



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111356680 B

(45) 授权公告日 2023.11.28

(21) 申请号 201880063698.8

C07D 249/08 (2006.01)

(22) 申请日 2018.07.31

C07D 233/56 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 237/08 (2006.01)

申请公布号 CN 111356680 A

C07D 239/26 (2006.01)

(43) 申请公布日 2020.06.30

A61K 31/343 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/415 (2006.01)

1712282.1 2017.07.31 GB

A61K 31/4164 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/4965 (2006.01)

2020.03.30

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/EP2018/070799 2018.07.31

CN 104725397 A, 2015.06.24

(87) PCT国际申请的公布数据

JP 特开平5163221 A, 1993.06.29

W02019/025467 EN 2019.02.07

CH 281646 A, 1952.03.15

(73) 专利权人 诺瑟拉有限公司

US 2006135515 A1, 2006.06.22

地址 英国爱丁堡

CN 105705484 A, 2016.06.22

(72) 发明人 M.G.波克 A.P.沃特 R.A.波特

GB 1241917 A, 1971.08.04

D.哈里森 N.F.P.布塔尔

WO 2016123229 A1, 2016.08.04

O.列维内茨

CN 106458912 A, 2017.02.22

C-H.R.Y.法布里蒂乌斯

US 2012177632 A1, 2012.07.12

G.W.托波尔尼基

Yan Wang, et al..Dipeptidyl aspartyl
fluoromethylketones as potent caspase
inhibitors: peptidomimetic replacement of
the P2 α -amino acid by a α -hydroxy acid.
《Bioorganic & Medicinal Chemistry
Letters》.2005, 第15卷1379–1383. (续)

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

审查员 周琼

专利代理人 罗文锋 梅黎

权利要求书61页 说明书141页

(51) Int.Cl.

C07D 307/87 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 241/12 (2006.01)

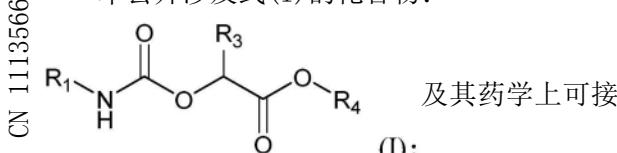
(54) 发明名称

受的盐、药物组合物、使用方法及其制备方法。本文公开的化合物可用于通过抑制炎性体来抑制IL-1家族的细胞因子的成熟，并可用于治疗其中涉及炎性体活性的病症，例如自身炎性和自身免疫疾病和癌症。

NLRP3炎性体的选择性抑制剂

(57) 摘要

本公开涉及式(I)的化合物：



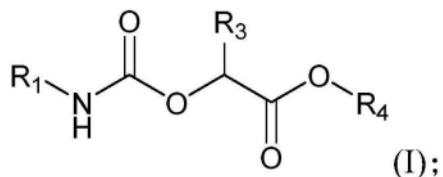
[接上页]

(56) 对比文件

TAD L. PATTON.Reactions of Isocyanates with Cyanohydrins. The Synthesis of 2,4-Oxazolidinediones and 1,3-Disubstituted Parabanic Acids.《Journal of organic chemistry》.1967,第32卷383-388.

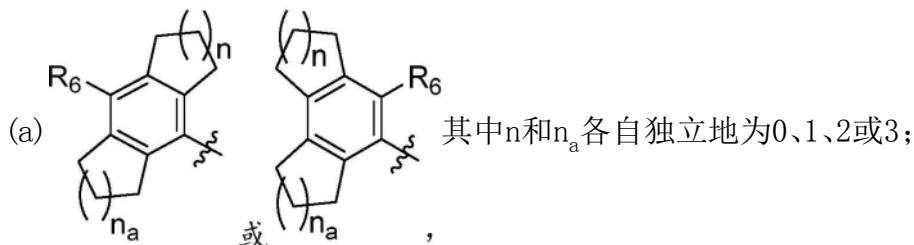
Buchman, Russell,et al..Design, synthesis, and biological activity of rigid acetanilide herbicides.《Journal of Agricultural and Food Chemistry》.1981,第29卷(第6期),
无.无.《STN数据库》.2016,

1. 式(I)的化合物:

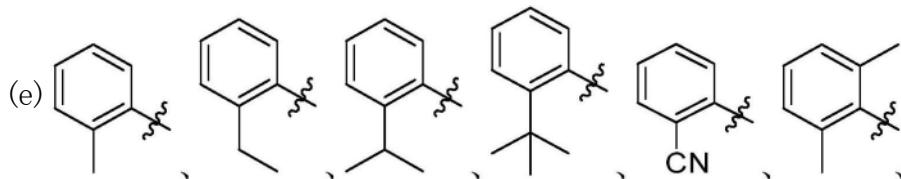
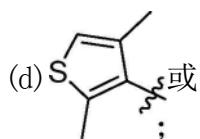
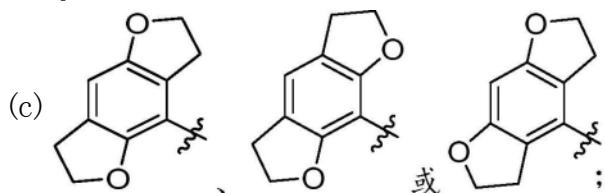


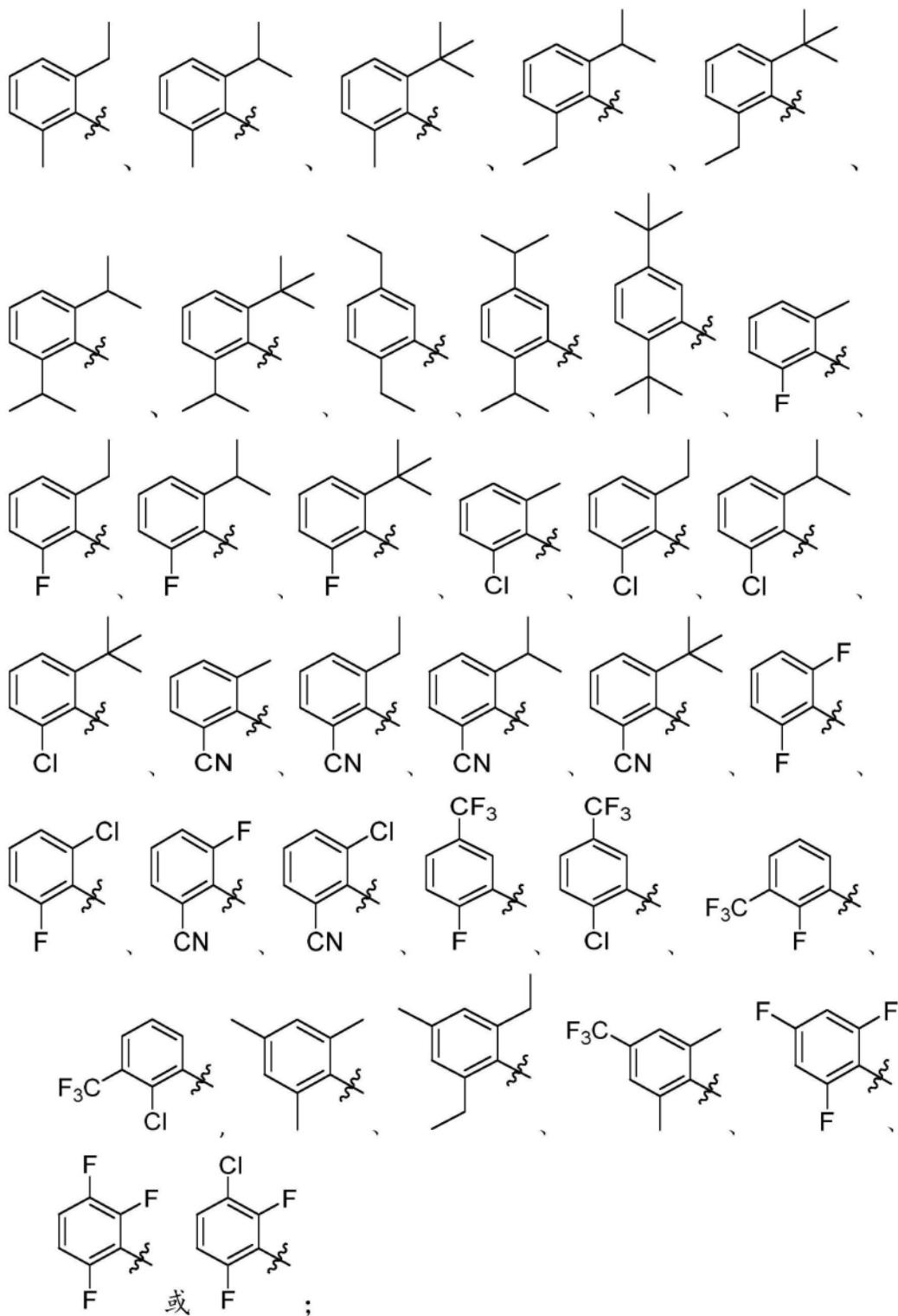
或其药学上可接受的盐,其中:

R_1 是:



(b) 苯并呋喃基或二氢苯并呋喃基,其中苯并呋喃基或二氢苯并呋喃基任选地被一个或多个 R_6 取代;





R_3 是H或任选被一个或多个 R_7 取代的 C_1-C_4 烷基；

R_4 是H、 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_6$ 环烷基或 $-(CH_2)_{0-3}-C_6$ 芳基；

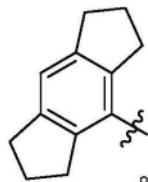
R_6 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_8 环烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ ；

R_7 为 $-OR_8$ 、 C_5-C_{10} 芳基或5至10元杂芳基，其中 C_5-C_{10} 芳基或5至10元杂芳基任选地被一个或多个 R_{7S} 取代，其中每个 R_{7S} 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、5至10元杂芳基、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ ；

和

R_8 是 C_1-C_6 烷基或5至7元杂环烷基,其中 C_1-C_6 烷基或5至7元杂环烷基任选地被一个或多个 R_{7S} 取代。

2. 权利要求1的化合物,其中 R_1 是



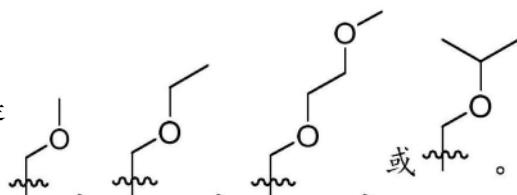
3. 权利要求1的化合物,其中 R_3 是H。

4. 权利要求1的化合物,其中 R_3 是任选地被一个或多个 R_7 取代的 C_1-C_4 烷基。

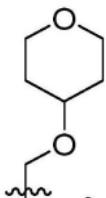
5. 权利要求1的化合物,其中 R_3 是甲基或乙基。

6. 权利要求1的化合物,其中 R_3 是被一个或多个 R_7 取代的 C_1-C_4 烷基。

7. 权利要求1的化合物,其中 R_3 是被一个或多个 C_1-C_6 烷氧基取代的甲基,其中 C_1-C_6 烷氧基任选地被一个或多个 C_1-C_6 烷氧基取代。



8. 权利要求1的化合物,其中 R_3 是



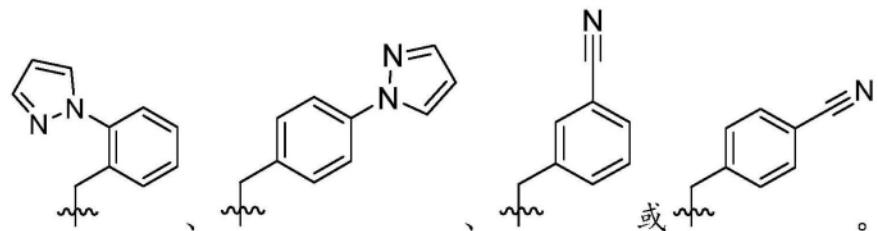
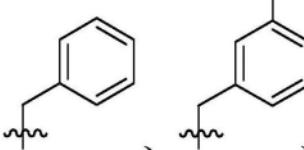
10. 权利要求1的化合物,其中 R_3 是



11. 权利要求1的化合物,其中 R_3 是具有一个或多个 C_5-C_{10} 芳基的甲基,其中 C_5-C_{10} 芳基任选地被一个或多个5至10元杂芳基或-CN取代。



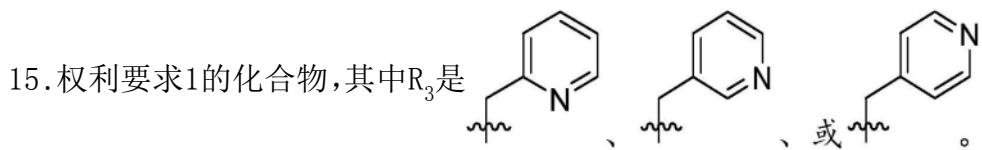
12. 权利要求1的化合物,其中 R_3 是



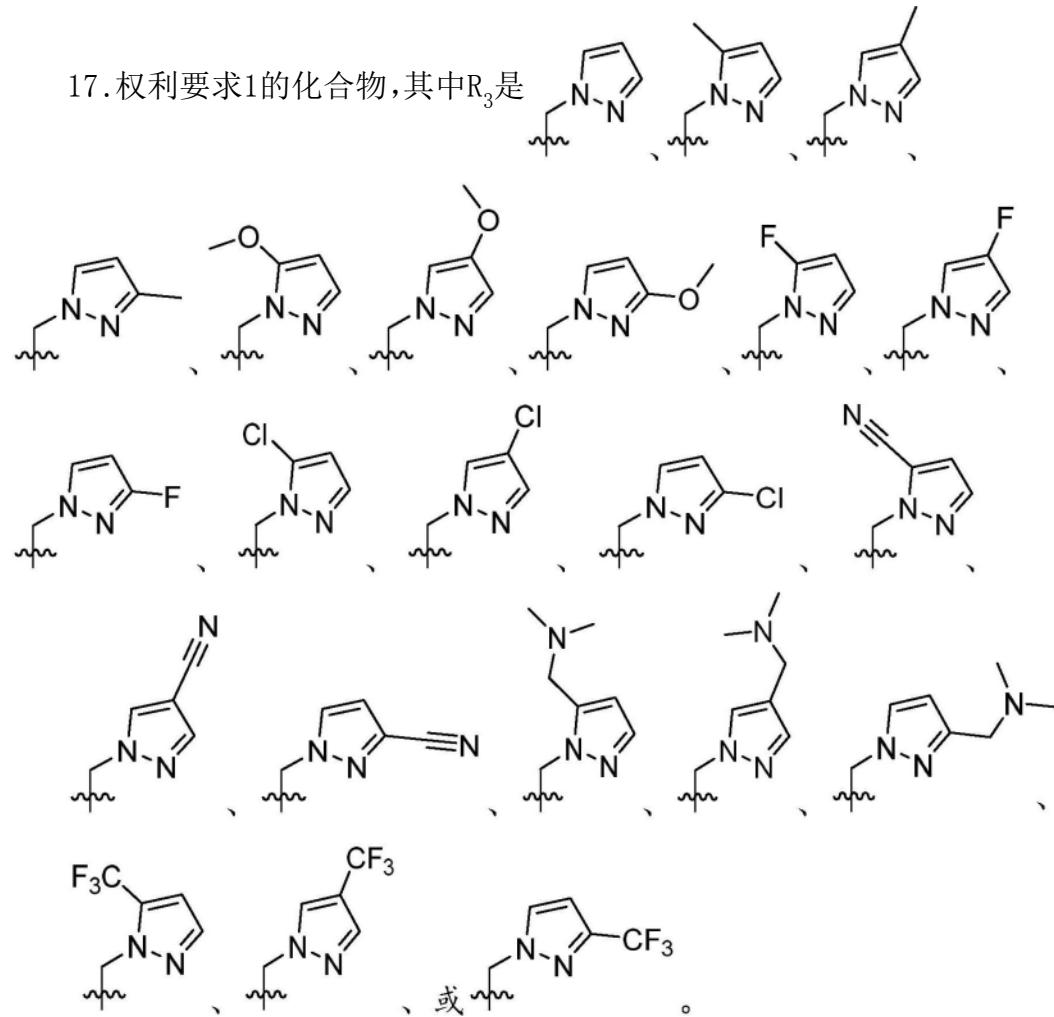
13. 权利要求1的化合物,其中 R_3 是被一个或多个5至10元杂芳基取代的甲基,其中5至10元杂芳基任选地被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、-CN、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$

或 $-CF_3$ 取代。

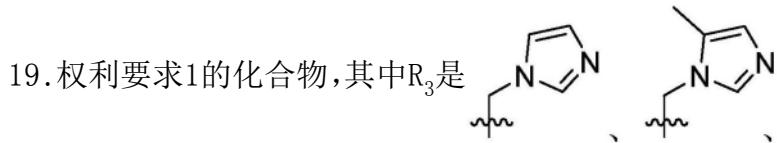
14. 权利要求1的化合物,其中R₃是被一个或多个吡啶基取代的甲基,其中所述吡啶基任选地被一个或多个C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、-CN、-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂或-CF₃取代。

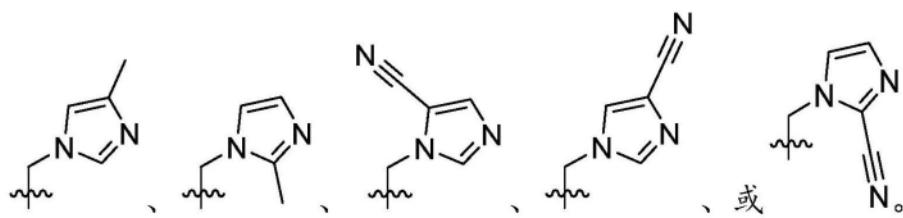


16. 权利要求1的化合物,其中R₃是被一个或多个吡唑基取代的甲基,其中吡唑基任选地被一个或多个甲基、甲氧基、F、Cl、-CN、-CH₂-N(CH₃)₂或-CF₃取代。

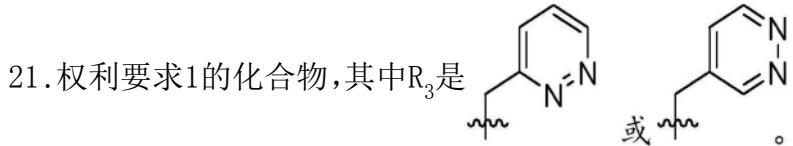


18. 权利要求1的化合物,其中R₃是被一个或多个咪唑基取代的甲基,其中所述咪唑基任选地被一个或多个C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、-CN、-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂或-CF₃取代。

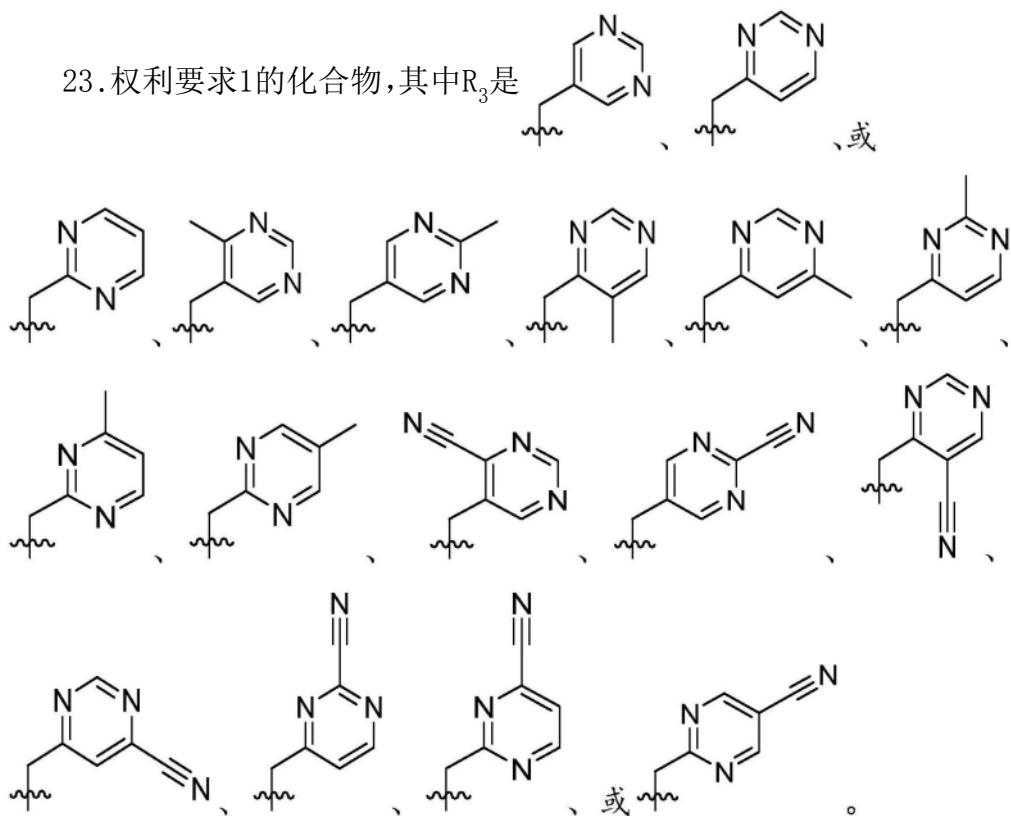




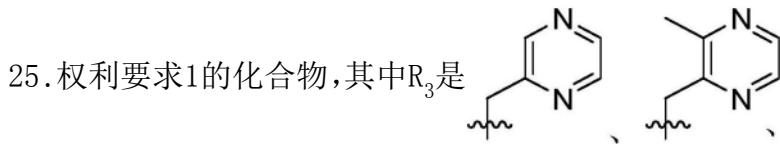
20. 权利要求1的化合物,其中R₃是被一个或多个哒嗪基取代的甲基,其中所述哒嗪基任选地被一个或多个C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、-CN、-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂或-CF₃取代。

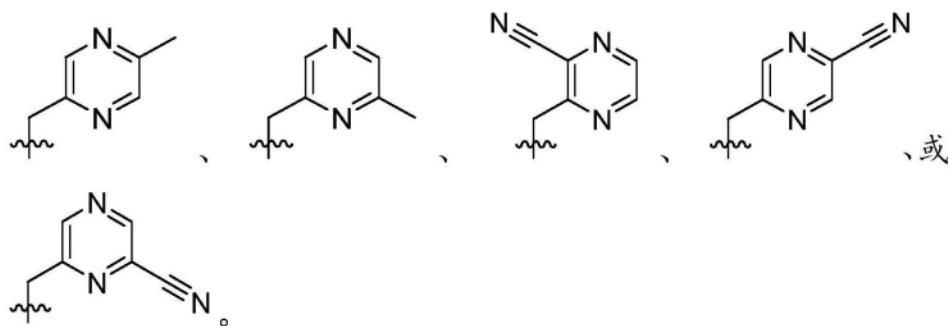


22. 权利要求1的化合物,其中R₃是被一个或多个嘧啶基取代的甲基,其中嘧啶基任选地被一个或多个C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、-CN、-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂或-CF₃取代。

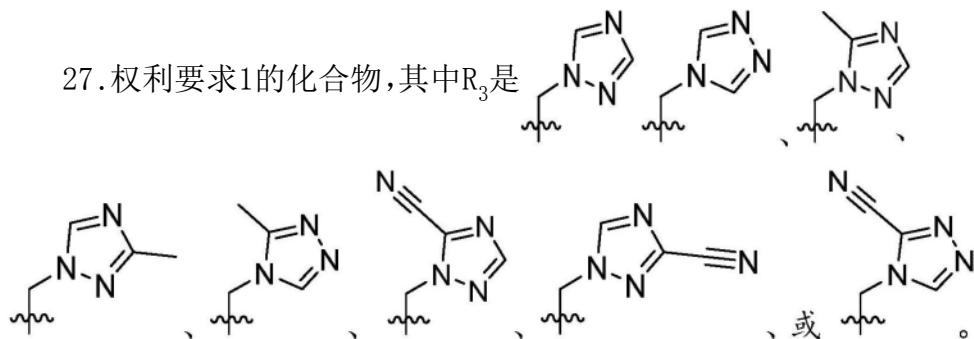


24. 权利要求1的化合物,其中R₃是被一个或多个吡嗪基取代的甲基,其中所述吡嗪基任选地被一个或多个C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、-CN、-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂或-CF₃取代。

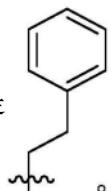




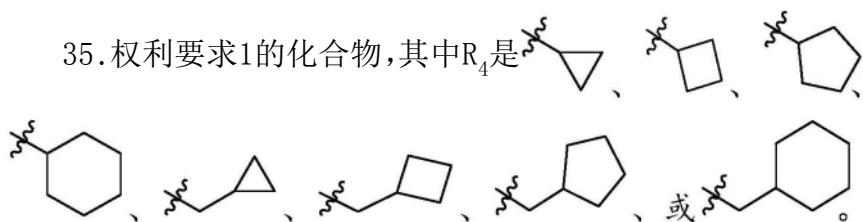
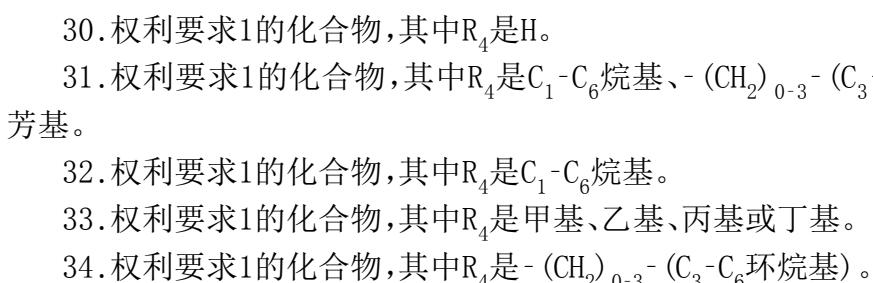
26. 权利要求1的化合物,其中R₃是被一个或多个三唑基取代的甲基,其中该三唑基任选地被一个或多个C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤素、-CN、-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂或-CF₃取代。



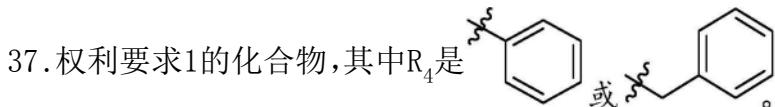
28. 权利要求1的化合物,其中R₃是被一个或多个C₅-C₁₀芳基取代的乙基。



29. 权利要求1的化合物,其中R₃是



36. 权利要求1的化合物,其中R₄是-(CH₂)₀₋₃-C₆芳基。



38. 权利要求1的化合物,其中至少一个R₆是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基或C₃-C₈环烷基。

39. 权利要求1的化合物,其中至少一个R₆是卤素、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

40. 权利要求1的化合物,其中至少一个R₇为-OR₈。

41. 权利要求1的化合物,其中至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的C₁-C₆烷氧基;或至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-0-(5至7元杂环烷基)。

42. 权利要求1的化合物,其中至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的C₅-C₁₀芳基。

43. 权利要求1的化合物,其中至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的5至10元杂芳基。

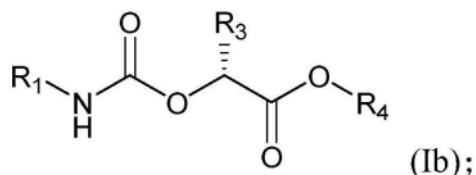
44. 权利要求1的化合物,其中至少一个R_{7S}为C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或5至10元杂芳基。

45. 权利要求1的化合物,其中至少一个R_{7S}为卤素、-OH、-CN、-(CH₂)₀₋₃-NH₂、-(CH₂)₀₋₃-NH(C₁-C₆烷基)、-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

46. 权利要求1的化合物,其中R₈是任选地被一个或多个R_{7S}取代的C₁-C₆烷基。

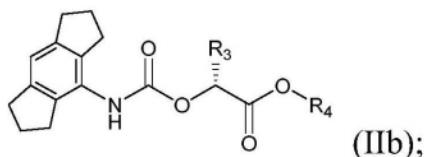
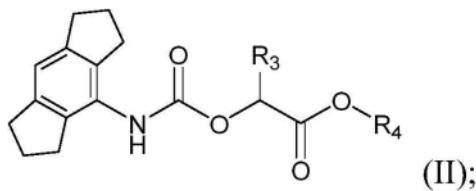
47. 权利要求1的化合物,其中R₈是任选地被一个或多个R_{7S}取代的5至7元杂环烷基。

48. 权利要求1的化合物,该化合物是式(Ib)的化合物:



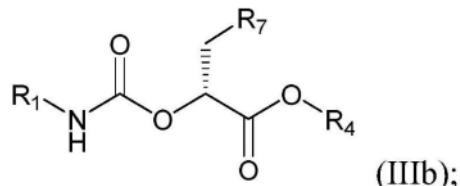
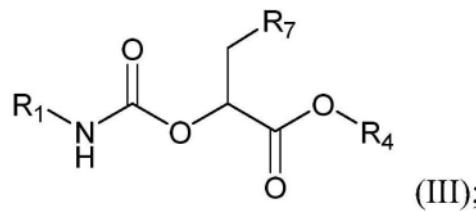
或其药学上可接受的盐。

49. 权利要求1的化合物,该化合物是式(II)或(IIb)中的任一种的化合物:



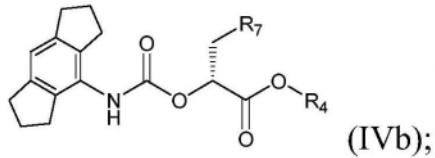
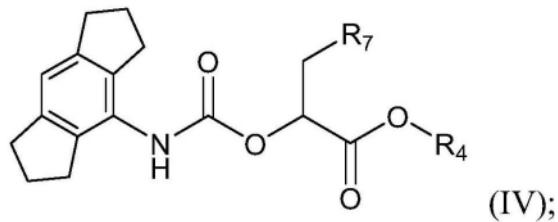
或其药学上可接受的盐。

50. 权利要求1的化合物,该化合物为式(III)或(IIIb)中的任一种的化合物:



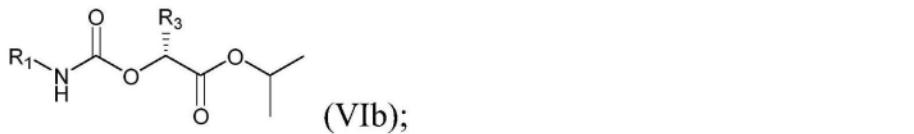
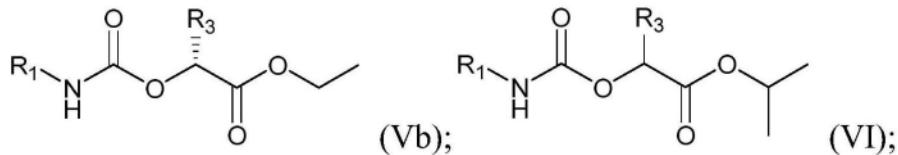
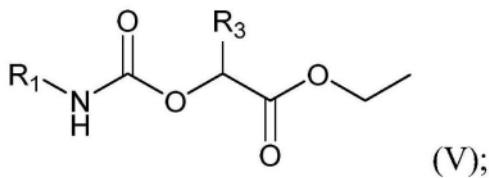
或其药学上可接受的盐。

51. 权利要求1的化合物,该化合物为式(IV)或(IVb)中的任一种的化合物:



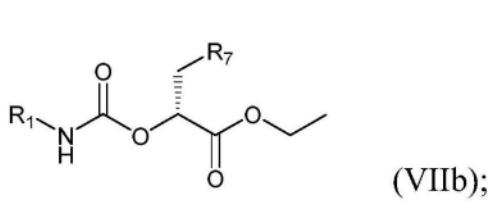
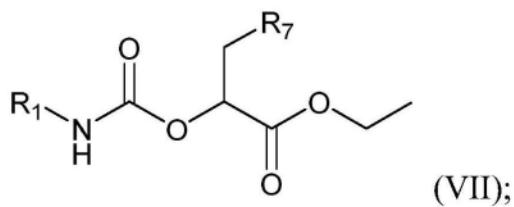
或其药学上可接受的盐。

52. 权利要求1的化合物,该化合物为式(V)、(Vb)、(VI)和(VIb)中的任一种的化合物:

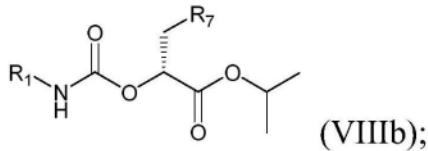


或其药学上可接受的盐。

53. 权利要求1的化合物,该化合物为式(VII)、(VIIb)、(VIII)和(VIIIb)中的任一种的化合物:

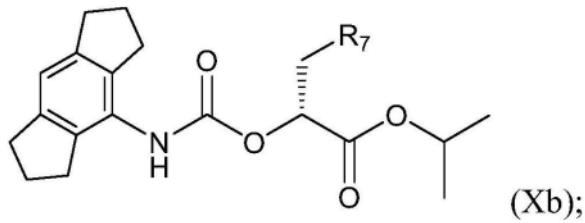
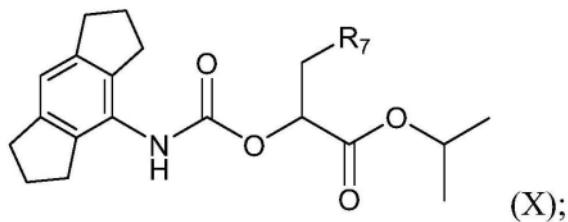
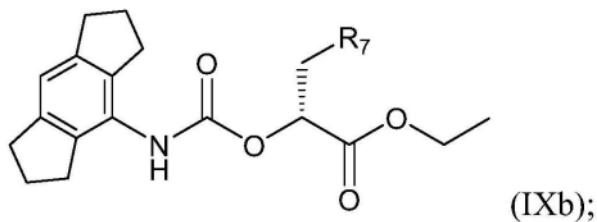
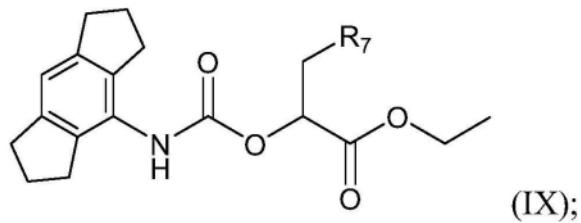


(VIII);



或其药学上可接受的盐。

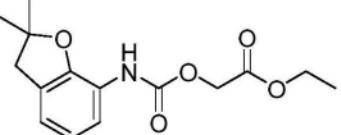
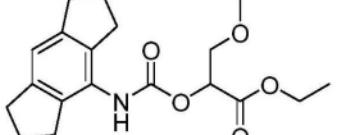
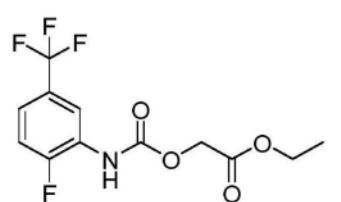
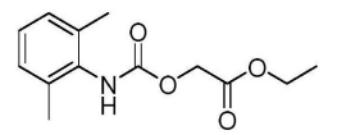
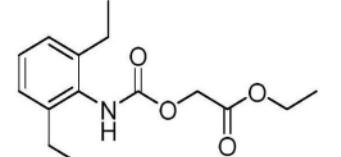
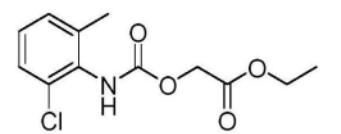
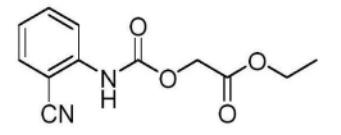
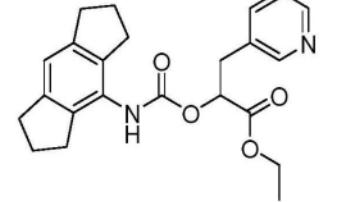
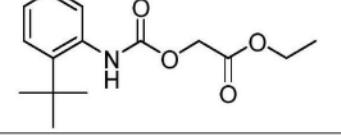
54. 权利要求1的化合物,该化合物为式(IX)、(IXb)、(X)和(Xb)中的任一种的化合物:



或其药学上可接受的盐。

55. 一种化合物,该化合物选自化合物编号1-36和38-130及其药学上可接受的盐:

化合物编号	结构	名称
1		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氟-8-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
2		2-{[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
3		2-{[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
4		2-{[(萘-1-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
5		2-{[(2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
6		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸乙酯
7		2-({[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氧基)乙酸乙酯
8		2-{[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
9		2-{[(2,6-二乙基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
10		2-{[(2-(氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
11		2-{[(2-氰基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
12		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯
13		2-{[(2-叔丁基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯

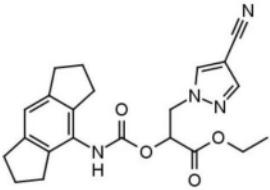
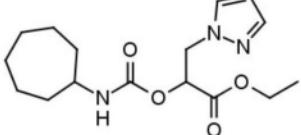
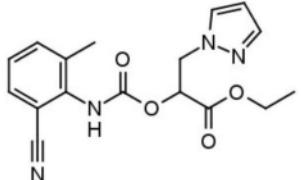
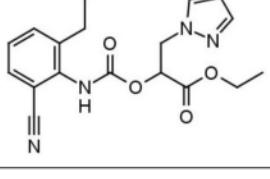
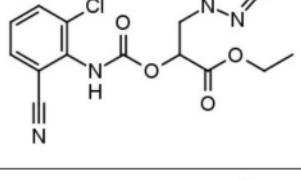
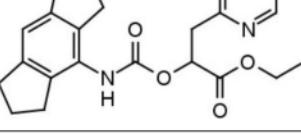
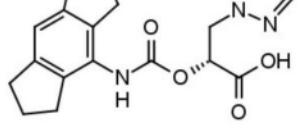
化合物编号	结构	名称
14		2-((2,4,6-三甲苯基氨基甲酰基)氨基)乙酸乙酯
15		2-(((2-异丙基苯基)氨基甲酰基)氨基)乙酸乙酯
16		2-(((2-乙基-6-甲基苯基)氨基甲酰基)氨基)乙酸乙酯
17		2-(((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基)3-苯基丙酸乙酯
18		2-(((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基)3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯
19		(2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}甲酰基}丙酸乙酯
20		2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸丙-2-基酯
21		2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸酯

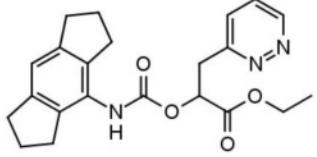
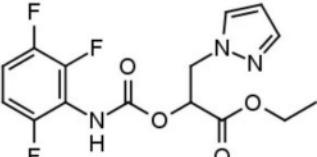
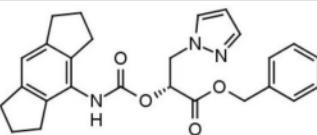
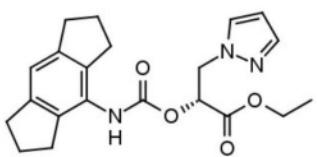
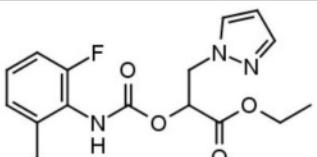
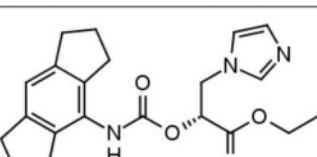
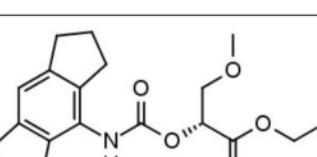
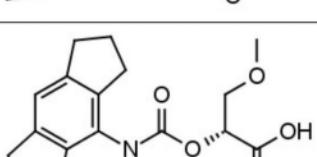
化合物编号	结构	名称
22		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环丙基甲酯
23		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环丁酯
24		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸 2-甲基丙酯
25		3-(4-氨基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯
26		2-{[(2-甲基-6-(丙-2-基)苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
27		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸
28		2-{[(2,6-二乙基-4-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
29		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸甲酯

化合物编号	结构	名称
30		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}4-苯基丁酸乙酯
31		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
32		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸环戊酯
33		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯
34		2-({[2,6-双(丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}氨基)乙酸乙酯
35		2-({[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)乙酸乙酯
36		2-{[(2-叔丁基-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
38		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-甲氧基丙酸

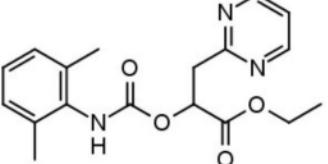
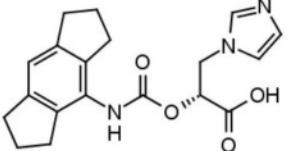
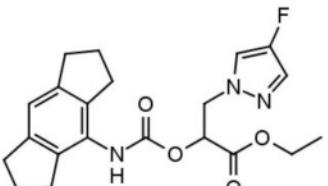
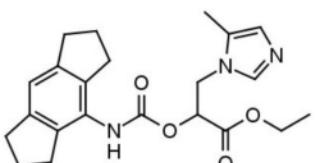
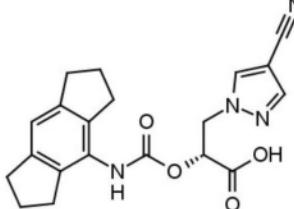
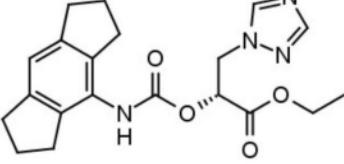
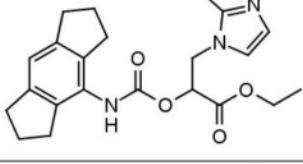
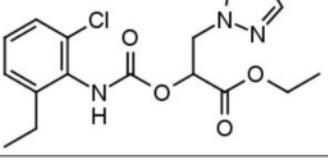
化合物编号	结构	名称
39		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}乙酸环丙酯
40		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸
41		(2R) - 3 - (3 - 氟基苯基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯
42		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - [3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)苯基]丙酸乙酯
43		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - [3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)苯基]丙酸乙酯
44		2 - {[(2,6 - 二氟苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - 1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
45		2 - [(苯基氨基甲酰基)氨基] - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
46		2 - {[(2 - 乙基 - 6 - 甲基苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
47		2 - {[(2,6 - 二甲基苯基)氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
48		2 - {[(2,6 - 二乙基苯基)氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
49		2 - {[(2 - 氟 - 6 - 甲基苯基)氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
50		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 氟苯基)氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
51		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 甲基苯基)氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
52		2 - {[(2,6 - 二氯苯基)氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
53		2 - {[(环己基氨基甲酰基)氨基] - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯}
54		2 - {[(环戊基氨基甲酰基)氨基] - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯}

化合物编号	结构	名称
55		3 - (4 - 氨基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基} 丙酸乙酯
56		2 - [(环庚基氨基甲酰基)氨基] - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
57		2 - {[(2 - 氨基 - 6 - 甲基苯基) 氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
58		2 - {[(2 - 氨基 - 6 - 乙基苯基) 氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
59		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 氨基苯基) 氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
60		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸乙酯
61		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸

化合物编号	结构	名称
62		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (哒嗪 - 3 - 基)丙酸乙酯
63		3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(2,3,6 - 三氟苯基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯
64		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸苄酯
65		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
66		2 - {[[(2 - 乙基 - 6 - 氟苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
67		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 咪唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
68		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - 甲氧基丙酸乙酯
69		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - 甲氧基丙酸

化合物编号	结构	名称
70		2 - ({[2 - 氯 - 3 - (三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基) - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
71		2 - {[1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基]氨基甲酰基}氨基) - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
72		2 - {[1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基]氨基甲酰基}氨基) - 3 - (3 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
73		3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(2,4,6 - 三氟苯基)氨基甲酰基]氨基]丙酸乙酯}
74		2 - ({[2 - 甲基 - 6 - (丙 - 2 - 基)苯基]氨基甲酰基}氨基) - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
75		2 - {[3 - 氯 - 2,6 - 二氟苯基]氨基甲酰基}氨基) - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
76		(2R) - 3 - (4 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基]氨基甲酰基}丙酸乙酯
77		(2R) - 3 - (4 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基]氨基甲酰基}丙酸苄酯

化合物编号	结构	名称
78		2 - {[[(2,6 - 二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸乙酯}
79		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (1H - 咪唑 - 1 - 基)丙酸}
80		3 - (4 - 氟 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基]丙酸乙酯}
81		2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (5 - 甲基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)丙酸乙酯}
82		(2R) - 3 - (4 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基]丙酸}
83		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸乙酯}
84		2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (2 - 甲基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)丙酸乙酯}
85		2 - {[[(2 - 氯 - 6 - 乙基苯基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯}

化合物编号	结构	名称
86		2 - {[(2 - 甲基喹 - 1 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
87		2 - {[(2 - 甲基环己基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
88		(2R) - 3 - (4 - 氯 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯
89		(2R) - 3 - (4 - 氨基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯
90		(2R) - 3 - (5 - 氨基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯
91		2 - {[(2,6 - 二甲基 - 4 - (三氟甲基)苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
92		2 - {[1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (4 - 甲氧基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
93		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸乙酯
94		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸乙酯
95		(2R) - 3 - 乙氧基 - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯
96		(2R) - 3 - (3 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯
97		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - [4 - (三氟甲基) - 1H - 吡唑 - 1 - 基]丙酸乙酯
98		(2R) - 3 - {4 - [(二甲基氨基)甲基] - 1H - 吡唑 - 1 - 基} - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基}丙酸盐酸盐
99		2 - {[[(2,4 - 二甲基噻吩 - 3 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯

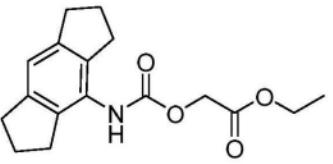
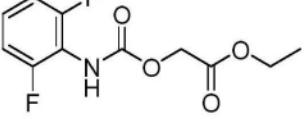
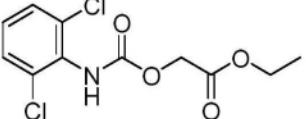
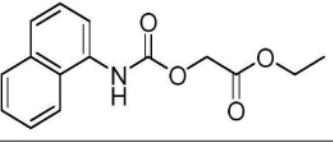
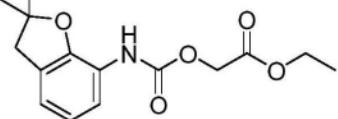
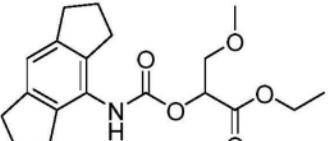
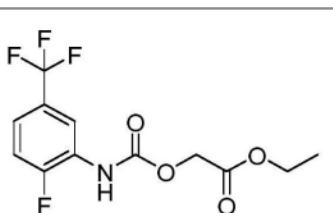
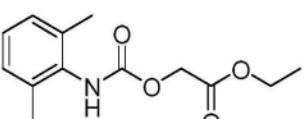
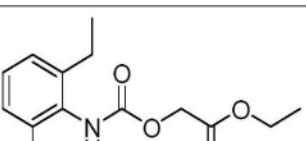
化合物编号	结构	名称
100		2 - [{(4,10 - 二氧杂三环[7.3.0.0 ^{3,7}]十二烷 - 1,3(7),8 - 三烯 - 2 - 基}氨基甲酰基]氨基] - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
101		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (2 - 甲氧基乙氧基)丙酸乙酯
102		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (氧杂环己烷 - 4 - 基氧基)丙酸乙酯
103		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (5 - 甲基 - 1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
104		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (丙 - 2 - 基氧基)丙酸乙酯
105		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (3 - 甲基 - 1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
106		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸
107		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯

化合物编号	结构	名称
108		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸环戊酯
109		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸
110		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
111		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸环戊酯
112		(2R) - 3 - (4 - 氨基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基}丙酸丙 - 2 - 基酯
113		(2R) - 3 - (4 - 氨基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基}丙酸环戊酯
114		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸
115		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯

化合物编号	结构	名称
116		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸环戊酯}
117		2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (6 - 甲基吡嗪 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯}
118		2 - {[[(3 - 甲基环己基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯}
119		3 - (5 - 氯基吡嗪 - 2 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基]丙酸丙 - 2 - 基酯}
120		2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (2 - 甲基嘧啶 - 4 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯}
121		2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (5 - 甲基吡嗪 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯}
122		2 - {[[(1 - 甲基环己基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯}
123		2 - {[[(2 - 氯 - 6 - 氟苯基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯}

化合物编号	结构	名称
124		2 - {[(2,6 - 二氟苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
125		2 - {[(2,6 - 二氯苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
126		(2R) - 3 - (3 - 氟基 - 1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸丙 - 2 - 基酯
127		2 - [{(双环[2.2.2]辛 - 1 - 基}氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
128		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (哒嗪 - 4 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
129		2 - {[(反式-2 - 甲基环己基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
130		3 - (5 - 氟基嘧啶 - 2 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸丙 - 2 - 基酯

56. 一种化合物,该化合物选自化合物编号1-36和38-130:

化合物编号	结构	名称
1		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
2		2-{[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
3		2-{[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
4		2-{[(萘-1-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
5		2-{[(2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
6		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸乙酯
7		2-{[{[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氧基}乙酸乙酯
8		2-{[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
9		2-{[(2,6-二乙基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯

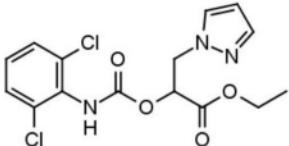
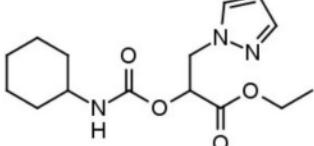
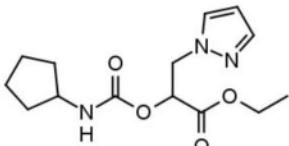
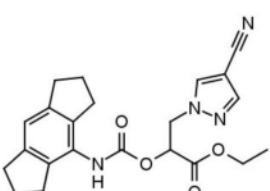
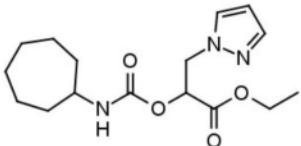
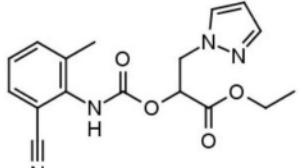
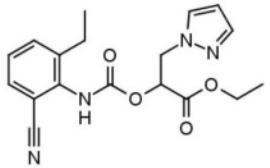
化合物编号	结构	名称
10		2-({[2-(氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
11		2-{{(2-氰基苯基)氨基甲酰基}氨基}乙酸乙酯
12		2-{{(1,2,3,5,6,7-六氢-1H-引达省-4-基)氨基甲酰基}氨基}-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯
13		2-{{(2-叔丁基苯基)氨基甲酰基}氨基}乙酸乙酯
14		2-((2,4,6-三甲苯基氨基甲酰基)氨基)乙酸乙酯
15		2-(((2-异丙基苯基)氨基甲酰基)氨基)乙酸乙酯
16		2-(((2-乙基-6-甲基苯基)氨基甲酰基)氨基)乙酸乙酯
17		2-{{(1,2,3,5,6,7-六氢-1H-引达省-4-基)氨基甲酰基}氨基}-3-苯基丙酸乙酯
18		2-{{(1,2,3,5,6,7-六氢-1H-引达省-4-基)氨基甲酰基}氨基}-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
19		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯
20		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸丙-2-基酯
21		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸酯
22		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环丙基甲酯
23		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环丁酯
24		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸 2-甲基丙酯
25		3-(4-氨基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯
26		2 - ({[2 - 甲基 - 6 - (丙 - 2 - 基)苯基]氨基甲酰基}氧基)乙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
27		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸
28		2-{[(2,6-二乙基-4-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
29		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸甲酯
30		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-4-苯基丁酸乙酯
31		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
32		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环戊酯
33		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯
34		2-{[{[2,6-双(丙-2-基)苯基]氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯

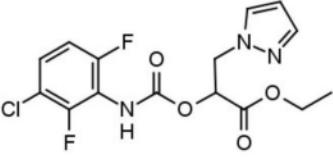
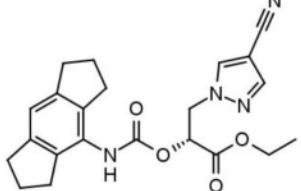
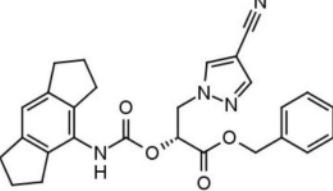
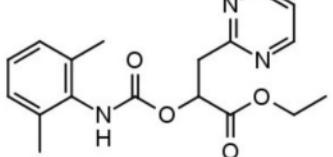
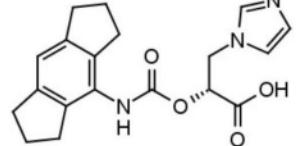
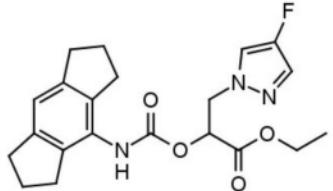
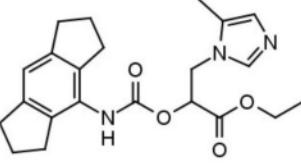
化合物编号	结构	名称
35		2 - {[(2 - 氯 - 5 - (三氟甲基)苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
36		2 - {[(2 - 叔丁基 - 6 - 甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
38		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - 甲氧基丙酸
39		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环丙酯
40		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸
41		(2R) - 3 - (3 - 氨基苯基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯
42		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - [3 - (4 - 氨基苯基)丙酸乙酯
43		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - [3 - (4 - 氨基苯基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
44		2 - {[(2,6 - 二氟苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
45		2 - {[(苯基氨基甲酰基) 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
46		2 - {[(2 - 乙基 - 6 - 甲基苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
47		2 - {[(2,6 - 二甲基苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
48		2 - {[(2,6 - 二乙基苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
49		2 - {[(2 - 氟 - 6 - 甲基苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
50		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 氟苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
51		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 甲基苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
52		2 - {[(2,6 - 二氯苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
53		2 - {[(环己基氨基甲酰基)氨基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
54		2 - {[(环戊基氨基甲酰基)氨基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
55		3 - (4 - 氨基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯
56		2 - {[(环庚基氨基甲酰基)氨基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
57		2 - {[(2 - 氯基 - 6 - 甲基苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
58		2 - {[(2 - 氯基 - 6 - 乙基苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
59		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 氟基苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
60		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸乙酯
61		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸
62		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (哒嗪 - 3 - 基)丙酸乙酯
63		3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(2,3,6 - 三氟苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } 丙酸乙酯
64		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸苄酯
65		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
66		2 - {[(2 - 乙基 - 6 - 氟苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯

