2.825g, 94%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.65 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 160.53, 158.02, 153.09, 148.12, 133.70, 128.21, 128.15, 125.42, 120.05, 112.10。LCMS R_f (min) = 3.745, MS m/z = 265.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

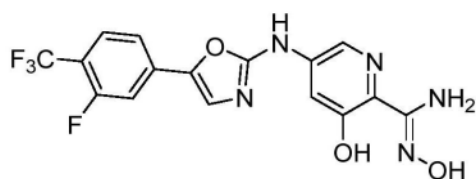
[0642] 将 $\text{NH}_4\text{OH}_{(aq)}$ 溶液 (基于 NH_3 , 28-30%, 35ml) 加入至含有2-氯-5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑 (0.577g, 2.173mmol) 在THF (4mL) 中的溶液的微波小瓶并在90℃对混合物进行微波辐射。过滤所得悬浮液, 用 Et_2O 清洗并真空干燥以作为黄色固体获得5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (0.494g, 92%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7.61 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J=10.5$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 162.21, 158.42, 140.69, 134.82, 134.72, 128.21, 127.14, 117.59, 109.58, 109.35。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 162.66, 161.14, 158.85, 141.14, 135.16, 128.65, 127.58, 121.86, 118.02, 110.02。LCMS R_f (min) = 3.273, MS m/z = 246.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0643] 将5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (0.300g, 1.219mmol)、5-溴-3-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶甲腈 (0.466g, 1.462mmol)、 Cs_2CO_3 (0.596g, 1.828mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.056g, 0.0609mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.0705g, 0.122mmol) 和无水1,4-二噁烷 (16ml) 加入至干燥的RBF。对混合物脱气, 再充入 $\text{N}_{2(g)}$ ($\times 5$) 并在 $\text{N}_{2(g)}$ 下回流8h。用 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 使反应混合物淬灭并用EtOAc (15mL) 稀释。用EtOAc萃取有机层 ($4 \times 15\text{mL}$)。用 MgSO_4 干燥合并的有机部分, 过滤并蒸干。将残余物 (0.426g) 用于下一步而未进一步纯化。LCMS R_f (min) = 3.732, MS m/z = 484.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0644] 将5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-3-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶甲腈 (0.426g) 在EtOH (12ml) 中悬浮并将 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.148g, 2.132mmol) 加入至混合物同时在室温下搅拌。然后, 在真空下将EtOH体积减半 ($\sim 6\text{mL}$), 添加 Et_3N (0.30mL, 2.132mmol) 并使混合物回流搅拌24h。在该时间段后, 蒸干挥发性物质。用 H_2O (15mL) 和 Et_2O (20mL) 清洗残余物以作为亮橙色固体获得5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基-3-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶甲腈 (0.325g, 76%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.61 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.83 (q, $J=5.3$, 3.4Hz, 3H), 7.67 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.97 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 159.79, 157.89, 155.06, 142.14, 141.84, 140.88, 140.59, 138.85, 138.79, 138.68, 133.23, 131.03, 130.47, 130.00, 128.11, 127.65, 125.91, 118.71, 114.38, 114.30, 110.33, 70.35, 55.58。LCMS R_f (min) = 3.350, MS m/z =

517.9[M+H]⁺。

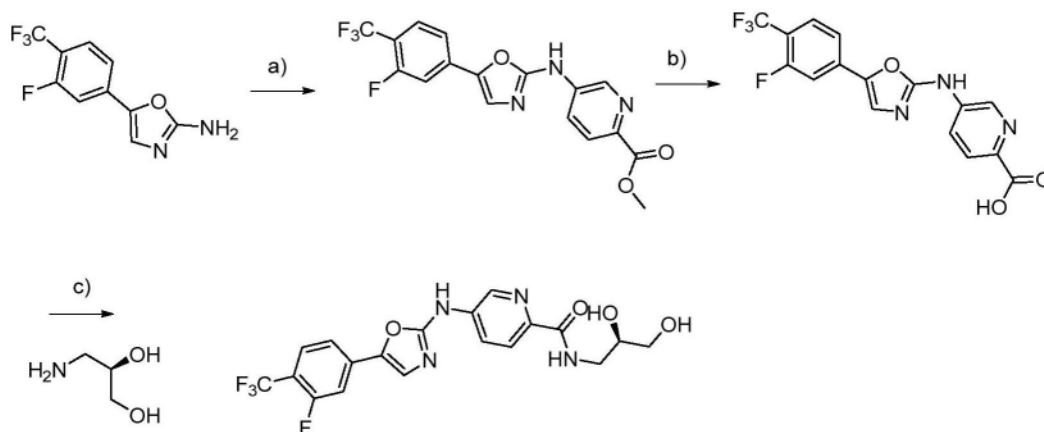
[0645] 将TFA(2.0ml)和Et₃SiH(0.2ml)



与 5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基-3-((4-甲氧苯甲基)氧)吡啶甲脒(0.1124g, 0.217mmol)一起

加入至RBF,并将所得混合物在室温下搅拌4h。减压除去挥发性物质,并对残余物直接进行制备型HPLC以作为橙色固体提供5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N',3-二羟基吡啶甲脒(0.069g,80%,100%纯度)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.15(s,1H),10.5(brs,1H),8.30(d,J=2.1Hz,1H),7.96-7.88(m,3H),7.73(d,J=12.0Hz,1H),7.59(d,J=8.3Hz,1H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ158.25,158.10,156.55,154.67,142.26,134.11,129.86,128.49,128.47,126.98,123.99,118.58,118.55,110.72,110.38。LCMS R_f(min)=3.341,MS m/z=397.9[M+H]⁺。C₁₆H₁₂F₄N₅O₃⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:398.0871,实验值:398.0877。

[0646] 44. (R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(方案41)



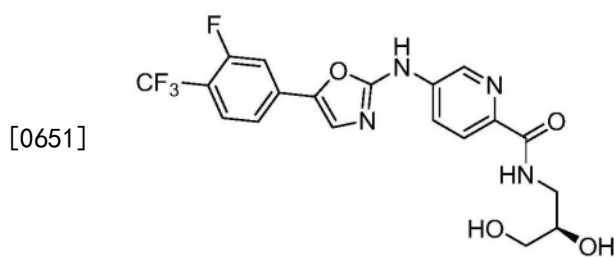
[0647]

[0648] 方案41:a)甲基5-溴代吡啶甲酸酯、Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷,回流,24h;b)LiOH·H₂O、1,4-二噁烷:EtOH:H₂O(2:2:1),回流,1h;c)DMF、EDCI、HOBT,室温,15h。

[0649] 将5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(0.198g,0.804mmol)、甲基5-溴代吡啶甲酸酯(0.208g,0.964mmol)、Cs₂CO₃(0.393g,1.205mmol)、Pd₂(dba)₃(0.037g,0.0402mmol)、Xantphos(0.0465g,0.0803mmol)和无水1,4-二噁烷(10ml)加入至干燥的RBF。对混合物脱气,充入N_{2(g)}(×5)并在N_{2(g)}下回流24h。用NaHCO₃水溶液(8mL)使反应混合物淬灭并用EtOAc(10mL)稀释。用EtOAc萃取有机层(3×10mL)。用MgSO₄干燥合并的有机部分,过滤并减压浓缩。在用50% EtOAc在DCM中的溶液洗脱的硅胶上层析残余物以作为浅棕色固体提供甲基5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯(0.227g,74%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.30(s,1H),8.83(d,J=2.6Hz,1H),8.31(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),8.09(d,J=8.7Hz,1H),7.89(s,1H),7.86(t,J=8.1Hz,1H),7.60(d,J=8.2Hz,1H),3.85(s,3H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ166.97,164.82,156.41,139.87,138.60,136.99,132.37,131.71,131.59,128.66,126.94,125.97,122.85,118.66,52.07。LCMS R_f

(min) = 3.794, MS m/z = 381.9 $[M+H]^+$ 。

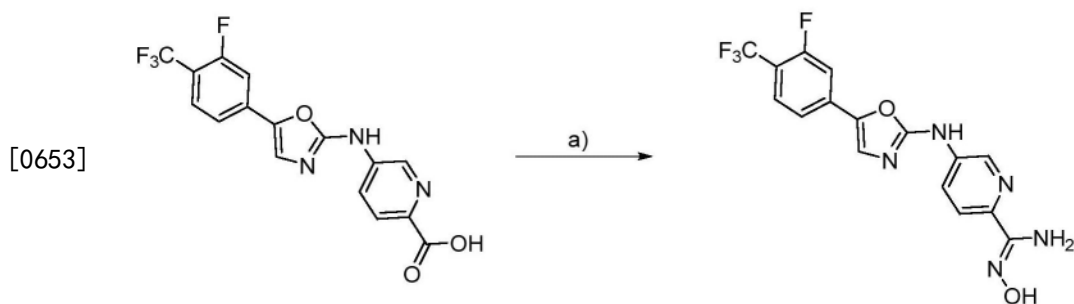
[0650] 将LiOH·H₂O (0.0387g, 0.922mmol) 在H₂O (1ml) 中的溶液滴加至甲基5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯 (0.352g, 0.922mmol) 在1,4-二噁烷 (2ml) 和EtOH (2ml) 中的溶液中。将混合物在80℃搅拌1h。在该时间段后, 蒸干内容物。用Et₂O (15mL) 清洗残余物, 滤出并真空干燥以作为白色固体提供标题的化合物 (0.258g, 76%), 其在下一步中使用而未进一步纯化。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.5, 2.6Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.60 (d, J = 12.2Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1Hz, 1H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 168.60, 156.61, 142.90, 142.22, 137.98, 137.23, 134.11, 128.40, 126.97, 123.99, 123.72, 122.56, 121.29, 118.56, 110.47. LCMS R_f (min) = 4.702, MS m/z = 367.9 $[M+H]^+$ 。



将 5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (0.12g, 0.327mmol)、HOBT (0.046g, 0.392mmol)、EDCI·HCl (0.069g, 0.360mmol) 加入至干燥的 RBF 并与无水 DMF (6.5ml) 在连续 N₂ 流的情况下搅拌 3 小时。

然后, 添加 (R)-3-异丙胺-1,2-二醇 (0.036g, 0.392mmol) 并继续搅拌16h。在该时间段后, 用NaHCO₃水溶液 (8mL) 使反应淬灭并用EtOAc (10mL) 稀释。用EtOAc萃取有机层 (3×10mL) 并用MgSO₄干燥合并的有机物。减压除去挥发性物质并使用0.1% TFA在H₂O中的溶液和0.1% TFA在ACN中的溶液作为洗脱液对残余物进行制备型HPLC以作为白色固体获得 (R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺 (0.086g, 60%, 100%纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.46 (t, J = 5.9Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.6Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.73 (d, J = 12.0Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3Hz, 1H), 4.95 (d, J = 4.9Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.8Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), (与H₂O重叠的2个质子的共振并且非分配), 3.23 (m, 1H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 163.60, 156.61, 142.90, 142.22, 137.98, 137.23, 134.11, 128.40, 126.97, 123.99, 123.72, 122.56, 121.29, 118.56, 110.71, 110.47, 70.20, 63.94, 42.34. LCMS R_f (min) = 3.266, MS m/z = 440.9 $[M+H]^+$ 。C₁₉H₁₇F₄N₄O₄⁺ $[M+H]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 441.118, 实验值: 441.1197。

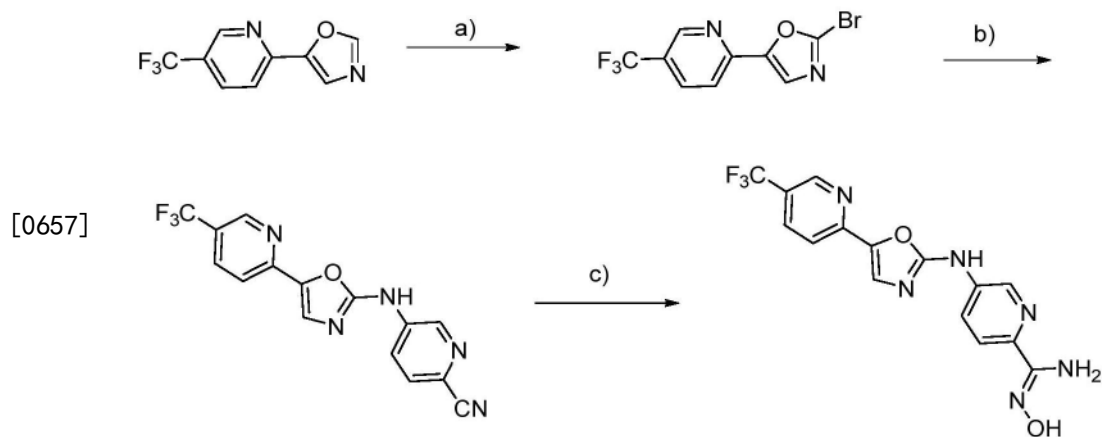
[0652] 45. 5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒 (方案42)



[0654] 方案42: a) i. DMF、EDCI、HOBt、 NH_4OH 水溶液, 室温, 15h, ii. TFAA、 Et_3N , 室温, 2h; iii. $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、 EtOH , 回流过夜;

[0655] 将5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸(0.093g, 0.253mmol)在DMF(3.0ml)中悬浮, 然后添加EDCI(1.3当量)和HOBt(1.4当量)。将所得混合物在室温下搅拌3h。添加浓氨水溶液(1ml)并继续搅拌过夜。减压浓缩该反应混合物, 并在制备型HPLC上纯化残余物以提供5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(LCMS_R_f(min)=3.723, MS m/z =366.9[M+H]⁺), 将其在无水THF中悬浮。添加 Et_3N (3当量), 然后添加TFAA(1.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h, 并真空除去挥发性溶剂。在高真空中干燥粗5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈, 然后在无水 EtOH 中再溶解。添加 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (5当量)和 Et_3N (5当量)并将所得反应混合物回流搅拌过夜。除去所有挥发性溶剂并在制备型HPLC上纯化残余物以提供5-((5-(3-氟-4-(三氟甲基)-苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒(0.023g; 三步产率21.35%, 对存在的0.5摩尔当量的二噁烷进行修正)。¹H NMR(401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.36(s, 1H), 10.92-10.88(br, 1H), 8.87(s, 1H), 8.30(d, J =8.7Hz, 1H), 8.03(d, J =8.6Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.84(t, J =8.0Hz, 1H), 7.70(d, J =12.0Hz, 1H), 7.58(d, J =8.4Hz, 1H)。 ¹³C NMR(101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 161.09, 158.56, 156.88, 142.85, 138.85, 138.75, 134.51, 134.41, 128.85, 127.37, 127.14, 124.44, 123.88, 123.16, 121.75, 119.08, 119.04, 115.15, 115.03, 114.83, 114.71, 111.22, 110.99。LCMS R_f (min)=3.782, MS m/z =381.9[M+H]⁺。C₁₆H₁₂F₄N₅O₂⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值: 382.0922, 实验值: 382.0907。

[0656] 46. N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-吡啶甲脒(方案43)



[0658] 方案43: a) $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ 、 tBuOLi 、DMF/间二甲苯, 60℃, 3h; b) 5-氨基吡啶甲腈、 Cs_2CO_3 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、1,4-二噁烷, 110℃, 18h; b) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、 EtOH , 回流, 16h。

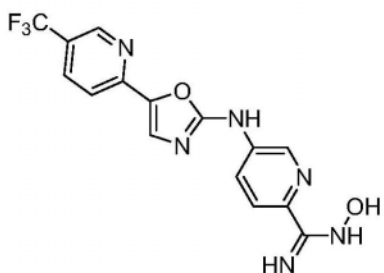
[0659] 中间体L—2-溴-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑

[0660] 将 $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ (1.71g, 6.6mmol)和 tBuOLi (0.53g, 6.6mmol)加入至5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑(0.70g, 3.3mmol)在DMF/间二甲苯(5/5ml)中的溶液中。将所得混合物在60℃搅拌3h, 并用饱和 NaHCO_3 (10ml)淬灭。用 EtOAc 萃取水相(20mL×2)。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供棕色油, 在硅胶上对所述棕色油进行快速层析(3%~10%, EtOAc /己烷)。收集适当部分以作为白色固体提供2-溴-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑

(0.68g, 70% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.86 (m, 1H), 8.00 (dd, $J=8.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)。MS $m/z=292.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0661] 将烘干的RBF装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.025g, 0.04当量)、Xantphos (0.031g, 0.08当量)、2-溴-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑(中间体L) (0.2g, 0.68mmol)、 Cs_2CO_3 (0.332g, 1.5当量)、5-氨基吡啶甲腈 (0.405g, 3.4mmol, 5当量) 和1,4-二噁烷 (10ml)。对反应烧瓶短暂施加真空, 然后再充入 N_2 , 并将该程序重复5次。然后, 将混合物加热至 110°C 并搅拌18h。将反应混合物倒入水中并用EtOAc萃取(5 $\times$)。用 MgSO_4 干燥合并的有机溶剂并蒸干。使用DCM和EtOAc的混合物在硅胶上纯化残余物以提供5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (0.127g, 56.36% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.59 (s, 1H), 8.93 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.85 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.32 (dd, $J=8.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.26 (dd, $J=8.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 157.07, 150.25, 147.07, 144.32, 140.75, 139.28, 135.28, 130.30, 129.31, 125.56, 124.60, 123.47, 123.14, 118.42, 118.38。LCMS $R_f(\text{min})=2.978$, MS $m/z=332.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

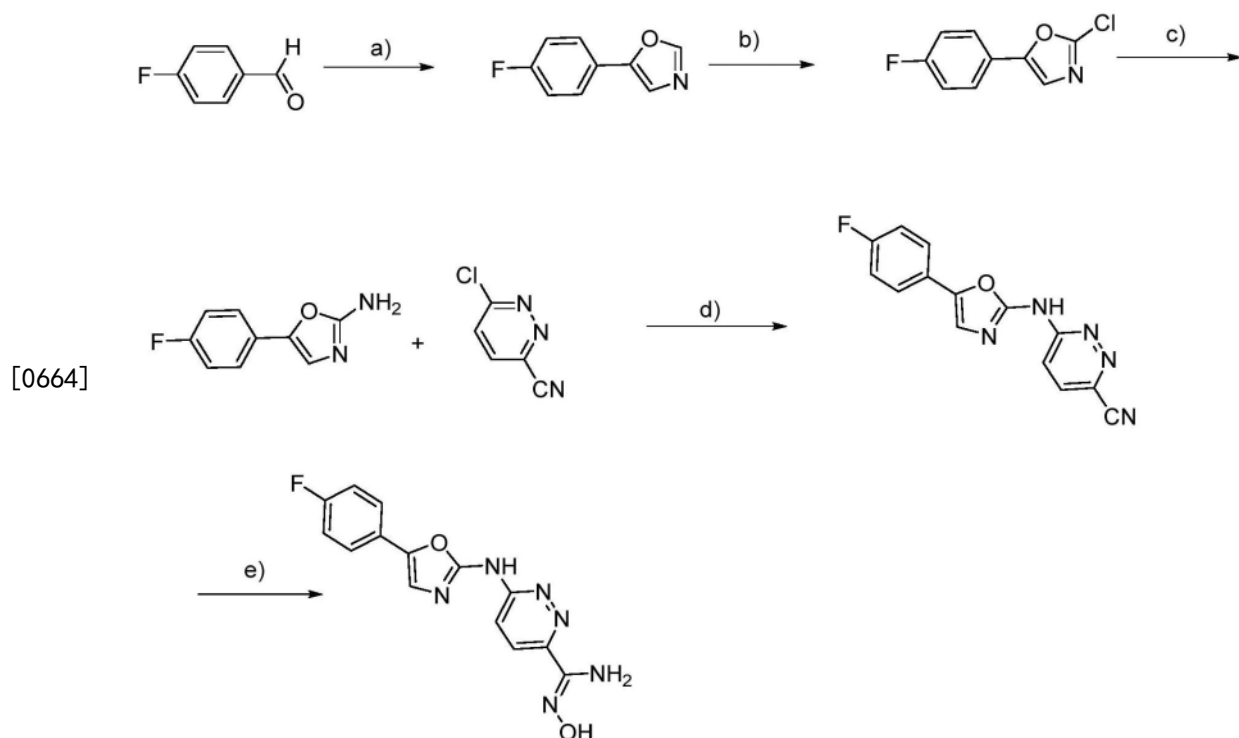
[0662]



将 5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (0.127g, 0.383mmol) 在 EtOH (10ml) 中悬浮, 然后添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.213g, 3.067mmol, 8 当量) 并真空除去约一半的 EtOH。添加 Et_3N (0.42mL, 3.067mmol, 8 当量) 并将所得反应混合物回流搅拌过夜。

除去挥发性溶剂, 并将所得固体在水中悬浮, 通过过滤收集, 然后用水彻底清洗。在制备型 HPLC 上纯化粗固体以提供 N-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (0.106g; 75.9%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.50 (s, 1H), 10.97-10.88 (brs, 1H), 8.95-8.93 (m, 1H), 8.89 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.6-8.2 (br, 1H), 8.32 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.27 (dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.42, 157.39, 154.87, 150.31, 147.06, 144.17, 138.92, 138.84, 135.26, 129.41, 125.57, 123.96, 123.38, 123.33, 123.06, 122.87, 118.28。LCMS $R_f(\text{min})=2.865$, MS $m/z=365.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 365.0968, 实验值: 365.0974。

[0663] 47. 6-((5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶-3-甲腈 (方案44)



[0665] 方案44: a) TosMIC、 K_2CO_3 、MeOH, 回流, 5h; b) i. LiHMDS、THF, $-78^\circ C$, 0.5h; ii. C_2Cl_6 , $-78^\circ C \sim$ 室温, 过夜; c) NH_4OH (水溶液)、THF, 微波, $90^\circ C$, 1h; d) Cs_2CO_3 、 $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、1,4-二噁烷, $110^\circ C$, 18h; e) $NH_2OH \cdot HCl$ 、 Et_3N 、EtOH, 回流过夜; f) TFA、 Et_3SiH , 室温, 4h。

[0666] 在室温, 将4-氟苯甲醛 (2.00g, 16.11mmol) 和 K_2CO_3 (2.67g, 19.33mmol) 加入至对甲苯磺酰基甲基异氰酸酯 (3.46g, 17.73mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液中。然后, 在减压浓缩之前, 将所得混合物在氮气下回流5h。将残余物在 Et_2O 和 H_2O 之间分层。用 Et_2O (50mL $\times$ 2) 萃取水相, 并用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供浅黄色油, 在硅胶上对所述浅黄色油进行快速层析 (3% ~ 20%, $EtOAc$ /己烷)。收集适当部分以作为白色固体提供5-(4-氟苯基) 噁唑。(2.16g, 82% yield)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 87.90 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H)。MS m/z = 164.1 $[M+H]^+$ 。

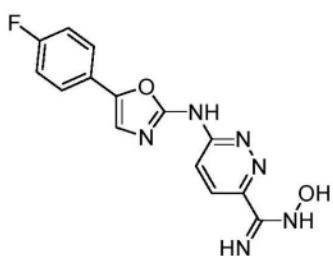
[0667] 在 $-78^\circ C$, 在氮气氛下, 将 LiHMDS (1.0M, 在 THF 中, 6.58mL, 6.58mmol) 加入至5-(4-氟苯基) 噁唑 (0.98g, 5.98mmol) 在无水 THF (6mL) 中的溶液中。在另外0.5h之后, 处理 C_2Cl_6 (2.12g, 8.97mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液。将所得反应混合物在 $-78^\circ C$ 搅拌另外2h, 并使其在14h内加热至室温。用饱和 $NaHCO_3$ (10mL) 使反应淬灭。用 $EtOAc$ 萃取水相 (30mL $\times$ 2)。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供棕色油, 在硅胶上对所述棕色油进行快速层析 (2% ~ 10%, $EtOAc$ /己烷)。收集适当部分以作为白色固体提供2-氯-5-(4-氟苯基) 噁唑 (1.06g, 90% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.60 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H)。MS m/z = 198.0 $[M+H]^+$ 。

[0668] 在室温, 将 NH_4OH (基于 NH_3 , 28 ~ 30%, 水溶液, 8mL) 加入至2-氯-5-(4-氟苯基) 噁唑 (0.60g, 3.04mmol) 在 THF (1.5mL) 中的溶液中。在 $90^\circ C$, 在微波下辐照所得反应混合物1h。过滤固体并用 DCM (5mL $\times$ 2) 清洗, 从而作为白色固体提供5-(4-氟苯基) 噁唑-2-胺 (0.52g, 96% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.47-7.50 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.15 (s, 1H),

6.82 (s, 2H). MS m/z = 179.0 $[M+H]^+$.

[0669] 将烘干的RBF装入 $Pd_2(dba)_3$ (0.044g, 0.05当量)、Xantphos (0.055g, 0.10当量)、5-(4-氟苯基)噁唑-2-胺 (0.17g, 0.954mmol)、 Cs_2CO_3 (0.466g, 1.5当量)、6-氯代哒嗪-3-甲脒 (0.146g, 1.05mmol, 1.1当量) 和1,4-二噁烷 (5ml)。对反应烧瓶短暂施加真空, 然后再充入 N_2 , 并将该程序重复5次。然后, 将混合物加热至110℃并搅拌18h。将反应混合物倒入水中并用EtOAc萃取 (5×)。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机溶剂并蒸干。使用DCM和EtOAc的混合物在硅胶上纯化残余物以提供6-((5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲脒 (0.181g, 67.44%产率)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 12.37 (br, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.4Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 5.4Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t, J = 8.9Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 163.26, 160.82, 133.39, 125.81, 125.73, 124.53, 124.50, 117.07, 116.75, 116.53. LCMS R_f (min) = 3.185. MS m/z = 282.1 $[M+H]^+$.

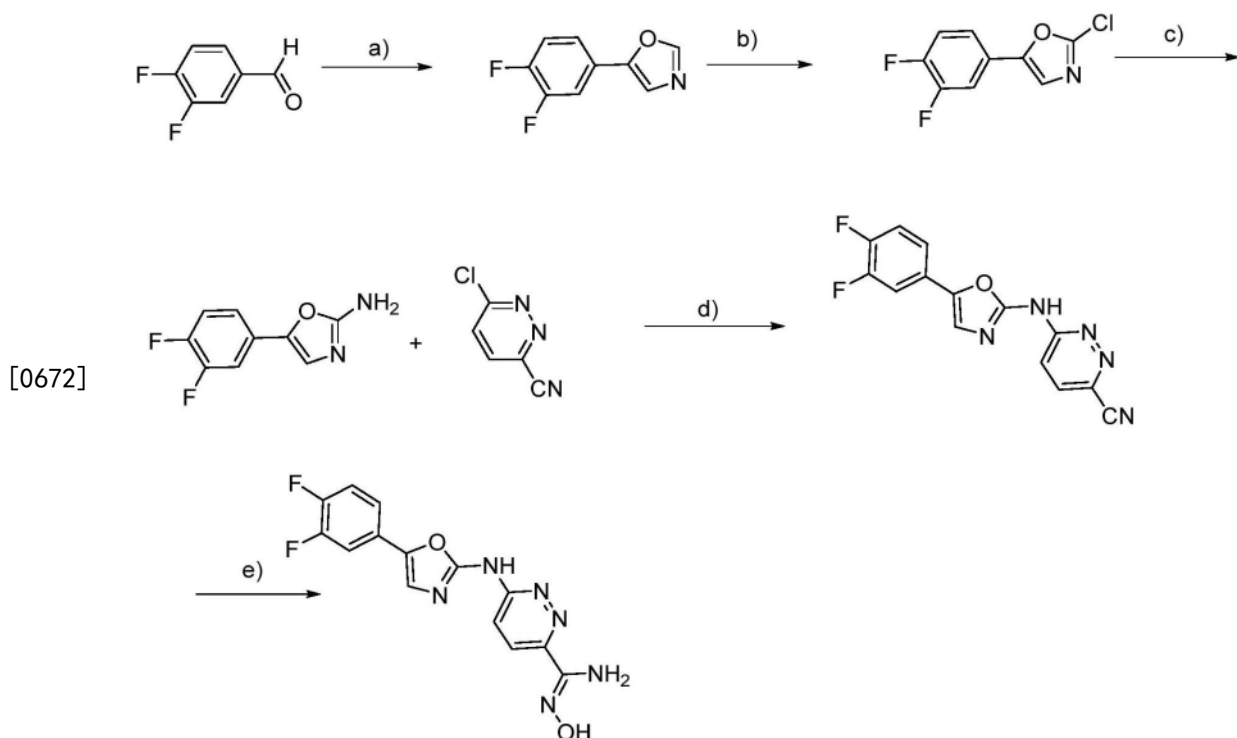
[0670]



将 6-((5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲脒 (0.152g, 0.54mmol) 在 EtOH (12ml) 中悬浮, 然后添加 $NH_2OH \cdot HCl$ (0.301g, 4.323mmol, 8当量) 并真空除去约一半的 EtOH。添加 Et_3N (0.59mL, 4.323mmol, 8当量) 并将所得反应混

合物回流搅拌过夜。除去挥发性溶剂, 并将所得固体在水中悬浮, 通过过滤收集, 然后用水彻底清洗。在制备型HPLC上纯化粗固体以提供6-((5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基哒嗪-3-甲脒 (0.075g; 43.4%)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.9Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.5Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 5.4Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (t, J = 8.9Hz, 2H), ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 163.19, 160.75, 158.51, 156.23, 144.92, 127.54, 125.71, 125.63, 124.69, 121.95, 116.73, 116.51. LCMS R_f (min) = 2.935, MS m/z = 315.1 $[M+H]^+$. $C_{14}H_{12}FN_6O_2^+$ $[M+H]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 315.1, 实验值: 315.0991。

[0671] 48. 6-((5-(3,4-二氟苯)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基哒嗪-3-甲脒 (方案45)



[0673] 方案45: a) TosMIC、 K_2CO_3 、MeOH, 回流5h; b) i. LiHMDS、THF, $-78^\circ C$, 0.5h; ii. C_2Cl_6 , $-78^\circ C \sim$ 室温, 过夜; c) NH_4OH (水溶液)、THF, 微波, $90^\circ C$, 1h; d) Cs_2CO_3 、 $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、1,4-二噁烷, $110^\circ C$, 18h; e) $NH_2OH \cdot HCl$ 、 Et_3N 、EtOH, 回流, 过夜; f) TFA、 Et_3SiH , 室温, 4h。

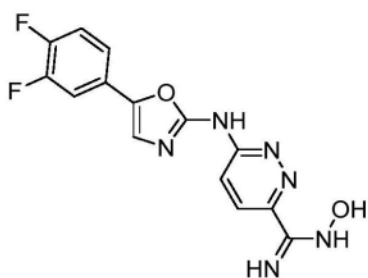
[0674] 在室温, 将3,4-二氟苯甲醛 (2.00g, 14.1mmol) 和 K_2CO_3 (2.33g, 16.9mmol) 加入至 TosMIC (3.02g, 15.5mmol) 在 MeOH (30mL) 中的溶液中。然后, 在减压浓缩之前, 将所得混合物在氮气下回流5h。将残余物在 Et_2O 和 H_2O 之间分层。用 Et_2O (50mL $\times$ 2) 萃取水相, 并用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供浅黄色油, 在硅胶上对所述浅黄色油进行快速层析 (3% ~ 20%, $EtOAc$ /己烷)。收集适当部分以作为白色固体提供5-(3,4-二氟苯) 噁唑。(2.25g, 88% yield)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.60 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.09-7.15 (m, 2H), MS m/z = 182.0 $[M+H]^+$ 。

[0675] 在 $-78^\circ C$, 在氮气氛下, 将 LiHMDS (1.0M, 在 THF 中, 8.46mL, 8.46mmol) 加入至 5-(3,4-二氟苯) 噁唑 (1.40g, 7.69mmol) 在无水 THF (10mL) 中的溶液中。在另外 0.5h 之后, 处理 C_2Cl_6 (2.73g, 11.5mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液。将所得反应混合物在 $-78^\circ C$ 搅拌另外 2h, 并使其在 14h 内加热至室温。用饱和 $NaHCO_3$ (10mL) 使反应淬灭。用 $EtOAc$ 萃取水相 (40mL $\times$ 2)。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供棕色油, 在硅胶上对所述棕色油进行快速层析 (2% ~ 10%, $EtOAc$ /己烷)。收集适当部分以作为白色固体提供 2-氯-5-(3,4-二氟苯) 噁唑 (1.41g, 85% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), MS m/z = 216.0 $[M+H]^+$ 。

[0676] 在室温, 将 NH_4OH (基于 NH_3 , 28 ~ 30%, 水溶液, 12mL) 加入至 2-氯-5-(3,4-二氟苯) 噁唑 (1.10g, 4.42mmol) 在 THF (2.0mL) 中的溶液中。在 $90^\circ C$, 在微波下辐照所得反应混合物 1h。过滤固体并用 DCM (5mL $\times$ 2) 清洗, 从而作为白色固体提供 5-(3,4-二氟苯) 噁唑-2-胺 (0.82g, 95% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.38-7.49 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), MS m/z = 197.0 $[M+H]^+$ 。

[0677] 将烘干的RBF装入Pd₂(dba)₃ (0.058g, 0.05当量)、Xantphos (0.074g, 0.10当量)、5-(3,4-二氟苯)噁唑-2-胺 (0.25g, 1.274mmol)、Cs₂CO₃ (0.622g, 1.5当量)、6-氯代哒嗪-3-甲脒 (0.196g, 1.40mmol, 1.1当量) 和1,4-二噁烷 (7ml)。对反应烧瓶短暂施加真空, 然后再充入N₂, 并将该程序重复5次。然后, 将混合物加热至110℃并搅拌18h。将反应混合物倒入水中并用EtOAc萃取 (5×)。用MgSO₄干燥合并的有机溶剂并蒸干。使用DCM和EtOAc的混合物在硅胶上纯化残余物以提供6-((5-(3,4-二氟苯)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲脒 (0.194g, 50.9%产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ12.44-12.38 (br s, 1H), 8.41 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (dt, J=10.5, 8.5Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ156.61, 154.90, 151.62, 151.49, 150.43, 149.18, 149.05, 148.10, 133.42, 125.44, 120.44, 119.13, 118.95, 117.04, 112.84, 112.65。LCMS R_f (min) = 3.061, MS m/z = 300.0 [M+H]⁺。

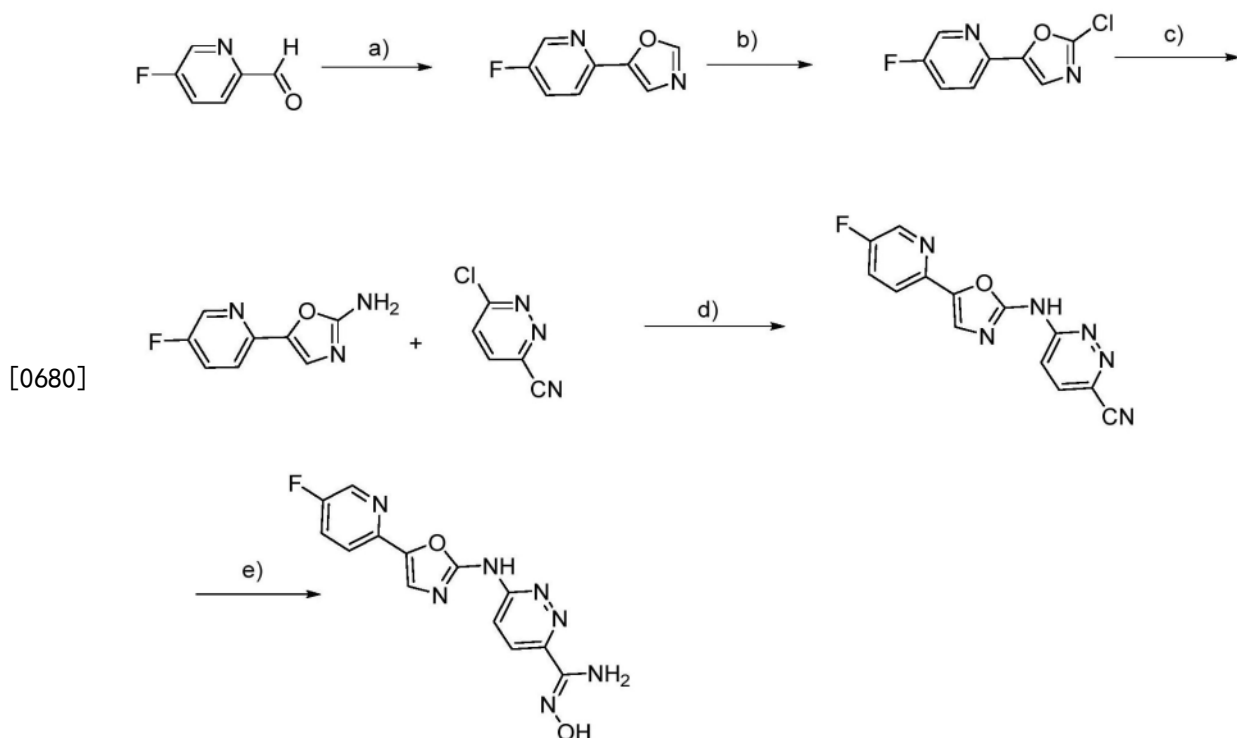
[0678]



将 6-((5-(3,4-二氟苯)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲脒 (0.095g, 0.317mmol) 在 EtOH (12ml) 中悬浮, 然后添加 NH₂OH·HCl (0.177g, 2.54mmol, 8 当量) 并真空除去约一半的 EtOH。添加 Et₃N (0.347mL, 2.54mmol, 8 当量) 并将所得反应混合物回流搅拌过夜。除去挥发性

溶剂, 并将所得固体在水中悬浮, 通过过滤收集, 然后用水彻底清洗。在制备型HPLC上纯化粗固体以提供6-((5-(3,4-二氟苯)噁唑-2-基)氨基)-N-羟基哒嗪-3-甲脒 (0.083g; 78.67%)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ11.85 (brs, 1H), 10.16 (brs, 1H), 8.31-7.47 (m, 6H), 5.97 (s, 2H)。LCMS R_f (min) = 2.848, MS m/z = 333.1 [M+H]⁺。C₁₄H₁₁F₂N₆O₂⁺ [M+H]⁺ 的HRMS (ESI) 的理论值: 333.0906, 实验值: 333.0908。

[0679] 49. 6-((5-(5-氟吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基哒嗪-3-甲脒 (方案46)



[0681] 方案46: a) TosMIC、 K_2CO_3 、MeOH, 回流, 5h; b) i. LiHMDS、THF, $-78^\circ C$, 0.5h; ii. C_2Cl_6 , $-78^\circ C \sim$ 室温, 过夜; c) NH_4OH (水溶液)、THF, 微波, $90^\circ C$, 1h; d) Cs_2CO_3 、 $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、1,4-二噁烷, $110^\circ C$, 18h; e) $NH_2OH \cdot HCl$ 、 Et_3N 、EtOH, 回流, 过夜; f) TFA、 Et_3SiH , 室温, 4h。

[0682] 在室温, 将5-氟吡啶甲醛 (1.20g, 9.60mmol) 和 K_2CO_3 (1.60g, 11.5mmol) 加入至对甲苯磺酰基甲基异氰酸酯 (2.06g, 10.6mmol) 在 MeOH (20ml) 中的溶液中。然后, 在减压浓缩之前, 将所得混合物在氮气下回流5h。将残余物在 Et_2O 和 H_2O 之间分层。用 Et_2O (20mL $\times$ 2) 萃取水相, 并用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供浅黄色油, 在硅胶上对所述浅黄色油进行快速层析 (3% ~ 20%, $EtOAc$ /己烷)。收集适当部分以作为白色固体提供5-(5-氟吡啶-2-基) 噁唑。(1.39g, 88% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, $J=2.8Hz$, 1H, s被F分开), 7.95 (s, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (td, $J=8.3, 2.8Hz$, 1H)。MS $m/z=165.1 [M+H]^+$ 。

[0683] 在 $-78^\circ C$, 在氮气氛下, 将 LiHMDS (1.0M, 在 THF 中, 5.18ml, 5.18mmol) 加入至 5-(5-氟吡啶-2-基) 噁唑 (0.80g, 4.93mmol) 在无水 THF (5ml) 中的溶液中。在另外 0.5h 之后, 处理 C_2Cl_6 (1.52g, 6.41mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液。将所得反应混合物在 $-78^\circ C$ 搅拌另外 2h, 并使其在 14h 内加热至室温。用饱和 $NaHCO_3$ (10mL) 使反应淬灭。用 $EtOAc$ 萃取水相 (30mL $\times$ 2)。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供棕色油, 在硅胶上对所述棕色油进行快速层析 (2% ~ 10%, $EtOAc$ /己烷)。收集适当部分以作为白色固体提供 2-氯-5-(5-氟吡啶-2-基) 噁唑 (0.82g, 84% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, $J=2.8Hz$, 1H, 被 F 分开), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (td, $J=8.0$ and $2.8Hz$, 1H)。MS $m/z=198.9 [M+H]^+$ 。

[0684] 在室温, 将 NH_4OH (基于 NH_3 , 28 ~ 30%, 水溶液, 4mL) 加入至 2-氯-5-(5-氟吡啶-2-基) 噁唑 (0.20g, 1.02mmol) 在 THF (0.5mL) 中的溶液中。在 $90^\circ C$, 在微波下辐照所得反应混合物 1h。过滤固体并用 DCM (3mL $\times$ 2) 清洗, 从而作为白色固体提供 5-(5-氟吡啶-2-基) 噁唑-2-

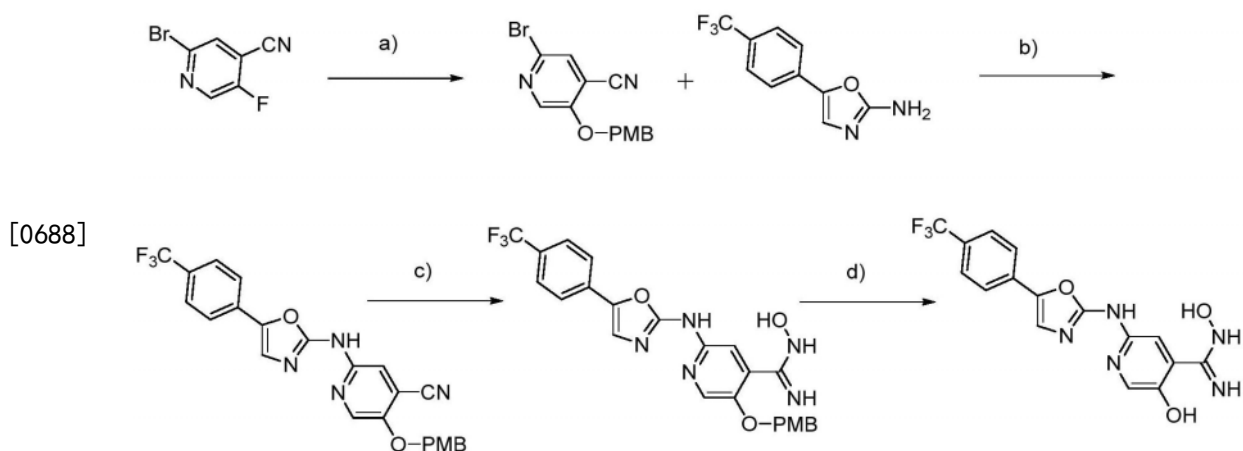
胺 (0.18g, 97% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.48 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.05 (s, 2H). MS m/z = 180.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0685] 将烘干的RBF装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.044g, 0.05当量)、Xantphos (0.055g, 0.10当量)、5-(5-氟吡啶-2-基)噁唑-2-胺 (0.17g, 0.948mmol)、 Cs_2CO_3 (0.464g, 1.5当量)、6-氯代哒嗪-3-甲腈 (0.146g, 1.04mmol, 1.1当量) 和1,4-二噁烷 (5ml)。对反应烧瓶短暂施加真空, 然后再充入 N_2 , 并将该程序重复5次。然后, 将混合物加热至110℃并搅拌18h。将反应混合物倒入水中并用 EtOAc 萃取 (5 $\times$)。用 MgSO_4 干燥合并的有机溶剂并蒸干。使用DCM和 EtOAc 的混合物在硅胶上纯化残余物以提供6-((5-(5-氟吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲腈 (0.053g, 19.78% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.51 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.46 (d, J = 9.0Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.4Hz, 1H), 7.86 (td, J = 8.7, 2.9Hz, 1H), 7.72 (m, J = 4.1Hz, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159.74, 157.21, 156.60, 145.29, 143.53, 138.57, 138.33, 133.46, 125.05, 124.86, 120.38, 120.34, 117.04. LCMS R_f (min) = 2.892, MS m/z = 283.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0686] 将 6-((5-(5-氟吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲腈 (0.05g, 0.177mmol) 在 EtOH (7ml) 中悬浮, 然后添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.099g, 1.417mmol, 8 当量) 并真空除去约一半的 EtOH 。添加 Et_3N (0.193mL, 1.417mmol, 8 当量) 并将所得反应混合物回流搅拌过夜。除去挥发性

溶剂并将所得固体在水中悬浮, 通过过滤收集, 然后用水、 EtOH 和 Et_2O 彻底清洗以提供 6-((5-(5-氟吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)- N' -羟基哒嗪-3-甲腈 (0.041g; 73.4%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.97-11.87 (br, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.7Hz, 1H), 8.29 (br, 1H), 8.02 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.85 (td, J = 8.7, 2.8Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.98 (s, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 159.58, 157.07, 144.72, 143.85, 138.50, 138.26, 124.99, 124.79, 120.06, 120.02. LCMS R_f (min) = 2.439, MS m/z = 316.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_7\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 316.0953, 实验值: 316.0954。

[0687] 50.N,5-二羟基-2-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)异烟亚氨基胺 (方案47)



[0689] 方案47: a) PMB-OH、 NaH (60% 在矿物油中的分散液)、DMF; b) Cs_2CO_3 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、

Xantphos、1,4-二噁烷,110℃,18h;c)NH₂OH·HCl、Et₃N、EtOH,回流18h;d)TFA、Et₃SiH,室温。

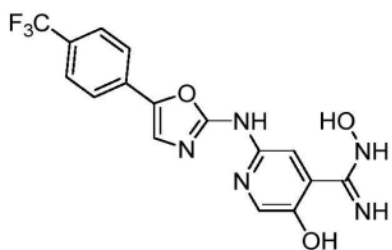
[0690] 在氮气氛围下,在0℃将4-甲氧苯甲基醇(0.687g,4.975mmol,1.0当量)溶于无水DMF(12ml),然后添加NaH(60%,0.119g,4.975mmol,1.0当量)。在0℃,在搅拌15分钟后,将溶液转移到含有2-溴-5-氟代异烟碱甲腈(1.0g,0.495mmol)在无水DMF(12mL)中的溶液的烧瓶中。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。LCMS指示所有起始材料已消耗。将反应混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液并用DCM萃取(5×)产物。用MgSO₄干燥合并的有机溶液并蒸干。使用纯甲苯作为洗脱液在硅胶上纯化残余物以提供2-溴-5-((4-甲氧苯甲基)氧)异烟碱甲腈(1.37g,86.27%)。¹H NMR(401MHz,CDCl₃) δ8.25(s,1H),7.59(d,J=0.4Hz,1H),7.36-7.33(m,2H),6.94-6.89(m,2H),5.23(s,2H),3.81(d,J=3.3Hz,3H)。¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ160.10,154.31,136.57,131.84,130.35,129.26,126.22,114.38,112.86,112.73,71.87,55.36。LCMS Rf(min)=3.691,MS m/z=316.9/318.9(M-H)⁻。

[0691] 将烘干的RBF装入Pd₂(dba)₃(0.108g,0.15当量)、Xantphos(0.09g,0.2当量)、5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(中间体D)(0.215g,0.939mmol,1.2当量)、Cs₂CO₃(0.383g,1.5当量)、2-溴-5-((4-甲氧苯甲基)氧)异烟碱甲腈(0.25g,0.783mmol)和1,4-二噁烷(15ml)。对反应烧瓶短暂施加真空,然后再充入N₂,并将该程序重复5次。然后,将混合物加热至110℃并搅拌18h。LCMS指示起始材料已完全消耗。然后,将反应混合物倒入水中并用EtOAc萃取(5×)。用MgSO₄干燥合并的有机溶剂并蒸干。使用DCM和EtOAc的混合物在硅胶上纯化残余物以提供5-((4-甲氧苯甲基)氧)-2-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)异烟碱甲腈(0.051g,13.95%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.33(s,1H),8.63-8.42(s,1H),8.31(s,1H),7.80(s,4H),7.74(s,1H),7.43(d,J=8.4Hz,2H),6.95(d,J=8.5Hz,2H),5.28(s,2H),3.77(s,3H)。LCMS Rf(min)=3.93,MS m/z=467.1[M+H]⁺。

[0692] 将5-((4-甲氧苯甲基)氧)-2-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)异烟碱甲腈(0.043g,0.092mmol)在EtOH(10ml)中悬浮,然后添加NH₂OH·HCl(0.051g,0.737mmol)并真空除去约一半的EtOH。添加Et₃N(0.101mL,0.737mmol)并将所得反应混合物回流搅拌过夜。LCMS指示反应完成。除去挥发性溶剂,并将所得固体在水中悬浮,通过过滤收集,然后用水彻底清洗。用Et₂O清洗固体,然后在高真空下干燥以提供N-羟基-5-((4-甲氧苯甲基)氧)-2-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)异烟亚氨基胺(0.033g,71.66%产率)。在下一步中使用所述产物而未进一步纯化,LCMS Rf(min)=4.733,MS m/z=499.9[M+H]⁺。

在室温,将(N-羟基-5-((4-甲氧苯甲基)氧)-2-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)异烟亚氨基胺(33mg,0.066mmol)在TFA(2ml)和Et₃SiH(0.1ml)的混合物中搅拌4h。将反应混合物蒸干。在制备型HPLC上

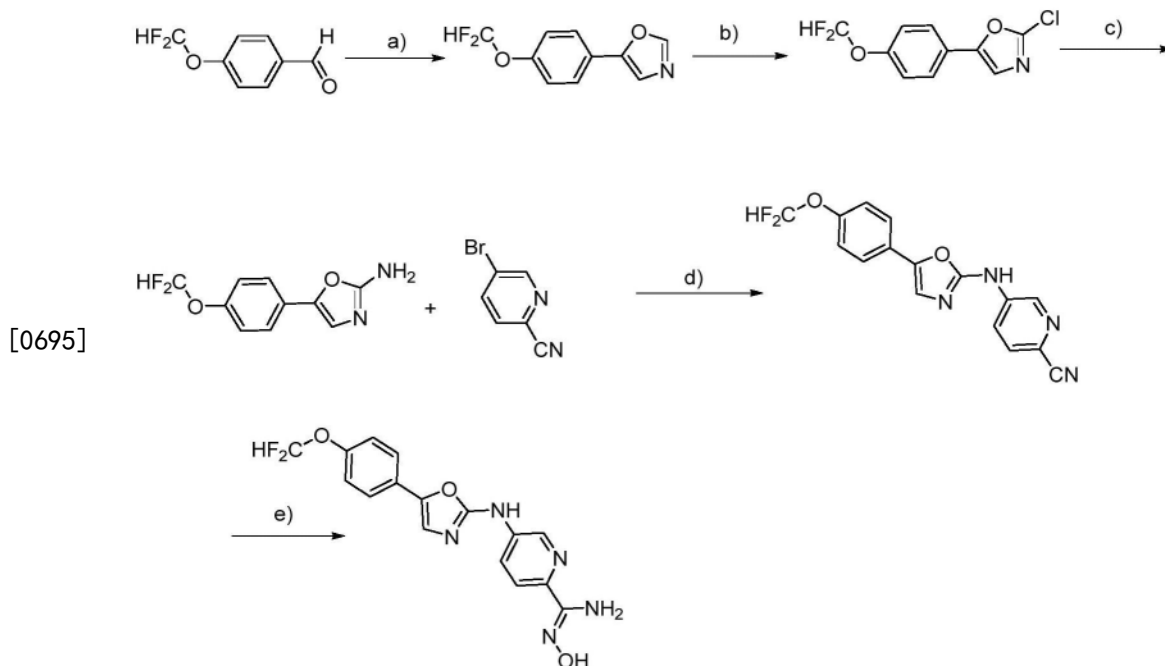
[0693]



纯化残余物以提供N,5-二羟基-2-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)异烟亚氨基胺(5.0mg,19.95%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ10.68(s,1H),10.48(s,1H),8.42(s,1H),8.12(s,1H),7.99(s,1H),7.77(s,4H),7.71(s,1H),6.43(s,2H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO) δ158.83,158.52,157.53,152.33,148.30,144.76,143.21,136.99,132.23,128.77,127.69,127.37,127.06,126.74,126.48,126.44,126.07,125.77,124.37,123.26,

108.41.LCMS Rf (min) = 3.62, MS $m/z = 380.1 [M+H]^+$. $C_{16}H_{13}F_3N_5O_3 [M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 380.0965, 实验值: 380.0967。

[0694] 51. 5-((5-(4-(二氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒 (方案48)



[0696] 方案48: a) TosMIC、 K_2CO_3 、MeOH, 回流, 5h; b) i. LiHMDS、THF, $-78^\circ C$, 0.5h; ii. C_2Cl_6 , $-78^\circ C \sim$ 室温, 过夜; c) NH_4OH (水溶液)、THF, 微波, $90^\circ C$, 1h; d) Cs_2CO_3 、 $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、1,4-二噁烷, $110^\circ C$, 5h; e) $NH_2OH \cdot HCl$ 、 Et_3N 、EtOH, 回流, 过夜; f) TFA、 Et_3SiH , 室温, 4h。

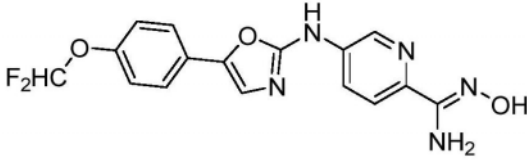
[0697] 在室温, 将4-(二氟甲氧基)苯甲醛 (3.0g, 17.4mmol) 和 K_2CO_3 (2.89g, 20.9mmol) 加入至TosMIC (3.74g, 19.2mmol) 在MeOH (40ml) 中的溶液。在减压浓缩之前, 将所得混合物在氮气下回流5h。将残余物在 Et_2O 和 H_2O 之间分层。用 Et_2O (40mL $\times$ 2) 萃取水相, 并用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供浅黄色油, 在硅胶上对所述浅黄色油进行快速层析 (3% ~ 10%, $EtOAc$ /己烷)。收集适当部分以作为白色固体提供5-(4-(二氟甲氧基)苯基)噁唑 (3.23g, 88% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.0Hz$, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8.0Hz$, 2H), 6.54 (t, $J=72Hz$, 1H, 被F分开)。MS $m/z = 212.1 [M+H]^+$ 。

[0698] 在 $-78^\circ C$, 在氮气氛下将LiHMDS (1.0M, 在THF中, 8.86ml, 8.86mmol) 加入至5-(4-(二氟甲氧基)苯基)噁唑 (1.70g, 8.05mmol) 在无水THF (15ml) 中的溶液。在另外0.5h之后, 处理 C_2Cl_6 (2.86g, 12.1mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将所得反应混合物在 $-78^\circ C$ 搅拌另外2h, 并使其在14h内加热至室温, 然后用饱和 $NaHCO_3$ (10mL) 淬灭。用 $EtOAc$ 萃取水相 (30mL $\times$ 3)。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供棕色油, 在硅胶上对所述棕色油进行快速层析 (5%, $EtOAc$ /己烷)。收集适当部分以作为白色固体提供2-氯-5-(4-(二氟甲氧基)苯基)噁唑 (1.78g, 90% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, $J=8.0Hz$, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, $J=8.0Hz$, 2H), 6.55 (t, $J=72Hz$, 1H, 被F分开)。MS $m/z = 246.0 [M+H]^+$ 。

[0699] 在室温, 将 NH_4OH (基于 NH_3 , 28 ~ 30%, 水溶液, 10ml) 加入至2-氯-5-(4-(二氟甲氧基)苯基)噁唑 (1.2g, 4.89mmol) 在THF (1.5ml) 中的溶液。在 $90^\circ C$, 在微波下辐照所得反应混合物1h。过滤固体并用DCM (5mL $\times$ 2) 清洗, 从而作为白色固体提供5-(4-(二氟甲氧基)苯基)

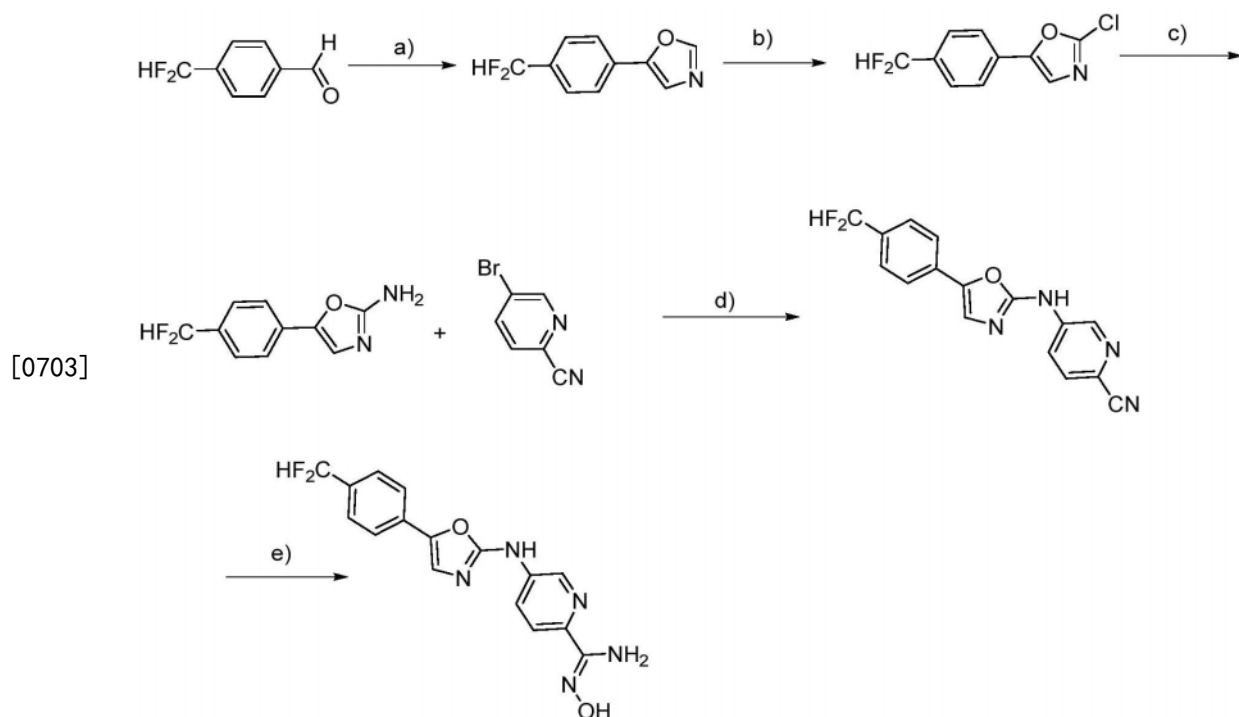
噁唑-2-胺 (1.05g, 95% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.50 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (t, J=7.2Hz, 1H, 被F分开), 6.86 (s, 2H)。MS m/z=227.1 [M+H]⁺。

[0700] 将5-(4-(二氟甲氧基)苯基)噁唑-2-胺 (200mg, 0.88mmol)、5-溴代吡啶甲腈 (178mg, 0.97mmol)、Cs₂CO₃ (430mg, 1.32mmol)、Pd₂(dba)₃ (40mg, 0.044mmol) 和Xantphos (51mg, 0.088mmol) 在1,4-二噁烷 (10ml) 中的脱气溶液在110℃搅拌5h。真空除去挥发性溶剂。将残余物在EtOAc和H₂O之间分层。用EtOAc萃取水相 (20mL×3)。用MgSO₄干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供黄色残余物, 在硅胶上对所述黄色残余物进行快速层析 (5%~50%, EtOAc/DCM)。收集适当部分以作为白色固体提供5-((5-(4-(二氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (0.26g, 89% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.29 (s, 1H), 8.83 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.32 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.4Hz, 1H, 被F分开)。MS m/z=329.1 [M+H]⁺。

[0701]  在室温, 将 Et₃N (0.81ml, 5.85mmol) 和 NH₂OH·HCl (406 mg, 5.85mmol) 加入至 5-((5-(4-(二氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈

(240mg, 0.73mmol) 在EtOH (10ml) 中的溶液。将反应混合物回流搅拌过夜。除去挥发性溶剂并使用制备型HPLC纯化粗材料以作为浅黄色固体提供5-((5-(4-(二氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲腈 (0.022g, 8.3% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.15 (s, 1H), 10.79 (brs, 1H), 8.87 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.30 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.4Hz, 1H, 被F分开)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ150.0, 143.8, 138.8, 138.0, 124.8, 124.6, 123.0, 122.5, 119.5, 116.3。LCMS R_f (min)=2.54, MS m/z=362.1 [M+H]⁺。C₁₆H₁₄F₂N₅O₃⁺ [M+H]⁺ 的HRMS (ESI) 的理论值: 362.1065, 实验值: 362.1045。

[0702] 52. 5-((5-(4-(二氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲腈 (方案49)



[0704] 方案49: a) TosMIC、 K_2CO_3 、MeOH, 回流, 5h; b) i. $LiHMDS$ 、THF, $-78^\circ C$, 0.5h; ii. C_2Cl_6 , $-78^\circ C \sim$ 室温, 过夜; c) NH_4OH (水溶液)、THF, 微波, $90^\circ C$, 1h; d) Cs_2CO_3 、 $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、1,4-二噁烷, $110^\circ C$, 5h; e) $NH_2OH \cdot HCl$ 、 Et_3N 、EtOH, 回流, 过夜; f) TFA、 Et_3SiH , 室温, 4h。

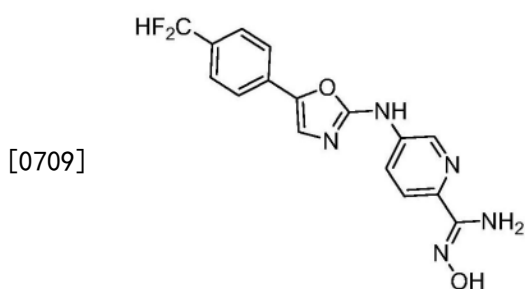
[0705] 在室温, 将4-(二氟甲基)苯甲醛 (1.38g, 8.84mmol) 和 K_2CO_3 (1.47g, 10.6mmol) 加入至TosMIC (1.90g, 9.72mmol) 在MeOH (20ml) 中的溶液。然后, 在减压浓缩之前, 将所得混合物在氮气下回流5h。将残余物在 Et_2O 和 H_2O 之间分层。用 Et_2O (30mL $\times$ 2) 萃取水相, 并用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供浅黄色油, 在硅胶上对所述浅黄色油进行快速层析 (3% ~ 20%, $EtOAc$ /己烷)。收集适当部分以作为白色固体提供5-(4-(二氟甲基)苯基)噁唑 (1.40g, 81% yield)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.2Hz$, 2H), 7.55 (d, $J=8.2Hz$, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.66 (t, $J=56Hz$, 1H, 被F分开)。MS $m/z=196.0 [M+H]^+$ 。

[0706] 在 $-78^\circ C$, 在氮气氛下, 将 $LiHMDS$ (1.0M, 在THF中, 4.22ml, 4.22mmol) 加入至5-(4-(二氟甲基)苯基)噁唑 (0.75g, 3.84mmol) 在无水THF (10ml) 中的溶液。在另外0.5h之后, 处理 C_2Cl_6 (1.36g, 5.76mmol) 在THF (5mL) 中的溶液。将所得反应混合物在 $-78^\circ C$ 搅拌另外2h, 并使其在14h内加热至室温。用饱和 $NaHCO_3$ (10mL) 使反应淬灭。用 $EtOAc$ 萃取水相 (30mL $\times$ 2)。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相, 过滤并浓缩以提供棕色油, 在硅胶上对所述棕色油进行快速层析 (2% ~ 10%, $EtOAc$ /己烷)。收集适当部分以作为白色固体提供2-氯-5-(4-(二氟甲基)苯基)噁唑 (0.73g, 83% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.56 (d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.66 (t, $J=56Hz$, 1H, 被F分开)。MS $m/z=230.0 [M+H]^+$ 。

[0707] 在室温, 将 NH_4OH (基于 NH_3 , 28 ~ 30%, 水溶液, 10ml) 加入至2-氯-5-(4-(二氟甲基)苯基)噁唑 (0.75g, 3.27mmol) 在THF (1.5ml) 中的溶液。在 $90^\circ C$, 在微波下辐照所得反应混合物1h。过滤固体并用DCM (5mL $\times$ 2) 清洗, 从而作为黄色固体提供5-(4-(二氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (0.66g, 96% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.52-7.61 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.14-

6.86 (m, 3H). MS $m/z = 211.0 [M+H]^+$.

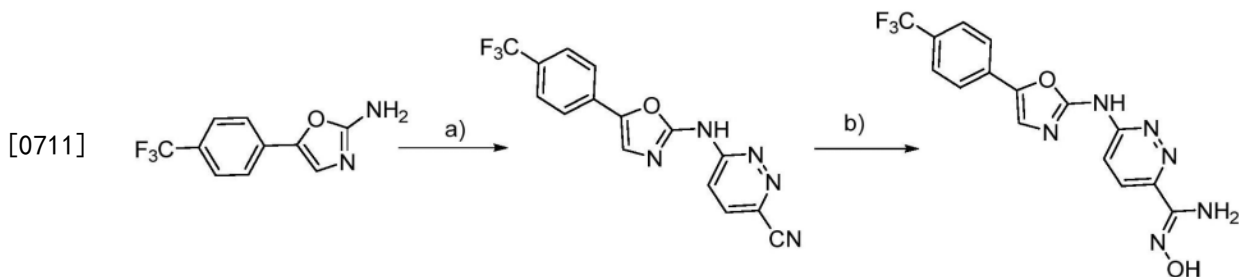
[0708] 将5-(4-(二氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(152mg, 0.72mmol)、5-溴代吡啶甲腈(199mg, 1.08mmol)、 Cs_2CO_3 (469mg, 1.44mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (53mg, 0.058mmol)和Xantphos(42mg, 0.072mmol)在1,4-二噁烷(10ml)中的脱气溶液在110℃搅拌5h。真空除去挥发性溶剂。将残余物在EtOAc和 H_2O 之间分层。用EtOAc萃取水相(20mL×3)。用 MgSO_4 干燥合并的有机相,过滤并浓缩以提供灰色残余物,用EtOAc/DCM(5%至50%)对所述灰色残余物进行快速层析。收集适当部分以作为白色固体提供5-((5-(4-(二氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.20g, 90%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.36 (s, 1H), 8.85 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.32 (dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=56\text{Hz}$, 1H, 被F分开)。MS $m/z = 313.1 [M+H]^+$ 。



在室温, 将 Et_3N (0.57mL, 4.10mmol) 和 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (284mg, 4.10mmol) 加入至 5-((5-(4-(二氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(160mg, 0.51mmol)在 EtOH (8ml) 中的悬浮液。将反应混合物回流搅拌过夜。除去挥发性溶剂并使用制备型 HPLC 纯化粗

材料以作为棕色固体提供5-((5-(4-(二氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲腈(0.016g, 9.1%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.19 (s, 1H), 10.70 (brs, 1H), 8.87 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.29 (dd, $J=8.7, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.05 (t, $J=56\text{Hz}$, 1H, 被F分开)。 ^{13}C NMR(101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155.8, 143.9, 138.0, 132.9, 132.7, 132.5, 130.0, 126.6 (4), 126.5 (8), 126.5 (2), 124.2, 123.3, 123.0, 122.4, 117.1, 114.8, 112.4. LCMS $R_f(\text{min}) = 2.65$, MS $m/z = 346.1 [M+H]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2 + [M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 346.1116, 实验值: 346.1107。

[0710] 53. N'-羟基-6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲腈(方案50)

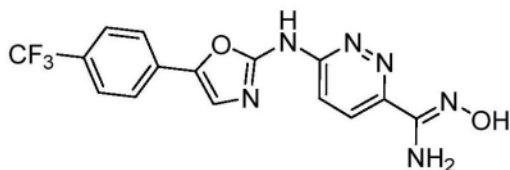


[0712] 方案50: a) 6-氯代哒嗪-3-甲腈、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 100℃, 过夜; b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、EtOH, 回流, 过夜。

[0713] 将可再密封的Schlenk管装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05当量)、Xantphos(0.1当量)、6-氯代哒嗪-3-甲腈(1.1当量)、 Cs_2CO_3 (1.3当量)和5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(中间体D)(0.2g, 0.88mmol)在1,4-二噁烷(8ml)中的溶液。将混合物脱气并小心进行3次抽真空-再充入 N_2 的循环,并且将混合物在100℃加热过夜。在完成后,将混合物冷却并蒸发溶剂以获得粗产物,将其与5%的黄原酸钾水溶液(10ml)搅拌5min,过滤,用水(2×10ml)、MeOH(3×5ml)和Et₂O(3×5ml)清洗以作为黄色固体获得纯产物(210mg, 72.3%)。 ^1H NMR(401MHz,

DMSO- d_6) δ 8.44 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 5H). LCMS R_f (min) = 3.604. MS $m/z=332.1$ $[M+H]^+$.

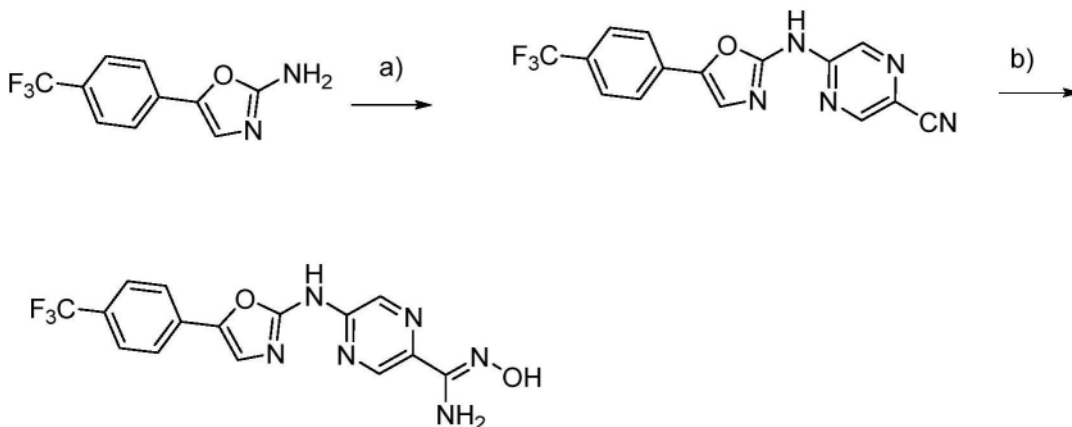
[0714]



将 6-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-3-甲腈 (0.15g) 在 EtOH (15ml) 中悬浮, 然后添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (8.0 当量) 和 Et_3N (8

当量)。将所得混合物回流过夜。完成后, 将混合物冷却并过滤固体, 用水 ($2\times 10\text{ml}$)、MeOH ($3\times 5\text{mL}$) 和 Et_2O ($2\times 5\text{mL}$) 清洗以作为米色固体获得纯产物 (90mg, 54.6%)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 11.98 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (s, 5H), 5.97 (s, 2H). LCMS R_f (min) = 3.463. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ $[M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 365.0968, 实验值: 365.0975。

[0715] 54. N'-羟基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-甲腈 (方案51)

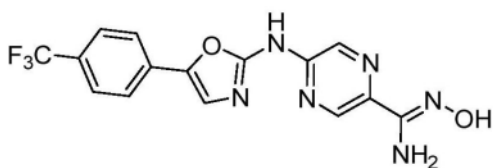


[0716]

[0717] 方案51: a) 5-溴代吡嗪-2-甲腈、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 100°C , 过夜; b) $\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、EtOH, 回流, 过夜。

[0718] 将可再密封的Schlenk管装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.05当量)、Xantphos (0.1当量)、5-溴代吡嗪-2-甲腈 (1.1当量)、 Cs_2CO_3 (1.3当量) 和 5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (中间体D) (0.2g, 0.877mmol) 在 1,4-二噁烷中的溶液。对混合物小心进行3次抽真空-再充入 N_2 的循环, 并在 100°C 加热过夜。在完成, 将混合物冷却并蒸发溶剂以获得粗产物, 将其与 5% 的黄原酸钾水溶液 (10ml) 搅拌 5min, 过滤, 用水 ($3\times 10\text{mL}$)、MeOH ($3\times 5\text{mL}$) 和 Et_2O ($2\times 5\text{mL}$) 清洗以作为黄色固体获得纯产物 (200mg, 69%)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 12.24 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (m, 4H). LCMS R_f (min) = 3.551, MS $m/z=332.0$ $[M+H]^+$ 。

[0719] 将 5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-

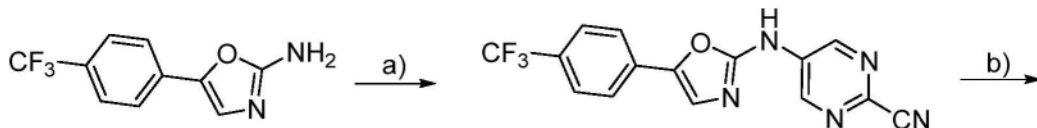


基)氨基)吡嗪-2-腈 (0.15g) 在 EtOH (15ml) 中悬浮, 然后添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (8.0 当量) 和 Et_3N (8.0 当量)。将所得混合物回流过夜。在完成, 将混合

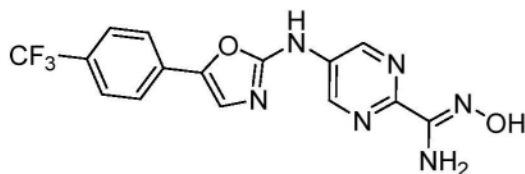
物冷却并过滤固体, 用水 ($2\times 10\text{ml}$)、MeOH ($3\times 5\text{ml}$)、1,4-二噁烷: Et_2O (1:1, $3\times 5\text{ml}$) 和 Et_2O

(2×5ml)清洗以作为米色固体提供N'-羟基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-甲脒(70mg,42%)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.82 (br s, 5H), 5.85 (s, 2H). LCMS Rf (min) = 3.697. C₁₅H₁₂F₃N₆O₂⁺ [M+H]⁺ 的HRMS (ESI) 的理论值: 365.0968, 实验值: 365.0984。

[0720] 55. N'-羟基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-甲脒 (方案52)



[0721]



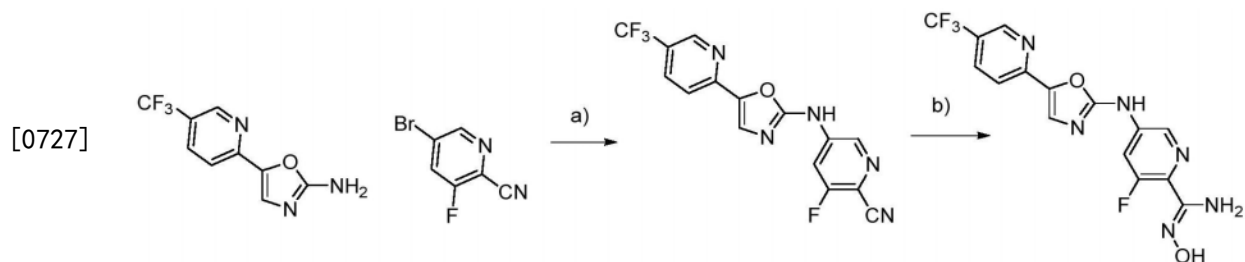
[0722] 方案52: a) 5-溴吡嗪-2-腈、Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷, 100℃, 过夜; b) HONH₂·HCl、Et₃N、EtOH, 回流, 过夜。

[0723] 将可再密封的Schlenk管装入Pd₂(dba)₃ (0.05当量)、Xantphos (0.1当量)、5-溴吡嗪-2-腈 (1.1当量)、Cs₂CO₃ (1.3当量) 和5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺 (中间体D) (0.2g, 0.877mmol) 在1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液。将混合物脱气并小心进行3次抽真空-再充入N₂的循环, 并且将混合物在100℃加热过夜。在完成后, 将混合物冷却并蒸发溶剂以获得粗产物, 将其与5%的黄原酸钾水溶液 (10ml) 搅拌5min, 过滤, 用水 (3×10mL)、MeOH (3×5mL) 和 Et₂O (2×5mL) 清洗以作为米色固体提供5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-腈 (200mg, 69%)。

[0724] 如此使用所述化合物而无任何进一步纯化。

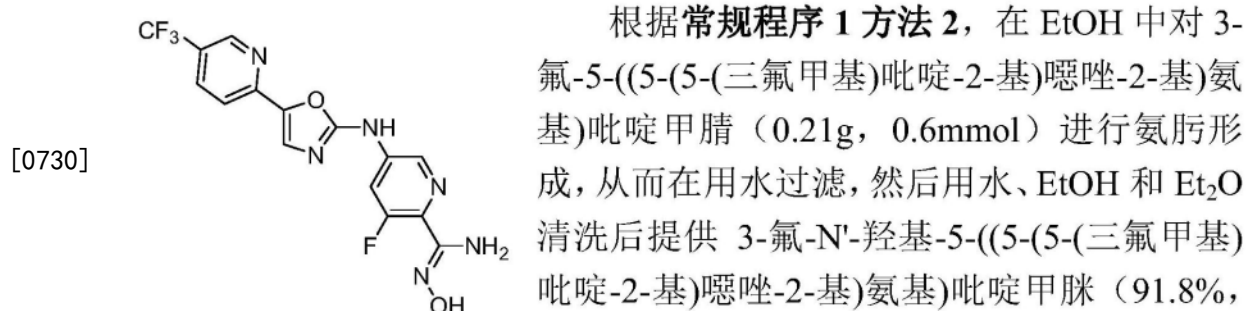
[0725] 将5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-腈 (0.11g) 在 EtOH (10mL) 中悬浮, 然后添加 NH₂OH·HCl (8.0 当量) 和 Et₃N (8.0 当量)。将所得混合物回流过夜。在完成后, 将混合物冷却并过滤固体, 用水 (2×10mL)、MeOH (2×5mL)、1,4-二噁烷:Et₂O (1:1, 3×5mL) 和 Et₂O (2×5mL) 清洗以作为米色固体提供N'-羟基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-甲脒 (50mg, 41.3%)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.82 (m, 5H), 6.01 (s, 2H). LCMS Rf (min) = 3.597. C₁₅H₁₂F₃N₆O₂⁺ [M+H]⁺ 的HRMS (ESI) 的理论值: 365.0968, 实验值: 365.0982。

[0726] 56. 3-氟-N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (方案53)



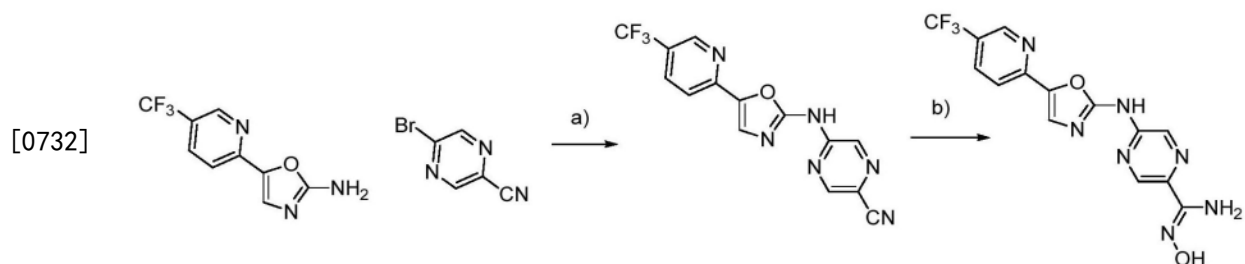
[0728] 方案53:a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 110°C , 18h; b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、 EtOH , 回流, 18h。

[0729] 按照常规程序4方法1, 使中间体K (5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-胺) (0.2g, 0.872mmol) 与5-溴-3-氟代吡啶甲腈 (0.175g, 0.872mmol) 反应。使用DCM和EtOAc的混合物(0至30%)作为洗脱液在硅胶上纯化粗产物以提供期望的3-氟-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈, 产率为73.16% (0.223g)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.99 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H)。LCMS R_f (min) = 3.351, MS m/z = 350.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



211mg)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.95 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=13.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.76 (s, 2H)。LCMS R_f (min) = 3.027, MS m/z = 383.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 383.0874, 实验值: 383.0871。

[0731] 57.N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-甲腈 (方案54)

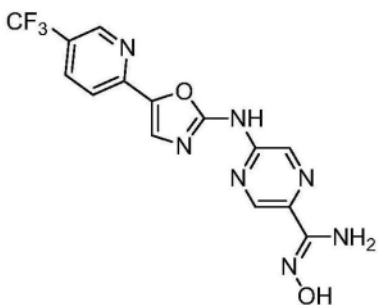


[0733] 方案54:a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 110°C , 18h; b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、 EtOH , 回流, 18h。

[0734] 按照常规程序4方法1, 使中间体K (5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-胺) (0.156g, 0.68mmol) 与5-溴代吡啶-2-甲腈 (0.125g, 0.68mmol) 反应。使用DCM和EtOAc的混合物(0至70%)作为洗脱液在硅胶上纯化粗产物以提供期望的5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-

2-基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-腈,产率为32.34% (0.073g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 12.36 (br s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.88 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.4Hz, 1H)。LCMS R_f (min) = 2.961, MS m/z = 333.0 [M+H]⁺。

[0735]

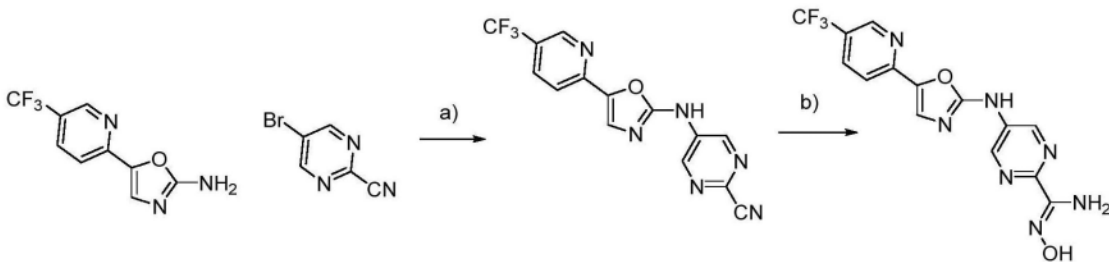


根据常规程序 1 方法 2, 在 EtOH 中对 5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-腈 (0.06g, 0.180mmol) 进行氨肟形成, 从而在用水过滤, 然后用水、EtOH 和 Et₂O 清洗后提供 N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-甲脒

(77.3%, 51mg)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.86 (s, 2H)。LCMS R_f (min) = 2.936, MS m/z = 366.1 [M+H]⁺。C₁₄H₁₁F₃N₇O₂⁺ [M+H]⁺ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 366.0921, 实验值: 366.0932。

[0736] 58. N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-甲脒 (方案 55)

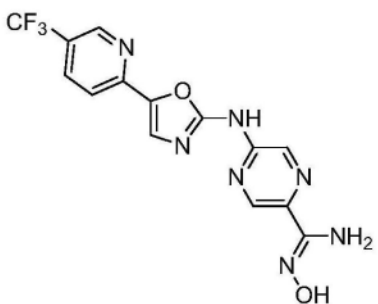
[0737]



[0738] 方案 55: a) Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷, 110°C, 18h; b) NH₂OH·HCl、Et₃N、EtOH, 回流, 18h。

[0739] 按照常规程序 4 方法 1, 使中间体 K (5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-胺) (0.156g, 0.68mmol) 与 5-溴吡嗪-2-腈 (0.125g, 0.68mmol) 反应。使用 DCM 和 EtOAc 的混合物 (0 至 30%) 作为洗脱液在硅胶上纯化粗产物以提供期望的 5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-腈, 产率为 25.25% (0.057g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 2H), 8.96 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 1H)。LCMS R_f (min) = 3.072, MS m/z = 333.1 [M+H]⁺。

[0740]

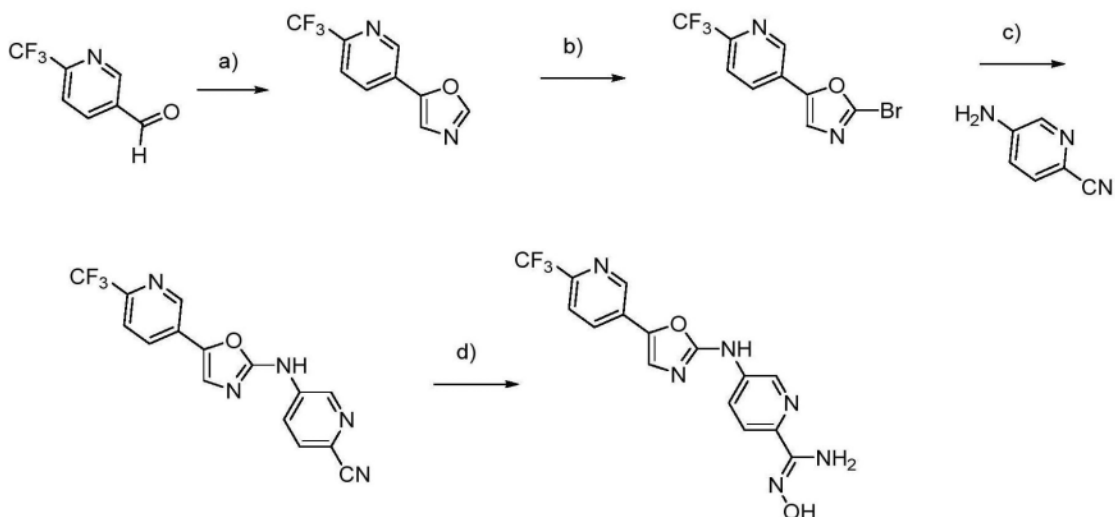


根据常规程序 1 方法 2, 在 EtOH 中对 5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-腈 (0.051g, 0.153mmol) 进行氨肟形成, 从而在通过制备型 HPLC 纯化后提供 N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-甲脒 (85.1%, 47.7mg)。¹H NMR

(401MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (br s, 1H), 11.04-10.92 (br s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.97-8.94 (m,

1H), 8.29 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 8.24-8.18 (br s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.4Hz, 1H). LCMS R_f (min) = 2.779, MS m/z = 366.1 $[M+H]^+$. $C_{14}H_{11}F_3N_7O_2$ $[M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 366.0921, 实验值: 366.0921。

[0741] 59. N'-羟基-5-((5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (方案 56)



[0742]

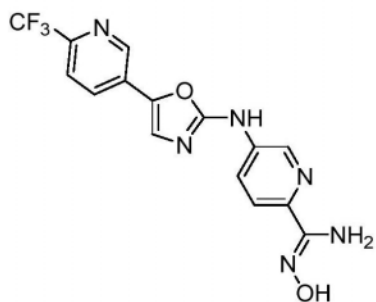
[0743] 方案56: a) TosMIC、 K_2CO_3 、MeOH, 回流, 5h; b) $BrCF_2CF_2Br$ 、 $t-BuOLi$ 、DMF/间二甲苯, $60^\circ C$, 3h; c) a) $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、 CS_2CO_3 、1,4-二噁烷, $110^\circ C$, 18h; b) $NH_2-OH \cdot HCl$ 、 Et_3N 、EtOH, 回流, 18h。

[0744] 根据常规程序14, 在MeOH (20mL) 中使6-(三氟甲基)烟醛 (1.2g, 6.85mmol) 与TosMIC (1.54g, 7.88mmol) 和 K_2CO_3 (1.14g, 8.22mmol) 反应以作为白色固体提供5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑, 产率为89% (1.31g)。 ^1H NMR (401MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.57 (s, 1H). LCMS R_f (min) = 2.622, MS m/z = 215.1 $[M+H]^+$ 。

[0745] 根据常规程序15方法2, 在 $60^\circ C$, 在DMF/间二甲苯 (5/5mL) 中使5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑 (1.04g, 4.86mmol) 与 $BrCF_2CF_2Br$ (0.93mL, 7.77mmol) 和 $t-BuOLi$ (0.622g, 7.77mmol) 反应3h以作为黄色固体提供2-溴-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑 (0.678g, 48%)。 ^1H NMR (401MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.52 (s, 1H). LCMS R_f (min) = 3.338, MS m/z = 295.0 $[M+H]^+$ 。

[0746] 按照常规程序4方法1, 使2-溴-5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑 (0.12g, 0.68mmol) 与5-氨基吡啶甲脒 (0.405g, 3.4mmol) 反应。通过制备型HPLC纯化粗产物以提供5-((5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒, 产率为50.1% (0.113g)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.67-11.30 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.32 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H). LCMS R_f (min) = 3.449, MS m/z = 332.1 $[M+H]^+$ 。

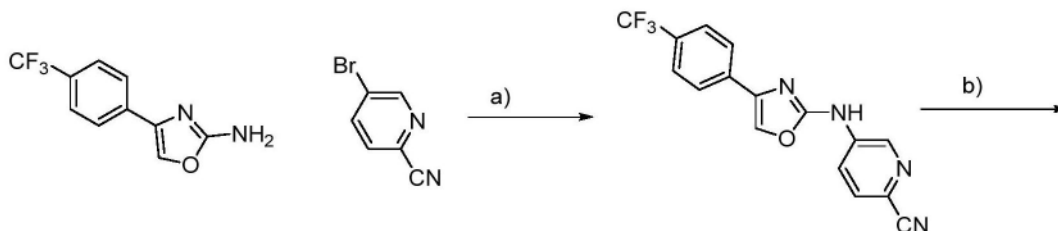
[0747]



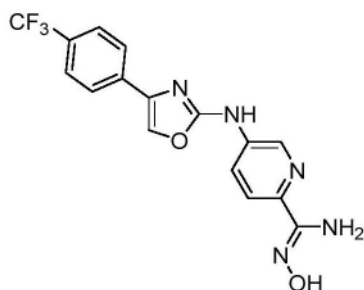
根据常规程序 1 方法 2, 对 5-((5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (0.1g, 0.301mmol) 进行氨肟形成, 从而在通过制备型 HPLC 纯化后提供 N'-羟基-5-((5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (85.24%, 123mg, 作为 TFA 盐

处理)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 10.89 (br s, 1H), 9.02 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.89 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.32 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 8.21 (dd, J=8.2, 1.8Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.93 (s, 1H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO) δ 158.79, 158.46, 157.06, 154.68, 144.84, 144.66, 144.50, 141.46, 138.88, 138.78, 131.66, 127.47, 127.42, 126.19, 123.90, 123.47, 123.21, 121.67, 120.76. LCMS R_f (min) = 2.849, MS m/z = 365.1 [M+H]⁺. C₁₅H₁₂F₃N₆O₂⁺ [M+H]⁺ 的理论值: 365.0968, 实验值: 365.0973。

[0748] 60. N'-羟基-5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (方案 57)



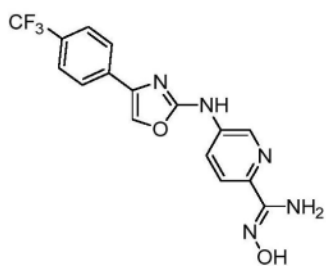
[0749]



[0750] 方案 57: a) Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷, 110°C, 18h; b) NH₂OH·HCl、Et₃N、MeOH, 回流, 18h。

[0751] 按照常规程序 4 方法 1, 使中间体 E (4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺) (0.935g, 4.1mmol) 与 5-溴代吡啶甲脒 (0.75g, 4.1mmol) 反应。使用 DCM 和 EtOAc 的混合物 (0 至 20%) 作为洗脱液在硅胶上纯化粗产物以提供期望的 5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒, 产率为 13.2% (0.179g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 8.87 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 8.04-7.94 (m, 3H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 2H). LCMS R_f (min) = 3.542, MS m/z = 331.0 [M+H]⁺。

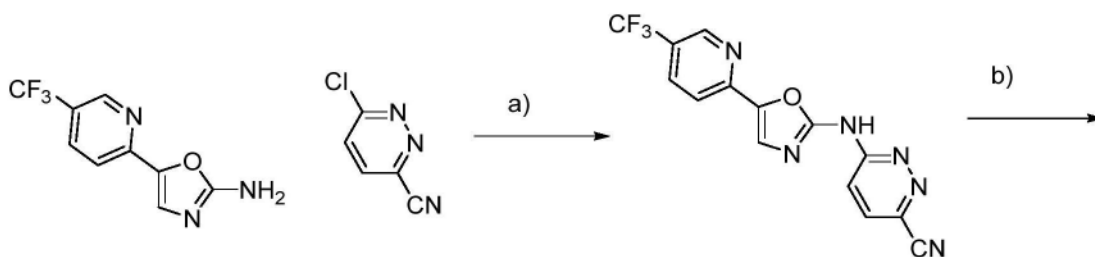
[0752] 根据常规程序 1 方法 2, 在 MeOH 中对



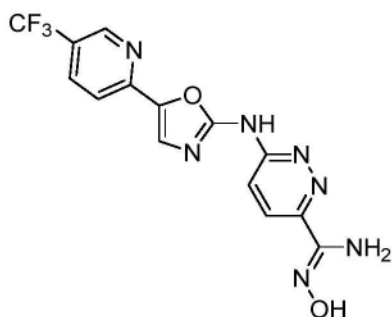
5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (0.153g, 0.463mmol) 进行氨肟形成, 从而在通过用水过滤进行分离并用水和 Et_2O 清洗后提供 N'-羟基-5-((4-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (77.96%, 对 0.5 摩尔当量的二噁烷

进行修正, 147mg)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.73 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.91 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 5.91 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.86, 150.14, 143.13, 138.33, 137.14, 136.94, 135.66, 130.95, 128.43, 128.11, 126.18, 126.14, 126.10, 125.96, 124.20, 123.42, 120.32. LCMS R_f (min) = 3.163, MS m/z = 364.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 364.1016, 实验值: 364.1019。

[0753] 61. 6-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲脒 (方案58)



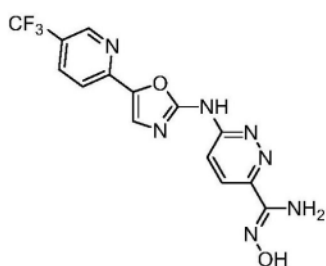
[0754]



[0755] 方案58: a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 110°C , 18h; b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、 MeOH , 回流, 18h。

[0756] 按照常规程序4方法1, 使中间体K (5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-胺) (0.197g, 0.86mmol) 与6-氯代哒嗪-3-甲脒 (0.12g, 0.86mmol) 反应。一旦完成, 真空除去挥发性溶剂并将固体残余物与水一起研磨, 过滤并用水彻底清洗。用 Et_2O 和 DCM 清洗所得粗产物直至除去所有催化剂和配体, 从而提供期望的6-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)哒嗪-3-甲脒, 产率为79.4% (0.227g)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.96 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.29 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 (m, 1H)。 LCMS R_f (min) = 3.361, MS m/z = 333.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0757]

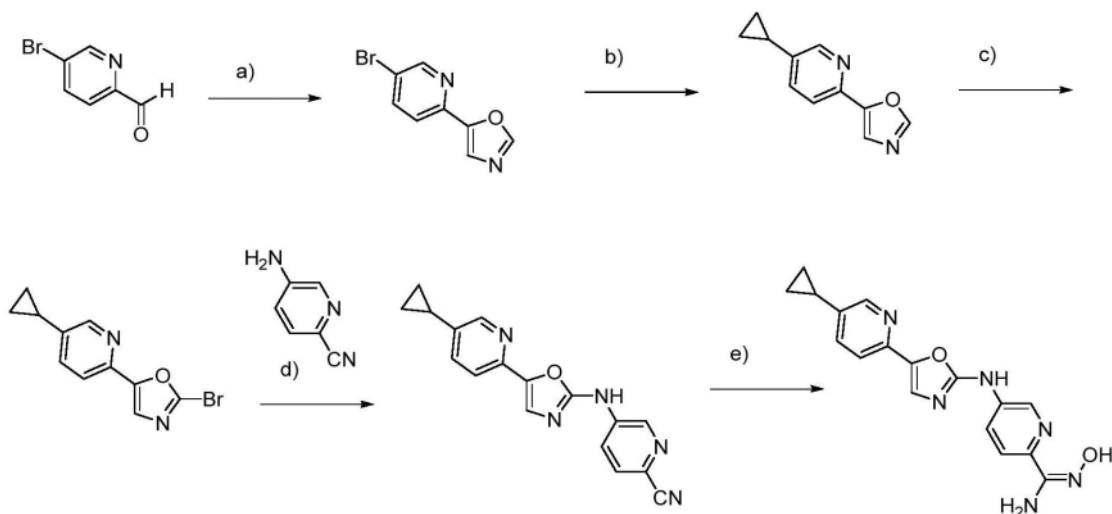


根据常规程序 1 方法 2, 在 MeOH 中对 6-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-3-甲脒 (0.207g, 0.623mmol) 进行氨肟形成, 从而在通过用水过滤进行分离并用水和 Et₂O 清洗后提供 N'-羟基-6-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-3-甲脒 (87%, 198mg)。

¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (br s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.06-7.71 (m, 3H), 6.00 (s, 2H). LCMS R_f (min) = 3.248, MS m/z = 366.0 [M+H]⁺. C₁₄H₁₁F₃N₇O₂⁺ [M+H]⁺ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 366.0921, 实验值: 366.091。

[0758] 62. 5-((5-(5-环丙基吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒 (方案59)

[0759]



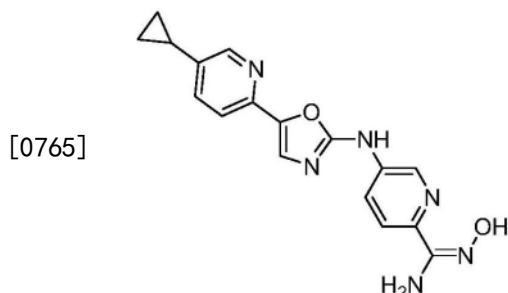
方案59: a) TosMIC、K₂CO₃、MeOH, 回流, 5h; b) 环丙基硼酸、Pd(OAc)₂、K₃PO₄、Pd(OAc)₂、甲苯/H₂O, 100℃, 16h; c) BrCF₂CF₂Br、t-BuOLi、DMF/间二甲苯, 60℃, 3h; d) Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷, 110℃, 18h; e) NH₂OH·HCl、Et₃N、MeOH, 回流, 18h。

[0761] 根据常规程序14, 在MeOH (40mL) 中使5-溴代吡啶甲醛 (3.53g, 18.89mmol) 与 TosMIC (4.26g, 21.82mmol) 和 K₂CO₃ (3.15g, 22.78mmol) 反应以作为浅黄色固体提供 5-(5-溴代吡啶-2-基)噁唑 (3.84g, 90%)。

[0762] 根据常规程序12方法1, 在甲苯/H₂O (50/5mL) 中使 5-(5-溴代吡啶-2-基)噁唑 (2.0g, 8.89mmol) 与环丙基硼酸 (0.99, 11.56mmol) 偶联以作为白色固体提供 5-(5-环丙基吡啶-2-基)噁唑 (1.42g, 86%)。¹H NMR (401MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.90 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.59 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 1.88 (tt, J=8.4, 5.0Hz, 1H), 1.27-0.84 (m, 2H), 0.71 (dt, J=6.6, 4.9Hz, 2H). LCMS R_f (min) = 3.329, MS m/z = 187.1 [M+H]⁺。

[0763] 根据常规程序15方法2, 将 5-(5-环丙基吡啶-2-基)噁唑 (0.35g, 1.88mmol) 转化为 2-溴-5-(5-环丙基吡啶-2-基)噁唑 (0.26g, 52%)。¹H NMR (401MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 1.89 (tt, J=8.5, 5.1Hz, 1H), 1.04 (ddd, J=8.4, 6.5, 4.8Hz, 2H), 0.73 (dt, J=6.6, 4.9Hz, 2H). LCMS R_f (min) = 3.354, MS m/z = 265.0 [M+H]⁺。

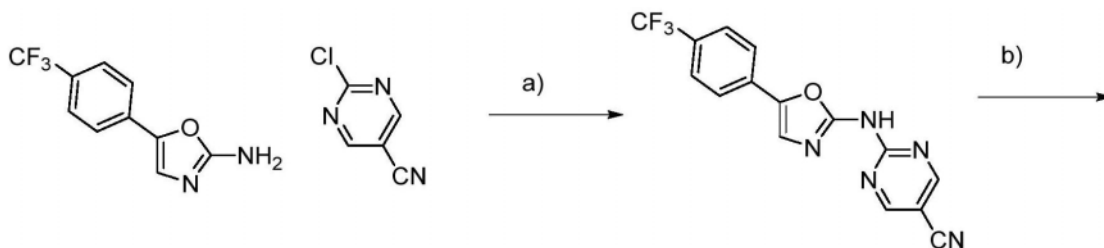
[0764] 按照常规程序4方法1,将2-溴-5-(5-环丙基吡啶-2-基)噁唑(0.35g,1.32mmol)与5-氨基吡啶甲腈(0.79g,6.6mmol)反应。使用DCM和EtOAc的混合物(0至40%)作为洗脱液在硅胶上纯化粗产物以提供期望的5-((5-(5-环丙基吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈,产率为29.2%(0.117g)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ 11.41(s,1H),8.84(d,J=2.6Hz,1H),8.42(d,J=1.5Hz,1H),8.33(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),7.99(d,J=8.7Hz,1H),7.63(s,1H),7.51(s,2H),2.02-1.94(m,1H),1.07-0.99(m,2H),0.80-0.74(m,2H)。LCMS R_f(min)=3.373,MS m/z=304.1[M+H]⁺。