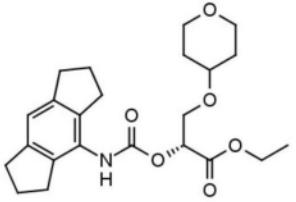
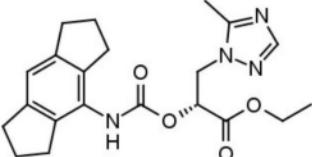
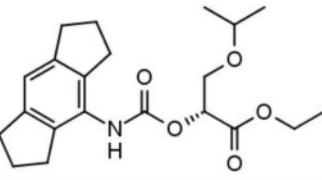
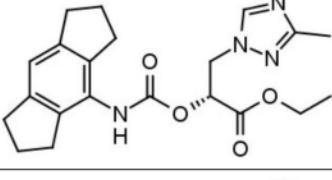
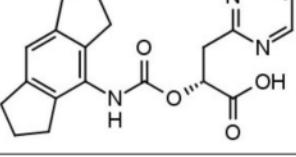
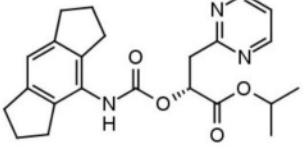
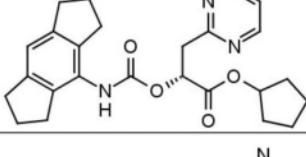
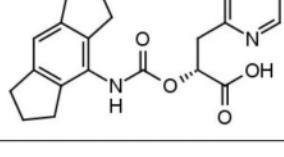
化合物编号	结构	名称
67		(2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯
68		(2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-甲氧基丙酸乙酯
69		(2R)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-甲氧基丙酸
70		2-{{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
71		2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯
72		2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
73		3-(1H-吡唑-1-基)-2-{{[(2,4,6-三氟苯基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
74		2-{{[2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}氨基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
75		2 - {[(3 - 氯 - 2,6 - 二氟苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
76		(2R) - 3 - (4 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯
77		(2R) - 3 - (4 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸苄酯
78		2 - {[(2,6 - 二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸乙酯
79		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 咪唑 - 1 - 基)丙酸
80		3 - (4 - 氟 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯
81		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (5 - 甲基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
82		(2R)-3-(4-(氨基-1H-吡唑-1-基)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基丙酸
83		(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯
84		2-[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯
85		2-[(2-氯-6-乙基苯基)氨基甲酰基]氨基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
86		2-[(2-甲基萘-1-基)氨基甲酰基]氨基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
87		2-[(2-甲基环己基)氨基甲酰基]氨基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
88		(2R)-3-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
89		(2R) - 3 - (4 - 氨基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } 丙酸乙酯
90		(2R) - 3 - (5 - 氨基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } 丙酸乙酯
91		2 - ({ [(2,6 - 二甲基 - 4 - (三氟甲基) 苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基) 丙酸乙酯
92		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (4 - 甲氧基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) 丙酸乙酯
93		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (嘧啶 - 2 - 基) 丙酸乙酯
94		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (吡嗪 - 2 - 基) 丙酸乙酯
95		(2R) - 3 - 乙氧基 - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } 丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
96		(2R)-3-[3-(3-(氨基-1H-吡唑-1-基)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基]丙酸乙酯
97		(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]丙酸乙酯
98		(2R)-3-[4-[(二甲基氨基)甲基]-1H-吡唑-1-基]-2-[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基]丙酸盐酸盐
99		2-[(2,4-二甲基噻吩-3-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
100		2-[(4,10-二氧杂三环[7.3.0.0^3,7]十二烷-1,3(7),8-三烯-2-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
101		(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(2-甲氧基乙氧基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
102		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(氧杂环己烷-4-基氧基)丙酸乙酯
103		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯
104		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(丙-2-基氧基)丙酸乙酯
105		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯
106		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸
107		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯
108		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸环戊酯
109		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸

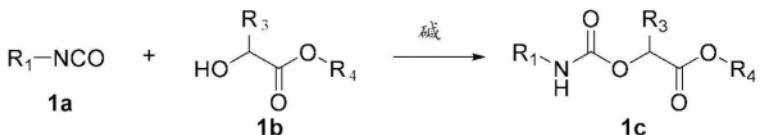
化合物编号	结构	名称
110		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
111		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸环戊酯
112		(2R) - 3 - (4 - 氨基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基}丙酸丙 - 2 - 基酯
113		(2R) - 3 - (4 - 氨基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基}丙酸环戊酯
114		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸
115		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
116		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸环戊酯
117		2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (6 - 甲基吡嗪 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯

化合物编号	结构	名称
118		2 - {[(3 - 甲基环己基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
119		3 - (5 - 氨基吡嗪 - 2 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸丙 - 2 - 基酯
120		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (2 - 甲基嘧啶 - 4 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
121		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (5 - 甲基吡嗪 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
122		2 - {[(1 - 甲基环己基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
123		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 氟苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
124		2 - {[(2,6 - 二氟苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
125		2 - {[(2,6 - 二氯苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯

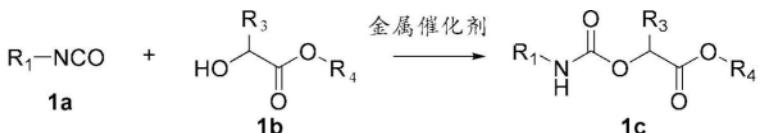
化合物编号	结构	名称
126		(2R)-3-(3-(氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基]丙酸丙-2-基酯
127		2-[(双环[2.2.2]辛-1-基氨基甲酰基]氨基)-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯
128		2-[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基氨基]-3-(哒嗪-4-基)丙酸丙-2-基酯
129		2-[(反式-2-甲基环己基氨基甲酰基]氨基)-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯
130		3-(5-氨基嘧啶-2-基)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基]丙酸丙-2-基酯

57. 用于制备权利要求1的化合物的方法,该方法包括方案1-2和4中描述的一个或多个步骤:

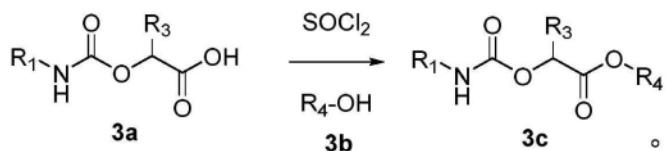
方案1



方案2



方案4



58. 药物组合物, 其包含权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的稀释剂或载体。

59. 药物组合物, 其包含化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的稀释剂或载体, 其中所述化合物选自化合物编号1-36和38-130:

化合物编号	结构	名称
1		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
2		2-{[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
3		2-{[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
4		2-{[(萘-1-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
5		2-{[(2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-7-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯

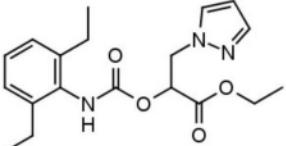
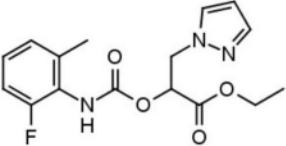
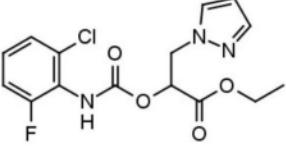
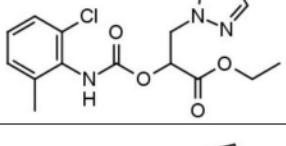
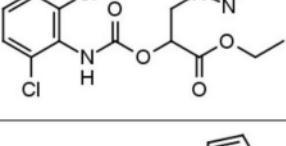
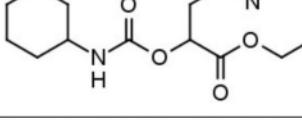
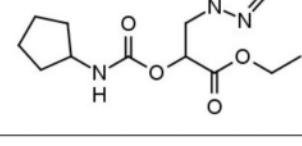
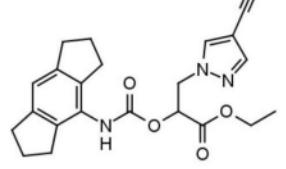
化合物编号	结构	名称
6		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸乙酯
7		2-({[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氧基)乙酸乙酯
8		2-{[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
9		2-{[(2,6-二乙基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
10		2-({[2-(氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
11		2-{[(2-氟基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
12		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (吡啶 - 3 - 基)丙酸乙酯
13		2 - {[(2 - 叔丁基苯基)氨基甲酰基] 氧基 } - 乙酸乙酯
14		2 - ((2,4,6 - 三甲苯基氨基甲酰基) 氧基) - 乙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
15		2-(((2-异丙基苯基)氨基甲酰基)氧基)乙酸乙酯
16		2-(((2-乙基-6-甲基苯基)氨基甲酰基)氧基)乙酸乙酯
17		2-(((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氧基)-3-苯基丙酸乙酯
18		2-(((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氧基)-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯
19		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯
20		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸丙-2-基酯
21		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸酯
22		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环丙基甲酯

化合物编号	结构	名称
23		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环丁酯
24		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸 2-甲基丙酯
25		3-(4-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯
26		2-{[(2 - 甲基 - 6 - (丙 - 2 - 基)苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
27		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸
28		2-{[(2,6 - 二乙基 - 4 - 甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯
29		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸甲酯
30		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-4-苯基丁酸乙酯

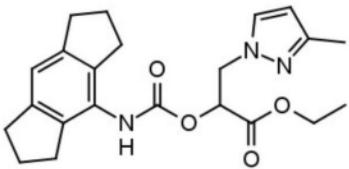
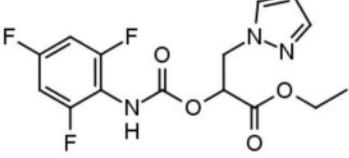
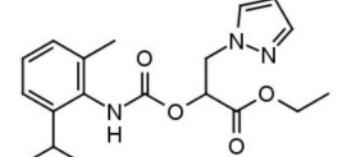
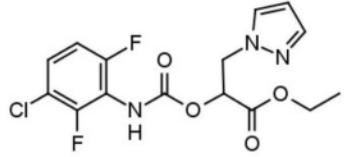
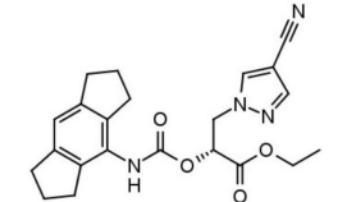
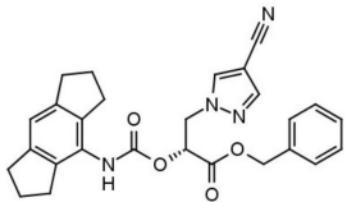
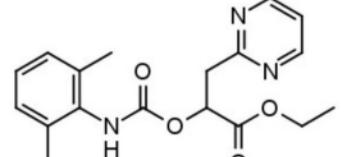
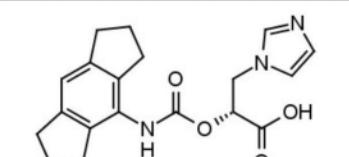
化合物编号	结构	名称
31		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
32		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环戊酯
33		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯
34		2-({[2,6-双(丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}氧基)乙酸乙酯
35		2-({[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氧基)乙酸乙酯
36		2-{[(2-叔丁基-6-甲基苯基)氨基甲酰基}氧基)乙酸乙酯
38		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸
39		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环丙酯

化合物编号	结构	名称
40		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸
41		(2R) - 3 - (3 - 氟基苯基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯
42		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - [3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)苯基]丙酸乙酯
43		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - [3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)苯基]丙酸乙酯
44		2 - {[(2,6 - 二氟苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
45		2 - {[(苯基氨基甲酰基)氨基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
46		2 - {[(2 - 乙基 - 6 - 甲基苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
47		2 - {[(2,6 - 二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
48		2 - {[(2,6 - 二乙基苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
49		2 - {[(2 - 氟 - 6 - 甲基苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
50		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 氟苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
51		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 甲基苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
52		2 - {[(2,6 - 二氯苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
53		2 - [(环己基氨基甲酰基]氨基] - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
54		2 - [(环戊基氨基甲酰基]氨基] - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
55		3 - (4 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯

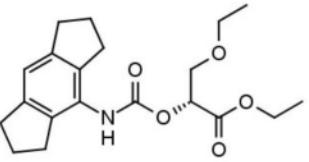
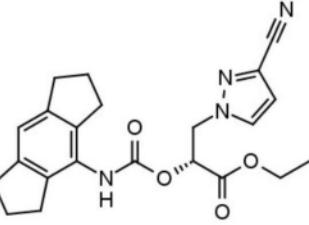
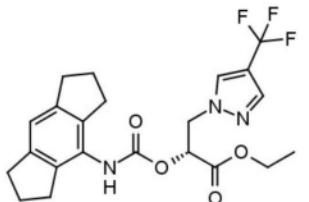
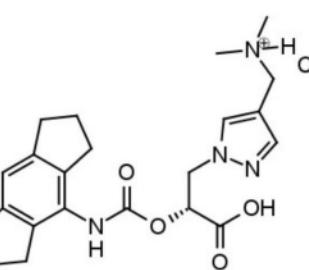
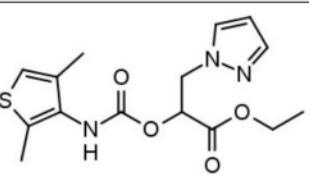
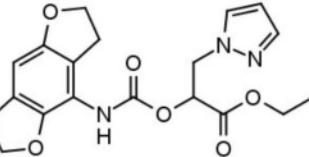
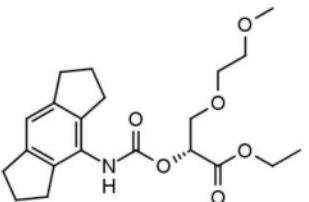
化合物编号	结构	名称
56		2 - [(环庚基氨基甲酰基)氨基] - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
57		2 - {[(2 - 氯基 - 6 - 甲基苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
58		2 - {[(2 - 氯基 - 6 - 乙基苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
59		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 氯基苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
60		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸乙酯
61		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
62		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (哒嗪 - 3 - 基)丙酸乙酯
63		3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(2,3,6 - 三氟苯基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
64		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸苄酯
65		(2S)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
66		2-{[(2-乙基-6-氟苯基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
67		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯
68		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-甲氧基丙酸乙酯
69		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-甲氧基丙酸
70		2-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
71		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
72		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (3 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
73		3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(2,4,6 - 三氟苯基)氨基甲酰基] 氧基}丙酸乙酯
74		2 - {[(2 - 甲基 - 6 - (丙 - 2 - 基)苯基)氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
75		2 - {[(3 - 氯 - 2,6 - 二氟苯基)氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
76		(2R) - 3 - (4 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基] 氧基}丙酸乙酯
77		(2R) - 3 - (4 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基] 氧基}丙酸苄酯
78		2 - {[(2,6 - 二甲基苯基)氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸乙酯
79		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基] 氧基} - 3 - (1H - 咪唑 - 1 - 基)丙酸

化合物编号	结构	名称
80		3 - (4 - 氟 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } 丙酸乙酯
81		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (5 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) 丙酸乙酯
82		(2R) - 3 - (4 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } 丙酸
83		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基) 丙酸乙酯
84		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (2 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) 丙酸乙酯
85		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 乙基苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基) 丙酸乙酯
86		2 - {[(2 - 甲基萘 - 1 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基) 丙酸乙酯
87		2 - {[(2 - 甲基环己基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基) 丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
88		(2R)-3-[{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯]-4-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)丙酸乙酯
89		(2R)-3-[{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯]-4-(4-氟-1H-咪唑-1-基)-2-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)丙酸乙酯
90		(2R)-3-[{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯]-4-(5-氟-1H-咪唑-1-基)-2-((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)丙酸乙酯
91		2-({[2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
92		2-[{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
93		(2R)-2-[{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯
94		(2R)-2-[{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
95		(2R) - 3 - 乙氧基 - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯
96		(2R) - 3 - (3 - 氮基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯
97		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - [4 - (三氟甲基) - 1H - 吡唑 - 1 - 基]丙酸乙酯
98		(2R) - 3 - {4 - [(二甲基氨基)甲基] - 1H - 吡唑 - 1 - 基} - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸盐酸盐
99		2 - {[(2,4 - 二甲基噻吩 - 3 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
100		2 - [{4,10 - 二氧杂三环[7.3.0.0 ^{3,7}]十二烷 - 1,3(7),8 - 三烯 - 2 - 基}氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
101		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (2 - 甲氧基乙氧基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
102		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (氧杂环己烷 - 4 - 基氧基)丙酸乙酯
103		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (5 - 甲基 - 1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
104		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (丙 - 2 - 基氧基)丙酸乙酯
105		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (3 - 甲基 - 1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
106		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸
107		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
108		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸环戊酯
109		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸

化合物编号	结构	名称
110		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
111		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸环戊酯
112		(2R) - 3 - (4 - 氨基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基}丙酸丙 - 2 - 基酯
113		(2R) - 3 - (4 - 氨基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基}丙酸环戊酯
114		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸
115		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
116		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸环戊酯
117		2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (6 - 甲基吡嗪 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯

化合物编号	结构	名称
118		2 - {[(3 - 甲基环己基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (噻啶 - 2 - 基) 丙酸丙 - 2 - 基酯
119		3 - (5 - 氨基吡嗪 - 2 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } 丙酸丙 - 2 - 基酯
120		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (2 - 甲基噻啶 - 4 - 基) 丙酸丙 - 2 - 基酯
121		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (5 - 甲基吡嗪 - 2 - 基) 丙酸丙 - 2 - 基酯
122		2 - {[(1 - 甲基环己基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (噻啶 - 2 - 基) 丙酸丙 - 2 - 基酯
123		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 氟苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (噻啶 - 2 - 基) 丙酸丙 - 2 - 基酯
124		2 - {[(2,6 - 二氟苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (噻啶 - 2 - 基) 丙酸丙 - 2 - 基酯
125		2 - {[(2,6 - 二氯苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (噻啶 - 2 - 基) 丙酸丙 - 2 - 基酯

化合物编号	结构	名称
126		(2R) - 3 - (3 - 氨基 - 1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基]丙酸丙 - 2 - 基酯}
127		2 - [{(双环[2.2.2]辛 - 1 - 基}氨基甲酰基]氨基] - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
128		2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (哒嗪 - 4 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯}
129		2 - {[[(反式-2 - 甲基环己基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯}
130		3 - (5 - 氨基嘧啶 - 2 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基]丙酸丙 - 2 - 基酯}

60. 权利要求1-56中任一项的化合物或其药用盐在制备用于抑制炎性体活性的药物中的用途,其中所述炎性体是NLRP3炎性体。

61. 权利要求60的用途,其中所述活性是体外或体内的。

62. 权利要求1-56中任一项的化合物或其药用盐在制备用于治疗或预防疾病或病症的药物中的用途,其中所述疾病或病症与涉及的炎性体活性有关,并且其中所述炎性体是NLRP3炎性体。

63. 权利要求62的用途,其中该疾病或病症是其中涉及炎性体活性的疾病或病症。

64. 权利要求62或63的用途,其中所述疾病或病症是自身炎性病症、自身免疫病症、神经退行性疾病或癌症。

65. 权利要求64的用途,其中该疾病或病症是自身炎性病症或自身免疫病症。

66. 权利要求62或63的用途,其中所述疾病或病症是:冷吡啉相关自身炎性综合征、Muckle-Wells综合征、慢性婴儿神经皮肤和关节综合征/新生儿发作的多系统炎性疾病、家族性地中海热、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾脏疾病、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化或发生在蛋白错误折叠疾病中的神经炎症。

67. 权利要求66的用途,其中冷吡啉相关自身炎性综合征是家族性冷性自身炎性综合征。

68. 权利要求66的用途,其中蛋白错误折叠疾病是朊病毒疾病。

69. 权利要求62或63的用途,其中所述疾病或病症是非酒精性脂肪肝疾病。

70. 权利要求69的用途,其中非酒精性脂肪肝疾病是非酒精性脂肪性肝炎。

71. 权利要求64的用途,其中疾病或病症是神经退行性疾病。

72. 权利要求71的用途,其中该神经退行性疾病是帕金森氏病或阿尔茨海默氏病。

73. 权利要求64的用途,其中该疾病或病症是癌症。

74. 权利要求73的用途,其中癌症是转移性癌。

75. 权利要求73的用途,其中癌症是胃肠道癌、皮肤癌或非小细胞肺癌。

76. 权利要求75的用途,其中癌症是结直肠腺癌。

NLRP3炎性体的选择性抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2017年7月31日提交的英国专利申请号1712282.1的优先权，其全部内容通过引用合并于此。

[0003] 公开领域

[0004] 本公开涉及特定的新颖化合物及其直接相关的前药或药学上可接受的盐，其具有炎性体抑制活性，因此可用于治疗人或动物体的方法。本公开还涉及制备这些化合物的方法，涉及包含它们的药物组合物，以及它们在治疗其中涉及炎性体活性的病症例如自身炎性疾病和自身免疫疾病和肿瘤疾病中的用途。

[0005] 背景

[0006] 自身免疫疾病与促炎因子的过度产生有关。其中之一是白细胞介素-1 (IL-1)，由激活的巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞和先天免疫系统的其他组分(如树突状细胞)产生，它参与多种细胞活动，包括细胞增殖、分化和凋亡(Seth L.al.Rev. Immunol. 2009. 27:621-68)。

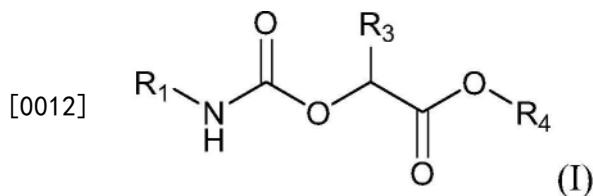
[0007] 在人类中，将22种NLR蛋白根据其N末端结构域分为四个NLR亚家族。NLRA包含CARD-AT结构域，NLRB (NAIP) 包含BIR结构域，NLRC (包括NOD1和NOD2) 包含CARD结构域，NLRP 包含热蛋白 (pyrin) 结构域。多个NLR家族成员与炎性体形成有关，包括NLRP1、NLRP3、NLRP6、NLRP7、NLRP12和NLRC4 (IPAF)。

[0008] 尽管炎性体激活似乎已进化为宿主对病原体免疫的重要组成部分，但NLRP3炎性体在其响应内源性或外源性无菌危险信号时激活的能力方面是独特的。已经阐明了许多这样的无菌信号，并且它们的形成与特定的疾病状态有关。例如，在痛风患者中发现的尿酸晶体是NLRP3激活的有效触发物。类似地，在动脉粥样硬化患者中发现的胆固醇晶体也可以促进NLRP3激活。认识到无菌危险信号作为NLRP3激活剂的作用导致IL-1和IL-18涉及多种病理生理指征，包括代谢、生理学、炎性、血液学和免疫学病症。

[0009] 本公开源自需要提供用于特异性调节NLRP3依赖性细胞过程的新颖化合物。特别地，期望相对于现有化合物具有改善的物理化学、药理学和药学性质的化合物。

[0010] 概述

[0011] 在一些方面，本公开尤其提供式(I)的化合物：



[0013] 或其前药、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中：

[0014] R₁是C₃-C₇单环环烷基、多环环烷基、C₅-C₁₀芳基、8至12元杂环烷基或5至6元杂芳基，其中C₃-C₇单环环烷基、多环环烷基、C₅-C₆芳基、8至12元杂环烷基或5至6元杂芳基任选地被一个或多个R₆取代；

[0015] R₃是H或任选被一个或多个R₇取代的C₁-C₄烷基；

- [0016] R_4 是H、 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_{0-3}-C_3-C_6$ 环烷基或 $-(CH_2)_{0-3}-C_5-C_6$ 芳基；
- [0017] R_6 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_8 环烷基、卤素、氧化、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C_1-C_6 烷基)、-N(C_1-C_6 烷基)₂、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃；
- [0018] R_7 为-OR₈、 C_5-C_{10} 芳基或5至10元杂芳基，其中 C_5-C_{10} 芳基或5至10元杂芳基任选地被一个或多个R_{7S}取代，其中每个R_{7S}独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、5至10元杂芳基、卤素、-OH、-CN、 $-(CH_2)_{0-3}-NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-3}-NH(C_1-C_6$ 烷基)、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6$ 烷基)₂、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃；和
- [0019] R₈是 C_1-C_6 烷基或5至7元杂环烷基，其中 C_1-C_6 烷基或5至7元杂环烷基任选地被一个或多个R_{7S}取代。
- [0020] 在一些方面，本公开提供了化合物，该化合物通过本文所述的制备化合物的方法(例如，包含方案1-5中所述的一个或多个步骤的方法)可获得或获得。
- [0021] 在一些方面，本公开提供了药物组合物，其包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的稀释剂或载体。
- [0022] 在一些方面，本公开提供了本文所述的中间体，其适合用于制备本文所述的化合物的方法中(例如，所述中间体选自实施例1-126中所述的中间体)。
- [0023] 在一些方面，本公开提供了抑制炎性体(例如NLRP3炎性体)活性(例如体外或体内)的方法，其包括使细胞与有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐接触。
- [0024] 在一些方面，本公开提供了在有需要的受试者中治疗或预防本文公开的疾病或病症的方法，其包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐，或本公开的药物组合物。
- [0025] 在一些方面，本公开提供了用于抑制炎性体(例如NLRP3炎性体)活性(例如体外或体内)的本公开的化合物或其药用盐。
- [0026] 在一些方面，本公开提供了用于治疗或预防本文公开的疾病或病症的本公开的化合物或其药用盐。
- [0027] 在一些方面，本公开提供了本公开的化合物或其药用盐在制备用于抑制炎性体(例如，NLRP3炎性体)活性(例如，体外或体内)的药物中的用途。
- [0028] 在一些方面，本公开提供了本公开的化合物或其药用盐在制备用于治疗或预防本文公开的疾病或病症的药物中的用途。
- [0029] 在一些方面，本公开提供了制备本公开的化合物的方法。
- [0030] 在一些方面，本公开提供了化合物的方法，其包括本文所述的一个或多个步骤。
- [0031] 除非另有定义，否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。在说明书中，单数形式也包括复数，除非上下文另外明确指出。尽管与本文描述的那些类似或等同的方法和材料可以用于本公开的实践或测试中，下面描述了合适的方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用并入。本文引用的参考文献不被承认为所要求的发明的现有技术。在发生冲突的情况下，以本说明书(包括定义)为准。另外，材料、方法和实施例仅是说明性的，并不意图是限制性的。在化学结构和本文公开的化合物的名称之间发生冲突的情况下，以化学结构为准。
- [0032] 通过下面的详细描述和权利要求，本公开的其他特征和优点将显而易见。

[0033] 详细说明

[0034] 自身免疫疾病与促炎因子的过度产生有关。其中之一是白细胞介素-1(IL-1)，由激活的巨噬细胞、单核细胞、成纤维细胞和先天免疫系统的其他组分(如树突状细胞)产生，它参与多种细胞活动，包括细胞增殖、分化和凋亡(Seth L.al.Rev.Immunol.2009.27:621-68)。

[0035] IL-1家族的细胞因子是高度活跃的，并且作为炎症的重要介质，主要与急性和慢性炎症相关(Sims J.等人Nature Reviews Immunology 10,89-102(2010年2月))。IL-1的过度产生被认为是某些自身免疫和自身炎性疾病的介质。自身炎性疾病的特征是在没有自身抗体、感染或抗原特异性T淋巴细胞的情况下反复发作和无缘无故的炎症。

[0036] IL-1超家族的促炎细胞因子包括IL-1 α 、IL-1 β 、IL-18和IL-36 α 、 β 、 γ ，并且作为宿主先天免疫应答的一部分响应病原体和其他细胞应激物而产生。与通过由内质网和高尔基体组成的标准细胞分泌器加工和释放的许多其他分泌的细胞因子不同，IL-1家族成员缺乏内质网进入所需的前导序列，因此在翻译后保留在细胞内。此外，IL-1 β 、IL-18和IL-36 α 、 β 、 γ 合成为前细胞因子，该前细胞因子需要蛋白水解激活以成为最佳配体用于与靶细胞上的其同源受体结合。

[0037] 在IL-1 α 、IL-1 β 和IL-18的情况下，现在认识到，称为炎性体的多聚体蛋白复合物负责激活IL-1 β 和IL-18的前体形式(proform)并负责这些细胞因子的细胞外释放。炎性体复合物通常由以下组成：传感器分子，例如NLR(核苷酸-寡聚化结构域(NOD)样受体)，衔接分子ASC(与凋亡相关的斑点样蛋白，含有CARD(胱天蛋白酶募集结构域))和胱天蛋白酶前体-1。响应多种“危险信号”，包括病原体相关分子模式(PAMP)和危险相关分子模式(DAMP)，炎性体的亚基在细胞内寡聚形成超分子结构。PAMP包括诸如肽聚糖、病毒DNA或RNA和细菌DNA或RNA的分子。另一方面，DAMP由多种内源性或外源性无菌触发物组成，所述触发物包括尿酸单钠晶体、二氧化硅、明矾、石棉、脂肪酸、神经酰胺、胆固醇晶体和 β -淀粉样蛋白肽的聚集体。炎性体平台的组装促进胱天蛋白酶前体-1的自催化，产生负责激活和释放前IL-1 β 和前IL-18的高活性半胱氨酸蛋白酶。因此，仅在响应检测到并响应特定分子危险信号的炎性体传感器时实现这些高度炎性细胞因子的释放。

[0038] 在人类中，将22种NLR蛋白根据其N末端结构域分为四个NLR亚家族。NLRA包含CARD-AT结构域，NLRB(NAIP)包含BIR结构域，NLRC(包括NOD1和NOD2)包含CARD结构域，NLRP包含热蛋白结构域。多个NLR家族成员与炎性体形成有关，包括NLRP1、NLRP3、NLRP6、NLRP7、NLRP12和NLRC4(IPAF)。

[0039] 包含PYHIN结构域的其他两种结构上不同的炎性体结构(含有热蛋白和HIN结构域的蛋白)(即缺失黑色素瘤2(AIM2)和IFN λ -诱导蛋白16(IFI16))(Latz等人，Nat Rev Immunol 2013;13(6):397-311)用作细胞内DNA传感器。热蛋白(由MEFV基因编码)代表与前IL-1 β 激活相关的另一种炎性体平台(Chae等人，Immunity 34,755-768,2011)。

[0040] 要求炎性体平台组装以实现来自单核细胞和巨噬细胞的IL-1和IL-1 β 的激活和释放，确保了它们的产生是通过两步过程仔细配合的。首先，细胞必须遇到引起NLRP3、前IL-1 β 和前IL-18的NFkB依赖性转录的引发配体(例如TLR4受体配体LPS或炎性细胞因子例如TNF α)。新翻译的前细胞因子仍保持在细胞内且无活性，除非产生细胞遇到导致炎性体支架激活和胱天蛋白酶前体-1成熟的第二信号。

[0041] 除了前IL-1 β 和前IL-18的蛋白水解激活之外,活性胱天蛋白酶-1还通过裂解消皮素(gasdermin)-D触发称为细胞焦亡的炎性细胞死亡形式。细胞焦亡使成熟形式的IL-1 β 和IL-18外在化,同时释放出警报素分子(促进炎症并激活先天和适应性免疫的化合物),例如高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、IL-33和IL-1 α 。

[0042] 尽管炎性体激活似乎已进化为宿主对病原体免疫的重要组成部分,但NLRP3炎性体在其响应内源性和外源性无菌危险信号时激活的能力方面是独特的。已经阐明了许多这样的无菌信号,并且它们的形成与特定的疾病状态有关。例如,在痛风患者中发现的尿酸晶体是NLRP3激活的有效触发物。类似地,在动脉粥样硬化患者中发现的胆固醇晶体也可以促进NLRP3激活。认识到无菌危险信号作为NLRP3激活剂的作用导致IL-1 β 和IL-18涉及多种病理生理指征,包括代谢、生理学、炎性、血液学和免疫学病症。

[0043] 与人类疾病的联系通过以下发现得到最好的例证:导致功能获得的NLRP3基因的突变导致一系列自身炎性病况,统称为冷吡啉相关周期性综合征(CAPS),包括家族性冷性自身炎性综合征(FCAS)、Muckle-Wells综合征(MWS)和新生儿发作的多系统炎性疾病(NOMID)(Hoffman等人,Nat Genet.29(3)(2001)301-305)。同样,无菌介体诱导的NLRP3激活也涉及多种病症,包括关节变性(痛风、类风湿关节炎、骨关节炎)、心脏代谢(2型糖尿病、动脉粥样硬化、高血压)、中枢神经系统(阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、多发性硬化)、胃肠道(克罗恩病、溃疡性结肠炎)、肺部(慢性阻塞性肺疾病、哮喘)和纤维化(非酒精性脂肪肝病、非酒精性肝脂肪变性、特发性肺纤维化)。进一步认为,NLRP3激活促进肾脏炎症,因此导致慢性肾脏疾病(CKD)。

[0044] 涉及IL-1作为致病因素的疾病的当前治疗选择包括IL-1受体拮抗剂阿那白滞素,IL-1受体的细胞外结构域和IL-1受体辅助蛋白的含Fc融合构建体(利纳西普)和抗IL-1 β 单克隆抗体康纳单抗。例如,康纳单抗被许可用于CAPS、肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征(TRAPS)、高免疫球蛋白D综合征(HIDS)/甲羟戊酸激酶缺乏症(MKD)、家族性地中海热(FMF)和痛风。

[0045] 据报道一些小分子抑制NLRP3炎性体的功能。例如,格列本脲是NLRP3激活的特异性抑制剂,尽管是在体内不可能达到的微摩尔浓度下。非特异性药物如小白菊内酯、Bay 11-7082和3,4-亚甲二氧基- β -硝基苯乙烯据报道会减少NLRP3激活,但预期具有有限的治疗用途,这是由于它们共享由吸电子基团取代激活的烯烃组成的共同结构特征;这会导致不希望地形成与带有巯基的蛋白质的共价加合物。还报道了许多天然产物,例如 β -羟基丁酸酯、萝卜硫素、槲皮苷和丹酚酸抑制NLRP3激活。同样,其他分子靶标的许多效应子/调节剂据报道减少NLRP3的激活,包括G蛋白偶联受体TGR5的激动剂、钠-葡萄糖共转运抑制剂epigliflozin、多巴胺受体拮抗剂A-68930、5-羟色胺再摄取抑制剂氟西汀、芬那酸酯非甾体类抗炎药和 β -肾上腺素受体阻滞剂奈比洛尔。这些分子作为长期治疗NLRP3依赖性炎性病症的治疗剂的用途仍有待确立。先前已将一系列含磺酰脲的分子鉴定为前IL-1 β 的翻译后加工的有效和选择性抑制剂(Perregaux等人,J Pharmacol Exp Ther.299,187-197,2001)。来自这项工作的示例分子CP-456,773最近被表征为NLRP3激活的特异性抑制剂(Coll等人,Nat Med 21.3(2015):248-255.)。

[0046] 本公开涉及可用于特异性调节NLRP3依赖性的细胞过程的化合物。特别地,期望相对于现有的NLRP3调节化合物具有改善的物理化学、药理学和药学性质的化合物。

[0047] 定义

[0048] 除非另有说明,否则说明书和权利要求书中使用的下列术语具有以下含义,如以下所述。

[0049] 应当理解,对“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”的提及包括减轻病况的已确定的症状。因此,对状态、病症或病况的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括:(1)预防或延迟可能患有或易于患有所述状态、病症或病况但尚未经历或表现出所述状态、病症或病况的临床或亚临床症状的人中出现的所述状态、病症或病况的临床症状的出现,(2)抑制该状态、病症或病况,即阻止、减少或延迟该疾病或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状的形成,或(3)缓解或减轻疾病,即引起该状态、病症或病况或其至少一种临床或亚临床症状的消退。

[0050] “治疗有效量”是指当施用于哺乳动物以治疗疾病时足以对疾病实现这种治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物,疾病及其严重程度,以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0051] 如本文所用,“烷基”、“C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基”或“C₁-C₆烷基”旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆直链(线性)饱和的脂族烃基和C₃、C₄、C₅或C₆支链饱和脂族烃基。例如,C₁-C₆烷基旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烷基。烷基的实例包括具有1-6个碳原子的部分,例如但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基或正己基。在一些实施方案中,直链或支链烷基具有六个或更少的碳原子(例如,对于直链为C₁-C₆,对于支链为C₃-C₆),并且在另一个实施方案中,直链或支链烷基具有四个或更少的碳原子。

[0052] 如本文所用,术语“环烷基”是指具有3至30个碳原子(例如,C₃-C₁₂、C₃-C₁₀或C₃-C₈)的饱和或部分不饱和的烃单环或多环(例如稠合、桥连或螺环)系统。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,2,3,4-四氢萘基和金刚烷基。在一些实施方案中,环烷基是六氢引达省基。

[0053] 本文所用的术语“杂环烷基”是指饱和或部分不饱和3-8元单环、7-12元双环(稠合,桥接或螺环)或11-14元三环系统(稠合、桥接或螺环),其具有一个或多个杂原子(例如O、N、S、P或Se),例如1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子,或例如1、2、3、4、5或6个杂原子,该杂原子独立地选自氮、氧和硫,除非另有说明。杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、四氢呋喃基、异吲哚啉基、吲哚啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、氧杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡喃基、吗啉基、四氢噻喃基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、1-氧杂螺[4.5]癸基、1-氮杂螺[4.5]癸基、3'H-螺[环己烷-1,1'-异苯并呋喃]-基、7'H-螺[环己烷-1,5'-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3'H-螺[环己烷-1,1'-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮杂螺[3.3]庚基、2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚基、2-氮杂螺[3.5]壬基、2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬基、2-氮杂螺[4.5]癸基、2-甲基-2-氮杂螺[4.5]癸基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛基、2-氧杂-氮杂螺

[3.4] 辛-6-基等。在多环非芳族环的情况下,仅一个环需要是非芳族的(例如,1,2,3,4-四氢萘基或2,3-二氢吲哚)。

[0054] 本文所用的术语“任选取代的烷基”是指未取代的烷基或具有指定取代基的烷基,该取代基置换烃主链的一个或多个碳上的一个或多个氢原子。这些取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸根基、亚膦酸根基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。

[0055] 本文所用的术语“烯基”包括长度和可能的取代类似于上述烷基,但含有至少一个双键的不饱和脂族基团。例如,术语“烯基”包括直链烯基(例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)和支链烯基。在某些实施方案中,直链或支链烯基在其主链中具有6个或更少的碳原子(例如,对于直链为C₂-C₆,对于支链为C₃-C₆)。术语“C₂-C₆”包括含有2-6个碳原子的烯基。术语“C₃-C₆”包括含有3-6个碳原子的烯基。

[0056] 本文所用的术语“任选取代的烯基”是指未取代的烯基或具有指定的取代基的烯基,该取代基置换一个或多个烃主链碳原子上的一个或多个氢原子。这些取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸根基、亚膦酸根基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。

[0057] 本文所用的术语“炔基”包括长度和可能的取代类似于上述烷基,但含有至少一个三键的不饱和脂族基团。例如,“炔基”包括直链炔基(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)和支链炔基。在某些实施方案中,直链或支链炔基在其主链中具有6个或更少的碳原子(例如,对于直链为C₂-C₆,对于支链为C₃-C₆)。术语“C₂-C₆”包括含有2-6个碳原子的炔基。术语“C₃-C₆”包括含有3-6个碳原子的炔基。如本文所用,“C₂-C₆亚烯基连接基”或“C₂-C₆亚炔基连接基”旨在包括C₂、C₃、C₄、C₅或C₆链(直链或支链)二价不饱和脂族烃基。例如,C₂-C₆亚烯基连接基旨在包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆亚烯基连接基。

[0058] 本文所用的术语“任选取代的炔基”是指未取代的炔基或具有指定取代基的炔基,该取代基置换一个或多个烃主链碳原子上的一个或多个氢原子。这些取代基可包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸根基、亚膦酸根基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。

酸根基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。

[0059] 其它任选取代的部分(例如任选取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)包括未取代的部分和具有一个或多个指定取代基的部分。例如,取代的杂环烷基包括被一个或多个烷基取代的那些,例如2,2,6,6-四甲基-哌啶基和2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基。

[0060] 如本文所用,术语“芳基”包括具有芳香性的基团,包括具有一个或多个芳族环的“共轭”或多环系统,并且在环结构中不包含任何杂原子。术语芳基包括单价物类和二价物类。芳基的实例包括但不限于苯基、联苯基、萘基等。方便地,芳基是苯基。

[0061] 如本文所用,术语“杂芳基”旨在包括稳定的5-、6-或7-元单环或7-、8-、9-、10-、11-或12-元双环芳族杂环,其由碳原子和一个或多个杂原子组成,例如1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子,或例如1、2、3、4、5或6个杂原子,所述杂原子独立地选自氮、氧和硫。氮原子可以是取代的或未取代的(即N或NR,其中R是H或其它取代基,如所定义的)。氮和硫杂原子可任选被氧化(即,N→O和S(O)_p,其中p=1或2)。应注意,芳族杂环中S和O原子的总数不大于1。杂芳基的实例包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、嘧啶等。

[0062] 此外,术语“芳基”和“杂芳基”包括多环芳基和杂芳基,例如三环、双环,例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、萘啶、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脱氮杂嘌呤、吲哚。

[0063] 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环可以在一个或多个环位置(例如,成环碳或杂原子如N)被如上所述的这类取代基取代,例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、羧酸酯基、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、磷酸酯基、膦酸根基、亚膦酸根基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。芳基和杂芳基也可以与脂环或杂环稠合或桥接,所述脂环或杂环不是芳族环以形成多环系统(例如,萘满,亚甲二氧基苯基如苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)。

[0064] 如本文所用,术语“取代的”是指指定原子上的任何一个或多个氢原子被来自指定基团的选择置换,条件是不超过指定原子的正常价,并且取代导致稳定化合物。当取代基是氧代或酮基(即=O)时,原子上的2个氢原子被取代。酮取代基不存在于芳族部分上。如本文所用,环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如,C=C、C=N或N=N)。“稳定的化合物”和“稳定的结构”是指化合物足够稳固以经受从反应混合物中分离至有用的纯度,并配制成有效的治疗剂。

[0065] 当显示与取代基的键和连接环中两个原子的键交叉时,则该取代基可键合到环中的任何原子上。当列出取代基而未指出这种取代基借以与给定式的化合物的其余部分键合的原子时,则该取代基可以通过该式中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合是允许的,但仅当这种组合产生稳定的化合物时才是允许的。

[0066] 当任何变量(例如R)在化合物的任何组分或化学式中出现不止一次时,其在每次出现时的定义独立于其在其它每次出现时的定义。因此,例如,如果显示基团被0-2个R部分取代,则该基团可任选地被最多两个R部分取代,并且每次出现时的R独立地选自R的定义。取代基和/或变量的组合也是允许的,但只有当这种组合产生稳定的化合物时才是允许的。

[0067] 如本文所用,术语“羟基”或“羟基基团”包括具有-OH或-O⁻的基团。

[0068] 如本文所用,术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0069] 如本文所用,术语“烷氧基”或“烷氧基团”包括与氧原子共价连接的取代和未取代的烷基、烯基和炔基。烷氧基或烷氧基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。取代的烷氧基的实例包括卤代烷氧基。烷氧基可以被以下基团取代,所述基团例如烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷氧基羰基氧基、芳氧基羰基氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸根基、亚膦酸根基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸根基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或芳族或杂芳族部分。卤素取代的烷氧基的实例包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基和三氯甲氧基。

[0070] 如本文所用,表述“A、B或C中的一个或多个”、“一个或多个A、B或C”、“A、B和C中的一个或多个”、“一个或多个A、B和C”、“选自由A、B和C组成的组”、“选自A、B和C”等可互换使用,均指从由A、B、和/或C组成的组中选择,即一个或多个A、一个或多个B、一个或多个C或它们的任何组合,除非另外说明。

[0071] 应理解,本公开提供了用于合成本文所述任何式的化合物的方法。本公开还提供了根据以下方案以及实施例中所示的方案合成本公开的各种公开的化合物的详细方法。

[0072] 应理解,在整个说明书中,当组合物被描述为具有、包括或包含特定组分的情况下,预期组合物也基本上由所列举的组分组成或由所列举的组分组成。类似地,当将方法或过程描述为具有、包括或包含特定过程步骤的情况下,这些过程也基本上由所列举的处理步骤组成或由所列举的处理步骤组成。此外,应当理解,只要本发明保持可操作,步骤的顺序或执行某些动作的顺序无关紧要。而且,可以同时进行两个或更多个步骤或动作。

[0073] 应当理解,本公开的合成方法可以耐受多种官能团,因此可以使用各种取代的起始原料。尽管在某些情况下可能需要将化合物进一步转化为其药学上可接受的盐,但是该方法通常在整个过程结束时或接近结束时提供所需的最终化合物。

[0074] 应当理解的是,可以通过使用本领域技术人员已知的或者根据本文的教导对于技术人员而言将是显而易见的标准合成方法和程序,使用市售的起始原料、文献中已知的化合物或从容易制备的中间体以多种方式来制备本公开的化合物。可以从相关的科学文献或本领域的标准教科书中获得用于制备有机分子以及官能团转化和操纵的标准合成方法和程序。尽管不限于任何一种或几种来源,但经典文本,例如Smith, M.B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版, John Wiley&Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley&Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic

Transformations, VCH Publishers (1989) ; L.Fieser 和 M.Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994) ; 和 L.Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) (通过引用并入本文), 是本领域技术人员已知的有用且公认的有机合成参考教科书。

[0075] 本领域普通技术人员将注意到, 在本文所述的反应序列和合成方案期间, 某些步骤的顺序可以改变, 例如引入和除去保护基。本领域普通技术人员将认识到某些基团可能需要通过使用保护基来保护免受反应条件的影响。保护基也可用于区分分子中的相似官能团。保护基团的列表以及如何引入和除去这些基团可以在 Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley&Sons: New York, 1999 中找到。

[0076] 应当理解, 除非另有说明, 否则对治疗方法的任何描述都包括使用所述化合物提供本文所述的这种治疗或预防, 以及使用所述化合物制备用于治疗或预防这种病况的药物。治疗包括对人类或非人类动物的治疗, 所述非人类动物包括啮齿动物和其他疾病模型。

[0077] 如本文所用, 术语“受试者”可与术语“需要其的受试者”互换, 两者均指患有疾病或罹患疾病的风险增加的受试者。“受试者”包括哺乳动物。哺乳动物可以是例如人类或适当的非人类哺乳动物, 例如灵长类、小鼠、大鼠、狗、猫、牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。受试者也可以是鸟或禽。在一个实施方案中, 哺乳动物是人。需要其的受试者可以是先前已被诊断或鉴定为患有印迹病症的受试者。需要其的受试者也可以是具有(例如患有)印迹病症的受试者。可选择地, 需要其的受试者可以是相对于普遍人群具有增加的罹患这种病症的风险的受试者(即, 相对于普遍人群易于罹患这种病症的受试者)。需要其的受试者可能患有难治性或抗性印迹病症(即对治疗不反应或尚未反应的印迹病症)。受试者在治疗开始时可能有抗性, 或者在治疗期间可能变得有抗性。在一些实施方案中, 需要其的受试者接受和放弃了所有已知的针对印记病症的有效疗法。在一些实施方案中, 需要其的受试者接受了至少一种先前的治疗。在优选的实施方案中, 所述受试者患有印迹病症。

[0078] 如本文所用, 术语“治”或“治疗”描述了以对抗疾病、病况或病症为目的的患者管理和护理, 并且包括给予本公开的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂合物以减轻疾病、病况或病症的症状或并发症, 或消除疾病、病况或病症。术语“治疗”还可包括体外细胞或动物模型的治疗。

[0079] 应当理解, 本公开的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂合物也可以或可能用于预防相关的疾病、病况或病症, 或用于识别为此目的合适的候选物。

[0080] 如本文所用, 术语“预防”、“防止”或“避免”描述了减轻或消除这种疾病、病况或病症的症状或并发症的发作。

[0081] 应当理解, 本领域的技术人员可以参考一般参考文本来获得对本文所讨论的已知技术或等效技术的详细描述。这些文本包括 Ausubel 等人, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005) ; Sambrook 等人, Molecular Cloning, A Laboratory Manual (第3版), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000) ; Coligan 等人, Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y. ; Enna 等人, Current Protocols in Pharmacology, John Wiley&Sons, N.Y. ; Fingl 等人, The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975) , Remington's

Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第18版(1990)。当然,这些文本也可在构成或使用本公开的方面时被提及。

[0082] 应当理解,本公开还提供了药物组合物,其包含本文所述的任何化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂或载体的组合。

[0083] 如本文所用,术语“药物组合物”是适于给予受试者的形式的包含本公开的化合物的制剂。在一实施方案中,药物组合物为散装或单位剂量型。单位剂量型是多种形式中的任一种,包括例如胶囊、IV袋、片剂、气雾剂吸入器上的单个泵或小瓶。单位剂量组合物中的活性成分(例如,所公开的化合物或其盐、水合物、溶剂合物或异构体的制剂)的量是有效量,并根据所涉及的特定治疗而变化。本领域技术人员将理解,有时有必要根据患者的年龄和状况对剂量进行常规改变。剂量也将取决于给药途径。考虑多种途径,包括口服、肺、直肠、胃肠外、透皮、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、吸入、口腔、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。用于本公开的化合物的局部或透皮给药的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。在一个实施方案中,将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体以及所需的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0084] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,符合合理利益/风险比的那些化合物、阴离子、阳离子、材料、组合物、载体和/或剂型。

[0085] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”是指可用于制备通常是安全,无毒且生物学上或其他方面均非不期望的药物组合物的赋形剂,并且包括对于兽医用以及人类药物用途可接受的赋形剂。在说明书和权利要求书中使用的“药学上可接受的赋形剂”包括一种和多于一种这样的赋形剂。

[0086] 应当理解,将本公开的药物组合物配制成与其预期的给药途径相容。给药途径的实例包括胃肠外给药,例如静脉内、皮内、皮下、口服(例如吸入)、透皮(局部)和透粘膜给药。用于胃肠外、皮内或皮下应用的溶液或混悬液可包括以下成分:无菌稀释剂,例如注射用水、盐溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂,例如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸;缓冲液,例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,以及用于调节张力的试剂,例如氯化钠或葡萄糖。可用酸或碱,例如盐酸或氢氧化钠调节pH。胃肠外制剂可以装入由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0087] 应当理解,本公开的化合物或药物组合物可以以目前用于化学治疗的许多众所周知的方法施用于受试者。例如,可以将本公开的化合物注射到血流或体腔中,或者口服或用贴剂通过皮肤施用。选择的剂量应足以构成有效的治疗,但又不能高到引起不可接受的副作用。在治疗期间和治疗之后的合理期间,应优选密切监测疾病病况(例如印记病症等)的状态和患者的健康。

[0088] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指用于治疗、改善或预防已确定的疾病或病况或表现出可检测的治疗或抑制作用的药剂的量。可以通过本领域已知的任何测定方法来检测效果。受试者的确切有效量将取决于受试者的体重、大小和健康;病况的性质和程度;以及选择用于给药的治疗剂或治疗剂组合。对于给定情况的治疗有效量可以通过临床医师的技能和判断力范围内的常规实验来确定。在优选的方面,待治疗的疾病或病况是印迹病症。

[0089] 应当理解,对于任何化合物,可以首先在例如肿瘤细胞的细胞培养测定中,或者在动物模型(通常是大鼠、小鼠、兔、狗或猪)中,估计治疗有效量。动物模型还可用于确定合适的浓度范围和给药途径。然后可以将此类信息用于确定在人中给药的有用剂量和途径。治疗/预防功效和毒性可通过细胞培养或实验动物中的标准药学程序确定,例如ED₅₀(对50%的群体治疗有效的剂量)和LD₅₀(对50%的群体致死的剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,可以表示为比率LD₅₀/ED₅₀。具有大治疗指数的药物组合物是优选的。剂量可以在此范围内变化,这取决于所采用的剂型、患者的敏感性和给药途径。

[0090] 调节剂量和给药以提供足够水平的活性剂或维持所需的效果。可以考虑的因素包括疾病状态的严重程度、受试者的总体健康、受试者的年龄、体重和性别、饮食、给药时间和频率、药物组合、反应敏感性和对治疗的耐受性/反应。长效药物组合物可以每3至4天、每周或每两周一次给药,取决于特定制剂的半衰期和清除率。

[0091] 包含本公开的活性化合物的药物组合物可以以通常已知的方式生产,例如,通过常规的混合、溶解、制粒、糖衣制备、研磨、乳化、包囊、包埋或冻干方法。可以使用一种或多种包含赋形剂和/或助剂的药学上可接受的载体以常规方式配制药物组合物,所述赋形剂和/或助剂有助于将活性化合物加工成可药用的制备物。当然,合适的制剂取决于选择的给药途径。

[0092] 适用于注射用途的药物组合物包括无菌水溶液(水溶性时)或分散体,以及用于临时制备无菌注射溶液或分散体的无菌粉剂。对于静脉内给药,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,组合物必须是无菌的,并且应具有一定程度的流动性,以至于存在容易的可注射性。它必须在生产和储存条件下稳定,并且必须保存以防止微生物,例如细菌和真菌的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质,其包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物。可以例如通过使用诸如卵磷脂等包衣,通过在分散体的情况下维持所需的粒径以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可以通过各种抗细菌和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等,来防止微生物的作用。在许多情况下,优选在组合物中包括等渗剂,例如糖、多元醇如甘露醇和山梨糖醇以及氯化钠。通过在组合物中包括延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以实现可注射组合物的延长吸收。

[0093] 可以通过将所需量的活性化合物与所需的以上列举的成分的一种或组合掺入适当的溶剂中,然后过滤灭菌来制备无菌注射溶液。通常,通过将活性化合物掺入无菌媒介物中来制备分散体,所述无菌媒介物包含基本分散介质和来自以上列举的那些的所需的其他成分。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法是真空干燥和冷冻干燥,其从其先前无菌过滤溶液产生活性成分和任何其他所需成分的粉末。

[0094] 口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可以装入明胶胶囊中或压成片剂。为了口服治疗给药的目的,可以将活性化合物与赋形剂结合并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。口服组合物也可以使用流体载体制备以用作漱口水,其中将流体载体中的化合物口服施用,漱口并吐出或吞咽。药学上相容的粘合剂和/或佐剂材料可以作为组合物的一部分包括在内。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可以包含任何以下成分或类似性质的化合物:粘合剂,例如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,例如淀粉或乳糖,崩解剂,

例如藻酸、Primogel或玉米淀粉；润滑剂，例如硬脂酸镁或Sterotes；助流剂，例如胶体二氧化硅；甜味剂，例如蔗糖或糖精；或调味剂，例如薄荷、水杨酸甲酯或橙调味剂。

[0095] 为了通过吸入给药，将化合物以气溶胶喷雾的形式从加压的容器或分配器或喷雾器中递送，所述容器或分配器包含合适的推进剂，例如气体，如二氧化碳。

[0096] 全身给药也可以通过透粘膜或透皮方式进行。对于透粘膜或透皮给药，在制剂中使用适合于要渗透的屏障的渗透剂。这样的渗透剂在本领域中通常是已知的，并且包括例如用于透粘膜给药的清洁剂，胆汁盐和夫西地酸衍生物。透粘膜给药可以通过使用鼻喷雾剂或栓剂实现。对于透皮给药，将活性化合物配制成软膏、油膏、凝胶或乳膏，如本领域通常已知的。

[0097] 活性化合物可以与药学上可接受的载体一起制备，所述载体将保护化合物免于从体内快速消除，例如控释制剂，包括植入物和微囊递送系统。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物，例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。这类制剂的制备方法对本领域技术人员而言是显而易见的。这些材料也可以从Alza Corporation和Nova Pharmaceuticals, Inc商业获得。脂质体悬浮液（包括用抗病毒抗原的单克隆抗体靶向感染细胞的脂质体）也可用作药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法来制备，例如，如美国专利号4,522,811中所述。

[0098] 特别有利的是以剂量单位形式配制口服或胃肠外组合物，以易于给药和使剂量均匀。如本文所用，剂量单位形式是指适合作为待治疗受试者的单位剂量的物理上离散的单位；每个单位包含经计算以产生期望的治疗效果的预定量的活性化合物，以及所需的药物载体。本公开的剂量单位形式的规格由活性化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果决定，并直接取决于活性化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果。