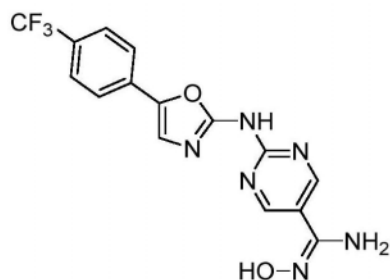
根据常规程序 1 方法 2,在 MeOH 中对 5-((5-(5-环丙基吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.105g,0.346mmol)进行氨基肟形成,从而在通过用水过滤进行分离并用水和 Et₂O 清洗后提供 5-((5-(5-环丙基吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲腈(91.0%,106mg)。¹H

NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ 10.88(s,1H),9.77(s,1H),8.77(s,1H),8.43(s,1H),8.13(d,J=7.2Hz,1H),7.83(d,J=8.7Hz,1H),7.57(s,1H),7.50(s,2H),5.78(s,2H),1.97(m,1H),1.01(m,2H),0.76(m,2H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO) δ 156.67,149.86,148.24,144.94,144.51,143.39,138.27,137.14,136.75,133.51,125.28,124.19,120.18,117.99,13.11,9.89。LCMS R_f(min)=2.238,MS m/z=337.1[M+H]⁺。C₁₇H₁₇N₆O₂⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:337.1408,实验值:337.1404。

[0766] 63.N'-羟基-2-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-5-甲腈(方案60)



[0767]

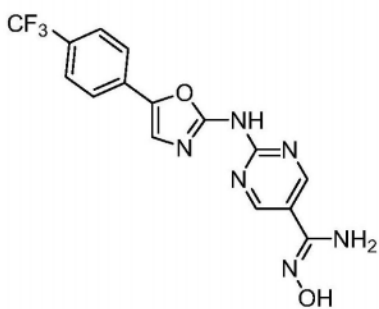


[0768] 方案60:a)Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷,110℃,18h;b)NH₂OH·HCl、Et₃N、MeOH,回流,18h。

[0769] 按照常规程序4方法1,使中间体D(5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺)(0.229g,1mmol)与2-氯嘧啶-5-腈(0.14g,1mmol)反应。一旦完成,真空除去挥发性溶剂并将固体残余物与水一起研磨,过滤并用水彻底清洗。用Et₂O和DCM清洗所得粗产物直至除去所有催化剂和配体,从而提供2-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-5-腈,产率为

65.6% (0.218g)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO) δ 12.07-11.63 (br s, 1H), 8.93 (s, 2H), 7.82 (m, 4H), 7.79 (s, 1H). LCMS R_f (min) = 2.842, MS m/z = 332.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0770]

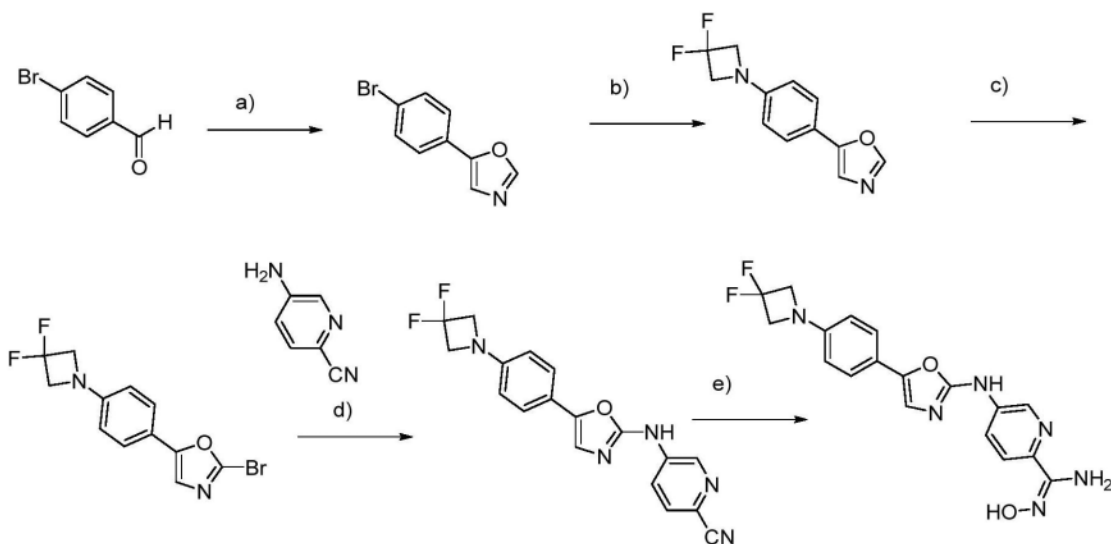


根据常规程序 1 方法 2, 在 MeOH 中对 2-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-5-腈 (0.20g, 0.603mmol) 进行氨肟形成, 从而在通过用水过滤进行分离并用水和 Et_2O 清洗后提供 N'-羟基-2-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)嘧啶-5-甲脒 (80.5%, 177mg)。

^1H NMR (401 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.82 (s, 5H), 6.02 (s, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 158.85, 155.84, 155.28, 147.61, 131.97, 128.04, 127.72, 126.55, 126.51, 126.00, 125.67, 123.88, 123.30, 120.98. LCMS R_f (min) = 3.415, MS m/z = 365.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 365.0968, 实验值: 365.0967。

[0771] 64. 5-((5-(4-(3,3-二氟代氮杂环丁烷-1-基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒 (方案61)

[0772]



[0773] 方案61: TosMIC、 K_2CO_3 、MeOH, 回流, 5h; b) 3,3-二氟代氮杂环丁烷·HCl、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 100°C, 16h; c) $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ 、 $t\text{-BuOLi}$ 、DMF/间二甲苯, 60°C, 3h; d) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 110°C, 18h; e) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 18h。

[0774] 根据常规程序14, 在 MeOH (80mL) 中使 4-溴苯甲醛 (5.0g, 27.02mmol) 与 TosMIC (5.80g, 29.73mmol) 和 K_2CO_3 (4.48g, 32.4mmol) 反应以作为白色固体提供 5-(4-溴苯基)噁唑 (5.26g, 87%)。

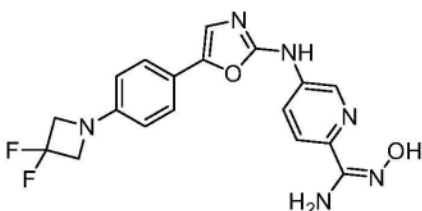
[0775] 根据常规程序4方法1, 在存在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.327g, 0.36mmol)、Xantphos (0.232g, 0.40mmol) 和 Cs_2CO_3 (4.36g, 13.38mmol) 的情况下, 在 100°C, 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中使 5-(4-溴苯基)噁唑 (1.0g, 4.46mmol) 与 3,3-二氟代氮杂环丁烷·HCl (0.694g, 5.36mmol) 反应 16h 以提供 5-(4-(3,3-二氟代氮杂环丁烷-1-基)苯基)噁唑 (0.875g, 83%)。 ^1H NMR (401MHz,

CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.53 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.27 (t, $J=11.7\text{Hz}$, 4H). LCMS R_f (min) = 2.824, MS m/z = 237.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0776] 根据常规程序15方法2, 在60℃, 在DMF/间二甲苯(10/10ml)中使5-(4-(3,3-二氟代氮杂环丁烷-1-基)苯基)噁唑(0.80g, 3.37mmol)与 $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ (0.64ml, 5.39mmol)和 $t\text{-BuOLi}$ (0.405g, 5.06mmol)反应3h以作为黄色固体提供2-溴-5-(4-(3,3-二氟代氮杂环丁烷-1-基)苯基)噁唑(0.50g, 47%)。 ^1H NMR(401MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.52 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.27 (t, $J=11.7\text{Hz}$, 4H). LCMS R_f (min) = 3.587. MS m/z = 314.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0777] 按照常规程序4方法1, 使2-溴-5-(4-(3,3-二氟代氮杂环丁烷-1-基)苯基)噁唑(0.28g, 0.888mmol)与5-氨基吡啶甲腈(0.53g, 4.44mmol)反应。使用DCM和EtOAc的混合物(0至30%)在硅胶上纯化, 然后通过制备型HPLC纯化粗产物以提供5-((5-(4-(3,3-二氟代氮杂环丁烷-1-基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈, 产率为18.15% (0.057g)。 ^1H NMR(401MHz, DMSO) δ 11.16 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.63 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.30 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 4H). LCMS R_f (min) = 2.986, MS m/z = 354.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

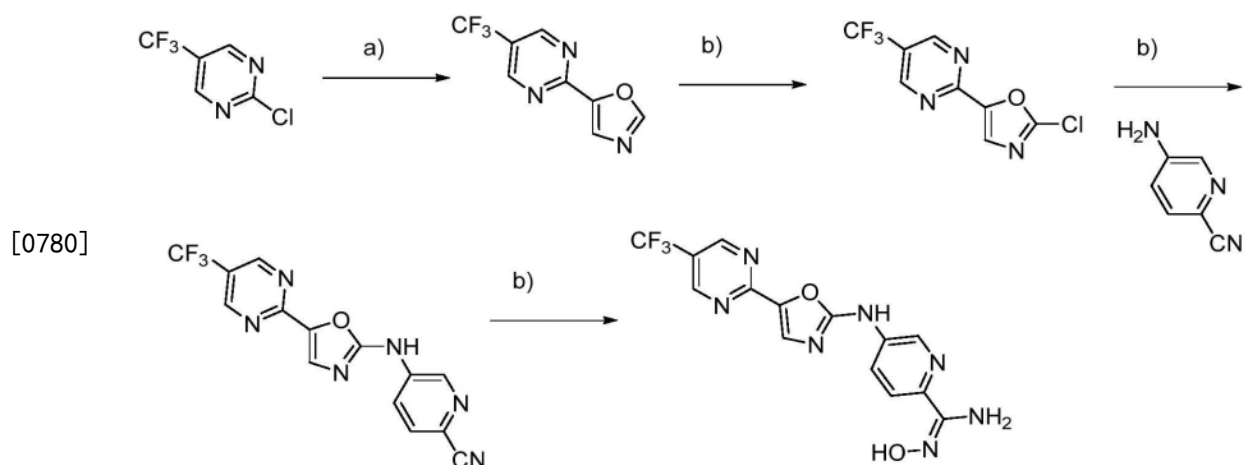
[0778]



根据常规程序1方法2, 在MeOH中对5-((5-(4-(3,3-二氟代氮杂环丁烷-1-基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.055g, 0.155mmol)进行氨肟形成, 从而在通过用水过滤进行分离并用水和 Et_2O 清洗后提供

5-((5-(4-(3,3-二氟代氮杂环丁烷-1-基)苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒(76.5%, 46mg)。 ^1H NMR(401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.63 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.11 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.65 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.30 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 4H). ^{13}C NMR(101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155.45, 149.88, 149.49, 145.29, 143.06, 137.02, 136.93, 124.36, 123.88, 120.33, 120.13, 119.85, 119.04, 117.13, 114.42, 113.60, 63.59, 63.34, 63.09. LCMS R_f (min) = 2.45, MS m/z = 387.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS(ESI)的理论值: 387.1376, 实验值: 387.1373.

[0779] 65. N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒(方案62)

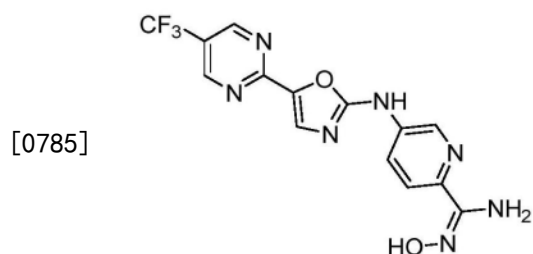


[0781] 方案62:a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、THF:1M Na_2CO_3 (3.5:1.5), 回流, 16h; b) i. LiHMDS、THF, -78°C , 0.5h, ii. C_2Cl_6 , $-78^\circ\text{C} \sim$ 室温, 5h; c) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 110°C , 18h; b) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 18h。

[0782] 向THF (3.5ml) 和1M Na_2CO_3 (1.5ml) 的脱气双相溶液中添加2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶 (876mg, 4.80mmol, 1.0当量)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷基-2-基)噻唑 (1.0M, 在THF中, 7.20ml, 7.20mmol, 1.5当量) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (835mg, 0.720mmol, 0.15当量)。根据常规程序12方法1使混合物反应以作为棕色固体提供5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)噻唑 (53mg, 5.1%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 155.1, 153.5, 149.0, 132.0, 132.0, 126.8, 124.1, 123.3, 122.9, 121.4, 118.6ppm. LCMS R_f (min) = 3.344, MS m/z = 216.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0783] 根据常规程序15方法1, 在THF (10ml) 中使5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)噻唑 (0.205g, 0.95mmol) 与LiHMDS (1.05ml, 1.05mmol, 1M在己烷中) 和 C_2Cl_6 (0.339g, 1.43mmol) 反应以作为白色固体提供2-氯-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)噻唑 (0.206g, 87%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 9.01 (d, J = 0.6Hz, 2H), 7.98 (s, 1H)。LCMS R_f (min) = 2.871, MS m/z = 250.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0784] 按照常规程序4方法1, 使2-氯-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)噻唑 (0.3g, 1.2mmol) 与5-氨基吡啶甲腈 (0.43g, 3.6mmol) 反应。在制备型HPLC上纯化粗产物以提供5-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶甲腈, 产率为9.3% (0.037g)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.81 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.85 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H)。LCMS R_f (min) = 3.805, MS m/z = 333.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

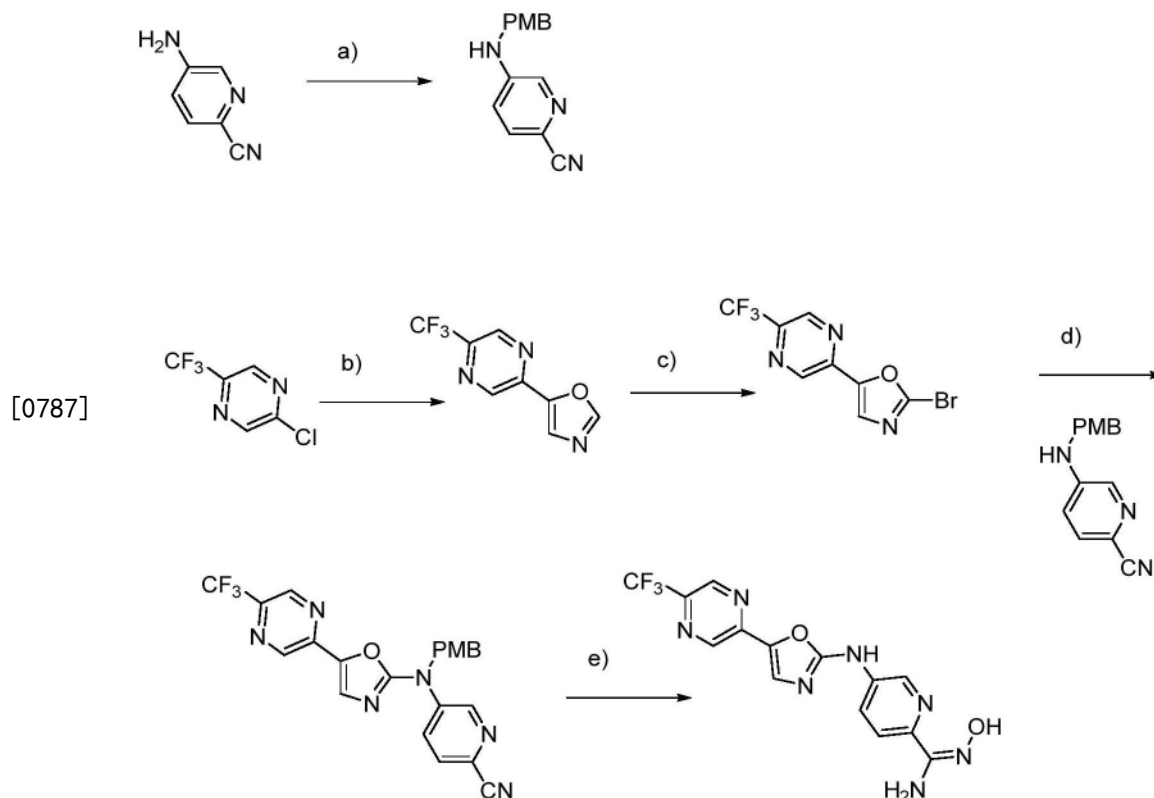


根据常规程序1方法2, 在MeOH中对5-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (0.037g, 0.11mmol) 进行氨肟形成, 从而在通过用水过滤进行分离并用水和 Et_2O 清洗后提供N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶甲腈

(71.3%, 29mg)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.69 (s, 1H), 10.91 (br s, 1H), 9.22 (d, J = 0.8Hz, 2H), 8.88 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.8, 2.6Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 (d, J =

8.8Hz, 1H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 158.50, 155.81, 154.53, 143.26, 138.88, 138.54, 134.27, 124.96, 124.23, 123.15, 122.26, 120.84, 120.51. LCMS R_f (min) = 3.037, MS m/z = 366.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 366.0921, 实验值: 366.0918。

[0786] 66. N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (方案 63)



[0788] 方案63: a) 茴香醛、AcOH、 $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ 、DCE, 室温; b) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、THF:1M Na_2CO_3 (3.5:1.5), 回流, 16h; c) $t\text{-BuOLi}$ 、 $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ 、DMF/间二甲苯; d) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 110°C, 18h; e) i. TFA、苯甲醚, ii. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 18h。

[0789] 将5-氨基吡啶甲脒 (5g, 41.97mmol) 和茴香醛 (5.45g, 46.16mmol) 溶于DCE (100mL), 添加AcOH (7.2ml, 126mmol) 并将反应混合物在室温搅拌过夜。每小时分部分加入 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (17.8g, 83.9mmol), 直至如通过TLC证实大部分起始的胺已消耗。用DCM (100mL) 稀释反应混合物, 缓慢倒入饱和 NaHCO_3 溶液 (200mL)。通过添加固体 NaHCO_3 使水相成为碱性 (pH ~ 8)。在分离后, 用更多的DCM (3×) 萃取水相。用 MgSO_4 干燥合并的有机相, 蒸干。使用DCM和EtOAc的混合物 (0至10%) 作为洗脱液在硅胶上纯化残余物以提供5-((4-甲氧苯基)氨基)吡啶甲脒, 产率为51.8% (5.2g)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 8.6, 2.9Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。LCMS R_f (min) = 2.772, MS m/z = 240.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

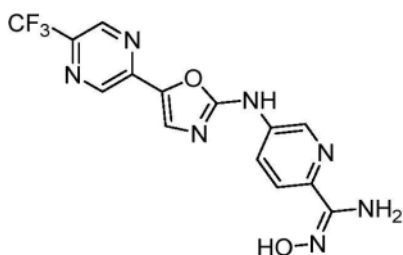
[0790] 向THF (3.5ml) 和1M Na_2CO_3 (1.5ml) 的脱气双相溶液中添加2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪 (150mg, 0.822mmol, 1.0当量)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷基-2-基)噁唑 (1.0M, 在THF中, 904 μL , 0.904mmol, 1.1当量) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (58mg, 0.082mmol, 0.1当量)。根据常规程序12方法1使混合物反应以作为棕色固体提供5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)噁唑 (53mg, 30%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (s,

1H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 152.8, 148.0, 145.5, 143.0, 142.6, 142.3, 141.9, 141.5, 141.5, 141.5, 141.4, 140.0, 129.1, 125.2, 122.5, 119.7, 117.0ppm. LCMS R_f (min) = 3.223, MS m/z = 216.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0791] 根据常规程序15方法2, 在DMF/间二甲苯 (3/3ml) 中使5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)噁唑 (0.25g, 1.16mmol) 与 $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ (0.21mL, 1.74mmol) 和 $t\text{-BuOLi}$ (0.121g, 1.51mmol) 反应以作为黄色固体提供2-溴-5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)噁唑 (0.232g, 67%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.98 (d, J = 1.1Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.86 (s, 1H). LCMS R_f (min) = 2.939, MS m/z = 294.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0792] 按照常规程序4方法1, 使2-溴-5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)噁唑 (0.22g, 0.748mmol) 与5-((4-甲氧苯甲基)氨基)吡啶甲腈 (0.42g, 1.76mmol) 反应。使用DCM和EtOAc的混合物 (0至15%) 作为洗脱液在硅胶上纯化粗产物以提供5-((4-甲氧苯甲基)(5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈, 产率为54.9% (0.186g)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.86 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.83 (d, J = 1.0Hz, 1H), 8.73 (d, J = 1.1Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.6, 2.8Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 0.5Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7Hz, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.78 (s, 3H). LCMS R_f (min) = 3.579, MS m/z = 453.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

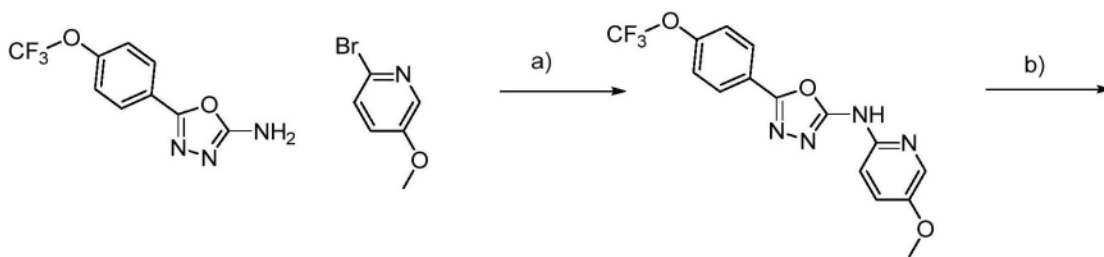
[0793]



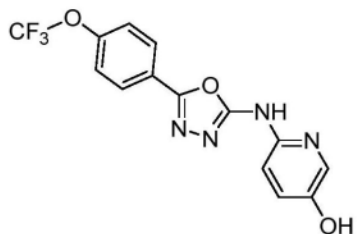
根据常规程序 11, 用 TFA 和苯甲醚混合物使 5-((4-甲氧苯甲基)(5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (0.186g, 0.408mmol) 脱保护。根据常规程序 1 方法 2, 在 MeOH 中对通过与 Et_2O 一起研磨而收集的

的PMB脱保护的产物 (LCMS R_f (min) = 2.843, MS m/z = 333.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$) 进行氨肟形成, 从而在用制备型HPLC纯化后提供N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (63.6%, 95mg)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.08 (s, 2H), 8.78 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.8Hz, 1H), 5.77 (s, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.77, 149.77, 146.10, 144.13, 141.77, 141.74, 140.11, 139.38, 139.03, 138.68, 138.34, 137.60, 136.14, 132.35, 124.83, 123.35, 120.63, 120.24. LCMS R_f (min) = 2.326, MS m/z = 366.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 366.0921, 实验值: 366.0924.

[0794] 67. 6-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)吡啶-3-醇 (方案 64)



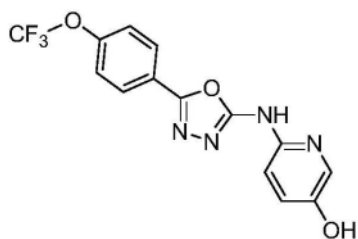
[0795]



[0796] 方案64:a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 110°C , 18h; b) BBr_3 、DCM, 室温, 18h。

[0797] 按照常规程序4方法1, 使5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-胺 (0.58g, 0.236mmol) 与2-溴-5-甲氧基吡啶 (0.89g, 4.73mmol) 反应。将粗产物研磨, 过滤并用水彻底清洗。通过用 Et_2O 和DCM清洗除去过量的催化剂和配体, 从而提供N-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-胺, 产率为31.3% (0.261g)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.88 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.52 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H)。LCMS R_f (min) = 3.227, MS m/z = 353.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

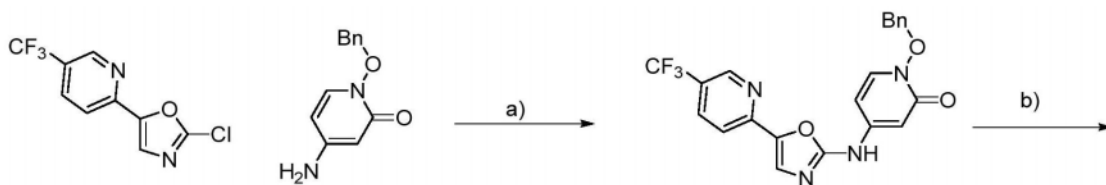
[0798] 根据常规程序8, 在DCM中用 BBr_3 使N-(5-



甲氧基吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-胺 (0.26g, 0.738mmol) 脱保护。在制备型 HPLC 上纯化粗产物以提供 6-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)吡啶-3-醇 (73.3%, 183mg)。 ^1H NMR (401 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ 10.94 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.88 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.29 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160.48, 157.54, 150.28, 149.90, 144.34, 135.51, 128.22, 125.66, 123.53, 122.29, 112.64。LCMS R_f (min) = 2.691, MS m/z = 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 339.07, 实验值: 339.0704。

[0799] 68. 1-羟基-4-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮 (方案65)

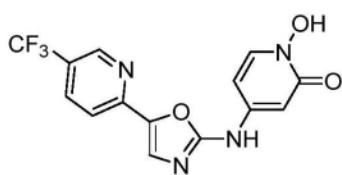


[0800]

[0801] 方案65:a) NaH (60%在矿物油中的分散液)、DMF, 室温, 110℃, 18h; b) TFA, 回流, 16h。

[0802] 按照常规程序2方法2, 使2-氯-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑(中间体J, 0.741g, 2.98mmol)与4-氨基-1-(苄氧基)吡啶-2(1H)-酮(0.645g, 2.98mmol)反应。将粗产物与水与DCM一起研磨以提供1-(苄氧基)-4-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮, 产率为50% (0.624g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.96-8.92 (m, 1H), 8.28 (dd, J=8.5, 1.8Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 6.99 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.22 (dd, J=7.8, 2.9Hz, 1H), 5.18 (s, 2H)。LCMS R_f (min) = 3.653, MS m/z = 429.1 [M+H]⁺。

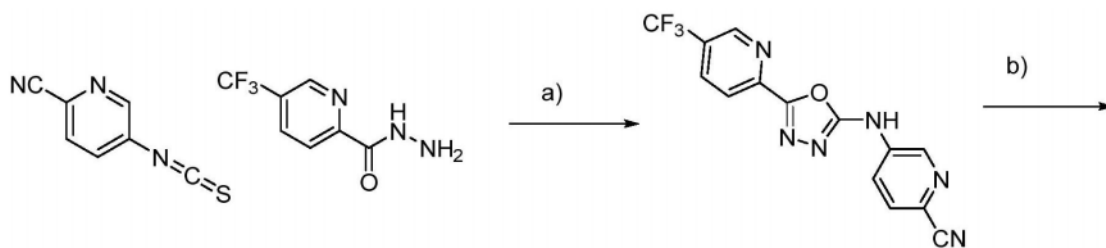
[0803]



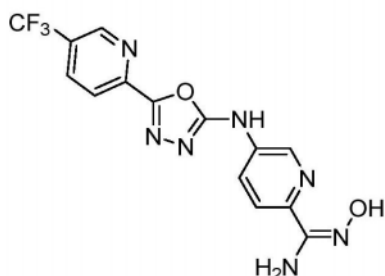
将 1-(苄氧基)-4-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮 (0.2g, 0.47mmol) 在 TFA (10ml) 中回流搅拌 16h。真空除去挥发性溶剂, 并在制备型 HPLC 上纯化残余粗产物以提供

1-羟基-4-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2(1H)-酮 (48%, 76mg)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.94 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.80 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.95 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.33 (dd, J=7.7, 2.8Hz, 1H)。LCMS R_f (min) = 3.204, MS m/z = 339.1 [M+H]⁺。C₁₄H₁₀F₃N₄O₃⁺ [M+H]⁺的HRMS (ESI)的理论值: 339.07, 实验值: 339.0706。

[0804] 69.N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)吡啶甲脒(方案66)



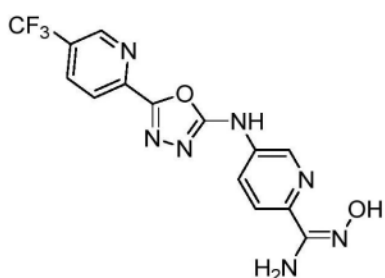
[0805]



[0806] 方案66:a) i. DMF, 18h, ii. EDCI·HCl, 90°C, 2h; b) NH₂OH·HCl、Et₃N、MeOH, 回流, 18h。

[0807] 按照常规程序7,使5-异硫氰基吡啶甲腈(0.161g,1.01mmol)与5-(三氟甲基)吡啶甲酰肼(0.173g,0.843mmol)反应。使用DCM和EtOAc的混合物(0至30%)作为洗脱液在硅胶上纯化粗产物以提供5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)吡啶甲腈,产率为81%(0.227g)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.93(br s,1H),9.18-9.15(m,1H),8.85-8.83(m,1H),8.45(dd,J=8.4,1.8Hz,1H),8.34-8.26(m,2H),8.08(dd,J=8.6,0.5Hz,1H)。LCMS R_f(min)=3.450,MS m/z=333.1[M+H]⁺。

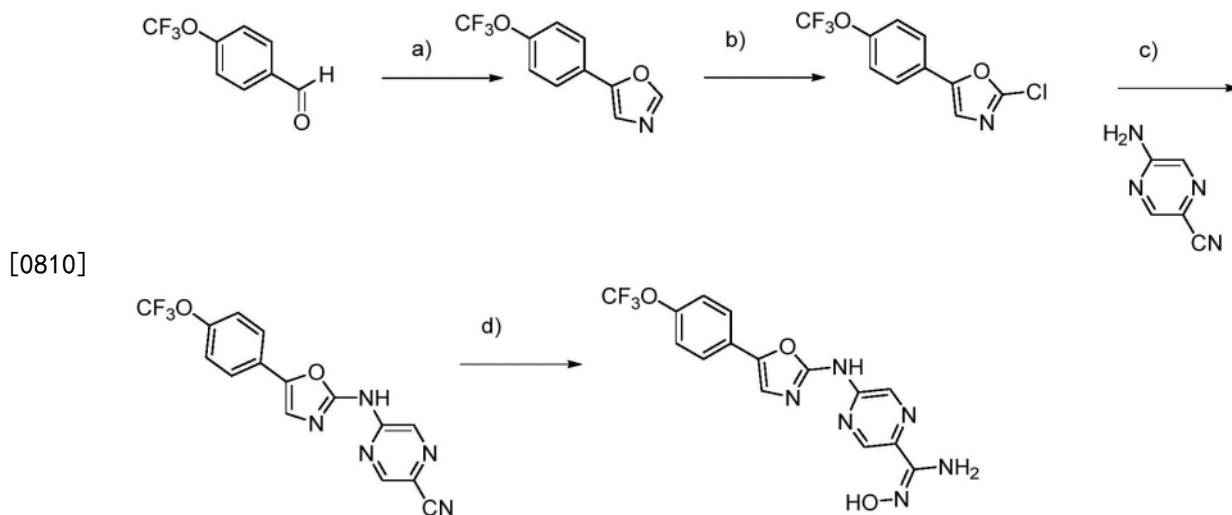
[0808]



根据常规程序 1 方法 2,在 MeOH 中对 5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.212g,0.638mmol)进行氨肟形成,从而在过滤并用水清洗,然后用 MeOH、Et₂O 清洗并最终从作为 4M 二噁烷溶液的具有 1.5 当量 HCl 的二噁烷中冷冻干燥后

提供N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)吡啶甲腈盐酸盐(38.2%,98mg)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.95(s,1H),11.04(br s,1H),9.17(s,1H),8.95(d,J=2.5Hz,1H),8.97-8.69(br s,2H),8.46(dd,J=8.5,1.9Hz,1H),8.35-8.24(m,3H),8.17(d,J=8.8Hz,1H)。LCMS R_f(min)=3.019,MS m/z=366.1[M+H]⁺。C₁₄H₁₁F₃N₇O₂⁺[M+H]⁺HRMS(ESI)的计算值:366.0921,实验值:366.092。

[0809] 70.N'-羟基-5-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-甲腈(方案67)

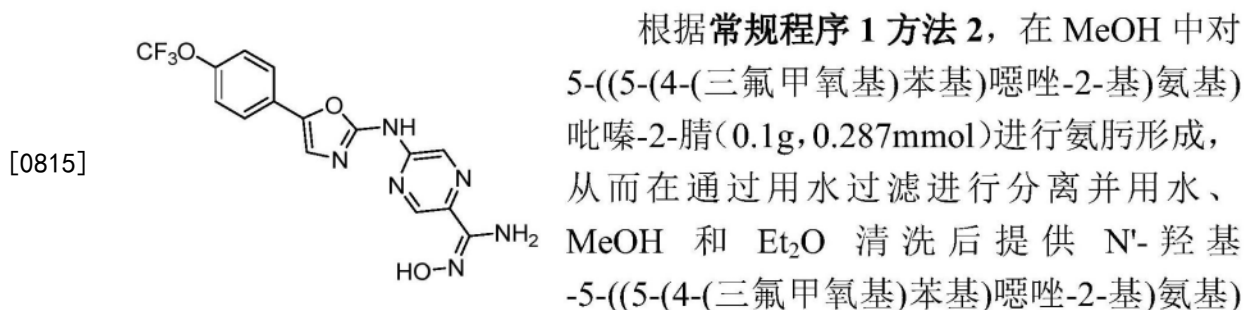


[0811] 方案67: a) TosMIC、 K_2CO_3 、MeOH, 回流, 5h; b) i. LiHMDS、THF, $-78^\circ C$, 0.5h, ii. C_2Cl_6 , $-78^\circ C \sim$ 室温, 5h; c) $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、 CS_2CO_3 、1,4-二噁烷, $110^\circ C$, 18h; d) $NH_2OH \cdot HCl$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 18h。

[0812] 根据常规程序14, 使4-(三氟甲氧基)苯甲醛(5.0g, 26.3mmol)与TosMIC(5.65g, 18.93mmol)和 K_2CO_3 (4.36g, 31.56mmol)在MeOH(60ml)中反应以作为白色固体提供5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑(5.18g, 86%)。 ^1H NMR(401MHz, $CDCl_3$) δ 7.93(s, 1H), 7.73-7.62(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.32-7.24(m, 2H)。LCMS R_f (min)=3.046, MS m/z =230.0 $[M+H]^+$ 。

[0813] 根据常规程序15方法1, 使5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑(2.0g, 8.72mmol)与LiHMDS(9.6mL, 9.6mmol, 1M在己烷中)和 C_2Cl_6 (3.11g, 13.13mmol)在THF(20mL)中反应以作为白色固体提供2-氯-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑(1.85g, 80%)。 ^1H NMR(401MHz, $CDCl_3$) δ 7.61-7.58(m, 2H), 7.59-7.56(m, 2H), 7.24(s, 1H)。LCMS R_f (min)=3.328, MS m/z =264.0 $[M+H]^+$ 。

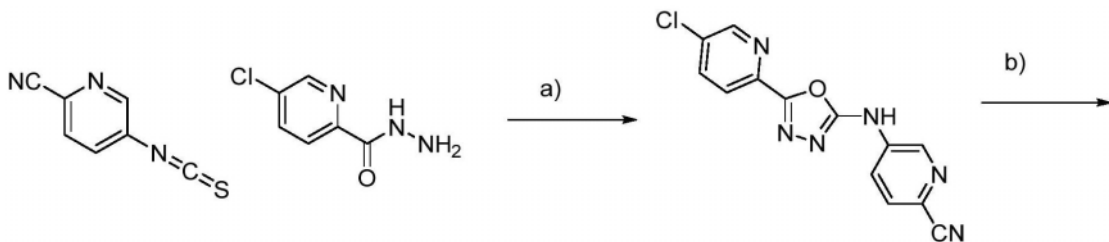
[0814] 按照常规程序4方法1, 使2-氯-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑(1.2g, 4.55mmol)与5-氨基吡嗪-2-腈(0.656g, 5.46mmol)反应。用EtOAc(0至60%)在DCM中的混合物作为洗脱液在硅胶上, 然后在制备型HPLC上纯化粗产物以提供5-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡嗪-2-腈, 产率为12.5%(0.197g)。 ^1H NMR(401MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.41(br s, 1H), 7.84(s, 1H), 6.95(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.67(s, 1H), 6.54(d, $J=8.3$ Hz, 2H)。LCMS R_f (min)=3.859, MS m/z =348.1 $[M+H]^+$ 。



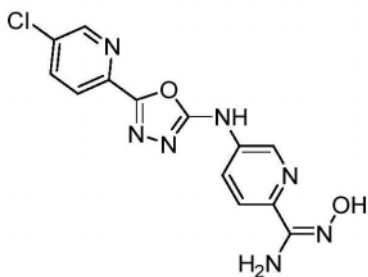
^1H NMR(401MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.52(s, 1H), 9.95(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.74(d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.74(d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.65(s, 1H), 7.47(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.88(s, 2H)。LCMS R_f (min)=3.425, MS m/z =381.1 $[M+H]^+$ 。 $C_{15}H_{12}F_3N_6O_3^+$ $[M+H]^+$ 的HRMS(ESI)

的理论值:381.0917,实验值:381.0925。

[0816] 71. 5-((5-(5-氯吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒(方案68)



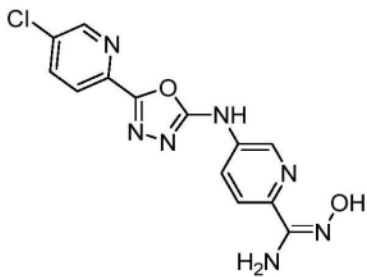
[0817]



[0818] 方案68:a) i. DMF, 18h, ii. EDCI.HCl, 90℃, 2h; b) NH₂OH.HCl、Et₃N、MeOH, 回流, 18h。

[0819] 按照常规程序7,使5-异硫氰基吡啶甲脒(0.163g,1.01mmol)与5-氯代吡啶甲酰肼(0.173g,1.01mmol)反应。用水过滤粗产物,并用水、MeOH清洗以提供期望的5-((5-(5-氯吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)吡啶甲脒,产率为90.9%(0.274g)。¹H NMR(401MHz, DMSO) δ11.84(br s, 1H), 8.83(m, 2H), 8.28(dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 8.18(dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 8.13(d, J=8.5Hz, 1H), 8.07(d, J=8.6Hz, 1H)。LCMS R_f(min)=3.428, MS m/z=299.0[M+H]⁺。

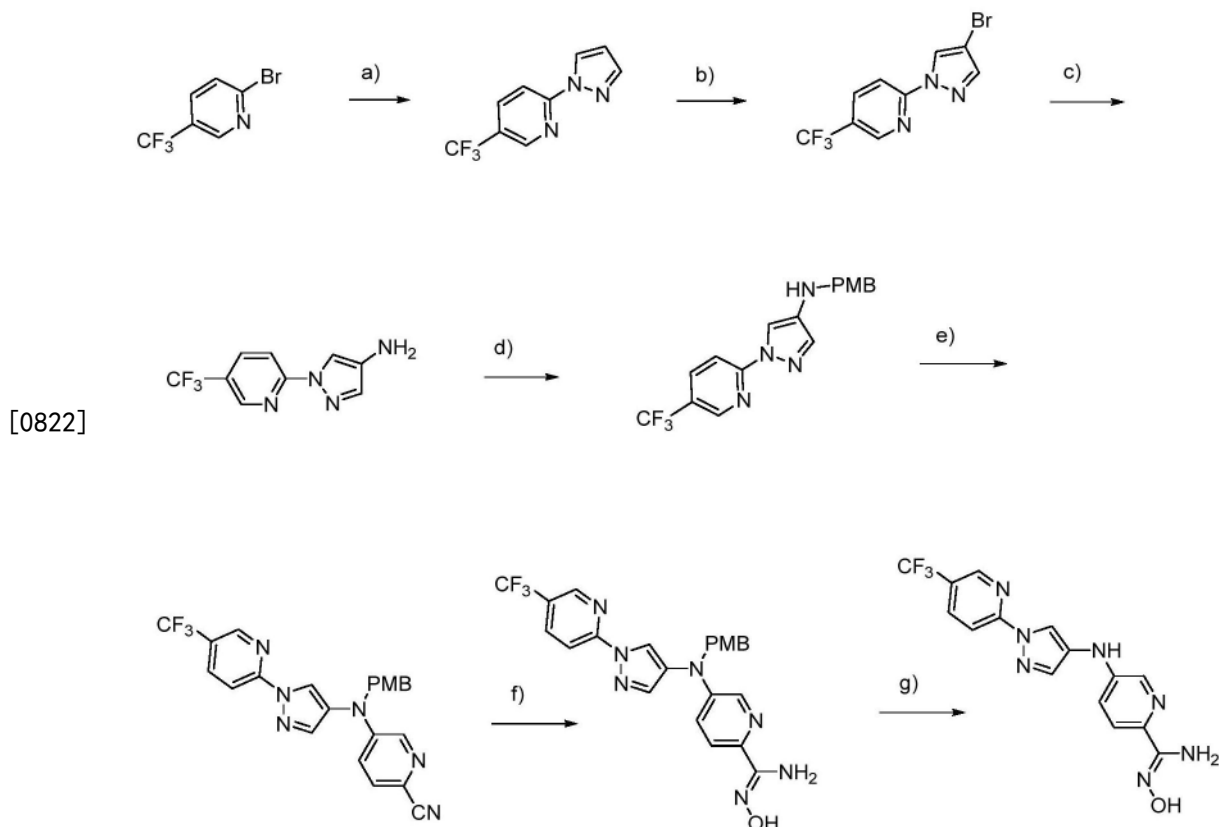
[0820]



根据常规程序 1 方法 2, 在 MeOH 中对 5-((5-(5-氯吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)吡啶甲脒(0.25g, 0.836mmol)进行氨肟形成, 从而在过滤并用水清洗, 然后用 MeOH、Et₂O 清洗并最终从作为 4M 二噁烷溶液的具有 1.5 当量 HCl 的二噁烷中冷冻干燥后提供 5-((5-(5-

氯吡啶-2-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒盐酸盐(83.4%, 257mg)。¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) δ11.65(s, 1H), 10.52(br s, 1H), 8.84(m, 2H), 8.31-7.90(m, 4H), 7.52(br s, 2H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆) δ160.55, 158.01, 149.30, 141.82, 138.41, 138.07, 133.31, 124.73, 123.58, 122.20。LCMS R_f(min)=2.943, MS m/z=332.0[M+H]⁺。¹³C₁₃H₁₁ClN₇O₂⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:332.0657,实验值:332.0669。

[0821] 72. N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲脒(方案69)



[0823] 方案69: a) 吡唑、 Cu_2O 、 K_3PO_4 、DMSO、水, M_w 100℃, 1h; b) NBS、 CH_3CN , 室温, 48h; c) i. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 110℃, 18h, ii. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 NaOAc 、 MeOH , 室温, 18h; d) 茴香醛、 AcOH 、 $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ 、DCE, 室温; e) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 110℃, 18h; g) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、 MeOH , 回流, 18h; f) TFA、苯甲醚, 室温, on。

[0824] 将烘干的管装入2-溴-5-(三氟甲基)吡啶(2.5g, 11.06mmol)、吡唑(0.98g, 14.38mmol)、 Cu_2O (0.158g, 1.106mmol)和 K_3PO_4 (4.69g, 22.12mmol)。添加DMSO(11ml)和水(0.5ml),并在氮气下密封管,然后在100℃用微波辐照1h。将反应混合物冷却至室温,用 Et_2O 和半盐水稀释。在分离后,用 Et_2O (4×)萃取水相,用(MgSO_4)干燥合并的有机相,蒸干。使用石油精和DCM的混合物作为洗脱液在硅胶上纯化残余物以提供2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶,产率为53.9%(1.8g)。 ^1H NMR(401MHz, CDCl_3) δ 8.68-8.65(m, 1H), 8.59(dd, $J=2.7, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.10(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.03(ddd, $J=8.7, 2.3, 0.5\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 6.50(dd, $J=2.7, 1.7\text{Hz}$, 1H)。LCMS $R_f(\text{min})=3.879$, MS $m/z=214.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0825] 中间体M: 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶

[0826] 在室温,将2-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶(1.7g, 7.98mmol)与NBS(3.12g, 17.54mmol)在 CH_3CN (16ml)中搅拌48h。除去挥发性溶剂,并在DCM和饱和的 NaHCO_3 水溶液中吸收残余物。在分离后,用DCM(4×)萃取水相,用(MgSO_4)干燥合并的有机相,蒸干。使用石油精和DCM的混合物作为洗脱液在硅胶上纯化残余物以提供2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶,产率为85.9%(2g)。 ^1H NMR(401MHz, CDCl_3) δ 8.67-8.64(m, 1H), 8.61(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.07-8.02(m, 2H), 7.70(s, 1H)。LCMS $R_f(\text{min})=4.319$, MS $m/z=292.0/294.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0827] 按照常规程序4方法1,将中间体M(2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶)

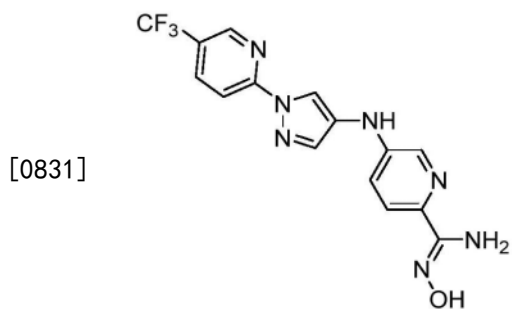
(1.5g, 5.136mmol) 与二苯甲酮亚胺 (1.4g, 7.71mmol) 反应。一旦完成, 浓缩反应混合物至干。将粗产物在 MeOH 中再悬浮, 并在室温与 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1.074g, 15.41mmol) 和 NaOAc (1.264g, 15.41mmol) 搅拌 18h。除去挥发性溶剂, 并在 DCM 和饱和的 NaHCO_3 水溶液中吸收残余物。在分离后, 用 DCM (4 $\times$) 萃取水相, 用 (MgSO_4) 干燥合并的有机相, 蒸干。使用 DCM 和 EtOAc 的混合物, 然后使用 DCM 和 MeOH 的混合物作为洗脱液在硅胶上纯化残余物以提供 1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-胺, 产率为 34.5% (0.405g)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.59-8.55 (m, 1H), 8.05 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J=8.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 3.16 (br s, 2H)。LCMS R_f (min) = 2.303, MS $m/z=229.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0828] 将 AcOH (0.23ml, 4.08mmol) 加入至 1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-胺 (0.31g, 1.358mmol) 和茴香醛 (0.176g, 1.49mmol) 在 DCE (7ml) 中的溶液, 并在室温下将反应混合物搅拌 18h。每小时分部分加入 $\text{NaBH}(\text{AcO})_3$ (0.575g, 2.72mmol), 直至如通过 TLC 所证实的, 大部分起始的胺已消耗。用 DCM (10mL) 稀释反应混合物, 缓慢倒入饱和的 NaHCO_3 水溶液 (20mL)。通过添加固体 NaHCO_3 使水相成为碱性 ($\text{pH} \sim 8$)。在分离后, 用更多的 DCM (3 $\times$) 萃取水相。用 MgSO_4 干燥合并的有机相, 蒸干。使用 DCM 和 EtOAc 的混合物作为洗脱液在硅胶上纯化残余物以提供 N-(4-甲氧苯甲基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-胺, 产率为 72.9% (0.345g)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.58-8.56 (m, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.89 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (br s, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 158.99, 153.70, 145.52, 145.48, 145.43, 145.39, 136.40, 135.46, 135.42, 134.64, 130.96, 128.98, 127.76, 125.07, 123.30, 122.97, 122.64, 122.37, 122.31, 119.67, 114.02, 111.14, 110.68, 55.24, 50.70。LCMS R_f (min) = 3.218, MS $m/z=349.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0829] 按照常规程序 4 方法 1, 使 N-(4-甲氧苯甲基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-胺 (0.345g, 0.99mmol) 与 5-溴代吡啶甲腈 (0.272g, 1.485mmol) 反应。用 DCM 和 EtOAc 的混合物作为洗脱液在硅胶上纯化粗产物以提供 5-((4-甲氧苯甲基)(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲腈, 产率为 91.23% (0.407g)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.63-8.61 (m, 1H), 8.59 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.03 (dd, $J=8.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.12 (dd, $J=8.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.87-6.84 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 159.25, 153.08, 146.03, 145.70, 145.66, 145.62, 145.57, 140.04, 137.70, 136.24, 136.21, 130.15, 128.97, 127.76, 127.54, 125.06, 124.73, 124.39, 124.06, 123.50, 122.03, 121.83, 119.40, 118.27, 114.53, 111.80, 56.25, 55.30。LCMS R_f (min) = 4.121, MS $m/z=451.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0830] 根据常规程序 1 方法 2, 在 MeOH 中对 5-((4-甲氧苯甲基)(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲腈 (0.4g, 0.888mmol) 进行氨肟形成, 从而在过滤并用 H_2O 、MeOH 和 Et_2O 清洗后提供期望的 N'-羟基-5-((4-甲氧苯甲基)(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲脒 (94.3% 产率, 0.405g)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.64 (s, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.62 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.37 (dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.39

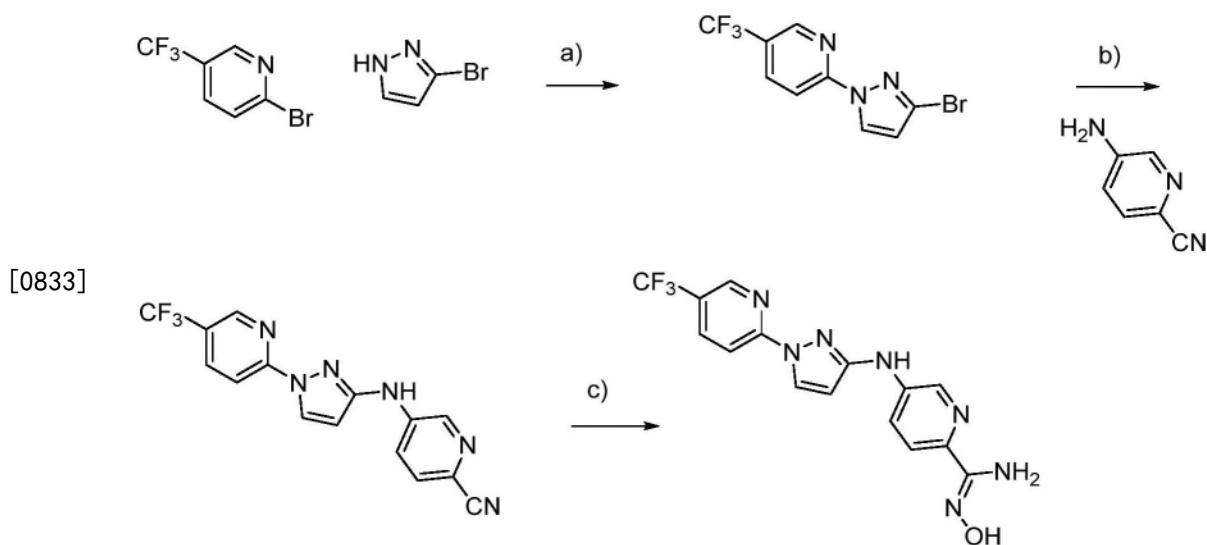
(dd, $J=8.9, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). LCMS R_f (min) = 3.577, MS m/z = 484.2 $[M+H]^+$.