[0099] 在治疗应用中，根据本公开使用的药物组合物的剂量根据药剂，接受患者的年龄、体重和临床状况以及给予治疗的临床医生或从业者的经验和判断，以及其他影响所选剂量的因素而变化。通常，该剂量应足以导致减缓并且优选消退印迹病症的症状，并且还优选引起印迹病症的完全消退。剂量可以在每天约0.01mg/kg至每天约5000mg/kg的范围内。在优选的方面，剂量可以在每天约1mg/kg至每天约1000mg/kg的范围内。在一个方面，该剂量将在约0.1mg/天至约50g/天；约0.1mg/天至约25g/天；约0.1mg/天至约10g/天；约0.1mg至约3g/天；或约0.1mg至约1g/天的范围内，在单次、分次或连续用药中（所述用药可根据患者的体重（以kg计）、体表面积（以m²计）和年龄（以岁计）调整）。药剂的有效量是提供如临床医生或其他合格的观察者注意到的客观可识别的改善的量。生存和生长的改善表明消退。如本文所用，术语“剂量有效方式”是指在受试者或细胞中产生所需生物学效应的活性化合物的量。

[0100] 应该理解，药物组合物可以与给药说明书一起包含在容器、包装或分配器中。

[0101] 应当理解，对于能够进一步形成盐的本公开的化合物，所有这些形式也涵盖在所要求保护的公开的范围内。

[0102] 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指本公开化合物的衍生物，其中母体化合物通过制备其酸式或碱式盐而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基（例如胺）的无机或有机酸盐，酸性残基（例如羧酸）的碱金属或有机盐等。药学上可接受的盐包括例如由无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如，此

类常规的无毒盐包括但不限于衍生自选自以下的无机和有机酸的盐：2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙烷磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、柠檬酸、依他酸、乙烷二磺酸、1,2-乙烷磺酸、富马酸、葡萄糖酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基乙酸、乙醇酰胺苯胂酸、己基间苯二酚酸(hexylresorcinic)、海巴酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、萘磺酸(napsylic)、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、碱式乙酸(subacetic)、琥珀酸、氨基磺酸、氨基苯磺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸和常见的胺酸例如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

[0103] 药学上可接受的盐的其他实例包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘康酸等。本公开还包括当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子例如碱金属离子、碱土离子或铝离子替代时；或与诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、缓血酸胺、N-甲基葡萄糖胺等的有机碱配合时形成的盐。在盐形式中，应理解化合物与盐的阳离子或阴离子的比例可以是1:1，或除1:1以外的任何比例，例如3:1、2:1、1:2或1:3。

[0104] 应当理解，所有提及的药学上可接受的盐均包括同一盐的本文定义的溶剂加成形式(溶剂合物)或晶体形式(多晶型物)。

[0105] 应该理解，本公开的化合物也可以制备成酯，例如药学上可接受的酯。例如，化合物中的羧酸官能团可以转化为其相应的酯，例如，甲基、乙基或其他酯。而且，化合物中的醇基团可以转化为其相应的酯，例如乙酸酯、丙酸酯或其他酯。

[0106] 口服、经鼻、透皮、经肺、吸入、口腔、舌下、腹膜内、皮下、肌内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内和胃肠外给药所述化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中，该化合物口服给药。本领域技术人员将认识到某些给药途径的优点。

[0107] 根据多种因素选择使用化合物的剂量方案，所述因素包括患者的类型、种类、年龄、体重、性别和医疗状况；待治疗病况的严重程度；给药途径；患者的肾和肝功能；以及所使用的特定化合物或其盐。普通技术的医师或兽医可以容易地确定和开出预防，抵抗或阻止病况进展所需的药物有效量。

[0108] 用于配制和施用本公开的公开化合物的技术可以在Remington:the Science and Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1995)中找到。在一个实施方案中，本文所述的化合物及其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体或稀释剂组合用于药物制备物中。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌水溶液或有机溶液。化合物将以足以提供本文所述范围内的所需剂量的量存在于此类药物组合物中。

[0109] 除非另有说明，否则本文中使用的所有百分比和比率均以重量计。根据不同的实施例，本公开的其他特征和优点是显而易见的。提供的实施例示出了可用于实践本公开的不同组分和方法。实施例不限制要求保护的公开。基于本公开，技术人员可以识别和采用可用于实践本公开的其他组分和方法。

[0110] 在本文所述的合成方案中，为了简单起见，可以以一种特定的构型绘制化合物。这样的特定构型不应被解释为将本公开限制于一种或另一种异构体、互变异构体、区域异构

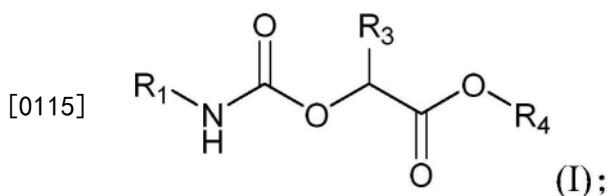
体或立体异构体,也不排除异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体的混合物;然而,应理解,给定的异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体可能具有比另一异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体更高的活性水平。

[0111] 本文引用的所有出版物和专利文件都通过引用并入本文,就好像每个此类出版物或文件均被具体地和单独地指出通过引用并入本文。引用出版物和专利文件无意承认任何为相关的现有技术,也不构成对其内容或日期的任何承认。现在已经通过书面描述的方式描述了本发明,本领域技术人员将认识到,本发明可以在各种实施方案中实践,并且前面的描述和下面的实施例是出于说明的目的,而不是限制接下来的权利要求。

[0112] 如本文所用,短语“本公开的化合物”是指本文一般地和具体地公开的那些化合物。

[0113] 本公开的化合物

[0114] 在一些方面,本公开涉及式(I)的化合物:



[0116] 或其前药、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中:

[0117] R₁是C₃-C₇单环环烷基、多环环烷基、C₅-C₁₀芳基、8至12元杂环烷基或5至6元杂芳基,其中C₃-C₇单环环烷基、多环环烷基、8至12元杂环烷基或5至6元杂芳基任选地被一个或多个R₆取代;

[0118] R₃是H或任选被一个或多个R₇取代的C₁-C₄烷基;

[0119] R₄是H、C₁-C₆烷基、-(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₆环烷基)或-(CH₂)₀₋₃-C₅-C₆芳基;

[0120] R₆是C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₈环烷基、卤素、氧化、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃;

[0121] R₇为-OR₈、C₅-C₁₀芳基或5至10元杂芳基,其中C₅-C₁₀芳基或5至10元杂芳基任选地被一个或多个R_{7S}取代,其中每个R_{7S}独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、5至10元杂芳基、卤素、-OH、-CN、-(CH₂)₀₋₃-NH₂、-(CH₂)₀₋₃-NH(C₁-C₆烷基)、-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃;和

[0122] R₈是C₁-C₆烷基或5至7元杂环烷基,其中C₁-C₆烷基或5至7元杂环烷基任选地被一个或多个R_{7S}取代。

[0123] 应当理解,对于式(I)的化合物,R₁、R₃、R₄、R₆、R₇、R_{7S}和R₈在适用的情况下可各自选自本文所述的基团,且本文对于R₁、R₃、R₄、R₆、R₇、R_{7S}和R₈任一者所述的任何基团在适用的情况下可以与本文对于R₁、R₃、R₄、R₆、R₇、R_{7S}和R₈其余的一者或者所述的任何基团结合。

[0124] 在一些实施方案中,R₁是C₃-C₇单环环烷基、C₈-C₁₆多环环烷基、C₅-C₁₀芳基、8至12元杂环烷基或5至6元杂芳基,其中C₃-C₇单环环烷基、C₈-C₁₆多环环烷基、8至12元杂环烷基或5至6元杂芳基任选地被一个或多个R₆取代。

[0125] 在一些实施方案中,R₁是C₃-C₇单环环烷基、C₉-C₁₀双环环烷基、C₁₂-C₁₆三环环烷基、C₅-C₁₀芳基、8至12元杂环烷基或5至6元杂芳基,其中C₃-C₇单环环烷基、C₉-C₁₀双环环烷基、C₁₂-C₁₆三环环烷基、8至12元杂环烷基或5至6元杂芳基任选地被一个或多个R₆取代。

[0126] 在一些实施方案中, R_1 为 C_3 - C_7 单环环烷基、多环环烷基或 C_5 - C_{10} 芳基, 其中所述 C_3 - C_7 单环环烷基、多环环烷基或 C_5 - C_6 芳基任选地被一个或多个 R_6 取代。

[0127] 在一些实施方案中, R_1 是 C_3 - C_7 单环环烷基、 C_8 - C_{16} 多环环烷基或 C_5 - C_{10} 芳基, 其中所述 C_3 - C_7 单环环烷基、 C_8 - C_{16} 多环环烷基或 C_5 - C_6 芳基任选地被一个或多个 R_6 取代。

[0128] 在一些实施方案中, R_1 为 C_3 - C_7 单环环烷基、 C_9 - C_{10} 双环环烷基、 C_{12} - C_{16} 三环环烷基或 C_5 - C_{10} 芳基, 其中 C_3 - C_7 单环环烷基、 C_9 - C_{10} 双环环烷基、 C_{12} - C_{16} 三环环烷基或 C_5 - C_{10} 芳基任选地被一个或多个 R_6 取代。

[0129] 在一些实施方案中, R_1 为 C_3 - C_7 单环环烷基、 C_9 - C_{10} 双环环烷基或 C_{12} - C_{16} 三环环烷基, 其中 C_3 - C_7 单环环烷基、 C_9 - C_{10} 双环环烷基或 C_{12} - C_{16} 三环环烷基任选地被一个或多个 R_6 取代。

[0130] 在一些实施方案中, R_1 为任选地被一个或多个 R_6 取代的 C_3 - C_7 单环环烷基。

[0131] 在一些实施方案中, R_1 为任选地被一个或多个 R_6 取代的 C_9 - C_{10} 双环环烷基。

[0132] 在一些实施方案中, R_1 为 C_9 - C_{10} 双环环烷基饱和的环烷基, 其任选地被一个或多个 R_6 取代。

[0133] 在一些实施方案中, R_1 为 C_9 - C_{10} 双环环烷基部分饱和的环烷基, 其任选地被一个或多个 R_6 取代。

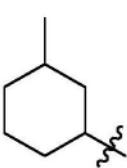
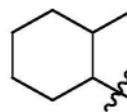
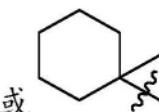
[0134] 在一些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_6 取代的 C_{12} - C_{16} 三环环烷基。

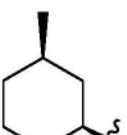
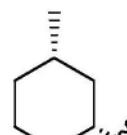
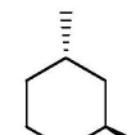
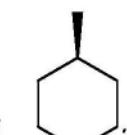
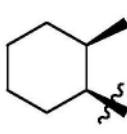
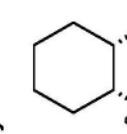
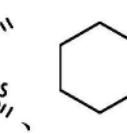
[0135] 在一些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_6 取代的 C_{12} - C_{16} 三环饱和环烷基。

[0136] 在一些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_6 取代的 C_{12} - C_{16} 三环部分不饱和环烷基。

[0137] 在一些实施方案中, R_1 是环戊基、环己基或环庚基, 其中环戊基、环己基或环庚基任选地被一个或多个 R_6 取代。

[0138] 在一些实施方案中, R_1 是环戊基、环己基或环庚基。

[0139] 在一些实施方案中, R_1 是 、 或 。

[0140] 在一些实施方案中, R_1 是 、、、、
、、、或 。

[0141] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_6 取代的 C_8 - C_{16} 多环环烷基。

[0142] 在一些实施方案中, R_1 是金刚烷基、降冰片基或双环[2.2.2]辛基, 其中金刚烷基、降冰片基或双环[2.2.2]辛基任选地被一个或多个 R_6 取代。

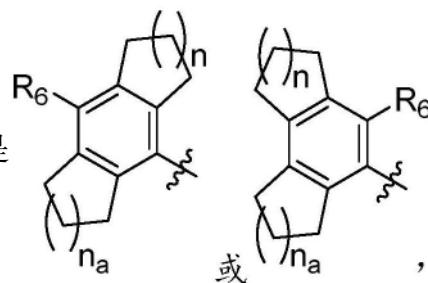
[0143] 在一些实施方案中, R_1 是金刚烷基、降冰片基或双环[2.2.2]辛基。

[0144] 在一些实施方案中, R_1 是

[0145] 在一些实施方案中, R_1 是

[0146] 在一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_6 取代的六氢引达省基。

[0147] 在一些实施方案中, R_1 是六氢引达省基。

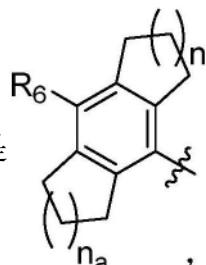


[0148] 在一些实施方案中, R_1 是

其中 n 和 n_a 各自独立地是

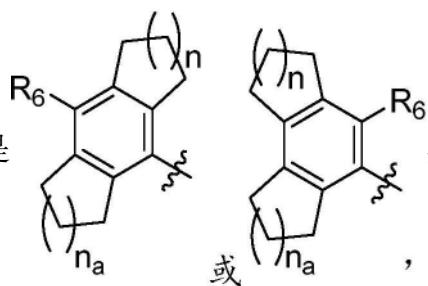
或

0、1、2或3。



[0149] 在一些实施方案中, R_1 是

其中 n 和 n_a 各自独立地是0、1、2或3。

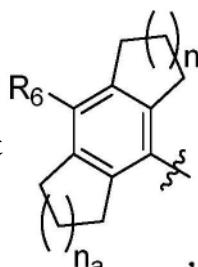


[0150] 在一些实施方案中, R_1 是

其中 n 和 n_a 各自独立地是0、

1、2或3,

并且其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、氧代、-OH或- CF_3 。

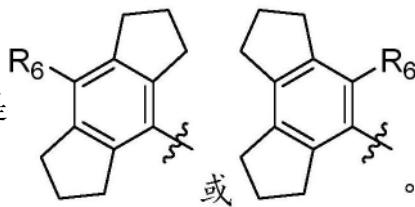


[0151] 在一些实施方案中, R_1 是

其中 n 和 n_a 各自独立地是0、1、2或3, 并且其

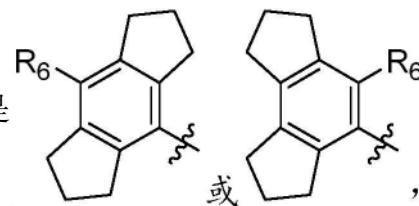
中 R_6 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、氧代、-OH或- CF_3 。

[0152] 在一些实施方案中, R_1 是



或

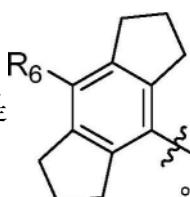
[0153] 在一些实施方式中, R_1 是



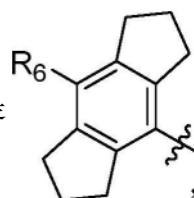
其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6

烷氧基、卤素、氧代、-OH 或 -CF₃。

[0154] 在一些实施方案中, R_1 是



[0155] 在一些实施方案中, R_1 是



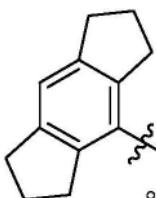
其中 R_6 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、氧

代、-OH 或 -CF₃。

[0156] 在一些实施方案中, R_1 为任选地被一个、两个、三个或四个独立地选自 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、氧代、-OH 和 -CF₃ 的取代基取代的六氢引达省基。

[0157] 在一些实施方案中, R_1 是未取代的六氢引达省基。

[0158] 在一些实施方案中, R_1 是



[0159] 在一些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_6 取代的 C_5-C_{10} 芳基。

[0160] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_6 取代的 C_5-C_{10} 芳基。

[0161] 在一些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_6 取代的 C_5-C_6 单环芳基。

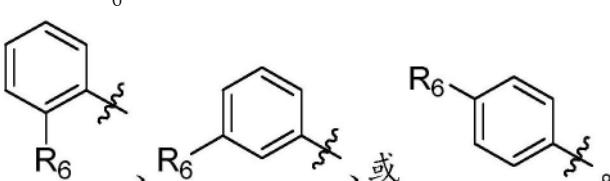
[0162] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_6 取代的 C_5-C_6 单环芳基。

[0163] 在一些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_6 取代的苯基。

[0164] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_6 取代的苯基。

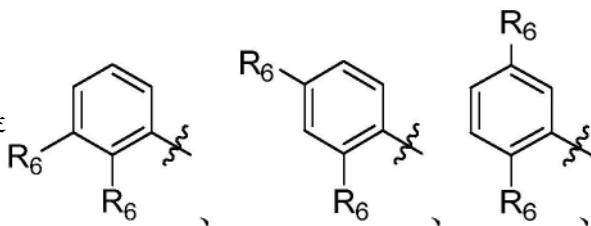
[0165] 在一些实施方案中, R_1 是被一个 R_6 取代的苯基。

[0166] 在一些实施方案中, R_1 是



[0167] 在一些实施方案中, R_1 是被两个 R_6 取代的苯基。

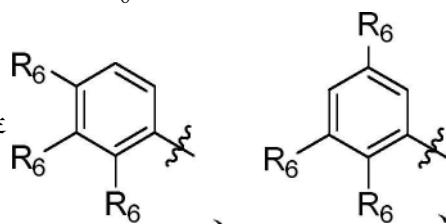
[0168] 在一些实施方案中, R_1 是



、
、
、 或
。

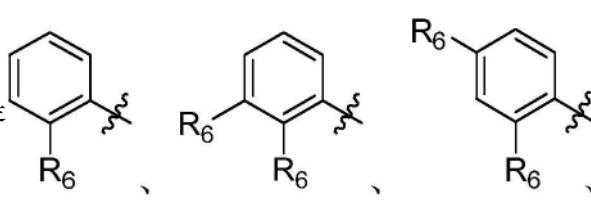
[0169] 在一些实施方案中, R_1 是被三个 R_6 取代的苯基。

[0170] 在一些实施方案中, R_1 是



、
、
、 或
。

[0171] 在一些实施方案中, R_1 是



、
、
、 或
。

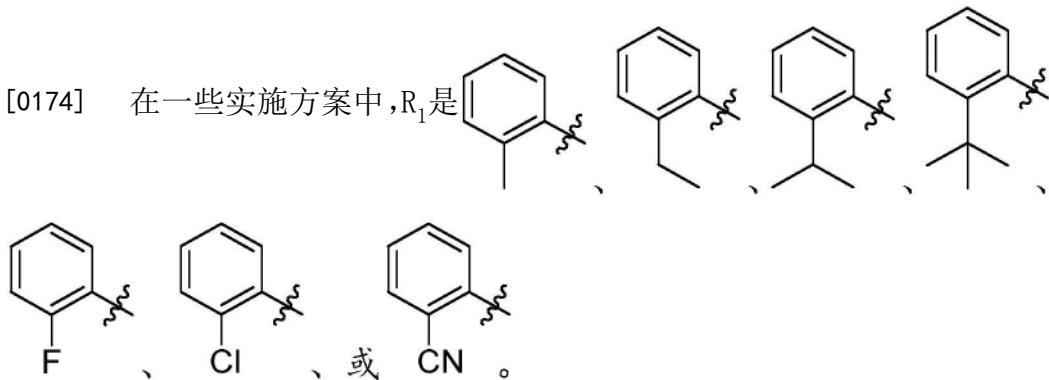
、
、 或
。

[0172] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个独立地选自 C_1-C_4 烷基、卤素、-CN 和 -CF₃ 的取代基取代的苯基。

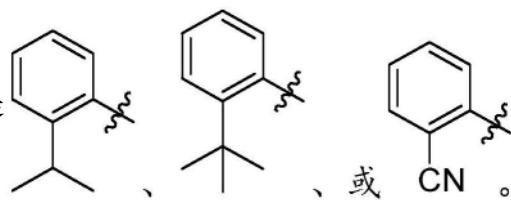
[0173] 在一些实施方案中, R_1 是任选地被一个、两个或三个独立地选自 Cl 和 F 的取代基取

代的苯基。

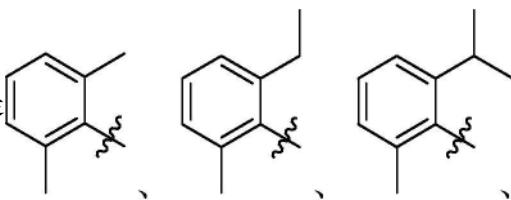
[0174] 在一些实施方案中, R₁是

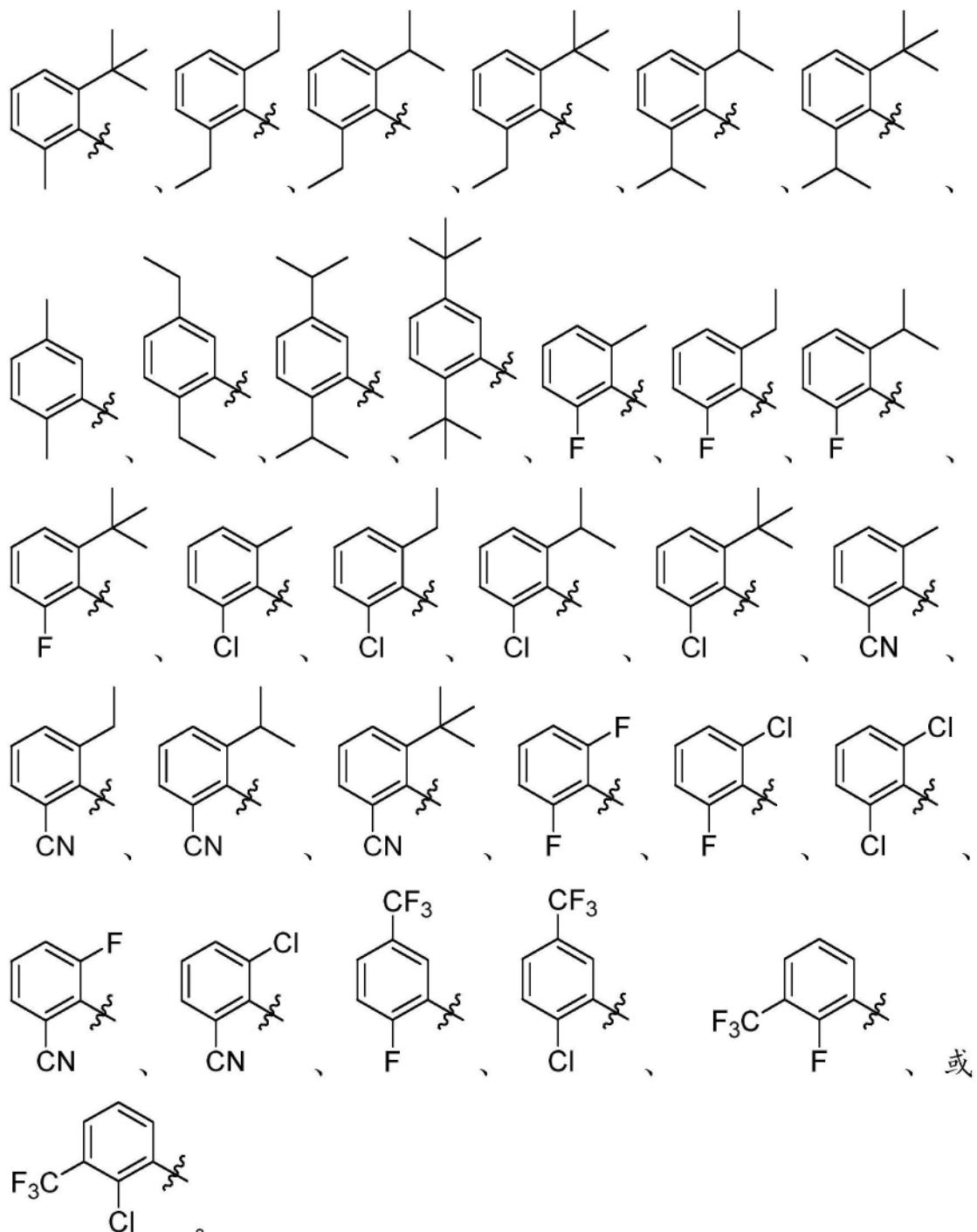


[0175] 在一些实施方案中, R₁是

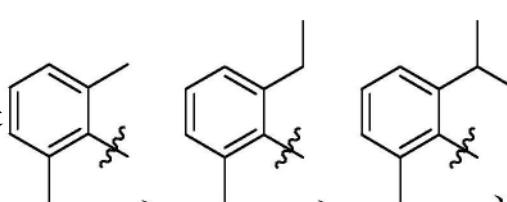


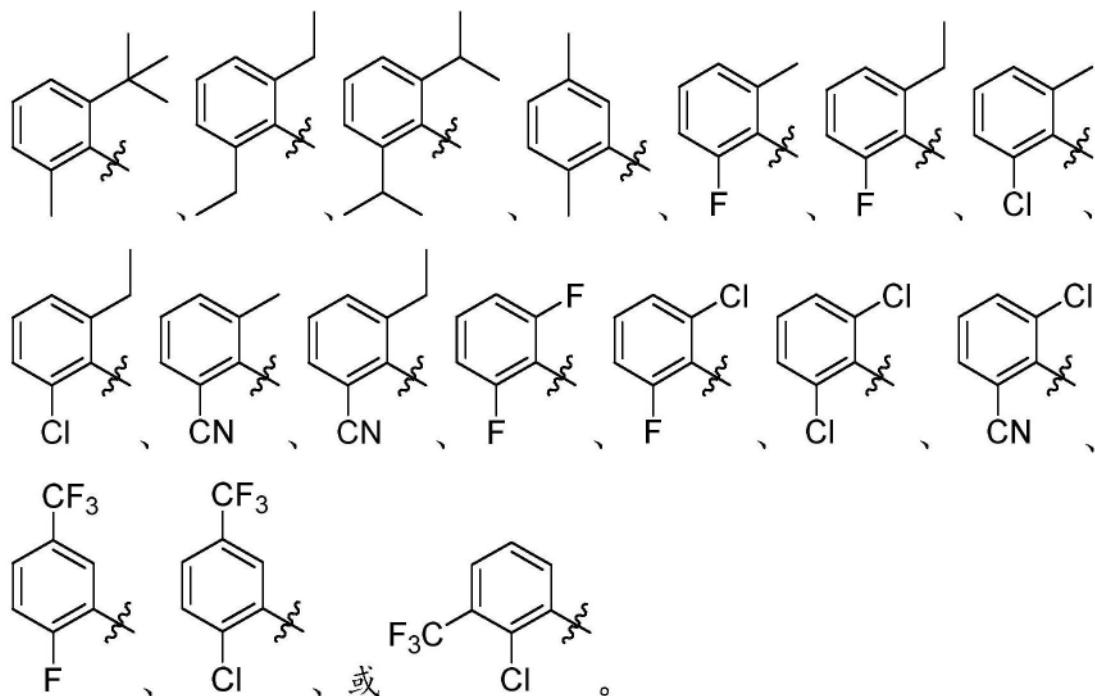
[0176] 在一些实施方案中, R₁是



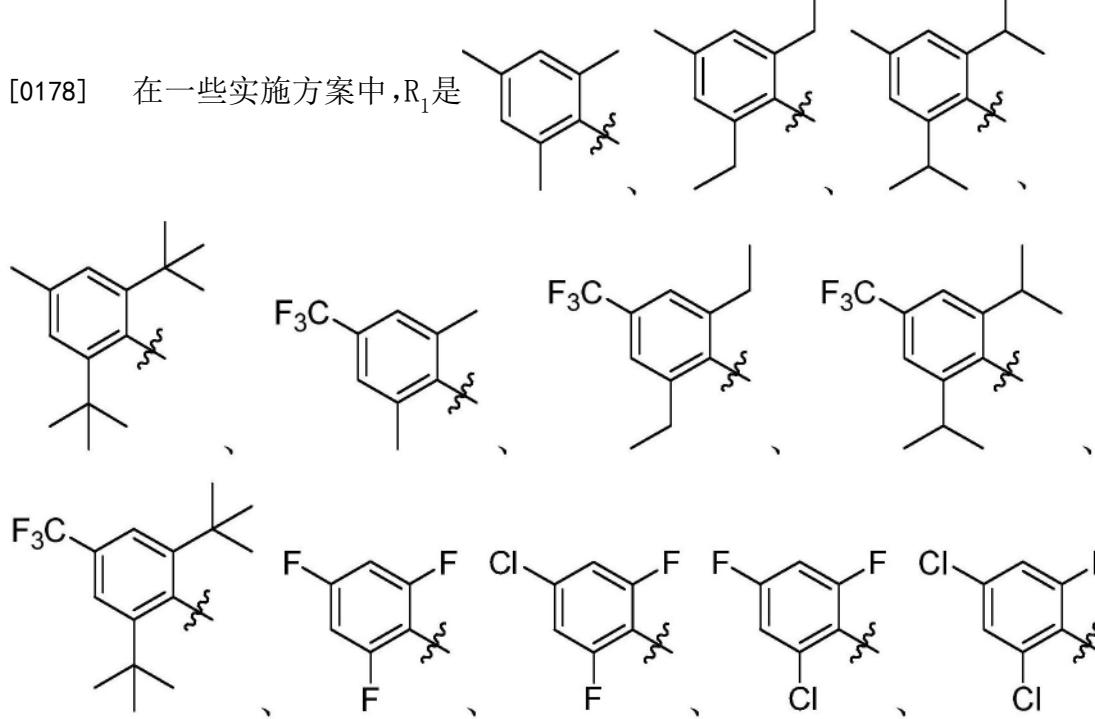


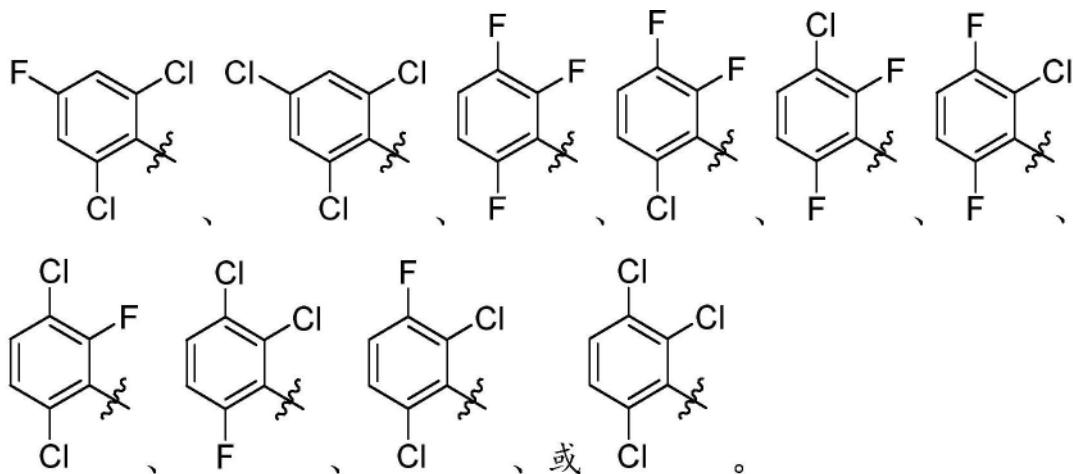
[0177] 在一些实施方案中, R₁是



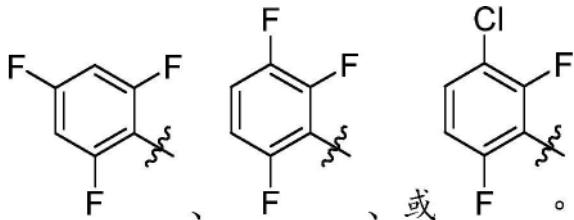
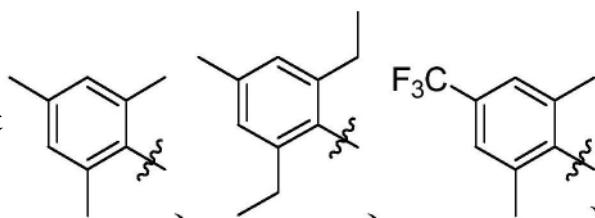


[0178] 在一些实施方案中, R₁是



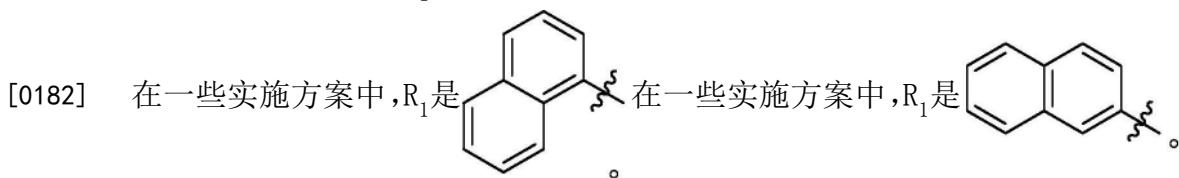


[0179] 在一些实施方案中, R_1 是



[0180] 在一些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_6 取代的萘基。

[0181] 在一些实施方案中, R_1 是未取代的萘基。

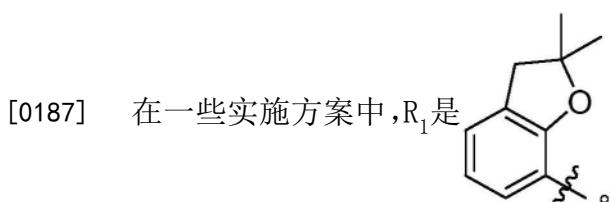


[0183] 在一些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_6 取代的8至12元杂环烷基。

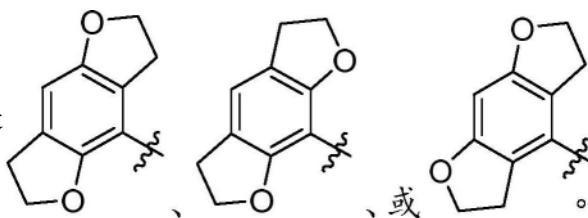
[0184] 在一些实施方案中, R_1 是苯并呋喃基或二氢苯并呋喃基, 其中苯并呋喃基或二氢苯并呋喃基任选地被一个或多个 R_6 取代。

[0185] 在一些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_6 取代的苯并呋喃基。

[0186] 在一些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_6 取代的二氢苯并呋喃基。



[0188] 在一些实施方案中, R_1 是

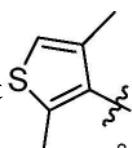


[0189] 在一些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_6 取代的 5 至 6 元杂芳基。

[0190] 在一些实施方案中, R_1 是任选地被一个或多个 R_6 取代的 嘻吩基。

[0191] 在一些实施方案中, R_1 是被一个或多个 R_6 取代的 嘻吩基。

[0192] 在一些实施方案中, R_1 是



[0193] 在一些实施方案中, R_3 是 H。

[0194] 在一些实施方案中, R_3 不是 H。

[0195] 在一些实施方案中, R_3 是任选地被一个或多个 R_7 取代的 C_1-C_4 烷基。

[0196] 在一些实施方案中, R_3 是 C_1-C_4 烷基。

[0197] 在一些实施方案中, R_3 是甲基。

[0198] 在一些实施方案中, R_3 是乙基。

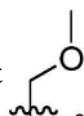
[0199] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个 R_7 取代的 C_1-C_4 烷基。

[0200] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个 R_7 取代的 甲基。

[0201] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个 C_1-C_6 烷氧基取代的 甲基, 其中 C_1-C_6 烷氧基任选地被一个或多个 C_1-C_6 烷氧基取代。

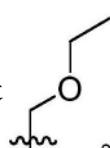
[0202] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个 甲氧基取代的 甲基。

[0203] 在一些实施方案中, R_3 是



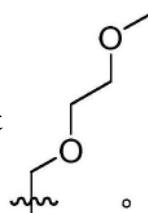
[0204] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个 乙氧基取代的 甲基。

[0205] 在一些实施方案中, R_3 是

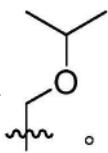


[0206] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个 乙氧基取代的 甲基, 其中 乙氧基被一个或多个 甲氧基取代。

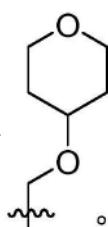
[0207] 在一些实施方案中, R_3 是



[0208] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个 丙氧基(例如, 异丙氧基)取代的 甲基。



[0209] 在一些实施方案中, R_3 是



[0210] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个-0- (5至7元杂环烷基) 取代的甲基。

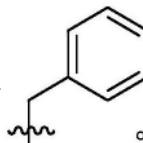


[0211] 在一些实施方案中, R_3 是



[0212] 在一些实施方案中, R_3 是具有一个或多个 C_5-C_{10} 芳基的甲基, 其中 C_5-C_{10} 芳基任选地被一个或多个5至10元杂芳基或-CN取代。

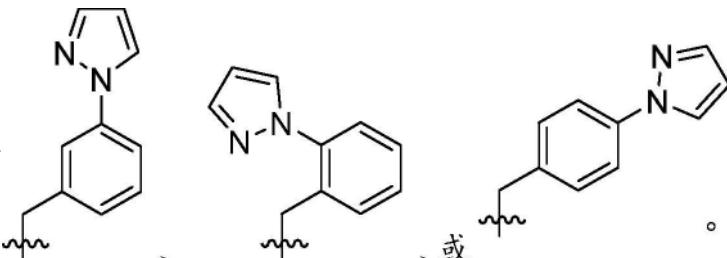
[0213] 在一些实施方案中, R_3 是具有一个或多个苯基的甲基, 其中苯基任选地被一个或多个5至10元杂芳基或-CN取代。



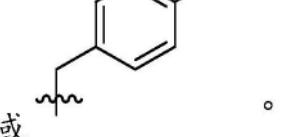
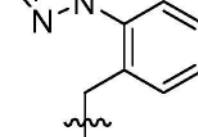
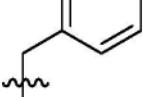
[0214] 在一些实施方案中, R_3 是



[0215] 在一些实施方案中, R_3 是具有一个或多个苯基的甲基, 其中苯基任选地被一个或多个5至10元杂芳基(例如吡唑基)取代。

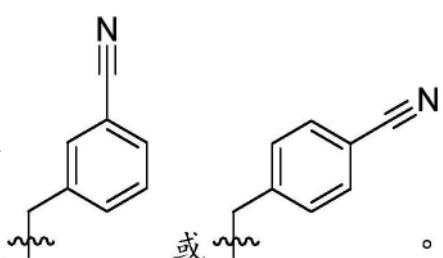


[0216] 在一些实施方案中, R_3 是

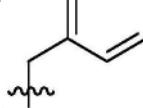


、或

[0217] 在一些实施方案中, R_3 是具有一个或多个苯基的甲基, 其中该苯基任选地被一个或多个-CN取代。



[0218] 在一些实施方案中, R_3 是



或

[0219] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个5至10元杂芳基取代的甲基, 其中5至10元杂芳基任选地被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、-CN、-(CH_2)₀₋₃-N(C_1-C_6 烷基)₂或-CF₃取代。

[0220] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个吡啶基、吡唑基、咪唑基、哒嗪基、嘧啶基、

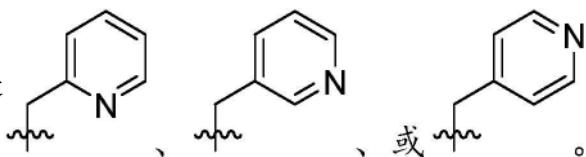
吡嗪基、三唑基取代的甲基, 其中所述吡啶基、吡唑基、咪唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三

唑基任选地被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、-CN、-(CH_2)₀₋₃-N(C_1-C_6 烷基)₂或-

CF_3 取代。

[0221] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个吡啶基取代的甲基, 其中所述吡啶基任选地被一个或多个 $C_1\text{-}C_6$ 烷基、 $C_1\text{-}C_6$ 烷氧基、卤素、-CN、 $-(\text{CH}_2)_{0\text{-}3}\text{-N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 取代。

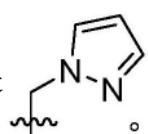
[0222] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个吡啶基取代的甲基。

[0223] 在一些实施方案中, R_3 是。或者

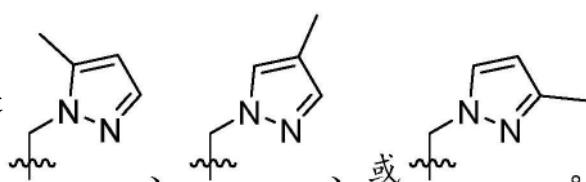
[0224] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个吡唑基取代的甲基, 其中吡唑基任选地被一个或多个 $C_1\text{-}C_6$ 烷基、 $C_1\text{-}C_6$ 烷氧基、卤素、-CN、 $-(\text{CH}_2)_{0\text{-}3}\text{-N}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{烷基})_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 取代。

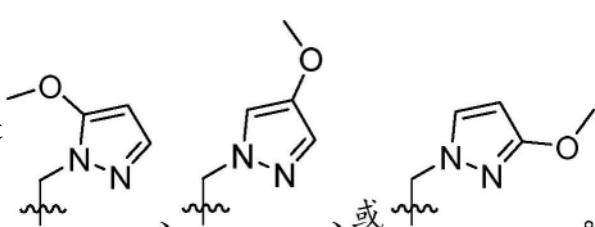
[0225] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个吡唑基取代的甲基, 其中吡唑基任选地被一个或多个甲基、甲氧基、F、Cl、-CN、 $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 取代。

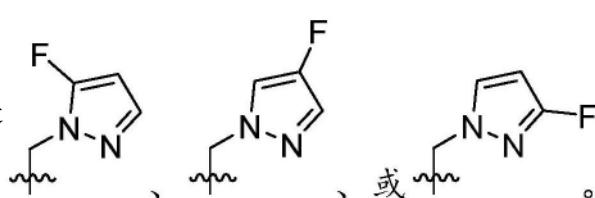
[0226] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个吡唑基取代的甲基。

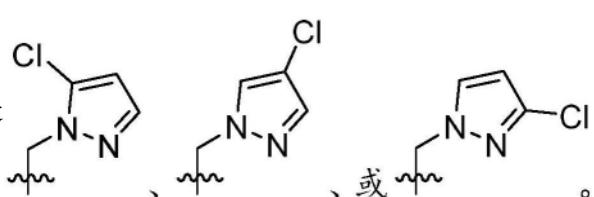
[0227] 在一些实施方案中, R_3 是。

[0228] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个吡唑基取代的甲基, 其中该吡唑基被一个或多个甲基、甲氧基、F、Cl、-CN、 $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 取代。

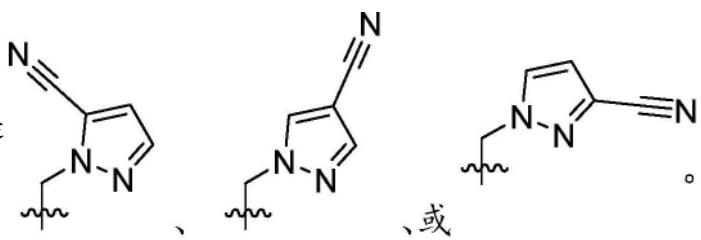
[0229] 在一些实施方案中, R_3 是。或者

[0230] 在一些实施方案中, R_3 是。或者

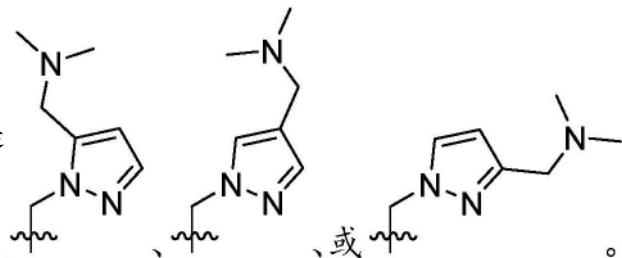
[0231] 在一些实施方案中, R_3 是。或者

[0232] 在一些实施方案中, R_3 是。或者

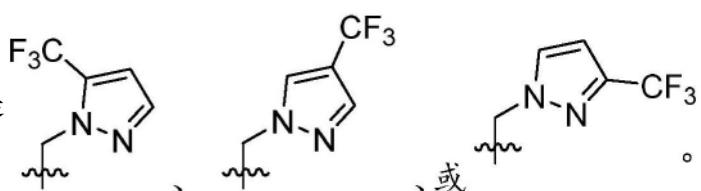
[0233] 在一些实施方案中, R_3 是



[0234] 在一些实施方案中, R_3 是



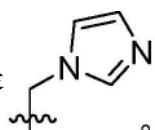
[0235] 在一些实施方案中, R_3 是



[0236] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个咪唑基取代的甲基, 其中所述咪唑基任选地被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、-CN、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或-CF₃取代。

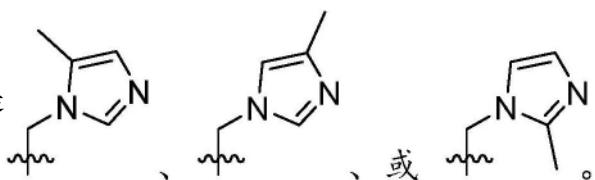
[0237] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个咪唑基取代的甲基。

[0238] 在一些实施方案中, R_3 是

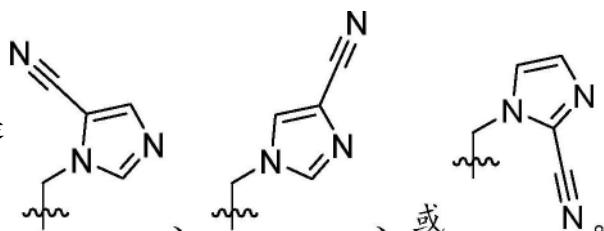


[0239] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个咪唑基取代的甲基, 其中该咪唑基被一个或多个甲基或-CN取代。

[0240] 在一些实施方案中, R_3 是



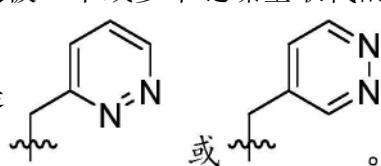
[0241] 在一些实施方案中, R_3 是



[0242] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个哒嗪基取代的甲基, 其中所述哒嗪基任选地被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、-CN、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或-CF₃取代。

[0243] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个哒嗪基取代的甲基。

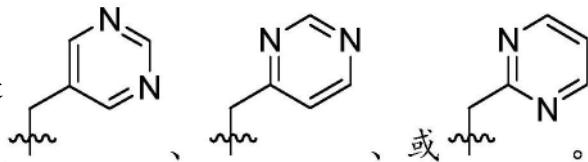
[0244] 在一些实施方案中, R_3 是



[0245] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个嘧啶基取代的甲基, 其中嘧啶基任选地被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、-CN、- $(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或-CF₃ 取代。

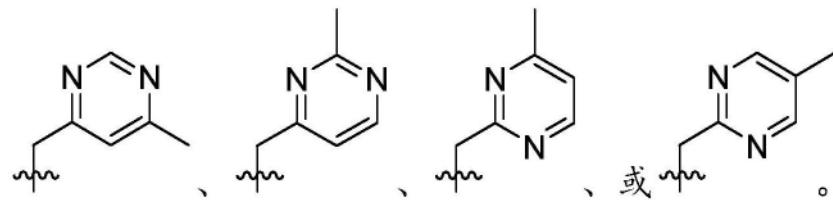
[0246] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个嘧啶基取代的甲基。

[0247] 在一些实施方案中, R_3 是

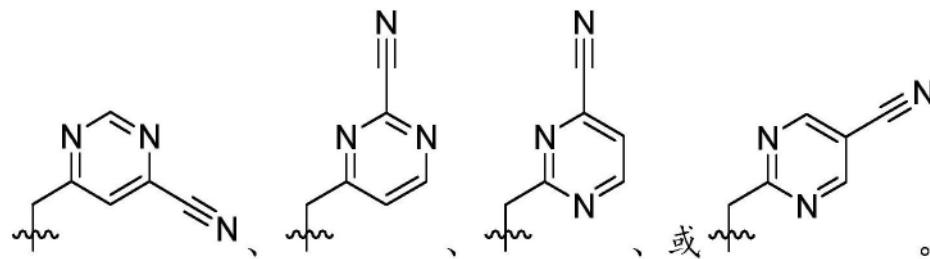


[0248] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个嘧啶基取代的甲基, 其中所述嘧啶基被一个或多个甲基或-CN取代。

[0249] 在一些实施方案中, R_3 是



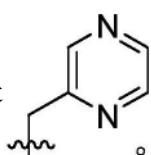
[0250] 在一些实施方案中, R_3 是



[0251] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个吡嗪基取代的甲基, 其中所述吡嗪基任选地被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、-CN、- $(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或-CF₃ 取代。

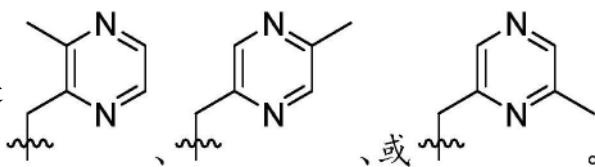
[0252] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个吡嗪基取代的甲基。

[0253] 在一些实施方案中, R_3 是

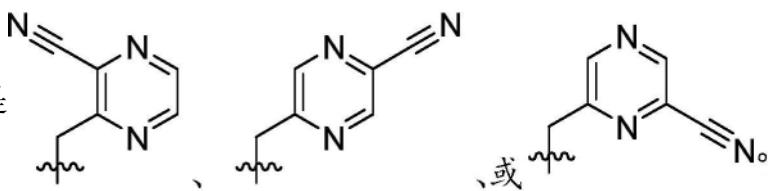


[0254] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个吡嗪基取代的甲基, 其中该吡嗪基被一个或多个甲基或-CN取代。

[0255] 在一些实施方案中, R_3 是



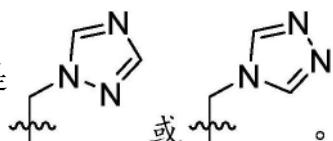
[0256] 在一些实施方案中, R_3 是



[0257] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个三唑基取代的甲基, 其中该三唑基任选地被一个或多个 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、-CN、 $-(CH_2)_{0-3}-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或 $-CF_3$ 取代。

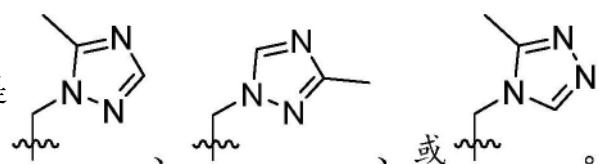
[0258] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个三唑基取代的甲基。

[0259] 在一些实施方案中, R_3 是

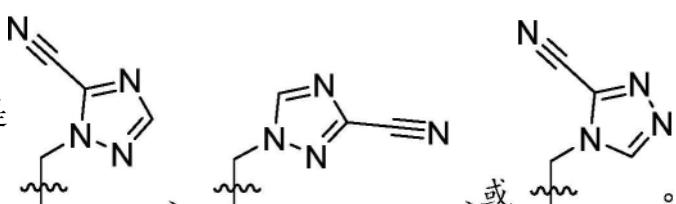


[0260] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个三唑基取代的甲基, 其中该三唑基被一个或多个甲基或-CN取代。

[0261] 在一些实施方案中, R_3 是



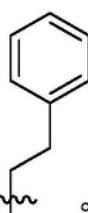
[0262] 在一些实施方案中, R_3 是



[0263] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个 R_7 取代的乙基。

[0264] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个 C_5-C_{10} 芳基取代的乙基。

[0265] 在一些实施方案中, R_3 是被一个或多个苯基取代的乙基。



[0266] 在一些实施方案中, R_3 是



[0267] 在一些实施方案中, R_4 是 H。

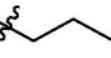
[0268] 在一些实施方案中, R_4 是 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_{0-3}-(C_3-C_6\text{环烷基})$ 、或 $-(CH_2)_{0-3}-C_5-C_6\text{芳基}$ 。

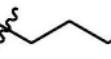
[0269] 在一些实施方案中, R_4 是 C_1-C_6 烷基。

[0270] 在一些实施方案中, R_4 是甲基、乙基、丙基、丁基。

[0271] 在一些实施方案中, R_4 是甲基。

[0272] 在一些实施方案中, R_4 是乙基。

[0273] 在一些实施方案中, R_4 是丙基。在一些实施方案中, R_4 是 。在一些实施方案中, R_4 是 。

[0274] 在一些实施方案中, R_4 是丁基。在一些实施方案中, R_4 是 。在一些实施方案中, R_4 是 。在一些实施方案中, R_4 是 .

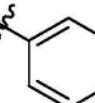
[0275] 在一些实施方案中, R_4 是 $-(CH_2)_{0-3}-$ (C_3-C_6 环烷基)。

[0276] 在一些实施方案中, R_4 是 C_3-C_6 环烷基。在一些实施方案中, R_4 是 。在一些实施方案中, R_4 是 。在一些实施方案中, R_4 是 。在一些实施方案中, R_4 是 .

[0277] 在一些实施方案中, R_4 是 $-(CH_2)_{1-3}-$ (C_3-C_6 环烷基)。在一些实施方案中, R_4 是 $-CH_2-$ (C_3-C_6 环烷基)。在一些实施方案中, R_4 是 $-(CH_2)_2-$ (C_3-C_6 环烷基)。在一些实施方案中, R_4 是 $-(CH_2)_3-$ (C_3-C_6 环烷基)。

[0278] 在一些实施方案中, R_4 是 。在一些实施方案中, R_4 是 。在一些实施方案中, R_4 是 。在一些实施方案中, R_4 是 .

[0279] 在一些实施方案中, R_4 是 $-(CH_2)_{0-3}-C_5-C_6$ 芳基。

[0280] 在一些实施方案中, R_4 是 C_5-C_6 芳基。在一些实施方案中, R_4 是 .

[0281] 在一些实施方案中, R_4 是 $-(CH_2)_{1-3}-C_5-C_6$ 芳基。在一些实施方案中, R_4 是 $-CH_2-C_5-C_6$ 芳基。在一些实施方案中, R_4 是 $-(CH_2)_2-C_5-C_6$ 芳基。在一些实施方案中, R_4 是 $-(CH_2)_3-C_5-C_6$ 芳基。

[0282] 在一些实施方案中, R_4 是 $-(CH_2)_{1-3}$ 苯基。在一些实施方案中, R_4 是 .