根据常规程序 11, 在 TFA 和苯甲醚中对 N'-羟基-5-((4-甲氧苯甲基)(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲脒 (0.4g, 0.827mmol) 进行 PMB 脱保护, 从而在用制备型 HPLC 纯化后提供 N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲脒 (81.5%, 243mg). ^1H NMR

(401MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=8.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 5.68 (s, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 153.68, 150.05, 146.34, 141.79, 140.43, 138.03, 137.31, 134.95, 128.28, 125.56, 122.92, 122.60, 120.66, 120.58, 115.67, 111.98. LCMS R_f (min) = 3.140, MS m/z = 364.1 $[M+H]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}^+ [M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 364.1128, 实验值: 364.1145.

[0832] 73. N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲脒 (方案70)



[0834] 方案70: a) K_2CO_3 、DMF, 110°C , 18h; b) $t\text{Bu}$ -Brettphos Pd G3、 Cs_2CO_3 、 $t\text{BuOH}$, 100°C , 18h; c) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 18h.

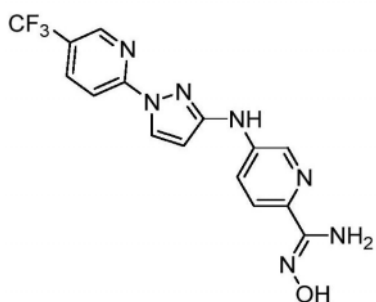
[0835] 中间体N: 2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶

[0836] 在 110°C 将 2-溴-5-(三氟甲基)吡啶 (0.92g, 4.08mmol) 与 3-溴-1H-吡唑 (0.5g, 3.4mmol) 一起在 DMF (14ml) 中搅拌 18h。将反应混合物冷却至室温, 然后用 EtOAc 和水稀释。在分离后, 用 EtOAc (4 $\times$) 萃取水相, 用 (MgSO_4) 干燥合并的有机相, 蒸干。使用石油精和 DCM 的混合物作为洗脱液在硅胶上纯化残余物以提供 2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶, 产率为 92.6% (0.92g). ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.67-8.65 (m, 1H), 8.50 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.04 (dd, $J=8.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H). LCMS R_f

(min)=4.168, MS m/z =292.0/294.0 $[M+H]^+$ 。

[0837] 按照常规程序4方法2,将中间体N(2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶)(0.336g, 1.15mmol)与5-氨基吡啶甲腈(0.274g, 2.3mmol)反应。一旦完成,除去挥发性溶剂,并在EtOAc和水中吸收残余物。在分离后,用EtOAc(4×)萃取水相,用(MgSO₄)干燥合并的有机相,蒸干。使用DCM和EtOAc的混合物在正相硅胶上,然后使用CH₃CN和水的混合物作为洗脱液在反相C18硅胶上纯化残余物以提供5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲腈,产率为84.2%(0.32g)。¹H NMR(401MHz, CDCl₃) δ8.70(d, J=2.4Hz, 1H), 8.67-8.63(m, 1H), 8.55(d, J=2.7Hz, 1H), 8.12(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 8.04(dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 7.96(d, J=8.6Hz, 1H), 7.66(d, J=8.6Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.21(d, J=2.8Hz, 1H)。LCMS R_f (min)=3.079, MS m/z =331.1 $[M+H]^+$ 。

[0838]

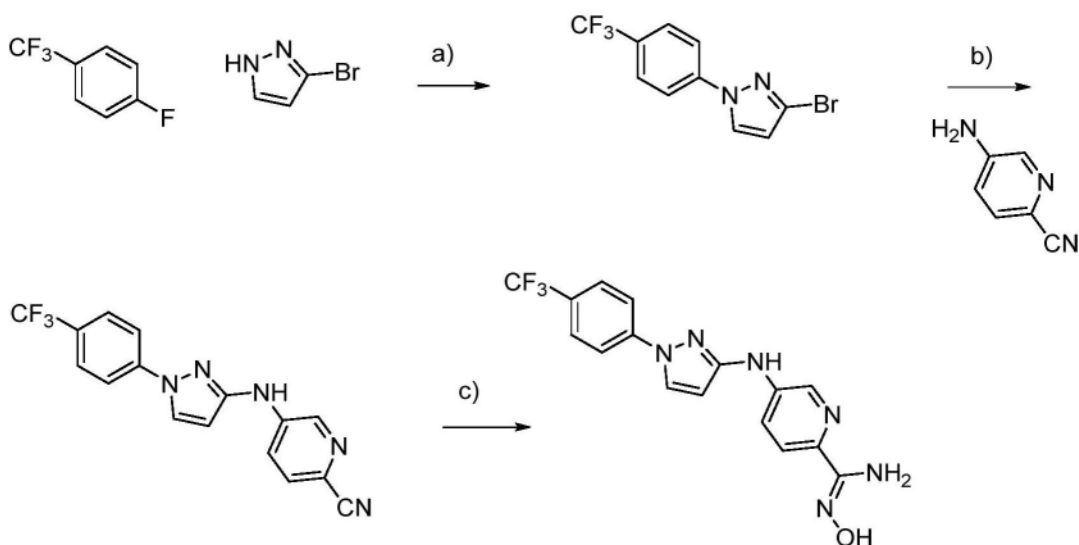


根据常规程序1方法2,在MeOH中对5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲腈(0.32g, 0.968mmol)进行氨肟形成,从而在过滤并用H₂O、MeOH和Et₂O清洗后提供期望的N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲腈(86.64%产率, 0.305g)。¹H NMR NMR(401

MHz, DMSO) δ9.68(s, 1H), 9.57(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.33(d, J=8.0Hz, 1H), 8.08-7.94(m, 2H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 6.28(s, 1H), 5.75(s, 2H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO) δ154.24, 153.42, 150.11, 146.24, 141.55, 139.38, 137.41, 136.43, 128.96, 125.70, 123.36, 123.00, 121.93, 121.61, 120.19, 111.39, 100.70。LCMS R_f (min)=2.449, MS m/z =364.1 $[M+H]^+$ 。C₁₅H₁₃F₃N₇O⁺ $[M+H]^+$ 的HRMS(ESI)的理论值:364.1128,实验值:364.1136。

[0839] 74.N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲腈(方案71)

[0840]



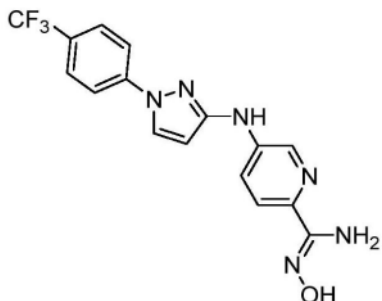
[0841] 方案71:a) K₂CO₃、DMF, 110℃, 18h; b) ^tBu-Brettphos Pd G3、Cs₂CO₃、^tBuOH, 100℃,

18h;c) $\text{NH}_2\text{-OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、 MeOH ，回流，18h。

[0842] 中间体0:3-溴-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑

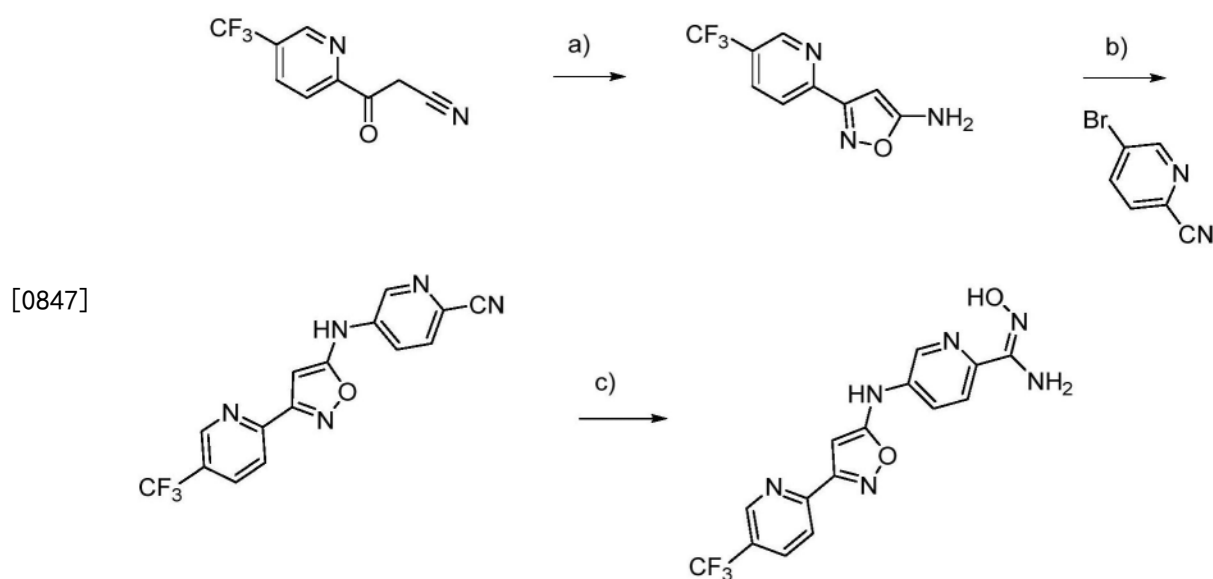
[0843] 根据方案70的步骤a)，使1-氟-4-(三氟甲基)苯(1g, 6.1mmol)与3-溴-1H-吡唑(0.895g, 6.1mmol)反应以提供3-溴-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑，产率为84.56% (1.5g)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.53 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H)。LCMS $R_f(\text{min})=4.193$, MS $m/z=290.9/292.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0844] 根据方案70的步骤b)，将中间体0 (3-溴-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑) (0.48g, 1.65mmol) 与5-氨基吡啶甲腈 (0.393g, 3.3mmol) 反应以提供5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲腈，产率为63.9% (0.347g)。 ^1H NMR (401MHz, MeOH-d_4) δ 8.71 (dd, $J=2.7, 0.5\text{Hz}$, 1H), 8.34 (dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.79-7.75 (m, 3H), 6.25 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H)。LCMS $R_f(\text{min})=3.062$, MS $m/z=330.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0845]  根据常规程序 1 方法 2，在 MeOH 中对 5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲腈 (0.345g, 1.047mmol) 进行氨肟形成，从而在过滤并用 H_2O 、 MeOH 和 Et_2O 清洗后提供期望的 N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲腈 (82.45%

产率, 0.313g)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.56 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.05-7.97 (m, 3H), 7.88-7.75 (m, 3H), 6.23 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 5.81 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO-d_6) δ 153.27, 150.28, 142.83, 140.98, 139.80, 136.21, 129.38, 127.26, 126.14, 125.26, 124.94, 123.44, 122.95, 120.27, 117.43, 99.42。LCMS $R_f(\text{min})=3.311$, MS $m/z=363.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 363.1176, 实验值: 363.1168。

[0846] 75. N'-羟基-5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)异噁唑-5-基)氨基)吡啶甲腈 (方案72)

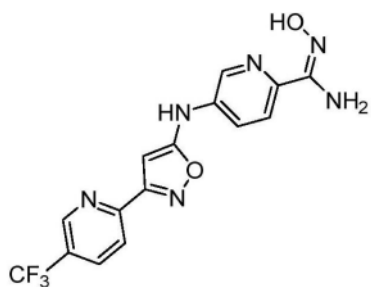


[0848] 方案72:a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 NaOAc 、 MeOH , 18h; b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 Xantphos 、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 110℃, 18h; c) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、 MeOH , 回流, 18h。

[0849] 将 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.37g, 5.3mmol) 和 NaOAc (0.346g, 5.3mmol) 在 MeOH (9.0ml) 中在室温下搅拌1h, 然后将3-氧-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙腈 (0.38g, 1.77mmol) 加入至混合物。在室温下将反应混合物搅拌18h。一旦完成, 除去挥发性溶剂, 并在 EtOAc 和饱和的 NaHCO_3 水溶液中吸收残余物。在分离后, 用 EtOAc (4×) 萃取水相, 用 (MgSO_4) 干燥合并的有机相, 蒸干。使用 EtOAc 在 DCM 中的混合物在硅胶上纯化残余物以提供3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)异噁唑-5-胺, 产率为92.95% (0.378g)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.92-8.88 (m, 1H), 8.11 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.65 (br s, 2H)。LCMS R_f (min) = 3.434, MS m/z = 230.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0850] 按照常规程序4方法1, 使3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)异噁唑-5-胺 (0.25g, 1.09mmol) 与5-溴代吡啶甲腈 (0.2g, 1.09mmol) 反应。用 DCM 和 EtOAc (0至40%) 的混合物作为洗脱液在硅胶上纯化粗产物以提供5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)异噁唑-5-基)氨基)吡啶甲腈, 产率为23.8% (0.086g)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 9.02-8.97 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 6.48 (s, 1H)。LCMS R_f (min) = 3.678, MS m/z = 332.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

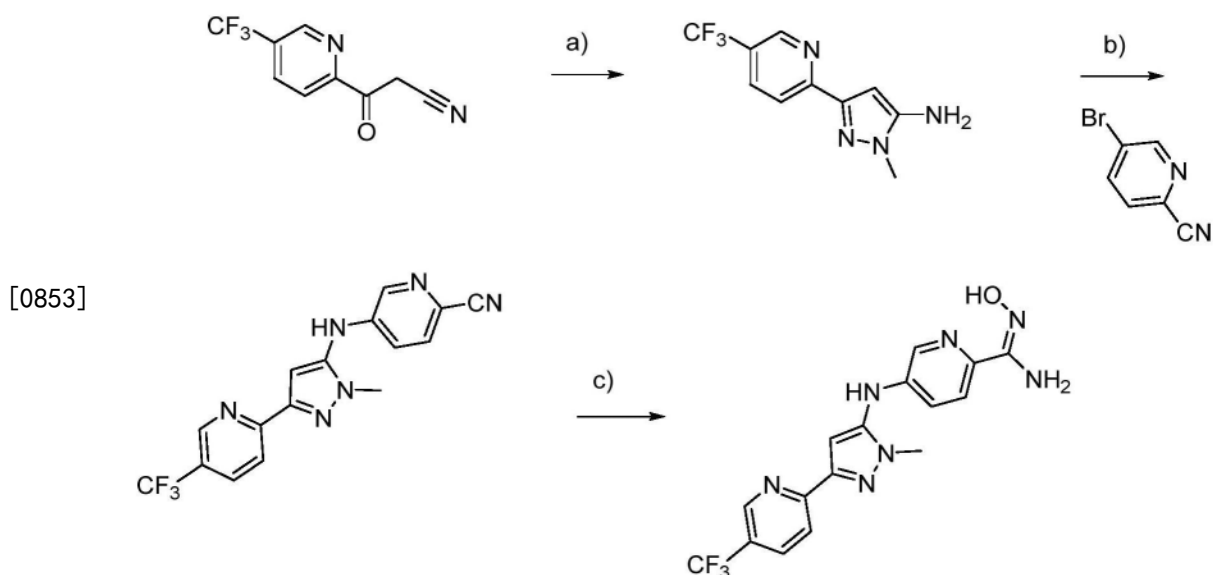
[0851] 根据常规程序1方法2, 在 MeOH 中对



5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)异噁唑-5-基)氨基)吡啶甲腈 (0.086g, 0.259mmol) 进行氨肟形成, 从而在过滤并用水和 MeOH 清洗, 然后用制备 HPLC 纯化后提供期望的 N'-羟基-5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)异噁唑-5-基)氨基)吡啶甲脒。 (72.95%产率, 0.069g)。 ^1H NMR (401 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 11.07-10.73 (br, 1H), 9.11 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.8-8.3 (br, 1H), 8.39 (dd, $J=8.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.52 (s, 1H)。LCMS R_f (min) = 2.463, MS m/z = 365.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.0968, 实验值: 365.0979。

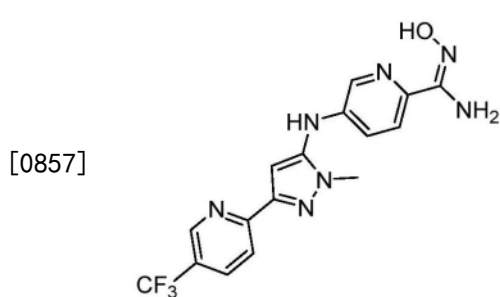
[0852] 76. N'-羟基-5-((1-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶甲脒 (方案73)



[0854] 方案73:a) $\text{MeNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、 EtOH ，回流，18h；b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷，110℃，18h；c) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、 MeOH ，回流，18h。

[0855] 将3-氧-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)丙腈(0.3g, 1.4mmol)、 $\text{MeNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (0.145g, 1.75mmol)和 Et_3N (0.177g, 1.75mmol)在 EtOH (7.0ml)中在室温下搅拌0.5h,然后回流搅拌10h。一旦完成,除去挥发性溶剂,并在DCM和饱和的 NaHCO_3 水溶液中吸收残余物。在分离后,用DCM(4×)萃取水相,用(MgSO_4)干燥合并的有机相,蒸干。使用石油精和 EtOAc 的混合物在硅胶上纯化残余物以提供1-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-胺,产率为31.7%(0.107g)。 ^1H NMR(401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.86(s, 1H), 8.10(dd, $J=8.4$, 2.0Hz, 1H), 7.99(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.95(s, 1H), 5.41(s, 2H), 3.63(s, 3H)。LCMS $R_f(\text{min})=2.567$, MS $m/z=243.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0856] 按照常规程序4方法1,使1-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-胺(0.098g, 0.404mmol)与5-溴代吡啶甲腈(0.074g, 0.404mmol)反应。用DCM和 EtOAc (0至40%)的混合物作为洗脱液在硅胶上纯化粗产物以提供5-((1-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶甲腈,产率为18.7%(0.026g)。 ^1H NMR(401MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.86(s, 1H), 8.33(dd, $J=2.8$, 0.5Hz, 1H), 8.19-8.14(m, 2H), 7.71(dd, $J=8.6$, 0.5Hz, 1H), 7.35(dd, $J=8.6$, 2.8Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 3.87(s, 3H)。LCMS $R_f(\text{min})=2.848$, MS $m/z=345.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

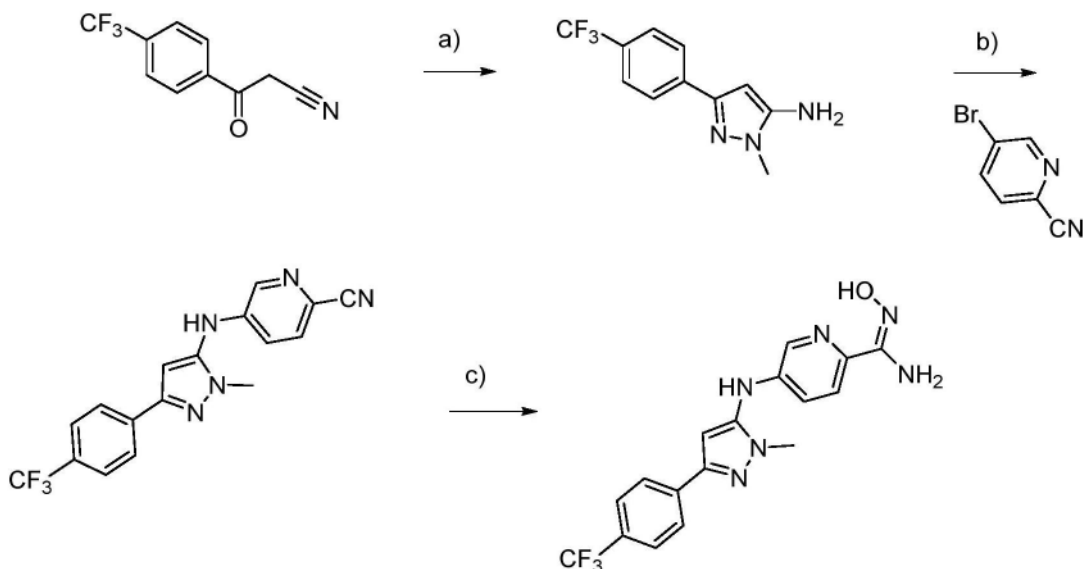


根据常规程序1方法2,在 MeOH 中对5-((1-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶甲腈(0.026g, 0.075mmol)进行氨肟形成,从而在过滤并用水和 MeOH 清洗后提供期望的N'-羟基-5-((1-甲基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶甲腈。

(49.13%yield, 0.014g)。 ^1H NMR(401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95(br s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.96-8.92(m, 1H), 8.898.4(br s, 2H), 8.40(d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.23(dd, $J=8.4$, 2.0Hz, 1H), 8.13(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.94(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.42(dd, $J=8.8$, 2.8Hz, 1H), 6.82(s, 1H), 3.82

(s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 155.72, 148.63, 146.62, 144.33, 140.79, 137.42, 134.80, 125.71, 124.19, 124.09, 123.87, 123.01, 120.44, 119.29, 96.77, 36.24. LCMS R_f (min) = 2.367, MS m/z = 378.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 378.1285, 实验值: 378.1295。

[0858] 77. N'-羟基-5-((1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶甲脒 (方案74)

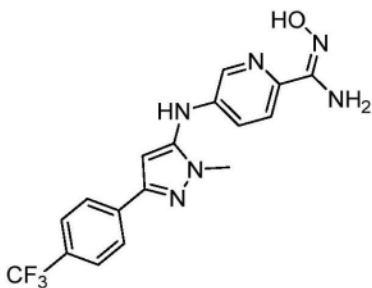


[0860] 方案74: a) $\text{MeNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、 EtOH , 回流, 18h; b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1, 4-二噁烷, 110°C , 18h; c) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、 MeOH , 回流, 18h。

[0861] 根据方案73的步骤a), 将3-氧-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙腈 (0.48g, 2.25mmol) 转化为1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-胺 (37% 产率, 0.201g)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.60 (d, J =8.1Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.59 (br s, 2H). LCMS R_f (min) = 2.671, MS m/z = 242.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

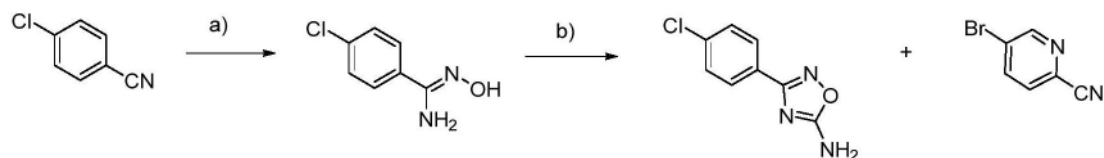
[0862] 按照常规模序4方法1, 使1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-胺 (0.2g, 0.83mmol) 与5-溴代吡啶甲脒 (0.152g, 0.83mmol) 反应。用DCM和 EtOAc (0至40%) 的混合物作为洗脱液在硅胶上纯化粗产物以提供5-((1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶甲脒, 产率为63.6% (0.181g)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.37 (d, J =2.4Hz, 1H), 8.03 (d, J =8.1Hz, 2H), 7.82 (d, J =8.6Hz, 1H), 7.75 (d, J =8.2Hz, 2H), 7.35 (dd, J =8.7, 2.8Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.77 (s, 3H). LCMS R_f (min) = 2.888, MS m/z = 344.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0863] 根据常规模序1方法2, 在 MeOH 中对5-((1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶甲脒 (0.171g, 0.498mmol) 进行氨肟形成, 从而在过滤并用水和 MeOH 清洗, 然后在制备型HPLC中纯化后提供期望的N'-羟基-5-((1-甲基-3-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶甲脒 (72% 产率 (对于1摩尔当量DMSO的存在修正), 0.163g)。 ^1H NMR

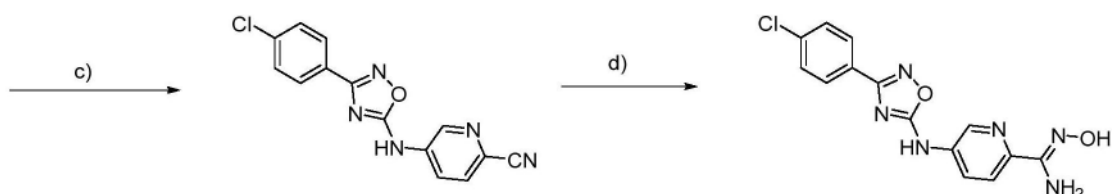


(401MHz, DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.26 (dd, $J=2.7, 0.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.35 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.77 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 149.96, 147.51, 142.00, 141.65, 141.39, 137.88, 135.58, 128.12, 127.81, 126.22, 126.03, 126.00, 125.96, 125.92, 125.78, 123.53, 122.00, 120.52, 94.21, 35.87. LCMS R_f (min) = 2.450, MS m/z = 377.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 377.1332, 实验值: 377.1334。

[0864] 78. 5-((3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒 (方案75)



[0865]

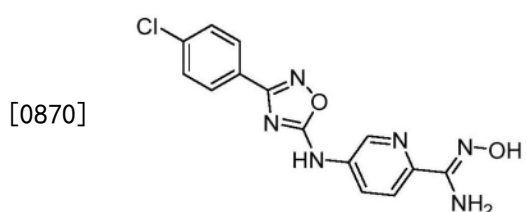


[0866] 方案75: a) NH_2OH 水溶液 (50%)、EtOH, 回流, 8h; b) i) 三氯乙酸酐、甲苯, 回流, 5h; ii) NH_3 水溶液 (28 ~ 30%), 室温, 过夜; c) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 95 $^\circ\text{C}$, 5h; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、无水 MeOH, 回流, 1h。

[0867] 根据常规程序1方法1, 使4-氯苄腈 (2.0g, 14.60mmol) 与 NH_2OH (0.95mL, 15.33mmol, 50%水溶液) 在 EtOH (12mL) 中反应8h以提供4-氯-N'-羟基苄脒, 产率为100% (2.48g)。

[0868] 根据常规程序3, 使4-氯-N'-羟基苄脒 (2.46g, 14.5mmol) 与三氯乙酸酐 (2.91mL, 15.92mmol) 在甲苯 (10mL) 中反应8h, 随后用 NH_3 (50mL, 28 ~ 30%水溶液) 处理以提供3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-胺, 产率为83% (2.34g)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (s, 2H), 7.87 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=7.7$ Hz, 2H). LCMS R_f (min) = 2.626, MS m/z = 196.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0869] 根据常规程序4方法1, 使3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-胺 (0.2g, 1.03mmol) 与5-溴代吡啶甲脒 (0.144g, 0.79mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.0434g, 0.047mmol)、Xantphos (0.0366g, 0.063mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.515g, 1.58mmol) 在1,4-二噁烷 (8mL) 中反应以提供5-((3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲脒, 产率为91%产率 (0.215g)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.03-8.02 (m, 3H), 7.63 (d, $J=7.6$ Hz, 2H). LCMS R_f (min) = 3.959, MS m/z = 298.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

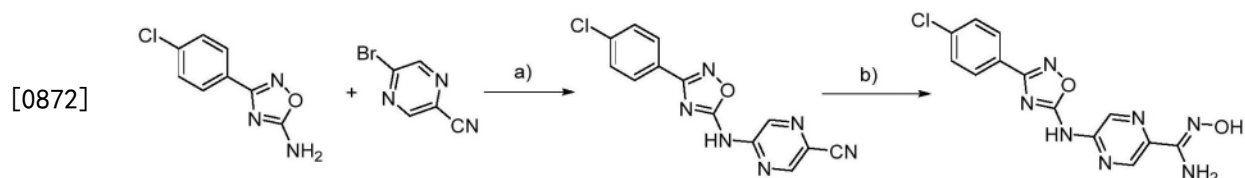


根据常规程序1方法2, 使5-((3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲脒 (0.2g, 0.67mmol) 与 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.14g, 2.01mmol) 和 Et_3N (0.28mL, 2.01mmol) 在 MeOH (8mL)

中反应1h以提供5-((3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒, 产率为

87% (0.196g)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.82 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J=8.7, 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.90 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.84 (br s, 2H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 168.0, 166.7, 149.3, 144.5, 137.8, 136.1, 135.1, 129.3, 128.7, 125.6, 125.3, 119.9。LCMS R_f (min) = 3.400, $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_6\text{O}_2^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 331.0710, 实验值: 331.0715。

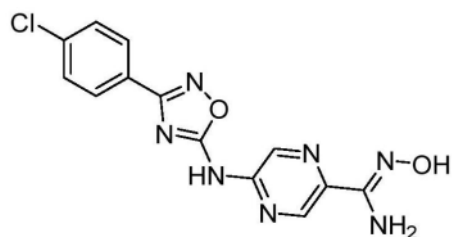
[0871] 79. 5-((3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-N'-羟基吡嗪-2-甲脒 (方案76)



[0873] 方案76: a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 95°C , 5h; b) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、无水MeOH, 回流, 1h。

[0874] 根据常规程序4方法1, 使3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-胺 (0.2g, 1.03mmol) 与5-溴代吡嗪-2-甲脒 (0.144g, 0.79mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.0434g, 0.047mmol)、Xantphos (0.0366g, 0.063mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.515g, 1.58mmol) 在1,4-二噁烷 (8ml) 中反应以提供5-((3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡嗪-2-甲脒, 产率为93% 产率 (0.218g)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H)。LCMS R_f (min) = 3.042, MS m/z = 297.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

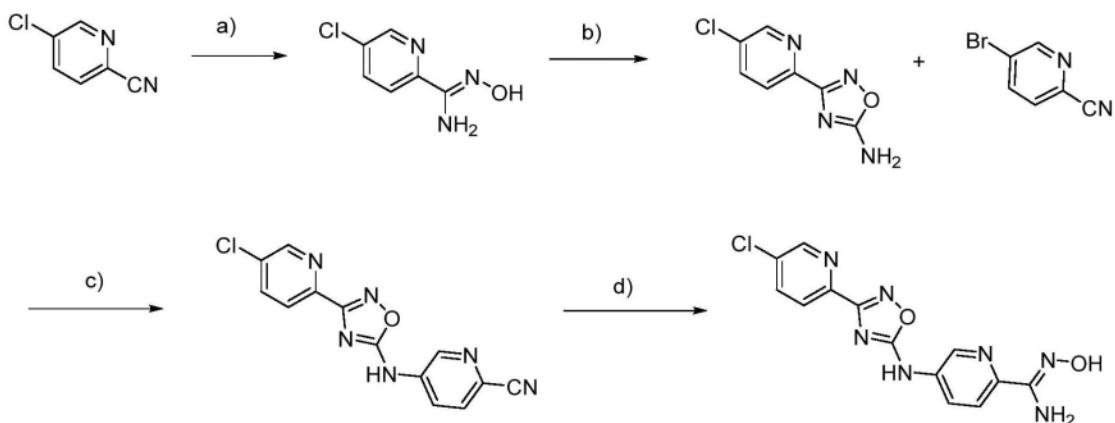
[0875] 根据常规程序1方法2, 使5-((3-(4-



氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡嗪-2-甲脒 (0.2g, 0.67mmol) 与 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.14g, 2.01mmol) 和 Et_3N (0.28ml, 2.01mmol) 在 MeOH (8ml) 中反应以提供 5-((3-(4-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-N'-羟基吡嗪-2-甲脒, 产率为82% (0.182g)。

^1H NMR (401MHz, DMSO- d_6) δ 12.27 (br s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 5.91 (br s, 2H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 167.5, 166.6, 148.2, 147.4, 140.3, 139.4, 136.2, 132.4, 129.3, 128.7, 125.5。LCMS R_f (min) = 2.682, $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_7\text{O}_2^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 332.0663, 实验值: 332.0663。

[0876] 80. 5-((3-(5-氯吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒 (方案77)



[0877]

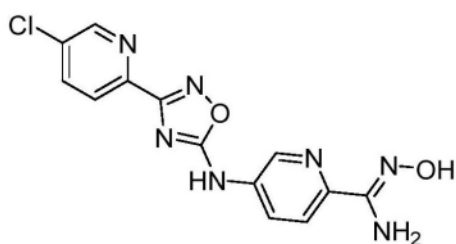
[0878] 方案77: a) NH_2OH 水溶液 (50%)、 EtOH , 回流, 8h; b) i) 三氯乙酸酐、甲苯, 回流, 5h; ii) NH_3 水溶液 (28~30%), 室温, 过夜; c) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 95°C , 5h; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、无水 MeOH , 回流, 1h。

[0879] 根据常规程序1方法1, 使5-氯代吡啶甲腈 (2.0g, 14.49mmol) 与 NH_2OH (0.93mL, 15.22mmol, 50%水溶液) 在 EtOH (12mL) 中反应8h以提供5-氯-N'-羟基吡啶甲脒, 产率为100% (2.48g)。

[0880] 根据常规程序3, 使5-氯-N'-羟基吡啶甲脒 (2.48g, 14.49mmol) 与三氯乙酸酐 (2.91mL, 15.94mmol) 在甲苯 (10mL) 中反应5h, 随后用 NH_3 (50mL, 28~30%水溶液) 处理以提供3-(5-氯吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-胺, 产率为75% (2.13g)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.92 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H)。LCMS R_f (min) = 2.250, MS m/z = 197.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0881] 根据常规程序4方法1, 使3-(5-氯吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-胺 (0.3g, 1.53mmol) 与5-溴代吡啶甲腈 (0.215g, 1.17mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.0643g, 0.070mmol)、Xantphos (0.0542g, 0.094mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.762g, 2.34mmol) 在1,4-二噁烷 (12mL) 中反应以提供5-((3-(5-氯吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲腈, 产率为95% (0.33g)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.40 (m, 1H)。LCMS R_f (min) = 2.685, MS m/z = 299.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

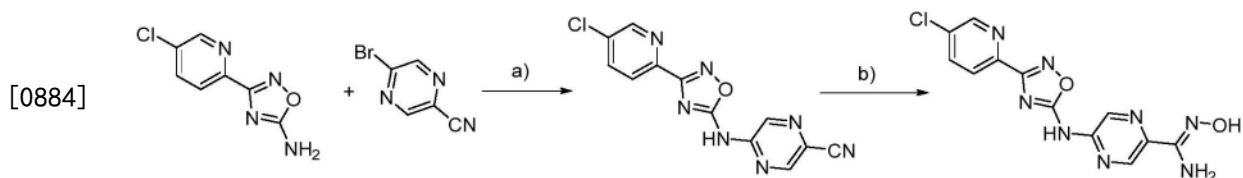
[0882]



根据常规程序1方法2, 使5-((3-(5-氯吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲腈 (0.25g, 0.84mmol) 与 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.174g, 2.51mmol) 和 Et_3N (0.35mL, 2.51mmol) 在 MeOH (8mL) 中反应 1h

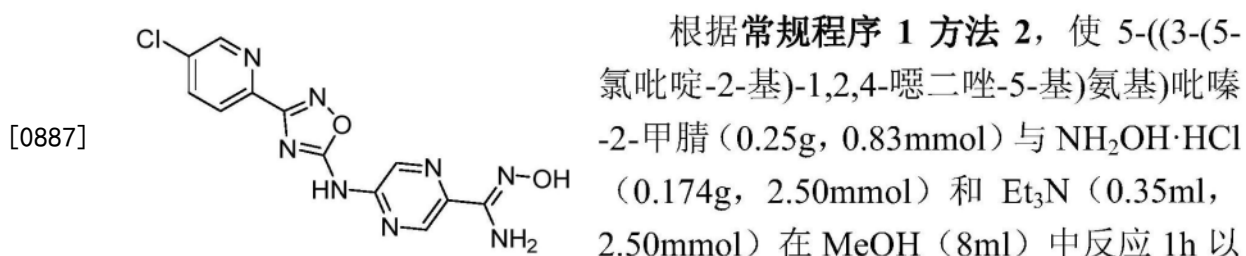
以提供5-((3-(5-氯吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒, 产率为96% (0.268g)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.56 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.15-8.13 (m, 3H), 5.81 (br s, 2H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168.2, 166.8, 149.2, 148.9, 144.7, 137.9, 137.4, 135.0, 133.2, 125.4, 124.5, 119.9。LCMS R_f (min) = 3.015, $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_7\text{O}_2^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 332.0663, 实验值: 332.0667。

[0883] 81. 5-((3-(5-氯吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-N'-羟基吡啶-2-甲脒 (方案78)



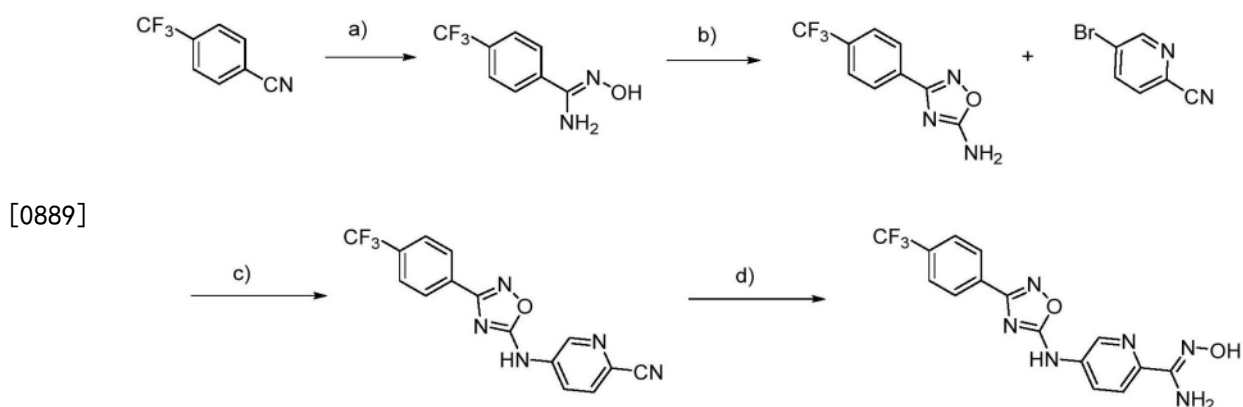
[0885] 方案78: a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 95°C , 5h; b) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、无水MeOH, 回流, 1h。

[0886] 根据常规程序4方法1, 使3-(5-氯吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-胺(0.3g, 1.53mmol)与5-溴代吡啶-2-甲腈(0.216g, 1.17mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.0643g, 0.07mmol)、Xantphos(0.0542g, 0.094mmol)和 Cs_2CO_3 (0.762g, 2.34mmol)在1,4-二噁烷(12ml)中反应以提供5-((3-(5-氯吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶-2-甲腈, 产率为93%(0.326g)。 ^1H NMR(401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76-8.67(m, 2H), 8.50(s, 1H), 8.06-8.03(m, 3H)。LCMS $R_f(\text{min})=2.649$, MS $m/z=300.0[\text{M}-\text{H}]^-$ 。



提供5-((3-(5-氯吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)-N'-羟基吡啶-2-甲腈, 产率为70%(0.196g)。 ^1H NMR(401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.97(br s, 1H), 10.05(s, 1H), 9.27(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.83-8.82(m, 2H), 8.13-8.18(m, 2H), 5.91(br s, 2H)。 ^{13}C NMR(101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.8, 166.8, 148.9, 148.2, 147.4, 144.5, 140.3, 139.4, 137.5, 133.3, 132.3, 124.5。LCMS $R_f(\text{min})=3.088$, $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_8\text{O}_2^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS(ESI)的理论值: 333.0615, 实验值: 333.0614。

[0888] 82. N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲腈(方案79)



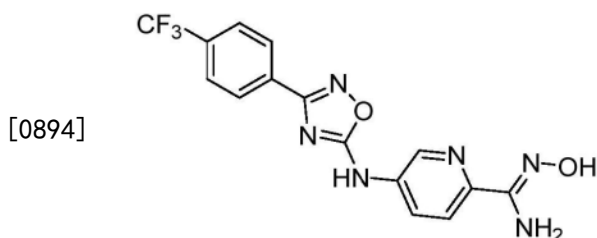
[0890] 方案79: a) NH_2OH 水溶液(50%)、EtOH, 回流, 8h; b) i) 三氯乙酸酐、甲苯, 回流, 5h; ii) NH_3 水溶液(28~30%), 室温, 过夜; c) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 95°C , 16h; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、无水MeOH, 回流, 1h。

[0891] 根据常规程序1方法1, 使4-(三氟甲基)苯基氰(1.0g, 5.84mmol)与 NH_2OH (0.37ml,

6.13mmol, 50%水溶液) 在EtOH(6ml) 中反应8h以提供N'-羟基-4-(三氟甲基) 苯甲脒, 产率为100% (1.19g)。

[0892] 根据常规程序3, 使N'-羟基-4-(三氟甲基) 苯甲脒(1.19g, 5.84mmol) 与三氯乙酸酐(1.17ml, 6.42mmol) 在甲苯(6ml) 中反应5h, 随后用NH₃(25ml, 水溶液, 28~30%) 处理以提供3-(4-(三氟甲基) 苯基)-1,2,4-噁二唑-5-胺, 产率为72% (0.96g)。

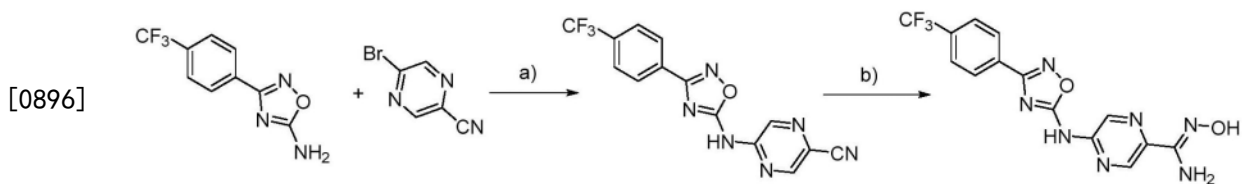
[0893] 根据常规程序4方法1, 使3-(4-(三氟甲基) 苯基)-1,2,4-噁二唑-5-胺(0.1g, 0.44mmol) 与5-溴代吡啶甲腈(0.089g, 0.48mmol)、Pd₂(dba)₃(0.020g, 0.022mmol)、Xantphos(0.025g, 0.044mmol) 和Cs₂CO₃(0.286g, 0.88mmol) 在1,4-二噁烷(6ml) 中反应以提供5-((3-(4-(三氟甲基) 苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 吡啶甲腈, 产率为88% (0.128g)。¹H NMR(401MHz, MeOH-d₄) δ8.92(d, J=2.3Hz, 1H), 8.51(dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 8.30(d, J=8.1Hz, 2H), 7.94(d, J=8.6Hz, 1H), 8.30(d, J=8.2Hz, 2H)。LCMS R_f(min)=3.946, MS m/z=330.0[M-H]⁻。



根据常规程序 1 方法 2, 使 5-((3-(4-(三氟甲基) 苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 吡啶甲腈(0.11g, 0.33mmol) 与 NH₂OH·HCl(0.184g, 2.66mmol) 和 Et₃N(0.37ml, 2.66mmol) 在 MeOH(5ml) 中反应以提供 N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲

基) 苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 吡啶甲脒, 产率为38% (0.046g)。¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) δ11.61(s, 1H), 9.88(s, 1H), 8.85(d, J=2.2Hz, 1H), 8.23(d, J=8.1Hz, 2H), 8.14(dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 7.96-7.91(m, 3H), 5.86(br s, 2H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆) δ168.3, 166.6, 149.3, 144.6, 137.9, 135.1, 131.4, 130.7, 127.8, 126.20, 126.17, 125.5, 125.3, 119.9。LCMS R_f(min)=2.630, C₁₅H₁₂F₃N₆O₂⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:365.0974, 实验值:365.0979。

[0895] 83.N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲基) 苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 吡啶-2-甲脒(方案80)

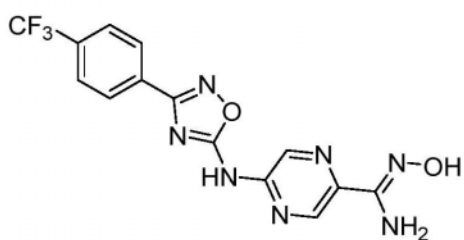


[0897] 方案80:a) Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷, 95℃, 5h;b) NH₂OH·HCl、Et₃N、无水MeOH, 回流, 1h。

[0898] 根据常规程序4方法1, 使3-(4-(三氟甲基) 苯基)-1,2,4-噁二唑-5-胺(0.3g, 1.31mmol) 与5-溴代吡啶-2-甲腈(0.20g, 1.09mmol)、Pd₂(dba)₃(0.060g, 0.065mmol)、Xantphos(0.050g, 0.087mmol) 和Cs₂CO₃(0.710g, 2.18mmol) 在1,4-二噁烷(12ml) 中反应以提供5-((3-(4-(三氟甲基) 苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 吡啶-2-甲腈, 产率为98% (0.355g)。¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) δ8.66(d, J=1.4Hz, 1H), 8.46(d, J=1.4Hz, 1H), 8.15(d, J=8.0Hz, 2H), 7.86(d, J=8.2Hz, 2H)。LCMS R_f(min)=3.082。MS m/z=331.0

[M-H]⁻。

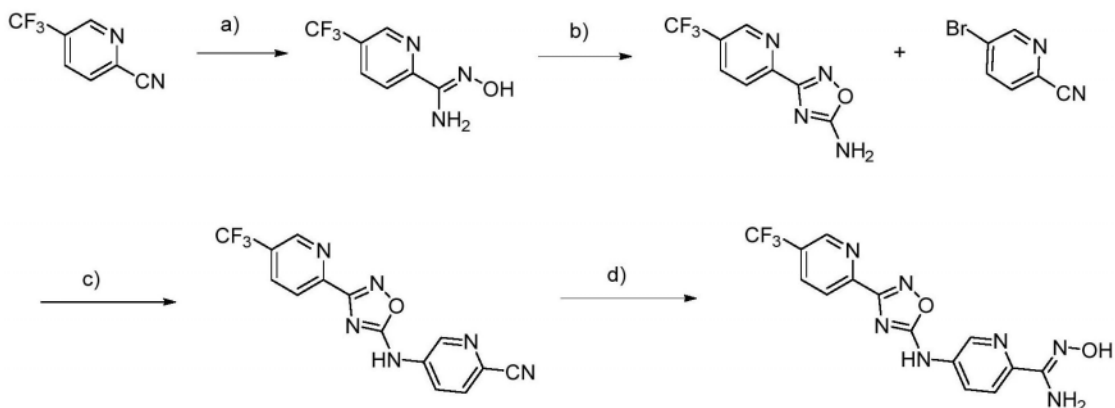
[0899]



根据常规程序 1 方法 2, 使 5-((3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶-2-甲腈 (0.30g, 0.90mmol) 与 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.188g, 2.71mmol) 和 Et_3N (0.38ml, 2.71mmol) 在 MeOH (8ml) 中反应 1h 以提供 N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶-2-甲腈, 产率为 74% (0.242g)。¹H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.29 (br s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.29 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.83 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 5.91 (br s, 2H). ¹³C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168.2, 167.0, 148.7, 147.8, 140.9, 139.9, 132.8, 131.9, 131.5, 130.9, 128.3, 126.6, 125.7, 123.0. LCMS R_f (min) = 2.761, $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ ⁺[M+H]⁺的 HRMS (ESI) 的理论值: 366.0926, 实验值: 366.0939。

中反应 1h 以提供 N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶-2-甲腈, 产率为 74% (0.242g)。¹H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.29 (br s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.29 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.83 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.96 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 5.91 (br s, 2H). ¹³C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168.2, 167.0, 148.7, 147.8, 140.9, 139.9, 132.8, 131.9, 131.5, 130.9, 128.3, 126.6, 125.7, 123.0. LCMS R_f (min) = 2.761, $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ ⁺[M+H]⁺的 HRMS (ESI) 的理论值: 366.0926, 实验值: 366.0939。

[0900] 84. N'-羟基-5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲腈 (方案 81)



[0901]

[0902] 方案 81: a) NH_2OH 水溶液 (50%), EtOH, 回流, 8h; b) i) 三氯乙酸酐、甲苯, 回流, 5h; ii) NH_3 水溶液 (28~30%), 室温, 过夜; c) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 95°C, 16h; d) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、无水 MeOH, 回流, 1h。

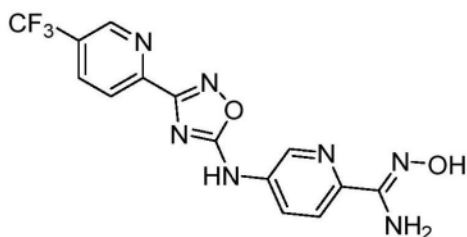
[0903] 根据常规程序 1 方法 1, 使 5-(三氟甲基)吡啶甲腈 (2.0g, 11.62mmol) 与 NH_2OH (0.75ml, 12.20mmol, 50% 水溶液) 在 EtOH (12ml) 中反应 8h 以提供 N'-羟基-5-(三氟甲基)吡啶甲腈, 产率为 100% (2.38g)。

[0904] 根据常规程序 3, 使 N'-羟基-5-(三氟甲基)吡啶甲腈 (2.38g, 11.62mmol) 与三氯乙酸酐 (2.34ml, 12.78mmol) 在甲苯 (6ml) 中反应 5h, 随后用 NH_3 (50ml, 水溶液, 28~30%) 处理以提供 3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-胺, 产率为 63% (1.67g)。¹H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 3H). LCMS R_f (min) = 3.154, MS m/z = 231.1 [M+H]⁺。

[0905] 根据常规程序 4 方法 1, 使 3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-胺 (0.31g, 1.35mmol) 与 5-溴代吡啶甲腈 (0.176g, 0.96mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.053g, 0.058mmol)、Xantphos (0.044g, 0.077mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.626g, 1.92mmol) 在 1,4-二噁烷 (10ml) 中反应以提供 5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲腈, 产率为 96%

(0.308g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ9.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.40-8.34 (m, 4H), 8.02 (s, 1H)。LCMS R_f (min) = 3.676, MS m/z = 333.1 [M+H]⁺。

[0906]

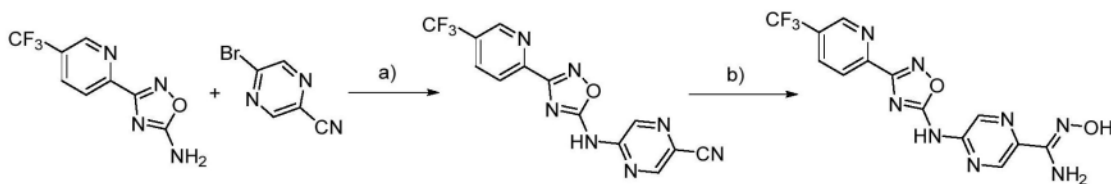


根据常规程序 1 方法 2, 使 5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲腈 (0.10g, 0.30mmol) 与 NH₂OH·HCl (0.063mg, 0.90mmol) 和 Et₃N (0.13ml, 0.90mmol)

在 MeOH (5ml) 中反应 1h 以提供 N'-羟基-5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲腈, 产率为 81% (0.088g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ9.87 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.82 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.44 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.81 (br s, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ168.6, 166.9, 149.9, 149.5, 147.1, 144.9, 138.2, 137.9, 135.5, 135.2, 127.0, 126.6, 125.7, 124.9, 123.5, 120.1。LCMS R_f (min) = 3.158, C₁₄H₁₁F₃N₇O₂⁺ [M+H]⁺ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 366.0926, 实验值: 366.0933。

[0907] 85. N'-羟基-5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶-2-甲腈 (方案 82)

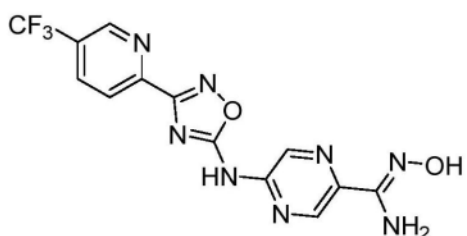
[0908]



[0909] 方案 82: a) Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷, 95°C, 5h; b) NH₂OH·HCl、Et₃N、无水 MeOH, 回流, 1h。

[0910] 根据常规程序 4 方法 1, 使 3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-胺 (0.3g, 1.30mmol) 与 5-溴代吡啶-2-甲腈 (0.171g, 0.93mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.051g, 0.056mmol)、Xantphos (0.043g, 0.074mmol) 和 Cs₂CO₃ (0.606g, 1.86mmol) 在 1,4-二噁烷 (12ml) 中反应以提供 5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶-2-甲腈, 产率为 98% (0.305g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ9.08 (s, 1H), 8.21-8.61 (m, 5H)。LCMS R_f (min) = 3.649, MS m/z = 334.1 [M+H]⁺。

[0911]

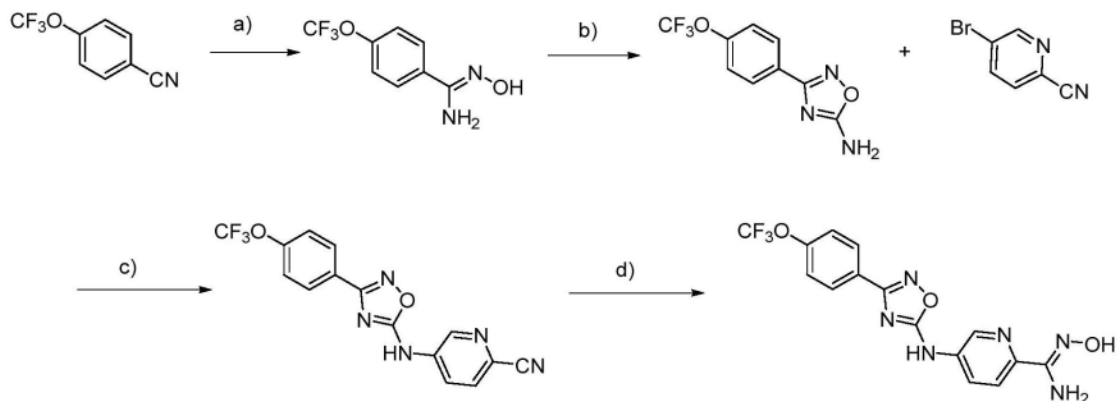


根据常规程序 1 方法 2, 使 5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶-2-甲腈 (0.15g, 0.45mmol) 与 NH₂OH·HCl (0.094g, 1.35mmol) 和 Et₃N (0.19ml, 1.35mmol)

在 MeOH (6ml) 中反应 1h 以提供 N'-羟基-5-((3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶-2-甲腈, 产率为 53% (0.088g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ12.33 (br s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.28 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.83 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.46 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.91 (br s, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ168.0, 166.7,

149.6, 148.2, 147.3, 147.0, 140.5, 139.4, 135.4, 132.4, 126.8, 126.5, 124.8, 123.4, 122.1. LCMS R_f (min) = 2.456, $C_{13}H_{10}F_3N_8O_2^+[M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 367.0879, 实验值: 367.0889。

[0912] 86. N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲脒 (方案83)



[0913]

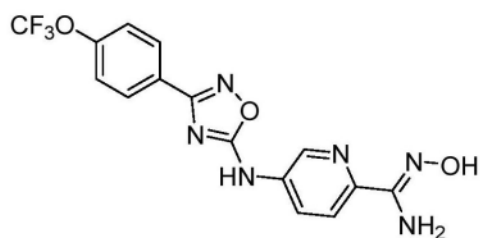
[0914] 方案83: a) NH_2OH 水溶液 (50%)、EtOH, 回流, 8h; b) i) 三氯乙酸酐、甲苯, 回流, 5h; ii) NH_3 水溶液 (28 ~ 30%), 室温, 过夜; c) $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 95°C, 5h; d) $NH_2OH \cdot HCl$ 、 Et_3N 、无水 MeOH, 回流, 1h。

[0915] 根据常规程序1方法1, 使4-(三氟甲氧基)苯基氰 (2.0g, 10.69mmol) 与 NH_2OH (0.69ml, 11.23mmol, 50% 水溶液) 在 EtOH (12ml) 中反应 8h 以提供 N'-羟基-4-(三氟甲氧基)苯甲脒, 产率为 100% (2.35g)。

[0916] 根据常规程序3, 使 N'-羟基-4-(三氟甲氧基)苯甲脒 (2.35g, 10.69mmol) 与三氯乙酸酐 (2.15ml, 11.76mmol) 在甲苯 (10ml) 中反应 5h, 随后用 NH_3 (50ml, 水溶液, 28 ~ 30%) 处理以提供 3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-胺, 产率为 78% (2.11g)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.06-7.94 (m, 4H), 7.50 (d, $J=8.0Hz$, 2H)。LCMS R_f (min) = 2.774, MS m/z = 246.1 $[M+H]^+$ 。

[0917] 根据常规程序4方法1, 使 3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-胺 (0.30g, 1.22mmol) 与 5-溴代吡啶甲脒 (0.171g, 0.94mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.052g, 0.056mmol)、Xantphos (0.044g, 0.075mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.612g, 1.88mmol) 在 1,4-二噁烷 (12ml) 中反应以提供 5-((3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲脒, 产率为 64% (0.21g)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.75 (s, 1H), 8.32 (d, $J=7.7Hz$, 1H), 8.12 (d, $J=7.8Hz$, 2H), 7.95 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 7.54 (d, $J=7.3Hz$, 2H)。LCMS R_f (min) = 3.145, MS m/z = 348.0 $[M+H]^+$ 。

[0918]

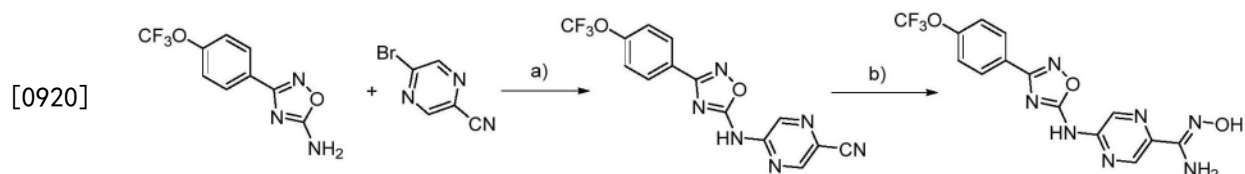


根据常规程序 1 方法 2, 使 5-((3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲脒 (0.15g, 0.43mmol) 与 $NH_2OH \cdot HCl$ (0.09g, 1.30mmol) 和 Et_3N (0.18ml, 1.30mmol)

在 MeOH (5ml) 中反应 1h 以提供 N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-

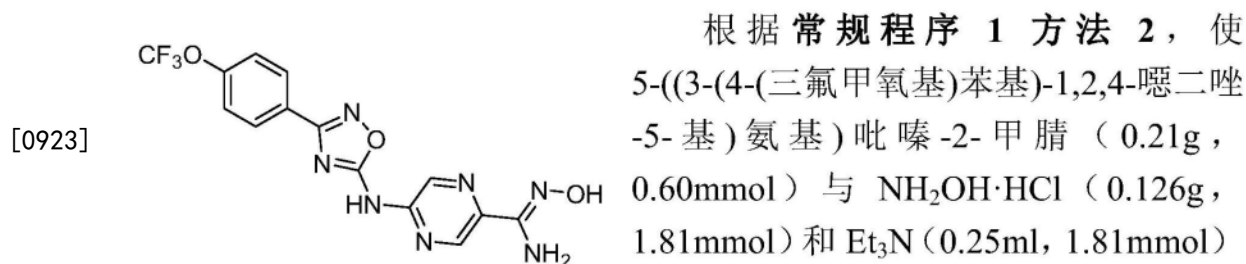
基)氨基)吡啶甲脒,产率为95% (0.155g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ11.53 (br s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 3H), 7.91 (d, J=8.7, 1H), 7.56 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.81 (br s, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ168.1, 166.5, 150.3, 149.2, 144.6, 137.9, 135.1, 129.1, 126.0, 125.4, 121.6, 119.8。LCMS R_f (min) = 3.535, C₁₅H₁₂F₃N₆O₃⁺ [M+H]⁺的HRMS (ESI)的理论值:381.0917,实验值:381.0930。

[0919] 87.N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶-2-甲脒(方案84)



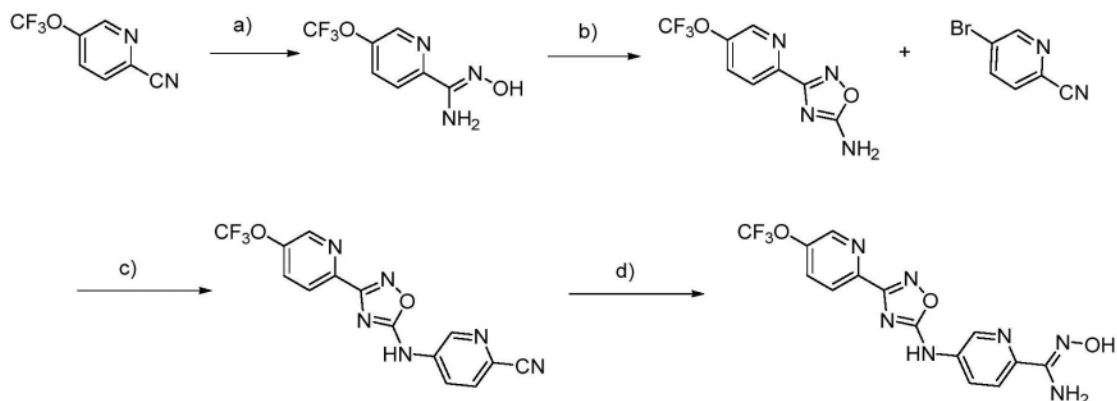
[0921] 方案84:a) Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷,95℃,5h;b) NH₂OH·HCl、Et₃N、无水MeOH,回流,1h。

[0922] 根据常规程序4方法1,使3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-胺(0.3g, 1.22mmol)与5-溴代吡啶-2-甲脒(0.187g, 1.02mmol)、Pd₂(dba)₃(0.056g, 0.061mmol)、Xantphos(0.047g, 0.082mmol)和Cs₂CO₃(0.665g, 2.04mmol)在1,4-二噁烷(12ml)中反应以提供5-((3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶-2-甲脒,产率为79% (0.283g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ9.26 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.7Hz, 2H), 7.57 (d, J=7.3Hz, 2H), LCMS R_f (min) = 3.129, MS m/z = 347.0 [M-H]⁻。



在MeOH(7ml)中反应1h以提供N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶-2-甲脒,产率为90% (0.206g)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ12.27 (br s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.27 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.82 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.8, 2H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.90 (br s, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ167.6, 166.5, 150.4, 148.2, 147.5, 140.4, 139.4, 132.3, 129.2, 125.8, 121.6, 121.3, 118.7。LCMS R_f (min) = 3.684, C₁₄H₁₁F₃N₇O₃⁺ [M+H]⁺的HRMS (ESI)的理论值:382.0875,实验值:382.0882。

[0924] 88.N'-羟基-5-((3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲脒(方案85)



[0925]

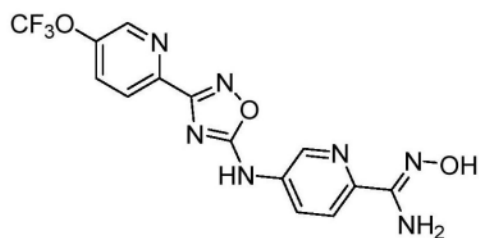
[0926] 方案85: a) NH_2OH 水溶液(50%)、 EtOH , 室温, 1h; b) i) 三氯乙酸酐、甲苯, 回流, 5h; ii) NH_3 水溶液(28~30%), 室温, 过夜; c) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 95°C , 5h; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、无水 MeOH , 回流, 1h。

[0927] 根据常规程序1方法1, 使5-(三氟甲氧基)吡啶甲腈(1.0g, 5.32mmol)与 NH_2OH (0.36ml, 5.85mmol, 50%水溶液)在 EtOH (6ml)中反应1h以提供 N' -羟基-5-(三氟甲氧基)吡啶甲腈, 产率为100%(1.18g)。 ^1H NMR(401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.08(s, 1H), 8.64(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.99(dd, $J=8.9, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.89(m, 1H), 5.89(br s, 2H)。LCMS $R_f(\text{min})=2.528$, MS $m/z=222.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0928] 根据常规程序3, 使 N' -羟基-5-(三氟甲氧基)吡啶甲腈(1.16g, 5.32mmol)与三氯乙酸酐(1.05ml, 5.77mmol)在甲苯(5ml)中反应5h, 随后用 NH_3 (45ml, 水溶液, 28~30%)处理以提供3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-胺, 产率为93%(1.16g)。 ^1H NMR(401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78(s, 1H), 8.06-8.05(m, 4H)。LCMS $R_f(\text{min})=3.204$, MS $m/z=247.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0929] 根据常规程序4方法1, 使3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-胺(0.20g, 0.81mmol)与5-溴代吡啶甲腈(0.124g, 0.68mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.038g, 0.041mmol)、Xantphos(0.032g, 0.054mmol)和 Cs_2CO_3 (0.443g, 1.36mmol)在1,4-二噁烷(8ml)中反应以提供5-((3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲腈, 产率为95%(0.268g)。 ^1H NMR(401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.38(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.26(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.08-8.13(m, 2H)。LCMS $R_f(\text{min})=2.841$, MS $m/z=349.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0930] 根据常规程序1方法2, 使

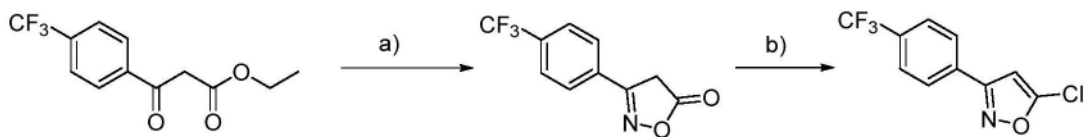


5-((3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲腈(0.20g, 0.574mmol)与 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (0.12g, 1.72mmol)、 Et_3N (0.24ml, 1.72mmol)在 MeOH (6ml)中回流反应1h以提供

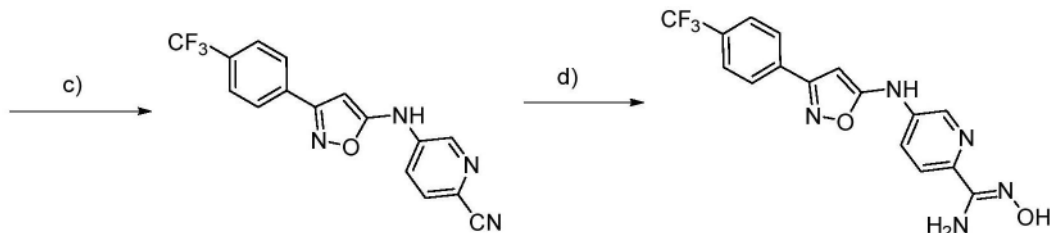
N' -羟基-5-((3-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)吡啶甲腈, 产率为71%(0.156g)。 ^1H NMR(401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.42(s, 1H), 9.85(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.25(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.15-8.10(m, 2H), 7.91(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 5.81(br s, 2H)。 ^{13}C NMR(101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168.3, 166.6, 149.2, 146.4, 145.2, 144.7, 143.2, 137.9,

135.0, 130.0, 125.4, 124.7, 121.3, 119.9, 118.7. LCMS R_f (min) = 3.165, $C_{14}H_{11}F_3N_7O_3^+$ [M+H] $^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 382.0875, 实验值: 382.0885。

[0931] 89. N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)氨基)吡啶甲脒 (方案86)



[0932]

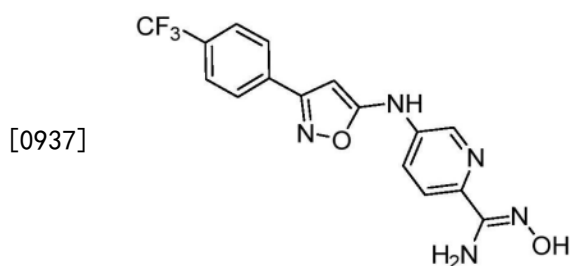


[0933] 方案86: a) $NH_2OH \cdot HCl$ 、 $NaOAc$ 、 $MeOH$, 室温, 过夜; b) $POCl_3$ 、 Et_3N , $0 \sim 60^\circ C$, 50h; c) 5-氨基吡啶甲脒、 NaH (60% 在矿物油中的分散液)、无水 DMF , $0^\circ C \sim$ 室温, 16h; d) $NH_2OH \cdot HCl$ 、 Et_3N 、无水 $MeOH$, 回流, 2h。

[0934] 根据常规程序9, 使乙基3-氧-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙酸酯 (1.0g, 3.84mmol) 与 $NH_2OH \cdot HCl$ (0.801g, 11.53mmol) 和 $NaOAc$ (0.946g, 11.53mmol) 在 $MeOH$ (10ml) 中反应以提供 3-(4-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5(4H)-酮, 产率为100% (0.88g)。

[0935] 根据常规程序10, 使乙基3-(4-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5(4H)-酮 (0.88g, 3.84mmol) 与 $POCl_3$ (3.6ml) 和 Et_3N (0.32ml, 2.30mmol) 反应以提供5-氯-3-(4-(三氟甲基)苯基)异噁唑, 产率为96% (0.91g)。

[0936] 根据常规程序2方法2, 使5-氯-3-(4-(三氟甲基)苯基)异噁唑 (0.15g, 0.61mmol) 与5-氨基吡啶甲脒 (0.108g, 0.91mmol) 和 NaH (60%, 0.049g, 1.22mmol) 在 DMF (4mL) 中反应以提供5-((3-(4-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)氨基)吡啶甲脒, 产率为88% (0.176g)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (d, $J=7.6Hz$, 2H), 8.00 (d, $J=8.6Hz$, 1H), 7.90 (d, $J=8.1Hz$, 2H), 7.83 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 6.76 (s, 1H). LCMS R_f (min) = 3.858, MS m/z = 329.1 [M-H] $^-$ 。

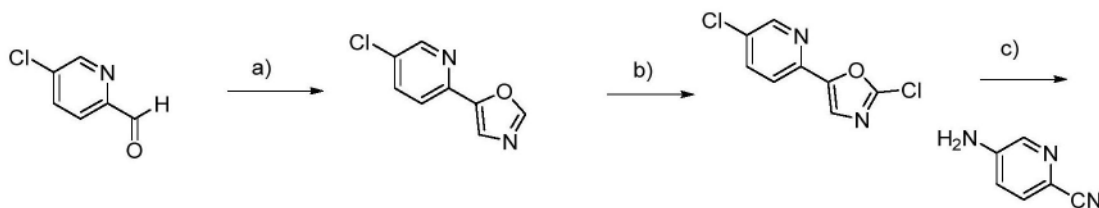


[0937]

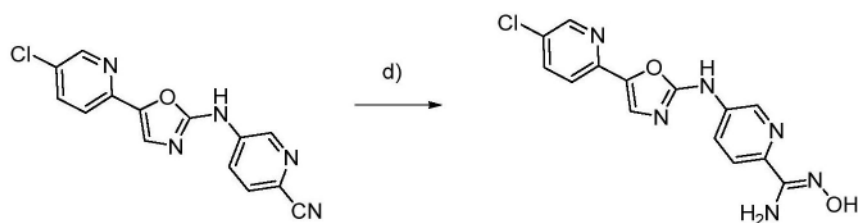
根据常规程序1方法2, 使5-((3-(4-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)氨基)吡啶甲脒 (0.18g, 0.545mmol) 与 $H_2OH \cdot HCl$ (0.114g, 1.64mmol) 和 Et_3N (0.23ml, 1.64mmol) 在 $MeOH$ (6ml) 中反应 2h 以提供 N'-羟基-5-((3-(4-(三氟甲基)苯基)异噁唑-5-基)

氨基)吡啶甲脒, 产率为67% (0.132g)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.12 (d, $J=7.3Hz$, 2H), 7.89-7.83 (m, 3H), 7.72 (d, $J=7.5Hz$, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.76 (br s, 2H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $DMSO-d_6$) δ 165.5, 161.8, 149.3, 143.2, 136.7, 136.6, 133.1, 130.6, 130.3, 130.0, 129.7, 127.3, 125.9, 125.4, 123.7, 120.0, 80.4. LCMS R_f (min) = 3.393, $C_{16}H_{13}F_3N_5O_2^+$ [M+H] $^+$ 的理论值: 364.1021, 实验值: 364.1025。

[0938] 90. 5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒(方案87)



[0939]



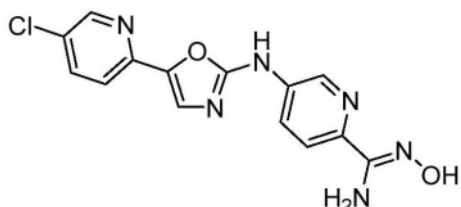
[0940] 方案87: a) TosMIC、 K_2CO_3 、MeOH, 回流, 5h; b) i. LiHMDS、THF, $-78^\circ C$, 0.5h, ii. C_2Cl_6 、 $-78^\circ C \sim$ 室温, 5h; c) 异丙醇, 回流, 16h; d) $NH_2OH \cdot HCl$ 、 Et_3N 、无水MeOH, 回流, 8h。

[0941] 根据常规程序14, 使5-氯代吡啶甲醛(3.09g, 21.83mmol)和TosMIC(5.11g, 26.20mmol)反应, 从而作为白色固体提供5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑(4.0g, 100%)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.69 (dd, $J=2.5, 0.7Hz$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (dd, $J=8.5, 2.5Hz$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=8.5, 0.7Hz$, 1H); LCMS R_f (min) = 2.55. MS m/z = 181.1 $[M+H]^+$ 。

[0942] 根据常规程序15方法1, 使5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑(3.20g, 17.7mmol)与LiHMDS(21.3ml, 21.3mmol), 然后与 C_2Cl_6 (6.3g, 26.6mmol)在无水THF中反应以作为白色固体提供2-氯-5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑(3.01g, 79%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.69 (dd, $J=2.5, 0.6Hz$, 1H), 8.07 (dd, $J=8.5, 2.5Hz$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (dd, $J=8.5, 0.5Hz$, 1H). LCMS R_f (min) = 2.943, MS m/z = 215.0 $[M+H]^+$ 。

[0943] 根据常规程序2方法1, 使2-氯-5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑(0.5g, 2.33mmol)与5-氨基吡啶甲脒(0.416g, 3.49mmol)在异丙醇(10ml)中反应以提供5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒, 产率为71% (0.492g)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.83 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, $J=7.7Hz$, 1H), 7.00-7.98 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.0Hz$, 1H). LCMS R_f (min) = 2.794, MS m/z = 298.1 $[M+H]^+$ 。

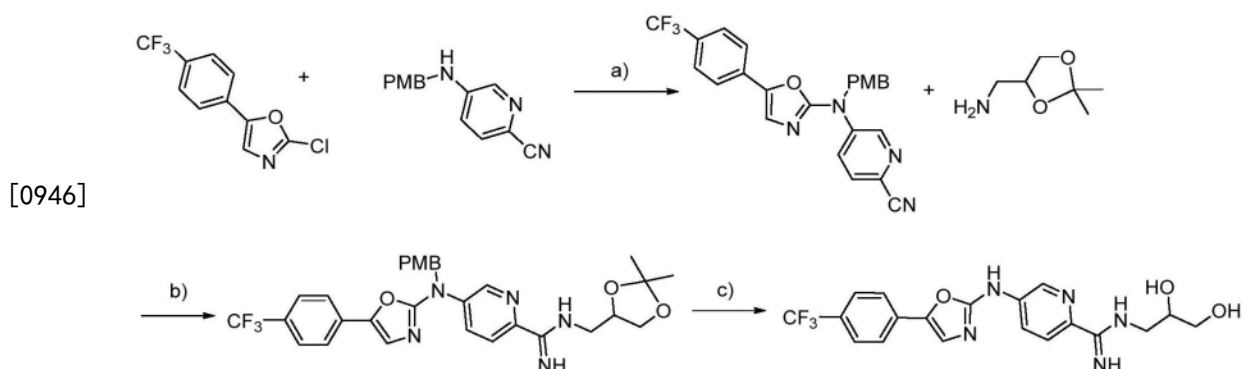
[0944]



根据常规程序1方法2, 使5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒(0.30g, 1.01mmol)与 $NH_2OH \cdot HCl$ (0.561g, 8.08mmol)和 Et_3N (1.13ml, 8.08mmol)在MeOH(10ml)中反应8h

以提供5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒, 产率为92% (0.306g)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12-7.62 (m, 5H), 5.77 (br s, 2H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $DMSO-d_6$) δ 156.8, 149.4, 148.2, 145.2, 143.5, 143.2, 137.0, 136.8, 136.1, 128.7, 126.9, 124.0, 119.7, 119.0. LCMS R_f (min) = 2.241, $C_{14}H_{12}ClN_6O_2^+$ $[M+H]^+$ 的HRMS (ESI)的理论值: 331.0705, 实验值: 331.0715。

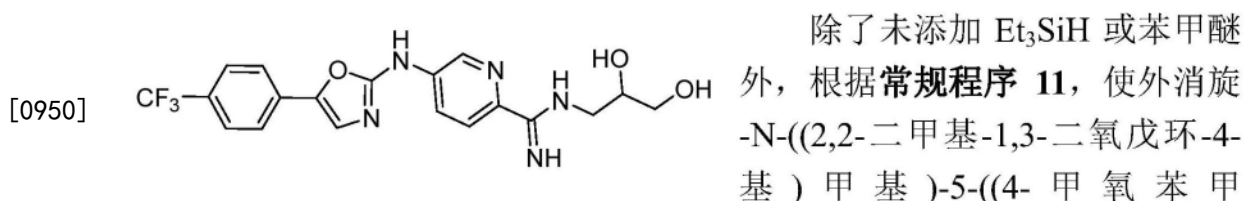
[0945] 91. 外消旋-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒(方案88)



[0947] 方案88:a) NaH (60%在矿物油中的分散液)、无水DMF, 0℃, 1h; b) Na、MeOH, 室温~回流, 16h; c) TFA, 70℃, 24h。

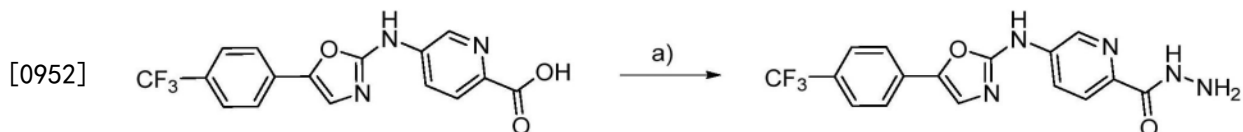
[0948] 根据常规程序2方法2, 使2-氯-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑(中间体I, 0.50g, 2.02mmol)与5-((4-甲氧苄基)氨基)吡啶甲脒(0.483g, 2.02mmol)和NaH(60%, 0.121g, 3.03mmol)在DMF(9ml)中反应以提供5-((4-甲氧苄基)(5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒, 产率为98%(0.89g)。¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) δ8.85(d, J=2.3Hz, 1H), 7.97(dd, J=8.7, 2.8Hz, 1H), 7.66-7.57(m, 5H), 7.32(s, 1H), 7.21(d, J=8.7Hz, 2H), 6.87(d, J=8.7Hz, 2H), 5.27(s, 2H), 3.78(s, 3H)。LCMS R_f(min)=3.336, MS m/z=451.2[M+H]⁺。

[0949] 将金属钠(0.044g, 1.9mmol)溶于无水MeOH(2ml), 然后添加至5-((4-甲氧苄基)(5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒(0.172g, 0.38mmol)在无水MeOH(2ml)中的悬浮液中。在室温下将反应混合物搅拌0.5h, 然后回流另外1h。将外消旋-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲胺·HCl(0.255g, 1.52mmol)加入至混合物。使反应混合物回流16h以提供外消旋-N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲基)-5-((4-甲氧苄基)(5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒, 产率为84%(0.186g)。¹H NMR(401MHz, MeOH-d₄) δ9.03(s, 1H), 8.24(d, J=7.3Hz, 1H), 8.16(d, J=8.2Hz, 1H), 7.78(d, J=8.0Hz, 2H), 7.72(d, J=7.8Hz, 2H), 7.60(s, 1H), 7.32(d, J=8.0, 2H), 6.91(d, J=8.2Hz, 2H), 5.41(s, 2H), 4.50(m, 1H), 4.19(m, 1H), 3.87-3.72(m, 6H), 1.43(s, 3H), 1.37(s, 3H)。LCMS R_f(min)=3.642, MS m/z=582.3[M+H]⁺。



124.3, 71.1, 68.1, 64.8. LCMS R_f (min) = 3.128, $C_{19}H_{19}F_3N_5O_3^+$ [M+H]⁺ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 422.1440, 实验值: 422.1449。

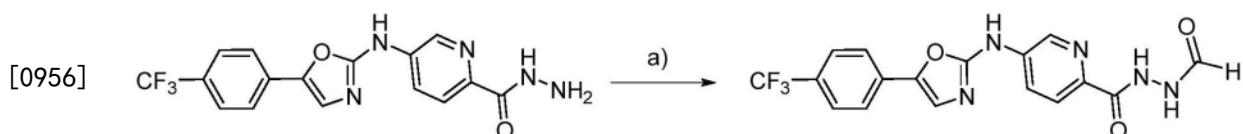
[0951] 92. 5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酰胺 (方案89)



[0953] 方案89:a) EDAC·HCl、HOBt、一水合肼、DMF, 室温, 过夜。

[0954] 将EDAC·HCl (0.071g, 0.371mmol) 和HOBt (0.054g, 0.4mmol) 加入至5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸 (中间体B, 0.10g, 0.286mmol) 在DMF (5.0ml) 中的悬浮液中。将所得混合物在室温下搅拌3h。然后, 将一水合肼 (0.022g, 0.43mmol) 添加至反应混合物并继续搅拌过夜。减压浓缩该反应混合物以获得胶状固体, 并使用制备型HPLC, 在95% A:5% B至100% B溶剂体系中纯化所述胶状固体。通过旋转蒸发除去TFA和乙腈并通过冷冻干燥除去H₂O, 从而作为米色固体提供5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酰胺 (0.066g, 63% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 5H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 163.3, 159.0, 156.1, 143.5, 139.0, 138.5, 137.6, 137.3, 131.4, 126.1, 125.6, 125.3, 123.7, 123.5, 123.2. LCMS R_f (min) = 3.931. $C_{16}H_{13}F_3N_5O_2^+$ [M+H]⁺ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 364.1021, 实验值: 364.1021。

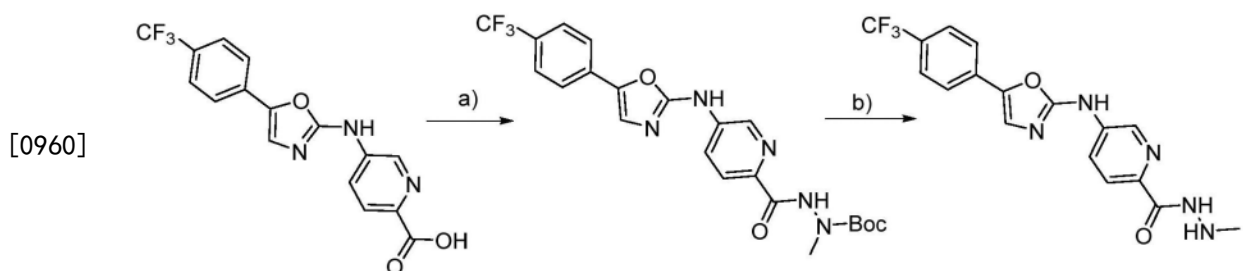
[0955] 93. N'-甲酰基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酰胺 (方案90)



[0957] 方案90:a) 甲酸, 室温, 1h。

[0958] 在室温, 将5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酰胺 (0.05g, 13.7mmol) 加入至甲酸 (5ml)。将混合物搅拌1h。减压除去挥发性物质以提供残余物, 并使用制备型HPLC, 在95% A:5% B至100% B溶剂体系中纯化所述残余物。通过旋转蒸发除去TFA和乙腈并通过冷冻干燥除去H₂O, 从而作为米色固体提供5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酰胺 (0.032g, 60% 产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.83 (J=2.3, 1H), 8.32 (d, J=8.7Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.82 (br s, 4H), 7.79 (s, 1H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 162.5, 159.7, 156.2, 141.7, 138.6, 137.4, 131.5, 126.2, 125.3, 123.5, 123.4, 123.2. LCMS R_f (min) = 3.492, $C_{17}H_{13}F_3N_5O_3^+$ [M+H]⁺ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 392.0970, 实验值: 392.0974。

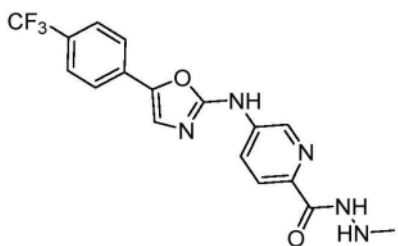
[0959] 94. N'-甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酰胺 (方案91)



[0961] 方案91:a)EDAC·HCl、HOBt、叔丁基1-甲肼-1-甲酸酯、DMF,室温,15h;b)HCl(4M在二噁烷中的溶液)、MeOH,室温,过夜。

[0962] 将EDAC·HCl(0.071g,0.371mmol)和HOBt(0.054g,0.4mmol)加入至5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸(中间体B,0.10g,0.286mmol)在DMF(5.0ml)中的悬浮液中。将所得混合物在室温下搅拌3h。然后,将叔丁基1-甲肼-1-甲酸酯(0.084g,0.572mmol)添加至反应混合物并继续搅拌过夜。减压浓缩该反应混合物以获得胶状固体,使用快速层析法纯化所述胶状固体以作为白色固体提供叔丁基1-甲基-2-(5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酰)肼-1-甲酸酯(0.117g,86%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.99(s,1H),7.97(s,1H),7.73(s,1H),7.71(s,1H),7.56-7.52(m,2H),7.43-7.39(m,2H),2.54(s,9H)。LCMS R_f(min)=3.116,MS m/z=476.1[M-H]⁻。

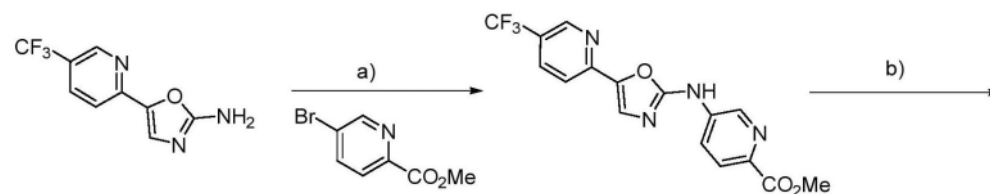
[0963] 在室温,将HCl(0.5ml,2.0mmol,4M



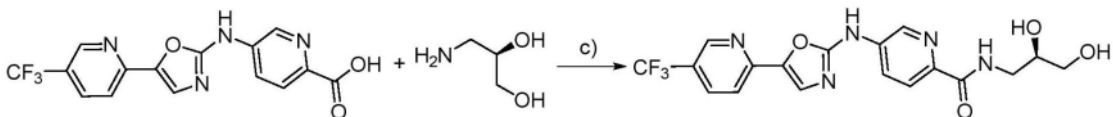
在二噁烷中的溶液)加入至叔丁基1-甲基-2-(5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酰基)肼-1-甲酸酯(0.06,0.126mmol)在MeOH(5ml)中的溶液中。将混合物搅拌过夜。减压除去挥发性物质以提供残余物,并使用

制备型HPLC,在95%A:5%B至100%B溶剂体系中纯化所述残余物。通过旋转蒸发除去TFA和乙腈并通过冷冻干燥除去H₂O,从而提供N'-甲基-5-((5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酰肼(0.038g,80%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.27(s,1H),8.86(d,J=2.4,1H),8.36(dd,J=8.7,2.5Hz,1H),8.10(d,J=8.7Hz,1H),7.83(br s,4H),7.81(s,1H),2.80(s,3H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ162.7,156.1,143.5,140.4,139.1,137.6,131.4,126.1,125.3,123.8,123.5,123.2,122.9,66.4。LCMS R_f(min)=3.893,C₁₇H₁₅F₃N₅O₂⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:378.1178,实验值:378.1190。

[0964] 95.(R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(方案92)



[0965]



[0966] 方案92:a)Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷,90℃,16h;b)LiOH·H₂O、1,4-二噁烷/MeOH/H₂O,室温,18h;c)EDAC·HCl、HOBt、DMF,室温,过夜。

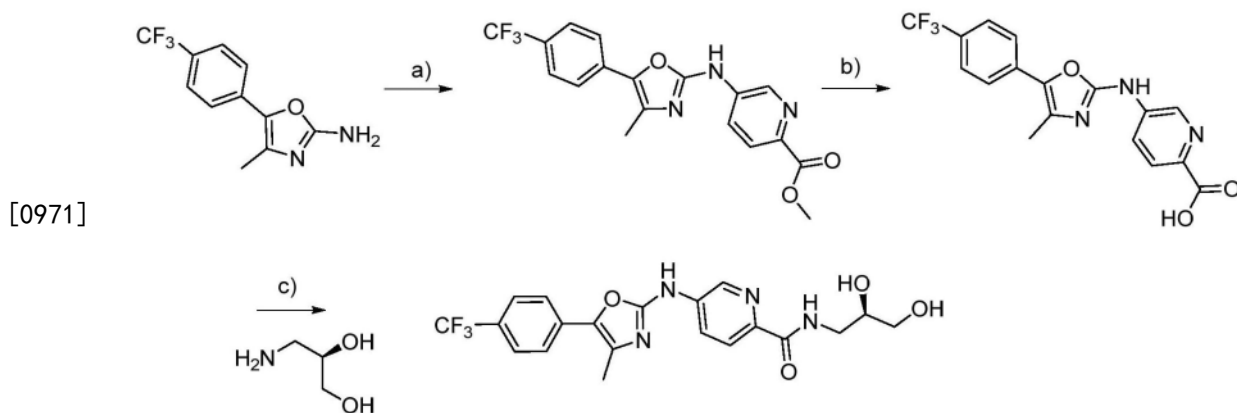
[0967] 根据常规程序4方法1,使用5mol%Pd₂(dba)₃、10mol%Xantphos、1.5当量Cs₂CO₃在1,4-二噁烷中的溶液,使5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-胺(0.6g,2.62mmol)和甲基5-溴代吡啶甲酸酯(0.68g,3.14mmol)在90℃反应16h以提供甲基5-((5-(5-(三氟甲基)吡

啉-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯(0.63g,63%)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.45(br s,1H),8.94(s,1H),8.84(d,J=2.4Hz,1H),8.32(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),8.27(dd,J=8.4,1.8Hz,1H),8.09(d,J=8.7Hz,1H),7.94(s,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H),3.85(s,3H).LCMS R_f(min)=2.748,MS m/z=365.1[M+H]⁺。

[0968] 将LiOH·H₂O(0.07g,1.65mmol)加入至甲基5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯(0.20g,0.55mmol)在1,4-二噁烷(2ml)、MeOH(2ml)和H₂O(2ml)中的悬浮液中。在室温下将反应混合物搅拌18h。真空除去挥发性物质并添加盐水(2mL)。然后,在0℃用6M HCl水溶液(2mL)使残余物酸化,然后过滤,用H₂O(4mL)和Et₂O(4mL)清洗以提供5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸(0.18g,94%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.42(s,1H),8.94(s,1H),8.84(d,J=2.4Hz,1H),8.33-8.23(m,2H),8.08(d,J=8.7Hz,1H),7.93(s,1H),7.81(d,J=8.4Hz,1H).LCMS R_f(min)=2.511,MS m/z=351.0[M+H]⁺。

[0969] 将DAC·HCl(0.089g,0.46mmol)和HOBt(0.068g,0.50mmol)加入至5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸(0.125g,0.36mmol)在DMF(8.0ml)中的悬浮液中。将所得混合物在室温下搅拌3h。然后,将(R)-3-异丙胺-1,2-二醇·HCl(0.066g,0.72mmol)添加至反应混合物并继续搅拌过夜。减压浓缩该反应混合物以获得胶状固体,并使用制备型HPLC,在95%A:5%B至100%B溶剂体系中纯化所述胶状固体。通过旋转蒸发除去TFA和乙腈并通过冷冻干燥除去H₂O,从而作为米色固体提供(R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(0.07g,46%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.32(br s,1H),8.93(m,1H),8.80(d,J=2.2Hz,1H),8.46(t,J=5.9Hz,1H),8.30(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),8.26(dd,J=8.5,1.9Hz,1H),8.04(d,J=8.6,1H),7.92(s,1H),7.80(d,J=8.4Hz,1H),4.95(d,J=4.9Hz,1H),4.67(t,J=5.6Hz,1H),3.61(m,1H),3.52-3.46(m,2H),3.29-3.19(m,2H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ163.7,157.2,149.9,146.6,143.6,143.0,138.0,137.4,134.8,129.1,125.2,123.9,122.6,122.5,119.78,117.8,70.2,64.0,42.4.LCMS R_f(min)=3.218.C₁₈H₁₇F₃N₅O₄⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:424.1233,实验值:424.1232。

[0970] 96.(R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(方案93)



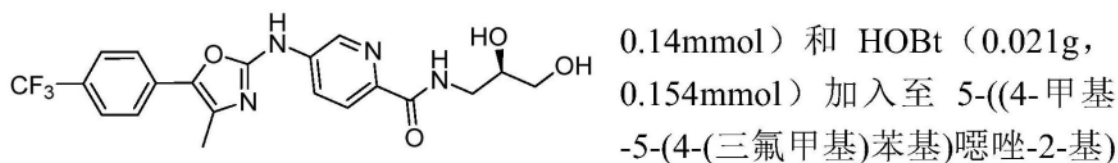
[0972] 方案93:a)甲基5-溴代吡啶甲酸酯、Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷,100℃,5h;b)LiOH·H₂O、1,4-二噁烷:MeOH:H₂O(1:1:1),室温,3h;c)EDAC·HCl、HOBt、DMF,室

温,过夜。

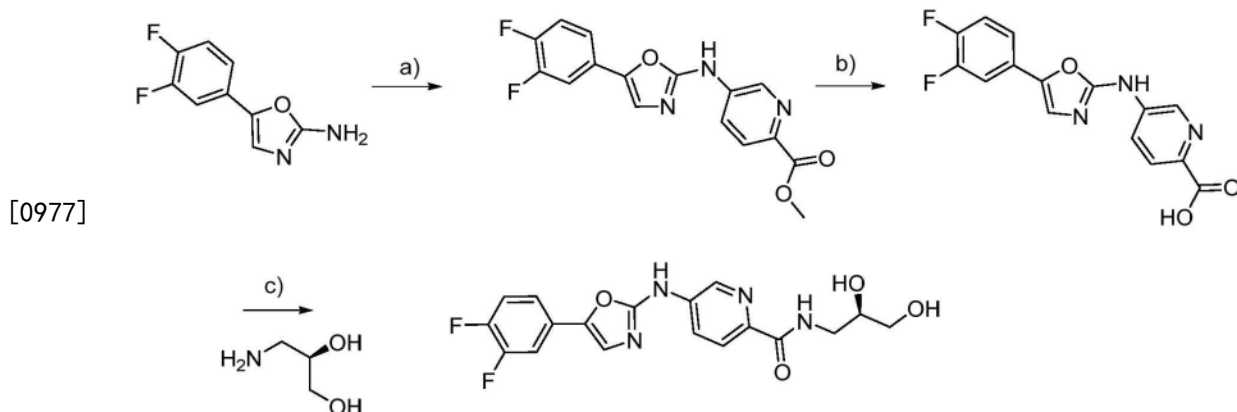
[0973] 根据常规程序4方法1,使4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-胺(0.23g, 0.95mmol)与甲基5-溴代吡啶甲酸酯(0.246g, 1.14mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.043g, 0.048mmol)、Xantphos(0.055g, 0.095mmol)和 Cs_2CO_3 (0.464g, 1.43mmol)在1,4-二噁烷(8ml)中在100℃反应5h以提供甲基5-((4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯,产率为89%(0.32g)。 ^1H NMR(401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.07(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.85(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.85(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.10(s, 1H), 3.84(s, 3H), 2.40(s, 3H)。LCMS $R_f(\text{min})=3.951$, MS $m/z=377.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0974] 将 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.40g, 1.60mmol)在 H_2O (1ml)中的溶液加入至甲基5-((4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯(0.15g, 0.40mmol)在1,4-二噁烷(1ml)和MeOH(1ml)中的溶液。在室温下将反应混合物搅拌3h。真空除去挥发性溶剂并向所得悬浮液中添加盐水(2ml),随后在0℃滴加HCl(2ml, 6M)。过滤所得沉淀并用 H_2O (2×1mL)清洗,从而提供5-((4-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸,产率为84%(0.122g)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.05(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.94(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.83(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.40(dd, $J=9.0, 3.1\text{Hz}$, 1H), 7.10(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.72(s, 3H)。LCMS $R_f(\text{min})=3.379$, MS $m/z=364.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0975] 将EDAC·HCl(0.027g,



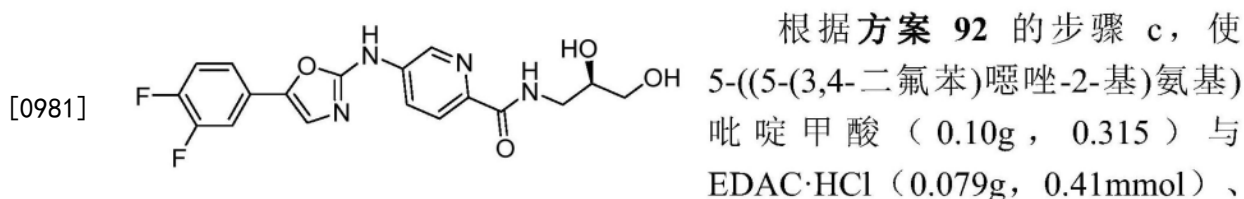
[0976] 97. (R)-5-((5-(3,4-二氟苯)噁唑-2-基)氨基)-N-(2,3-二羟基丙基)吡啶酰胺(方案94)



[0978] 方案94:a) 甲基5-溴代吡啶甲酸酯、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 100℃, 5h;b) $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、1,4-二噁烷:MeOH:H₂O (1:1:1), 室温, 3h;c) $\text{EDAC} \cdot \text{HCl}$ 、HOBT、DMF, 室温, 过夜。

[0979] 根据常程序4方法1, 使5-(3,4-二氟苯)噁唑-2-胺 (0.25g, 1.27mmol) 与甲基5-溴代吡啶甲酸酯 (0.33g, 1.53mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.058g, 0.064mmol)、Xantphos (0.044g, 0.076mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.622g, 1.91mmol) 在1,4-二噁烷 (10ml) 中在100℃反应5h以提供甲基5-((5-(3,4-二氟苯)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯, 产率为88% (0.37g)。¹H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (s, 1H), 8.21 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 3.80 (s, 3H)。LCMS $R_f(\text{min})=3.068$, MS $m/z=332.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

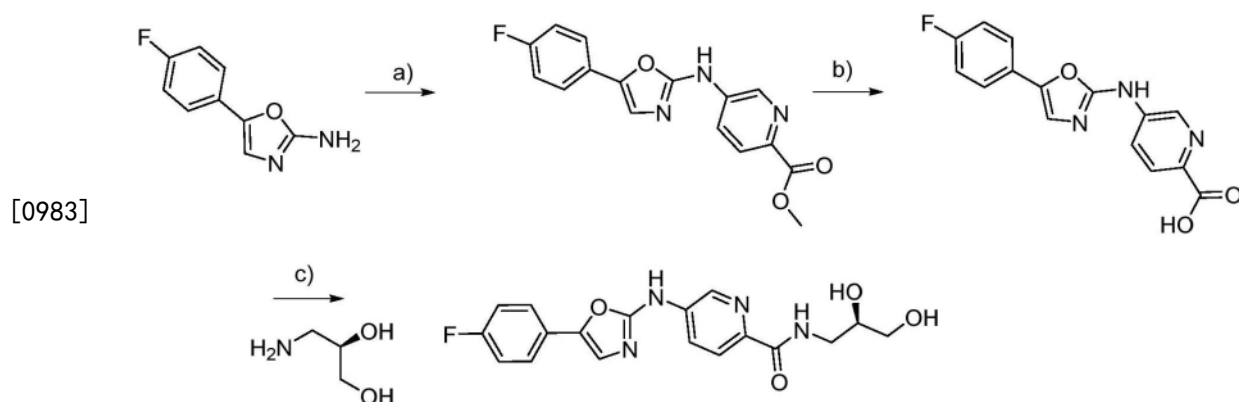
[0980] 将 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.101g, 4.23mmol) 在 H_2O (2ml) 中的溶液加入至甲基5-((5-(3,4-二氟苯)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯 (0.35g, 1.05mmol) 在1,4-二噁烷 (2ml) 和 MeOH (2ml) 中的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌3h。真空除去有机溶剂并向所得悬浮液中添加盐水 (2ml), 随后在0℃滴加 HCl (2ml, 6M)。过滤所得沉淀并用 H_2O ($2 \times 2\text{ml}$) 清洗, 从而提供5-((5-(3,4-二氟苯)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸, 产率为80% (0.267g)。¹H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.30 (br s, 1H), 8.87 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.33 (dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.45 (m, 1H)。LCMS $R_f(\text{min})=3.003$, MS $m/z=318.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