[0283] 在一些实施方案中, 至少一个 R_6 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_8 环烷基。

[0284] 在一些实施方案中, 至少一个 R_6 是 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, 至少一个 R_6 是甲基。在一些实施方案中, 至少一个 R_6 是乙基。在一些实施方案中, 至少一个 R_6 是丙基。在一些实施方案中, 至少一个 R_6 是丁基。在一些实施方案中, 至少一个 R_6 是戊基。在一些实施方案中, 至少一个 R_6 是己基。

[0285] 在一些实施方案中, 至少一个 R_6 是 C_2-C_6 烯基。在一些实施方案中, 至少一个 R_6 是乙烯基。在一些实施方案中, 至少一个 R_6 是丙烯基。在一些实施方案中, 至少一个 R_6 是丁烯基。

在一些实施方案中,至少一个R₆是戊烯基。在一些实施方案中,至少一个R₆是己烯基。

[0286] 在一些实施方案中,至少一个R₆是C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,至少一个R₆是甲氧基。在一些实施方案中,至少一个R₆是乙氧基。在一些实施方案中,至少一个R₆是丙氧基。在一些实施方案中,至少一个R₆是丁氧基。在一些实施方案中,至少一个R₆是戊氧基。在一些实施方案中,至少一个R₆是己氧基。

[0287] 在一些实施方案中,至少一个R₆是C₃-C₈环烷基。在一些实施方案中,至少一个R₆是环丙基。在一些实施方案中,至少一个R₆是环丁基。在一些实施方案中,至少一个R₆是环戊基。在一些实施方案中,至少一个R₆是环己基。在一些实施方案中,至少一个R₆是环庚基。在一些实施方案中,至少一个R₆是环辛基。

[0288] 在一些实施方案中,至少一个R₆是卤素、氧代、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

[0289] 在一些实施方案中,至少一个R₆是卤素。在一些实施方案中,至少一个R₆是F、Cl或Br。在一些实施方案中,至少一个R₆是F或Cl。在一些实施方案中,至少一个R₆是F。在一些实施方案中,至少一个R₆是Cl。

[0290] 在一些实施方案中,至少一个R₆是氧代。在一些实施方案中,至少一个R₆是-OH。在一些实施方案中,至少一个R₆是-CN。在一些实施方案中,至少一个R₆是-NH₂。在一些实施方案中,至少一个R₆是-NH(C₁-C₆烷基)。在一些实施方案中,至少一个R₆是-N(C₁-C₆烷基)₂。在一些实施方案中,至少一个R₆是-CH₂F。在一些实施方案中,至少一个R₆是-CHF₂。在一些实施方案中,至少一个R₆是-CF₃。

[0291] 在一些实施方案中,至少一个R₇为-OR₈。

[0292] 在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的甲氧基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的乙氧基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的丙氧基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的丁氧基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的戊氧基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的己氧基。

[0293] 在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-(5至7元杂环烷基)。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-吡咯烷基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-四氢呋喃基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-吡唑烷基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-咪唑烷基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-噁唑烷基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-异噁唑烷基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-二氧戊环基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-哌啶基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-四氢吡喃基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-哌嗪基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-吗啉基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-二噁烷基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-O-三噁基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个

或多个R_{7S}取代的-0-三氧杂环己基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-0-氮杂环庚烷基。在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的-0-二氮杂环庚烷基。

[0294] 在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的C₅-C₁₀芳基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的苯基。

[0295] 在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的5至10元杂芳基。

[0296] 在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的5至6元杂芳基。

[0297] 在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的5元杂芳基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的吡咯基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的吡唑基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的咪唑基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的三唑基。

[0298] 在一些实施方案中,至少一个R₇为任选地被一个或多个R_{7S}取代的6-元杂芳基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的吡啶基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的二嗪基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的哒嗪基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的嘧啶基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的吡嗪基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个或多个R_{7S}取代的三嗪基。在一些实施方案中,至少一个R₇是任选地被一个R_{7S}取代的四嗪基。在一些实施方案中,至少一个R₇是五嗪基。

[0299] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或5至10元杂芳基。

[0300] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为甲基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为乙基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为丙基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为丁基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为戊基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为己基。

[0301] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为甲氧基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为乙氧基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为丙氧基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为丁氧基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为戊氧基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为己氧基。

[0302] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为5至10元杂芳基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为5至6元杂芳基。

[0303] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为5元杂芳基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为吡咯基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为吡唑基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为咪唑基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为三唑基。

[0304] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为6元杂芳基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为吡啶基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为二嗪基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为哒嗪基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为嘧啶基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为吡嗪基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为三嗪基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为四嗪基。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为五嗪基。

[0305] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为卤素、-OH、-CN、-(CH₂)₀₋₃-NH₂、-(CH₂)₀₋₃-NH(C₁-C₆烷基)、-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

[0306] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为卤素。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为F、Cl或Br。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为F或Cl。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为F。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为Cl。

[0307] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-OH。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-CN。

[0308] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₀₋₃-NH₂、-(CH₂)₀₋₃-NH(C₁-C₆烷基)或-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂。

[0309] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₀₋₃-NH₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-NH₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₁₋₃-NH₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-CH₂-NH₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₂-NH₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₃-NH₂。

[0310] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₀₋₃-NH(C₁-C₆烷基)。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-NH(C₁-C₆烷基)。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-NH(CH₃)。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₁₋₃-NH(C₁-C₆烷基)。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₁₋₃-NH(CH₃)。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-CH₂-NH(C₁-C₆烷基)。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-CH₂-NH(CH₃)。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₂-NH(C₁-C₆烷基)。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₃-NH(C₁-C₆烷基)。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₃-NH(CH₃)。

[0311] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₀₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-N(C₁-C₆烷基)₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为N(CH₃)₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₁₋₃-N(C₁-C₆烷基)₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₁₋₃-N(CH₃)₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-CH₂-N(C₁-C₆烷基)₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-CH₂-N(CH₃)₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₂-N(C₁-C₆烷基)₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₂-N(CH₃)₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₃-N(C₁-C₆烷基)₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-(CH₂)₃-N(CH₃)₂。

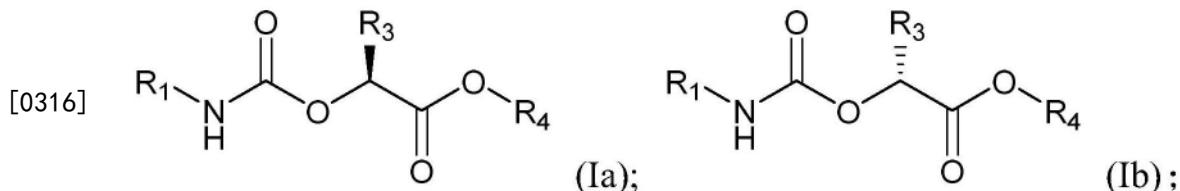
[0312] 在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-CH₂F。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-CHF₂。在一些实施方案中,至少一个R_{7S}为-CF₃。

[0313] 在一些实施方案中,R₈是任选地被一个或多个R_{7S}取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R₈为任选地被一个或多个R_{7S}取代的甲基。在一些实施方案中,R₈为任选地被一个或多个R_{7S}取代的乙基。在一些实施方案中,R₈为任选地被一个或多个R_{7S}取代的丙基。在一些实施方案中,R₈为任选地被一个或多个R_{7S}取代的丁基。在一些实施方案中,R₈为任选地被一个或多个R_{7S}取代的戊基。在一些实施方案中,R₈是任选地被一个或多个R_{7S}取代的己基。

[0314] 在一些实施方案中,R₈是任选地被一个或多个R_{7S}取代的5至7元杂环烷基。在一些实施方案中,R₈是任选地被一个或多个R_{7S}取代的吡咯烷基。在一些实施方案中,R₈是任选地被一个或多个R_{7S}取代的四氢呋喃基。在一些实施方案中,R₈是任选地被一个或多个R_{7S}取代的吡唑烷基。在一些实施方案中,R₈是任选地被一个或多个R_{7S}取代的咪唑烷基。在一些实施方案中,R₈是任选地被一个或多个R_{7S}取代的噁唑烷基。在一些实施方案中,R₈是任选地被一个或多个R_{7S}取代的异噁唑烷基。在一些实施方案中,R₈是任选地被一个或多个R_{7S}取代的二

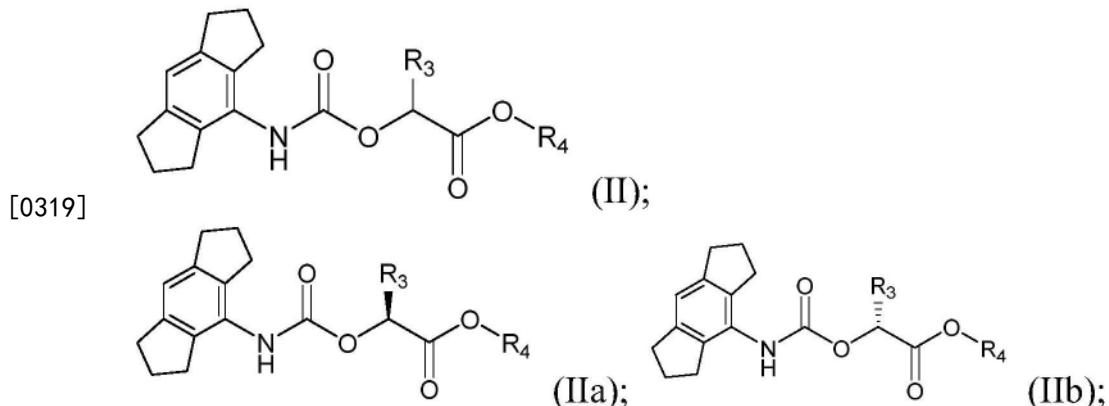
氧戊环基。在一些实施方案中, R_8 是任选地被一个或多个 R_{7S} 取代的哌啶基。在一些实施方案中, R_8 是任选地被一个或多个 R_{7S} 取代的四氢吡喃基。在一些实施方案中, R_8 是任选地被一个或多个 R_{7S} 取代的哌嗪基。在一些实施方案中, R_8 是任选地被一个或多个 R_{7S} 取代的吗啉基。在一些实施方案中, R_8 是任选地被一个或多个 R_{7S} 取代的二噁烷基。在一些实施方案中, R_8 是任选地被一个或多个 R_{7S} 取代的三嗪基。在一些实施方案中, R_8 是任选地被一个或多个 R_{7S} 取代的三氧杂环己烷基。在一些实施方案中, R_8 是任选地被一个或多个 R_{7S} 取代的氮杂环庚烷基。在一些实施方案中, R_8 是任选地被一个或多个 R_{7S} 取代的二氮杂环庚烷基。

[0315] 在一些实施方案中, 化合物是式(Ia)或(Ib)的化合物:



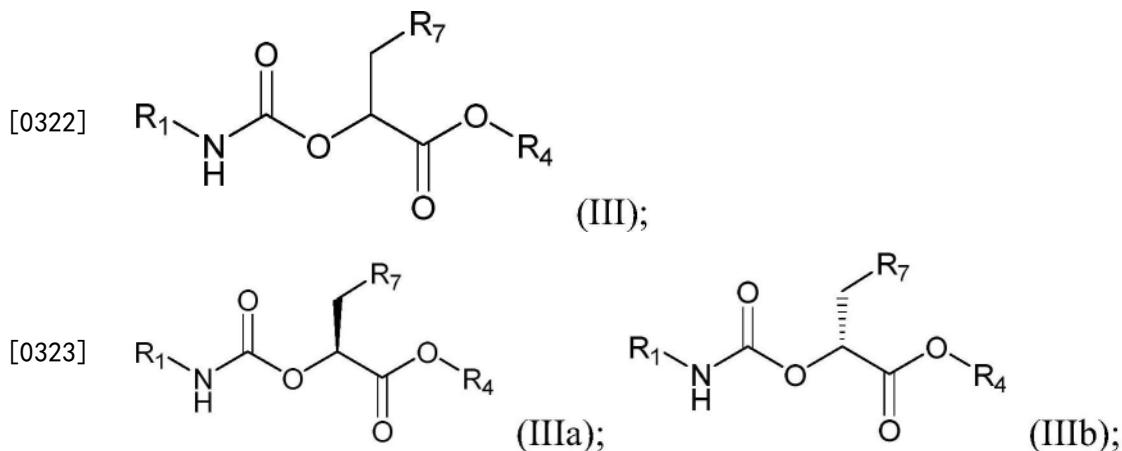
[0317] 或其前药、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0318] 在一些实施方案中, 化合物是式(II)、(IIa)和(IIb)中的任一种的化合物:



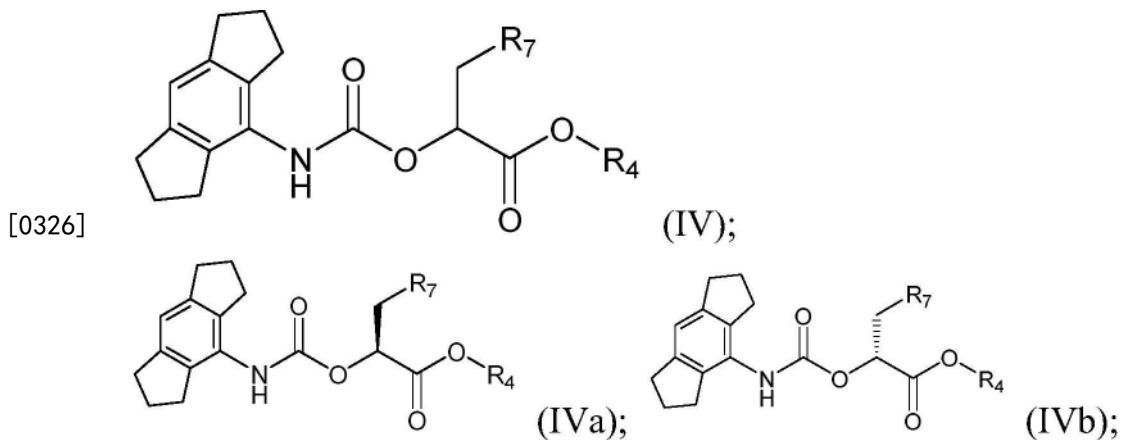
[0320] 或其前药、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0321] 在一些实施方案中, 化合物为式(III)、(IIIa)和(IIIb)中的任一种的化合物:



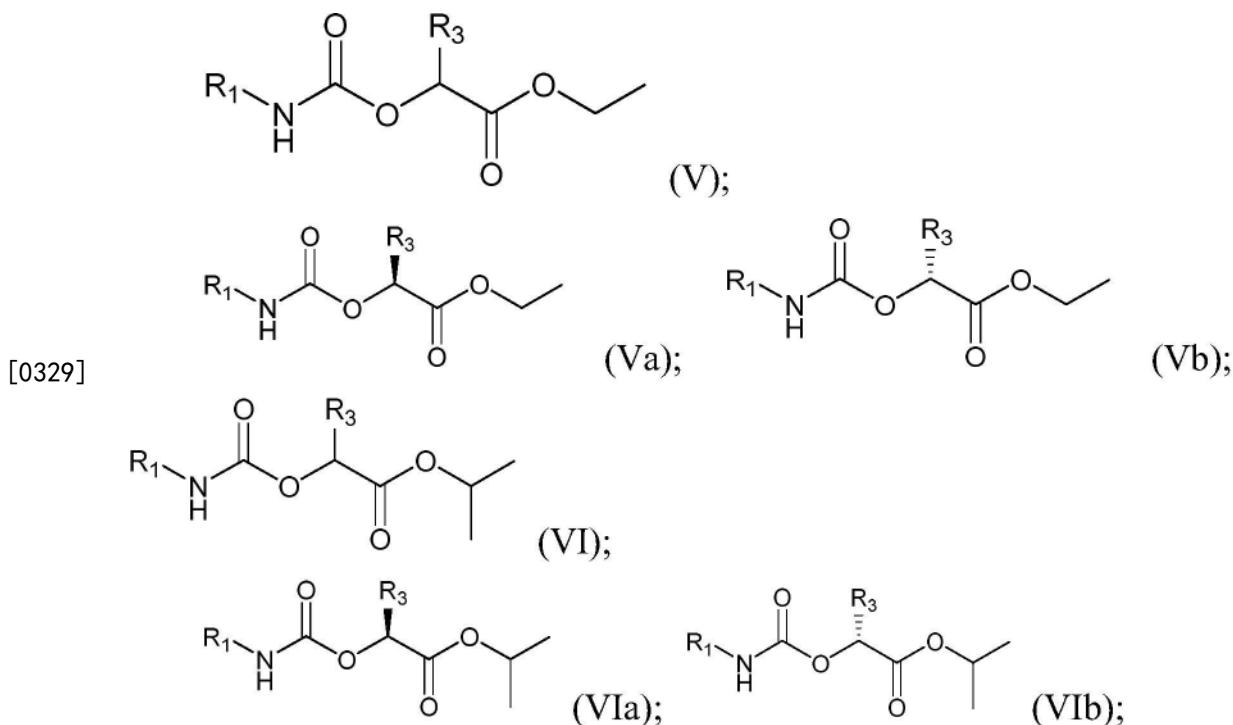
[0324] 或其前药、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0325] 在一些实施方案中, 该化合物为式(IV)、(IVa)和(IVb)中的任一种的化合物:



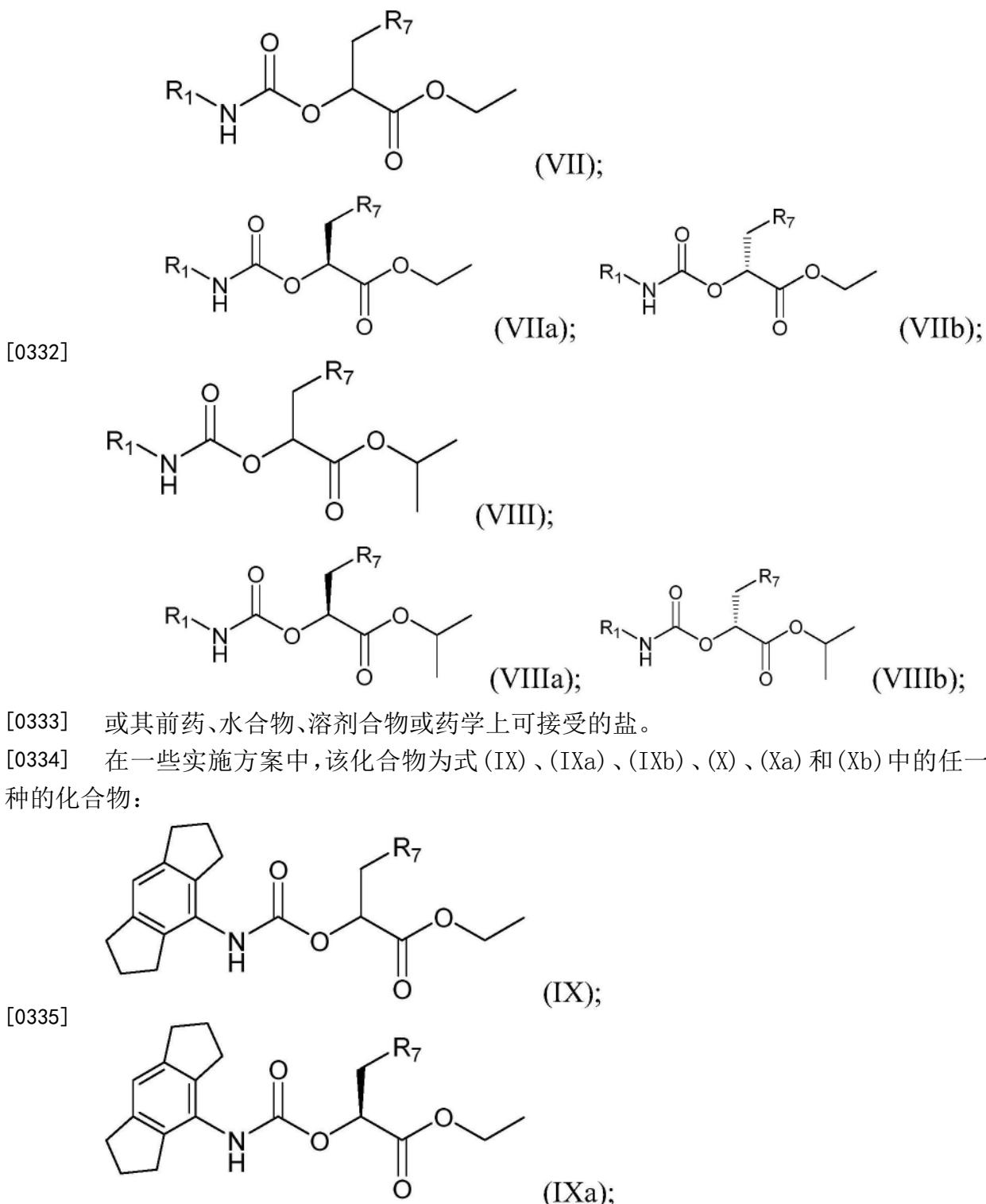
[0327] 或其前药、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐。

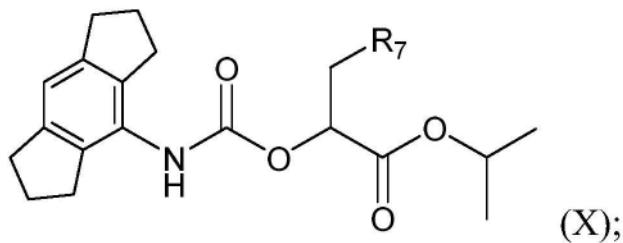
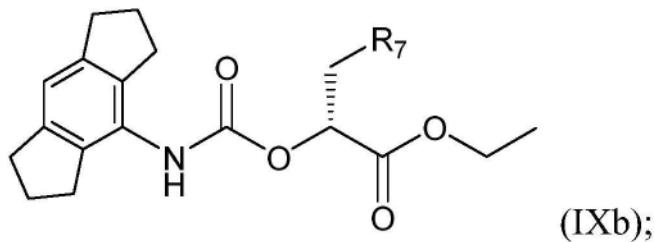
[0328] 在一些实施方案中,该化合物为式(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VIa)和(VIb)中的任一种的化合物:



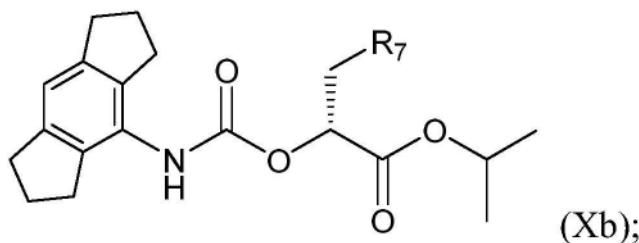
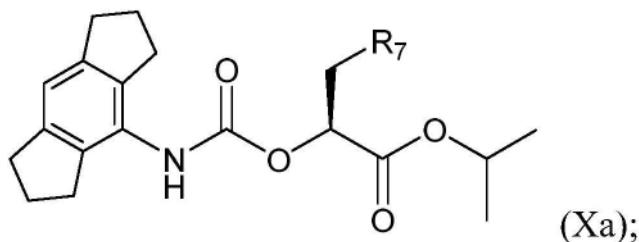
[0330] 或其前药、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0331] 在一些实施方案中,该化合物为式(VII)、(VIIa)、(VIIb)、(VIII)、(VIIIa)和(VIIIb)中的任一种的化合物:





[0336]



[0337] 或其前药、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐。

[0338] 应当理解,对于式(I) - (X)、(Ia) - (Xa) 和 (Ib) - (Xb) 中的任一种的化合物,R₁、R₃、R₄、R₆、R₇、R_{7S}和R₈在适用的情况下可各自选自本文所述的基团,且本文对于R₁、R₃、R₄、R₆、R₇、R_{7S}和R₈任一者所述的任何基团在适用的情况下可以与本文对于R₁、R₃、R₄、R₆、R₇、R_{7S}和R₈其余的一者或者者所述的任何基团结合。

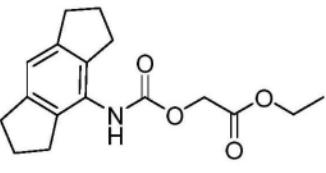
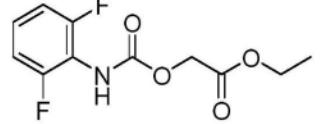
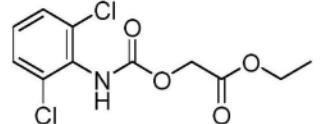
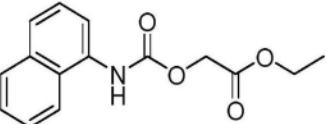
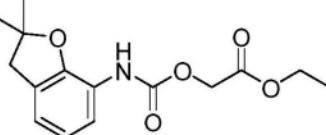
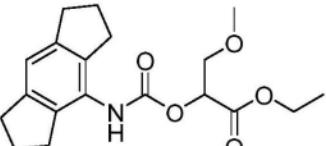
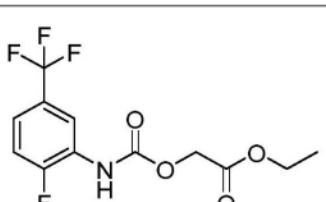
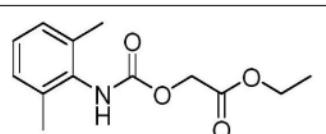
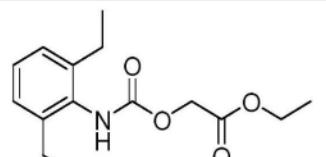
[0339] 在一些实施方案中,该化合物选自表1中所述的化合物及其前药和药学上可接受的盐。

[0340] 在一些实施方案中,该化合物选自表1中所述的化合物及其药学上可接受的盐。

[0341] 在一些实施方案中,该化合物选自表1中所述的化合物。

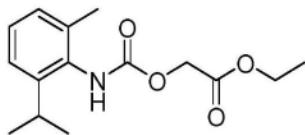
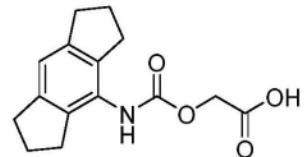
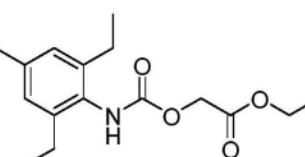
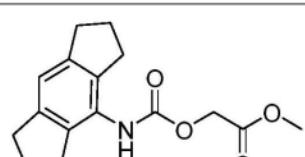
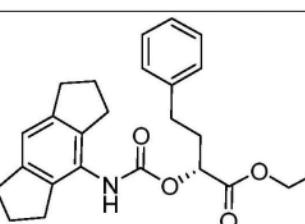
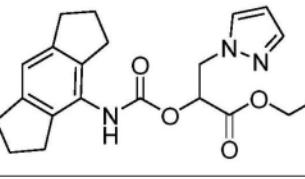
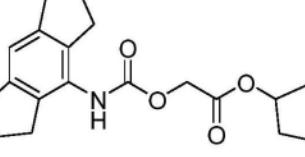
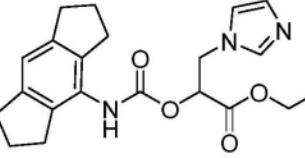
[0342] 表1

[0343]	化合物编号	结构	名称
--------	-------	----	----

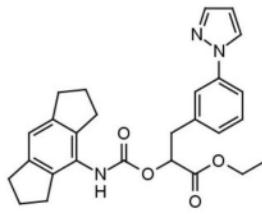
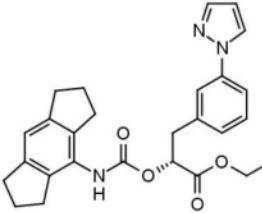
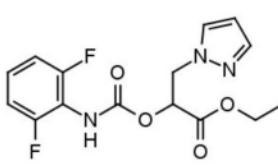
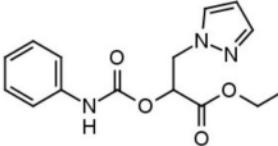
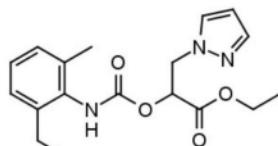
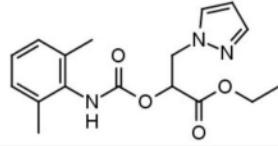
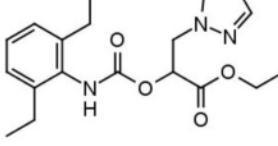
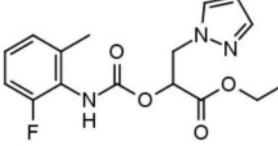
化合物编号	结构	名称
1		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
2		2-{[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
3		2-{[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
4		2-{[(萘-1-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
[0344]		2-{[(2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-甲氧基丙酸乙酯
		2-{[(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
		2-{[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
		2-{[(2,6-二乙基苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
10		2-({[2-(氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
11		2-{{(2-氨基苯基)氨基甲酰基}氨基}乙酸乙酯
12		2-{{(1,2,3,5,6,7-六氢-1H-引达省-4-基)氨基甲酰基}氨基}-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯
13		2-{{(2-叔丁基苯基)氨基甲酰基}氨基}乙酸乙酯
[0345]		2-((2,4,6-三甲苯基氨基甲酰基)氨基)乙酸乙酯
15		2-((2-异丙基苯基)氨基甲酰基)氨基)乙酸乙酯
16		2-(((2-乙基-6-甲基苯基)氨基甲酰基)氨基)乙酸乙酯
17		2-(((1,2,3,5,6,7-六氢-1H-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基)-3-苯基丙酸乙酯
18		2-((((1,2,3,5,6,7-六氢-1H-引达省-4-基)氨基甲酰基)氨基)-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
19		(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯
20		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸丙-2-基酯
21		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸酯
[0346]		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸环丙基甲酯
23		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸环丁酯
24		2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸 2-甲基丙酯
25		3-(4-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
26		2-((2-甲基-6-(丙-2-基)苯基)氨基甲酰基)乙酸乙酯
27		2-((1,2,3,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)乙酸
28		2-((2,6-二乙基-4-甲基苯基)氨基甲酰基)乙酸乙酯
29		2-((1,2,3,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)乙酸甲酯
[0347]		(2R)-2-((1,2,3,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)氧基-4-苯基丁酸乙酯
		2-((1,2,3,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)氧基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯
		2-((1,2,3,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)乙酸环戊酯
		2-((1,2,3,5,6,7-六氢-1H-茚-4-基)氨基甲酰基)乙酸咪唑-1-基甲酯

化合物编号	结构	名称
34		2 - ({[2,6 - 双(丙 - 2 - 基)苯基]氨基甲酰基}氨基)乙酸乙酯
35		2 - ({[2 - 氯 - 5 - (三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)乙酸乙酯
36		2 - {[2 - 叔丁基 - 6 - 甲基苯基]氨基甲酰基}氨基乙酸乙酯
37		2 - {[2,5 - 二甲基苯基]氨基甲酰基}氨基乙酸乙酯
[0348]		2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - 甲氨基丙酸
		2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}乙酸环丙酯
		2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸
		(2R) - 3 - (3 - 氰基苯基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯

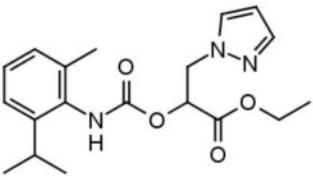
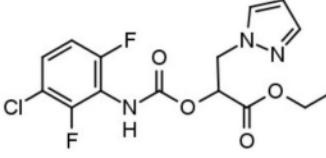
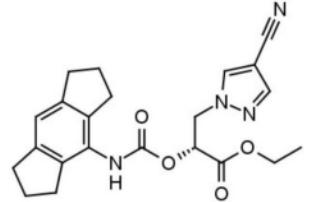
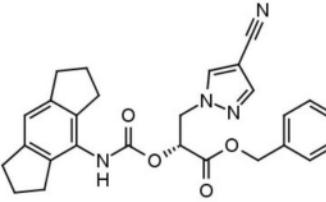
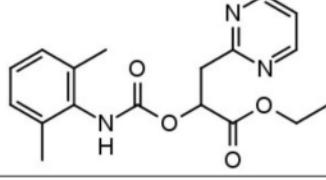
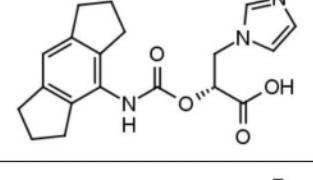
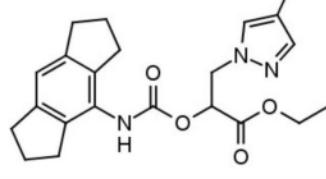
化合物编号	结构	名称
42		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - [3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)苯基]丙酸乙酯
43		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - [3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)苯基]丙酸乙酯
44		2 - {[2,6 - 二氟苯基]氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
[0349]		2 - {[苯基氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
46		2 - {[2 - 乙基 - 6 - 甲基苯基]氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
47		2 - {[2,6 - 二甲基苯基]氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
48		2 - {[2,6 - 二乙基苯基]氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
49		2 - {[2 - 氟 - 6 - 甲基苯基]氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯

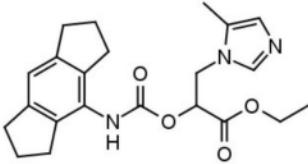
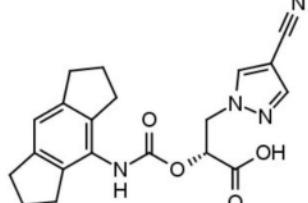
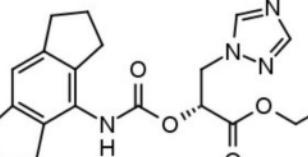
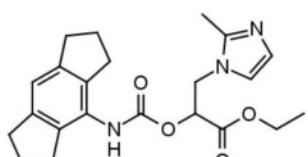
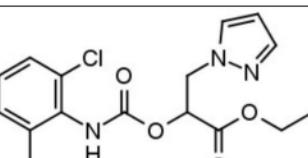
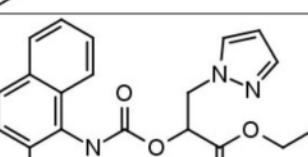
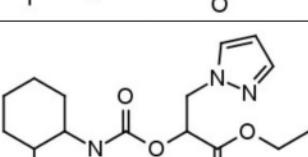
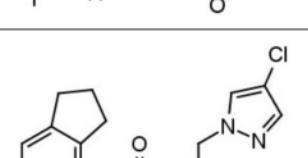
化合物编号	结构	名称
50		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 氟苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
51		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 甲基苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
52		2 - {[(2,6 - 二氯苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
53		2 - {[(环己基氨基甲酰基) 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
[0350]		
54		2 - {[(环戊基氨基甲酰基) 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
55		3 - (4 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 }丙酸乙酯
56		2 - {[(环庚基氨基甲酰基) 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
57		2 - {[(2 - 氯基 - 6 - 甲基苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
58		2 - {[(2 - 氨基 - 6 - 乙基苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
59		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 氨基苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
60		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (吡唑 - 2 - 基)丙酸乙酯
61		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸
62		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (哒嗪 - 3 - 基)丙酸乙酯
63		3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(2,3,6 - 三氟苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } 丙酸乙酯
64		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸苄酯
65		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯

[0351]

化合物编号	结构	名称
66		2 - {[(2 - 乙基 - 6 - 氟苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
67		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
68		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - 甲氧基丙酸乙酯
69		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - 甲氧基丙酸
[0352]		
70		2 - {[(2 - 氯 - 3 - (三氟甲基)苯基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
71		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
72		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基) 氨基甲酰基] 氧基 } - 3 - (3 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
73		3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(2,4,6 - 三氟苯基) 氨基甲酰基] 氧基 }丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
74		2 - ({[2 - 甲基 - 6 - (丙 - 2 - 基)苯基]氨基甲酰基}氨基) - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
75		2 - {[3 - 氯 - 2,6 - 二氟苯基]氨基甲酰基}氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
76		(2R) - 3 - (4 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基]氨基甲酰基}氨基}丙酸乙酯
[0353]		(2R) - 3 - (4 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基]氨基甲酰基}氨基}丙酸苄酯
78		2 - {[{(2,6 - 二甲基苯基)氨基甲酰基}氨基} - 3 - (密啶 - 2 - 基)丙酸乙酯
79		(2R) - 2 - {[1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基]氨基甲酰基}氨基} - 3 - (1H - 咪唑 - 1 - 基)丙酸
80		3 - (4 - 氟 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基]氨基甲酰基}氨基}丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
81		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (5 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
82		(2R) - 3 - (4 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸
83		(2R) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
84		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (2 - 甲基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
[0354]		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 乙基苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
		2 - {[(2 - 甲基萘 - 1 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
		2 - {[(2 - 甲基环己基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
		(2R) - 3 - (4 - 氟 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸乙酯

化合物编号	结构	名称
89		(2R) - 3 - (4 - 氨基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基]丙酸乙酯}
90		(2R) - 3 - (5 - 氨基 - 1H - 咪唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基]丙酸乙酯}
91		2 - ({[2,6 - 二甲基 - 4 - (三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基) - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
92		2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (4 - 甲氧基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯}
93		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸乙酯}
94		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸乙酯}
95		(2R) - 3 - 乙氧基 - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基]丙酸乙酯}

化合物编号	结构	名称
96		(2R) - 3 - (3 - 氟基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基]丙酸乙酯}
97		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - [4 - (三氟甲基) - 1H - 吡唑 - 1 - 基]丙酸乙酯}
98 [0356]		(2R) - 3 - {4 - [(二甲基氨基)甲基] - 1H - 吡唑 - 1 - 基} - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基]丙酸盐酸盐}
99		2 - {[[(2,4 - 二甲基噻吩 - 3 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯}
100		2 - [{(4,10 - 二氧杂三环[7.3.0.0 ^{3,7}]十二烷 - 1,3(7),8 - 三烯 - 2 - 基}氨基甲酰基]氨基] - 3 - (1H - 吡唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
101		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (2 - 甲氧基乙氧基)丙酸乙酯}

化合物编号	结构	名称
102		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (氧杂环己烷 - 4 - 基氧基)丙酸乙酯
103		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (5 - 甲基 - 1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
104		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (丙 - 2 - 基氧基)丙酸乙酯
105		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (3 - 甲基 - 1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸乙酯
[0357]		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸
107		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
108		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸环戊酯
109		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氧基} - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸

化合物编号	结构	名称
110		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯}
111		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (吡嗪 - 2 - 基)丙酸环戊酯}
112		(2R) - 3 - (4 - 氨基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基]丙酸丙 - 2 - 基酯}
113 [0358]		(2R) - 3 - (4 - 氨基 - 1H - 吡唑 - 1 - 基) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基]丙酸环戊酯}
114		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸}
115		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯}
116		(2R) - 2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基)丙酸环戊酯}
117		2 - {[[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基] - 3 - (6 - 甲基吡嗪 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯}

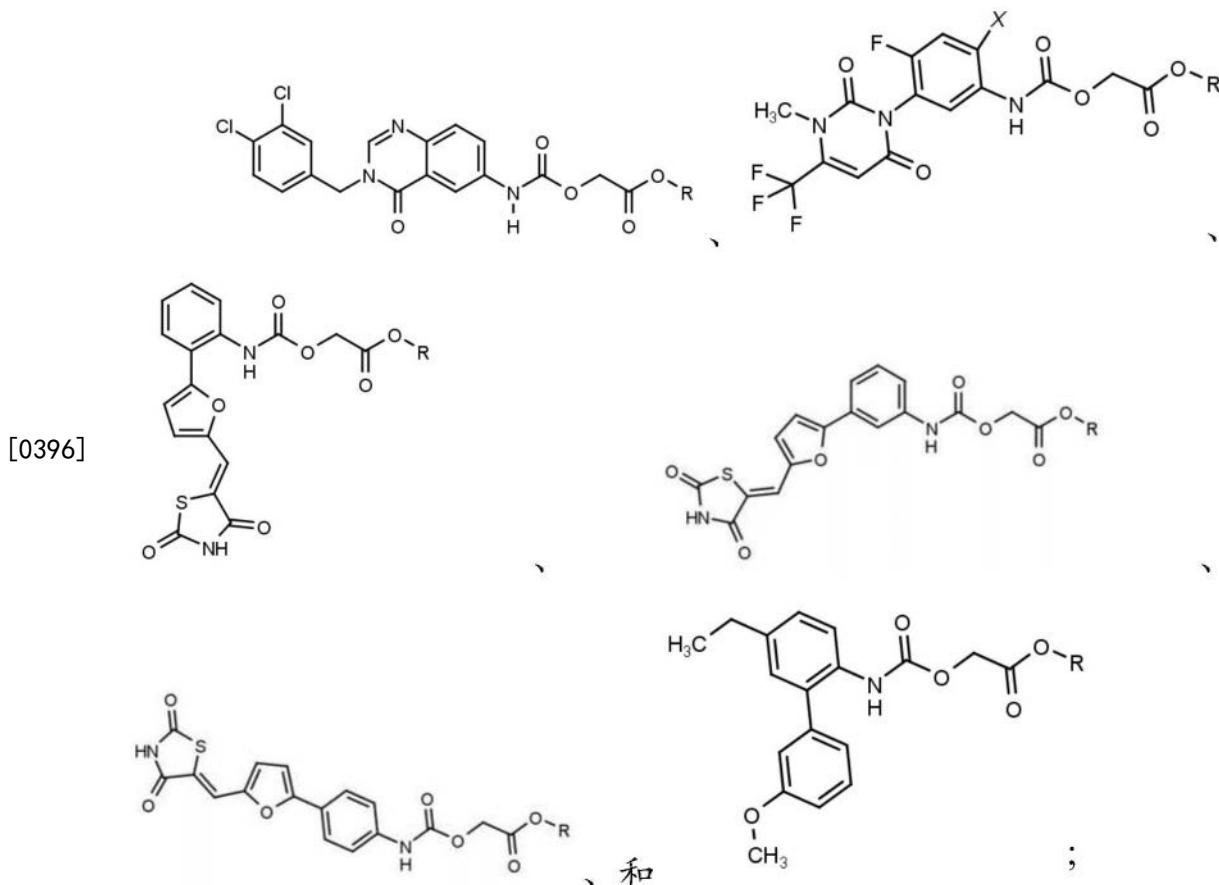
化合物编号	结构	名称
118		2 - {[(3 - 甲基环己基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
119		3 - (5 - 氟基吡嗪 - 2 - 基) - 2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基}丙酸丙 - 2 - 基酯
120		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (2 - 甲基嘧啶 - 4 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
121 [0359]		2 - {[(1,2,3,5,6,7 - 六氢 - s - 引达省 - 4 - 基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (5 - 甲基吡嗪 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
122		2 - {[(1 - 甲基环己基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
123		2 - {[(2 - 氯 - 6 - 氟苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
124		2 - {[(2,6 - 二氟苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯
125		2 - {[(2,6 - 二氯苯基)氨基甲酰基]氨基} - 3 - (嘧啶 - 2 - 基)丙酸丙 - 2 - 基酯

化合物编号	结构	名称
126		(2R)-3-[(3-氨基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}丙酸丙-2-基酯
127		2-[(2-((2-methylpropyl)acetoxy)methyl)氨基]丙酸丙-2-基酯
[0360]		2-[(2-((2-methylpropyl)acetoxy)methyl)氨基]-3-(哒嗪-4-基)丙酸丙-2-基酯
129		2-[(反式-2-甲基环己基)氨基]丙酸丙-2-基酯
130		3-(5-氟-2-基)咪唑-2-基丙酸丙-2-基酯

[0361] 在一些实施方案中,所述化合物选自:

- [0362] 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
- [0363] 2-{[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
- [0364] 2-{[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
- [0365] 2-{[(萘-1-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
- [0366] 2-{[(2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
- [0367] 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-甲氧基丙酸乙酯
- [0368] 2-{[(2-氟-5-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
- [0369] 2-{[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
- [0370] 2-{[(2,6-二乙基苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
- [0371] 2-{[(2-(氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
- [0372] 2-{[(2-氰基苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯
- [0373] 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯

- [0374] 2- {[(2-叔丁基苯基)氨基甲酰基] 氧基} 乙酸乙酯
- [0375] 2- ((2,4,6-三甲苯基氨基甲酰基) 氧基) 乙酸乙酯
- [0376] 2- (((2-异丙基苯基)氨基甲酰基) 氧基) 乙酸乙酯
- [0377] 2- (((2-乙基-6-甲基苯基)氨基甲酰基) 氧基) 乙酸乙酯
- [0378] 2- (((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基) 氧基) -3- 苯基丙酸乙酯
- [0379] 2- (((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基) 氧基) -3- (吡啶-2-基) 丙酸乙酯
- [0380] (2R)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} 丙酸乙酯
- [0381] 2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} 乙酸丙-2-基酯
- [0382] 2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} 乙酸酯
- [0383] 2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} 乙酸环丙基甲酯
- [0384] 2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} 乙酸环丁酯
- [0385] 2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} 乙酸2-甲基丙酯
- [0386] 3- (4-氰基苯基) -2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} 丙酸乙酯
- [0387] 2- {[[2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]氨基甲酰基] 氧基} 乙酸乙酯
- [0388] 2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} 乙酸
- [0389] 2- {[(2,6-二乙基-4-甲基苯基)氨基甲酰基] 氧基} 乙酸乙酯
- [0390] 2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} 乙酸甲酯
- [0391] (2R)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} -4- 苯基丁酸乙酯
- [0392] 2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} -3- (1H-吡唑-1-基) 丙酸乙酯
- [0393] 2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} 乙酸环戊酯; 和
- [0394] 2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} -3- (1H-咪唑-1-基) 丙酸乙酯。
- [0395] 在一些实施方案中,该化合物不是以下任何一种:



[0397] 其中X是CN、Cl或Br，并且R是H、C₁-C₆烷基、-(CH₂)₀₋₃-(C₃-C₆环烷基)或-(CH₂)₀₋₃-C₅-C₆芳基。

[0398] 在一些方面,本公开提供了化合物,该化合物为式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)的任何一种化合物的同位素衍生物(例如,同位素标记的化合物)。

[0399] 在一些实施方案中,化合物是表1中描述的任何一种化合物及其前药和药学上可接受的盐的同位素衍生物。

[0400] 在一些实施方案中,化合物是表1中描述的任何一种化合物及其药学上可接受的盐的同位素衍生物。

[0401] 在一些实施方案中,化合物是表1中描述的任何一种化合物的同位素衍生物。

[0402] 应当理解,可以使用多种本领域公认的技术中的任何一种来制备同位素衍生物。例如,同位素衍生物通常可通过进行在方案和/或在本文描述的实施例中公开的程序,通过用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0403] 在一些实施方案中,同位素衍生物是氘标记的化合物。

[0404] 在一些实施方案中,同位素衍生物是式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)的化合物中的任何一种的氘标记的化合物。

[0405] 在一些实施方案中,该化合物是表1中描述的任何一种化合物及其前药和药学上可接受的盐的氘标记的化合物。

[0406] 在一些实施方案中,该化合物是表1中描述的任何一种化合物及其药学上可接受的盐的氘标记的化合物。

[0407] 在一些实施方案中,该化合物是表1中描述的任何一种化合物的氘标记的化合物。

[0408] 应当理解,氘标记的化合物包含氘原子,该氘原子具有显著大于氘的自然丰度(0.015%)的氘丰度。

[0409] 在一些实施方案中,氘标记的化合物对于每个氘原子具有以下的氘富集因子:至少3500(在每个氘原子处掺入52.5%氘)、至少4000(掺入60%氘)、至少4500(掺入67.5%氘)、至少5000(75%氘)、至少5500(掺入82.5%氘)、至少6000(掺入90%氘)、至少6333.3(掺入95%氘)、至少6466.7(掺入97%氘)、至少6600(掺入99%氘)或至少6633.3(掺入99.5%氘)。如本文所用,术语“氘富集因子”是指氘的丰度与氘的自然丰度之间的比率。

[0410] 应当理解,可以使用多种本领域公认的技术中的任何一种来制备氘标记的化合物。例如,氘标记的化合物通常可通过进行在方案和/或在本文描述的实施例中公开的程序,通过用氘标记的试剂代替非氘标记的试剂来制备。

[0411] 包含上述氘原子的本发明化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物在本发明的范围内。此外,用较重的氘(即²H)取代可以提供某些治疗上的优势,这是由于代谢稳定性更高,例如体内半衰期延长或剂量要求降低。

[0412] 为了避免疑问,应当理解,当在本说明书中基团被限定为“本文描述的”,该基团包括最先出现和最广泛的定义以及该基团每一个和所有的特定定义。

[0413] 本公开内容的特定化合物包括例如式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)任一种的化合物或其药学上可接受的盐,其中,除非另有说明,R₁、R₃、R₄和任何相关的取代基的每一个具有本文之前定义的任何含义。

[0414] 通常选择组成式(I)的化合物的各种官能团和取代基,以使化合物的分子量不超过1000道尔顿。更通常地,化合物的分子量将小于900,例如小于800、或小于750、或小于700、或小于650道尔顿。更方便地,分子量小于600,例如为550道尔顿或更小。

[0415] 本公开化合物的合适的药学上可接受的盐是,例如,足够碱性的本公开化合物的酸加成盐,例如,与例如无机酸或有机酸的酸加成盐,所述无机酸或有机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、甲酸、柠檬酸甲磺酸盐或马来酸。另外,足够酸性的本公开化合物的合适的药学上可接受的盐是碱金属盐,例如钠或钾盐,碱土金属盐,例如钙或镁盐,铵盐或与提供药学上可接受的阳离子的有机碱的盐,例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺形成的盐。

[0416] 应当理解,式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)任一种的化合物及其任何药学上可接受的盐包括所述化合物的所有异构体形式的立体异构体、立体异构体的混合物、多晶型物。

[0417] 如本文所用,术语“异构”是指具有相同分子式但其原子键合顺序或其原子空间排列不同的化合物。其原子空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。彼此不为镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,彼此为非重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”或有时称为旋光异构体。含有等量相反手性的各对映异构体形式的混合物称为“外消旋混合物”。

[0418] 如本文所用,术语“手性中心”是指与四个不同的取代基键合的碳原子。

[0419] 如本文所用,术语“手性异构体”是指具有至少一个手性中心的化合物。具有多个一个手性中心的化合物可以单独的非对映异构体或非对映异构体的混合物(称为“非对映异构体混合物”)存在。当存在一个手性中心时,立体异构体可通过该手性中心的绝对构型(R或S)表征。绝对构型是指连接于手性中心的取代基在空间上的排列。连接在所考虑的手

性中心上的取代基根据Cahn、Ingold和Prelog的顺序规则进行排序(Cahn等人,Angew.Chem.Inter.Edit.1966,5,385;勘误表511;Cahn等人,Angew.Chem.1966,78,413;Cahn和Ingold,J.Chem.Soc.1951(伦敦),612;Cahn等人,Experientia 1956,12,81;Cahn,J.Chem.Educ.1964,41,116)。

[0420] 如本文所用,术语“几何异构体”是指其存在是由于绕双键或环烷基连接基(例如1,3-环丁基)的受阻旋转的非对映异构体。这些构型在其名称上由前缀顺式和反式或Z和E区分,这表示根据Cahn-Ingold-Prelog规则,这些基团在分子中双键的相同或相对侧。

[0421] 应当理解,本公开的化合物可以描述为不同的手性异构体或几何异构体。还应理解,当化合物具有手性异构体或几何异构体形式时,所有异构体形式均意图包括在本公开的范围内,并且化合物的命名不排除任何异构体形式,应理解为并非所有的异构体都可具有相同的活性水平。

[0422] 应当理解,本公开中讨论的结构和其他化合物包括其所有的阻转异构体。还应理解并非所有的阻转异构体都可具有相同的活性水平。

[0423] 如本文所用,术语“阻转异构体”是其中两种异构体的原子在空间上布置不同的立体异构体类型。阻转异构体的存在是由于大基团绕中心键旋转的阻碍而导致的旋转受限。这种阻转异构体通常以混合物形式存在,但是由于最近的色谱技术的发展,已经有可能在精选的情况下分离两种阻转异构体的混合物。

[0424] 如本文所用,术语“互变异构体”是平衡存在的两种或更多种结构异构体之一,并且易于从一种异构体形式转化为另一种异构体形式。这种转化导致氢原子的形式迁移,伴随着相邻共轭双键的转换。互变异构体以互变异构体组的混合物形式存在于溶液中。在可能互变异构的溶液中,将达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH。可通过互变异构互相转变的互变异构体的概念称为互变异构现象。在可能的各种类型互变异构现象中,通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构现象中,同时发生电子和氢原子的移动。糖链分子中的醛基(-CHO)与同一分子中的羟基(-OH)之一反应,使其具有葡萄糖表现的环状(环形)形式,由此出现了环-链互变异构现象。

[0425] 应当理解,本公开的化合物可以描述为不同的互变异构体。还应理解,当化合物具有互变异构体形式时,所有互变异构体形式均旨在包括在本公开的范围内,并且化合物的命名不排除任何互变异构体形式。将理解的是,某些互变异构体可以具有比其他互变异构体更高的活性水平。

[0426] 具有相同分子式但其原子的键合性质或顺序或其原子在空间中的排列不同的化合物称为“异构体”。其原子空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。彼此不是镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,彼此是不可重叠的镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心,例如,它键合到四个不同的基团,则可能有一对对映异构体。对映异构体可以通过其不对称中心的绝对构型表征,并由Cahn和Prelog的R定序和S定序规则描述,或者可以通过分子旋转偏振光平面的方式表征,并称为右旋或左旋(即分别为(+)-或(-)-异构体)。手性化合物可以单独的对映异构体或其混合物形式存在。包含等比例对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0427] 本公开的化合物可具有一个或多个不对称中心;因此,此类化合物可以作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或其混合物产生。除非另有说明,否则说明书和权利要求书中特

定化合物的描述或命名旨在包括单个对映异构体及其混合物、外消旋物或其他形式。确定立体化学和分离立体异构体的方法是本领域众所周知的(参见“Advanced Organic Chemistry(高级有机化学)”,第4版J.March,John Wiley and Sons,New York,2001第4章的讨论),例如通过由旋光起始原料合成或通过拆分外消旋形式。本公开内容的一些化合物可具有几何异构中心(E-和Z-异构体)。应当理解,本公开涵盖具有炎性体抑制活性的所有光学、非对映异构体和几何异构体及其混合物。

[0428] 本公开还涵盖包含一个或多个同位素取代的本文定义的本公开的化合物。

[0429] 应当理解,本文所述的任何式的化合物包括化合物本身,以及它们的盐和它们的溶剂合物,如果适用的话。例如,可以在阴离子和取代的苯化合物上带正电荷的基团(例如,氨基)之间形成盐。合适的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、氨基磺酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、谷氨酸根、葡萄糖醛酸根、戊二酸根、苹果酸根、马来酸根、琥珀酸根、富马酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水杨酸根、乳酸根、萘磺酸根和乙酸根(例如三氟乙酸根)。

[0430] 如本文所用,术语“药学上可接受的阴离子”是指适合于形成药学上可接受的盐的阴离子。同样,也可以在阳离子和取代的苯化合物上带负电荷的基团(例如羧酸根)之间形成盐。合适的阳离子包括钠离子,钾离子、镁离子、钙离子和铵阳离子,例如四甲基铵离子。取代的苯化合物还包括那些含有季氮原子的盐。

[0431] 应当理解,本公开的化合物,例如所述化合物的盐,可以以水合或非水合(无水)形式或与其他溶剂分子的溶剂合物形式存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂合物的非限制性实例包括乙醇溶剂合物、丙酮溶剂合物等。

[0432] 如本文所用,术语“溶剂合物”是指包含化学计量或非化学计量量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于以结晶固态捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂合物。如果溶剂是水,则形成的溶剂合物是水合物;如果溶剂是醇,则形成的溶剂合物是醇化物。水合物是由一或多个水分子与一分子该物质组合形成,其中水保持其分子状态为H₂O。

[0433] 如本文所用,术语“类似物”是指在结构上与另一种相似但组成略有不同的化合物(如一个原子用不同元素的原子代替或存在特定官能团,或一个官能团用另一个官能团代替)。因此,类似物是与参考化合物在功能和表现上相似或可比,但并非在结构或来源上相似或可比的化合物。

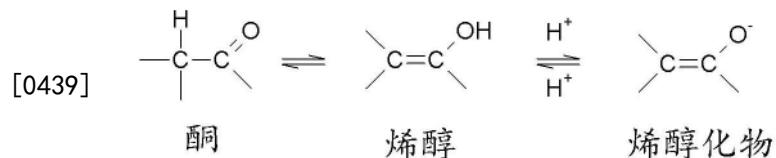
[0434] 如本文所用,术语“衍生物”是指具有共同核心结构并且被如本文所述的各种基团取代的化合物。

[0435] 如本文所用,术语“生物等排体”是指由原子或原子团与另一个广义上相似的原子或原子团交换产生的化合物。生物等排替代的目的是产生具有与母体化合物相似的生物学特性的新化合物。生物等排替代可以是基于物理化学或拓扑结构的。羧酸生物等排体的实例包括但不限于酰基磺酰亚胺、四唑、磺酸酯和膦酸酯。参见例如Patani和LaVoie,Chem.Rev.96,3147-3176,1996。

[0436] 还应理解,式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)任一者的某些化合物可以以溶剂化物以及非溶剂化物形式例如水合物形式存在。合适的药学上可接受的溶剂化物是例如水合物,例如半水合物,一水合物,二水合物或三水合物。应当理解,本公开涵盖了具有炎性体抑制活性的所有此类溶剂化物形式。

[0437] 还应理解,式(I) - (X)、(Ia) - (Xa) 和 (Ib) - (Xb) 任一者的某些化合物可表现出多态性,并且本公开内容涵盖具有炎性体抑制活性的所有此类形式或其混合物。众所周知,可以使用常规技术来分析结晶材料,该技术例如X射线粉末衍射分析、差示扫描量热法、热重分析、漫反射红外傅里叶变换(DRIFT)光谱、近红外(NIR)光谱、溶液和/或固态核磁共振光谱。这种结晶材料的水含量可以通过Karl Fischer分析法确定。

[0438] 式(I) - (X)、(Ia) - (Xa) 和 (Ib) - (Xb) 任一者的化合物可以多种不同的互变异构形式存在,并且提及式I的化合物包括所有这些形式。为了避免疑问,当化合物可以几种互变异构形式之一存在,并且仅具体描述或显示一种时,所有其他形式仍被式(I)所涵盖。互变异构形式的实例包括酮-、烯醇- 和 烯醇化物形式,例如,见于以下互变异构对中:酮/烯醇(如下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇和硝基/酸硝基。



[0440] 含有胺官能团的式(I) - (X)、(Ia) - (Xa) 和 (Ib) - (Xb) 任一者的化合物也可以形成N-氧化物。本文中提及的含有胺官能团的式I化合物也包括N-氧化物。当化合物含有多个胺官能团时,一个或多于一个氮原子可被氧化形成N-氧化物。N-氧化物的具体实例是叔胺或含氮杂环的氮原子的N-氧化物。可以通过用氧化剂例如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺来形成N-氧化物,例如参见Advanced Organic Chemistry, Jerry March, 第4版,Wiley Interscience, 页码。更具体地,可以通过L.W.Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) 的程序制备N-氧化物,其中使胺化合物与间氯过氧苯甲酸(mCPBA) 例如在惰性溶剂如二氯甲烷中反应。

[0441] 式(I) - (X)、(Ia) - (Xa) 和 (Ib) - (Xb) 任一者的化合物可以以前药的形式给药,所述前药在人或动物体内分解以释放本公开的化合物。前药可用于改变本公开化合物的物理性质和/或药代动力学性质。当本公开的化合物包含可以连接改性基团的合适的基团或取代基时,可以形成前药。前药的实例包括可以在式(I) - (X)、(Ia) - (Xa) 和 (Ib) - (Xb) 任一者的化合物的羧基或羟基形成的体内可裂解的酯衍生物,以及可以在式(I) - (X)、(Ia) - (Xa) 和 (Ib) - (Xb) 任一者的化合物的羧基或氨基形成的体内可裂解的酰胺衍生物。

[0442] 因此,本公开内容包括当通过有机合成可获得时以及当通过其前药的裂解而在人或动物体内可获得时,如上文所定义的式(I) - (X)、(Ia) - (Xa) 和 (Ib) - (Xb) 任一者的那些化合物。因此,本公开包括通过有机合成方式产生的式(I) - (X)、(Ia) - (Xa) 和 (Ib) - (Xb) 任一者的那些化合物,以及通过前体化合物的代谢在人体或动物体内产生的这类化合物,即式(I) - (X)、(Ia) - (Xa) 和 (Ib) - (Xb) 任一者的化合物可以是合成产生的化合物或代谢产生的化合物。

[0443] 式(I) - (X)、(Ia) - (Xa) 和 (Ib) - (Xb) 任一者的化合物的合适的药学上可接受的前药是基于合理的医学判断而适用于对人或动物体给药而没有不希望的药理活性并且没有过度的毒性的前药。已经描述了各种形式的前药,例如描述在以下文件中:a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p.309-396, 由K.Widder, 等人编辑(Academic Press, 1985); b) Design of Pro-drugs, 由H.Bundgaard编辑, (Elsevier, 1985); c) A Textbook of Drug Design and

Development,由Krosgaard-Larsen和H.Bundgaard编辑,第5章“Design and Application of Pro-drugs”,H. Bundgaard p.113-191(1991);d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992); e) H. Bundgaard, 等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); f) N. Kakeya, 等人, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984); g) T. Higuchi和V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series, 第14卷; 和h) E. Roche(编者), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987。

[0444] 具有羧基的式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)任一者的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酯。含有羧基的式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)任一者的化合物的体内可裂解的酯为例如在人或动物体内裂解以产生母体酸的药学上可接受的酯。适用于羧基的合适的药学上可接受的酯包括: C_1-C_6 烷基酯,例如甲基、乙基和叔丁基酯; C_1-C_6 烷氧基甲基酯,例如甲氧基甲基酯; C_1-C_6 烷酰氧基甲基酯,例如新戊酰氧基甲基酯,3-酰基酯; C_3-C_8 环烷基羧基氧基- C_1-C_6 烷基酯,例如环戊基羧基氧基甲基酯和1-环己基羧基氧基乙基酯;2-氧化-1,3-二氧化杂环戊烯基甲基酯,例如5-甲基-2-氧化-1,3-二氧化杂环戊烯-4-基甲基酯和 C_1-C_6 烷氧基羧基氧基- C_1-C_6 烷基酯,例如甲氧基羧基氧基甲基和1-甲氧基羧基氧基乙基酯。

[0445] 具有羟基的式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)任一者的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酯或醚。含有羟基的式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)任一者的化合物的体内可裂解的酯或醚是例如在人或动物体内裂解以产生母体羟基化合物的药学上可接受的酯或醚。用于羟基的合适的药学上可接受的酯形成基团包括无机酯,例如磷酸酯(包括磷酰胺环状酯)。用于羟基的其他合适的药学上可接受的酯形成基团包括 C_1-C_{10} 烷酰基,例如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和取代的苯甲酰基和苯乙酰基, C_1-C_{10} 烷氧基羧基例如乙氧基羧基,N,N-(C_1-C_6 烷基)₂氨基甲酰基,2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C_1-C_4 烷基)哌嗪-1-基甲基。羟基的合适的药学上可接受的醚形成基团包括 α -酰氧基烷基,例如乙酰氧基甲基和新戊酰氧基甲基。

[0446] 具有羧基的式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)任一者的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酰胺,例如与胺例如氨、C1-4烷基胺如甲胺、(C_1-C_4 烷基)2胺如二甲胺、N-乙基-N-甲胺或二乙胺、 C_1-C_4 烷氧基- C_2-C_4 烷基胺如2-甲氧基乙胺、苯基- C_1-C_4 烷基胺如苄胺和氨基酸如甘氨酸或其酯形成的酰胺。

[0447] 具有氨基的式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)任一者的化合物的合适的药学上可接受的前药是例如其体内可裂解的酰胺衍生物。来自氨基的合适的药学上可接受的酰胺包括例如与 C_1-C_{10} 烷酰基如乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基和取代的苯甲酰基和苯乙酰基形成的酰胺。苯乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的实例包括氨基甲基、N-烷基氨基甲基、N,N-二烷基氨基甲基、吗啉代甲基、哌嗪-1-基甲基和4-(C_1-C_4 烷基)哌嗪-1-基甲基。

[0448] 式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)任一者的化合物的体内作用可以部分地由在施用式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)任一者的化合物后在人或动物体内形成的一种或多种代谢物发挥。如上所述,式(I)-(X)、(Ia)-(Xa)和(Ib)-(Xb)任一者的化合物的体内作用也可以通过前体化合物(前药)的代谢来发挥。

[0449] 尽管本公开可以涉及通过任选的、优选的或合适的特征或以其他方式以特定实施方案在本文定义的任何化合物或特定组的化合物,本公开还可以涉及具体排除所述任选的、优选的或合适的特征或特定实施方案的任何化合物或特定组的化合物。本公开的特征涉及R1处的特定结构基团,其与如本文所定义的权利要求的范围有关。在某些情况下,特定的基团定义与本发明无关,因此可以放弃的结构。当R1对应于被至少2个基团直接取代的苯基时,可以放弃这种结构,所述基团包括:1个卤素基团和1个甲基基团;2个或更多个卤素基团;或2个甲基基团。

[0450] 适当地,本公开排除不具有本文定义的生物学活性的任何单独的化合物。

[0451] 合成方法

[0452] 在一些方面,本公开提供了制备本公开的化合物的方法。

[0453] 在一些方面,本公开提供了化合物的方法,其包括本文所述的一个或多个步骤。

[0454] 在一些方面,本公开提供了化合物,该化合物可通过本文所述的化合物的制备方法获得,由本文所述的化合物的制备方法获得,或由本文所述的化合物的制备方法直接获得。

[0455] 在一些方面,本公开提供了本文所述的中间体,其适合用于制备本文所述的化合物的方法中。

[0456] 本公开的化合物可以通过本领域已知的任何合适的技术来制备。在所附的实施例中进一步描述了制备这些化合物的特定方法。

[0457] 在本文描述的合成方法的描述中以及用于制备起始原料的任何参考合成方法中,应理解所有提议的反应条件(包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序)可以由本领域技术人员选择。

[0458] 有机合成领域的技术人员应理解,存在于分子各个部分上的官能团必须与所使用的试剂和反应条件相容。

[0459] 将理解的是,在本文定义的方法中合成本公开的化合物期间,或在某些起始原料的合成期间,可能期望保护某些取代基以防止其不希望的反应。化学领域技术人员将理解何时需要这种保护,以及如何可将这样的保护基放置到位,然后再除去。有关保护基的实例,请参见有关该主题的许多一般文本之一,例如Theodora Green的‘Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基)’(出版商:John Wiley&Sons)。可以通过文献中描述的或化学领域技术人员已知的适合于除去所讨论的保护基团的任何方便的方法除去保护基团,选择这样的方法以便实现保护基团的除去且对分子中的其他位置的基团的干扰最小。因此,如果反应物例如包括例如氨基、羧基或羟基的基团,则可能需要在本文所述的某些反应中保护该基团。

[0460] 举例来说,用于氨基或烷基氨基的合适的保护基是,例如,酰基,例如烷酰基如乙酰基,烷氧基羰基,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基,芳基甲氧基羰基,例如苄氧基羰基,或芳酰基,例如苯甲酰基。上述保护基的脱保护条件必然随保护基的选择而变化。因此,例如,可以通过例如用合适的碱,例如碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂或氢氧化钠水解,除去酰基如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基。或者,可以例如通过用合适的酸(例如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸)处理来去除酰基,例如叔丁氧基羰基;并且可以去除例如苄氧基羰基的芳基甲氧基羰基,例如,通过经催化剂例如钯/碳氢化,或通过用路易斯酸例如三

(三氟乙酸)硼处理。伯氨基的合适的供选保护基是例如邻苯二甲酰基,其可以通过用烷基胺例如二甲基氨基丙胺或用肼处理而除去。

[0461] 合适的用于羟基的保护基是,例如,酰基,例如烷酰基,例如乙酰基,芳酰基,例如苯甲酰基,或芳基甲基,例如苄基。上述保护基的脱保护条件将必然随保护基的选择而变化。因此,例如,可以例如通过用合适的碱例如碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂、氢氧化钠或氨水解,除去诸如烷酰基或芳酰基的酰基。或者,可以例如通过经催化剂如钯/碳氢化来除去芳基甲基如苄基。

[0462] 羧基的合适保护基为例如酯化基团,例如甲基或乙基,其可以例如通过用碱如氢氧化钠水解而除去,或例如叔丁基,其可以例如通过用酸例如有机酸如三氟乙酸处理而除去,或例如苄基,其可以例如通过经催化剂如钯/碳氢化而除去。

[0463] 一旦通过本文定义的任何一种方法合成了式(I)的化合物,该方法然后可以进一步包括以下附加步骤:(i)除去存在的任何保护基;(ii)将式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物;(iii)形成其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物;和/或(iv)形成其前药。

[0464] 可以使用本领域熟知的技术分离和纯化所得的式(I)的化合物。

[0465] 方便地,化合物的反应在合适的溶剂存在下进行,该溶剂优选在各自的反应条件下是惰性的。合适的溶剂的实例包括但不限于烃,例如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯代烃,例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷;醇,例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚,例如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃、环戊基甲基醚(CPME)、甲基叔丁基醚(MTBE)或二噁烷;二醇醚,例如乙二醇单甲基或单乙基醚或乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚);酮,例如丙酮、甲基异丁基酮(MIBK)或丁酮;酰胺,例如乙酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺(DMF)或N-甲基吡咯烷酮(NMP);腈,例如乙腈;亚砜,例如二甲基亚砜(DMSO);硝基化合物,例如硝基甲烷或硝基苯;酯,例如乙酸乙酯或乙酸甲酯,或所述溶剂的混合物或与水的混合物。

[0466] 根据反应步骤和所用条件,反应温度合适地在约-100℃至300℃之间。

[0467] 反应时间通常在一分钟的若干分之几到几天之间的范围内,这取决于各个化合物的反应性和各个反应条件。合适的反应时间可以通过本领域已知的方法,例如反应监测容易地确定。基于上面给出的反应温度,合适的反应时间通常在10分钟至48小时之间的范围内。

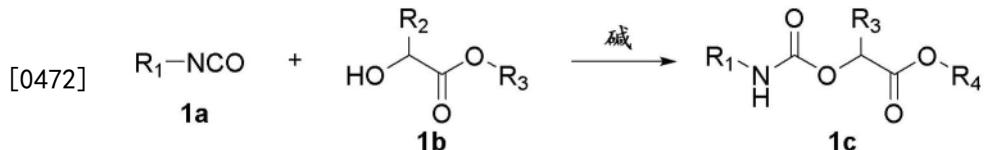
[0468] 而且,通过利用本文所述的程序,结合本领域普通技术,可以容易地制备本公开的其他化合物。本领域技术人员将容易理解,可以使用以下制备程序的条件和方法的已知变化来制备这些化合物。

[0469] 如有机合成领域的技术人员将理解的,本公开的化合物可容易地通过各种合成途径获得,其中一些在所附的实施例中举例说明。技术人员将容易地认识到将使用哪种类型的试剂和反应条件以及在任何特定情况下如何应用和调整它们(必要或有用的情况下),以获得本公开的化合物。此外,本公开的一些化合物可以通过使本公开的其他化合物在合适的条件下反应而容易地合成,例如,通过将存在于本公开的化合物或其合适的前体分子中的一种特定的官能团转化为另一种,所述转化是通过应用标准的合成方法,例如还原,氧化,加成或取代反应;那些方法是技术人员众所周知的。同样,技术人员将在必要或有用任何时候应用合成保护(或保护)基团;合适的保护基团以及引入和除去它们的方法对于化

学合成领域的技术人员是众所周知的，并且在例如P.G.M.Wuts, T.W.Greene, “Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”, 第4版(2006) (John Wiley&Sons) 中更详细地描述。

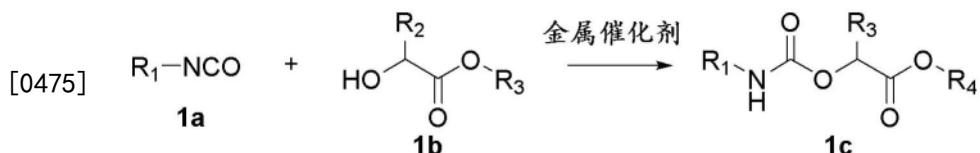
[0470] 在本文的方案1-5中描述了制备本申请化合物的一般途径。

[0471] 方案1



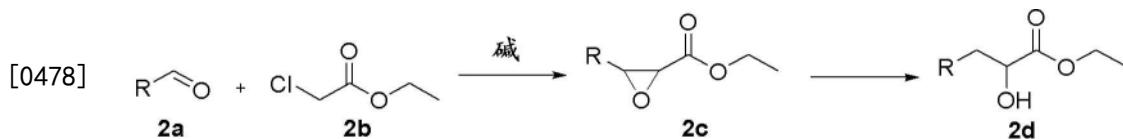
[0473] 化合物1a与化合物1b在碱(例如三乙胺)存在下在溶剂(例如乙腈)中,且任选在升高的温度下反应,得到化合物1c。

[0474] 方案2



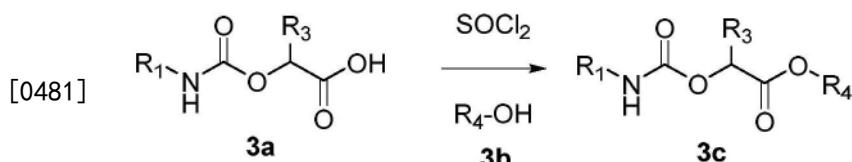
[0476] 化合物1a与化合物1b在金属催化剂(例如氯化铜)的存在下,在溶剂(例如二甲基甲酰胺)中,并且任选在升高的温度下反应,得到化合物1c。

[0477] 方案3



[0479] 使化合物2a与化合物2b在碱(例如,双(三甲基甲硅烷基)氨基钠)的存在下,在溶剂(例如,四氢呋喃)中,以及任选地在降低的温度(例如,-78℃)下反应,产生化合物2c。化合物2c在用于氢化的金属催化剂(例如10%Pd/C)存在下在溶剂(例如乙酸乙酯)中,并任选在升高的温度下反应,得到化合物2d。

[0480] 方案4



[0482] 使化合物3a与化合物3b在亚硫酰氯存在下,并且任选地在降低的温度(例如0℃)下反应,得到化合物3c。

[0483] 应当理解,在上面所示的说明和式中,除非另有说明,否则各种基团例如R₁-R₄和R如本文所定义。此外,出于合成目的,方案中的化合物仅是带有选择的取代基的代表,以说明本文公开的化合物的一般合成方法。

[0484] 生物测定法

[0485] 通过上述方法设计、选择和/或优化的化合物一旦产生,就可以使用本领域技术人员已知的多种测定法来表征,以确定化合物是否具有生物学活性。例如,分子可以通过常规测定法(包括但不限于以下描述的那些测定法)表征,以确定它们是否具有预测的活性、结

合活性和/或结合特异性。

[0486] 此外,高通量筛选可用于加快使用此类测定法的分析。结果,可以使用本领域已知的技术针对活性快速筛选本文所述的分子。进行高通量筛选的一般方法描述于例如Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; 和美国专利号5,763,263。高通量测定法可以使用一种或多种不同的测定技术,包括但不限于以下所述的那些。

[0487] 各种体外或体内生物学测定法可能适用于检测本公开化合物的作用。这些体外或体内生物学测定法可以包括但不限于酶活性测定法、电泳迁移率变动测定法、报告基因测定法、体外细胞生存力测定法和本文所述的测定法。

[0488] 药物组合物

[0489] 在一些方面,本公开提供了药物组合物,其包含本公开的化合物作为活性成分。在一些实施方案中,本公开提供了药物组合物,其包含本文所述的各式的至少一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物,以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中,本公开提供了包含选自表1的至少一种化合物的药物组合物。

[0490] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产物,以及直接或间接地由指定量的指定成分的组合产生的任何产物。

[0491] 可以将本公开的化合物配制成用于口服给药的形式,例如片剂、胶囊(每种包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、混悬剂、糖浆和乳剂。本公开的化合物也可以配制为用于静脉内(推注或输注)、腹膜内、局部、皮下、肌内或透皮(例如贴剂)给药,均使用药学领域普通技术人员众所周知的形式。

[0492] 本公开的制剂可以是包含水性媒介物的水溶液形式。水性媒介物组分可包含水和至少一种药学上可接受的赋形剂。合适的可接受的赋形剂包括选自以下的那些:溶解度提高剂、螯合剂、防腐剂、张度剂、粘度/助悬剂、缓冲剂和pH调节剂、及其混合物。

[0493] 可以使用任何合适的溶解度提高剂。溶解度提高剂的实例包括环糊精,例如选自以下的那些:羟丙基- β -环糊精、甲基- β -环糊精、无规甲基化- β -环糊精、乙基化- β -环糊精、三乙酰基- β -环糊精、过乙酰化- β -环糊精、羧甲基- β -环糊精、羟乙基- β -环糊精、2-羟基-3-(三甲基氨基)丙基- β -环糊精、葡萄糖基- β -环糊精、硫酸化- β -环糊精(S- β -CD)、麦芽糖基- β -环糊精、 β -环糊精磺丁基醚、支链- β -环糊精、羟丙基- γ -环糊精、无规甲基化- γ -环糊精和三甲基- γ -环糊精及其混合物。

[0494] 可以使用任何合适的螯合剂。合适的螯合剂的实例包括选自以下的那些:乙二胺四乙酸及其金属盐、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠和乙二胺四乙酸四钠及其混合物。

[0495] 可以使用任何合适的防腐剂。防腐剂的实例包括选自以下的那些:季铵盐如苯扎卤铵(优选苯扎氯铵)、葡萄糖酸洗必太、苄索氯铵、氯化十六烷基吡啶鎓、苄基溴、硝酸苯汞、醋酸苯汞、新癸酸苯汞、硫柳汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、山梨酸、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠、对羟基苯甲酸乙酯、丙基氨基丙基双胍和对羟基苯甲酸丁酯、和山梨酸以及它们的混合物。

[0496] 水性媒介物还可包含张度剂以调节张度(渗透压)。所述张度剂可以选自二醇(例如丙二醇、二甘醇、三甘醇)、丙三醇、右旋糖、甘油、甘露醇、氯化钾和氯化钠、以及它们的混合物。

[0497] 水性媒介物还可包含粘度/助悬剂。适当的粘度/助悬剂包括选自以下的那些：纤维素衍生物，例如甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、聚乙二醇（例如聚乙二醇300、聚乙二醇400）、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素和交联丙烯酸聚合物（卡波姆），例如与聚烯基醚或二乙烯基二醇交联的丙烯酸聚合物（Carbopols-例如Carbopol 934、Carbopol 934P、Carbopol 971、Carbopol 974和Carbopol 974P），以及它们的混合物。

[0498] 为了将制剂调节至可接受的pH（通常pH范围为约5.0至约9.0，更优选约5.5至约8.5，特别是约6.0至约8.5，约7.0至约8.5，约7.2至约7.7，约7.1至约7.9，或约7.5至约8.0），该制剂可包含pH调节剂。pH调节剂通常是无机酸或金属氢氧化物碱，选自氢氧化钾、氢氧化钠和盐酸，以及它们的混合物，优选氢氧化钠和/或盐酸。添加这些酸性和/或碱性pH调节剂以将制剂调节至目标可接受的pH范围。因此，可能不必同时使用酸和碱——根据制剂，添加酸或碱之一可能足以使混合物达到所需的pH范围。

[0499] 水性媒介物还可包含缓冲剂以稳定pH。使用时，缓冲剂选自磷酸盐缓冲剂（如磷酸二氢钠和磷酸氢二钠），硼酸盐缓冲剂（如硼酸或其盐，包括四硼酸二钠），柠檬酸盐缓冲剂（如柠檬酸或其盐，包括柠檬酸钠）和 ϵ -氨基己酸及其混合物。

[0500] 该制剂可以进一步包含润湿剂。合适的润湿剂种类包括选自以下的那些：聚氧丙烯-聚氧乙烯嵌段共聚物（泊洛沙姆）、蓖麻油的聚乙氧基化醚、聚氧乙烯化脱水山梨糖醇酯（聚山梨酸酯）、氧乙基化辛基苯酚的聚合物（Tylloxapol）、聚氧基40硬脂酸酯、脂肪酸二醇酯、脂肪酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯和聚氧乙烯脂肪酸酯及其混合物。

[0501] 口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可以装入明胶胶囊中或压成片剂。为了口服治疗给药的目的，可以将活性化合物与赋形剂结合并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。口服组合物也可以使用流体载体制备以用作漱口水，其中将流体载体中的化合物口服施用，漱口并吐出或吞咽。药学上相容的粘合剂和/或佐剂材料可以作为组合物的一部分包括在内。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可以包含以下任何成分或类似性质的化合物：粘合剂，例如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶；赋形剂，例如淀粉或乳糖；崩解剂，例如藻酸、Primogel或玉米淀粉；润滑剂，例如硬脂酸镁或Sterotes；助流剂，例如胶体二氧化硅；甜味剂，例如蔗糖或糖精；或调味剂，例如薄荷、水杨酸甲酯或橙调味剂。

[0502] 根据本公开的另一方面，提供了药物组合物，其包含如上文所定义的本公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0503] 本公开的组合物可以是适合口服使用（例如，片剂、糖锭、硬或软胶囊、水性或油性悬浮液、乳剂、可分散的粉剂或颗粒剂、糖浆剂或酏剂）、局部使用（例如乳膏、软膏剂、凝胶剂或水性或油性溶液或悬浮液）、吸入给药（例如作为细碎粉末或液体气雾剂）、吹入给药（例如作为细碎粉末）或胃肠外给药（例如作为用于静脉内、皮下、肌内、腹膜内或肌内给药的无菌水性或油性溶液或作为用于直肠给药的栓剂）的形式。

[0504] 本公开的组合物可以使用本领域众所周知的常规药物赋形剂通过常规程序获得。因此，旨在用于口服使用的组合物可包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0505] 用于治疗的本公开化合物的有效量是足以治疗或预防本文所指的与炎性体相关的病况，减慢其进展和/或减少与该病况相关的症状的量。

[0506] 根据众所周知的医药原理，式I化合物用于治疗或预防目的的剂量大小自然将根

据病况的性质和严重程度,动物或患者的年龄和性别以及给药途径而变化。

[0507] 使用方法

[0508] 在一些方面,本公开提供了抑制炎性体(例如NLRP3炎性体)活性(例如体外或体内)的方法,其包括使细胞与有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0509] 在一些方面,本公开提供了在有需要的受试者中治疗或预防本文公开的疾病或病症的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐,或本公开的药物组合物。

[0510] 在一些实施方案中,所述疾病或病症与涉及的炎性体活性有关。在一些实施方案中,该疾病或病症是其中涉及炎性体活性的疾病或病症。

[0511] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是自身炎性病症、自身免疫病症、神经退行性疾病或癌症。

[0512] 在一些实施方案中,该疾病或病症是自身炎性病症和/或自身免疫病症。

[0513] 在一些实施方案中,所述疾病或病症选自:冷吡啉相关自身炎性综合征(CAPS;例如,家族性冷性自身炎性综合征(FCAS))、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征、新生儿发作的多系统炎性疾病(NOMID)、家族性地中海热和非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性肾脏疾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化和发生在蛋白错误折叠疾病(例如朊病毒疾病)中的神经炎症。

[0514] 在一些实施方案中,该疾病或病症是神经退行性疾病。

[0515] 在一些实施方案中,该疾病或病症是帕金森氏病或阿尔茨海默氏病。

[0516] 在一些实施方案中,该疾病或病症是癌症。

[0517] 在一些实施方案中,癌症是转移性癌、胃肠道癌、皮肤癌、非小细胞肺癌或结直肠腺癌。

[0518] 在一些方面,本公开提供了在有需要的受试者中治疗或预防自身炎性病症、自身免疫病症、神经退行性疾病或癌症的方法,其包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐,或本公开的药物组合物。

[0519] 在一些方面,本公开提供了在有需要的受试者中治疗或预防选自以下的自身炎性病症和/或自身免疫病症的方法:冷吡啉相关自身炎性综合征(CAPS;例如,家族性冷性自身炎性综合征(FCAS))、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征、新生儿发作的多系统炎性疾病(NOMID)、家族性地中海热和非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性肾脏疾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化和发生在蛋白错误折叠疾病(例如朊病毒疾病)中的神经炎症,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0520] 在一些方面,本公开提供了在有需要的受试者中治疗或预防神经退行性疾病(例如帕金森氏病或阿尔茨海默氏病)的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0521] 在一些方面,本公开提供了在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开

的药物组合物。

[0522] 在一些方面,本公开提供了用于抑制炎性体(例如,NLRP3炎性体)活性(例如,体外或体内)的本公开的化合物或其药用盐。

[0523] 在一些方面,本公开提供了用于治疗或预防本文公开的疾病或病症的本公开的化合物或其药用盐。

[0524] 在一些方面,本公开提供了用于在有需要的受试者中治疗或预防自身炎性病症、自身免疫病症、神经退行性疾病或癌症的本公开的化合物或其药用盐。

[0525] 在一些方面,本公开提供了用于治疗或预防有需要的受试者中选自以下的自身炎性病症和/或自身免疫病症的本公开的化合物或其药用盐:冷吡啉相关自身炎性综合征(CAPS;例如,家族性冷性自身炎性综合征(FCAS))、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发作的多系统炎性疾病(NOMID)、家族性地中海热和非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性肾脏疾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化和发生在蛋白错误折叠疾病(例如朊病毒疾病)中的神经炎症。

[0526] 在一些方面,本公开提供了用于在有需要的受试者中治疗或预防神经退行性疾病(例如帕金森氏病或阿尔茨海默氏病)的本公开的化合物或其药用盐。

[0527] 在一些方面,本公开提供了用于治疗或预防有需要的受试者的癌症的本公开的化合物或其药用盐。

[0528] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其药用盐在制备用于抑制炎性体(例如,NLRP3炎性体)活性(例如,体外或体内)的药物中的用途。

[0529] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其药用盐在制备用于治疗或预防本文公开的疾病或病症的药物中的用途。

[0530] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其药用盐在制备用于治疗或预防有需要的受试者中的自身炎性病症、自身免疫病症、神经退行性疾病或癌症的药物中的用途。

[0531] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其药用盐在制备用于治疗或预防有需要的受试者的选自以下的自身炎性病症和/或自身免疫病症的药物中的用途:冷吡啉相关自身炎性综合征(CAPS;例如,家族性冷性自身炎性综合征(FCAS))、Muckle-Wells综合征(MWS)、慢性婴儿神经皮肤和关节(CINCA)综合征/新生儿发作的多系统炎性疾病(NOMID)、家族性地中海热和非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、痛风、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、慢性肾脏疾病(CKD)、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化和发生在蛋白错误折叠疾病(例如朊病毒疾病)中的神经炎症。

[0532] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其药用盐在制备用于治疗或预防有需要的受试者的神经退行性疾病(例如帕金森氏病或阿尔茨海默氏病)的药物中的用途。

[0533] 在一些方面,本公开提供了本公开的化合物或其药用盐在制备用于治疗或预防有需要的受试者中的癌症的药物中的用途。

[0534] 本公开提供了充当炎性体活性的抑制剂的化合物。因此,本公开提供了体外或体内抑制炎性体活性的方法,所述方法包括使细胞与有效量的本文定义的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0535] 本公开的化合物的有效性可以通过工业上接受的测定法/疾病模型根据本领域中描述的和在当前常识中发现的阐明它们的标准实践来确定。

[0536] 本公开还提供了治疗需要这种治疗的患者中涉及炎性体活性的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的本文定义的化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物。

[0537] 一般而言,抑制IL-1家族细胞因子成熟的本公开化合物在属于IL-1家族细胞因子的细胞因子活性形式水平升高介导或相关的所有治疗适应症中均有效 (Sims J. 等人 Nature Reviews Immunology 10,89-102(2010年2月)。

[0538] 示例性疾病和相应的参考文献将在以下给出:自身炎性疾病和自身免疫疾病如 CAPS (Dinarello CA. Immunity. 2004 Mar; 20 (3) : 243-4; Hoffman HM. al. Reumatología 2005; 21 (3)),痛风,类风湿性关节炎 (Gabay C 等人 Arthritis Research&Therapy 2009, 11:230; Schett G. 等人 Nat Rev Rheumatol. 2016 Jan; 12 (1) : 14-24.) ,克罗恩病 (Jung Mogg Kim Korean J Gastroenterol Vol. 58 No. 6, 300-310) ,COPD (Mortaz E. 等人 Tanaffos. 2011; 10 (2) : 9-14.) ,纤维化 (Gasse P. 等人 Am J Respir Crit Care Med. 2009 年5月15日; 179 (10) : 903-13) ,肥胖症,2型糖尿病 ((Dinarello CA. 等人 Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010 Aug; 17 (4) : 314-21)) ,多发性硬化 (见EAE-model in Coll RC. 等人 Nat Med. 2015 Mar; 21 (3) : 248-55) 和许多其他疾病 (Martinon F. 等人 Immunol. 2009. 27:229-65) 如帕金森氏病或阿尔茨海默氏病 (Michael T. 等人 Nature 493, 674-678 (2013年1月31日); Halle A. 等人, Nat Immunol. 2008 Aug; 9 (8) : 857-65; Saresella M. 等人 Mol Neurodegener. 2016 Mar 3; 11:23) 甚至某些肿瘤病症。

[0539] 合适地,根据本公开的化合物可以用于治疗选自以下的疾病:自身炎性疾病、自身免疫疾病、神经退行性疾病和癌症。所述自身炎性和自身免疫疾病合适地选自冷吡啉相关自身炎性综合征 (CAPS) 例如家族性冷性自身炎性综合征 (FCAS) 、Muckle-Wells 综合征 (MWS) 、慢性婴儿神经性皮肤和关节 (CINCA) 综合征/新生儿发作的多系统炎性疾病 (NOMID) 、家族性地中海热和非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 、痛风、类风湿性关节炎、克罗恩病、COPD、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化和发生在蛋白质错误折叠疾病 (例如朊病毒疾病) 中的神经炎症。所述神经退行性疾病合适地选自帕金森氏病和阿尔茨海默氏病。

[0540] 因此,本公开的化合物可用于治疗选自以下的疾病:冷吡啉相关自身炎性综合征 (CAPS) 例如家族性冷性自身炎性综合征 (FCAS) 、Muckle-Wells 综合征 (MWS) 、慢性婴儿神经性皮肤和关节 (CINCA) 综合征/新生儿发作的多系统炎性疾病 (NOMID) 、家族性地中海热、痛风、类风湿性关节炎、克罗恩病、COPD、纤维化、肥胖症、2型糖尿病、多发性硬化、发生在蛋白质错误折叠疾病 (例如朊病毒疾病) 中的神经炎症、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病和肿瘤疾病。

[0541] 癌症治疗;与炎性体联系

[0542] 慢性炎症反应长期以来被观察到与各种类型的癌症有关。在恶性转化或癌症治疗期间,炎性体可能会响应危险信号而被激活,这种激活可能在癌症中既有益又有害。

[0543] IL-1 β 表达在多种癌症(包括乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、肺癌、头颈癌和黑色素瘤) 中升高,并且具有IL-1 β 生成肿瘤的患者预后通常较差 (Lewis, Anne M., 等人 "Interleukin-1 and cancer progression: the emerging role of interleukin-

lreceptor antagonist as a novel therapeutic agent in cancer treatment." Journal of translational medicine 4.1(2006):48)。

[0544] 源于上皮细胞(癌)或腺上皮(腺癌)的癌症是异质的;由许多不同的细胞类型组成。这可能包括成纤维细胞、免疫细胞、脂肪细胞、内皮细胞和周细胞等,所有这些可能是分泌细胞因子/趋化因子的(Grivennikov, Sergei I., Florian R. Greten, 和 Michael Karin."Immunity, inflammation, and cancer."Cell 140.6(2010):883-899)。这可以通过免疫细胞浸润导致与癌症相关的炎症。肿瘤中存在白细胞是已知的,但是直到最近才明显的是,炎性微环境是所有肿瘤的重要组成部分。大多数肿瘤(>90%)是体细胞突变或环境因素而非种系突变的结果,癌症的许多环境原因与慢性炎症有关(20%的癌症与慢性感染有关,30%与吸烟/吸入污染物有关,35%与饮食因素有关(所有癌症中20%与肥胖症有关))(Aggarwal, Bharat B., R.V. Vijayalekshmi, 和 Bokyung Sung."Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe."Clinical Cancer Research 15.2(2009):425-430)。

[0545] GI癌症

[0546] 胃肠(GI)道癌症通常与慢性炎症相关。例如,幽门螺旋杆菌(H.pylori)感染与胃癌有关(Amieva, Manuel, 和 Richard M. Peek."Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer."Gastroenterology 150.1(2016):64-78)。结肠直肠癌与炎性肠病有关(Bernstein, Charles N., 等人)"Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease."Cancer 91.4(2001):854-862)。胃中的慢性炎症导致IL-1和其他细胞因子的上调(Basso D, 等人, (1996) Helicobacter pylori infection enhances mucosal interleukin-1beta, interleukin-6, and the soluble receptor of interleukin-2. Int J Clin Lab Res 26:207-210), IL-1 β 基因的多态性会增加胃癌的风险(Wang P, 等人, (2007) Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer:a meta-analysis. Int J Cancer 120:552-562)。

[0547] 在19%的胃癌病例中,胱天蛋白酶-1表达降低,这与分期、淋巴结转移和存活率相关(Jee等人, 2005)。猪鼻支原体(Mycoplasma hyorhinis)与胃癌的发展有关,其NLRP3炎性体的激活可能与其促进胃癌转移有关(Xu等人, 2013)。

[0548] 皮肤癌

[0549] 紫外线辐射是造成皮肤癌的最大环境风险,通过引起DNA损伤、免疫抑制和炎症促进皮肤癌。最恶性的皮肤癌黑色素瘤特征在于炎性细胞因子的上调,所有这些因子均可被IL-1 β 调节(Lázár-Molnár, Eszter, 等人)"Autocrine and paracrine regulation by cytokines and growth factors in melanoma."Cytokine 12.6(2000):547-554)。全身性炎症通过体内IL-1依赖性机制诱导黑色素瘤细胞转移和生长的增强。在B16F10小鼠黑色素瘤模型中使用百里醌抑制转移被显示依赖于NLRP3炎性体的抑制(Ahmad, Israr, 等人)"Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome."Toxicology and applied pharmacology 270.1(2013):70-76)。

[0550] 成胶质细胞瘤

[0551] NLRP3有助于神经胶质瘤的放射治疗抵抗。电离辐射可诱导NLRP3表达,而NLRP3抑制在放射治疗后降低肿瘤的生长并延长小鼠存活时间。因此,NLRP3炎性体的抑制可为放射

抵抗的神经胶质瘤提供治疗策略(Li,Lianling,和Yuguang Liu."Aging-related gene signature regulated by Nlrp3 predicts glioma progression."American journal of cancer research 5.1(2015):442)。

[0552] 转移

[0553] 更广泛地,申请人认为NLRP3参与了转移的促进,因此NLRP3的调节应该可能阻止转移。IL-1参与肿瘤的发生、肿瘤的侵袭、转移、肿瘤宿主的相互作用(Apte,Ron N.,等人"The involvement of IL-1 in tumorigenesis,tumor invasiveness,metastasis and tumor-host interactions."Cancer and Metastasis Reviews 25.3(2006):387-408)和血管生成(Voronov,Elena,等人"IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis."Proceedings of the National Academy of Sciences 100.5(2003):2645-2650)。

[0554] IL-1基因经常在几种类型的人类癌症患者的转移灶中表达。例如,IL-1 mRNA在所有测试的转移性人类肿瘤样本(具体包括非小细胞肺癌,结直肠腺癌和黑色素瘤样品)的超过一半中都高度表达(Elaraj,Dina M.,等人"The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts."Clinical Cancer Research 12.4(2006):1088-1096),并且IL-1RA抑制产生IL-1的肿瘤中异种移植植物的生长,但在体外没有抗增殖作用。

[0555] 此外,IL-1信号传导是预测乳腺癌患者发生骨转移风险增加的生物标志物。在小鼠模型中,IL-1 β 及其受体在转移到骨的乳腺癌细胞中比未转移的细胞上调。在小鼠模型中,IL-1受体拮抗剂阿那白滞素减少了增殖和血管生成,也对肿瘤环境产生了显著影响,减少了骨转换标志物IL-1 β 和TNF α (Holen,Ingunn,等人"IL-1 drives breast cancer growth and bone metastasis in vivo."Oncotarget(2016)。

[0556] IL-18诱导了人白血病细胞系HL-60中MMP-9的产生,因此有利于细胞外基质的降解以及癌细胞的迁移和侵袭(Zhang,Bin,等人"IL-18 increases invasiveness of HL-60 myeloid leukemia cells: up-regulation of matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) expression."Leukemia research 28.1(2004):91-95)。另外,IL-18可以通过诱导肝窦状隙内皮上VCAM-1的表达来支持肝脏中肿瘤转移的发展(Carrascal,Maria Teresa,等人"Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma hepatic metastasis by neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal endothelium."Cancer Research 63.2(2003):491-497)。

[0557] CD36

[0558] 脂肪酸清除剂受体CD36在引发前IL-1 β 的基因转录和诱导NLRP3炎性体复合物的组装中起双重作用。CD36和TLR4-TLR6异质二聚体识别oxLDL,其启动导致NLRP3和前IL-1 β 的转录上调的信号传导途径(信号1)。CD36还介导oxLDL内在化进入溶酶体区室,在那里形成晶体,诱导溶酶体破裂和NLRP3炎性体的激活(信号2)(Kagan,J.和Horng T.,"NLRP3 inflammasome activation: CD36 serves double duty."Nature Immunology 14.8(2013):772-774)。

[0559] 人口腔癌细胞的亚群表达高水平的脂肪酸清除剂受体CD36,并且在其启动转移的能力方面是独特的。棕榈酸或高脂饮食增强CD36+细胞的转移潜力。中和抗CD36抗体阻断人

类口腔癌原位小鼠模型中的转移。CD36+转移启动细胞的存在与多种类型癌症的预后不良有关。提出了饮食脂质可能促进转移(Pasqual,G,Avgustinova,A.,Mejetta,S,Martin,M,Castellanos,A,Attolini,CS-O,Berenguer,A.,Prats,N,Toll,A,Hueto,JA,Bescos,C,Di Croce,L, and Benitah,SA.2017“Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36”Nature 541:41-45)。

[0560] 在肝细胞癌中,外源性棕榈酸激活上皮-间充质转化(EMT)样程序,并诱导迁移,该迁移被CD36抑制剂碘基-N-琥珀酰亚胺基油酸酯减少(Nath,Aritro,等人“Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma.”Scientific reports 5(2015)。体重指数与EMT的程度无关,突出表明实际上CD36和游离脂肪酸是重要的。

[0561] 癌症干细胞(CSC)使用CD36促进其维持。氧化的磷脂(CD36的配体)存在于成胶质细胞瘤中,并且CSC而不是非CSC的增殖随着暴露于氧化的LDL而增加。CD36也与患者的预后相关。

[0562] 化疗抵抗

[0563] 除直接的细胞毒性作用外,化学治疗剂还利用宿主免疫系统,其有助于抗肿瘤活性。然而,吉西他滨和5-FU显示在骨髓来源的抑制性细胞中激活NLRP3,导致产生IL-1 β ,其降低了抗肿瘤功效。从机理上讲,这些药剂使溶酶体不稳定,释放出组织蛋白酶B以激活NLRP3。IL-1 β 驱动了IL-17由CD4+T细胞产生,进而削弱了化疗的功效。当在NLRP3 $^{-/-}$ 或Caps1 $^{-/-}$ 小鼠或用IL-1RA处理的WT小鼠中建立肿瘤时,观察到了吉西他滨和5-FU的更高的抗肿瘤作用。因此,骨髓来源的抑制性细胞NLRP3激活限制了吉西他滨和5-FU的抗肿瘤功效(Bruchard,Mélanie,等人“Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth.”Nature medicine 19.1(2013):57-64.)。因此,本公开的化合物可用于化疗以治疗多种癌症。

[0564] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以作为单独的疗法单独施用,或者可以与一种或多种其他物质和/或治疗一起施用。这种联合治疗可以通过同时、顺序或分开施用治疗的各个组分来实现。

[0565] 例如,可通过施用佐剂来增强治疗效果(即,佐剂本身可能仅具有极小的治疗益处,但是与另一种治疗剂组合,对个体的总体治疗益处被增强)。可替代地,仅作为示例,可以通过将式(I)的化合物与也具有治疗益处的另一种治疗剂(其也包括治疗方案)一起施用来增加个体所经历的益处。

[0566] 在本公开的化合物与其他治疗剂组合施用的情况下,本公开的化合物可能不需要通过与其他治疗剂相同的途径施用,并且由于不同的物理和化学特性,可能通过不同途径施用。例如,本公开的化合物可以口服施用以产生并维持其良好的血液水平,而其他治疗剂可以静脉内施用。可以根据本领域已知的确定的方案进行初始给药,然后,基于观察到的效果,有技能的临床医生可以改变剂量、给药方式和给药时间。

[0567] 其他治疗剂的具体选择将取决于主治医师的诊断以及他们对个体状况以及适当的治疗方案的判断。根据本公开的该方面,提供了用于治疗涉及炎性体活性的疾病的组合,其包含上文定义的本公开的化合物或其药学上可接受的盐和另一种合适的试剂。

[0568] 根据本公开的另一方面，提供了药物组合物，其包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐，以及合适的且药学上可接受的稀释剂或载体。

[0569] 式(I)的化合物及其药学上可接受的盐除了其在治疗药物中的用途，还可以用作药理学工具，用于开发和标准化体外和体内测试系统，以评估炎性体的抑制剂在实验动物(如狗、兔、猴、大鼠和小鼠)中的作用，作为寻找新治疗剂的一部分。

[0570] 在本公开的任何上述药物组合物、过程、方法、用途、药物和制造特征中，本文所述的本公开的大分子的任何替代实施方案也适用。

[0571] 给药途径

[0572] 本公开的化合物或包含这些化合物的药物组合物可以通过任何方便的给药途径向受试者给药，无论是全身地/外周地还是局部地(即，在所需作用部位)。

[0573] 给药途径包括但不限于口服(例如通过摄食)；含服；舌下；透皮(包括例如通过贴剂、膏剂等)；透粘膜(包括例如通过贴剂、膏剂等)；鼻内(例如通过鼻喷雾)；眼部(例如通过滴眼液)；肺部(例如通过吸入或吹入疗法，使用例如通过气雾剂，例如通过口或鼻进行)；直肠(例如通过栓剂或灌肠剂)；阴道(例如通过阴道栓剂)；胃肠外，例如通过注射，包括皮下、皮内、肌内、静脉内、动脉内、心内、鞘内、脊柱内、囊内、囊下、眶内、腹膜内、气管内、表皮下、关节内、蛛网膜下和胸骨内；通过例如皮下或肌内植入贮库或储库。

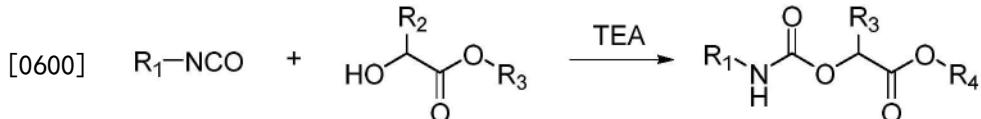
[0574] 已经描述了本公开，通过示例而非限制的方式提供以下实施例。

实施例

[0575] 缩略语：

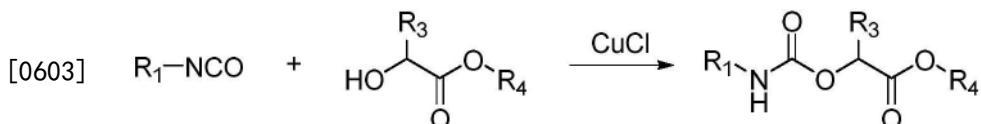
[0576]	ACN	乙腈
[0577]	aq.	水的
[0578]	AP	大气压
[0579]	Ar	氩气
[0580]	DCM	二氯甲烷
[0581]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0582]	DMSO-d ₆	六氘代二甲亚砜
[0583]	eq.	当量
[0584]	MS ES ⁺	正电喷雾离子化质谱
[0585]	EtOAc	乙酸乙酯
[0586]	FCC	快速柱色谱
[0587]	HPLC	高效液相色谱
[0588]	Min	分钟
[0589]	NaHMDS	六甲基二甲硅烷基叠氮化钠
[0590]	RM	反应混合物
[0591]	rt	室温
[0592]	sat.	饱和的
[0593]	SM	起始原料
[0594]	TEA	三乙胺

- [0595] TFA 三氟乙酸
 [0596] THF 四氢呋喃
 [0597] TLC 薄层色谱
 [0598] Y 产率
 [0599] 一般程序A



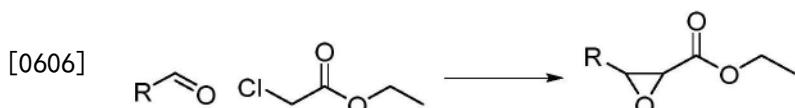
[0601] 将 α -羟基酯或 α -羟基酸(1当量)溶于ACN(2ml/mmol α -羟基酯或 α -羟基酸)中，并将溶液冷却至0°C。加入TEA(1当量)，然后逐滴加入异氰酸酯(1.2当量)。使反应混合物升温至室温，并在Ar下继续搅拌15小时。将反应混合物用DCM稀释，并将溶液用1M HCl洗涤。将水层用DCM萃取两次，并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥，并在减压下浓缩。粗产物通过FCC(DCM或EtOAc在己烷中的梯度)或通过制备型反相HPLC(ACN水，0.1%甲酸缓冲液)纯化。

- [0602] 一般程序B



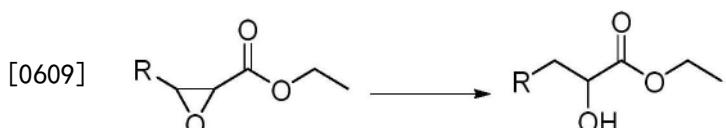
[0604] 将 α -羟基酯(1当量)、异氰酸酯(1.1当量)、CuCl(1当量)、DMF(4ml/mmol的 α -羟基酯，预先通过Ar鼓泡20分钟进行脱气)混合并在Ar下于室温下搅拌15小时。然后将混合物倒入水中，并将得到的沉淀物滤出并用水洗涤。将其重新溶解于MeOH中并将溶液蒸发。将残余物溶解在DCM中，用无水硫酸钠干燥，并在氧化铝垫上过滤。过滤床用EtOAc洗涤，蒸发滤液。将残余物通过FCC(DCM或EtOAc在己烷中的梯度)纯化，得到所需产物。

- [0605] 一般程序C



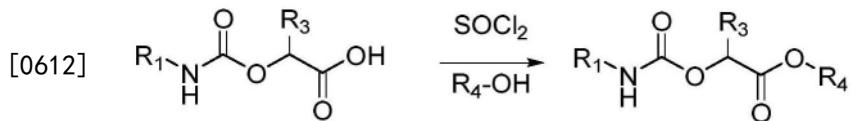
[0607] 在氩气气氛下，于-78°C下，将1.0M NaHMDS的THF(1当量)溶液逐滴加入到醛(1当量)和氯乙酸乙酯(1当量)在无水THF(3ml/mmol醛)中的搅拌溶液中。将反应在-78°C下搅拌30分钟，升温至0°C，用水猝灭并浓缩。将残余物在乙醚和水之间分配，并将水层用乙醚萃取两次。合并的有机部分用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗产物没有进一步纯化即用于下一步。

- [0608] 一般程序D



[0610] 将环氧乙烷(1当量)溶解于EtOAc(10ml/mmol环氧乙烷)中，并加入10%Pd/C(相对于环氧乙烷10重量%)。将反应混合物在室温在氢气气氛(AP)下搅拌过夜。将反应混合物通过Celite垫过滤，将滤床用EtOAc洗涤，并将滤液在减压下浓缩。粗产物没有进一步纯化即用于下一步。

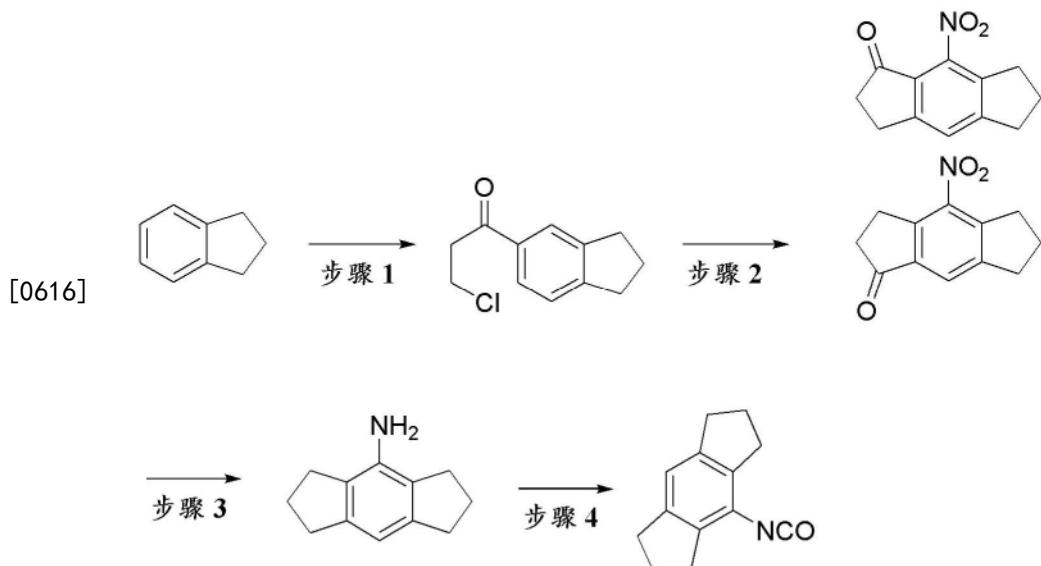
[0611] 一般程序E



[0613] 将羧酸(1当量)溶解在醇R³-OH(6ml/mmol的酸)中，并将溶液在Ar下冷却至0℃。在0℃下逐滴加入亚硫酰氯(1.5当量)，并将反应混合物在室温在Ar下搅拌15h。然后将其蒸发至干并与环己烷共蒸发(两次)。通过在Et₂O/己烷中研磨或通过FCC(0至20% EtOAc/己烷)纯化残余物。

[0614] 实施例1.中间体的合成

[0615] 4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(中间体A)



[0617] 步骤1. 3-氯-1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙-1-酮. 在剧烈搅拌下, 将氯化铝(12.4g, 93mmol, 1当量)在DCM(50ml)中的悬浮液在氩气气氛下冷却至-10℃。在0.5小时内向其中滴加3-氯丙酰氯(11g, 93mmol 1当量)和茚满(10g, 85mmol, 0.9当量)在DCM(15ml)中的溶液, 保持温度在-15℃至-5℃之间。使反应升温至室温并搅拌过夜。在30分钟内将反应混合物滴加至冷的(0℃)2M HCl中, 保持温度在0℃至10℃之间。分离各层, 并将水相用DCM(3×30ml)萃取。依次用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤合并的有机层。有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发至约30ml。加入己烷(50ml)并继续蒸发, 重复该程序两次。进一步加入己烷(50ml)后, 将浆液过滤并干燥, 得到3-氯-1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙-1-酮, 为棕褐色固体。Y=81%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (d, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.37 (d, J=8Hz, 1H), 3.92 (t, J=6Hz, 2H), 3.51 (t, J=6Hz, 2H), 2.92 (t, J=8Hz, 4H), 2.09-2.01 (m, 2H)。