HOBT (0.059g, 0.441mmol) 和 (R)-3-异丙胺-1,2-二醇 (0.034g, 0.378mmol) 反应以提供 (R)-5-((5-(3,4-二氟苯)噁唑-2-基)氨基)-N-(2,3-二羟基丙基)吡啶酰胺, 产率为35% (0.043g)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 8.78 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.45 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.29 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.69 (ddd, $J=11.7, 7.6, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (dt, $J=10.5, 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.95 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.66 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.61 (dt, $J=10.8, 5.3\text{Hz}$, 1H)。*未分配与 H_2O 残余物重叠的共振。¹³C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.9, 155.8, 142.6, 138.2, 137.1, 123.8, 123.4, 122.6,

119.6, 118.6, 112.1, 111.9, 70.2, 63.9, 42.3. LCMS R_f (min) = 2.949. $C_{18}H_{17}F_2N_4O_4^+ [M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 391.1218, 实验值: 391.1222。

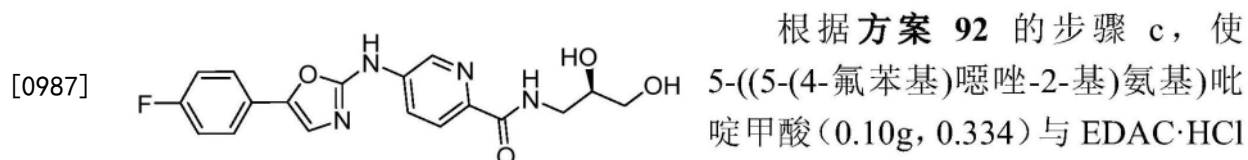
[0982] 98. (R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺(方案95)



[0984] 方案95: a) 甲基5-溴代吡啶甲酸酯、 $Pd_2(dba)_3$ 、Xantphos、 CS_2CO_3 、1,4-二噁烷, 100℃, 5h; b) $LiOH \cdot H_2O$ 、1,4-二噁烷:MeOH: H_2O (1:1:1), 室温, 3h; c) EDAC·HCl、HOBt、DMF, 室温, 过夜。

[0985] 根据常规程序4方法1, 使5-(4-氟苯基)噁唑-2-胺(0.17g, 0.95mmol)与甲基5-溴代吡啶甲酸酯(0.247g, 1.15mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.043g, 0.048mmol)、Xantphos(0.033g, 0.057mmol)和 CS_2CO_3 (0.464g, 1.43mmol)在1,4-二噁烷(10ml)中在100℃反应5h以提供甲基5-((5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯, 产率为82%(0.243g)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.56(s, 1H), 8.22(m, 1H), 7.92(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.58(m, 2H), 7.42(s, 1H), 7.25(m, 2H), 3.80(s, 3H). LCMS R_f (min) = 2.767, MS m/z = 314.1 $[M+H]^+$ 。

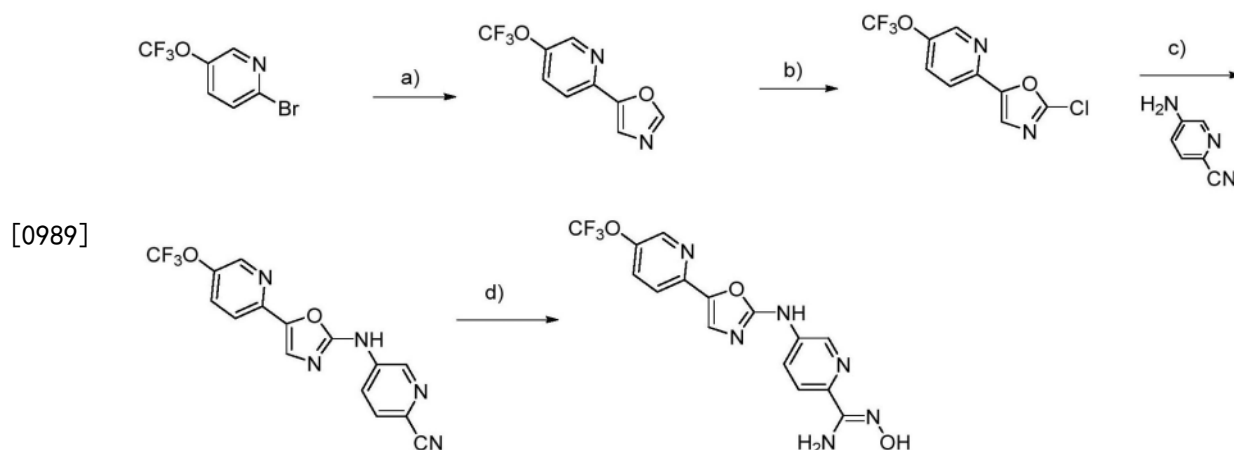
[0986] 将 $LiOH \cdot H_2O$ (0.058g, 2.43mmol)在 H_2O (3ml)中的溶液加入至甲基5-((5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸酯(0.19g, 0.61mmol)在1,4-二噁烷(3ml)和MeOH(3ml)中的溶液中。在室温下将反应混合物搅拌3h。真空除去挥发性溶剂并向所得悬浮液中添加盐水(2ml), 随后在0℃滴加HCl(2ml, 6M)。过滤所得沉淀并用 H_2O (2×2ml)清洗, 从而提供5-((5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸, 产率为86%(0.158g)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.08(s, 1H), 8.82(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.29(dd, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1H), 8.06(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.80-7.60(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.31(dd, $J=12.4, 5.5$ Hz, 2H). LCMS R_f (min) = 2.966, MS m/z = 300.1 $[M+H]^+$ 。



(0.083g, 0.434mmol)、HOBt(0.063g, 0.468mmol)和(R)-3-异丙胺-1,2-二醇(0.036g, 0.40mmol)反应以提供(R)-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((5-(4-氟苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺, 产率为44%(0.055g)。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.97(br s, 1H), 8.78(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.44(t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.29(dd, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1H), 8.03(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.66(dd, $J=8.8, 5.3$ Hz, 2H), 7.53(s, 1H), 7.31(t, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.95(d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.66(t, J

$=5.7\text{Hz}, 1\text{H}), 3.61 (\text{m}, 1\text{H})$.*未分配与 H_2O 残余物重叠的共振。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 160.8, 152.1, 144.3, 142.6, 139.3, 138.3, 137.1, 130.4, 129.6, 123.2, 122.2, 120.6, 118.5, 117.6, 115.3, 111.7, 110.2, 70.66, 65.1, 42.70. LCMS $R_f(\text{min}) = 2.965$. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 373.1312, 实验值: 373.1306。

[0988] 99.N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒(方案96)



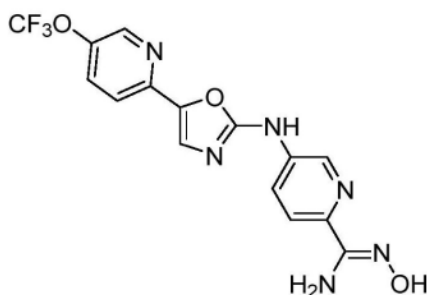
[0990] 方案96: a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, THF:1M Na_2CO_3 (3.5:1.5), 回流, 16h; b) i. LiHMDS, THF, -78°C , 0.5h, ii. C_2Cl_6 , $-78^\circ\text{C} \sim$ 室温, 5h; c) iPrOH, 回流, 16h; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, Et_3N , MeOH, 回流, 16h。

[0991] 向THF (3.5ml) 和1M Na_2CO_3 (水溶液) (1.5ml) 的脱气双相溶液中添加2-溴-5-(三氟甲氧基)吡啶 (1.20g, 4.96mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷基-2-基)噁唑 (1.0M, 在THF中, 5.45ml, 5.45mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (348mg, 0.496mmol)。根据常规程序12方法1, 使混合物反应以作为棕色固体提供5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)噁唑 (57.8mg, 5.1%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H)。

[0992] 根据常规程序15方法1, 使5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)噁唑 (0.33g, 1.43mmol) 与LiHMDS (1.57ml, 1.57mmol, 1M在己烷中的溶液) 和 C_2Cl_6 (0.51g, 2.15mmol) 在THF (6ml) 中反应以作为白色固体提供2-氯-5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)噁唑 (0.322g, 85%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.51 (s, 1H), 7.76-7.49 (m, 3H), LCMS $R_f(\text{min}) = 3.065$, MS $m/z = 265.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0993] 根据常规程序2方法1, 使2-氯-5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)噁唑 (185mg, 0.699mmol, 1.0当量) 和5-氨基吡啶甲脒 (125mg, 1.05mmol, 1.5当量) 在2-丙醇 (5ml) 中反应以作为米色固体提供5-((5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (205.1mg, 85%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.85 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.33 (dd, $J=8.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.83-7.71 (m, 2H). LCMS $R_f(\text{min}) = 2.905$, MS $m/z = 348.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

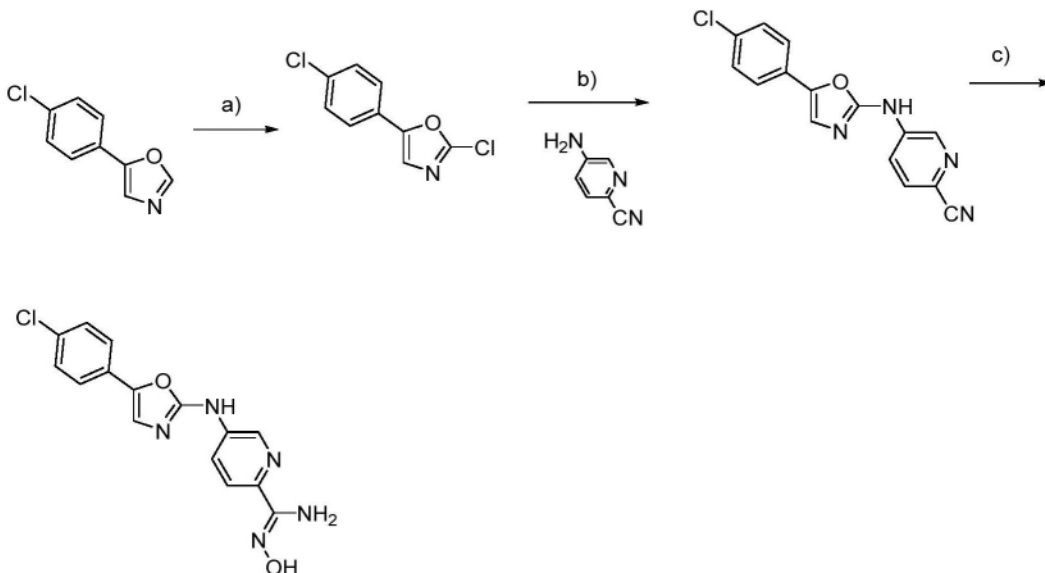
[0994]



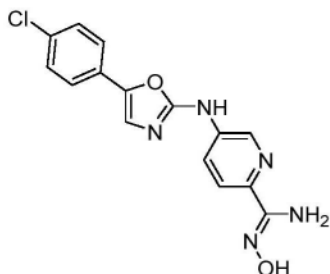
根据常规程序 1 方法 2, 使 5-((5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (285mg, 0.821mmol, 1.0 当量)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (456mg, 6.57mmol, 8.0 当量) 和 Et_3N (0.916ml, 6.57mmol 8.0 当量) 在无水 MeOH (10ml) 中反应以作为米色固体

[0995] 提供 N'-羟基-5-((5-(5-(三氟甲氧基)吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (0.027g, 22%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.75 (s, 1H), 8.79 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.02-7.94 (m, 1H), 7.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (m, 2H), 5.76 (s, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 157.0, 149.4, 145.9, 143.5, 143.4, 143.2, 143.0, 136.9, 136.1, 130.4, 130.4, 127.2, 124.0, 119.7, 119.0. LCMS R_f (min) = 2.385, MS m/z = 381.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 的 HRMS (ESI) 的理论值: 381.0917, 实验值: 381.0935。

[0996] 100. 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒 (方案97)



[0997]



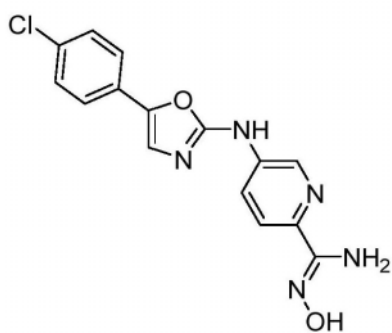
[0998] 方案97. a) i. LiHMDS 、THF, -78°C , 0.5h, ii. C_2Cl_6 , -78°C ~ 室温, 5h; b) NaH (60% 在矿物油中的分散液)、DMF, 0°C ~ 室温, 4h; d) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 16h。

[0999] 根据常规程序15方法1, 使 5-(4-氯苯基)噁唑 (5.0g, 27.8mmol) 与 LiHMDS (33.4ml, 33.4mmol), 然后与 C_2Cl_6 (9.9g, 41.8mmol) 在无水的 THF 中反应以作为白色固体提供 2-氯-5-(4-氯苯基)噁唑 (5.1g, 86% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 7.57-7.50 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 1H). LCMS R_f (min) = 3.265, MS m/z = 214.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1000] 根据常规程序2方法2, 使 5-氨基吡啶甲脒 (200mg, 1.68mmol, 1.0 当量)、 NaH (60%, 60mg, 2.52mmol, 1.5 当量) 和 2-氯-5-(4-氯苯基)噁唑 (431mg, 2.01mmol, 1.2 当量) 在无水的 DMF (4mL) 中反应以作为米色固体提供 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (186mg, 37%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.82 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.31 (dd, $J=8.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.54-7.48 (m, 2H), ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-$

d_6) δ 155.21, 144.11, 140.19, 139.20, 131.99, 129.94, 129.27, 126.51, 124.69, 123.72, 123.37, 122.68, 118.15. LCMS R_f (min) = 3.039, MS m/z = 297.0 $[M+H]^+$.

[1001]

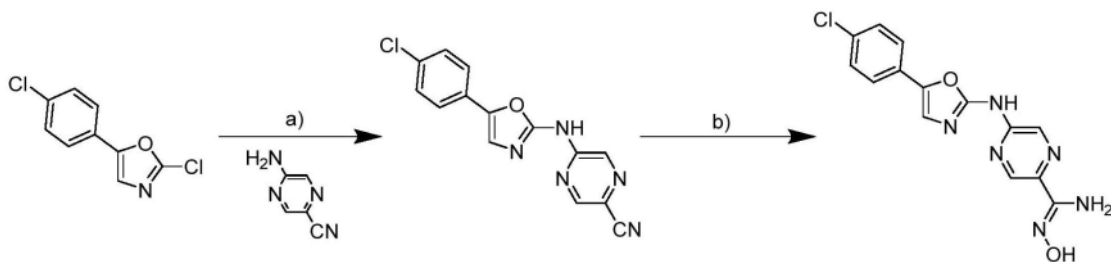


根据常规程序 1 方法 2, 使 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (50mg, 0.169mmol, 1.0 当量)、 $NH_2OH \cdot HCl$ (47mg, 0.674mmol, 4.0 当量) 和 Et_3N (94 μ L, 0.674mmol, 4.0 当量) 在无水 MeOH (2ml) 中反应以作为米色固体提供 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒 (48mg, 86%)。

^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.76 (d, J =2.5Hz, 1H), 8.11 (dd, J =8.8, 2.6Hz, 1H), 7.82 (d, J =8.8Hz, 1H), 7.62 (d, J =8.6Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J =8.6Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), ^{13}C NMR (101MHz, $DMSO-d_6$) δ 156.06, 149.48, 143.43, 142.98, 136.76, 136.34, 131.57, 129.14, 126.73, 124.41, 123.82, 123.37, 119.74. LCMS R_f (min) = 2.446, MS m/z = 330.1 $[M+H]^+$. $C_{15}H_{13}ClN_5O_2^+$ ($[M+H]^+$) 的 HRMS (ESI) 的理论值: 330.0752, 实验值: 330.0764。

[1002] 101. 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶-2-甲脒 (方案98)

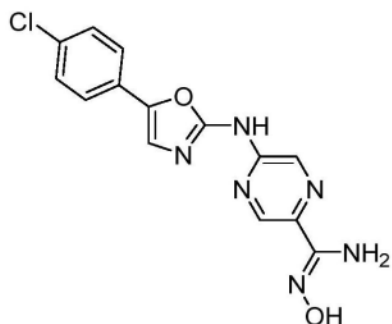
[1003]



[1004] 方案98: a) NaH (60% 在矿物油中的分散液)、DMF, $0^\circ C \sim$ 室温, 4h; b) $NH_2OH \cdot HCl$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 16h。

[1005] 根据常规程序2方法2, 使5-氨基吡啶-2-甲脒 (200mg, 1.67mmol, 1.0当量)、 NaH (60%, 60mg, 2.50mmol, 1.5当量) 和 2-氯-5-(4-氯苯基)噁唑 (428mg, 2.00mmol, 1.2当量) 在无水 DMF (4mL) 中反应以作为黄色固体提供 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-甲脒 (355mg, 72%)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.21 (s, 1H), 8.85 (d, J =1.3Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, $DMSO-d_6$) δ 154.23, 147.62, 132.33, 129.28, 126.31, 124.91, 120.39, 117.00, 113.95ppm. LCMS R_f (min) = 3.010, MS m/z = 298.0 $[M+H]^+$ 。

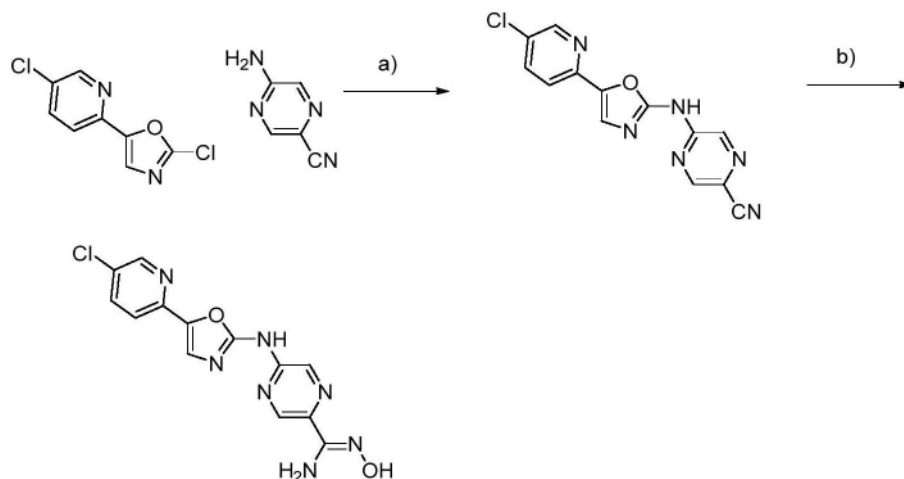
[1006]



根据常规程序 1 方法 2, 使 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-甲腈 (50mg, 0.168mmol, 1.0 当量)、NH₂OH·HCl (47mg, 0.672mmol, 4.0 当量) 和 Et₃N (94μL, 0.672mmol, 4.0 当量) 在无水 MeOH (2ml) 中反应以作为白色固体提供 5-((5-(4-氯苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶-2-甲脒 (43mg, 77%)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.92-6.73 (m, 3H), 6.68 (d, J=8.3Hz, 2H), 5.01 (s, 2H); ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 154.92, 148.36, 139.30, 138.91, 131.82, 129.17, 126.55, 124.57, 123.35. LCMS R_f (min) = 2.537, MS m/z = 331.0 [M+H]⁺. C₁₄H₁₂ClN₆O₂⁺ ([M+H]⁺) 的 HRMS (ESI) 的理论值: 331.0705, 实验值: 331.0704。

[1007] 102. 5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶-2-甲脒 (方案 99)

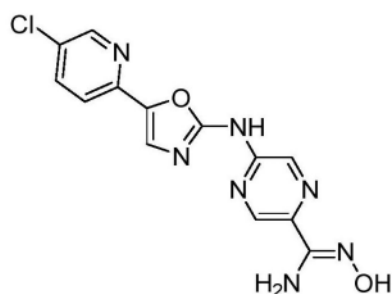
[1008]



[1009] 方案 99: a) NaH (60% 在矿物油中的分散液)、DMF, 0℃ ~ 室温, 4h; b) NH₂OH · HCl、Et₃N、MeOH, 回流, 16h。

[1010] 根据常规程序 2 方法 2, 使 5-氨基吡啶-2-甲脒 (279mg, 2.33mmol, 1.2 当量)、NaH (60%, 84mg, 3.49mmol, 3.0 当量) 和 2-氯-5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑 (250mg, 1.16mmol, 1.0 当量) 在无水 DMF (5ml) 中反应以作为黄色固体提供 5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-甲脒 (232mg, 67%)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.07-7.97 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.6Hz, 1H). LCMS R_f (min) = 2.717, MS m/z = 299.1 [M+H]⁺。

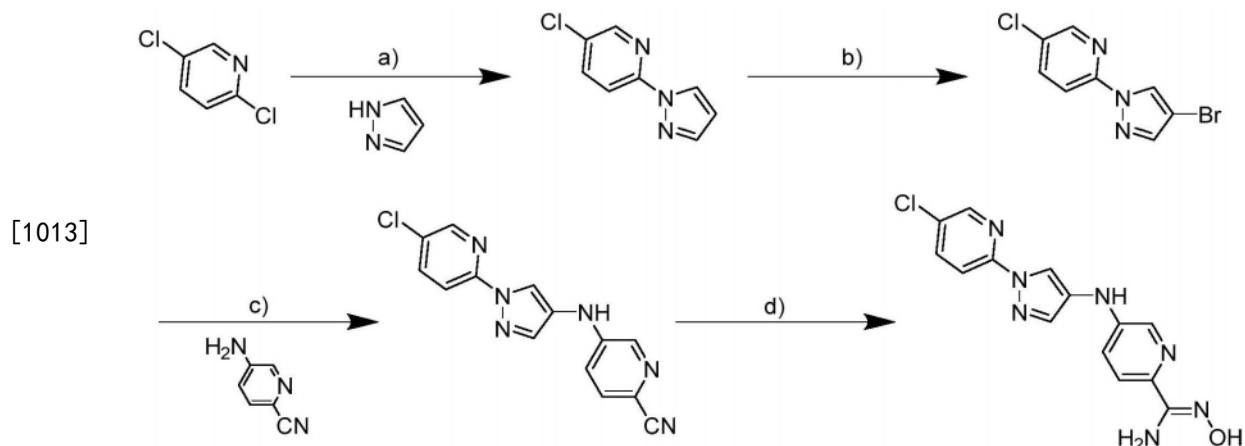
[1011]



根据常规程序 1 方法 2, 使 5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-2-甲脒 (100mg, 0.336mmol, 1.0 当量)、NH₂OH·HCl (93mg, 1.34mmol, 4.0 当量) 和 Et₃N (187μL, 1.34mmol, 4.0 当量) 在无水 MeOH (5ml) 中反应以作为米色固体提供 5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶-2-甲脒 (91mg, 81%)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (s, 1H), 9.25 (s,

1H), 8.75 (m, 1H), 8.63 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.02 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.86 (s, 2H). LCMS R_f (min) = 2.423, MS m/z = 332.1 $[M+H]^+$. $C_{13}H_{11}ClN_7O_2^+$ ($[M+H]^+$) 的 HRMS (ESI) 的理论值: 332.0657, 实验值: 332.0666。

[1012] 103. 5-((1-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒 (方案 100)



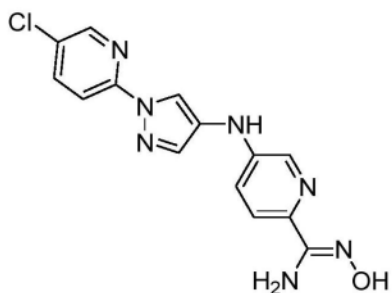
[1014] 方案100: a) K_2CO_3 、DMF, 100℃, 16h; b) NBS、MeCN, 25℃, 16h; c) tBuBrettPhos Pd G3、 CS_2CO_3 、tBuOH, 回流, 16h; d) $NH_2OH \cdot HCl$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 16h。

[1015] 向2,5-二氯吡啶 (3.0g, 20.3mmol, 1.0当量) 在DMF (25ml) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (7.0g, 50.7mmol, 2.5当量) 和1H-吡唑 (2.76g, 40.5mmol, 2.0当量), 并使混合物在100℃搅拌16h。一旦冷却, 真空浓缩该反应混合物并通过柱层析 (石油精, 0-20% EtOAc) 纯化以作为白色固体提供5-氯-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶 (3.21g, 88%)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.56 (dd, J=2.6, 0.6Hz, 1H), 8.51-8.47 (m, 1H), 8.07 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.8, 0.5Hz, 1H), 7.83 (dd, J=1.5, 0.5Hz, 1H), 6.58 (dd, J=2.6, 1.7Hz, 1H). LCMS R_f (min) = 2.992, MS m/z = 180.1 $[M+H]^+$ 。

[1016] 向5-氯-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶 (3.0g, 16.7mmol, 1.0当量) 在MeCN (25ml) 中的溶液中添加N-溴代琥珀酰亚胺 (4.46g, 25.1mmol, 1.5当量), 并使混合物在25℃搅拌16h。一旦完成, 真空浓缩该反应混合物并通过反相柱层析 (H_2O , MeCN 10-100%) 纯化以作为白色固体提供2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-氯吡啶 (499mg, 12%)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.82-8.75 (m, 1H), 8.55 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H). ^{13}C NMR (101MHz, $DMSO-d_6$) δ 148.80, 146.82, 142.96, 139.59, 129.02, 127.62, 113.26, 96.42. LCMS R_f (min) = 3.396, MS m/z = 258.0 $[M+H]^+$ 。

[1017] 根据常程序4方法2, 使2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-氯吡啶 (150mg, 0.58mmol, 1.0当量)、5-氨基吡啶甲脒 (104mg, 0.87mmol, 1.5当量)、 CS_2CO_3 (567mg, 1.74mmol, 3.0当量) 在tBuOH中的溶液装入tBuBrettPhos Pd G3 (25mg, 0.029mmol, 0.05当量) 并反应以作为棕色固体提供5-((1-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲脒 (105mg, 61%)。 ^1H NMR (401MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.14 (s, 1H), 8.65-8.48 (m, 2H), 8.28 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.6, 2.5Hz, 1H). LCMS R_f (min) = 2.898, MS m/z = 297.0 $[M+H]^+$ 。

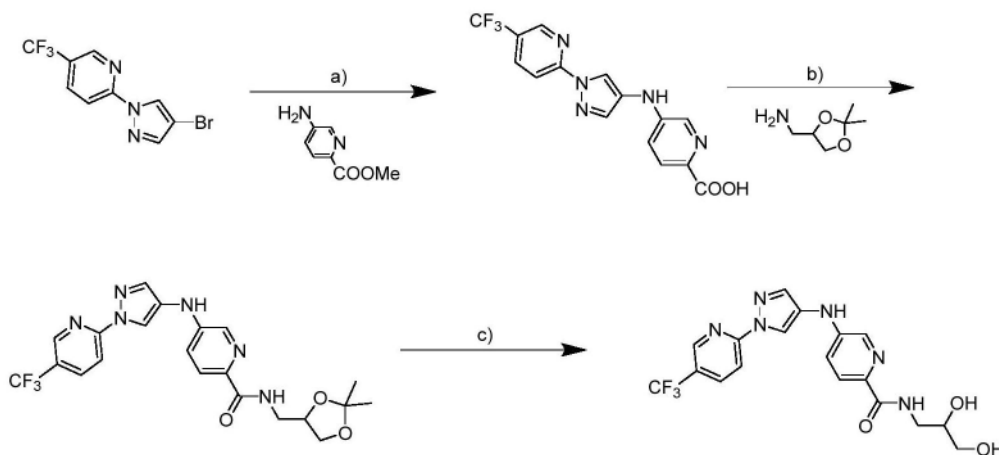
[1018]



根据常规程序 1 方法 2, 使 5-((1-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲脒(105mg, 0.353mmol, 1.0 当量)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (98mg, 1.41mmol, 4.0 当量)和 Et_3N (197 μL , 1.41mmol, 4.0 当量)在无水的 MeOH (5ml) 中反应以作为米色固体提供 5-((1-(5-氯吡啶-2-基)-1H-吡唑

-4-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒(70mg, 60%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.57 (s, 1H), 8.57-8.51 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.09 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 5.67 (s, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 149.33, 149.17, 146.31, 141.34, 139.50, 138.85, 136.35, 134.07, 127.48, 126.98, 119.82, 119.70, 115.27, 112.51. LCMS R_f (min) = 2.271, MS m/z = 330.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_7\text{O}^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 330.0865, 实验值: 330.0872。

[1019] 104. 外消旋-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶酰胺(方案101)



[1020]

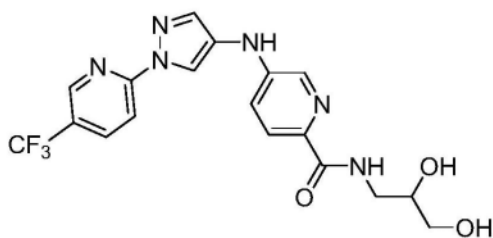
[1021] 方案101: a) i. $t\text{BuBrettPhos Pd G3}$, Cs_2CO_3 , $t\text{BuOH}$, 回流, 16h, ii. $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 80 $^\circ\text{C}$, 1h; b) $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$, HOBt , DIPEA , 无水 DMF, 25 $^\circ\text{C}$, 16h; c) TFA, 25 $^\circ\text{C}$, 2h。

[1022] 将 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶(中间体 M, 250mg, 0.856mmol, 1.0 当量)、甲基 5-氨基吡啶甲酸酯(153mg, 1.28mmol, 1.5 当量)、 Cs_2CO_3 (837mg, 2.57mmol, 3.0 当量)在 $t\text{BuOH}$ (5ml) 中的溶液装入 $t\text{BuBrettPhos Pd G3}$ (37mg, 0.043mmol, 0.05 当量)并对混合物进行 3 次抽真空并再充入 N_2 的循环。将反应混合物加热以回流并搅拌 16h。一旦冷却, 添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (108mg, 2.57mmol, 3 当量)在 H_2O (1.5ml) 中的溶液并将混合物在 80 $^\circ\text{C}$ 搅拌 1h。用浓 HCl 使悬浮液酸化至 pH 1, 在此观察到沉淀。过滤沉淀并用 H_2O (15mL) 清洗以获得粗材料, 通过反相柱层析(H_2O , MeCN 10-100%)纯化所述粗材料以作为黄色固体提供 5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲酸(108mg, 38%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (s, 1H), 8.88 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.37 (dd, $J=8.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J=8.7, 2.8\text{Hz}$, 1H). LCMS R_f (min) = 2.541, MS m/z = 350.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1023] 向 5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲酸(80mg,

0.229mmol, 1.0当量)、EDCI·HCl (57mg, 0.298mmol, 1.3当量)、HOBT (43mg, 0.321mmol, 1.4当量)、DIPEA (79μL, 0.458mmol, 2.0当量) 在无水DMF (5ml) 中的溶液中添加 (2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 六亚甲基四胺盐酸盐 (60mg, 0.458mmol, 2.0当量)。使反应在25℃下搅拌16h。一旦完成, 将反应加入至冰水 (25mL) 混合物中, 在此观察到沉淀。过滤沉淀以作为橙色固体提供外消旋-N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基)-5-((1-(5-(三氟甲基) 吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基) 氨基) 吡啶酰胺 (89mg, 84%)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ8.88 (dd, J=6.6, 5.3Hz, 2H), 8.61 (d, J=0.6Hz, 1H), 8.43 (t, J=6.1Hz, 1H), 8.36 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.98 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.6, 2.8Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 1H), 3.97 (dd, J=8.3, 6.4Hz, 1H), 3.70 (dd, J=8.3, 5.7Hz, 1H), 3.41 (d, J=6.0Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ164.19, 153.20, 145.91, 143.41, 139.45, 137.84, 136.98, 135.16, 127.01, 123.23, 122.66, 122.34, 119.02, 116.34, 111.64, 108.43, 74.25, 66.67, 41.49, 26.82, 25.28. LCMS R_f (min) = 2.978, MS m/z = 463.2 [M+H]⁺

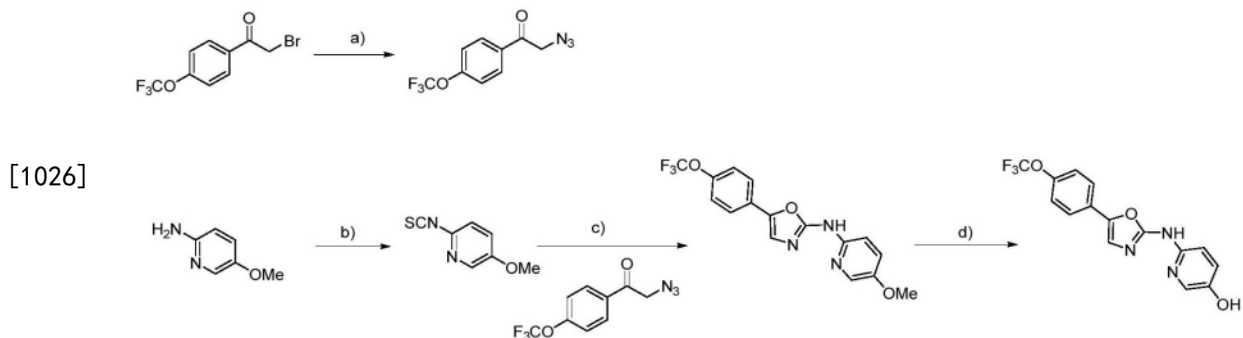
[1024]



将外消旋-N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基)-5-((1-(5-(三氟甲基) 吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基) 氨基) 吡啶酰胺 (70mg, 0.151mmol, 1.0 当量) 在 TFA (2ml) 中在 25℃搅拌 2h。一旦完成, 真空浓缩反应并通过反相柱层析 (H₂O,

MeCN 10-100%) 进行纯化以作为米色固体提供外消旋-N-(2,3-二羟基丙基)-5-((1-(5-(三氟甲基) 吡啶-2-基)-1H-吡唑-4-基) 氨基) 吡啶酰胺 (18mg, 28%)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ8.94-8.84 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.36 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 8.31 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.25 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 4.93 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.65 (t, J=5.7Hz, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H) *未分配与H₂O重叠的共振; ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ164.06, 153.20, 145.92, 143.33, 139.93, 139.62, 137.81, 136.98, 135.18, 127.06, 123.10, 122.66, 119.07, 116.27, 111.65, 70.32, 63.93, 42.23. LCMS R_f (min) = 2.566, MS m/z = 423.1 [M+H]⁺. C₁₈H₁₈F₃N₆O₃⁺ ([M+H]⁺) 的HRMS (ESI) 的理论值: 423.1387, 实验值: 423.1399。

[1025] 105. 6-((5-(4-(三氟甲氧基) 苯基) 噁唑-2-基) 氨基) 吡啶-3-醇 (方案102)



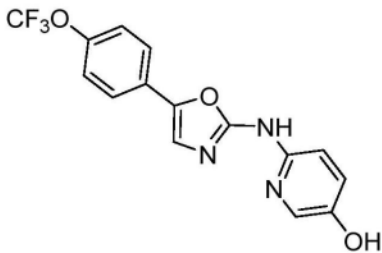
[1027] 方案102: a) NaN₃、丙酮, 室温, on; b) 二氯硫化碳、25% NaHCO₃ (水溶液)、丙酮, 室

温, 1h; c) PPh_3 、1,4-二噁烷, 90°C , 2h; d) BBr_3 、DCM, 室温, 48h。

[1028] 将2-溴-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-酮(0.51g, 1.80mmol)和 NaN_3 (0.23g, 3.59mmol)在丙酮(9mL)中的溶液在室温搅拌18h。然后将反应混合物真空浓缩, 并将残余物在 EtOAc (30mL)中再溶解, 用 H_2O (15mL)和盐水(15mL)清洗。用 MgSO_4 干燥有机层并减压浓缩以作为黄色固体提供2-叠氮基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-酮(0.41g, 92%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 7.98(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.33(m, 2H), 4.54(s, 2H)。

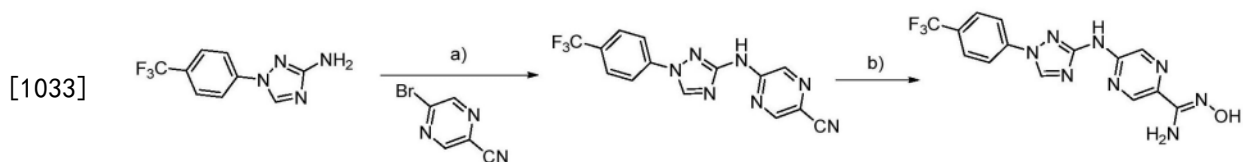
[1029] 根据常规程序6, 使5-甲氧基吡啶-2-胺(0.33g, 2.63mmol)与二氯硫化碳(0.24mL, 3.15mmol)反应。使悬浮液在室温搅拌1h以作为橙色蜡提供2-异硫氰酸基-5-甲氧基吡啶(0.24g, 54%产率)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.09(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.21(dd, $J=8.7$, 3.1Hz, 1H), 7.07(m, 1H), 3.87(s, 3H)。

[1030] 根据常规程序5, 使2-叠氮基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙-1-酮(0.20g, 0.83mmol)和2-异硫氰酸基-5-甲氧基吡啶(0.15g, 0.92mmol)反应2.5h。然后, 将反应混合物浓缩为固体并与DCM一起研磨以作为白色固体提供N-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-2-胺(0.15g, 51%产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.73(s, 1H), 8.01(m, 1H), 7.98(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.69(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.54(s, 1H), 7.49-7.41(m, 3H), 3.80(s, 3H)。LCMS R_f (min)=2.97, MS m/z =352.1[M+H] $^+$ 。

[1031]  根据常规程序8, 使用 BBr_3 (1.0M在DCM中的溶液, 0.9mL, 0.88mmol)在无水DCM(1.5mL)中使N-(5-甲氧基吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-2-胺(0.10g, 0.29mmol)脱甲基, 并使反应混合物在室温搅拌48h。通过C18反相柱层析纯化粗残余物以作为黄白色

固体提供6-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶-3-醇(0.04g, 38%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.56(s, 1H), 9.48(s, 1H), 7.87(d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.84(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.68(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.51(s, 1H), 7.43(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.23(dd, $J=8.9$, 3.0Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.6, 149.0, 146.9, 144.5, 142.7, 135.0, 127.4, 125.0, 124.3, 123.5, 121.80, 111.6。LCMS R_f (min)=2.65, MS m/z =338.1[M+H] $^+$ 。 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ [M+H] $^+$ 的HRMS(ESI)的理论值: 338.0747, 实验值: 338.0757。

[1032] 106.N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-2-甲脒(方案103)

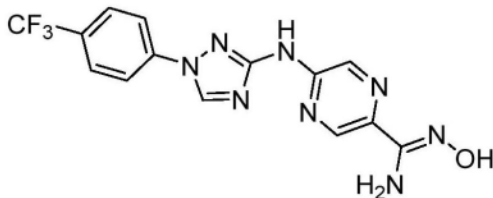


[1034] 方案103.a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 90°C , 16h; $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 NEt_3 、 MeOH , 80°C , 18h。

[1035] 根据常规程序4方法1, 使用5mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、10mol% Xantphos、1.5当量 Cs_2CO_3 , 并在 90°C 加热16h, 使中间体F(0.07g, 0.33mmol)和5-溴代吡啶-2-甲脒(0.05g, 0.27mmol)

反应。如常规程序4方法1描述的纯化粗残余物以作为橙色固体提供5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲腈(0.07g, 80%产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ11.39(s, 1H), 9.41(s, 1H), 9.24(d, J=1.1Hz, 1H), 8.80(d, J=1.4Hz, 1H), 8.12(d, J=8.5Hz, 2H), 7.96(d, J=8.6Hz, 2H)。LCMS R_f(min)=2.90, MS m/z=332.0[M+H]⁺。

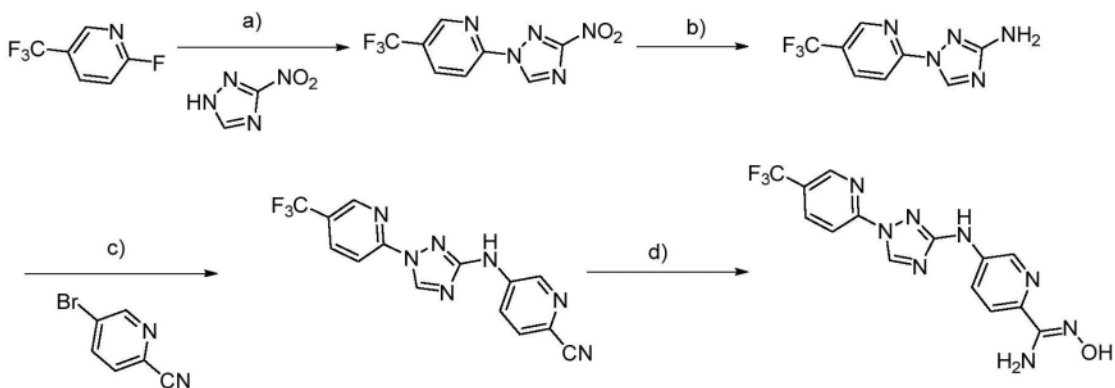
[1036] 根据常规程序1方法2, 使用



NH₂OH·HCl (0.05g, 0.70mmol) 和 NEt₃(0.1ml, 0.70mmol), 使 5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲腈(0.06g, 0.18mmol) 在

无水MeOH(1ml)中反应以作为粉红色固体提供N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲腈(0.04g, 67%产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ10.70(s, 1H), 9.89(s, 1H), 9.36(s, 1H), 9.25(d, J=1.1Hz, 1H), 8.70(d, J=1.2Hz, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 2H), 7.96(d, J=8.6Hz, 2H), 5.84(s, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ159.2, 149.88, 148.5, 139.5, 139.3, 137.7, 130.7, 127.1, 118.8。LCMS R_f(min)=2.44。MS m/z=365.1[M+H]⁺。C₁₄H₁₂F₃N₈O⁺[M+H]⁺的HRMS (ESI)的理论值:365.1081, 实验值:365.1100。

[1037] 107. N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲腈(方案104)



[1038]

[1039] 方案104: a) K₂CO₃、DMF, 60°C, 20h; b) Pd/C、H₂、MeOH, 室温, 2h; c) Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷, 90°C, 16h; d) NH₂OH·HCl、NEt₃、MeOH, 回流, 2h。

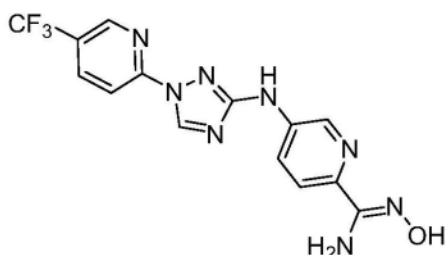
[1040] 将2-氟-5-(三氟甲基)吡啶(3.0g, 18.17mmol)、3-硝基-1H-1,2,4-三唑(3.11g, 27.26mmol)和K₂CO₃(6.28g, 45.43mmol)在DMF(90ml)中的悬浮液加热至60°C并使其搅拌20h。用EtOAc(2×100mL)稀释反应混合物, 用H₂O(100mL)和盐水(100mL)清洗。用MgSO₄干燥有机层并减压浓缩。通过用20-30% EtOAc在石油精中的溶液洗脱的快速层析法纯化所得粗残余物以作为白色固体提供2-(3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶(2.50g, 53%产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ9.79(s, 1H), 9.08(dd, J=1.5, 0.8Hz, 1H), 8.58(ddd, J=8.7, 2.4, 0.5Hz, 1H), 8.17(d, J=8.6Hz, 1H)。LCMS R_f(min)=2.85, MS m/z=260.1[M+H]⁺。

[1041] 排出2-(3-硝基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶(1.50g, 5.79mmol)在MeOH(50mL)中的溶液并再充入N₂×3, 然后添加10% Pd/C(0.75g)。排出悬浮液并用H₂×3吹

扫,并在氢气氛(气球)下搅拌2h。然后,通过硅藻土垫过滤反应混合物并减压浓缩滤液以作为黑色固体提供1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(0.78g,59%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ8.99(s,1H),8.84(dd,J=1.5,0.8Hz,1H),8.37(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.74(d,J=8.6Hz,1H),6.05(s,2H)。LCMS R_f(min)=2.60.MS m/z=230.1[M+H]⁺。

[1042] 根据常规程序4方法1,使用5mol%Pd₂(dba)₃、10mol%Xantphos、1.5当量Cs₂CO₃并在90℃加热16h,使1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(0.05g,0.22mmol)和5-溴代吡啶甲腈(0.04g,0.20mmol)反应。根据常规程序4方法1纯化粗残余物以作为灰色固体提供5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲腈(0.04g,65%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ10.70(s,1H),9.39(s,1H),8.94(s,1H),8.89(d,J=2.6Hz,1H),8.48(dd,J=8.7,2.3Hz,1H),8.32(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),8.07(d,J=8.5Hz,1H),7.97(d,J=8.7Hz,1H);LCMS R_f(min)=2.91.MS m/z=332.1[M+H]⁺。

[1043]

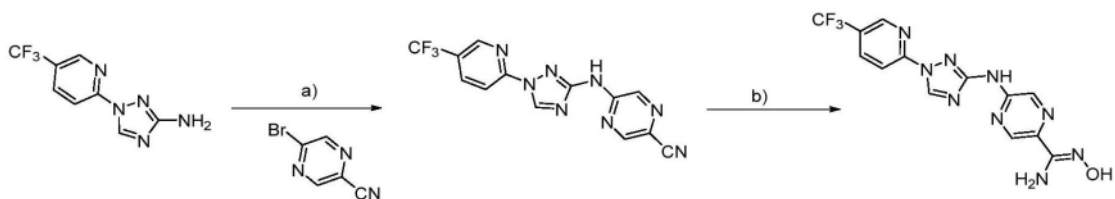


根据常规程序 1 方法 3, 使用 NH₂OH.HCl (0.04g, 0.63mmol) 和 NEt₃ (0.09ml, 0.63mmol) 在无水的 MeOH (1.0ml) 中使 5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲腈 (0.05g, 0.16mmol) 反应。然后, 通过

C18反相柱层析纯化所得粗残余物以作为白色固体提供N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶甲腈(0.02g,40%)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ10.14(s,1H),9.69(s,1H),9.32(s,1H),8.92(s,1H),8.87(d,J=2.4Hz,1H),8.46(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),8.10(dd,J=8.8,2.6Hz,1H),8.04(d,J=8.6Hz,1H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),5.74(s,2H);¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ160.8,149.5,141.9,137.9,136.8,123.4,119.6,112.2;LCMS R_f(min)=3.13,MS m/z=365.1[M+H]⁺。C₁₄H₁₂F₃N₈O[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:365.1081,实验值:365.1093。

[1044] 108.N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-2-甲腈(方案105)

[1045]

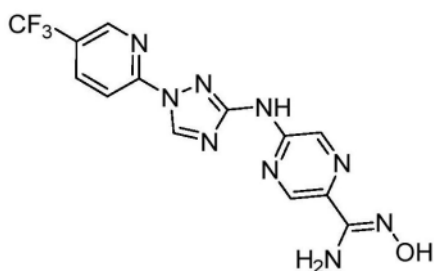


[1046] 方案105:a) Pd₂(dba)₃、Xantphos、Cs₂CO₃、1,4-二噁烷,90℃,16h;b) NH₂OH.HCl、NEt₃、MeOH,回流,3h。

[1047] 根据常规程序4方法1,使用5mol%Pd₂(dba)₃、10mol%Xantphos、1.5当量Cs₂CO₃并在90℃加热16h,使1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-胺(0.05g,0.22mmol)和5-溴代吡啶-2-甲腈(0.04g,0.20mmol)反应。根据常规程序4方法1纯化粗残余物以作为灰色固体提供5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-2-甲腈(0.02g,25%产率)。¹H NMR(401MHz,DMSO-d₆) δ11.13(s,1H),9.44(s,1H),9.27(s,1H),8.96(s,1H),8.83(s,1H),8.49(dd,J=8.6,2.3Hz,1H),8.07(d,J=8.6Hz,1H);LCMS R_f(min)=

2.88. MS $m/z = 333.1 [M+H]^+$ 。

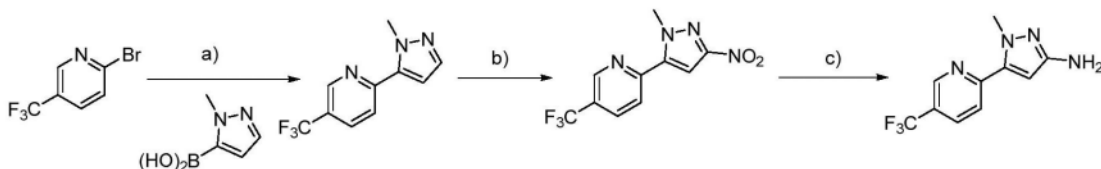
[1048]



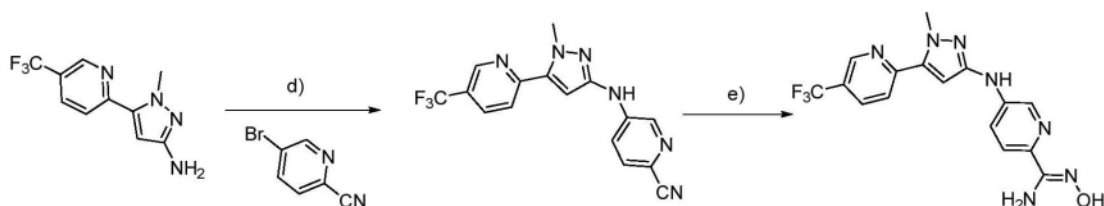
根据常程序 1 方法 3, 使用 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.02g, 0.22mmol) 和 NEt_3 (0.03ml, 0.22mmol) 在无水 MeOH (0.3ml) 中使 5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-2-甲脒 (0.02g, 0.06mmol) 反应以作为白色固体