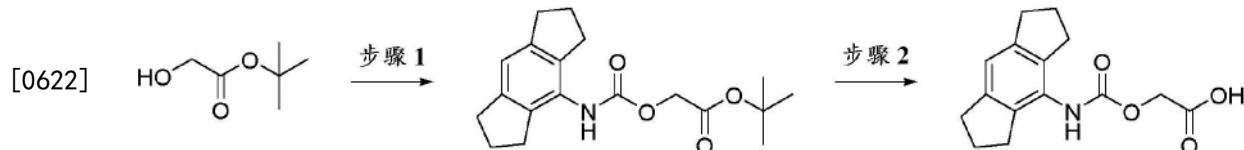
[0618] 步骤2. 8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-1-酮和4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-1-酮. 将3-氯-1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)丙-1-酮(82g, 0.39mol, 1当量)分批加入浓硫酸(71ml, 1.34mol, 3.4当量)。将所得混合物加热至60℃2天。将RM冷却至0℃, 并逐滴加入硝酸(26ml, 0.59mol, 1.5当量)和浓硫酸(26ml, 0.49mol, 1.25当量)的混合物。将RM搅拌1h, 保持温度在0℃至5℃之间。在冰浴冷却下将RM缓慢加入到水和DCM的混合物中。分离各层, 水层用DCM萃取。依次用盐水和饱和碳酸氢钠洗涤合并的有机层。有机层经Na₂SO₄干燥并过滤。粗混合物通过FCC(己烷/乙酸乙酯)纯化。通过从MeOH中结晶进一步纯化期望的

产物。8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-1-酮:Y=36%.MS ES⁺:218.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.67 (s, 1H) , 3.15-3.08 (m, 2H) , 3.04 (t, J=8Hz, 2H) , 2.90 (t, J=8Hz, 2H) , 2.77-2.71 (m, 2H) , 2.17-2.10 (m, 2H) .4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-1-酮:Y=5%.MS ES⁺:218.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.82 (s, 1H) , 3.41-3.36 (m, 2H) , 3.34-3.29 (m, 3H) , 3.02 (t, J=8Hz, 2H) , 2.77-2.69 (m, 2H) , 2.17-2.10 (m, 2H) 。

[0619] 步骤3. 1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺.将8-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-1-酮和4-硝基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-1-酮(7.00g,32mmol,1当量)的混合物悬浮在MeOH(70ml)中。溶液用20%氢氧化钯/碳(50%水湿润1.72g,12mmol,0.4当量)和甲磺酸(3.41g,35mmol,1.1当量)处理。将混合物在35psi下氢化5小时。通过在Celite垫上过滤除去催化剂，并用MeOH洗涤滤床。用水(350ml)稀释滤液，并用2M NaOH将pH调节至11。过滤得到的浆液，并将粗固体从MeOH/水(9:1)中重结晶，得到1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺，为无色针状物。Y=73%.MS ES⁺:174.1.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ6.35 (s, 1H) , 4.52 (s, 2H) , 2.72 (t, J=7Hz, 4H) , 2.59 (t, J=7Hz, 4H) , 2.00-1.93 (m, 4H) 。

[0620] 步骤4. 4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(中间体A)。向1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-胺(1.1g,6.35mmol,1当量)和TEA(0.973ml,6.98mmol,1.1当量)在THF(20ml)中的搅拌溶液中一次性加入三光气(0.64g,2.16mmol,3当量)。将混合物加热至回流4小时并冷却至室温。蒸发THF，并将残余物吸收在戊烷中，并通过硅胶塞过滤。真空蒸发溶剂，得到4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省，为白色固体。Y=71%.¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.96 (s, 1H) , 2.94-2.89 (m, 8H) , 2.22-2.03 (m, 4H) 。

[0621] 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸(中间体B)



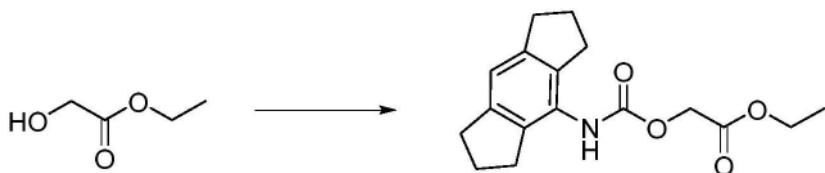
[0623] 步骤1:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸叔丁酯

[0624] 根据一般程序A使用乙醇酸叔丁酯和中间体A作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至100%DCM/己烷)纯化。Y=65%.MS ES⁺([M+Na]⁺):354.4.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.13 (s, 1H) , 6.95 (s, 1H) , 4.48 (s, 2H) , 2.81 (t, J=7Hz, 4H) , 2.72 (t, J=7Hz, 4H) , 2.03-1.91 (m, 4H) , 1.43 (s, 9H) 。

[0625] 步骤2:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸。将2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸叔丁酯(1.75g,5.28mmol)溶解在TFA在DCM(100ml)中20%溶液。将反应混合物在室温搅拌2h并蒸发至干。将残余物与环己烷共蒸发两次，并与己烷一起研磨。滤出所得白色粉末，用己烷洗涤并真空干燥。Y=96%.MS ES⁺:276.1.¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.88 (s, 1H) , 9.09 (s, 1H) , 6.95 (s, 1H) , 4.52 (s, 2H) , 2.81 (t, J=7Hz, 4H) , 2.71 (t, J=7Hz, 4H) , 2.04-1.89 (m, 4H) 。

[0626] 实施例2. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯

[0627]



[0628] 根据一般程序A, 使用2-羟基乙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过FCC (0至100% DCM/己烷) 纯化。Y=40%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 326.2. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) 89.19 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.18-4.11 (m, 2H), 2.80 (t, J=7Hz, 4H), 2.70 (t, J=7Hz, 4H), 2.05-1.88 (m, 4H), 1.21 (t, J=7Hz, 3H)。

[0629] 实施例3. 2- {[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯

[0630]



[0631] 根据一般程序A, 使用2-羟基乙酸乙酯和1,3-二氟-2-异氰酸基苯为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过FCC (0至100% DCM/己烷) 纯化。Y=28%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 282.0. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) 87.28-7.19 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 1.32 (t, J=7Hz, 3H)。

[0632] 实施例4. 2- {[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯

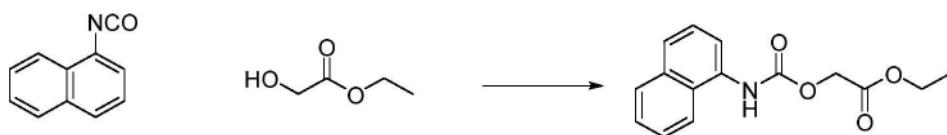
[0633]



[0634] 根据一般程序A, 使用2-羟基乙酸乙酯和1,3-二氯-2-异氰酸基苯为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过FCC (0至25% EtOAc/己烷) 纯化。Y=65%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 314.5. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) 87.40 (d, J=8Hz, 2H), 7.21 (t, J=7Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 1.32 (t, J=7Hz, 3H)。

[0635] 实施例5. 2- {[(萘-1-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯

[0636]



[0637] 根据一般程序A, 使用2-羟基乙酸乙酯和1-异氰酸基萘为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过FCC (0至25% EtOAc/己烷) 纯化。Y=96%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 296.1. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) 87.95 (d, J=8Hz, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.73 (d, J=8Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.33-4.28 (m, 2H), 1.34 (t, J=7Hz, 3H)。

[0638] 实施例6. 2- {[(2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯

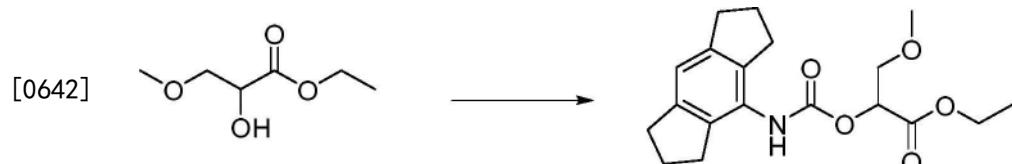
[0639]



[0640] 根据一般程序A, 使用2-羟基乙酸乙酯和7-异氰酸基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯

并呋喃为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至20%EtOAc/己烷)纯化.Y=74%.MS ES⁺([M+Na]⁺):316.2.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.98(s,1H),7.21(d,J=8Hz,1H),6.99-6.94(m,1H),6.75(t,J=8Hz,1H),4.63(s,2H),4.18-4.12(m,2H),3.02(s,2H),1.43(s,6H),1.21(t,J=7Hz,3H)。

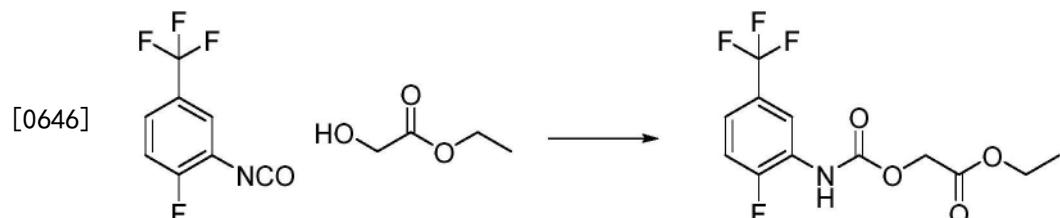
[0641] 实施例7. 2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸乙酯



[0643] 根据一般程序A使用2-羟基-3-甲氧基丙酸乙酯和中间体A作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至25%EtOAc/己烷)纯化.Y=54%.MS ES⁺([M+Na]⁺):370.6

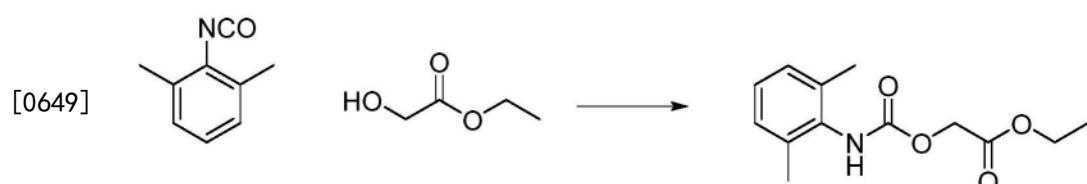
[0644] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.26(s,1H),6.95(s,1H),5.15-5.00(m,1H),4.22-4.09(m,2H),3.87-3.62(m,2H),3.31(d,J=4Hz,3H),2.81(t,J=7Hz,4H),2.71(t,J=7Hz,4H),2.03-1.92(m,4H),1.21(t,J=7Hz,3H)。

[0645] 实施例8. 2-({[2-氟-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氧基)乙酸乙酯



[0647] 根据一般程序A,使用2-羟基乙酸乙酯和2-氟-5-(三氟甲基)苯基异氰酸酯为起始原料制备标题化合物。粗产物通过制备型TLC(20%EtOAc/己烷)纯化.Y=14%.MS ES⁺([M+Na]⁺):332.5.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ10.12(s,1H),8.11-8.09(m,1H),7.68-7.38(m,2H),4.74(s,2H),4.20-4.15(m,2H),1.22(t,J=7Hz,3H)。

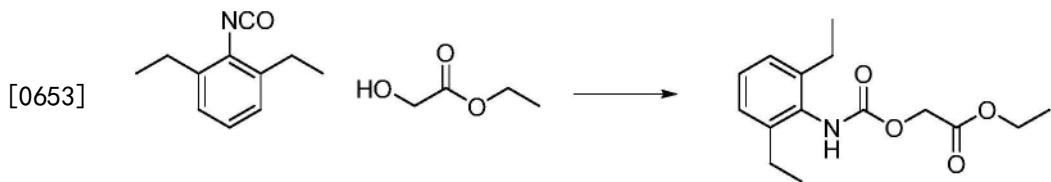
[0648] 实施例9. 2-{{[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯



[0650] 根据一般程序A,使用2-羟基乙酸乙酯和2,6-二甲基苯基异氰酸酯为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至20%EtOAc/己烷)纯化.Y=38%.MS ES⁺([M+Na]⁺):274.1

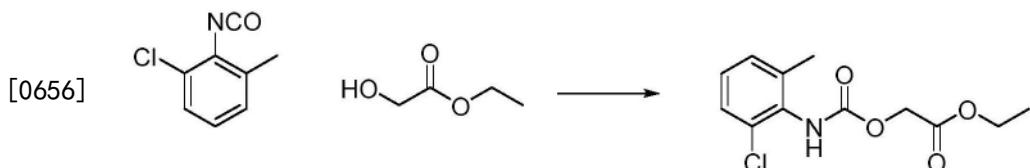
[0651] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.11(s,3H),6.26(s,1H),4.70(s,2H),4.30-4.25(m,2H),2.32(s,6H),1.32(t,J=7Hz,3H)。

[0652] 实施例10. 2-{{[(2,6-二乙基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯



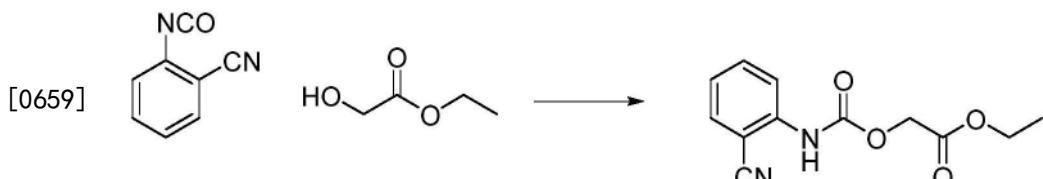
[0654] 根据一般程序A, 使用2-羟基乙酸乙酯和2,6-二乙基苯基异氰酸酯为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC (0至100% DCM/己烷) 纯化。Y=57%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 302.5. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.09 (d, J=7Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.18-4.12 (m, 2H), 2.62-2.53 (m, 4H), 1.22 (t, J=7Hz, 3H), 1.12 (t, J=8Hz, 6H)。

[0655] 实施例11. 2-({[2-(氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯



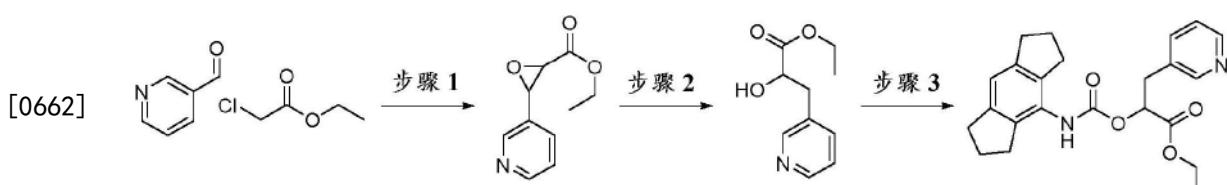
[0657] 根据一般程序A使用2-羟基乙酸乙酯和2-氯-6-甲基苯基异氰酸酯为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC (0至100% DCM/己烷) 纯化。Y=33%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 294.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 89.33 (s, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.18-4.13 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.21 (t, J=7Hz, 4H)。

[0658] 实施例12. 2-{{(2-氰基苯基)氨基甲酰基}氧基}乙酸乙酯



[0660] 根据一般程序A, 使用2-羟基乙酸乙酯和2-异氰酸基苯腈为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC (0至30% EtOAc/己烷) 纯化。Y=21%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 271.0. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 88.25 (d, J=8Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (t, J=8Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.33-4.27 (m, 2H), 1.34 (t, J=7Hz, 3H)。

[0661] 实施例13. 2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯



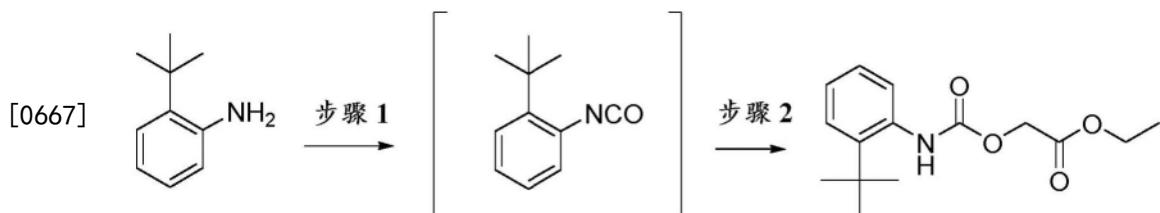
[0663] 步骤1:3-(吡啶-3-基)环氧乙烷-2-甲酸乙酯。根据一般程序C, 使用3-吡啶甲醛作为起始原料制备标题化合物。Y=41%. MS ES⁺: 194.1. ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 88.67-8.59 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.39-7.28 (m, 1H), 4.44-4.24 (m, 2H), 4.16 (d, J=2Hz, 1H), 3.55 (d, J=2Hz, 1H), 1.36 (t, J=7Hz, 3H)。

[0664] 步骤2:2-羟基-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯. 根据一般程序D, 使用3-(吡啶-3-基)环氧乙烷-2-甲酸乙酯作为起始原料制备标题化合物。Y=70%. MS ES⁺: 196.2. ¹H NMR

(300MHz, 氯仿-d) δ 8.50 (d, J=6Hz, 2H), 7.62 (d, J=8Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 1H), 4.52-4.39 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 1.31 (t, J=7Hz, 3H)。

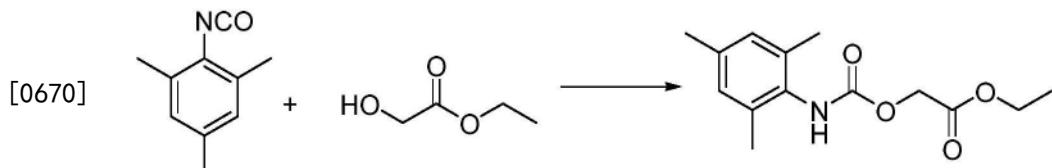
[0665] 步骤3: 2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯。根据一般程序A, 使用2-羟基-3-(吡啶-3-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过反相制备型HPLC纯化。Y=5%. MS ES⁺: 395.4. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.31-5.05 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.80 (t, J=7Hz, 4H), 2.71-2.56 (m, 4H), 2.09-1.78 (m, 4H), 1.14 (t, J=7Hz, 3H)。

[0666] 实施例14. 2- {[(2-叔丁基苯基)氨基甲酰基]氧基}乙酸乙酯



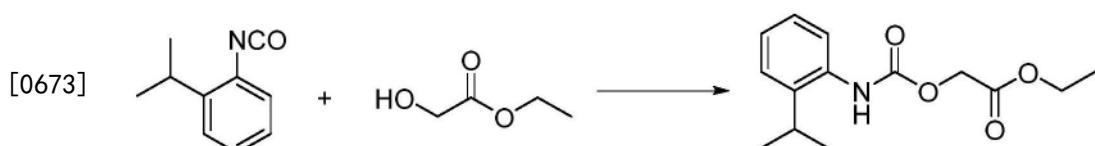
[0668] 将2-叔丁基苯胺(200mg, 1.34mmol, 1当量)溶于无水THF(10ml)中, 并加入TEA(0.224ml, 1.61mmol, 1.2当量)。将溶液用三光气(0.159mg, 0.54mmol, 0.4当量)处理, 并将得到的混合物在60℃下搅拌4h。将反应混合物冷却至0℃, 并加入乙醇酸乙酯(0.167ml, 1.61mmol, 1.2当量)和TEA(0.163mg, 1.61mmol, 1.2当量)。将反应混合物在室温搅拌15h, 通过Celite过滤, 并将滤床用EtOAc洗涤。减压浓缩滤液, 残余物通过FCC(0至20% EtOAc/己烷)纯化。Y=47%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 302.6. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.13-6.97 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.18-4.12 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.21 (t, J=7Hz, 3H)。

[0669] 实施例15. 2- ((2,4,6-三甲苯基氨基甲酰基)氧基)乙酸乙酯



[0671] 根据一般程序A, 使用乙醇酸乙酯和2,4,6-三甲苯基异氰酸酯作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过制备型TLC(20% EtOAc/己烷)和FCC(0至100% DCM/己烷)纯化。Y=57%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 288.1. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 86.92 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.30-4.24 (m, 2H), 2.29 (s, 9H), 1.32 (t, J=7Hz, 3H)。

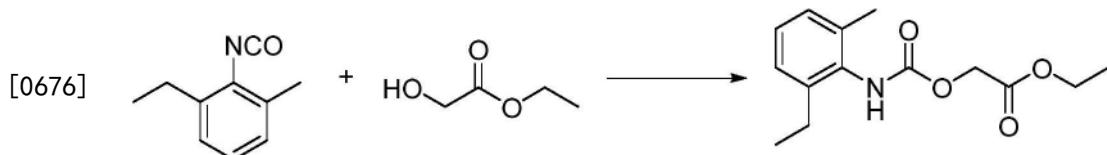
[0672] 实施例16. 2- ((2-异丙基苯基)氨基甲酰基)氧基)乙酸乙酯



[0674] 根据一般程序A, 使用乙醇酸乙酯和2-异丙基苯基异氰酸酯作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至20% EtOAc/己烷)纯化。Y=49%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 288.2. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 87.73-7.63 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.31-4.25 (m, 2H), 3.17-3.03 (m, 1H), 1.33 (t, J=7Hz, 3H), 1.28 (d, J=

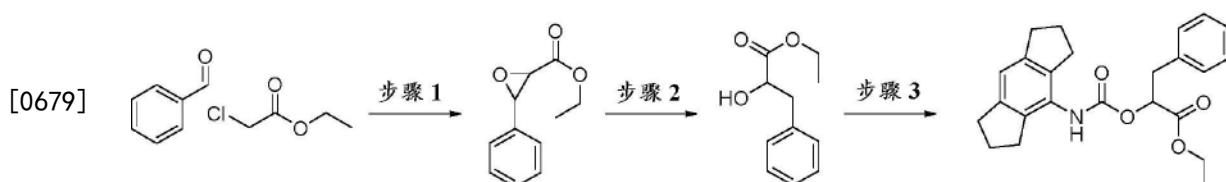
7Hz, 6H)

[0675] 实施例17. 2-(((2-乙基-6-甲基苯基)氨基甲酰基)氧基)乙酸乙酯



[0677] 根据一般程序A, 使用乙醇酸乙酯和2-乙基-6-甲基苯基异氰酸酯作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC (0至20% EtOAc/己烷), 然后通过制备型TLC (100% DCM) 纯化。Y=35%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 288.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 主要的构象异构体: 89.00 (s, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.18-4.12 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.21 (t, J=7Hz, 3H), 1.11 (t, J=7Hz, 3H)。

[0678] 实施例18. 2-(((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氧基)-3-苯基丙酸乙酯



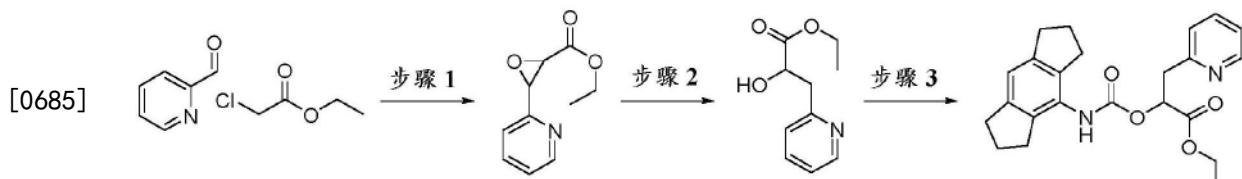
[0680] 步骤1:3-苯基环氧乙烷-2-甲酸乙酯. 根据一般程序C, 使用氯乙酸乙酯和苯甲醛作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC (0至10% EtOAc/己烷) 纯化。Y=45%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 234.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 87.38 (s, 5H), 4.24-4.18 (m, 2H), 4.16 (d, J=2Hz, 1H), 3.81 (d, J=2Hz, 1H), 1.25 (t, J=7Hz, 3H)。

[0681] 步骤2:2-羟基-3-苯基丙酸乙酯. 根据一般程序D, 使用3-苯基环氧乙烷-2-甲酸乙酯作为起始原料制备标题化合物。Y=96%. MS ES⁺: 195.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 87.30-7.24 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 5.53 (d, J=6Hz, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 1.14 (t, J=7Hz, 3H)。

[0682] 步骤3:2-(((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氧基)-3-苯基丙酸乙酯.

[0683] 根据一般程序A, 使用2-羟基-3-苯基丙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。通过两次连续的FCC纯化 (0至100% DCM/己烷和0至20% EtOAc/己烷) 纯化粗产物。Y=21%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 416.8. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) 87.40-7.03 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.26-5.09 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.28-3.09 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 4H), 2.80-2.53 (m, 4H), 2.12-1.94 (m, 4H), 1.23 (t, J=7Hz, 3H)。

[0684] 实施例19. 2-(((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氧基)-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯



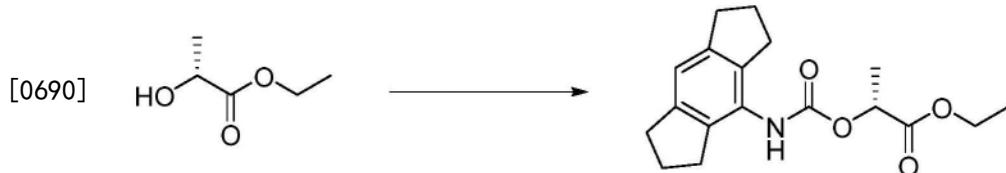
[0686] 步骤1:3-(吡啶-2-基)环氧乙烷-2-甲酸乙酯. 根据一般程序C, 使用氯乙酸乙酯和

2-吡啶甲醛作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(在己烷中的0至50%EtOAc梯度)纯化。Y=67%，非对映异构体的混合物(75/25).MS ES⁺:194.1.非对映异构体1(主要的):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.59-8.56(m,1H),7.88-7.83(m,1H),7.50-7.45(m,1H),7.44-7.39(m,1H),4.25-4.18(m,3H),3.98-3.96(m,1H),1.25(t,J=7Hz,3H).非对映异构体2(次要的):¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.54-8.51(m,1H),7.82-7.78(m,1H),7.39-7.33(m,2H),4.40(d,J=5Hz,1H),4.10(d,J=5Hz,1H),3.95-3.92(m,2H),0.95(t,J=7Hz,3H)。

[0687] 步骤2:2-羟基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯.根据一般程序D,使用3-(吡啶-2-基)环氧乙烷-2-甲酸乙酯(两种非对映异构体的混合物)作为起始原料制备标题化合物。Y=85%.MS ES⁺:196.1.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.51-8.46(m,1H),7.71-7.67(m,1H),7.26(d,J=8Hz,1H),7.24-7.20(m,1H),5.60-5.54(m,1H),4.49-4.41(m,1H),4.10-4.04(m,2H),3.10-3.05(m,1H),2.99-2.94(m,1H),1.14(t,J=7Hz,3H)。

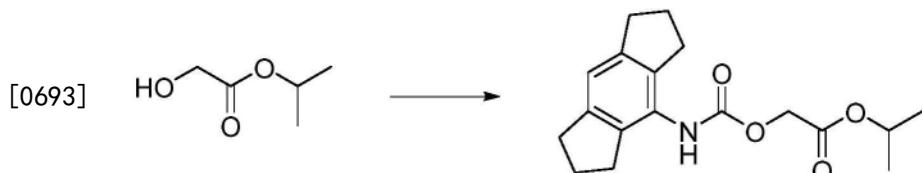
[0688] 步骤3:2-(((1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基)氧基)-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯.根据一般程序A,使用2-羟基-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至20%EtOAc/己烷)纯化。Y=16%.MS ES⁺:395.4.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.08(s,1H),8.52(d,J=4Hz,1H),7.81-7.69(m,1H),7.42-7.33(m,1H),7.31-7.24(m,1H),6.93(s,1H),5.41-5.33(m,1H),4.14-4.09(m,2H),3.31-3.20(m,2H),2.78(t,J=7Hz,4H),2.67-2.55(m,4H),2.01-1.83(m,4H),1.15(t,J=7Hz,3H)。

[0689] 实施例20.(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-丙酸乙酯



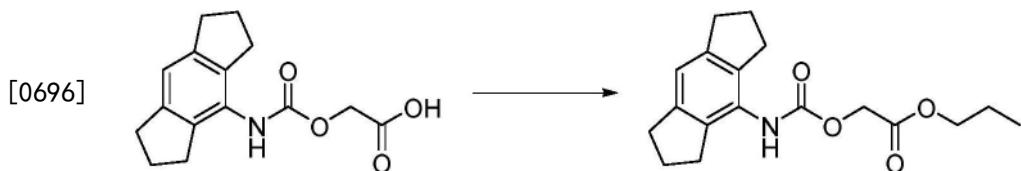
[0691] 根据一般程序A,使用(2R)-2羟基丙酸乙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至20%EtOAc/己烷)纯化。Y=24%.MS ES⁺([M+Na]⁺):340.3.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.13(s,1H),6.95(s,1H),4.94-4.89(m,1H),4.16-4.11(m,2H),2.81(t,J=7Hz,4H),2.70(t,J=7Hz,4H),2.02-1.91(m,4H),1.43(d,J=5Hz,3H),1.21(t,J=7Hz,3H)。

[0692] 实施例21. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸丙-2-基酯



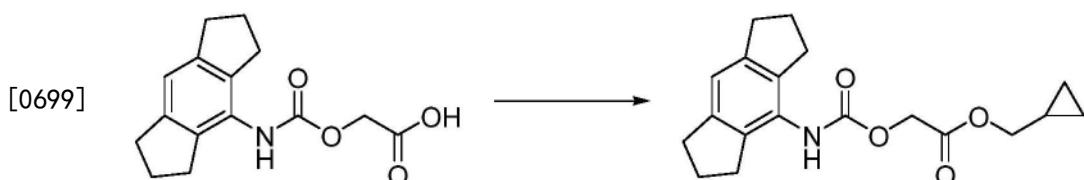
[0694] 根据一般程序A,使用2-羟基乙酸丙-2-基酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至100%DCM/己烷)纯化。Y=56%.MS ES⁺([M+Na]⁺):340.3.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.16(s,1H),6.95(s,1H),5.04-4.91(m,1H),4.58(s,2H),2.81(t,J=7Hz,4H),2.76-2.66(m,4H),2.11-1.86(m,4H),1.21(d,J=6Hz,6H)。

[0695] 实施例22. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸酯



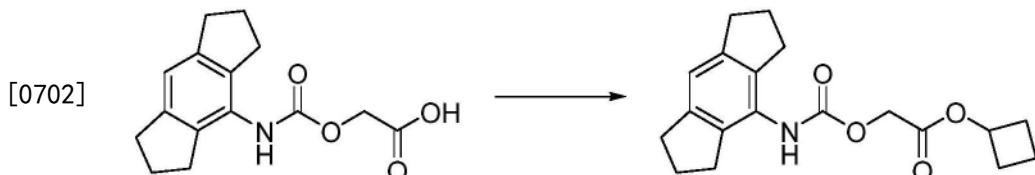
[0697] 将2-{{(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基}氧基}乙酸(中间体B, 200mg, 0.73mmol, 1当量)悬浮在丙酮(2ml)中, 添加TEA(152 μ l, 1.09mmol, 1.5当量)。将1-碘丙烷(78 μ l, 0.8mmol, 1.1当量)加入到所得溶液中, 并将RM在室温在Ar下搅拌15h。RM用DCM稀释, 溶液用1M HCl洗涤。将水层用DCM萃取两次。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过在己烷中研磨来纯化粗产物, 得到标题化合物。Y=15%.MS ES⁺([M+Na]⁺): 340.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.07 (t, J=7Hz, 2H), 2.81 (t, J=6Hz, 4H), 2.71 (t, J=7Hz, 4H), 2.06-1.89 (m, 4H), 1.66-1.55 (m, 2H), 0.90 (t, J=7Hz, 3H)。

[0698] 实施例23. 2-{{(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基}氧基}乙酸环丙基甲酯



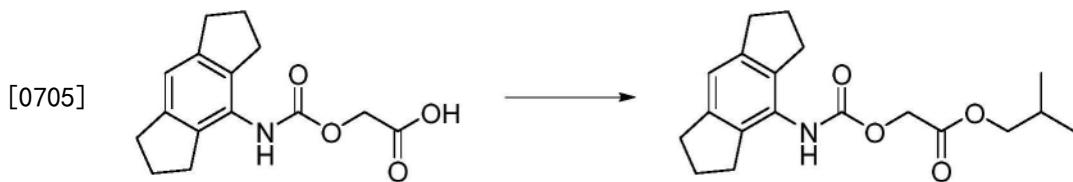
[0700] 根据一般程序E, 使用中间体B和环丙基甲醇为起始原料制备标题化合物。粗产物通过在Et₂O/己烷中研磨来纯化。Y=69%.MS ES⁺([M+Na]⁺): 352.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.95 (d, J=7Hz, 2H), 2.81 (t, J=7Hz, 4H), 2.77-2.66 (m, 4H), 2.09-1.87 (m, 4H), 1.16-1.03 (m, 1H), 0.56-0.49 (m, 2H), 0.32-0.26 (m, 2H)。

[0701] 实施例24. 2-{{(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基}氧基}乙酸环丁酯



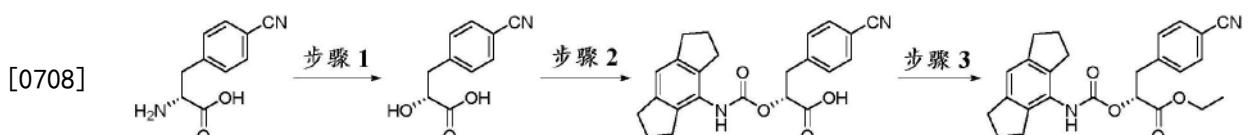
[0703] 根据一般程序E, 使用中间体B和环丁醇为起始原料制备标题化合物。粗产物通过用Et₂O/己烷研磨来纯化。Y=61%.MS ES⁺([M+Na]⁺): 352.3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.04-4.92 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.81 (t, J=7Hz, 4H), 2.71 (t, J=7Hz, 4H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 4H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H)。

[0704] 实施例25. 2-{{(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基}氧基}乙酸2-甲基丙酯



[0706] 根据一般程序E, 使用中间体B和2-甲基丙-1-醇为起始原料制备标题化合物。粗产物通过用Et₂O/己烷研磨来纯化。Y=56%.MS ES⁺ ([M+Na]⁺) : 354.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.18 (s, 1H) , 6.95 (s, 1H) , 4.65 (s, 2H) , 3.91 (d, J=7Hz, 2H) , 2.81 (t, J=7Hz, 4H) , 2.77-2.64 (m, 4H) , 2.01-1.93 (m, 4H) , 1.92-1.83 (m, 1H) , 0.90 (d, J=7Hz, 6H)。

[0707] 实施例26. (2R)-3-(4-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯

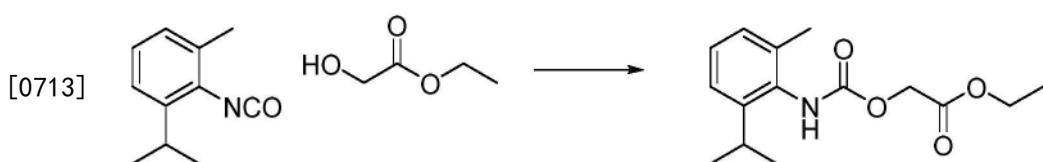


[0709] 步骤1: (2R)-3-(4-氰基苯基)-2-羟基丙酸. 将(2R)-2-氨基-3-(4-氰基苯基)丙酸(500mg, 2.63mmol, 1当量)溶于4:1去离子水:乙酸(30ml), 在0℃下在10分钟的时间内缓慢加入亚硝酸钠(544mg, 7.89mmol, 3当量)的水(5ml)溶液。将RM升温至室温并搅拌15小时。用2M甲胺/THF(2ml)猝灭反应, 并将所得混合物减压蒸发至其体积的约三分之一。用饱和NaHCO₃水溶液将其碱化至pH9并用EtOAc洗涤。然后用2M HCl将水层酸化至pH3。将混合物用DCM萃取四次, 并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 并蒸发至干。残余物通过用Et₂O/己烷研磨纯化。Y=43%.MS ES⁻: 190.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.60 (s, 1H) , 7.75 (d, J=8Hz, 2H) , 7.45 (d, J=8Hz, 2H) , 5.41 (s, 1H) , 4.20 (m, 1H) , 3.06 (m, 1H) , 2.88 (m, 1H)。

[0710] 步骤2: (2R)-3-(4-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4基)氨基甲酰基]氧基}丙酸. 根据一般程序A使用(2R)-3-(4-氰基苯基)-2-羟基丙酸和中间体A作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过用Et₂O研磨纯化。Y=55%.MS ES⁺: 391.0。

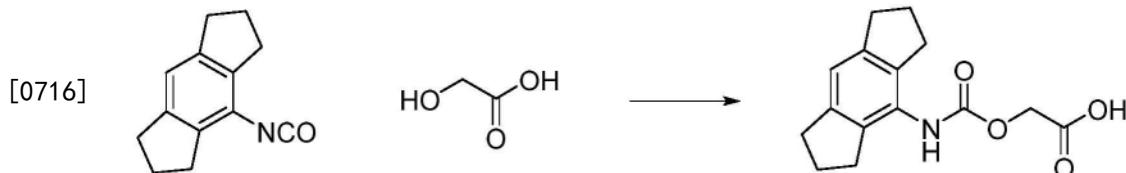
[0711] 步骤3: (2R)-3-(4-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯. 将(2R)-3-(4-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4基)氨基甲酰基]氧基}丙酸(200mg, 0.51mmol, 1当量)悬浮在丙酮(2ml)中, 并用TEA (107μl, 0.77mmol, 1.5当量)处理。将碘乙烷(49μl, 0.61mmol, 1.2当量)加入到所得溶液中, 并将RM在室温在Ar下搅拌15h。将反应混合物用DCM稀释, 并将溶液用1M HCl洗涤。将水层用DCM萃取两次, 并将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩。粗产物通过FCC (0至40% EtOAc/己烷) 纯化。Y=22%.MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 442.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.13 (s, 1H) , 7.90-7.70 (m, 2H) , 7.62-7.42 (m, 2H) , 6.94 (s, 1H) , 5.31-5.11 (m, 1H) , 4.13-4.07 (m, 2H) , 3.30-3.10 (m, 2H) , 2.80 (t, J=7Hz, 4H) , 2.66-2.57 (m, 4H) , 2.00-1.85 (m, 4H) , 1.14 (t, J=7Hz, 3H)。

[0712] 实施例27. 2-({[2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}氧基)乙酸乙酯-5Z



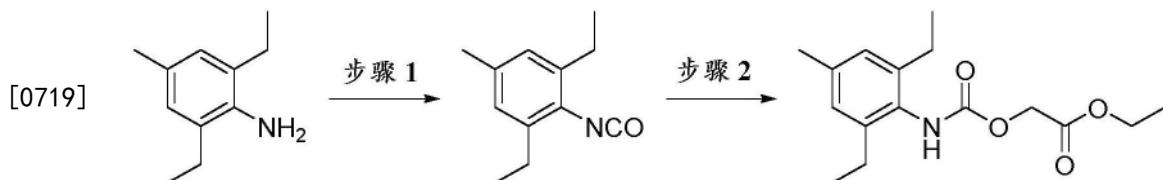
[0714] 根据一般程序A使用乙醇酸乙酯和2-异丙基-6-甲基苯基异氰酸酯作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(己烷中0至20%EtOAc梯度)纯化。Y=66%.MS ES⁺([M+Na]⁺):302.3.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ8.98(s,1H),7.20-7.12(m,2H),7.11-7.01(m,1H),4.63(s,2H),4.17-4.09(m,2H),3.21-3.09(m,1H),2.16(s,3H),1.20(t,J=7Hz,3H),1.11(d,J=7Hz,6H)。

[0715] 实施例28. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸



[0717] 根据一般程序A,使用乙醇酸和中间体A作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至10%MeOH/DCM)纯化。Y=17%.MS ES⁺([M+Na]⁺):298.3.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ12.88(s,1H),9.09(s,1H),6.95(s,1H),4.52(s,2H),2.81(t,J=7Hz,4H),2.71(t,J=7Hz,4H),2.04-1.89(m,4H)。

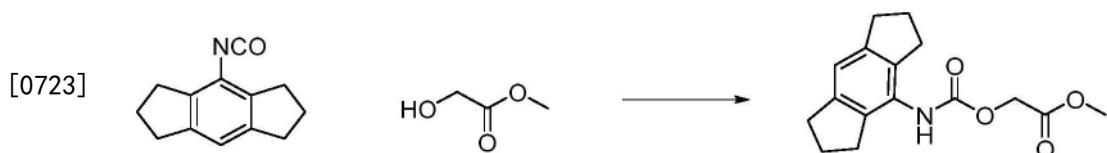
[0718] 实施例29. 2-{[(2,6-二乙基-4-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯



[0720] 步骤1:2,6-二乙基-4-甲基苯基异氰酸酯.将二碳酸二叔丁酯(702mg,3.22mmol,1.5当量)和DMAP(131mg,0.11mmol,0.5当量)在无水ACN(5ml)中的混合物在室温搅拌5分钟。然后滴加2,6-二乙基-4-甲基苯胺(350mg,2.14mmol,1当量)的无水ACN(2ml)溶液。在室温下30分钟后,将混合物在减压下浓缩,溶解在无水己烷中,并通过硅胶塞过滤。蒸发滤液,残余物没有进一步纯化即用于下一步骤。Y=40%.¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.90(s,2H),2.70-2.63(m,4H),2.32(s,3H),1.26(t,J=8Hz,6H)。

[0721] 步骤2:2-{[(2,6-二乙基-4-甲基苯基)氨基甲酰基]氨基}乙酸乙酯.根据一般程序A,使用乙醇酸乙酯和2,6-二乙基-4-甲基苯基异氰酸酯作为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过反相制备型HPLC(0.1%甲酸缓冲液)纯化。Y=50%.MS ES⁺([M+Na]⁺):316.3.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)8.86(s,1H),6.89(s,2H),4.62(s,2H),4.18-4.10(m,2H),2.60-2.44(m,4H),2.26(s,3H),1.21(t,J=7Hz,3H),1.10(t,J=7Hz,6H)。

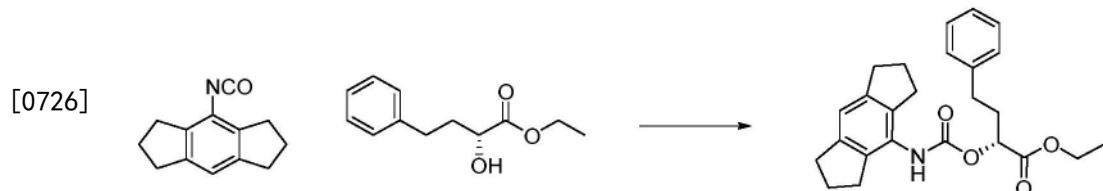
[0722] 实施例30. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}乙酸甲酯



[0724] 根据一般程序A,使用乙醇酸甲酯和中间体A为起始原料,使用THF作为反应溶剂,制备标题化合物。通过FCC(0至25%EtOAc/己烷)纯化。Y=66%.MS ES⁺([M+Na]⁺):312.3.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.17(s,1H),6.95(s,1H),4.64(s,2H),3.69(s,3H),2.81(t,J=

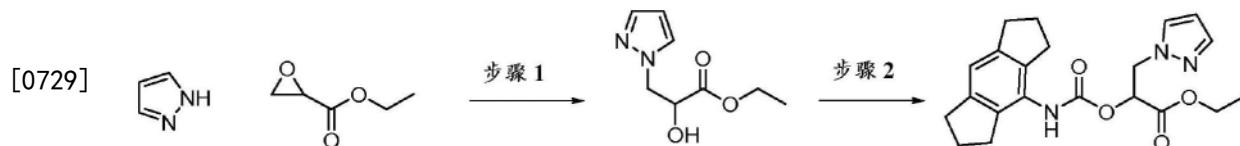
7Hz, 4H), 2.71(t, J=7Hz, 4H), 2.02-1.93(m, 4H).

[0725] 实施例31. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-4-苯基丁酸乙酯



[0727] 根据一般程序A, 使用(R)-2-羟基-4-苯基丁酸乙酯和中间体A为起始原料, 使用THF作为反应溶剂, 制备标题化合物。粗产物通过制备型TLC(100% DCM)纯化。Y=9%. MS ES⁺ ([M+Na]⁺): 430.6. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 89.22(s, 1H), 7.36-7.17(m, 5H), 6.96(s, 1H), 4.79-4.72(m, 1H), 4.17-4.08(m, 2H), 2.82(t, J=7Hz, 4H), 2.86-2.66(m, 2H), 2.78-2.69(m, 4H), 2.09-2.07(m, 2H), 2.03-1.93(m, 4H), 1.20(t, J=7Hz, 3H)。

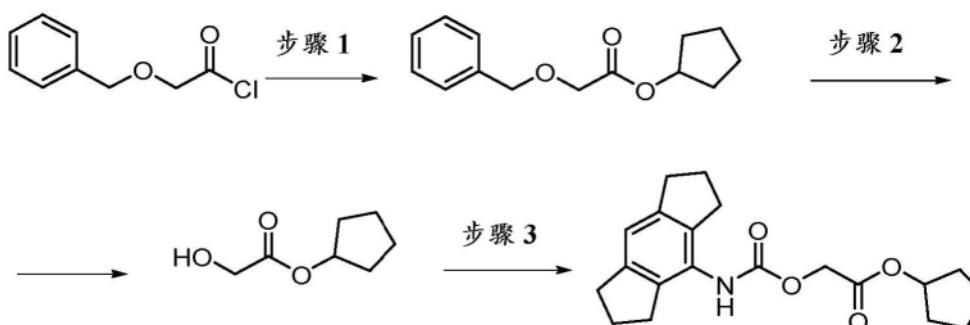
[0728] 实施例32. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0730] 步骤1:2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯. 在微波小瓶中装入吡唑(293mg, 4.30mmol, 2.5当量)和2,3-环氧基丙酸乙酯(200mg, 1.72mmol, 1当量)。将底物在氩气气氛下溶于无水EtOH(3ml)中, 并将小瓶密封。将反应在90℃(油浴)下加热3天, 并通过TLC监测。真空除去溶剂, 并将残余物通过FCC(0至15%EtOAc/己烷)纯化。Y=96%. MS ES⁺: 185.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 87.68-7.65(m, 1H), 7.45-7.41(m, 1H), 6.21(t, J=2Hz, 1H), 5.85-5.81(m, 1H), 4.43-4.33(m, 2H), 4.31-4.23(m, 1H), 4.13-4.07(m, 2H), 1.18(t, J=7Hz, 3H)。

[0731] 步骤2:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯. 根据一般程序A, 使用2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 以THF作为反应溶剂, 制备标题化合物。粗产物通过制备型TLC(DCM:EtOAc 9:1)纯化。Y=18%. MS ES⁺: 384.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 89.18(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.47(s, 1H), 6.95(s, 1H), 6.28(s, 1H), 5.27(s, 1H), 4.61(s, 2H), 4.15-4.10(m, 2H), 2.80(t, J=7Hz, 4H), 2.66(t, J=8Hz, 4H), 2.01-1.89(m, 4H), 1.18(t, J=7Hz, 3H)。

[0732] 实施例33. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环戊酯

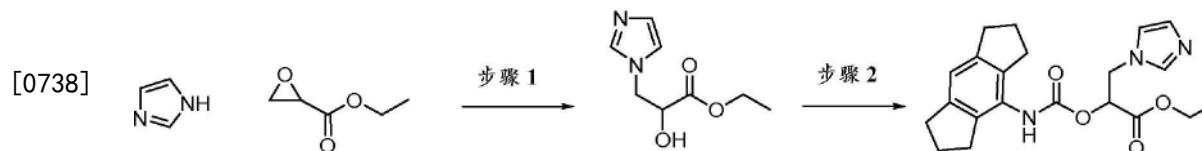


[0734] 步骤1:2-(苄基氧基)乙酸环戊酯.将环戊醇(735mg,8.53mmol,1.05当量)在Ar下溶解于无水DCM(8ml)中,并将溶液冷却至0℃。加入无水吡啶(0.723ml,8.94mmol,1.1当量),然后逐滴添加苄氧基乙酰氯(1.5mg,8.12mmol,1当量)。将混合物在室温在Ar下搅拌16小时。在0℃用水猝灭反应,并分离各层。有机层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将残余物通过FCC(0至10%EtOAc/己烷)纯化。Y=97%.¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.42-7.30(m,5H),5.32-5.26(m,1H),4.65(s,2H),4.08(s,2H),1.97-1.85(m,2H),1.81-1.68(m,4H),1.68-1.56(m,2H)。

[0735] 步骤2:2-羟基乙酸环戊酯.将2-(苄基氧基)乙酸环戊酯(1.93g,8.25mmol,1当量)溶解在无水MeOH(40ml)中。使用真空泵除去空气,并用氩气吹扫烧瓶。加入Pd/C(10%w/w,190mg),并用H₂气氛代替Ar气氛。将反应在室温和大气压下搅拌16小时。将反应混合物通过Celite垫过滤,将滤床用MeOH洗涤,并将滤液真空蒸发。粗产物没有进一步纯化即用于下一步。Y=57%.¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.34-5.27(m,1H),4.12(s,2H),1.99-1.85(m,2H),1.85-1.68(m,4H),1.68-1.53(m,2H)。

[0736] 步骤3:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环戊酯.根据一般程序A,使用2-羟基乙酸环戊酯和中间体A为起始原料,使用THF作为反应溶剂,制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至80%DCM/己烷)纯化。Y=24%.MS ES⁺([M+Na]⁺):366.5.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.17(s,1H),6.95(s,1H),5.18-5.12(m,1H),4.57(s,2H),2.81(t,J=7Hz,4H),2.76-2.66(m,4H),2.02-1.91(m,4H),1.90-1.78(m,2H),1.70-1.49(m,6H)。

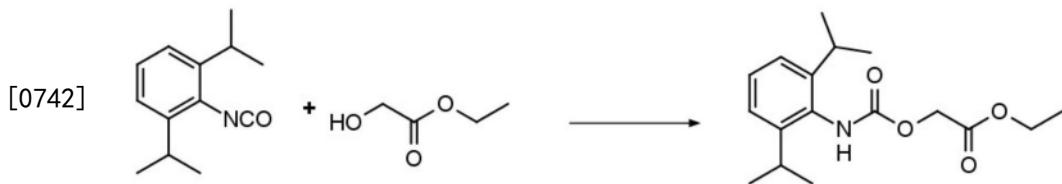
[0737] 实施例34. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯



[0739] 步骤1:2-羟基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯.在微波小瓶中装入1H-咪唑(176mg,2.58mmol,1当量)和2,3-环氧基丙酸乙酯(300mg,2.58mmol,1当量),并将底物在Ar下溶于无水EtOH(3ml)。将管密封,并将混合物在90℃(油浴)加热16小时。真空除去溶剂,并将残余物通过FCC(0至10%MeOH/DCM)纯化,得到标题化合物。Y=33%.MS ES⁺:185.2.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ7.58-7.53(m,1H),7.15-7.10(m,1H),6.88-6.83(m,1H),5.94(d,J=6Hz,1H),4.28-4.18(m,1H),4.18-4.06(m,4H),1.19(t,J=7Hz,3H)。

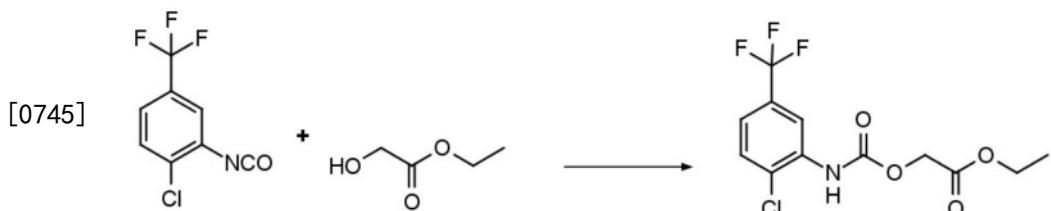
[0740] 步骤2:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯.根据一般程序A,使用2-羟基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯和中间体A为起始原料,使用THF作为反应溶剂,制备标题化合物。粗产物通过反相制备型HPLC(0.1%甲酸缓冲液)纯化。Y=26%.MS ES⁺:384.4.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ9.24(s,1H),7.67(s,1H),7.22(s,1H),6.97(s,1H),6.91(s,1H),5.30-5.21(m,1H),4.49(s,2H),4.15-4.08(m,2H),2.81(t,J=7Hz,4H),2.72-2.60(m,4H),2.03-1.90(m,4H),1.17(t,J=7Hz,3H)。

[0741] 实施例35. 2-({[2,6-双(丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}氧基)乙酸乙酯



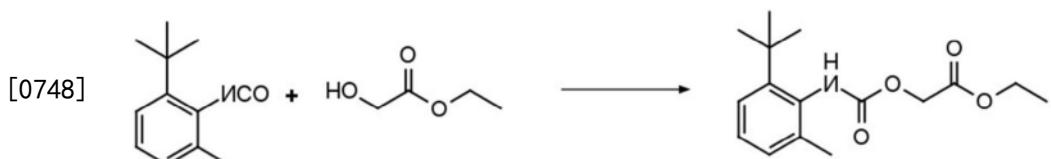
[0743] 根据一般程序A, 使用乙醇酸乙酯和2,6-二异丙基苯基异氰酸酯作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(4:1己烷/EtOAc)纯化。Y=42%.MS ES⁺:308.3.¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.96(s,1H),7.32-7.22(m,1H),7.15(d,J=8Hz,2H),4.63(s,2H),4.17-4.10(m,2H),3.21-3.11(m,2H),1.23-1.20(m,3H),1.18-1.06(m,12H)。

[0744] 实施例36. 2-({[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氧基)乙酸乙酯



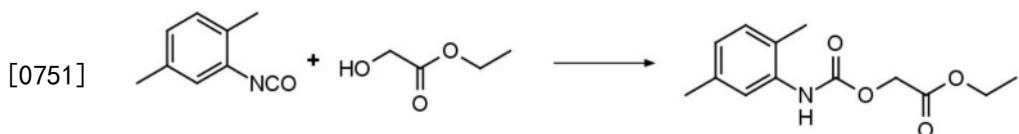
[0746] 根据一般程序A, 使用乙醇酸乙酯和2-氯-5-(三氟甲基)苯基异氰酸酯作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过FCC(己烷/DCM)纯化两次。Y=6%.MS ES⁺:348.6.¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ9.78(s,1H),7.96(d,J=2Hz,1H),7.76(d,J=8Hz,1H),7.57(dd,J=2,8Hz,1H),4.73(s,2H),4.17(q,J=7Hz,2H),1.22(t,J=7Hz,3H)。

[0747] 实施例37. 2-{{(2-叔丁基-6-甲基苯基)氨基甲酰基}氧基}乙酸乙酯



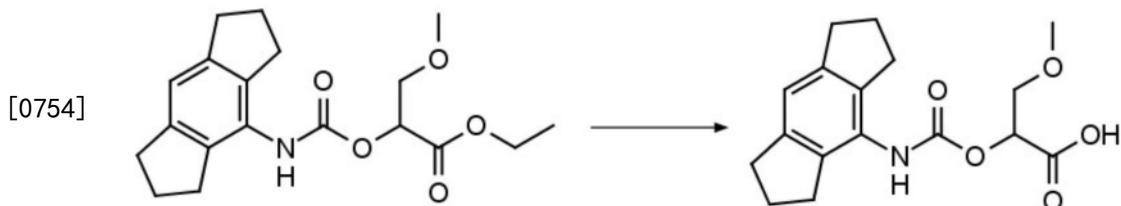
[0749] 根据一般程序A, 使用乙醇酸乙酯和2-叔丁基-6-甲基苯基异氰酸酯作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(4:1己烷/EtOAc)纯化。Y=22%.MS ES⁺316.2[M+Na]⁺.¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ7.33-7.29(m,1H),7.22-7.16(m,2H),6.33(s,1H),4.72(s,2H),4.28(q,J=7Hz,2H),2.32(s,3H),1.43(s,9H),1.32(t,J=7Hz,3H)。

[0750] 实施例38. 2-{{(2,5-二甲基苯基)氨基甲酰基}氧基}乙酸乙酯



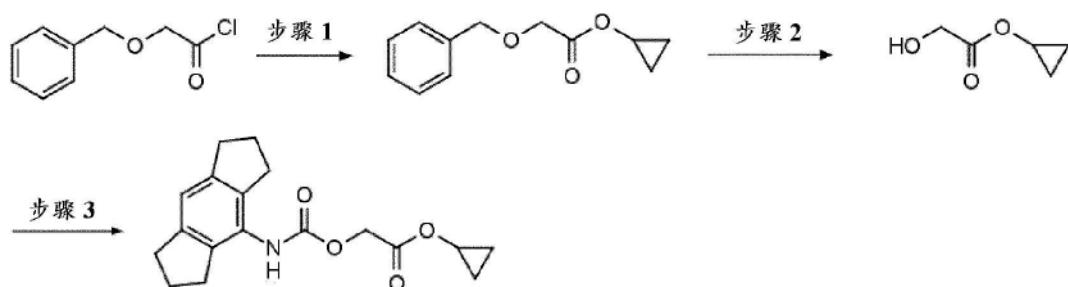
[0752] 根据一般程序A, 使用乙醇酸乙酯和2,5-二甲基苯基异氰酸酯作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(己烷/EtOAc,然后己烷/DCM)纯化两次。Y=22%.MS ES⁺274.2[M+Na]⁺.¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ7.62(s,1H),7.07(d,J=8Hz,1H),6.89(d,J=8Hz,1H),6.56(s,1H),4.70(s,2H),4.29(q,J=7Hz,2H),2.34(s,3H),2.26(s,3H),1.33(t,J=7Hz,3H)。

[0753] 实施例39. 2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸}



[0755] 将2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸乙酯(实施例5F)(51mg,0.15mmol)溶解于1:1THF/水(1.5ml),冷却至0℃。加入氢氧化锂一水合物(7mg,0.16mmol),并将反应搅拌30分钟。真空除去THF。用1M HCl将RM酸化至pH3,并用EtOAc萃取。有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩。出现沉淀,将其滤出并通过用9:1DCM/MeOH进行洗脱的制备型TLC纯化。用THF萃取产物斑点,并蒸发,得到标题化合物,为白色固体。Y=60%. MS ES⁺:320. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ11.74(s,1H),8.69(s,1H),6.89(s,1H),4.81-4.75(m,1H),3.85-3.73(m,1H),3.73-3.65(m,1H),3.24(s,3H),2.79(t,J=7Hz,4H),2.72(t,J=7Hz,4H),2.00-1.88(m,4H)。

[0756] 实施例40. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环丙酯

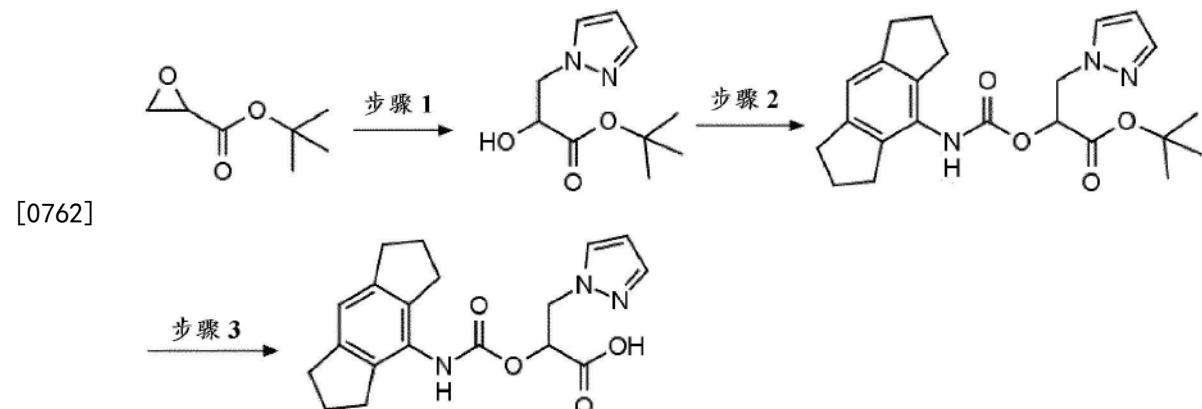


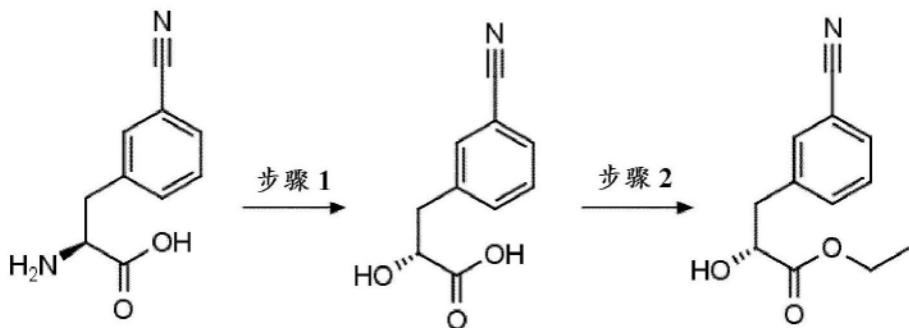
[0757] [0758] 步骤1:2-(苄基氧基)乙酸环丙酯.将环丙醇(108μl,1.71mmol)溶解在无水DCM(8ml)中,并冷却至0℃。加入三乙胺(294μl,2.11mmol),然后逐滴加入2-苄氧基乙酰氯(256μl,1.62mmol)。将RM在室温搅拌18小时,然后浓缩。滤出沉淀物,并将滤液蒸发至干,得到标题化合物,为黄色油。Y=100%. ¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.41-7.30(m,5H),4.65(s,2H),4.27-4.21(m,1H),4.09(s,2H),0.81-0.70(m,4H)。

[0759] 步骤2:2-羟基乙酸环丙酯.将2-(苄基氧基)乙酸环丙酯(0.375g,1.82mmol)溶解在THF(18ml)中,并用氩气吹扫。添加10%Pd/C(40mg),并吹扫RM(氩气/真空循环),然后在氢气气氛下搅拌18h。通过Celite过滤RM,用ACN洗涤并蒸发至干,得到标题化合物。Y=67%. ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ5.32(t,J=7Hz,1H),4.13-4.05(m,1H),3.97(d,J=7Hz,2H),0.74-0.56(m,4H)。

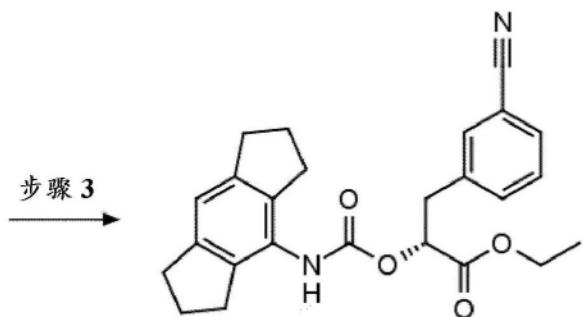
[0760] 步骤3:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}乙酸环丙酯.根据一般程序A,使用2-(苄基氧基)乙酸环丙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至15%EtOAc/己烷),然后通过制备型TLC(二氧化硅,100%DCM)纯化。Y=2%. MS ES⁺:315.4. ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.18(s,1H),6.96(s,1H),4.60(s,2H),4.20-4.12(m,1H),2.81(t,J=7Hz,4H),2.71(t,J=8Hz,4H),1.98(q,J=7Hz,4H),0.76-0.61(m,4H)。

[0761] 实施例41. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸





[0767]

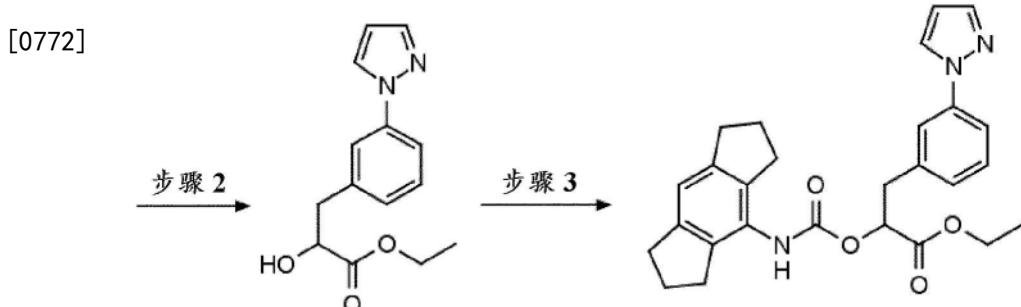
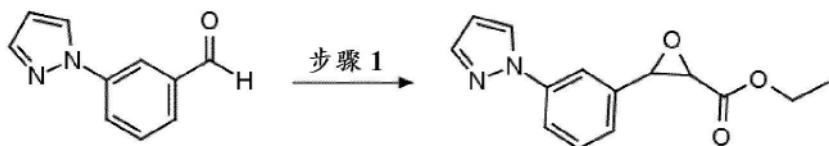


[0768] 步骤1: (2R)-3-(3-氰基苯基)-2-羟基丙酸. 将D-3-氰基苯基丙氨酸(0.30g, 1.58mmol)溶液溶解于水(1.6ml)和AcOH(0.4ml), 并冷却至0℃。向其中缓慢加入1M亚硝酸钠(aq.) (2.4ml, 3.16mmol)。将RM升温至室温并搅拌16小时。加入甲胺(40%/ H_2O , 0.285ml, 4.73mmol)以猝灭反应, 然后用1M HCl将其酸化至pH~3。将混合物用EtOAc萃取, 将有机相干燥(Na_2SO_4)并浓缩, 得到橙色液体。添加60%ACN(+0.1%TFA)/水, 并将混合物冻干, 得到标题产物。Y=29%. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 7.77-7.64 (m, 2H), 7.60 (d, J =8Hz, 1H), 7.50 (t, J =8Hz, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 3.04 (dd, J =14, 4Hz, 1H), 2.86 (dd, J =14, 8Hz, 1H). 未见OH质子。

[0769] 步骤2: (2R)-3-(3-氰基苯基)-2-羟基丙酸乙酯. 向冷却至0℃的(2R)-3-(3-氰基苯基)-2-羟基丙酸(0.22g, 1.15mmol)在EtOH(16ml)中的溶液中滴加亚硫酰氯(48 μ l, 1.38mmol)。将RM在室温搅拌1h, 然后真空蒸发。粗产物通过FCC(二氧化硅, 己烷/EtOAc)纯化, 得到标题化合物, 为浅黄色油。Y=59%. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.72-7.66 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 1H), 5.63 (d, J =6Hz, 1H), 4.34-4.22 (m, 1H), 4.08 (q, J =7Hz, 2H), 3.02 (dd, J =14, 5Hz, 1H), 2.89 (dd, J =14, 8Hz, 1H), 1.15 (t, J =7Hz, 3H)。

[0770] 步骤3: (2R)-3-(3-氰基苯基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯. 根据一般程序B, 使用(2R)-3-(3-氰基苯基)-2-羟基丙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过FCC(EtOAc/己烷), 随后制备型HPLC纯化。Y=30%. MS ES⁺: 419. 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) 89.14 (s, 1H), 7.87-7.62 (m, 3H), 7.62-7.29 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.11 (q, J =7Hz, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 4H), 2.73-2.51 (m, 4H), 1.99-1.90 (m, 4H), 1.14 (t, J =7Hz, 3H)。

[0771] 实施例42. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯

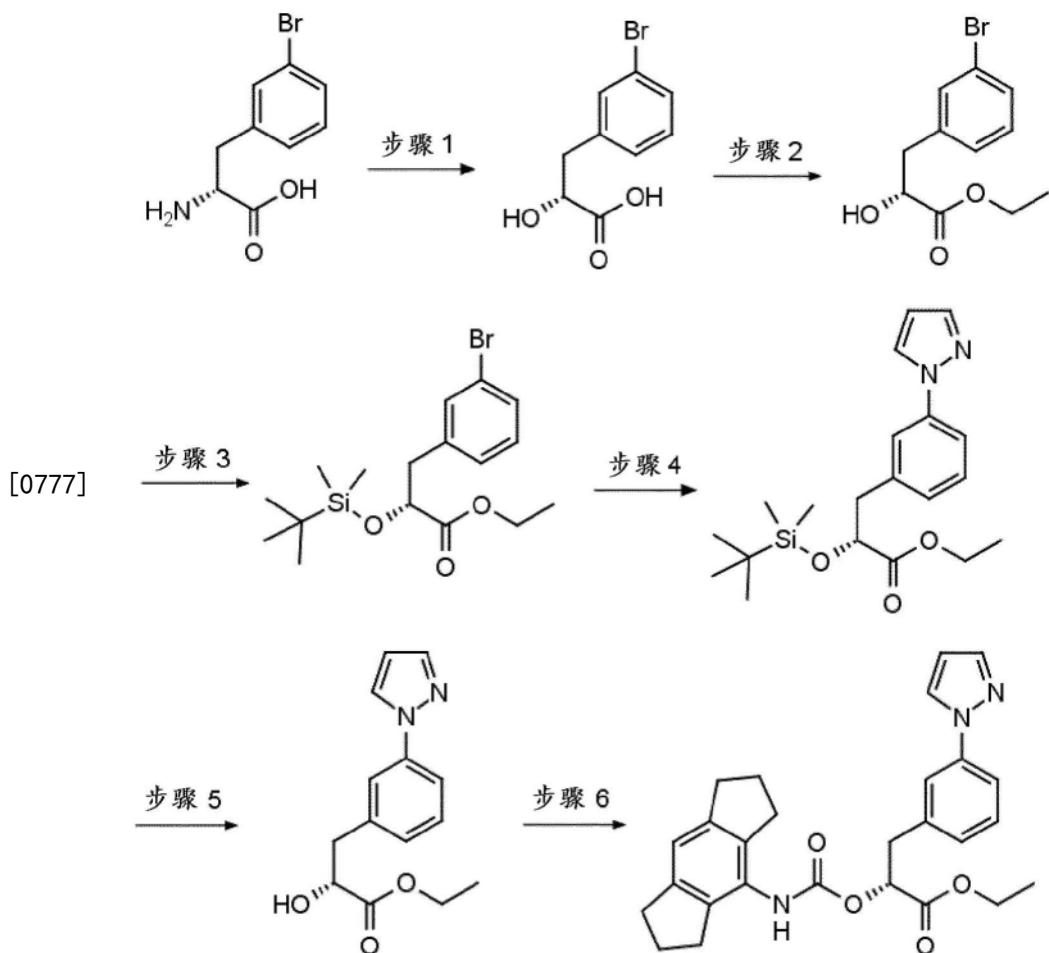


[0773] 步骤1:3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]环氧乙烷-2-甲酸乙酯.将3-(1H-吡唑-1-基)苯甲醛(0.50g,2.90mmol)和氯乙酸乙酯(0.31ml,2.90mmol)在氩气下溶解在无水THF(12ml)中,冷却至-78℃。向其中逐滴添加1.0M六甲基二硅氮烷钠/THF(2.90ml,2.90mmol)。将RM在-78℃下搅拌30分钟,然后升温至0℃并用水猝灭。将RM浓缩,在水和Et₂O之间分配并分离。有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物。Y=39%.MS ES⁺:259.1。

[0774] 步骤2:2-羟基-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯.在氢化烧瓶中,将3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]环氧乙烷-2-甲酸乙酯(0.35g,1.36mmol)在EtOAc(15ml)中的溶液用10%Pd/碳(14mg)处理。吹扫RM,然后在氢气气氛下在室温和压力下搅拌16小时。通过Celite过滤RM,用EtOAc洗涤并浓缩,得到标题化合物,为黄色油。Y=83%.MS ES⁺:261.1。

[0775] 步骤3:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过FCC(EtOAc/己烷)纯化。Y=48%.MS ES⁺:460.6.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ9.13(s,1H),8.49(s,1H),7.96-7.63(m,3H),7.43(s,1H),7.25(s,1H),6.92(s,1H),6.65-6.44(m,1H),5.23-5.18(m,1H),4.12(q,J=7Hz,2H),3.21(s,2H),2.81-2.74(m,4H),2.64-2.58(m,4H),1.94-1.88(m,4H),1.15(t,J=7Hz,3H)。

[0776] 实施例43.(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯



[0778] 步骤1: (2R)-3-(3-溴苯基)-2-羟基丙酸. 将(2R)-2-氨基-3-(3-溴苯基)丙酸(1.0g, 4.10mmol)溶于4:1水/AcOH(40ml)中, 冷却至0℃。向其中缓慢加入1M亚硝酸钠(8.2ml, 8.2mmol)。将反应在室温搅拌16h, 用40%甲胺水溶液(0.48ml, 12.3mmol)处理, 再搅拌10分钟。用1M HCl将反应酸化至pH3, 并用EtOAc萃取。有机相经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到标题化合物, 为黄色油。Y=54%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.54-7.35 (m, 2H), 7.34-7.16 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 4.16 (dd, J=8, 4Hz, 1H), 2.97 (dd, J=14, 4Hz, 1H), 2.79 (dd, J=14, 8Hz, 1H). 未见CO₂H质子。

[0779] 步骤2: (2R)-3-(3-溴苯基)-2-羟基丙酸乙酯. 将(2R)-3-(3-溴苯基)-2-羟基丙酸(0.93g, 3.80mmol)在EtOH(16ml)中的溶液冷却至0℃, 并用亚硫酰氯(0.16ml, 4.55mmol)逐滴处理。将RM升温至室温并搅拌1h, 然后蒸发至干。粗产物通过FCC(EtOAc/己烷)纯化, 得到标题化合物, 为浅黄色油。Y=75%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.51-7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J=2Hz, 2H), 5.59 (d, J=6Hz, 1H), 4.33-4.18 (m, 1H), 4.14-3.97 (m, 2H), 2.95 (dd, J=14, 5Hz, 1H), 2.83 (dd, J=14, 8Hz, 1H), 1.15 (t, J=7Hz, 3H)

[0780] 步骤3: (2R)-3-(3-溴苯基)-2-[[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙酸乙酯. 将(2R)-3-(3-溴苯基)-2-羟基丙酸乙酯(0.75g, 3.06mmol)和咪唑(0.42g, 6.12mmol)在DMF(16ml)中的溶液用叔丁基二甲基氯硅烷(0.55g, 3.67mmol)处理。将RM在室温搅拌16h, 然后用水稀释并用EtOAc萃取两次。合并的有机物用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过FCC(EtOAc/己烷)纯化, 得到标题化合物, 为无色油。Y=98%. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.48-7.38 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 4.40 (dd, J=9, 4Hz, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.02

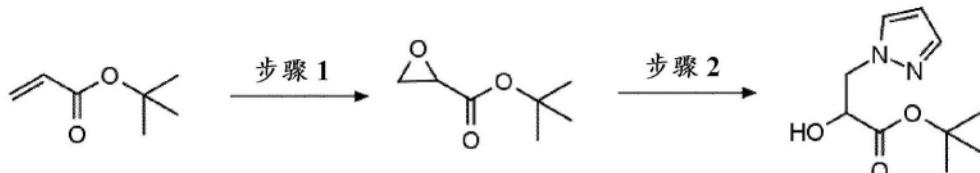
(dd, $J=13, 4\text{Hz}$, 1H), 2.81 (dd, $J=13, 9\text{Hz}$, 1H), 1.19 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 0.76 (s, 9H), -0.10 (s, 3H), -0.23 (s, 3H)

[0781] 步骤4: (2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯。将装有(2R)-3-(3-溴苯基)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙酸乙酯(0.30g, 0.77mmol)、吡唑(79mg, 1.16mmol)、碘化铜(I)(15mg, 0.077mmol)、(S,S)-(+)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(22mg, 0.16mmol)和碳酸钾(225mg, 1.63mmol)/1,4-二噁烷(15ml)的密封容器脱气并用氩气回填。将反应在100°C下搅拌16小时。通过Celite过滤RM, 用EtOAc洗涤并浓缩。将残余物在水和EtOAc之间分配, 然后将有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。粗产物通过FCC(EtOAc/己烷)纯化, 得到标题化合物, 为黄色油。Y=14%. MS ES⁺:375.1

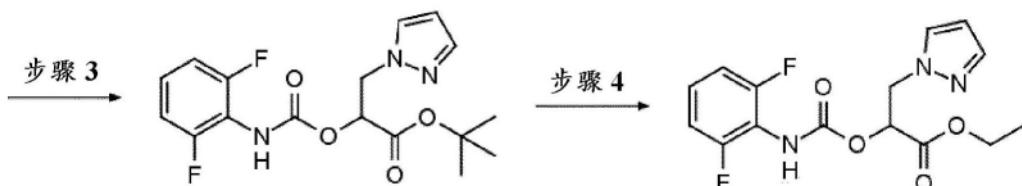
[0782] 步骤5: (2R)-2-羟基-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯。向(2R)-2-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯(0.10g, 0.27mmol)的无水THF(1ml)溶液中加入三乙胺三氢氟酸盐(0.52ml, 3.2mmol)。将RM在室温搅拌16h, 用EtOAc稀释并用稀碳酸氢钠溶液洗涤。用EtOAc萃取水相, 并依次用水和盐水洗涤合并的有机物, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物, 为黄色油。Y=57%. MS ES⁺:261.3

[0783] 步骤6: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯。根据一般程序B, 使用(2R)-2-羟基-3-[3-(1H-吡唑-1-基)苯基]丙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过FCC(EtOAc/己烷)纯化。Y=12%. MS ES⁺:460.6. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.88-7.63 (m, 3H), 7.50-7.34 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.65-6.44 (m, 1H), 5.23-5.18 (m, 1H), 4.12 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.81-2.74 (m, 4H), 2.64-2.58 (m, 4H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.15 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[0784] 实施例44. 2-{[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0785]



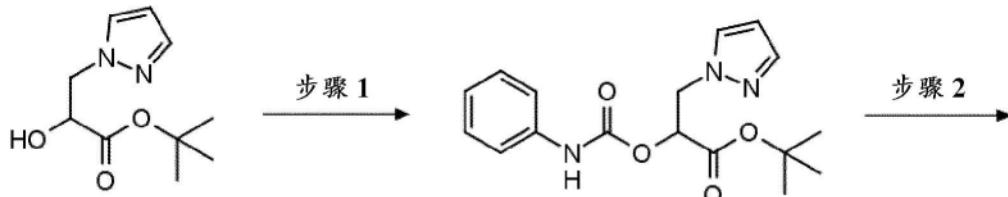
[0786] 步骤1: 环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯。将丙烯酸叔丁酯(30g, 234mmol)溶于DCM(300ml)。加入间氯过氧苯甲酸(50.5g, 293mmol)在DCM(420ml)中的溶液, 并将RM加热回流2天。加入更多的间氯过氧苯甲酸(67g, 388mmol), 并将反应在回流下再加热4天。RM被过滤。滤液在冰水浴上冷却, 并静置。小心地添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 。分离各层。过滤有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 再次过滤。有机相用盐水洗涤并过滤。滤液经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。将得到的残余物悬浮在己烷中, 过滤并将滤液真空浓缩, 得到标题化合物, 为黄色油。Y=47%. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 3.34 (dd, $J=4, 3\text{Hz}$, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)

[0787] 步骤2:2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯. 将环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯(10.0g, 69.4mmol)溶于无水EtOH(210ml)中, 并用吡唑(11.8g, 173mmol)处理。将RM在80℃下加热18小时。真空除去溶剂, 然后与甲苯共蒸发。通过FCC(0-40% EtOAc/DCM), 随后通过反相FCC(C18, 5-90% ACN/H₂O)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=19%. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.66(dd, J=2, 1Hz), 7.43(dd, J=2, 1Hz), 6.21(t, J=2Hz, 1H), 5.69-5.65(m, 1H), 4.37-4.18(m, 3H), 1.39(s, 9H)

[0788] 步骤3:2-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯. 根据一般程序A, 使用2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯和2,6-二氟苯基异氰酸酯为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至10% MeOH/DCM)纯化。Y=69%. MS ES⁺:368

[0789] 步骤4:2-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]氧基]-3-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯. 将2-[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯(0.10g, 0.27mmol)在EtOH(2.0ml)中的溶液用4M HCl/二噁烷(0.10ml, 0.4mmol)处理, 并加热至回流3h。将RM蒸干并通过FCC(0-10% MeOH/DCM)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=22%. MS ES⁺:340.3. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 9.55(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.43-7.32(m, 1H), 7.22-7.12(m, 2H), 6.27(s, 1H), 5.29(s, 1H), 4.62(s, 2H), 4.12(q, J=7Hz, 2H), 1.17(t, J=7Hz, 3H)

[0790] 实施例45. 2-[(苯基氨基甲酰基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0791]



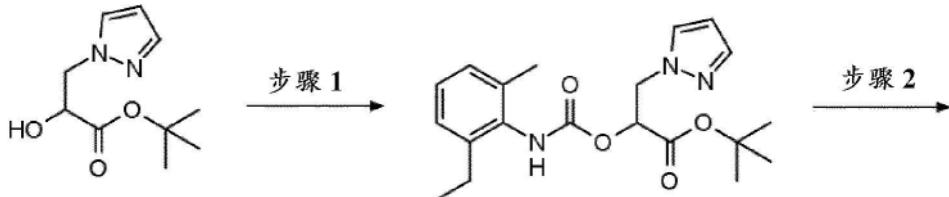
[0792] 步骤1:2-[(苯基氨基甲酰基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯. 根据一般程序A, 使用2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯和苯基异氰酸酯作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至40% EtOAc/己烷)纯化。Y=65%. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 89.89(s, 1H), 7.79(dd, J=2, 1Hz, 1H), 7.47(dd, J=2, 1Hz, 1H), 7.46-7.37(m, 2H), 7.34-7.24(m, 2H), 7.04-7.00(m, 1H), 6.28(t, J=2Hz, 1H), 5.26-5.21(m, 1H), 4.63-4.57(m, 2H), 1.39(s, 9H)

[0793] 步骤2:2-[(苯基氨基甲酰基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸. 将2-[(苯基氨基甲酰基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯(218mg, 0.66mmol)在4:1DCM/TFA(5ml)中的溶液在室温搅拌12小时。蒸发RM并与己烷共蒸发, 然后通过反相HPLC纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体。Y=14%. MS ES⁺:276.1

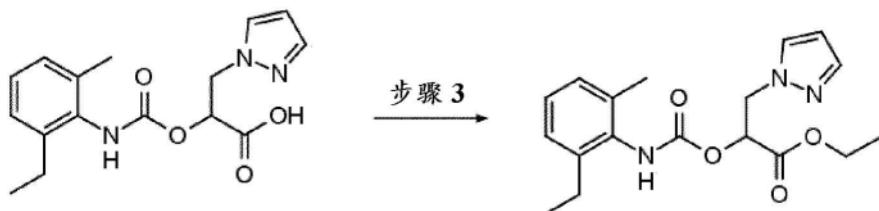
[0794] 步骤3:2-[(苯基氨基甲酰基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯. 根据一般程序E, 使用2-[(苯基氨基甲酰基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸和EtOH作为起始原料制备标题

化合物。粗产物通过FCC(0-40%EtOAc/己烷),随后通过制备型TLC(40%EtOAc/己烷)纯化。Y=18%.MS ES⁺:304.3.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.94(s,1H),7.78(d,J=2Hz,1H),7.47(dd,J=2,1Hz,1H),7.46-7.37(m,2H),7.33-7.24(m,2H),7.06-6.98(m,1H),6.30-6.26(m,1H),5.37(t,J=5Hz,1H),4.65-4.62(m,2H),4.18-4.11(m,2H),1.18(t,J=7Hz,3H)

[0795] 实施例46. 2-{[(2-乙基-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0796]

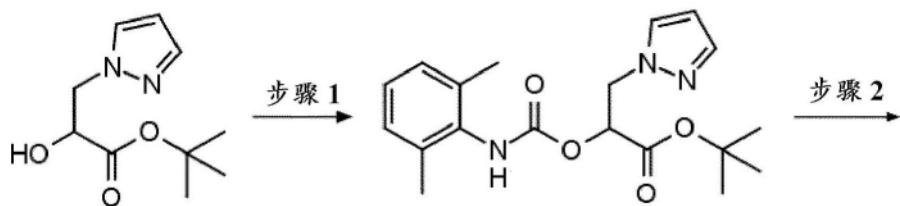


[0797] 步骤1:2-{[(2-乙基-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯.根据一般程序A,使用2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯和1-乙基-2-异氰酸基-3-甲基苯为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至40%EtOAc/己烷)纯化。Y=50%.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ8.96(s,1H),7.80(d,J=2Hz,1H),7.48(d,J=1Hz,1H),7.14-7.02(m,3H),6.29(t,J=2Hz,1H),5.16(t,J=6Hz,1H),4.59(d,J=6Hz,2H),2.12(s,3H),1.40-1.36(m,11H),1.07(t,J=8Hz,3H)

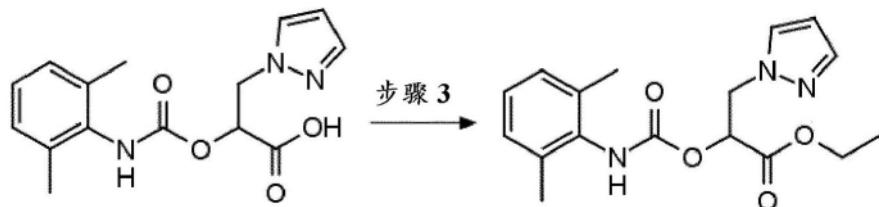
[0798] 步骤2:2-{[(2-乙基-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸.将2-{[(2-乙基-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯(0.22g,0.59mmol)在4:1DCM/TFA(5ml)中的溶液在室温搅拌2h。蒸发RM,并与己烷共同蒸发,然后通过反相HPLC纯化,得到标题化合物,为灰白色固体。Y=11%.MS ES⁺:318.4

[0799] 步骤3:2-{[(2-乙基-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯.根据一般程序E,使用2-{[(2-乙基-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸和EtOH作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(0-40%EtOAc/己烷)纯化。Y=25%.MS ES⁺:346.4.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.00(s,1H),7.79(d,J=2Hz,1H),7.48(d,J=1Hz,1H),7.14-7.04(m,3H),6.29(t,J=2Hz,1H),5.31(t,J=6Hz,1H),4.65-4.62(m,2H),4.17-4.10(m,2H),2.54-2.52(m,2H),2.11(s,3H),1.18(t,J=7Hz,3H),1.07(t,J=8Hz,3H)

[0800] 实施例47. 2-{[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0801]

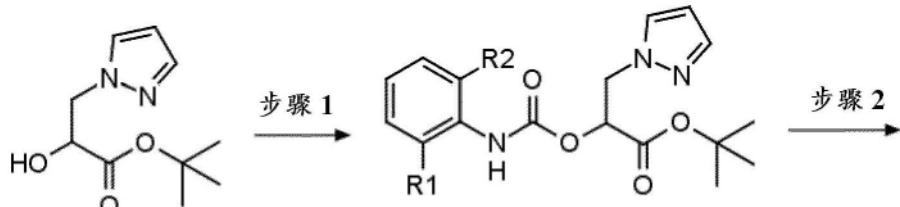


[0802] 步骤1:2- {[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氧基} -3- (1H-吡唑-1-基) 丙酸叔丁酯.根据一般程序A, 使用2-羟基-3- (1H-吡唑-1-基) 丙酸叔丁酯和2,6-二甲基苯基异氰酸酯为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC (0至40% EtOAc/己烷) 纯化。Y=56%. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.98 (s, 1H), 7.80 (d, J=2Hz, 1H), 7.48 (d, J=2Hz, 1H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.29 (t, J=2Hz, 1H), 5.17 (t, J=6Hz, 1H), 4.60 (d, J=6Hz, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.38 (s, 9H)。

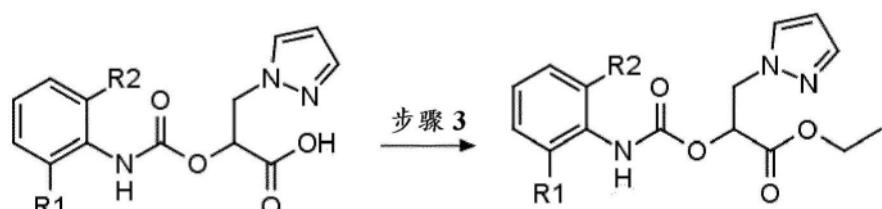
[0803] 步骤2:2- {[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氧基} -3- (1H-吡唑-1-基) 丙酸.将2- {[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氧基} -3- (1H-吡唑-1-基) 丙酸叔丁酯(0.36g, 1.00mmol)在4:1DCM/TFA (5ml) 中的溶液在室温下搅拌5小时。将RM蒸发并与己烷共蒸发3次,然后通过制备型TLC (10% MeOH, 2% AcOH, 88% DCM) 纯化,得到标题化合物,为灰白色固体。Y=7%, MS ES⁺:304.2。

[0804] 步骤3:2- {[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氧基} -3- (1H-吡唑-1-基) 丙酸乙酯.根据一般程序E, 使用2- {[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氧基} -3- (1H-吡唑-1-基) 丙酸和EtOH作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC (0-40% EtOAc/己烷) 纯化。Y=34%. MS ES⁺:332.6. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.01 (s, 1H), 7.79 (d, J=2Hz, 1H), 7.48 (d, J=2Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.29 (t, J=2Hz, 1H), 5.30 (t, J=6Hz, 1H), 4.65-4.62 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.18 (t, J=7Hz, 3H)。

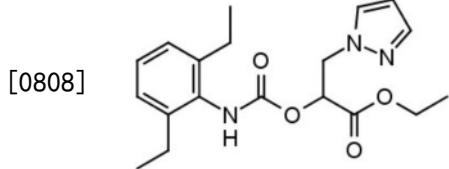
[0805] 实施例48.根据以下方案,使用类似于实施例47的合成路线合成以下化合物:



[0806]

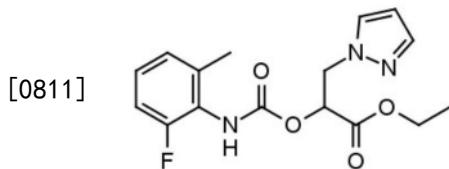


[0807] 2- {[(2,6-二乙基苯基)氨基甲酰基]氧基} -3- (1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



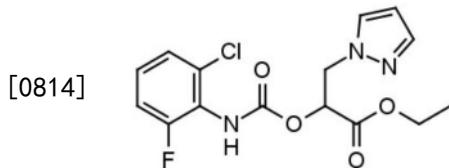
[0809] MS ES⁺: 360.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.79 (d, J=2Hz, 1H), 7.49 (d, J=1Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 6.30 (t, J=2Hz, 1H), 5.31 (t, J=6Hz, 1H), 4.63 (d, J=6Hz, 2H), 4.17-4.09 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 4H), 2.12 (s, 6H), 1.18 (t, J=7Hz, 3H), 1.13-1.03 (m, 6H)。

[0810] 2- {[(2-氟-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基} -3- (1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



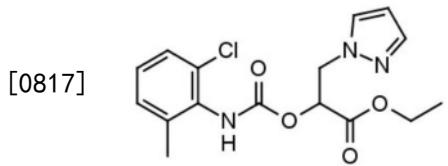
[0812] MS ES⁺: 336.5. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29-7.14 (m, 1H), 7.13-6.97 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.38-5.20 (m, 1H), 4.75-4.52 (m, 2H), 4.12 (q, J=7Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.17 (t, J=7Hz, 3H)。

[0813] 2- {[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]氧基} -3- (1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



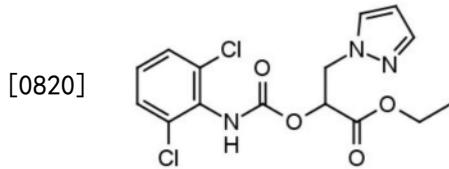
[0815] MS ES⁺: 356.5. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.59 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.24 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.12 (q, J=7Hz, 2H), 1.17 (t, J=7Hz, 3H)。

[0816] 2- {[(2-氯-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基} -3- (1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0818] MS ES⁺: 352.5. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 7.79 (d, J=2Hz, 1H), 7.48 (d, J=1Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.32-6.26 (m, 1H), 5.31 (t, J=6Hz, 1H), 4.64 (d, J=5Hz, 2H), 4.13 (q, J=7Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.18 (t, J=7Hz, 3H)。

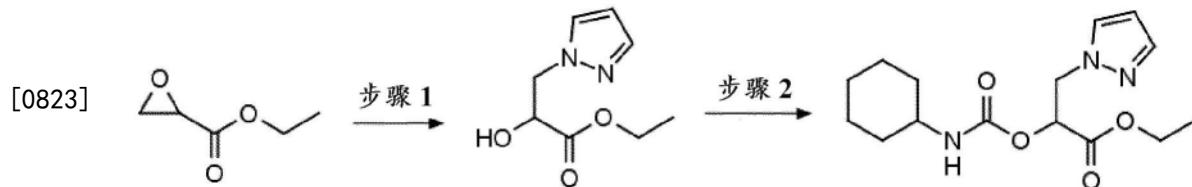
[0819] 2- {[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]氧基} -3- (1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0821] MS ES⁺: 372.8. ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.54 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.26-

7.17 (m, 1H) , 6.26 (s, 1H) , 5.52-5.44 (m, 1H) , 4.74-4.62 (m, 2H) , 4.27 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H) , 1.30 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

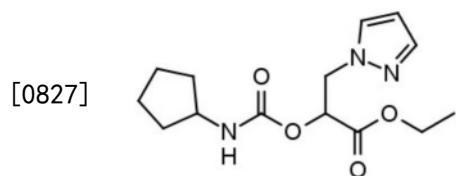
[0822] 实施例49. 2-[(环己基氨基甲酰基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0824] 步骤1:2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯.在室温下向乙基-2,3-环氧基丙酸酯(2g, 17.2mmol)在乙醇(20ml)中的搅拌的溶液中加入吡唑(1.17g, 17.2mmol)。将反应混合物在80℃下加热16小时。使反应混合物冷却至室温，并在真空下浓缩。将得到的粗产物倒入水(100ml)中，并用乙酸乙酯(3×70ml)萃取。用水(5×70ml)洗涤合并的有机相，以除去过量的吡唑。有机相经无水 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩，得到标题化合物。Y=35%.MS ES⁺: 185.2。

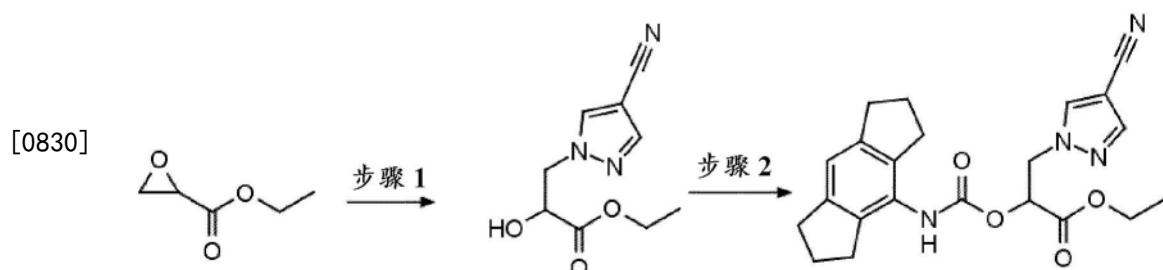
[0825] 步骤2:2-[(环己基氨基甲酰基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯.向异氰酸环己酯(0.067g, 0.54mmol)在DMF(1.5ml)中的溶液中在室温下加入2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(0.1g, 0.54mmol)和氯化铜(I)(0.058g 5.90mmol)。将反应在室温搅拌10分钟。将反应混合物倒入水(30ml)中，并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并的有机相用冷水(5×30ml)，然后用盐水(30ml)洗涤，用无水 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩。粗物质通过FCC(20%乙酸乙酯/己烷)纯化，得到标题化合物，为无色液体。Y=55%.MS ES⁺: 310.2.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.73-7.72 (m, 1H) , 7.44-7.41 (m, 2H) , 6.25 (t, $J=4\text{Hz}$, 1H) , 5.16 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H) , 4.57-4.51 (m, 2H) , 4.10-4.05 (m, 2H) , 3.20-3.15 (m, 1H) , 1.73-1.51 (m, 5H) , 1.28-1.19 (m, 8H)。

[0826] 实施例50. 2-[(环戊基氨基甲酰基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0828] 使用类似于实施例49的合成路线合成。MS ES⁺: 296.2.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.72 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H) , 7.50-7.44 (m, 2H) , 6.25 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H) , 5.16 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H) , 4.56-4.51 (m, 2H) , 4.12-4.06 (m, 2H) , 3.74-3.69 (m, 1H) , 1.77-1.71 (m, 2H) , 1.69-1.58 (m, 2H) , 1.48-1.38 (m, 4H) , 1.30-1.26 (m, 3H)。

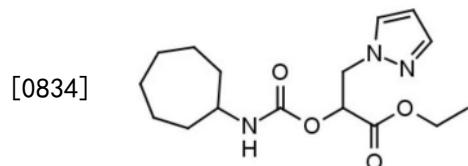
[0829] 实施例51. 3-[(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基]丙酸乙酯



[0831] 步骤1:3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯。向乙基-2,3-环氧基丙酸酯(0.75g,6.45mmol)在无水EtOH(5ml)中的溶液中加入4-氰基吡唑(0.30g,3.22mmol)。将RM在密封管中于90℃加热16小时。蒸发RM,得到标题化合物,为黄色液体,没有进一步纯化即使用。MS ES⁺:210.1

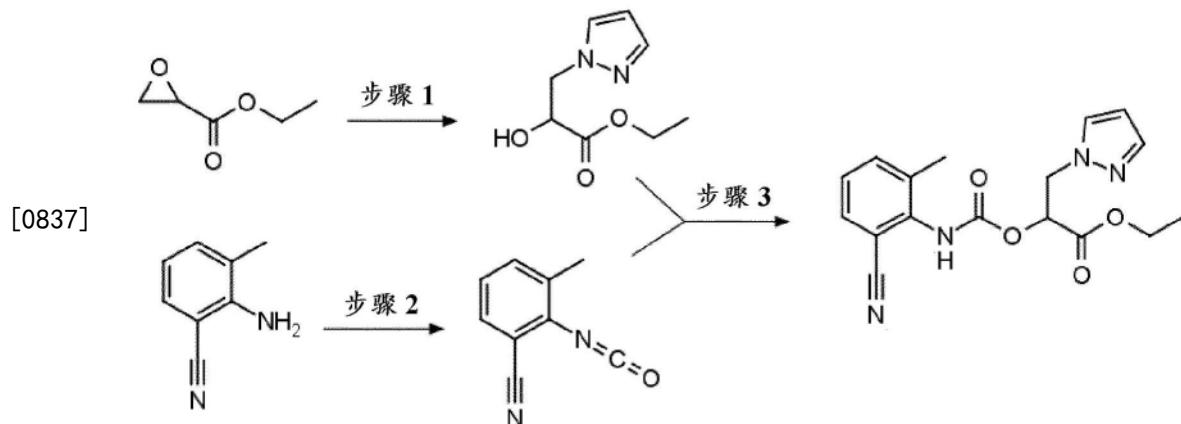
[0832] 步骤2:3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯。根据一般程序B,使用3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过FCC(0-30%EtOAc/己烷)纯化。Y=10%.MS ES⁺:409.2.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ9.17(s,1H),8.68-8.61(m,1H),8.10(s,1H),6.96(s,1H),5.35(br.s,1H),4.71(br.s,2H),4.14(q,J=7Hz,2H),2.89-2.79(m,4H),2.73-2.58(m,4H),2.03-1.89(m,4H),1.19(t,J=7Hz,3H)。

[0833] 实施例52. 2-[(环庚基氨基甲酰基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0835] 使用类似于实施例49的合成路线合成。MS ES⁺:324.3.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.72(d,J=2Hz,1H),7.46-7.44(m,2H),6.25(t,J=2Hz,1H),5.15(t,J=5Hz,1H),4.52-4.51(m,2H),4.11-4.06(m,2H),3.42-3.39(m,1H),1.74-1.72(m,2H),1.59-1.24(m,9H),1.17-1.13(m,3H)。

[0836] 实施例53. 2-{[(2-氰基-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



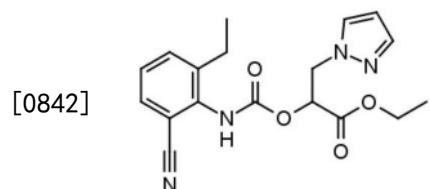
[0838] 步骤1:2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。向乙基-2,3-环氧基丙酸酯(11g,94.7mmol)在无水EtOH(190ml)中的溶液中加入吡唑(16.1g,236mmol)。将RM在密封反应器中于90℃加热3天。RM被蒸发。粗产物通过FCC(0-100%DCM/己烷,然后0-30%EtOAc/DCM)纯化,然后蒸发(55℃,<4毫巴),得到标题化合物,为黄色油。Y=31%.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ7.66(dd,J=2,1Hz,1H),7.43(dd,J=2,1Hz,1H),6.21(t,J=2Hz,1H),5.82(d,J=6Hz,1H),4.45-4.20(m,3H),4.10(q,J=7Hz,2H),1.18(t,J=7Hz,3H)。

[0839] 步骤2:2-异氰酸基-3-甲基苯腈。向2-氨基-3-甲基苯腈(0.85g,6.4mmol)在THF(17ml)中的溶液中加入三乙胺(0.99ml,7.1mmol),然后加入光气(20%,甲苯中,3.41ml,6.4mmol)。将RM加热回流4小时,然后冷却至室温。真空蒸发THF,残余物用冷戊烷沉淀。过滤

得到的混合物，蒸发滤液，得到标题化合物，为黄色油。Y=74%.MS ES⁺:232.0(在二乙胺中分析化合物以产生二乙基脲)。

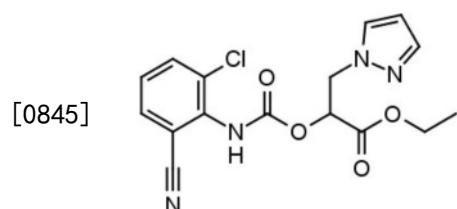
[0840] 步骤3:2-{[(2-氰基-6-甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。根据一般程序A, 使用2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯和2-异氰酸基-3-甲基苯腈为起始原料，制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至60%EtOAc/己烷)，然后通过制备型HPLC纯化。Y=14%.MS ES⁺:343.¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) 87.58-7.46(m, 4H), 7.33(d, J=8Hz, 1H), 6.93(s, 1H), 6.28(s, 1H), 5.53-5.45(m, 1H), 4.69(s, 2H), 4.28(q, J=7Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 1.31(t, J=7Hz, 3H)。

[0841] 实施例54. 2-{[(2-氰基-6-乙基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



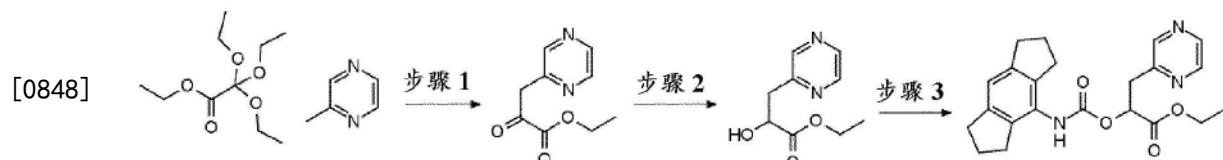
[0843] 使用类似于实施例53的合成路线合成。MS ES⁺:357

[0844] 实施例55. 2-{[(2-氯-6-氰基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0846] 使用类似于实施例53的合成路线合成。MS ES⁺:363.0.¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ 7.69(dd, J=8, 1Hz, 1H), 7.64(dd, J=8, 1Hz, 1H), 7.55(d, J=2Hz, 1H), 7.49-7.45(m 1H), 7.34(t, J=8Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 6.31-6.24(m, 1H), 5.52(dd, J=6, 5Hz, 1H), 4.76-4.71(m, 2H), 4.36-4.19(m, 2H), 1.73(s, 1H), 1.30(t, J=7Hz, 3H)。

[0847] 实施例56. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯



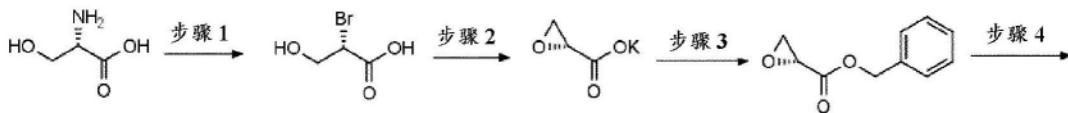
[0849] 步骤1:2-氧代-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯。向冷却至-78℃的无水THF(5ml)中的THF/己烷/乙基苯(4.3ml, 8.60mmol)中的2M LDA溶液在惰性气氛下加入甲基吡嗪(0.40g, 4.25mmol)。将RM搅拌15分钟，然后加入2,2,2-三乙氧基乙酸乙酯(1.03ml, 4.68mmol)。使溶液升温至室温并搅拌16小时。将RM倒入1M HCl中并搅拌1小时。将混合物用NaHCO₃溶液中和，并用DCM萃取三次。合并的有机物用盐水洗涤，经Na₂SO₄干燥，过滤并蒸发。粗产物通过FCC(0-90%EtOAc/DCM)纯化，得到标题化合物，为橙色固体。Y=87%.¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ 13.01(s, 1H), 8.60(d, J=2Hz, 1H), 8.49(d, J=3Hz, 1H), 8.45-8.41(m,

1H), 6.66(s, 1H), 4.40(q, J=7Hz, 2H), 1.42(t, J=7Hz, 3H)

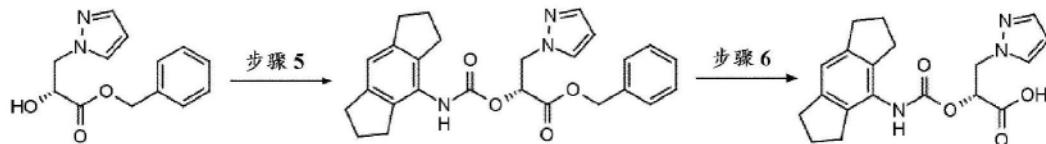
[0850] 步骤2: 2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯. 将2-氧化-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯(0.20g, 1.03mmol)在EtOH(40ml)中的溶液冷却至-78°C, 并用NaBH4(0.16g, 4.1mmol)处理。将RM在-78°C下搅拌1h, 然后升温至室温, 再搅拌1h。将RM倾倒在冰上, 用1M HCl酸化至pH2, 并用DCM萃取。有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。粗产物通过FCC(EtOAc/己烷)纯化, 得到标题化合物, 为黄色油。Y=30%. MS ES⁺: 197。

[0851] 步骤3: 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯. 根据一般程序A, 使用2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至60% EtOAc/己烷)纯化, 然后通过制备型HPLC纯化。Y=7%. MS ES⁺: 396.1. ¹H NMR (300MHz, 乙腈-d₃) δ 8.60-8.48(m, 3H), 7.00(s, 1H), 5.36(dd, J=8, 5Hz, 1H), 4.20(q, J=7Hz, 2H), 3.40-3.30(br.s, 2H), 2.87(t, J=7Hz, 4H), 2.74-2.63(m4H), 2.09-2.01(m, 4H), 1.24(t, J=7Hz, 3H)。

[0852] 实施例57. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸



[0853]



[0854] 步骤1: (2S)-2-溴-3-羟基丙酸. 将L-丝氨酸(52.5g, 0.50mol)和溴化钾(202g, 1.70mol)溶解在水(400ml)中。加入氢溴酸(48%, 123ml, 1.0mol), 并将RM在Ar气氛下冷却至-13°C。缓慢分批加入亚硝酸钠(43g, 0.63mol)(约5g每15min)。每次添加后, RM变成棕色, 然后颜色缓慢褪色, 但溶液并未完全脱色。在完全添加(约2.5小时)后, 将溶液升温至0°C, 停止Ar吹扫并将RM搅拌6小时。通过将Ar鼓泡通过混合物1h, 除去过量的氮氧化物。用乙醚(6×300ml)萃取溶液。合并的有机物在真空下浓缩至0.51, 经无水MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干, 得到标题化合物, 为浅黄色油, 没有进一步纯化即使用。Y=88%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.25-4.22, (dd, J=8, 6Hz, 1H), 3.82-3.76(m, 1H), 3.70-3.64(dd, J=11, 6Hz, 1H)。

[0855] 步骤2: (2R)-环氧乙烷-2-甲酸钾. 将(2S)-2-溴-3-羟基丙酸(74.5g, 0.45mol)溶于无水乙醇(300ml)中, 并在氮气下冷却至-20°C。缓慢加入KOH(50g, 0.89mol)在无水乙醇(300ml)中的过滤溶液。2小时后, 使混合物升温至0°C, 并在该温度下搅拌14小时。将溶液过滤, 并将滤液进一步浓缩至约一半的体积。再次过滤混合物。合并的过滤的固体在真空下干燥, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=95%. ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 3.34-3.33(dd, J=5, 3Hz, 1H), 2.93-2.90(dd, J=6, 5Hz, 1H), 2.76-2.74(dd, J=6, 3Hz, 1H)。

[0856] 步骤3: (2R)-环氧乙烷-2-甲酸苄酯. 将(2R)-环氧乙烷-2-甲酸钾(4.0g, 32mmol)、苄基三乙基氯化铵(7.3g, 32mmol)和苄基溴(11.4ml, 96mmol)在二氯甲烷(230ml)中的悬浮液加热回流16小时。真空除去溶剂。将所得固体用乙醚研磨三次。将合并的醚萃取物过滤,

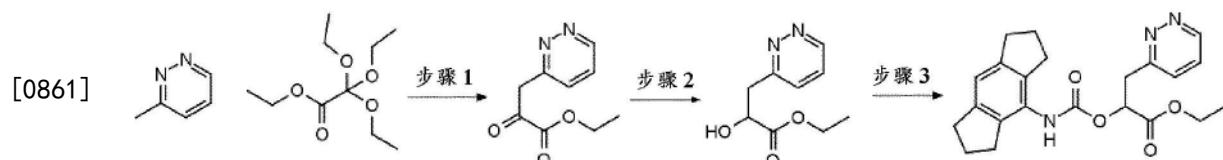
干燥($MgSO_4$)，并在真空下蒸发。粗产物通过FCC(10-50%EtOAc/石油醚)纯化，得到标题化合物，为无色油。 $Y=46\%$ 。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.43-7.32(m, 5H), 5.28-5.18(m, 2H), 3.49-3.48(dd, $J=4, 2Hz$, 1H), 3.02-2.92(m, 2H)。