提供 N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基)吡啶-2-甲脒 (0.02g, 74%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.72 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.49 (dd, $J=8.6, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.82 (s, 2H); LCMS R_f (min) = 2.51, MS $m/z = 366.1 [M+H]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}$ $[M+H]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 366.1033, 实验值: 366.1021。

[1049] 109. N'-羟基-5-((1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲脒 (方案106)



[1050]



[1051] 方案106: a) K_2CO_3 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、DME、 H_2O , 回流, 48h; b) HNO_3 、 Ac_2O , 0°C - 室温, 16h; c) Pd/C 、 H_2 、MeOH, 室温, 0.5h; d) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 90°C , 16h; e) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 NEt_3 、MeOH, 回流, 3h。

[1052] 将 2-溴-5-(三氟甲基)吡啶 (5.38g, 23.83mmol)、(1-甲基-1H-吡唑-5-基)硼酸 (3.0g, 23.83mmol)、 K_2CO_3 (13.17g, 95.30mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.84g, 1.19mmol) 在 DME (95ml) 和 H_2O (10ml) 中的悬浮液加热以回流 48h。真空除去挥发性物质, 然后添加 H_2O (100mL), 用 EtOAc ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取并用盐水 (100mL) 清洗。用 MgSO_4 干燥合并的有机层并减压浓缩。通过用 20-30% EtOAc 在石油精中的溶液洗脱的快速层析法纯化所得粗残余物以作为黄色固体提供 2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶 (1.85g, 34% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.06 (dd, $J=1.5, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.31 (ddd, $J=8.4, 2.4, 0.6\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.18 (s, 3H)。LCMS R_f (min) = 2.88, MS $m/z = 228.1 [M+H]^+$ 。

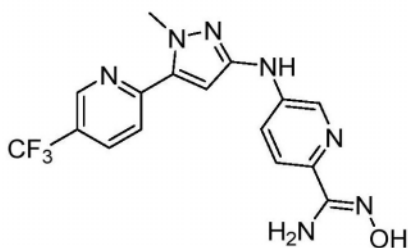
[1053] 在 0°C , 将 HNO_3 (37% 的水溶液, 1.7ml) 缓慢加入至 2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶在 Ac_2O (10ml) 中的溶液中。将反应混合物缓慢加热至室温并使其搅拌 16h。将反应混合物倒入冰水中。向该冷的水性混合物中添加饱和 NaHCO_3 水溶液 (水溶液)

(25ml), 随后用EtOAc (2×25ml) 萃取。用H₂O (25mL) 和盐水 (25mL) 清洗合并的有机层, 然后用MgSO₄干燥并减压浓缩。通过用15-20% EtOAc在石油精中的溶液洗脱的快速层析纯化所得粗残余物以作为白色固体提供2-(1-甲基-3-硝基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶 (0.67g, 59%产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ9.14 (dd, J=1.4, 0.8Hz, 1H), 8.44 (dd, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.30 (s, 3H)。LCMS R_f (min) = 3.01, MS m/z = 273.0 [M+H]⁺。

[1054] 排出2-(1-甲基-3-硝基-1H-吡唑-5-基)-5-(三氟甲基)吡啶 (0.67g, 2.46mmol) 在MeOH (25ml) 中的溶液并再充入N₂×3, 然后添加10% Pd/C (0.33g)。排出所得悬浮液并用H₂×3吹扫, 并在氢气氛 (气球) 下搅拌0.5h。通过硅藻土垫过滤反应混合物并减压浓缩滤液以作为黄白色固体提供1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-胺 (0.50g, 83%产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ9.00 (s, 1H), 8.23 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)。LCMS R_f (min) = 3.22, MS m/z = 243.1 [M+H]⁺。

[1055] 根据常规程序4方法1, 使用5mol% Pd₂(dba)₃、10mol% Xantphos、1.5当量Cs₂CO₃并在90℃加热16h, 使1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-胺 (0.1g, 0.41mmol) 和5-溴代吡啶甲腈 (0.069g, 0.38mmol) 反应。通过用50-70% EtOAc在石油精中的溶液洗脱的快速层析纯化所得粗残余物以作为黄色固体提供5-((1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲腈 (0.09g, 70%产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ9.71 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.34 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.7, 2.7Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.13 (s, 3H); LCMS R_f (min) = 2.89, MS m/z = 345.1 [M+H]⁺。

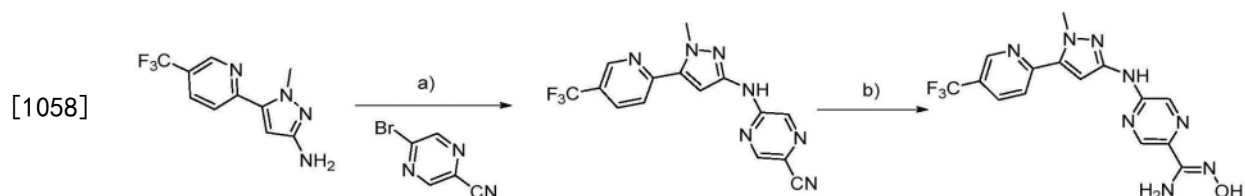
[1056]



根据常规程序 1 方法 3, 使用 NH₂OH·HCl (0.07g, 1.06mmol) 和 NEt₃ (0.1mL, 0.70mmol) 在无水 MeOH (1.3mL) 中使 5-((1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲腈 (0.09g, 0.26mmol) 反应以作为黄色固体提供 N'-羟

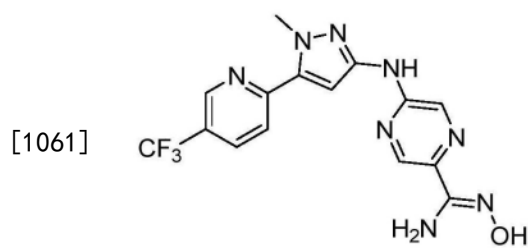
基-5-((1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶甲腈 (0.09g, 93%产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ9.58 (s, 1H), 9.07 (m, 2H), 8.59 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.32 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.11 (s, 3H); ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ152.4, 149.7, 149.3, 140.2, 140.0, 139.9, 135.2, 134.8, 125.1, 123.5, 123.0, 122.4, 121.5, 119.6, 96.1, 39.2。LCMS R_f (min) = 2.42, MS m/z = 378.1 [M+H]⁺。C₁₆H₁₅F₃N₇O [M+H]⁺ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 378.1285, 实验值: 378.1294。

[1057] 110. N'-羟基-5-((1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-甲腈 (方案107)



[1059] 方案107: a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 90°C , 16h; b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 NEt_3 、 MeOH , 回流, 2h。

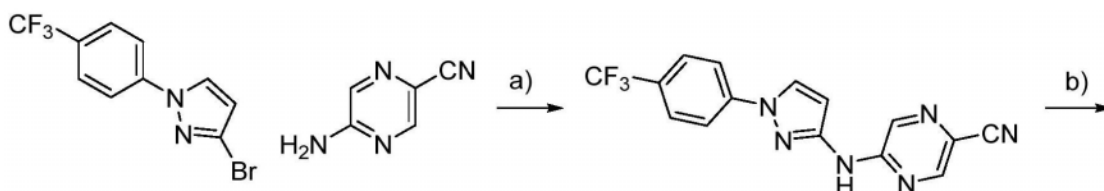
[1060] 根据常规程序4方法1, 使用5mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、10mol% Xantphos、1.5当量 Cs_2CO_3 并在 90°C 加热16h, 使1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-胺 (0.1g, 0.41mmol) 和5-溴代吡嗪-2-甲腈 (0.069g, 0.38mmol) 反应。用 EtOAc (10mL) 稀释反应混合物, 用 H_2O (10mL) 和盐水 (10mL) 清洗。用 MgSO_4 干燥合并的有机层并减压浓缩。通过用25-30% EtOAc 在石油精中的溶液洗脱的快速层析法纯化粗残余物以作为浅黄色固体提供5-((1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲腈 (0.04g, 34% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.93 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.14 (s, 3H); LCMS $R_f(\text{min})=2.98$, MS $m/z=346.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



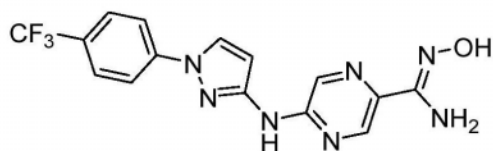
根据常规程序1方法3, 使用 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.02g, 0.3mmol) 和 NEt_3 (0.04mL, 0.3mmol) 在无水 MeOH (0.5mL) 中使5-((1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲腈 (0.03g, 0.08mmol) 反应以作为白色

固体提供N'-羟基-5-((1-甲基-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲腈 (0.02g, 76% 产率)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.11 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.07 (dd, $J=1.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.30 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.12 (s, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 152.4, 151.1, 148.7, 147.2, 139.6, 138.6, 135.4, 131.1, 122.8, 97.8, 39.3; LCMS $R_f(\text{min})=2.39$, MS $m/z=379.1[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 379.1237, 实验值: 379.1253。

[1062] 111.N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲腈 (方案108)



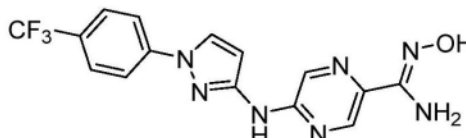
[1063]



[1064] 方案108:a) tBuBrettPhos Pd G3、Cs₂CO₃、tBuOH, 85℃, b) NH₂OH·HCl、Et₃N、无水 MeOH, 回流, 3h

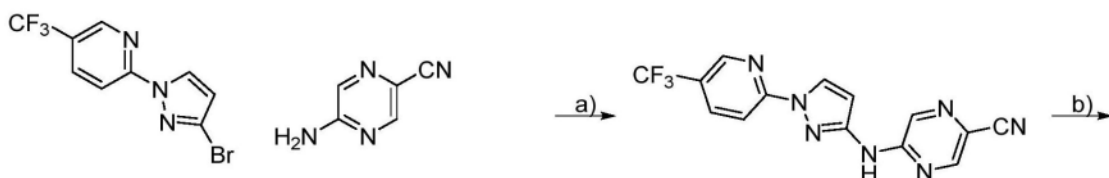
[1065] 根据常规程序4方法2, 使用5mol % Pd预催化剂、4当量 Cs₂CO₃ 并在85℃加热20h, 使 3-溴-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑 (中间体0, 1当量) 和 5-氨基吡嗪-2-甲腈 (1.4当量) 反应。使用25-35% EtOAc在石油精中的溶液梯度纯化粗产物以提供 5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲腈 (98.5mg, 84% 产率)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.66 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.91 (d, J=2.0Hz, 1H)。LCMS R_f (min)=3.96, MS m/z 331.1 [M+H]⁺。

根据常规程序1方法3, 使用4当量

[1066]  NH₂OH·HCl 和 4当量 Et₃N, 使 5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲腈反应 3h 以作为白色固体提供 N'-

羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲腈 (84.2mg, 83%)。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.77 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.64 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.61 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.74 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.78 (s, 2H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 151.0, 150.7, 148.7, 142.3, 138.9, 136.3, 131.1, 128.9, 126.9, 126.9, 125.6, 125.3, 125.0, 122.9, 117.3, 100.2。LCMS R_f (min)=2.52, MS m/z 364.1 [M+H]⁺。C₁₅H₁₃F₃N₇O⁺ [M+H]⁺ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 364.1128, 实验值: 364.1133。

[1067] 112.N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲腈 (方案109)

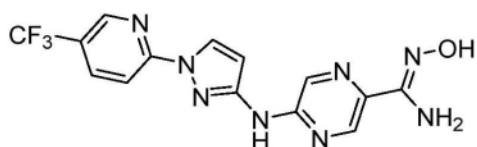


[1068]

[1069] 方案109:a) tBuBrettPhos Pd G3、 Cs_2CO_3 、tBuOH, 85°C , 20h; b) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 3h。

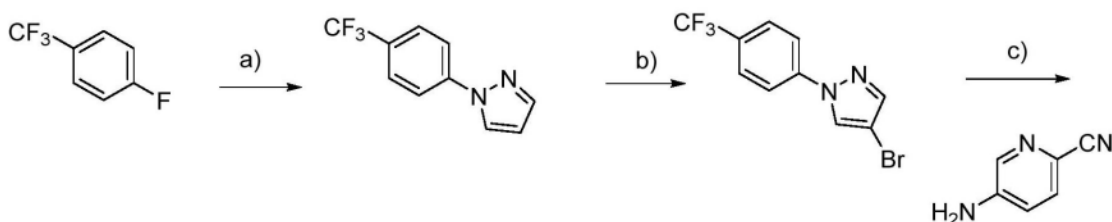
[1070] 根据常规程序4方法2, 使用6mol% Pd预催化剂、3.8当量 Cs_2CO_3 并在 85°C 加热20h, 使2-(3-溴-1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶(中间体N, 1当量)和5-氨基吡啶-2-甲腈(1.4当量)反应。使用25-35% EtOAc在石油精中的溶液梯度纯化粗产物以提供5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-甲腈(97.3mg, 82%产率)。LCMS R_f (min) = 4.00, MS m/z 332.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1071]

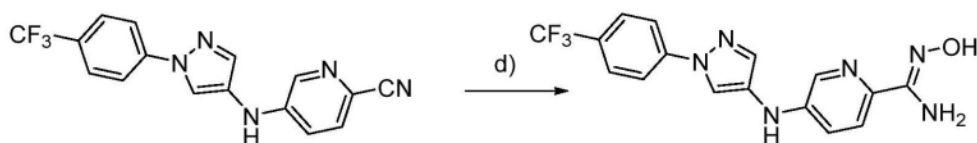


根据常规程序1方法3, 使用4当量 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 和 4当量 Et_3N , 使 5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-甲腈反应以作为白色固体提供N'-羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-甲腈(63.8mg, 67%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.45 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.87-8.84 (m, 2H), 8.67 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.39 (dd, $J=9.0, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 5.80 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 152.9, 152.1, 150.4, 148.6, 145.8, 138.9, 137.1, 137.1, 136.7, 131.2, 128.5, 125.2, 122.5, 121.9, 121.6, 111.1, 101.2。LCMS R_f (min) = 2.52, MS m/z 365.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 365.1081, 实验值: 365.1085。

[1072] 113. N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲腈(方案110)



[1073]



[1074] 方案110:a) 吡啶、 K_2CO_3 、DMF, 110°C , 18h; b) NBS、 CH_3CN 、室温, 48h; c) tBuBrettPhos

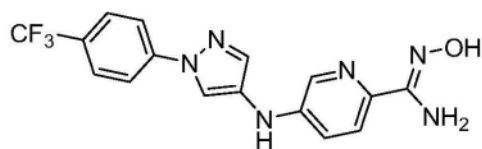
Pd G3、Cs₂CO₃、tBuOH, 85℃; d) NH₂OH·HCl、Et₃N、MeOH, 回流, 3h。

[1075] 在110℃, 将1-氟-4-(三氟甲基)苯(5g, 30.46mmol)与吡唑(2.5g, 36.6mmol)在DMF(60ml)中搅拌18h。将反应混合物冷却至室温, 用Et₂O和水稀释。在分离后, 用Et₂O(4×)萃取水相, 用(MgSO₄)干燥合并的有机相, 蒸干。使用石油精和DCM的混合物作为洗脱液在硅胶上纯化残余物以提供1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑, 产率为37.1%(2.4g)。¹H NMR(401MHz, CDCl₃) δ7.98(dd, J=2.6, 0.4Hz, 1H), 7.82(d, J=8.4Hz, 2H), 7.75(d, J=1.6Hz, 1H), 7.70(d, J=8.5Hz, 2H), 6.51(dd, J=2.5, 1.8Hz, 1H)。LCMS R_f(min)=3.062, MS m/z=213.0[M+H]⁺。

[1076] 在室温, 将1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑(2.4g, 11.31mmol)与NBS(3g, 17mmol)在CH₃CN(16ml)中搅拌48h。除去挥发性溶剂, 并在DCM和饱和NaHCO₃溶液中吸收残余物。在分离后, 用DCM(4×)萃取水相, 用(MgSO₄)干燥合并的有机相, 蒸干。使用石油精和DCM的混合物作为洗脱液在硅胶上纯化残余物以提供4-溴-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑, 产率为36.5%(1.2g)。¹H NMR(401MHz, CDCl₃) δ8.00(s, 1H), 7.78(d, J=8.7Hz, 2H), 7.73(m, 3H)。LCMS R_f(min)=4.197, MS m/z=291.0/293.0[M+H]⁺。

[1077] 根据常规程序4方法2, 使用5mol% Pd预催化剂、2.8当量Cs₂CO₃并在85℃加热20h, 使4-溴-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑(1当量)和5-氨基吡啶甲腈(1.4当量)反应。使用10-100% EtOAc在石油精中的溶液梯度纯化粗产物以提供5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲腈(58.5mg, 50%产率)。¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) δ9.16(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.33(d, J=2.6Hz, 1H), 8.11(d, J=8.5Hz, 2H), 7.90-7.85(m, 3H), 7.78(d, J=8.7Hz, 1H), 7.39(dd, J=8.7, 2.9Hz, 1H)。LCMS R_f(min)=3.87, MS m/z 330.1[M+H]⁺。

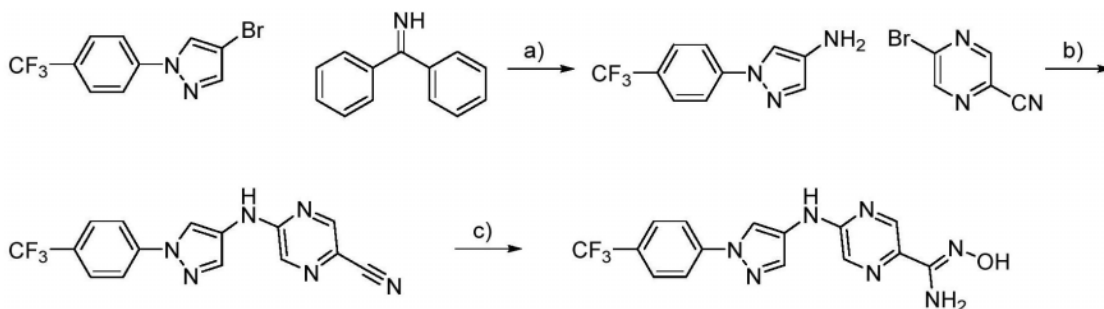
[1078] 根据常规程序1方法3, 使用4当量



NH₂OH·HCl 和 4 当量 Et₃N, 使 5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲腈反应 3h 以作为白色固体

提供N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶甲腈(34.9mg, 54%)。¹H NMR(401MHz, DMSO-d₆) δ9.59(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.24(d, J=2.3Hz, 1H), 8.11(d, J=8.5Hz, 2H), 7.86(d, J=8.6Hz, 2H), 7.79(s, 1H), 7.70(d, J=8.8Hz, 1H), 7.38(dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 5.67(s, 2H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆) δ149.6, 142.5, 141.7, 139.6, 136.0, 134.2, 127.3, 126.8, 126.8, 125.8, 125.6, 125.5, 125.2, 122.9, 120.0, 120.0, 117.9, 117.1。LCMS R_f(min)=3.28, MS m/z 363.1[M+H]⁺。C₁₆H₁₄F₃N₆O⁺[M+H]⁺的HRMS(ESI)的理论值:363.1176, 实验值:363.1187。

[1079] 114.N'-羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡啶-2-甲腈(方案111)

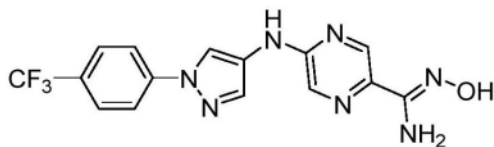


[1080]

[1081] 方案111:a) tBuBrettPhos Pd G3、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 90°C , 然后 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 和 NaOH (水溶液), 148h;b) DIPEA、1,4-二噁烷, 80°C ; c) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、 MeOH , 回流, 1h。

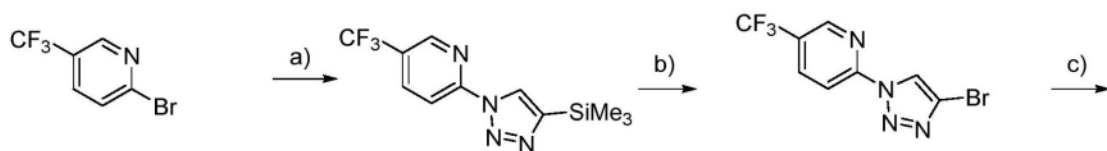
[1082] 在 N_2 下, 将4-溴-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑(0.314g, 1.08mmol)、 Cs_2CO_3 (1.01g, 3.1mmol)和tBuBrettPhos Pd G3预催化剂(0.044g, 0.052mmol)和二苯甲酮亚胺(0.35mL, 2.1mmol)置于圆底烧瓶中。添加无水二噁烷(4mL)并将反应加热至 90°C , 20h, 冷却, 然后添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.285g, 4.1mmol)和2M NaOH 水溶液(2mL, 4mmol), 并将混合物在室温下搅拌。24h后, 用4mL二噁烷、4mL MeOH 和2mL水稀释混合物并添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0.285g, 4.1mmol)。在搅拌24h后, 将混合物加入至400mL水中, 并通过过滤收集所得固体, 干燥, 溶于 EtOAc 并在二氧化硅上浓缩。通过快速层析法(25-100% EtOAc 在 DCM 中)纯化粗产物以提供1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-胺(0.0525g, 0.231mmol, 21%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.86 (m, 1H), 7.77 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.72 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.64 (s, 1H)。LCMS R_f (min) = 3.13, MS m/z 228.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1083] 将1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-胺(0.0525g, 0.231mmol)和5-溴代吡嗪-2-甲腈(0.127g, 0.693mmol)在 N_2 下置于螺旋封盖小瓶中, 添加无水二噁烷(2mL)和二异丙基乙胺(0.12mL, 0.69mmol), 并将小瓶加盖, 然后加热至 80°C , 22h。将反应冷却, 用 EtOAc 稀释, 在二氧化硅上浓缩并通过快速层析法(25-50% EtOAc 在石油精中)纯化以提供5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡嗪-2-甲腈(0.0525g, 0.159mmol, 69%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.84 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H)。LCMS R_f (min) = 3.89, MS m/z 331.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

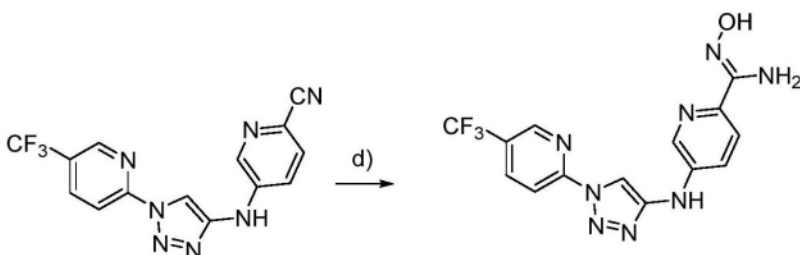
[1084]  根据常规程序 1 方法 3, 使用 4 当量 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 和 4 当量 Et_3N , 使 5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡嗪-2-甲腈反应 1h, 通过添加水

引起沉淀并用 DCM 清洗, 然后干燥以作为膏状固体提供 N' -羟基-5-((1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)氨基)吡嗪-2-甲腈(36.5mg, 0.100mmol, 63%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.86 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.64 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 5.72 (s, 2H)。LCMS R_f (min) = 3.25, MS m/z 364.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS (ESI) 的理论值: 364.1128, 实验值: 364.1133。

[1085] 115. N' -羟基-5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)吡啶甲腈(方案112)



[1086]



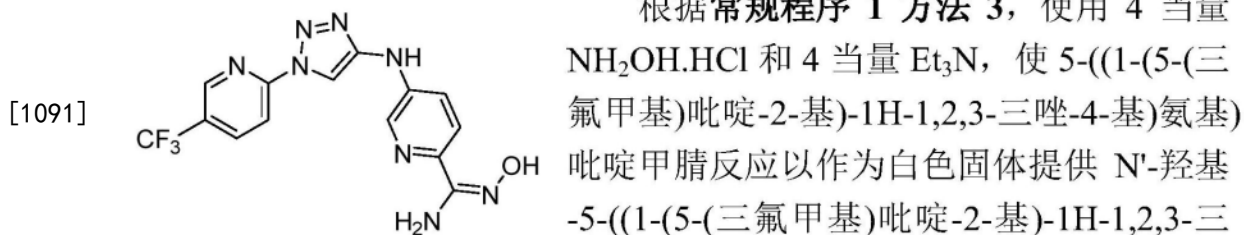
[1087] 方案112: a) NaN_3 、DMSO, 70°C , 过夜, 然后 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、抗坏血酸钠、 HCCSiMe_3 、 H_2O 、MeOH, 室温, 2天; b) NBS、 SiO_2 、MeCN, 80°C , 1h; c) $\text{tBuBrettPhos Pd G3}$ 、 Cs_2CO_3 、 tBuOH , 85°C , 20h; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 1h。

[1088] 在室温下, 向2-溴-5-(三氟甲基)吡啶 (1.5g, 6.64mmol) 在DMSO (33mL) 中的溶液中添加叠氮化钠 (0.86g, 13.3mmol), 并将混合物在 70°C 搅拌过夜。用 Et_2O 稀释反应溶液, 并用水和盐水清洗混合物。用无水 MgSO_4 干燥有机层以提供2-叠氮基-5-(三氟甲基)吡啶的 Et_2O 溶液, 然后在通过LCMS分析之后, 将其直接在下一步中使用。LCMS $R_f(\text{min}) = 3.15$, MS m/z 189.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 163.0 $[\text{M}-\text{N}_2+3\text{H}]^+$ 。将单独的500mL圆底烧瓶装入 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.83g, 3.30mmol) 和抗坏血酸钠 (1.31g, 6.63mmol)。边搅拌, 边添加 H_2O (70mL) 和MeOH (70mL)。向该混合物中添加(三甲基硅烷基)乙炔 (1.30g, 13.3mmol), 随后添加2-叠氮基-5-(三氟甲基)吡啶 (6.64mmol) 在 Et_2O 中的上述制备溶液。在环境温度下搅拌反应混合物过夜后, 添加 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.83g, 3.30mmol) 和抗坏血酸钠 (1.31g, 6.63mmol), 并继续搅拌过夜。真空除去挥发性溶剂, 并将残余物与15% NH_4OH 水溶液和DCM (各100mL) 的混合物一起搅拌。通过硅藻土垫过滤混合物, 并将其用DCM (3 $\times$) 清洗。将这些清洗DCM溶液用于萃取水相。用 MgSO_4 干燥合并的有机溶剂, 过滤并蒸干。将残余物溶于 EtOAc , 在硅胶上浓缩并通过快速层析 (10-35% EtOAc 在石油精中) 纯化以提供5-(三氟甲基)-2-(4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶 (10.6%, 0.201g, 0.701mmol)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.78-8.76 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38-8.34 (m, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 0.39 (s, 9H)。LCMS $R_f(\text{min}) = 4.24$, MS m/z 287.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1089] 向5-(三氟甲基)-2-(4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶 (0.131g, 0.46mmol) 在MeCN (3mL) 中的溶液中添加硅胶 (0.712g, 11.9mmol) 和N-溴代琥珀酰亚胺 (0.285g, 1.6mmol), 将反应加热至 80°C , 1h, 冷却, 过滤, 用 EtOAc 清洗硅胶。用水和盐水的混合物, 然后用5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液, 然后用盐水清洗滤液, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶于最小量的石油精和DCM中并通过硅胶快速层析法 (5-10% EtOAc 在石油精中) 纯化以提供2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶 (0.0360g, 0.123mmol, 27%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.80-8.77 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 1H), 8.21-8.17 (m, 1H)。

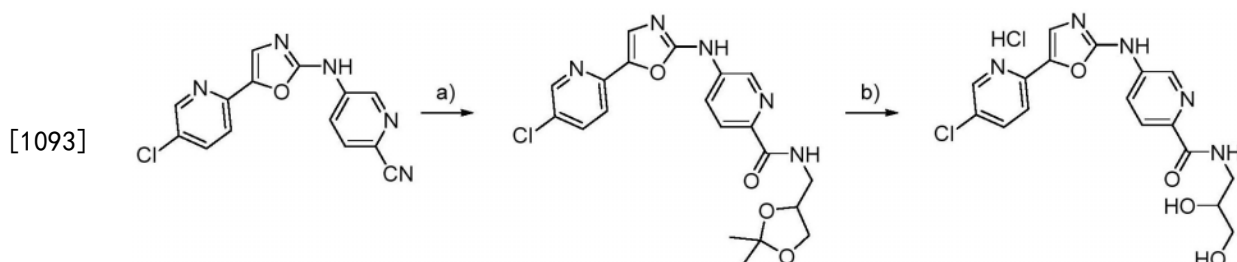
[1090] 根据常规程序4方法2, 使用10mol% Pd预催化剂和3当量 Cs_2CO_3 并在 85°C 加热20h, 使2-(4-溴-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶 (1当量) 和5-氨基吡啶甲腈 (1.5当量) 反应, 有以下列对后处理的改变: 用 EtOAc 和水稀释反应, 分离相并用 EtOAc 萃取水层两

次,用5%柠檬酸水溶液、水和盐水依次清洗合并的有机层,用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物溶于 MeOH 、 EtOAc 和0.1mL Et_3N 中,然后在硅胶上浓缩,并使用硅胶快速层析法(25-100% EtOAc 在石油精中)纯化。合并含有产物的部分,用水,然后用盐水清洗,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩并与温热的 MeOH 一起研磨以除去残余的5-氨基吡啶甲腈以提供5-((1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)氨基)吡啶甲腈(0.0122g,0.0368mmol,50%)。 ^1H NMR(401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.97(s,1H),9.05(s,1H),8.71(s,1H),8.57-8.53(m,2H),8.36(d, $J=8.6\text{Hz}$,1H),7.87(d, $J=8.6\text{Hz}$,1H),7.80(dd, $J=8.7,2.6\text{Hz}$,1H)。LCMS R_f (min)=3.66,MS m/z 332.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



唑-4-基)氨基)吡啶甲腈(0.002g,15%)。 ^1H NMR(401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.63(s,1H),9.39(s,1H),9.05-9.03(m,1H),8.56-8.51(m,2H),8.49-8.46(m,1H),8.37-8.33(m,1H),7.76(d, $J=8.8\text{Hz}$,1H),7.69(dd, $J=8.8,2.7\text{Hz}$,1H),5.70(s,2H)。LCMS R_f (min)=3.14,MS m/z 365.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的HRMS(ESI)的理论值:365.1081,实验值:365.1088。

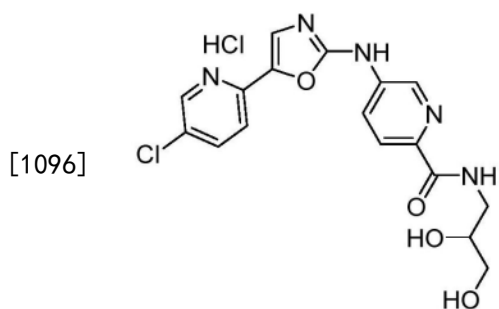
[1092] 116.外消旋-5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N-(2,3-二羟基丙基)吡啶酰胺盐酸盐(方案113)



[1094] 方案113:a) NaOMe 、 MeOH ,回流,22h,然后(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)六亚甲基四胺盐酸盐、T3P(50%w/w在 DMF 中)、吡啶、 DMF , 65°C ,3天,b) HCl 在 MeOH 中,DCM,室温,4h。

[1095] 将5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈(0.3084g,1.04mmol)加入至4mL 1.9M NaOMe (7.6mmol)的溶液(从金属 Na 向无水 MeOH 的添加制备)并在 N_2 气氛下,在设置为 110°C 的浴中加热22h。在此之后,蒸发溶剂。将冷却的残余物溶于2M NaOH (5mL)和水(200mL)的混合物中,然后用 EtOAc ($2 \times 50\text{mL}$)清洗,用0.5M HCl 水溶液使水层酸化至 $\text{pH}=4$,从而产生沉淀,通过过滤收集沉淀并用 Et_2O 清洗,从而获得119mg固体,通过LCMS确定所述固体由5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸和5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶酰胺以约2:1的比例组成,其偏向羧酸。5-((5-(5-氯吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲酸的LCMS: R_f (min)=3.15,MS m/z 317.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。该混合物在使用时未进一步纯化,并将其溶于3mL无水 DMF ,添加外消旋-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)六亚甲基四胺盐酸盐(0.103g,0.614mmol),然后添加丙基磷酸酐溶液(50%w/w在 DMF 中,1.1mL,

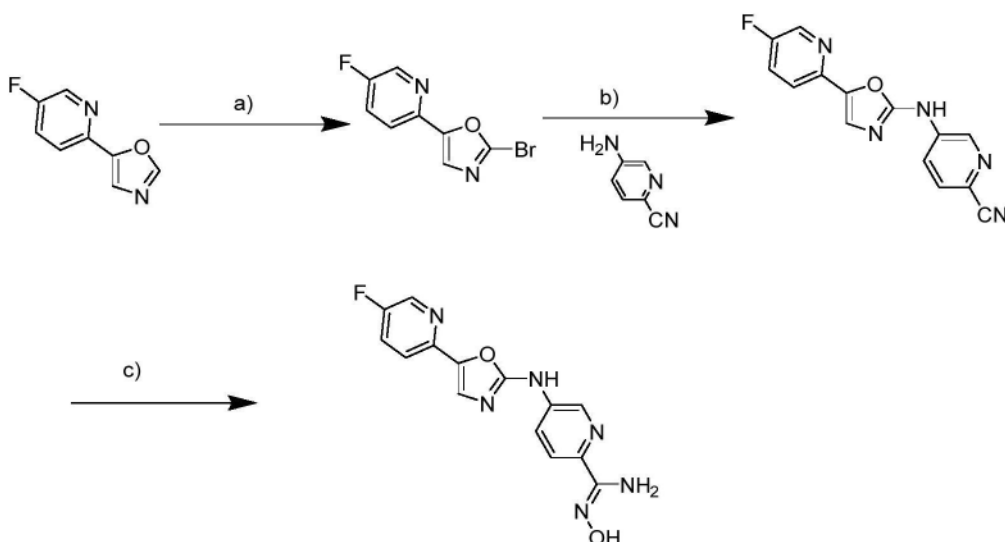
1.88mmol) 和吡啶 (0.3ml, 3.72mmol), 然后加热至65℃, 3天, 然后冷却, 倒入水中并过滤。将所得固体溶于EtOAc、MeOH和丙酮的混合物中, 然后在硅胶上浓缩并通过快速层析法 (25-100% EtOAc在石油精中) 纯化, 将含有期望的产物的部分浓缩, 溶于最小量的DCM并通过快速层析法 (50-75% EtOAc在DCM中) 纯化以提供外消旋-5-((5-(5-氯吡啶-2-基) 噁唑-2-基) 氨基)-N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基) 吡啶酰胺 (0.0248g, 0.058mmol, 从腈的产率为6%)。¹H NMR (401MHz, MeOH-d₄:CDCl₃ 约1:1 v/v) δ 8.66 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.43 (dd, J=2.4, 0.6Hz, 1H), 8.20 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.06 (dd, J=8.5, 6.5Hz, 1H), 3.69 (dd, J=8.5, 6.3Hz, 1H), 3.62 (dd, J=14.0, 4.2Hz, 1H), 3.52 (dd, J=14.0, 5.6Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). LCMS R_f (min) = 3.55, MS m/z 430.1 [M+H]⁺。



将外消旋-5-((5-(5-氯吡啶-2-基) 噁唑-2-基) 氨基)-N-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基) 甲基) 吡啶酰胺 (0.0248g, 0.058mmol) 溶于 3mL 1:1 v/v 的 MeOH 和 DCM 的混合物中, 添加 HCl (1.25M, 在 MeOH 中, 0.2ml, 0.25mmol) 并将混合物在室温下搅拌, 1h 后, 添加 1.5mL 1.25M HCl 在

MeOH 中的溶液 (1.9mmol), 在另外 3h 后, 浓缩反应, 将残余物在 5mL 水中悬浮, 用 5mL MeOH 稀释并过滤, 然后用 Et₂O 和 DCM 清洗固体以作为黄色固体提供外消旋-5-((5-(5-氯吡啶-2-基) 噁唑-2-基) 氨基)-N-(2,3-二羟基丙基) 吡啶酰胺盐酸盐 (14.9mg, 0.0350mmol, 61%), 其纯度为 90%, 如通过 HPLC (254nm) 所确定的。将滤液保持静置过夜, 然后形成沉淀, 通过过滤收集沉淀并用水清洗, 并使其干燥以提供标题的化合物 (1.6mg, 0.004mmol, 7%), 如通过 HPLC (254nm) 确定的, 纯度为 98%。¹H NMR (401MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.79 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.64-8.61 (m, 1H), 8.45 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.30 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.93 (d, J=5.0Hz, 1H), 4.64 (t, J=5.7Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H)*, 3.26-3.17 (m, 1H)* 与 H₂O 信号重叠。LCMS R_f (min) = 3.12, MS m/z 390.1 [M+H]⁺. C₃₄H₃₂N₁₀O₈K [2M+K]⁺ 的 HRMS (ESI) 的计算值: 747.2036, 实验值: 747.2034。

[1097] 117. 5-((5-(5-氟吡啶-2-基) 噁唑-2-基) 氨基)-N'-羟基吡啶甲脒 (方案 114)



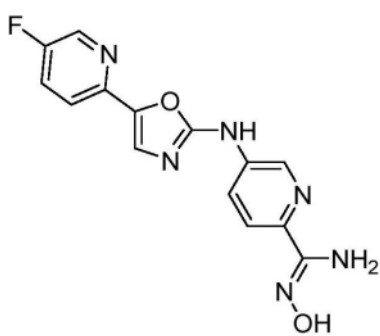
[1098]

[1099] 方案114. a) $t\text{-BuOLi}$ 、 $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ 、DMF/间二甲苯, 60°C , 3h; b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 100°C , 16h; c) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 16h。

[1100] 根据常规程序15方法2, 使5-(5-氟吡啶-2-基)噁唑 (0.40g, 2.45mmol) 与 $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ (0.58ml, 4.90mmol) 和 $t\text{-BuOLi}$ (0.392g, 4.90mmol) 在DMF/间二甲苯 (4/4ml) 中在 60°C 反应3h以作为黄色固体提供2-溴-5-(5-氟吡啶-2-基)噁唑 (0.28g, 46%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=8.7, 4.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (ddd, $J=8.7, 8.0, 2.9\text{Hz}$, 1H)。LCMS $R_f(\text{min})=3.446$, MS $m/z=245.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1101] 根据常规程序4方法1, 将5-氨基吡啶甲腈 (280mg, 2.35mmol, 3.0当量)、 Cs_2CO_3 (764mg, 2.35mmol, 3.0当量) 和2-溴-5-(5-氟吡啶-2-基)噁唑 (190mg, 0.782mmol, 1.0当量) 在1,4-二噁烷 (8ml) 中的溶液装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36mg, 0.039mmol, 0.05当量)、Xantphos (45mg, 0.078mmol, 0.1当量) 中并反应以作为黄色固体提供5-((5-(5-氟吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (190mg, 83%)。LCMS $R_f(\text{min})=3.215$, MS $m/z=282.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

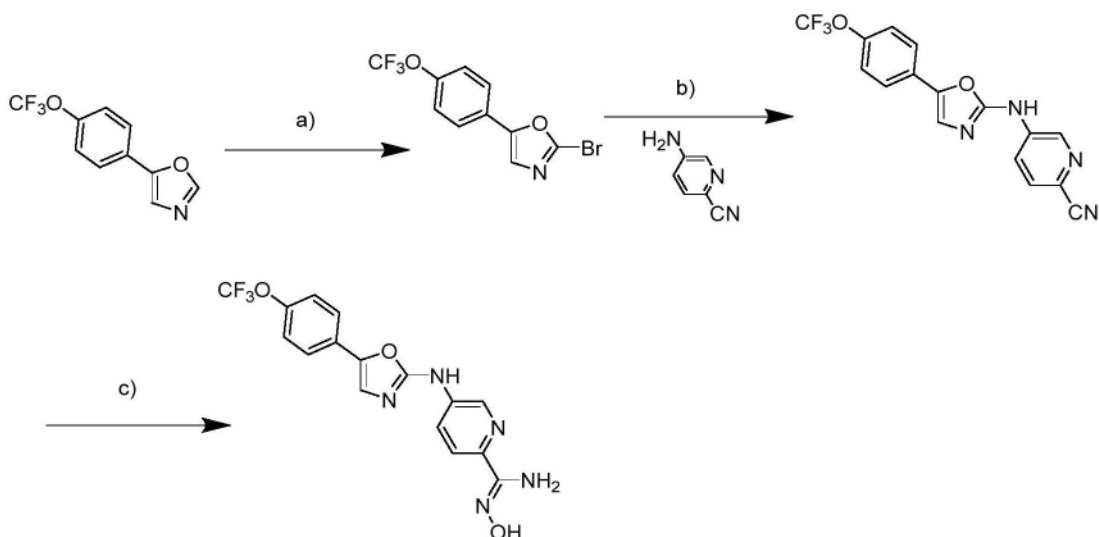
[1102]



根据常规程序1方法2, 将5-((5-(5-氟吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (180mg, 0.64mmol, 1.0当量) 在 EtOH (15ml) 中悬浮, 随后添加 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (356mg, 5.12mmol, 8.0当量) 和 Et_3N (714 μL , 5.12mmol, 8.0当量) 并反应以作为米色固体提供5-((5-(5-氟吡啶-2-基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲腈

(40mg, 20%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.92 (br s, 1H), 9.75 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.63 (br s, 2H), 5.76 (br s, 2H)。LCMS $R_f(\text{min})=2.999$, MS $m/z=315.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_6\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 的HRMS (ESI) 的理论值: 315.1000, 实验值: 315.1004。

[1103] 118. N'-羟基-5-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (方案115)



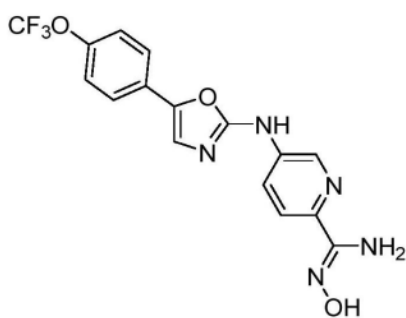
[1104]

[1105] 方案115: a) $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ 、 $t\text{-BuOLi}$ 、DMF/间二甲苯, 60°C , 3h; b) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 100°C , 16h; c) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 16h。

[1106] 根据常规程序15方法2, 使5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑 (0.9g, 3.93mmol) 与 $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ (0.70ml, 5.90mmol) 和 $t\text{-BuOLi}$ (0.409g, 5.11mmol) 在DMF/间二甲苯 (5/5ml) 中反应以作为橙色固体提供2-溴-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑 (0.676g, 56%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.54(m, 2H), 7.26(s, 1H, 与 CHCl_3 残基重叠), 7.25-7.23(m, 2H)。LCMS $R_f(\text{min}) = 3.752$, MS $m/z = 309.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1107] 根据常规程序4方法1, 将5-氨基吡啶甲腈 (232mg, 1.95mmol, 3.0当量)、 Cs_2CO_3 (634mg, 1.95mmol, 3.0当量) 和2-溴-5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑 (200mg, 0.649mmol, 1.0当量) 在1,4-二噁烷 (8ml) 的溶液装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30mg, 0.033mmol, 0.05当量) 和Xantphos (37mg, 0.064mmol, 0.1当量) 并反应以作为黄色固体提供5-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (160mg, 71%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37(s, 1H), 8.87(d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.36(dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.02(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.73(m, 2H), 7.69(s, 1H), 7.50(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H)。LCMS $R_f(\text{min}) = 3.935$, MS $m/z = 347.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

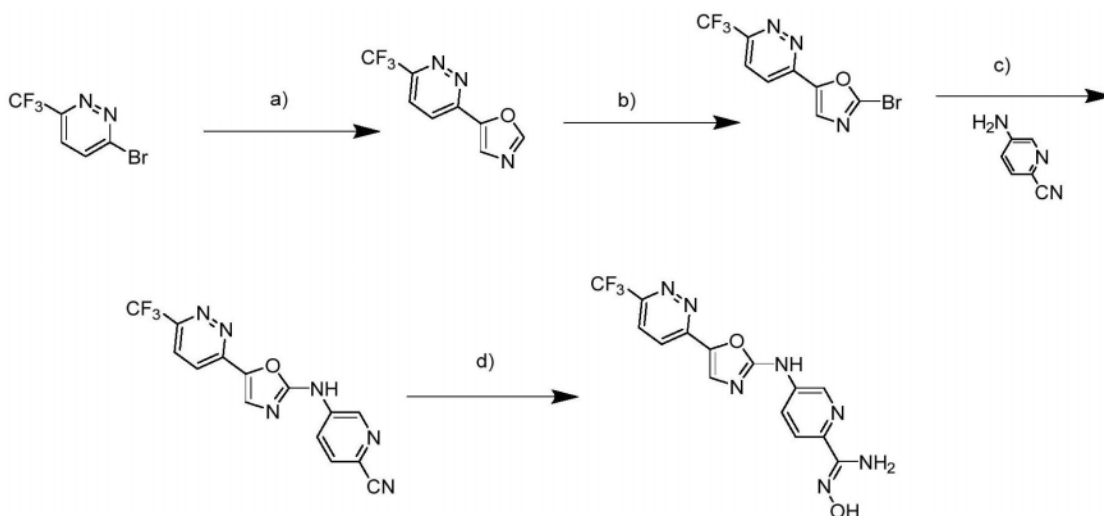
[1108]



根据常规程序1方法2, 将5-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (70mg, 0.202mmol, 1.0当量) 在无水 MeOH (8ml) 中悬浮, 随后添加 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (112mg, 1.61mmol, 8.0当量) 和 Et_3N (226 μL , 1.61mmol, 8.0当量) 并反应以作为米色固体提供 N'-羟基-5-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-2-基)氨基)吡

啶甲腈 (30mg, 39%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80(s, 1H), 9.73(s, 1H), 8.77(d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.12(dd, $J = 8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.83(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.72(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.60(s, 1H), 7.46(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 5.75(s, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 156.1, 149.4, 147.1, 143.2, 143.0, 136.7, 136.3, 127.2, 124.4, 123.8, 123.6, 121.9, 121.4, 119.7, 118.8。LCMS $R_f(\text{min}) = 3.294$, MS $m/z = 380.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 的HRMS (ESI) 的理论值: 380.0965, 实验值: 380.0975。

[1109] 119.N'-羟基-5-((5-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒(方案116)



[1110]

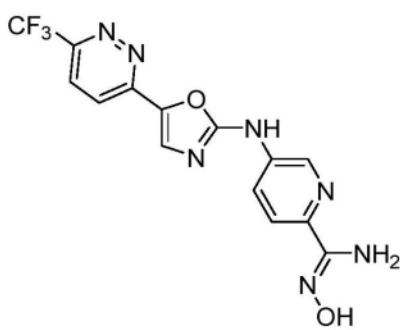
[1111] 方案116:a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、THF:1M Na_2CO_3 (3.5:1.5), 回流, 16h; b) $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ 、t-BuOLi、DMF/间二甲苯, 50°C , 3h; c) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 100°C , 16h; d) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 16h。

[1112] 向THF (3.5ml) 和1M Na_2CO_3 (1.5ml) 的脱气双相溶液中添加3-氯-6-(三氟甲基)哒嗪 (150mg, 0.822mmol, 1.0当量)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,3-二噁硼烷基-3-基)噁唑 (1.0M, 在THF中, 904 μL , 0.904mmol, 1.1当量) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (58mg, 0.082mmol, 0.1当量)。根据常规程序12方法1使混合物反应以作为棕色固体提供5-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)噁唑 (99mg, 55%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.12 (m, 2H), 7.98 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 152.9, 152.4, 150.7, 150.4, 147.7, 125.4, 124.6, 124.6, 124.5, 124.5, 122.9, 122.9, 122.7, 120.0. LCMS R_f (min) = 3.223, MS m/z = 216.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1113] 根据常规程序15方法2, 使5-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)噁唑 (0.322g, 1.50mmol) 与 $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ (0.27ml, 2.25mmol) 和 t-BuOLi (0.156g, 1.94mmol) 在DMF/间二甲苯 (3/3ml) 中在 50°C 反应3h以作为橙色固体提供2-溴-5-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)噁唑 (0.221g, 50%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H). LCMS R_f (min) = 3.033, MS m/z = 295.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1114] 根据常规程序4方法1, 将5-氨基吡啶甲脒 (110mg, 0.923mmol, 3.0当量)、 Cs_2CO_3 (301mg, 0.924mmol, 3.0当量) 和2-溴-5-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)噁唑 (90mg, 0.307mmol, 1.0当量) 在1,4-二噁烷 (5ml) 中的溶液装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14mg, 0.015mmol, 0.05当量)、Xantphos (18mg, 0.031mmol, 0.1当量) 并反应以作为黄色固体提供5-((5-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (50mg, 49%)。 ^1H NMR (401MHz, DMSO) δ 11.77 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.398.32 (m, 1H), 8.30 (dd, $J=9.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 8.23 (dd, $J=8.9, 4.3\text{Hz}$, 2H), 8.02 (dd, $J=8.6, 4.4\text{Hz}$, 1H) ppm. LCMS R_f (min) = 3.359, MS m/z = 333.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1115]

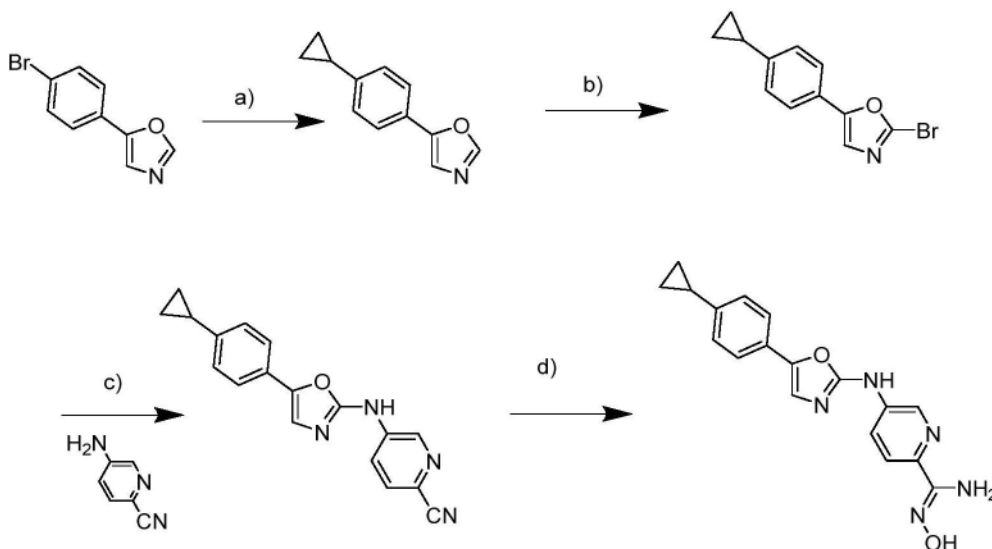


根据常规程序 1 方法 2, 将 5-((5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲脒 (40mg, 0.12mmol, 1.0 当量) 在无水 MeOH (4mL) 中悬浮, 随后添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (67mg, 0.964mmol, 8.0 当量) 和 Et_3N (134 μL , 0.964mmol, 8.0 当量) 以作为米色固体提供 N'-羟基-5-((5-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)噁唑-2-

基)氨基)吡啶甲脒 (30mg, 68%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.27 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.21-8.14 (m, 3H), 7.86 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.78 (s, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 158.4, 151.7, 149.3, 148.3, 148.0, 143.6, 140.7, 137.1, 135.8, 131.7, 125.1, 124.3, 123.1, 119.8ppm. LCMS R_f (min) = 2.283, MS m/z = 366.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS (ESI) 的理论值: 366.0921, 实验值: 366.0935。

[1116] 120. 5-((5-(4-环丙基苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲脒 (方案117)

[1117]



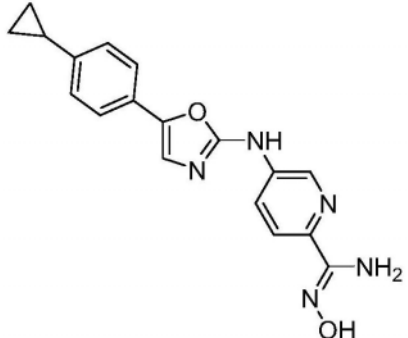
[1118] 方案117: a) 环丙基硼酸、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 K_3PO_4 、甲苯/ H_2O , 100 $^\circ\text{C}$, 16h; b) $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ 、 $t\text{-BuOLi}$ 、DMF/间二甲苯, 60 $^\circ\text{C}$, 3h; c) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、 Cs_2CO_3 、1,4-二噁烷, 100 $^\circ\text{C}$, 16h; d) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ 、 Et_3N 、MeOH, 回流, 16h。

[1119] 根据常规程序12方法2, 使5-(4-溴苯基)噁唑 (1.53g, 6.83mmol) 与环丙基硼酸 (0.76g, 8.88mmol)、磷酸钾 (4.35g, 20.49mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.077g, 0.34mmol) 和三环己基膦 (0.192g, 0.68mmol) 在甲苯/ H_2O (40/4ml) 中反应以作为白色固体提供5-(4-环丙基苯基)噁唑 (1.26g, 89%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.19-0.92 (m, 2H), 0.84-0.58 (m, 2H). LCMS R_f (min) = 3.461, MS m/z = 186.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1120] 根据常规程序15方法2, 使5-(4-环丙基苯基)噁唑 (0.60g, 3.24mmol) 与 $\text{BrCF}_2\text{CF}_2\text{Br}$ (0.58ml, 4.86mmol) 和 $t\text{-BuOLi}$ (0.337g, 4.21mmol) 在 DMF/间二甲苯 (8/8ml) 中在 60 $^\circ\text{C}$ 反应 3h 以作为黄色固体提供 2-溴-5-(4-环丙基苯基)噁唑 (0.419g, 49%)。 ^1H NMR (401MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.02

(ddd, $J=8.4, 6.5, 4.6\text{Hz}$, 2H), 0.73 (dt, $J=6.6, 4.7\text{Hz}$, 2H). LCMS $R_f(\text{min})=3.703$, MS $m/z=264.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1121] 根据常规程序4方法1, 将5-氨基吡啶甲腈 (271mg, 2.27mmol, 3.0当量)、 Cs_2CO_3 (741mg, 2.27mmol, 3.0当量) 和2-溴-5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)噁唑 (200mg, 0.757mmol, 1.0当量) 在1,4-二噁烷 (8ml) 中的溶液装入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35mg, 0.038mmol, 0.05当量) 和 Xantphos (44mg, 0.076mmol, 0.1当量) 并反应以作为黄色固体提供5-((5-(4-环丙基苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (150mg, 66%)。 ^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.32 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.16 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 1.94 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). LCMS $R_f(\text{min})=3.256$, MS $m/z=303.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1122]  根据常规程序1方法2, 将5-((5-(4-环丙基苯基)噁唑-2-基)氨基)吡啶甲腈 (75mg, 0.248mmol, 1.0当量) 在无水 MeOH (6ml) 中悬浮, 随后添加 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (138mg, 1.99mmol, 8.0当量) 和 Et_3N (201mg, 1.99mmol, 8.0当量) 并反应以作为米色固体提供5-((5-(4-环丙基苯基)噁唑-2-基)氨基)-N'-羟基吡啶甲腈 (40mg, 48%)。

^1H NMR (401MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.71 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.50-7.23 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 5.75 (s, 2H), 1.94 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.70 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, DMSO) δ 155.5, 149.4, 144.5, 143.2, 142.7, 136.5, 136.4, 125.9, 124.9, 123.5, 122.7, 121.6, 119.7, 15.0, 9.6ppm. LCMS $R_f(\text{min})=2.519$, MS $m/z=336.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2^+$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 的HRMS (ESI) 的理论值: 336.1455, 实验值: 336.1464。

[1123] 实施例2

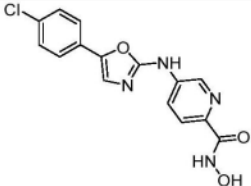
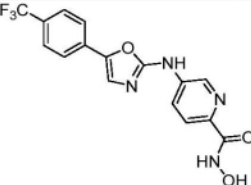
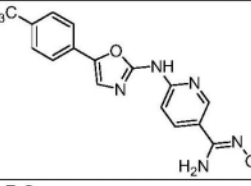
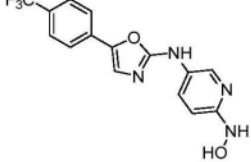
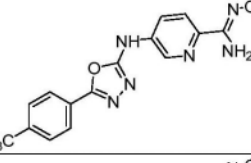
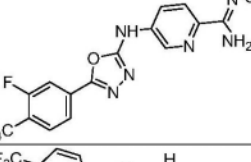
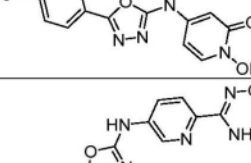
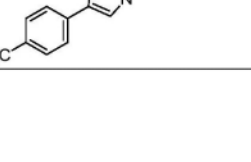
[1124] 二氢神经酰胺去饱和酶-1 (Des-1) 活性的测量

[1125] 评价了化合物的Des-1抑制活性。如先前描述的noz-Olaya, J. M. et al. ChemMedChem 2008, 3, 946-953) 加以改良以提高灵敏度和可重复性, 使用DhCer-C6-NBD标记的完整Jurkat细胞, 通过HPLC进行Des1活性测量。这些改良包括亲代Jurkat细胞的使用, 培养基中0.5%的血清和通过以 $500\times g$ 离心收获细胞以使得神经酰胺的提取最大化。使用1ml/min 20% H_2O 和80% 乙腈 (两者均添加0.1%的三氟乙酸) 洗脱的30cm C18反相柱, 在连接荧光检测器的Waters HPLC上分析提取样品 (50ul)。以分别为465nm和530nm的激发和发射波长, 定量NBD标记的底物和产物。

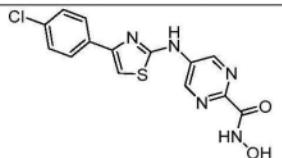
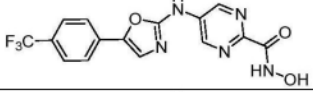
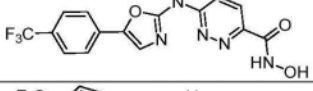
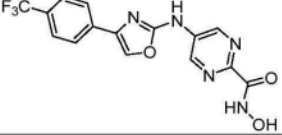
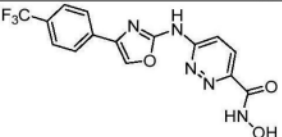
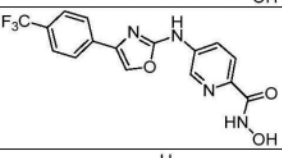
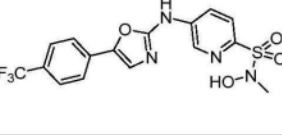
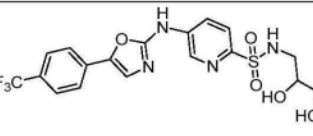
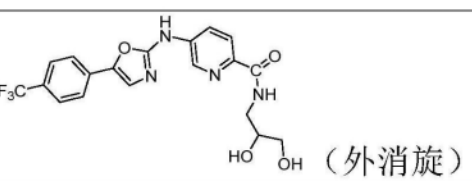
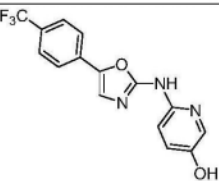
[1126] 表1中提供了结果。

[1127] 表1

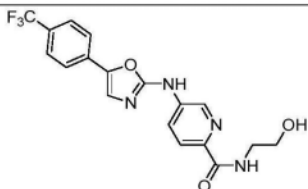
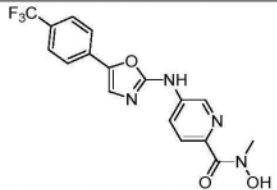
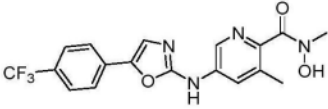
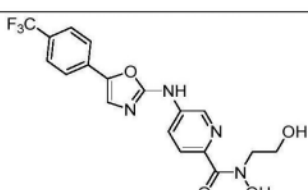
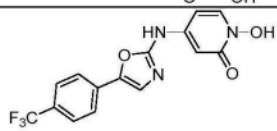
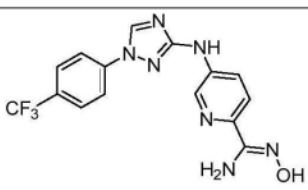
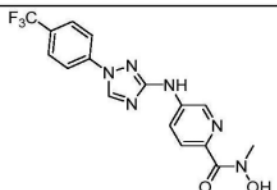
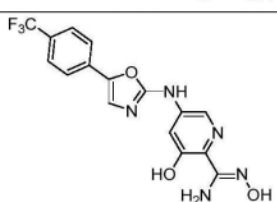
[1128]

化合物	结构	Des1 (h) Jurkat IC ₅₀ ^a μM
1		0.1-1.0
2		0.1-1.0
3		0.1-1.0
4		1.0-10
5		0.1-1.0
6		0.1-1.0
7		<1
8		0.1-1.0

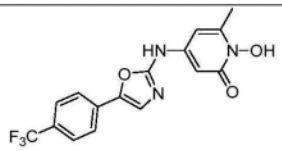
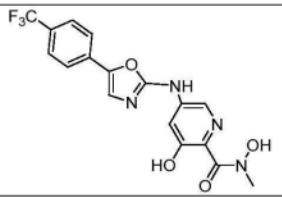
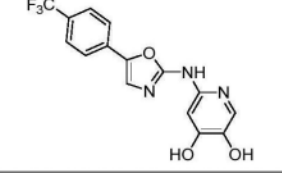
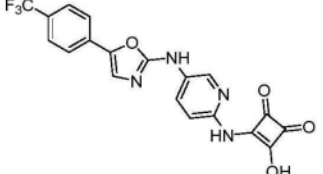
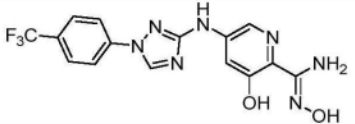
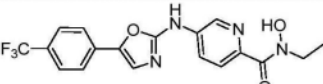
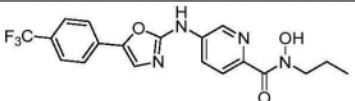
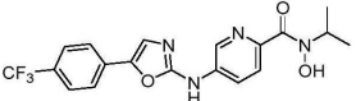
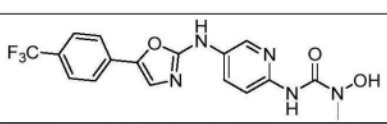
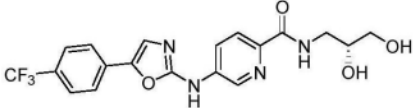
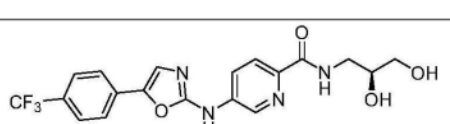
[1129]

9		>10 (10 μ M 时, 26%的抑制)
10		1.0-10
11		0.1-1.0
12		1.0-10
13		1.0-10
14		0.1-1.0
15		>1 (1 μ M 下 46% 的抑制)
16		>1 (1 μ M 下 42% 的抑制)
17		0.001-0.01 (外消旋)
18		<1

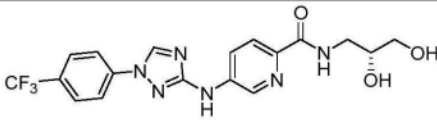
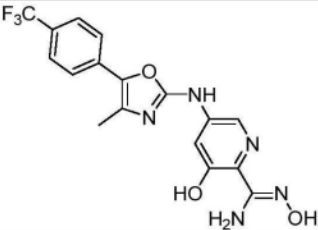
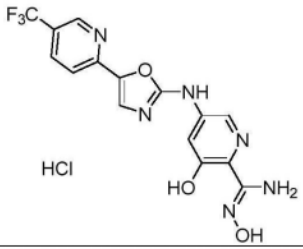
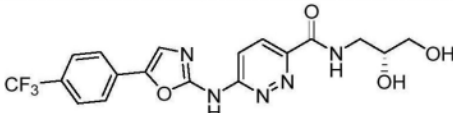
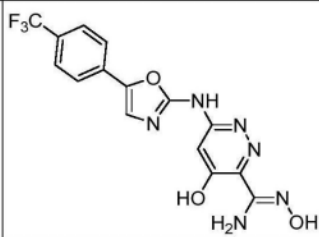
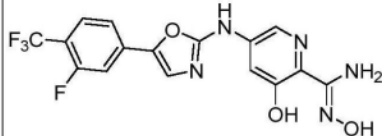
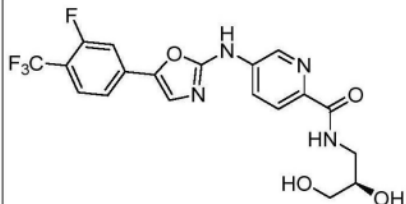
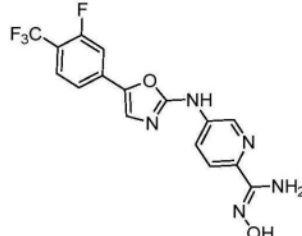
[1130]

19		1.0-10
20		<0.1
21		>1 (1 μ M 下 38% 的抑制)
22		>10 (10 μ M 下 81%的抑制)
23		0.001-0.01
24		0.01-0.1
25		<1
26		0.001-0.01

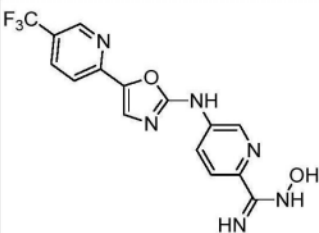
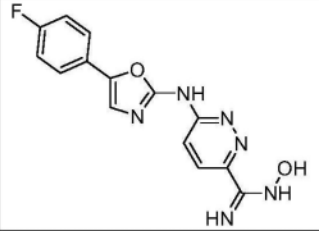
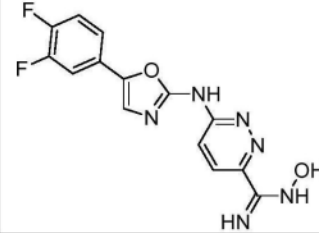
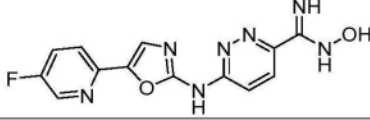
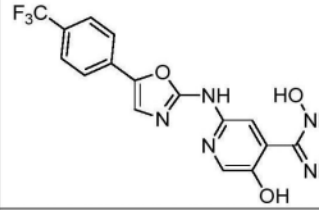
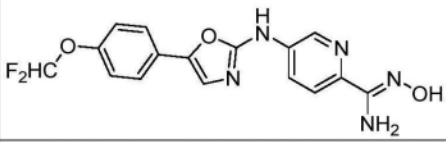
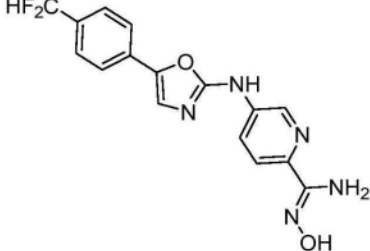
[1131]

27		0.0001-0.001
28		<1
29		<1
30		<1
31		<1
32		<1
33		1
34		>1 (1 μ M 下 23% 的抑制)
35		0.01-0.1
36		0.001-0.01
37		>1 (1 μ M 下无抑制)

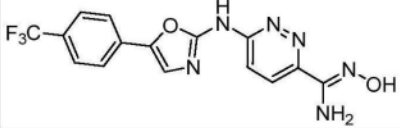
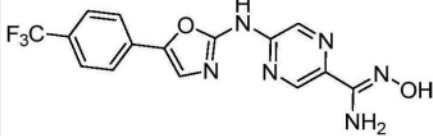
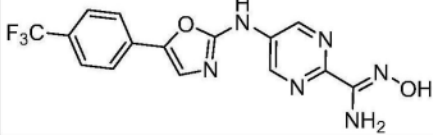
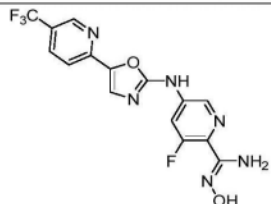
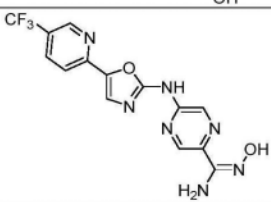
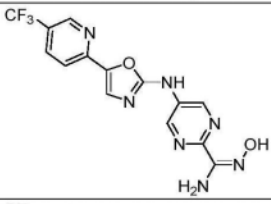
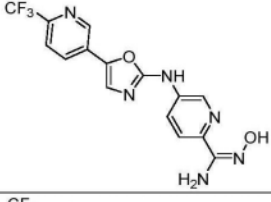
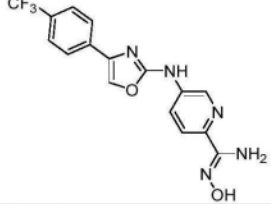
[1132]

38		>1 (1 μ M 下 30% 的抑制)
39		<1
40	 HCl	0.01-0.1
41		<0.1
42		0.001-0.01
43		0.001-0.01
44		0.001-0.01
45		<0.1

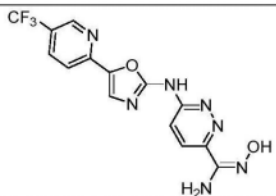
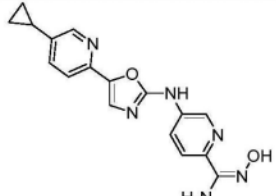
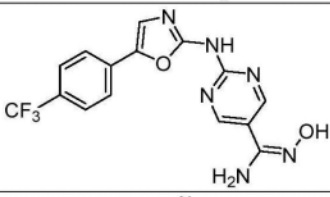
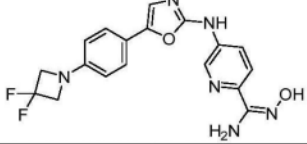
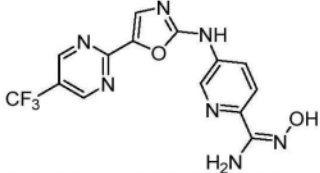
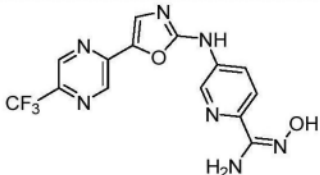
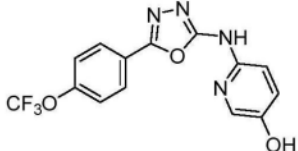
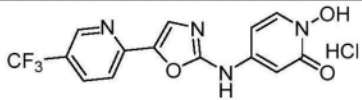
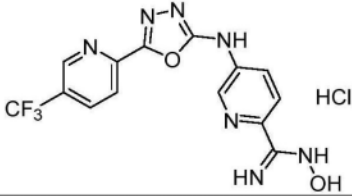
[1133]

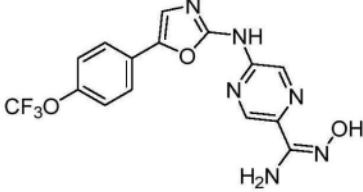
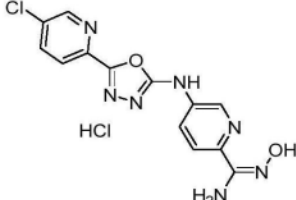
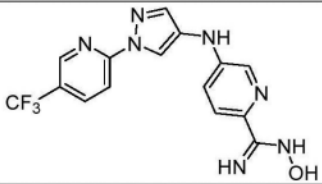
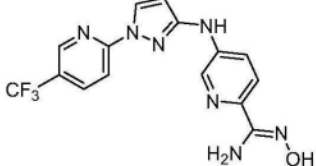
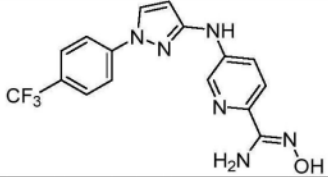
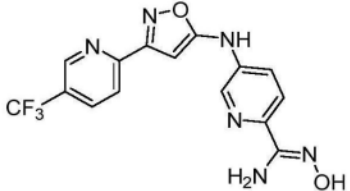
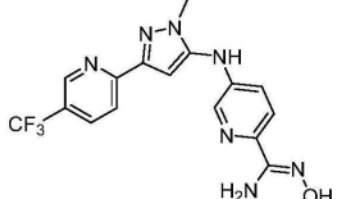
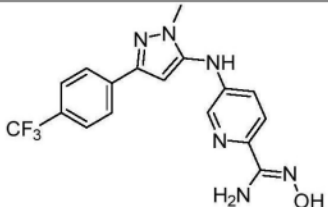
46		0.1-1.0
47		<0.1
48		0.001-0.01
49		<0.1
50		<1
51		0.1-1.0
52		0.1-1.0

[1134]

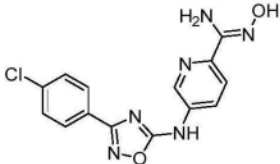
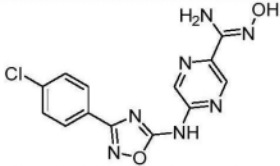
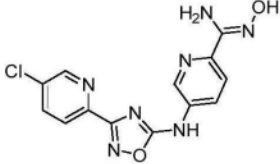
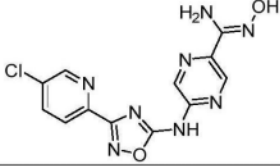
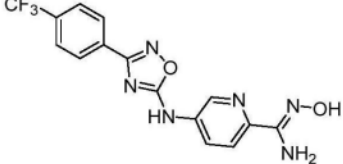
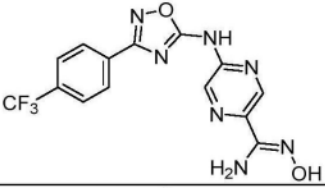
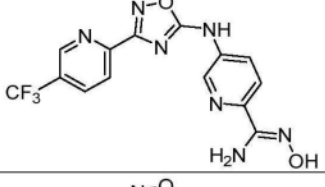
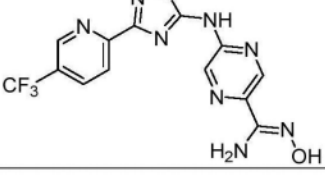
53		0.001-0.01
54		0.1-1.0
55		<1
56		>0.1 (0.1μM 下 86%的抑制)
57		<1
58		>1 (1μM 下 40% 的抑制)
59		<1
60		<1

[1135]

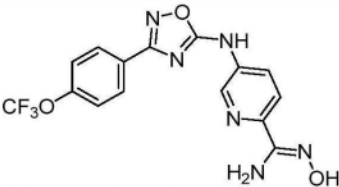
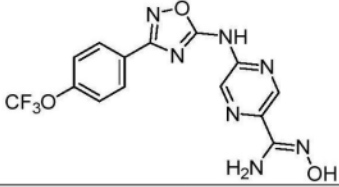
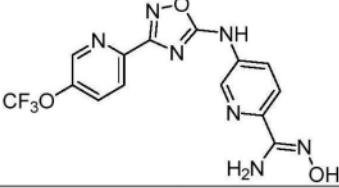
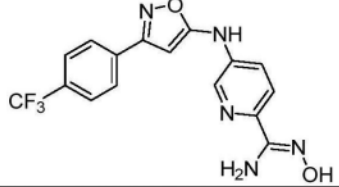
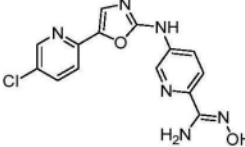
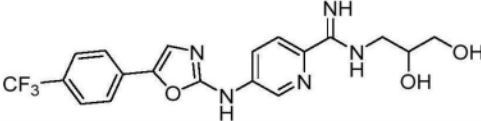
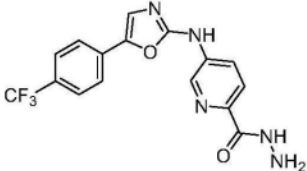
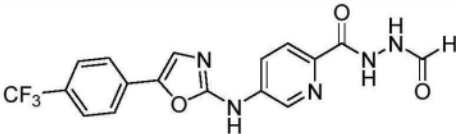
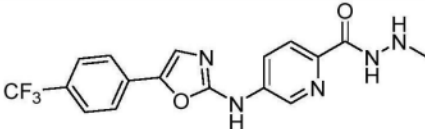
61		<0.1
62		>1 (1μM 下 42% 的抑制)
63		>1 (1μM 下 23% 的抑制)
64		>1 (1μM 下 23% 的抑制)
65		>1 (1μM 下 26% 的抑制)
66		>1 (1μM 下 47% 的抑制)
67		<1
68		<1
69		>1 (1μM 下无抑 制)

70		<1
71		>1 (1μM 下 13% 的抑制)
72		<1
73		<1
74		<1
75		<1
76		>1 (1μM 下 8% 的抑制)
77		>1 (1μM 下 47% 的抑制)

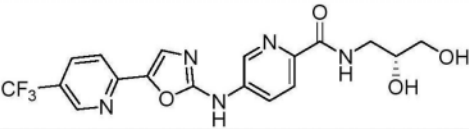
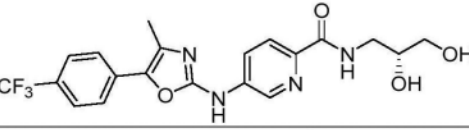
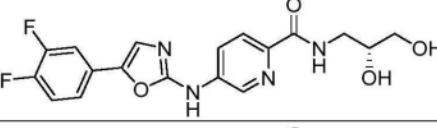
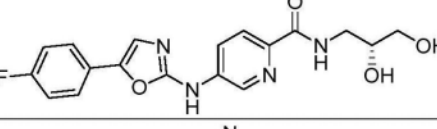
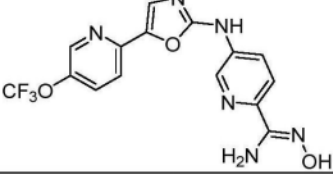
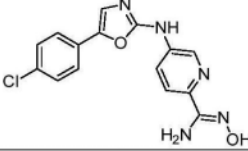
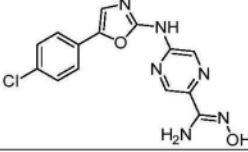
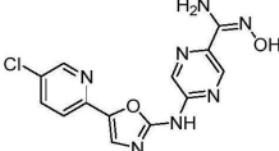
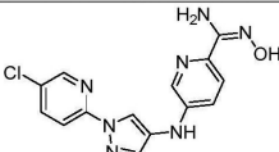
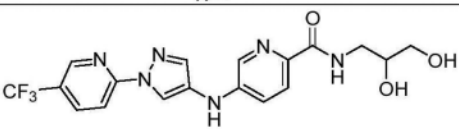
[1137]

78		<1
79		<1
80		>1 (1 μ M 下 24% 的抑制)
81		>1 (1 μ M 下 7% 的抑制)
82		<1
83		<1
84		>1 (1 μ M 下 45% 的抑制)
85		>1 (1 μ M 下 15% 的抑制)

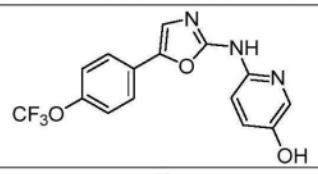
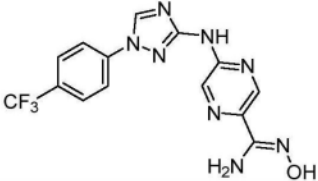
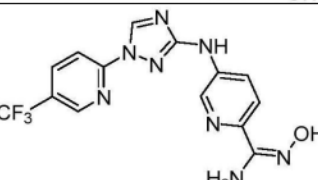
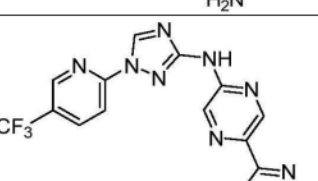
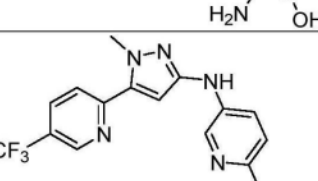
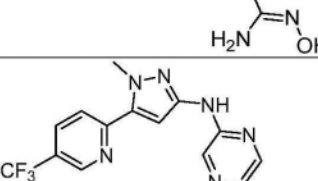
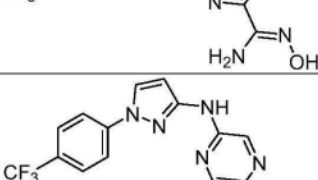
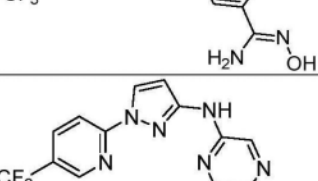
[1138]

86		<1
87		1
88		>1 (1 μ M 下 29% 的抑制)
89		<1
90		<1
91		>1 (1 μ M 下 44% 的抑制)
92		0.1-1.0
93		<1
94		>1 (1 μ M 下 30% 的抑制)

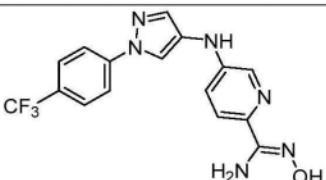
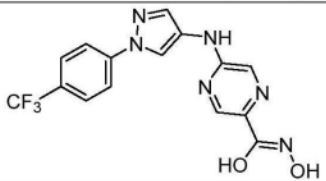
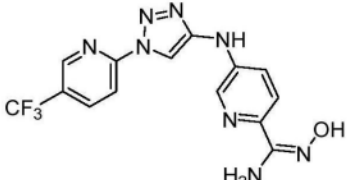
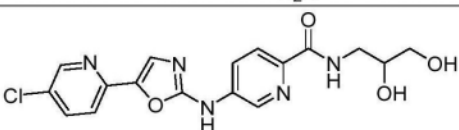
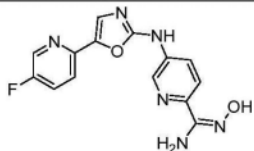
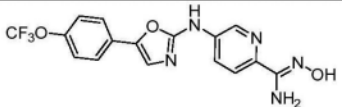
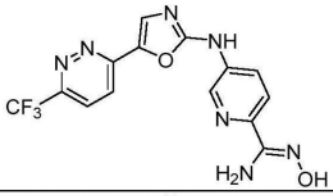
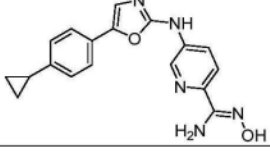
[1139]

95		0.01-0.1
96		<1
97		>0.1 (0.1μM 下 55%的抑制)
98		>0.1 (0.1μM 下 70%的抑制)
99		>1 (1μM 下 47% 的抑制)
100		<1
101		<1
102		<1
103		<1
104		>1 (1μM 下 26% 的抑制)

[1140]

105		<1
106		<1
107		<1
108		<1
109		<1
110		>1 (1μM 下 31% 的抑制)
111		<1
112		<1

[1141]

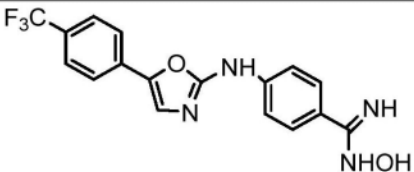
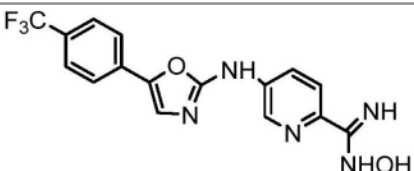
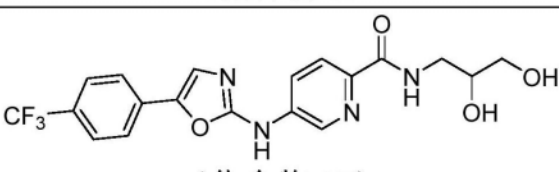
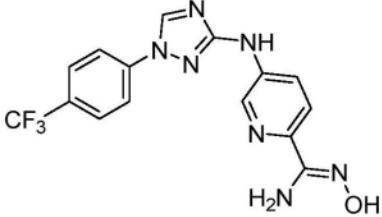
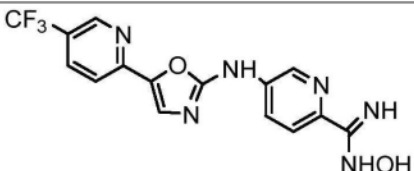
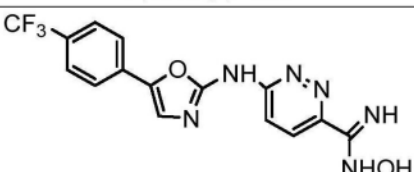
113		<1
114		<1
115		<1
116		<1
117		>1 (1 μ M 下 36% 的抑制)
118		<1
119		>1 (1 μ M 下 44% 的抑制)
120		>1 (1 μ M 下 10% 的抑制)

[1142] $^{a}IC_{50}$ = 将Des1活性降低至媒介物对照的50%所需的测试化合物的浓度。除非另作说明, 否则这作为测试化合物的浓度范围提供, 在该范围内Des1的活性显示降低至或小于媒介物对照的50%。如果仅在一个浓度X (X=10、1或0.1 μ M) 测量, 则将该值作为<X (表示在X下Des1活性<媒介物对照的50%) 或者作为>X (提供X时Des1的抑制%) 提供。

[1143] 实施例3

[1144] 在一个或多个实施方式中, 与其中不存在氮的W环, 即苯基相比, 在W中, 例如在基团R^b的邻位和/或间位至少一个环氮原子的存在可以提供一种或多种出乎意料的优势, 例如提高的效力、改善的选择性和/或一种或多种改善的药物动力学和/或物理化学性质, 例如吸收、分布、代谢和排泄以及溶解度。在下表2中提供了一些非限制性说明性实例。

[1145] 表2

	化合物	Des1IC ₅₀	T _{1/2} 人肝脏微粒体
[1146]	 (参考化合物)	800-1000nM	30-40min
	 (化合物 8)	100-200nM	90-100min
	 (化合物 17)	1-10nM	210-220min
	 (化合物 24)	70-80nM	170-180min
[1147]	 (化合物 46)	400-500nM	190-200min
	 (化合物 53)	1-10nM	150-170min

[1148] 实施例4

[1149] 人肝星形细胞(LX2)中的实时定量聚合酶链反应检测结缔组织生长因子(CTGF)基因表达

[1150] 将肝星形细胞系LX2在37℃, 5% CO₂下维持在具有2%热失活的FBS、100U青霉素(LifeTechnologies)、0.1mg/mL链霉素(LifeTechnologies)和2mM L-谷氨酰胺(LifeTechnologies)的DMEM(LifeTechnologies)中。将细胞接种到6孔板(200,000个细胞每孔, 2mL培养基)并生长过夜。在处理前, 将细胞更换至2mL 0.5% FBS培养基24小时。将处理加入到2mL新鲜的0.5% FBS培养基(媒介物对照, 单独的10ng/mL TGFβ (R&DSystems)、

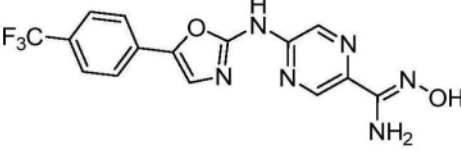
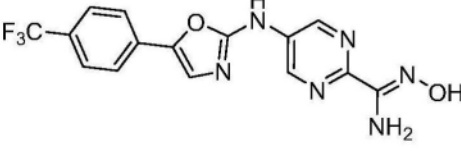
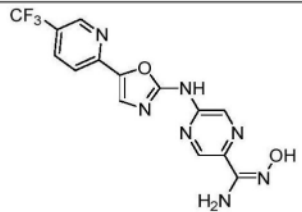
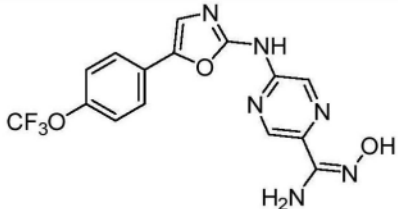
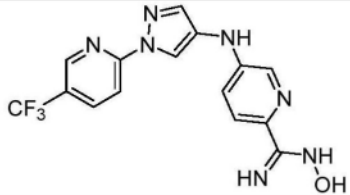
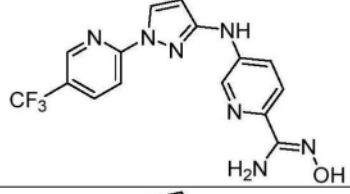
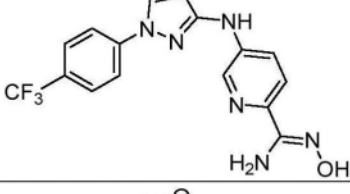
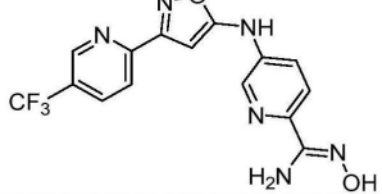
10ng/mL TGFβ+抑制剂)并培育24小时。用冷PBS清洗细胞1次,并直接裂解到含有1%β-巯基乙醇的RLT裂解缓冲液(Qiagen RNeasy试剂盒,cat#74104 350μL)中。根据生产商的说明,使用Qiagen RNeasy试剂盒(cat#74104)提取RNA。使用Qiagen Quantitect反转录试剂盒(cat#205311),将RNA(1μg)用于产生cDNA,并在-20℃储存。将cDNA稀释(1:25,最终)并与Sybr Green(Qiagen cat#204143)、正向和反向引物(各50ng)混合,并在实时PCR热循环仪(RG-6000,Corbett)上以下列PCR条件运行:保持1:50℃,2min;保持2:95℃,15min;循环:45次循环:95℃30秒,58℃21秒,72℃15秒,保持3:72℃,30秒,解链:72℃至99℃。GAPDH引物(正向:ACC CAG AGG ACT GTG GAT GG;反向:CAG TGA GCT TCC CGT TCA G),CTGF引物(正向:CTT GCG AAG CTG ACC TGG AAG A;反向:CCG TCG GTA CAT ACT CCA CAG A)[CTGF引物可获自Origene,cat#HP205671)]。

[1151] 表3

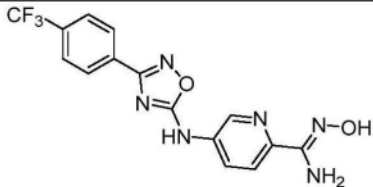
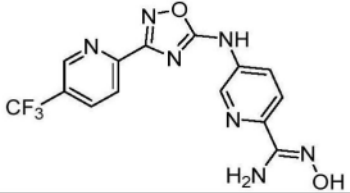
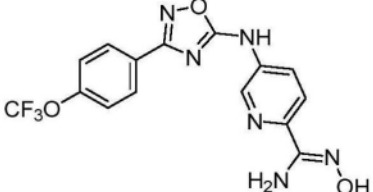
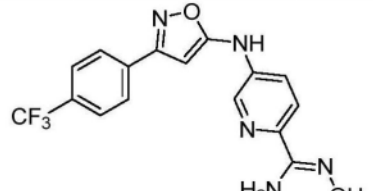
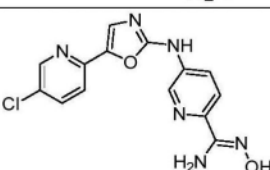
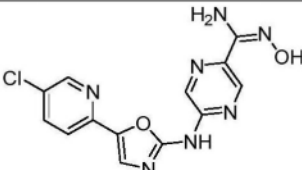
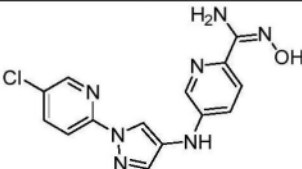
[1152]

化合物	结构	CTGF, LX2 抑制% ^a		
		10μM	5μM	1μM
8		-	>90	-
20		70-80	-	10-20
23		>90	-	30-40
24		-	50-60	-
29		>90	-	>90
42		40-50	-	10-20
46		-	>90	-

[1153]

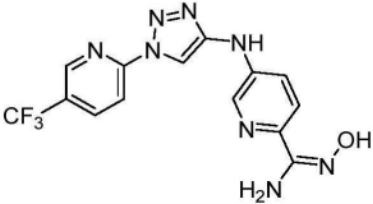
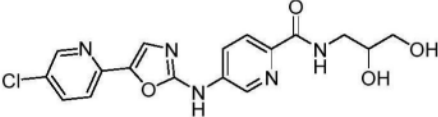
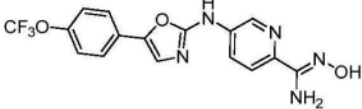
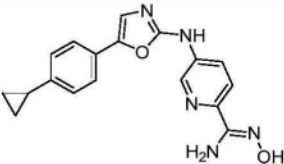
54		80-90	-	70-80
55		40-50	-	20-30
57		50-60	-	1-10
70		-	>90	-
72		-	50-60	40-50
73		-	>90	-
74		-	80-90	-
75		-	>90	-

[1154]

82		-	>90	-
84		-	80-90	-
86		-	>90	-
89		-	>90	-
90		-	>90	-
99		70-80	-	1-10
102		-	70-80	-
103		-	70-80	-

[1155]

106		-	-	30-40
107		-	>90	-
108		-	40-50	-
109		-	>90	-
111		-	>90	-
112		-	-	>90
113		-	>90	-
114		-	>90	-

[1156]	115		-	>90	-
	116		-	70-80	-
	118		70-80	-	50-60
	120		40-50	-	40-50

[1157] ^a抑制% = 参考媒介物对照 (在不存在测试化合物的情况下, TBG β -刺激的LX2细胞) 计算以10、5、3或1 μ M的测试化合物, 在TBG β -刺激的LX2细胞中CTGF mRNA水平的抑制百分比。

[1158] 实施例5

[1159] 大鼠系膜细胞(RMC)中胶原蛋白合成的抑制

[1160] 将传代(对于每次运行分别为P36、P39和P39)系膜细胞以~15,000个细胞/孔在24孔皿中铺板。使细胞贴壁过夜, 目标为第二天达到60%汇合。到第2天, 每次运行的真实报告的汇合为90%。在存在0.1% BSA的情况下, 使细胞在具有150 μ M L-抗坏血酸的DMEM中血清饥饿过夜。在之后的一天, 用分别含有0.01、0.1、1、3、10 μ M剂量的Des1抑制剂化合物的新鲜饥饿培养基代替培养基并培育4hr, 然后添加TGF- β (5ng/ml, PeproTech) 和1 μ Ci/mL ³H-脯氨酸 (Amersham L-(2,3,4,5-³H)-脯氨酸, 75Ci/mmol) 以用于脯氨酸掺入。最终, 将细胞培育另外44小时。在培育时间结束时, 通过吸出上清液收集细胞并用冰冷的磷酸盐缓冲盐水(PBS)清洗细胞3次。将冰冷的10% 1ml三氯乙酸(TCA)/孔加入至每个孔中并将细胞在冰上培育30分钟。然后, 用1ml冰冷的10% TCA清洗细胞并在4 $^{\circ}$ C, 在0.75ml 1M氢氧化钠(NaOH)中溶解过夜。将0.5ml溶解细胞等份转移到闪烁管中, 用等体积的1M盐酸(HCl)中和并添加10ml Instagel闪烁体。在 β 计数管(PerkinElmer, Rowville, Australia)上测量计数。对于蛋白质含量调整脯氨酸掺入。将用1M HCl中和剩余的裂解液等份并在BioRad (Bradford) 蛋白测定中测定。结果将表示为cpm ³H-脯氨酸/ μ g总蛋白。作为样品制备了含有等量NaOH和HCl的BSA的标准曲线。在3个独立实验中以5个剂量测试化合物8和46。在每次运行中, 每个化合物和剂量实施了3个技术重复。

[1161] 图1中的A和图1中的B显示了结果。

[1162] 源自特发性肺纤维化(IPF)患者供体的人肺细胞中的成纤维细胞至成肌纤维细胞转化(FMT)

[1163] 将源自肺的原代人支气管成纤维细胞(来自IPF供体)以3,000个细胞每孔接种到

96孔板中,并在用期望的化合物处理之前生长5天(48h更新细胞培养基)。然后,用8种不同浓度(从最大10 μ M剂量开始以半对数稀释)的化合物8或46处理细胞(媒介物对照:0.1% DMSO;阳性对照:SB525334和尼达尼布(nintendanib))。化合物添加后1小时,通过添加1.25ng/mL TGF- β 1刺激细胞并培育72小时。然后,用4%甲醛固定细胞,然后使用DAPI-标记的 α SMA染色并通过高内涵分析成像。在生物重复中实施测定。通过服务协议,由Charles River Laboratories提供该体外FMT测定结果。

[1164] 图2中的A和图2中的B中显示了结果。

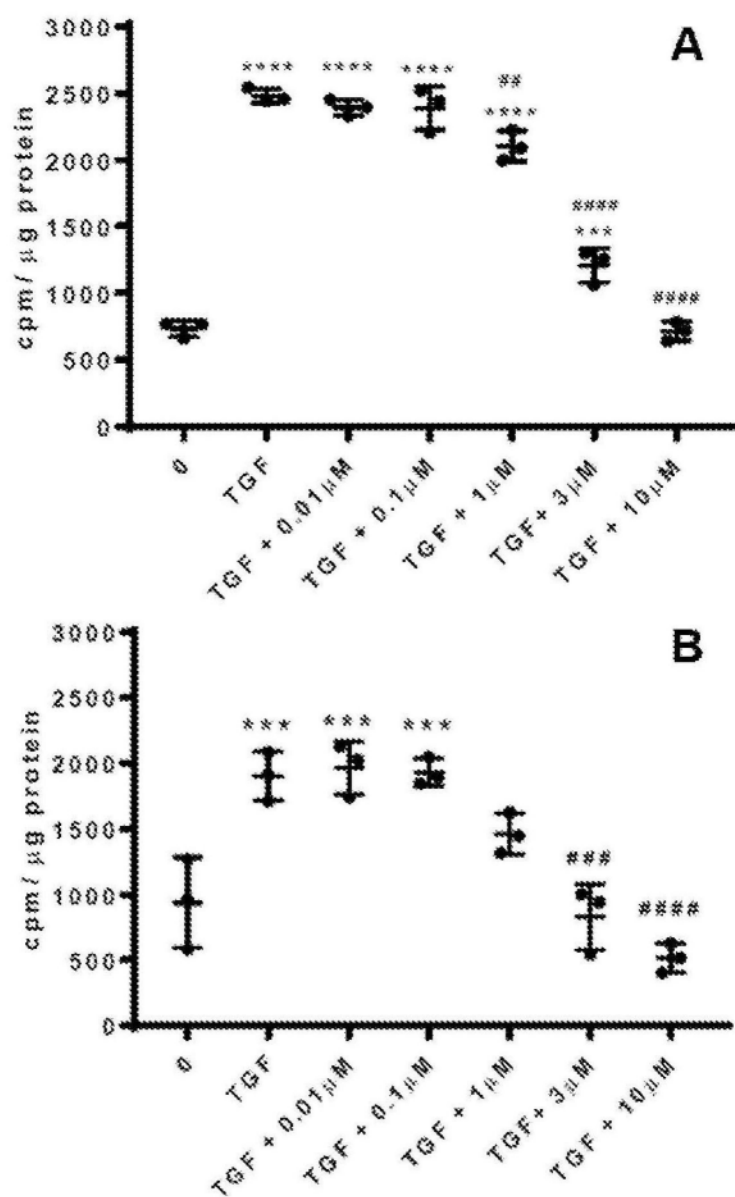


图1

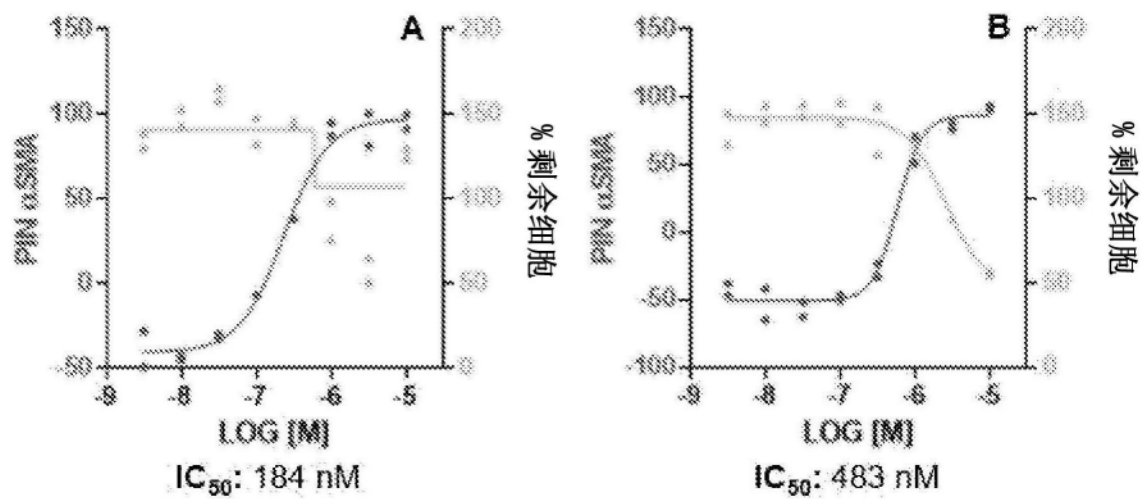


图2