[0857] 步骤4: (2R)-2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸苄酯。将(2R)-环氧乙烷-2-甲酸苄酯(3.00g, 16.8mmol)溶于无水乙醇(32ml)中，并将所得溶液用吡唑(2.87g, 42mmol)处理。将RM在90℃下搅拌16h，然后在真空下浓缩。粗产物通过FCC(0-70%EtOAc/己烷)纯化，然后在高真空(<3毫巴, 63℃)下干燥以除去残留的吡唑。获得标题化合物，为黄色油。 $Y=60\%$ 。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.65(d, $J=2Hz$, 1H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.39-7.32(m, 5H), 6.21(d, $J=2Hz$, 1H), 5.92(d, $J=6Hz$, 1H), 5.17-5.10(m, 2H), 4.51-4.46(m, 1H), 4.43-4.39(m, 1H), 4.34-4.28(m, 1H)。

[0858] 步骤5: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸苄酯。根据一般程序A，使用(2R)-2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸苄酯和中间体A作为起始原料，制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至50%EtOAc/己烷)纯化。 $Y=78\%$ 。 1H NMR(300MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.17(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.35(s, 5H), 6.93(s, 1H), 6.28(s, 1H), 5.38(s, 1H), 5.19-5.10(m, 2H), 4.66(s, 2H), 2.78(t, $J=7Hz$, 4H), 2.66-2.52(m, 4H), 2.01-1.84(m, 4H)。

[0859] 步骤6: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸。将(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸苄酯(1.4g, 3.14mmol)、10%Pd/C(163mg, 0.14mmol)和THF(3ml)的混合物吹扫，然后在氢气气氛下搅拌16小时。通过Quadrasil塞过滤溶液。过滤的固体依次用乙腈、乙醇和己烷洗液萃取。蒸发合并的滤液，得到标题化合物，为白色固体。 $Y=99\%$ 。MS ES⁺: 356.2。 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.10(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.46(s, 1H), 6.93(s, 1H), 6.27(s, 1H), 5.22(s, 1H), 4.59(s, 2H), 2.79(t, $J=7Hz$, 4H), 2.65(d, 4H), 1.97-1.90(m, 4H)。

[0860] 实施例58. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(哒嗪-3-基)丙酸乙酯



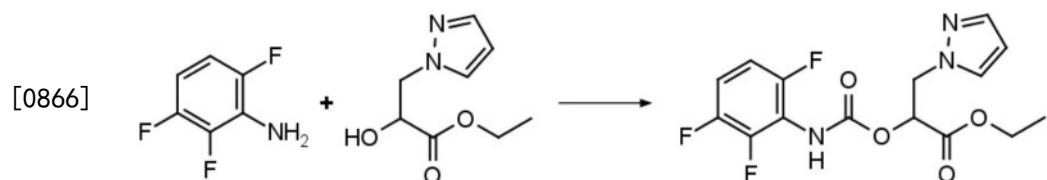
[0862] 步骤1:2-氧化-3-(哒嗪-3-基)丙酸乙酯。在惰性气氛下向冷却至-78℃的无水THF(2.5ml)中的THF/己烷/乙基苯(2.2ml, 4.4mmol)中的2M LDA溶液中加入2-甲基哒嗪(0.20g, 2.1mmol)。将RM搅拌15分钟，然后加入2,2,2-三乙氧基乙酸乙酯(0.51ml, 2.3mmol)。使溶液升温至室温并搅拌16小时。将RM倒入1M HCl中并搅拌1小时。将混合物用 $NaHCO_3$ 溶液中和，并用DCM萃取三次。合并的有机物用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并蒸发。通过FCC(0-90%EtOAc/DCM)纯化粗产物，得到标题化合物，为绿色固体。 $Y=51\%$ 。 1H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ 15.03(s, 1H), 8.60(dd, $J=4, 2Hz$, 1H), 7.42-7.31(m, 2H), 6.33(s, 1H), 4.38(q, $J=7Hz$, 2H), 1.42(t, $J=7Hz$, 3H)。

[0863] 步骤2:2-羟基-3-(哒嗪-3-基)丙酸乙酯。将2-氧化-3-(哒嗪-3-基)丙酸乙酯

(0.22g, 1.12mmol) 的EtOH(40ml) 溶液冷却至-78℃, 并用NaBH4(0.17g, 4.48mmol) 处理。将RM在-78℃搅拌1h, 然后升温至室温, 再搅拌1.5h。将RM倾倒在冰上, 用1M HCl酸化至pH2, 并用DCM萃取。有机相经Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。粗产物通过FCC(MeOH/DCM) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色油。Y=11%.MS ES⁺:197

[0864] 步骤3:2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(哒嗪-3-基)丙酸乙酯。根据一般程序A, 使用2-羟基-3-(哒嗪-3-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过制备型HPLC纯化。Y=10%.MS ES⁺:396.1.¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ9.13 (s, 1H), 7.59-7.36 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.54-6.19 (m, 1H), 5.65-5.47 (m, 1H), 4.26 (q, J=7Hz, 2H), 3.79-3.46 (m, 2H), 2.89 (t, J=7Hz, 4H), 2.80-2.66 (m, 4H), 2.11-2.00 (m, 4H), 1.29 (t, J=7Hz, 3H)。

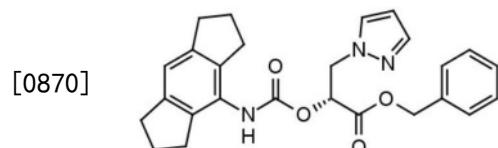
[0865] 实施例59. 3-(1H-吡唑-1-基)-2- {[(2,3,6-三氟苯基)氨基甲酰基]氧基}-丙酸乙酯



[0867] 将2,3,6-三氟苯基苯胺(0.072ml, 0.68mmol) 和2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(0.15g, 0.82mmol) (合成参见实施例49) 溶于THF(8ml), 并用三乙胺(0.11ml, 0.82mmol) 处理。将该溶液用三光气处理, 并将所得混合物在60℃下搅拌4小时。蒸发RM, 然后与DCM共蒸发3次。粗产物通过FCC(0-5%MeOH/DCM) 纯化, 然后通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=24%.MS ES⁺:358.4。

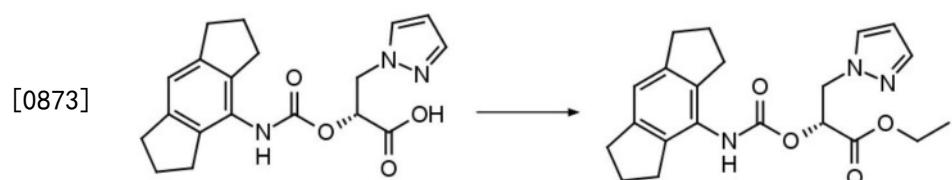
[0868] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.78 (s, 1H), 7.85-7.62 (m, 1H), 7.53-7.38 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.31 (t, J=6Hz, 1H), 4.62 (d, J=4Hz, 2H), 4.17-4.09 (m, 2H), 1.18 (t, J=7Hz, 3H)。

[0869] 实施例60. (2R)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸苄酯



[0871] 根据实施例57中所述的程序合成标题化合物。

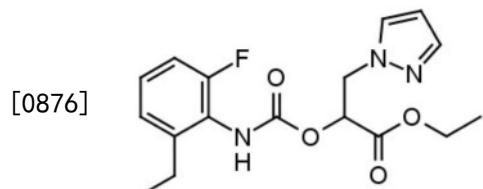
[0872] 实施例61. (2R)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0874] 将(2R)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸(0.20g, 0.56mmol) (合成参见实施例57) 溶解于EtOH(5ml), 并冷却至0℃。加

入亚硫酰氯($82\mu\text{l}$, 1.13mmol)，并将RM在室温搅拌 16h 。真空浓缩RM，所得残余物用饱和 NaHCO_3 溶液稀释，用DCM萃取。有机相经 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。将得到的固体悬浮在己烷中，过滤，用己烷充分洗涤并在真空下干燥，得到标题化合物，为白色固体。 $\text{Y}=66\%$. $\text{MS ES}^+ : 384.3$. $^1\text{H NMR}$ (300MHz,氯仿-d) $\delta 7.55(\text{s}, 1\text{H})$, $7.49(\text{s}, 1\text{H})$, $7.03(\text{s}, 1\text{H})$, $6.43(\text{s}, 1\text{H})$, $6.28(\text{s}, 1\text{H})$, $5.45(\text{s}, 1\text{H})$, $4.66(\text{s}, 2\text{H})$, $4.27(\text{q}, \text{J}=7\text{Hz}, 2\text{H})$, $2.90(\text{t}, \text{J}=8\text{Hz}, 4\text{H})$, $2.79(\text{t}, \text{J}=7\text{Hz}, 4\text{H})$, $2.18-1.98(\text{m}, 4\text{H})$, $1.31(\text{t}, \text{J}=7\text{Hz}, 3\text{H})$

[0875] 实施例62. 2-{[(2-乙基-6-氟苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



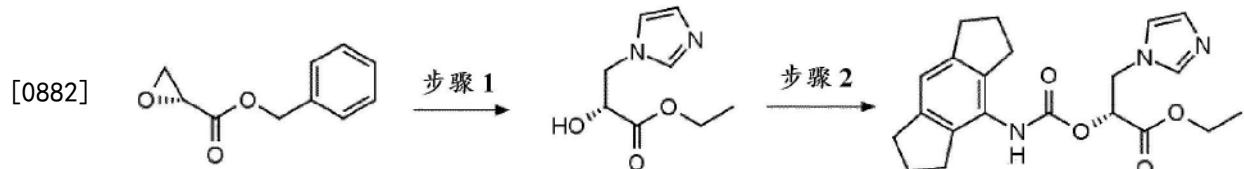
[0877] 使用类似于实施例53的合成路线合成。

[0878] $\text{Y}=63\%$

[0879] $\text{MS ES}^+ : 350$

[0880] $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d₆) $\delta 9.19(\text{s}, 1\text{H})$, $7.78(\text{s}, 1\text{H})$, $7.48(\text{s}, 1\text{H})$, $7.32-7.20(\text{m}, 1\text{H})$, $7.13-7.06(\text{m}, 2\text{H})$, $6.29(\text{s}, 1\text{H})$, $5.35-5.25(\text{m}, 1\text{H})$, $4.69-4.57(\text{m}, 2\text{H})$, $4.17-4.06(\text{m}, 2\text{H})$, $2.62-2.52(\text{m}, 2\text{H})$, $1.17(\text{t}, \text{J}=7\text{Hz}, 3\text{H})$, $1.09(\text{t}, \text{J}=7\text{Hz}, 3\text{H})$ 。

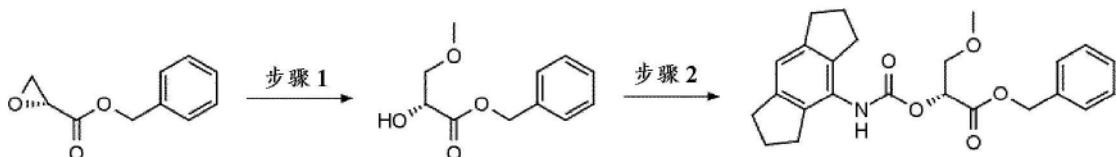
[0881] 实施例63. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯



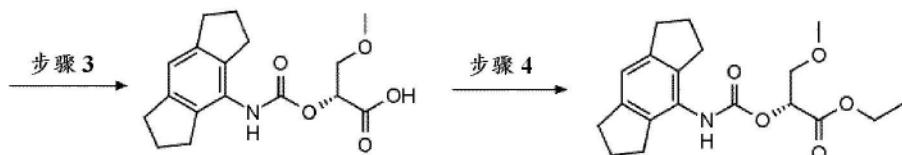
[0883] 步骤1: (2R)-2-羟基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯. 将(2R)-环氧乙烷-2-甲酸苄酯(3.00g , 16.8mmol) (合成参见实施例5AJ)、咪唑(2.87g , 42.1mmol)和乙醇(32ml)的混合物在 90°C 下加热 16 小时。将RM真空浓缩并通过FCC(0-10% MeOH/DCM)纯化，得到标题化合物，为黄色油。 $\text{Y}=31\%$. $\text{MS ES}^+ : 185$ 。

[0884] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯. 根据一般程序A使用(2R)-2-羟基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至100% (95:5EtOAc/EtOH)/己烷)纯化。 $\text{Y}=32\%$. $\text{MS ES}^+ : 384.3$. $^1\text{H NMR}$ (300MHz,氯仿-d) $\delta 7.55(\text{s}, 1\text{H})$, $7.22-6.85(\text{m}, 3\text{H})$, $6.57(\text{s}, 1\text{H})$, $5.35(\text{s}, 1\text{H})$, $4.47(\text{s}, 2\text{H})$, $4.25(\text{q}, \text{J}=7\text{Hz}, 2\text{H})$, $2.91(\text{t}, \text{J}=7\text{Hz}, 4\text{H})$, $2.81(\text{t}, \text{J}=7\text{Hz}, 4\text{H})$, $2.16-2.02(\text{m}, 4\text{H})$, $1.29(\text{t}, \text{J}=7\text{Hz}, 3\text{H})$

[0885] 实施例64. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸乙酯



[0886]



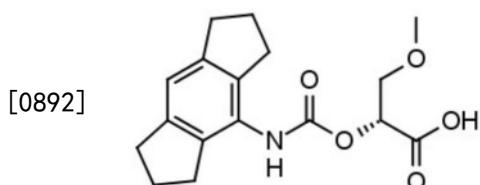
[0887] 步骤1: (2R)-2-羟基-3-甲氧基丙酸苄酯. 将(2R)-环氧乙烷-2-甲酸苄酯(1.36g, 7.6mmol) (合成参见实施例5AJ)、高氯酸镁(0.43g, 1.9mmol) 和甲醇(0.37ml, 9.2mmol) 的混合物在-10℃搅拌10分钟, 然后在45℃加热20小时。通过FCC(20-50% EtOAc/己烷) 纯化RM, 得到标题化合物, 为无色油。Y=60%. ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.43-7.35 (m, 5H), 5.36-5.21 (m, 2H), 4.41-4.33 (m, 1H), 3.72 (dd, J=3, 2Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.06 (d, J=3, 2Hz, 1H)

[0888] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸苄酯. 根据一般程序B, 使用(2R)-2-羟基-3-甲氧基丙酸苄酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至20% EtOAc/己烷) 纯化。Y=64%. MS ES⁺: 410.1。

[0889] 步骤3: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸. 将(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸苄酯(0.89g, 2.17mmol)、10%Pd/C(0.1g) 和THF(50ml) 的混合物吹扫, 然后在氢气气氛下搅拌16小时。溶液通过Celite过滤并浓缩。粗产物用EtOAc稀释并用1M NaOH萃取。将水相酸化至pH5, 并用EtOAc萃取。有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发, 得到标题化合物。Y=63%. MS ES⁺: 342.1 [M+Na]⁺。

[0890] 步骤4: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸乙酯. 根据一般程序E, 使用(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸和乙醇为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(0至20% EtOAc/己烷) 纯化。Y=71%. MS ES⁺: 348.2. ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.03 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.35-4.23 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.94-2.82 (m, 8H), 2.15-2.03 (m, 4H), 1.33 (t, J=7Hz, 3H)

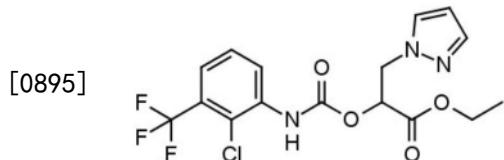
[0891] 实施例65. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-甲氧基丙酸



[0893] 根据实施例64中所述的程序合成标题化合物。

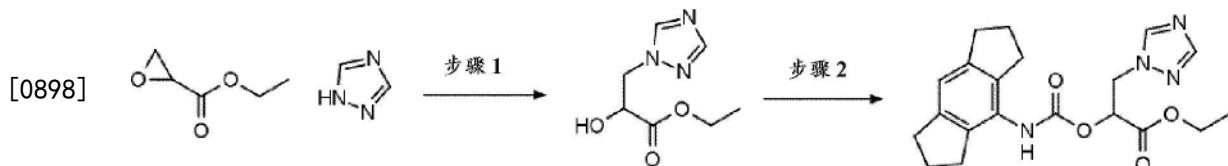
[0894] 实施例66. 2-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氧基)-3-(1H-吡唑-1-

基)丙酸乙酯



[0896] 使用类似于实施例59的合成路线合成。Y=45% .MS ES⁺:406.0. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ9.75(s, 1H), 7.79-7.68(m, 3H), 7.58-7.50(m, 1H), 7.49-7.46(m, 1H), 6.27(t, J=2Hz, 1H), 5.35(t, J=5Hz, 1H), 4.63(d, J=5Hz, 2H), 4.14(q, J=7Hz, 2H), 1.19(t, J=7Hz, 3H)。

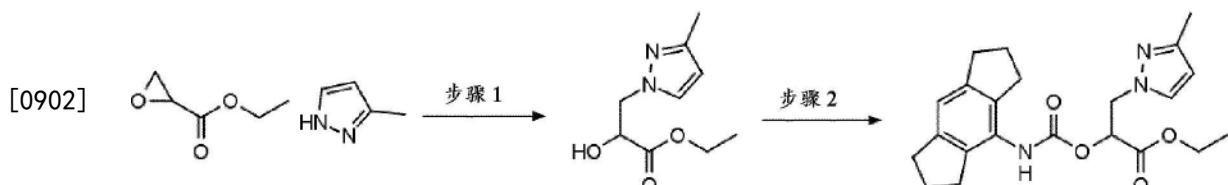
[0897] 实施例67. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯



[0899] 步骤1:2-羟基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯. 将1,2,4-三唑(0.10g, 1.45mmol)的无水DMF(1ml)溶液用NaH(60%, 矿物油中, 58mg, 1.45mmol)处理。向其中加入环氧乙烷-2-甲酸乙酯的DMF(1ml)溶液。将RM在60℃下搅拌4小时。所得混合物用EtOAc稀释, 得到溶液, 用饱和NH₄Cl溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发至干。粗产物通过FCC(0-5%MeOH/DCM)纯化, 得到标题化合物, 为橙色油。Y=30% .MS ES⁺:185.8. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.44(s, 1H), 7.96(s, 1H), 5.97-5.92(m, 1H), 4.49-4.35(m, 3H), 4.12(q, J=7Hz, 2H), 1.20(t, J=7Hz, 3H)

[0900] 步骤2:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯. 根据一般程序B, 使用2-羟基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过制备型HPLC纯化。Y=41% .MS ES⁺:385.2. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ9.19(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.00(s, 1H), 6.95(s, 1H), 5.32(s, 1H), 4.73(s, 2H), 4.14(q, J=7Hz, 2H), 2.80(t, J=7Hz, 4H), 2.71-2.59(m, 4H), 1.90-1.80(m, 4H), 1.19(t, J=7Hz, 3H)。

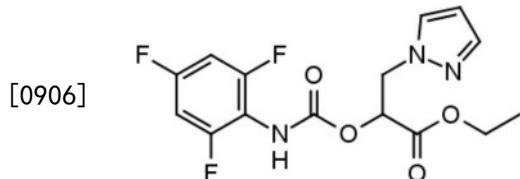
[0901] 实施例68. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0903] 步骤1:2-羟基-3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯. 在密封管中装入3-甲基-1H-吡唑(0.50g, 6.09mmol)、环氧乙烷-2-甲酸乙酯(1.41g, 12.2mmol)和无水乙醇(6ml)。将RM在90℃加热16小时, 然后真空浓缩。粗产物通过FCC(0-100%DCM/己烷)纯化, 以与2-羟基-3-(5-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯2:1的比例得到所需产物。其没有进一步纯化即用于下一步。Y=98% .MS ES⁺:199.4

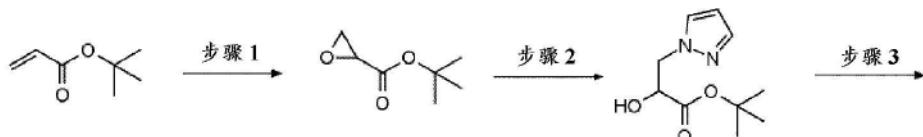
[0904] 步骤2:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过制备型HPLC,后接结晶(己烷和乙醚)而纯化。Y=13%.MS ES⁺:398.1.¹H NMR (300MHz,氯仿-d) δ7.03 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.68-4.42 (m, 2H), 4.33-4.20 (m, 2H), 2.90 (t, J=8Hz, 4H), 2.79 (t, J=7Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.36-1.26 (m, 3H)

[0905] 实施例69. 3-(1H-吡唑-1-基)-2-{[(2,4,6-三氟苯基)氨基甲酰基]氧基}-丙酸乙酯



[0907] 根据一般程序B,使用2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯和1,3,5-三氟-2-异氰酸基苯为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过FCC(0-5%MeOH/DCM)纯化,然后通过制备型HPLC纯化。Y=2%.MS ES⁺:358.1.¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ9.52 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.67-4.57 (m, 2H), 4.12 (q, J=7Hz, 2H), 1.17 (t, J=7Hz, 3H)。

[0908] 实施例70. 2-({[2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0909]

[0910] 步骤1:环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯.将丙烯酸叔丁酯(34.3ml,234mmol)溶解在DCM(300ml)中。加入mCPBA(50.5g,293mmol)的DCM(420ml)溶液,并将RM回流加热2天。加入更多的mCPBA(67g,375mmol),并将RM回流加热另外4天。过滤RM,并将滤液冷却至0℃。逐滴添加饱和Na₂S₂O₃,然后分离各层。过滤有机相,用饱和碳酸氢钠洗涤,过滤,用盐水洗涤,过滤,用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物用冷己烷研磨,过滤并将滤液蒸发至干,得到标题化合物,为黄色油。Y=47%.¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ3.34 (dd, J=4, 3Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 1.52 (s, 9H)。

[0911] 步骤2:2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯.向环氧乙烷-2-甲酸叔丁酯(4.80g,33mmol)的无水EtOH(100ml)溶液中加入吡唑(5.67g,83mmol)。将RM在80℃下加热18小时,浓缩并与甲苯共蒸发。粗产物通过FCC(0-30%EtOAc/己烷),随后通过反相FCC(5-40%MeCN/H₂O)纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=64%.¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ7.66 (dd, J=2, 1Hz, 1H), 7.43 (dd, J=2, 1Hz, 1H), 6.21 (t, J=2Hz, 1H), 5.72-5.61 (m, 1H),

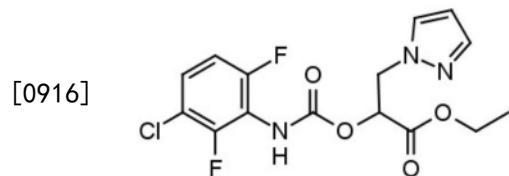
4.37-4.16 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)

[0912] 步骤3:2-({[2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯。根据一般程序A, 使用2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯和2-异氰酸基-1-甲基-3-(丙-2-基)苯作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC (0至50% EtOAc/己烷) 纯化。Y=78%.MS ES⁺:388.3

[0913] 步骤4:2-({[2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸。将2-({[2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸叔丁酯(0.36g, 0.92mmol) 溶于1:4TFA/DCM(10ml) 并在室温下搅拌18h。将RM浓缩并与己烷共蒸发。将粗产物悬浮在水中, 用NaHCO₃碱化并用EtOAc洗涤。用1M HCl将水相酸化至pH5, 并用EtOAc萃取。有机相经硫酸钠干燥并蒸发。粗产物通过FCC (0-20% EtOAc/(己烷+1% AcOH)) 纯化, 然后通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=23%.MS ES⁺:332.3

[0914] 步骤5:2-({[2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯。根据一般程序E, 使用2-({[2-甲基-6-(丙-2-基)苯基]氨基甲酰基}氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸和乙醇为起始原料制备标题化合物。粗产物通过制备型HPLC纯化。Y=18%.MS ES⁺:360.0.¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.54 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.14-7.02 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.40-5.30 (m, 1H), 4.72-4.56 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)

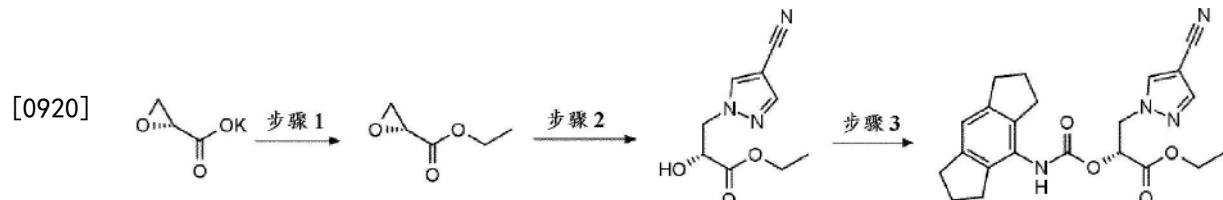
[0915] 实施例71. 2-{[(3-氯-2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0917] 使用类似于实施例59的合成路线合成。Y=2%.MS ES⁺:373.9

[0918] ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 7.77-7.66 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.38-6.28 (m, 1H), 5.38 (t, J=5Hz, 1H), 4.69 (d, J=5Hz, 2H), 4.22 (q, J=7Hz, 2H), 1.27 (t, J=7Hz, 3H)。

[0919] 实施例72. (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯



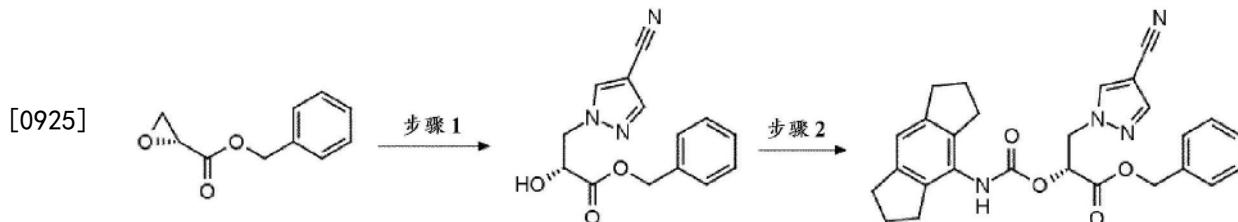
[0921] 步骤1: (2R)-环氧乙烷-2-甲酸乙酯。向(2R)-环氧乙烷-2-甲酸钾(50.0g, 396mmol) (合成参见实施例5AJ) 在二氯甲烷(250ml) 中的混合物中在25℃在N₂下一次性加入溴乙烷(172g, 1.59mol) 和苄基(三乙基)氯化铵(90.2g, 396mmol)。将混合物在45℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温。将残余物倒入H₂O(300ml) 中, 并搅拌5分钟。用二氯甲烷(150ml) 萃取水相。合并的有机相用盐水(100ml) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。

粗产物通过FCC (0-50% EtOAc/石油醚) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色油。Y=9%. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.23-4.28 (m, 2H), 3.42-3.44 (m, 1H), 2.93-2.98 (m, 2H), 1.31 (t, J=7Hz, 3H)。

[0922] 步骤2: (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯. 在密封管中, 将1H-吡唑-4-甲腈(2.00g, 21.5mmol) 和(2R)-环氧乙烷-2-甲酸乙酯(1.00g, 8.61mmol) 溶解在EtOH (7ml) 中。使用微波辐射在100℃下加热RM 180分钟。将RM减压浓缩并通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm; 流动相: [水 (0.1% TFA) -ACN]; B%: 10%-40%, 20min) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色油。Y=42%. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.50-4.54 (m, 3H), 4.25-4.30 (m, 2H), 1.31 (t, J=7Hz, 3H)

[0923] 步骤3: (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯. 根据一般程序A, 使用(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯和中间体A为起始原料制备标题化合物。粗产物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm; 流动相: [水 (0.1% TFA) -ACN]; B%: 50%-80%, 20min) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=18%. MS ES⁺: 409.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.05-4.16 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 8H), 1.94-1.99 (m, 4H), 1.18 (t, J=7Hz, 3H)。

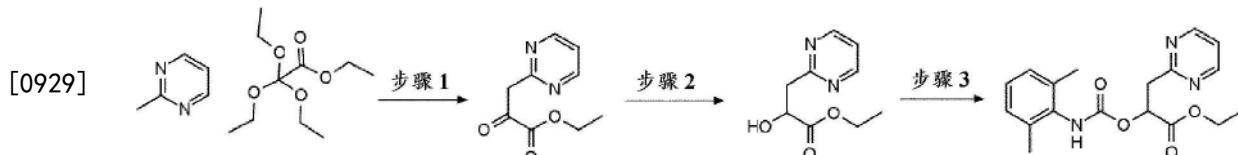
[0924] 实施例73. (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸苄酯



[0926] 步骤1: (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸苄酯. 在密闭管中, 在微波辐射下于120℃加热(2R)-环氧乙烷-2-甲酸苄酯(0.50g, 2.81mmol) 和4-氰基吡唑(0.52g, 5.62mmol) 在EtOH(1ml) 中的混合物1小时。浓缩RM, 并通过FCC(EtOAc/己烷) 纯化, 得到标题化合物。Y=20%. MS ES⁺: 272.2

[0927] 步骤2: (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸苄酯. 根据一般程序B, 使用(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸苄酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过FCC纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=50%. MS ES⁺: 471. ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.78 (s, 2H), 7.44-7.33 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.30-5.16 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 2.99-2.86 (m, 4H), 2.80-2.68 (m, 4H), 2.12-2.02 (m, 4H)

[0928] 实施例74. 2-{[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯



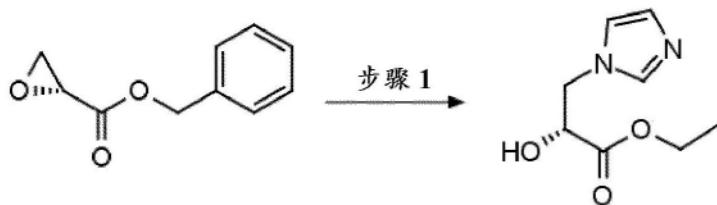
[0930] 步骤1: 2-氧化-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯. 在惰性气氛下向冷却至-78℃的无水THF

(15ml) 中的 THF/己烷/乙基苯 (6.4ml, 12.8mmol) 中的 2M LDA 溶液加入 2-甲基嘧啶 (0.60g, 6.4mmol)。将 RM 搅拌 1h, 然后加入 2,2,2-三乙氧基乙酸乙酯 (1.31ml, 7.0mmol)。使溶液升温至室温并搅拌 3 天。将 RM 倒入 1M HCl 中并搅拌 1 小时。将混合物用 NaHCO₃ 溶液中和，并用 EtOAc 萃取三次。合并的有机物用盐水洗涤，经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并蒸发。粗产物通过 FCC (0-50% EtOAc/己烷) 纯化，得到标题化合物，为黄色固体。Y=35%。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.63 (s, 1H), 8.89 (d, J=5Hz, 2H), 7.43 (t, J=5Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.29 (q, J=7Hz, 2H), 1.30 (t, J=7Hz, 3H)。

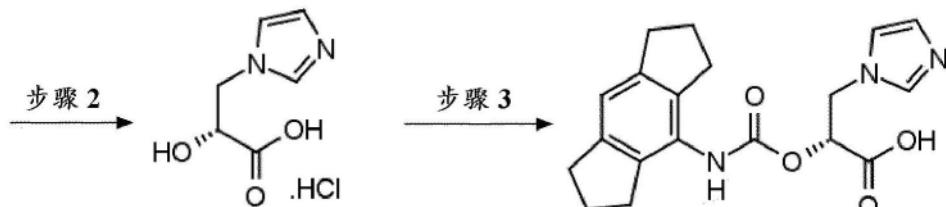
[0931] 步骤2: 2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯。将 2-氧化-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯 (0.42g, 2.16mmol) 的 EtOH (20ml) 溶液冷却至 -78°C, 并用 NaBH₄ (0.33g, 8.65mmol) 处理。将 RM 在 -78°C 搅拌 1h, 然后升温至室温，再搅拌 1.5h。将 RM 倒在冰上，用 1M HCl 酸化至 pH 2，并依次用 EtOAc、nBuOH 和 4:1 的 iPrOH/DCM 萃取。合并的有机相经 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩，得到标题化合物，为黄色油。Y=41% . MS ES⁺: 197.0

[0932] 步骤3: 2-{[(2,6-二甲基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯。根据一般程序 B, 使用 2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯和 2,6-二甲基苯基异氰酸酯为起始原料，制备标题化合物。粗产物通过 FCC (0-20% MeOH/DCM) 纯化，得到标题化合物，为无色油。Y=2% . MS ES⁺: 344.0 . ¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 8.78 (d, J=5Hz, 2H), 8.74-8.61 (m, 1H), 7.41 (t, J=5Hz, 1H), 7.13-7.01 (m, 3H), 5.73-5.63 (m, 1H), 4.24 (q, J=7Hz, 2H), 3.63-3.44 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.28 (t, J=7Hz, 3H)

[0933] 实施例 75. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸



[0934]



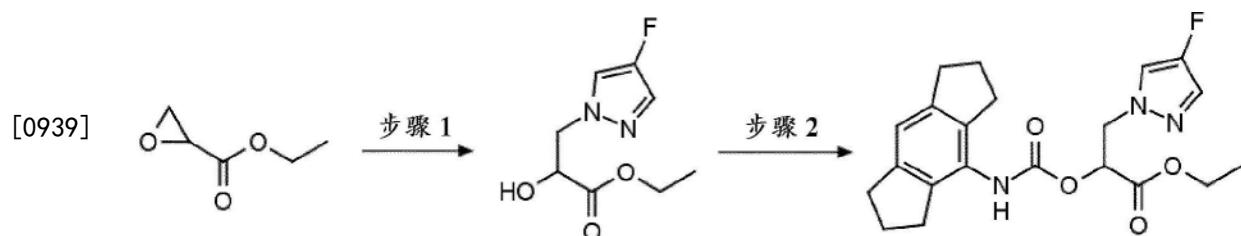
[0935] 步骤1: (2R)-2-羟基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯。将 (2R)-环氧乙烷-2-甲酸苄酯 (3.00g, 16.8mmol) (合成参见实施例 5AJ) 溶解在 EtOH (32ml) 中。加入咪唑 (2.87g, 42.1mmol)，并将 RM 在密封管中于 90°C 加热 16 小时。将 RM 浓缩并通过 FCC (0-10% MeOH/DCM) 纯化，得到标题化合物，为黄色油。Y=31% . ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (d, J=1Hz, 1H), 7.12 (t, J=1Hz, 1H), 6.85 (t, J=1Hz, 1H), 5.96 (d, J=5Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.29-4.05 (m, 4H), 1.19 (t, J=7Hz, 3H)。

[0936] 步骤2: (2R)-2-羟基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸盐酸盐。将 (2R)-2-羟基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯 (0.97g, 5.3mmol) 溶于 1:1 的 THF/水 (20ml) 中并冷却至 0°C。加入氢氧化锂一水合物 (0.23g, 5.5mmol)，并将 RM 在 0°C 下搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌 1 小时。真空

除去THF，并用2M HCl将RM酸化至pH~3。溶液用EtOAc洗涤，然后冻干，得到标题化合物，为白色固体。Y=93% .MS ES⁺:157。

[0937] 步骤3: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸。将(2R)-2-羟基-3-(1H-咪唑-1-基)丙酸盐酸盐(96mg, 0.50mmol)、三乙胺(0.154ml, 0.11mmol)和DMSO(3ml)的溶液用中间体A(0.10g, 0.50mmol)处理，并搅拌16小时。通过制备型HPLC纯化粗产物，得到标题化合物，为白色固体。Y=17% .MS ES⁺:356. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 13.38 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.22-5.12 (m, 1H), 4.56-4.35 (m, 2H), 2.81 (t, J=7Hz, 4H), 2.69 (t, J=8Hz, 4H), 2.02-1.89 (m, 4H)。

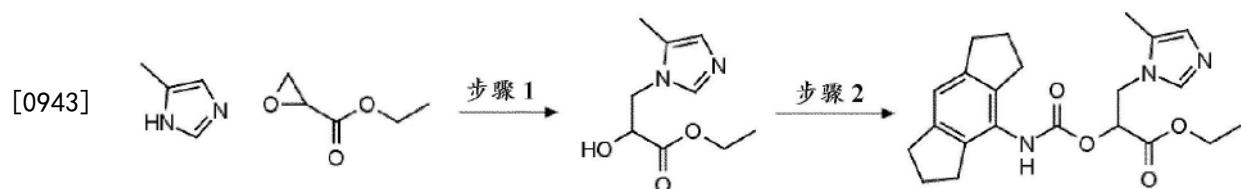
[0938] 实施例76. 3-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯



[0940] 步骤1:3-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯。将环氧乙烷-2-甲酸乙酯(0.15g, 1.3mmol)溶解在EtOH(3ml)中。加入吡唑(0.28g, 3.2mmol)，并将RM在密封管中在90℃加热16小时。将RM在低压下蒸发以除去过量的吡唑并得到标题化合物。MS ES⁺:203.1。

[0941] 步骤2:3-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯。根据一般程序B，使用3-(4-氟-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯和中间体A作为起始原料，制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化粗产物，得到标题化合物，为白色固体。Y=34% .MS ES⁺:402. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 89.19 (s, 1H) 7.94 (s, 1H), 7.56-7.45 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.32-5.21 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.13 (q, J=7Hz, 2H), 2.81 (t, J=7Hz, 4H), 2.73-2.59 (m, 4H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.19 (t, J=7Hz, 3H)。

[0942] 实施例77. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯

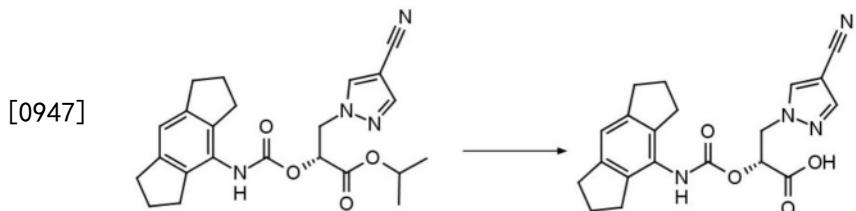


[0944] 步骤1:2-羟基-3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯。将环氧乙烷-2-甲酸乙酯(0.10g, 0.86mmol)溶解在EtOH(1ml)中。添加5-甲基-1H-咪唑(71mg, 0.86mmol)，并将RM在微波反应器中在120℃下加热1h。将RM蒸发至干并在EtOAc和水之间分配。有机相经无水硫酸钠干燥并蒸发。粗产物通过FCC (0-7% MeOH/DCM) 纯化，得到标题化合物，为无色油。Y=52% .MS ES⁺:199。

[0945] 步骤2:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯。根据一般程序A，使用2-羟基-3-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料，制备标题化合物。粗产物通过FCC (0-7% MeOH/DCM) 纯化，得到

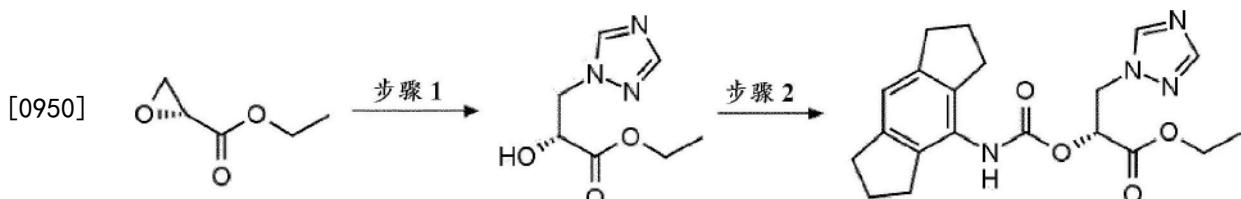
标题化合物,为白色固体。Y=23%.MS ES⁺:398.1.¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H) 7.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79-6.63 (m, 1H), 5.33-5.13 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.18-4.09 (m, 2H), 2.81 (t, J=6Hz, 4H), 2.75-2.59 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.01-1.91 (m, 4H), 1.19 (t, J=7Hz, 3H)。

[0946] 实施例78. (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}丙酸



[0948] 向 (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}丙酸丙-2-基酯(400mg, 0.95mmol) (合成参见实施例5CI)在二噁烷(5ml)中的混合物中在20℃下一次性加入6M HCl(5ml)。将混合物在20℃下搅拌48小时。RM在减压下浓缩,所得残余物通过制备型HPLC纯化: (柱:Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm; 流动相: [水 (0.1%TFA) -ACN]; B%: 45%-80%, 20min), 得到标题化合物, 为白色固体。Y=28%.MS ES⁺:381.0.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.40 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.80-2.64 (m, 8H), 1.98-1.91 (m, 4H)。

[0949] 实施例79. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯

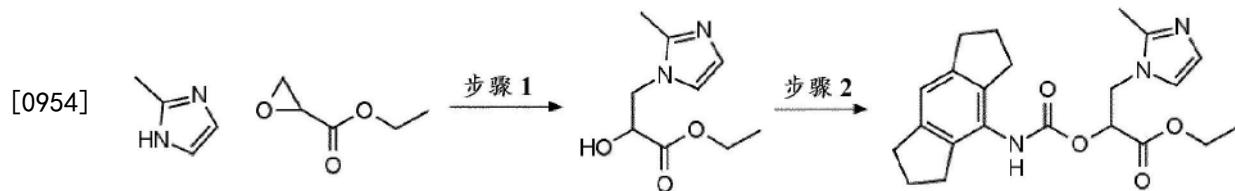


[0951] 步骤1: (2R)-2-羟基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯. 在密封管中, 将(2R)-环氧乙烷-2-甲酸乙酯(1.00g, 8.61mmol) (合成参见实施例5AY) 和1,2,4-三唑(1.49g, 21.5mmol)溶于EtOH(10ml)。将RM在微波反应器中在100℃下加热3小时。将RM真空浓缩并通过制备型HPLC (柱:Agela Innoval ODS-2250*80mm; 流动相: [水 (0.1%TFA) -ACN]; B%: 0%-20%, 20min) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色油。Y=27%.MS ES⁺:186.1.¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) 88.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 4.62-4.54 (m, 3H), 4.25-4.20 (m, 2H), 1.28 (t, J=7Hz, 3H)。

[0952] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯. 根据一般程序A, 使用(2R)-2-羟基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm; 流动相: [水 (0.225%TFA) -ACN]; B%: 25-55%, 20min) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=26%.MS ES⁺:385.3.¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) 88.66 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 2H), 2.87-2.72 (m, 8H), 2.07-1.99 (m, 4H), 1.28 (t, J=7Hz, 3H)。

[0953] 实施例80. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(2-

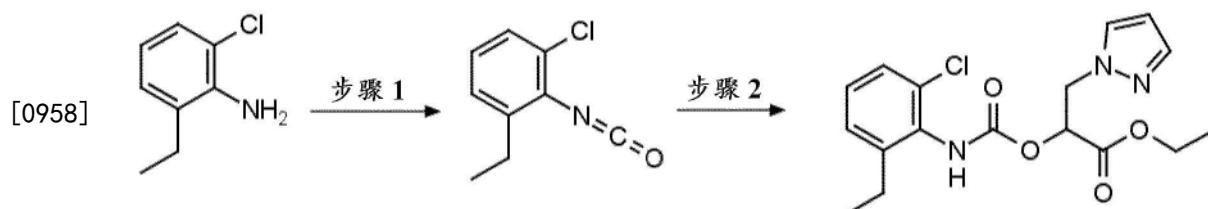
甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯



[0955] 步骤1:2-羟基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯.在密封管中,将乙基环氧乙烷-2-甲酸乙酯(212mg,1.83mmol)和2-甲基咪唑(150mg,1.83mmol)溶解在EtOH(1ml)中。将RM在微波反应器中在120℃下加热1小时。将RM真空浓缩并通过FCC(0-10%MeOH/DCM)纯化,得到标题化合物,为橙色油。Y=58%.MS ES⁺:199.2。

[0956] 步骤2:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过FCC(0-10%MeOH/DCM)纯化,然后通过制备型HPLC进一步纯化,得到标题化合物,为白色固体。MS ES⁺:398.6.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ9.21(s,1H),7.08(s,1H),6.97(s,1H),6.74(s,1H),5.34-5.21(m,1H),4.49-4.26(m,2H),4.19-4.10(m,2H),2.81(t,J=7Hz,4H),2.75-2.55(m,4H),2.33(s,3H),2.01-1.91(m,4H),1.19(t,J=7Hz,3H)。

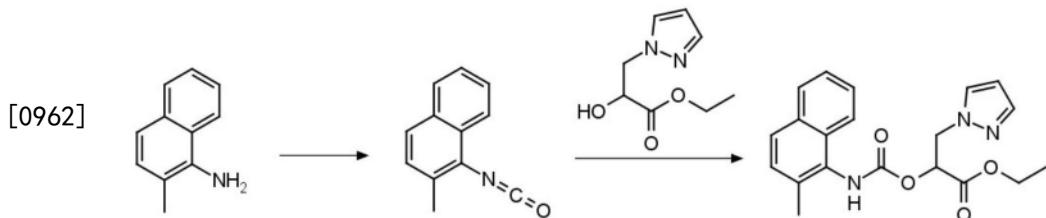
[0957] 实施例81. 2-{[(2-氯-6-乙基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0959] 步骤1:1-氯-3-乙基-2-异氰酸基苯.向2-氯-6-乙基苯胺(0.25g,1.61mmol)的THF(10ml)溶液中加入三乙胺(0.246ml,1.77mmol),然后加入光气(20%/甲苯,0.85ml,1.61mmol)。将RM在60℃加热4h,然后冷却至室温。真空蒸发THF,残余物用冷戊烷沉淀。过滤所得混合物,蒸发滤液,得到标题化合物,为红色油。Y=93%.MS ES⁺:227(化合物在二乙胺中分析,产生二乙基脲)

[0960] 步骤2:2-{[(2-氯-6-乙基苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(合成参见实施例49)和1-氯-3-乙基-2-异氰酸基苯作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(0-10%MeOH/DCM)纯化,然后通过制备型TLC进一步纯化,得到标题化合物,为灰白色固体。MS ES⁺:366.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.33(s,1H),7.79(d,J=2Hz,1H),7.48(d,J=2Hz,1H),7.36-7.33(m,1H),7.29-7.21(m,2H),6.29(t,J=2Hz,1H),5.31(t,J=6Hz,1H),4.66-4.62(m,2H),4.17-4.05(m,2H),2.58-2.52(m,2H),1.18(t,J=7Hz,3H),1.09(t,J=8Hz,3H)。

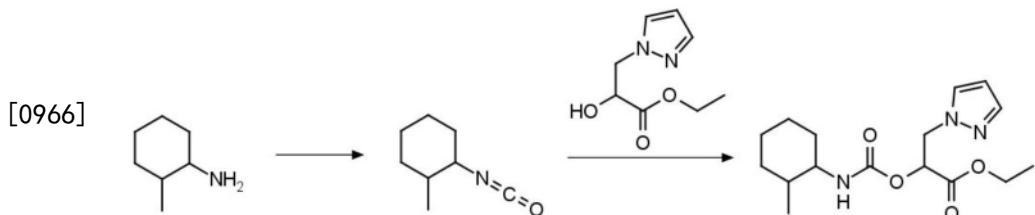
[0961] 实施例82. 2-{[(2-甲基萘-1-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0963] 步骤1:1-异氰酸基-2-甲基萘.在室温下向1-氨基-2-甲基萘(0.5g,3.18mmol)和三乙胺(0.353g,3.49mmol)在THF(6ml)中的混合物中滴加三光气(0.47g,1.59mmol)。将混合物加热至回流4小时。使反应混合物冷却至室温,蒸发至干,并将所得残余物过滤,并用戊烷(25ml)洗涤。真空蒸发滤液,得到标题化合物,为黄色液体。该物质没有任何进一步纯化即直接使用。Y=89%.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.08(d,J=8Hz,1H)7.83(d,J=8Hz,1H),7.65(d,J=8Hz,1H),7.58-7.56(m,1H),7.52-7.50(m,1H),7.34(d,J=8Hz,1H),2.55(s,3H)。

[0964] 步骤2:2-{[(2-甲基萘-1-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(合成参见实施例49)和1-异氰酸基-2-甲基萘作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过FCC(0-30%EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物,为无色油。MS ES⁺:368.2.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)89.53(s,1H),7.91-7.78(m,4H),7.52-7.40(m,4H),6.34(s,1H),5.35(t,J=6Hz,1H),4.69(d,J=6Hz,2H),4.16-4.14(m,2H),2.46-2.31(m,3H),1.22-1.18(m,3H)。

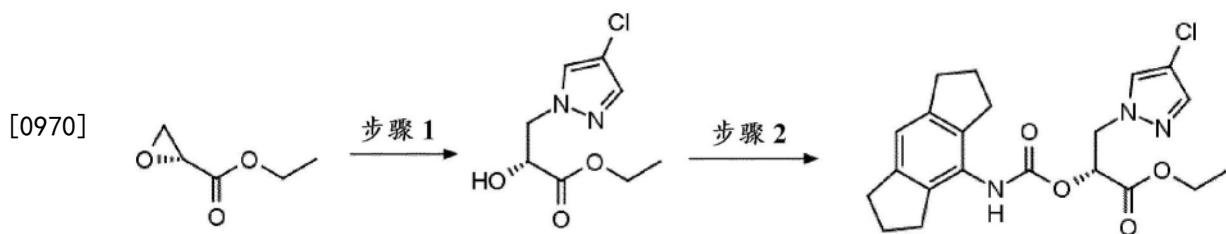
[0965] 实施例83. 2-{[(2-甲基环己基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0967] 步骤1:1-异氰酸基-2-甲基环己烷.在0℃和N₂气氛下,向2-甲基环己烷-1-胺(0.2g,1.77mmol)的甲苯(3ml)溶液中加入20%光气/甲苯(1ml,2.12mmol)。将反应混合物在80℃下加热4小时。将反应混合物在真空下浓缩,得到标题化合物,将其直接用于下一步。Y=100%。

[0968] 步骤2:2-{[(2-甲基环己基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(合成参见实施例49)和1-异氰酸基-2-甲基环己烷作为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过FCC(0-25%EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物,为无色油。Y=10%.MS ES⁺:324.1.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)87.72-7.71(m,1H),7.45-7.43(m,1H),7.35-7.31(m,1H),6.26-6.24(m,1H),5.18-5.15(m,1H),4.54-4.56(m,2H),4.11-4.05(m,2H),2.92-2.80(m,1H),1.67-1.55(m,4H),1.45-1.09(m,8H),0.98-0.81(m,3H)。

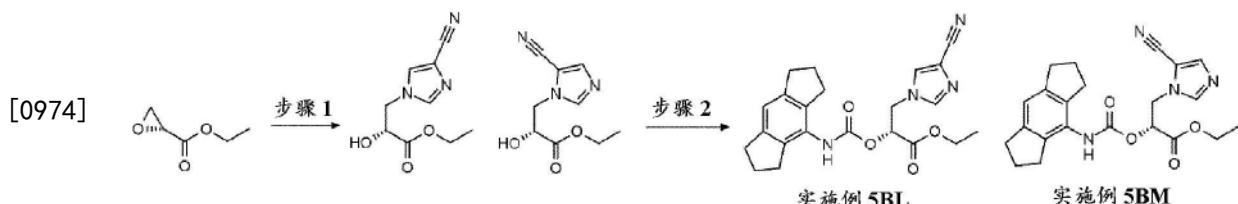
[0969] 实施例84. (2R)-3-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯



[0971] 步骤1: (2R)-3-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯。向(2R)-环氧乙烷-2-甲酸乙酯(0.5g, 4.31mmol) (合成参见实施例5AY) 的EtOH(5ml) 溶液中在80℃和N₂下一次性加入4-氯-1H-吡唑(1.10g, 10.77mmol)。将混合物在80℃搅拌1h, 然后过滤并在减压下浓缩, 得到残余物。残余物通过FCC(30% EtOAc/石油醚) 纯化, 得到标题化合物, 为无色油。Y=21%. ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.71(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.49(s, 1H), 4.51-4.43(m, 1H), 4.41(d, J=4Hz, 1H), 4.36-4.28(m, 1H), 4.22-4.15(m, 2H), 1.28-1.22(m, 3H)。

[0972] 步骤2: (2R)-3-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯。根据一般程序B, 使用(2R)-3-(4-氯-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过制备型TLC(1:2EtOAc/己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=18%. MS ES⁺: 418.1. ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.52-7.38(m, 1H), 7.02(s, 1H), 6.41(s, 1H), 5.43(br.s, 1H), 4.58(s, 2H), 4.25(q, J=7Hz, 2H), 2.99-2.65(m, 8H), 2.10-2.03(m, 4H), 1.29(t, J=7Hz, 3H)。

[0973] 实施例85. (2R)-3-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯和(2R)-3-(5-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯

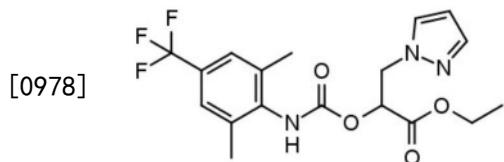


[0975] 步骤1: (2R)-3-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯和(2R)-3-(5-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯的混合物。向4H-咪唑-5-甲腈(2.00g, 21.53mmol) 的EtOH(10ml) 溶液中在N₂下分批加入(2R)-环氧乙烷-2-甲酸乙酯(1g, 8.61mmol) (合成参见实施例5AY)。将混合物在95℃搅拌0.5h, 然后减压浓缩, 得到残余物。将残余物通过FCC(1:2EtOAc/石油醚) 纯化, 得到(R)-3-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯(28%产率) 和(R)-3-(5-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯(28%产率) 的混合物, 为黄色油。

[0976] 步骤2: (2R)-3-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯和(2R)-3-(5-氰基-1H-咪唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯。将(2S)-3-(4-氰基咪唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯和(2R)-3-(5-氰基咪唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯的混合物(200mg, 0.96mmol) 溶于无水THF(2ml) 并冷却至0℃。加入CuCl(47mg, 478μmol), 并将混合物搅拌30分钟, 然后缓慢加入4-异氰酸基-1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省(200mg, 1.00mmol)。使反应混合物升温至室温, 并继续搅拌10小时。将反应混合物用H₂O(5ml) 稀释, 并用EtOAc(3×5ml) 萃取。合并的有机层用盐水(10ml) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过制备型

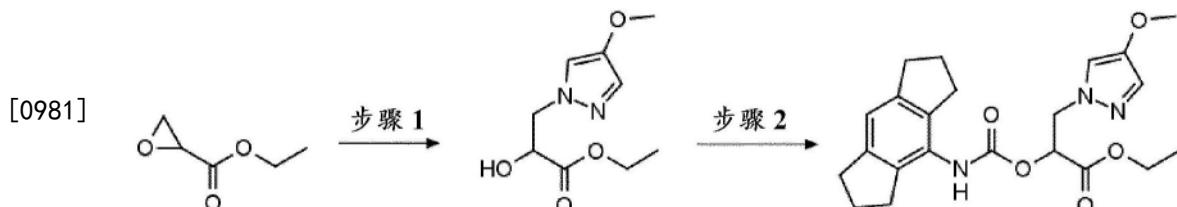
TLC(1:2EtOAc/石油醚)纯化,得到期望的产物,为白色固体。该混合物用SFC(柱:OD(250mm*30mm,5um);流动相:EtOH;B%:35%,12min)进一步分离。得到化合物(2R)-3-(5-氟基咪唑-1-基)-2-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基氨基甲酰基氧基)丙酸乙酯(5mg,2%产率)和(2R)-3-(4-氟基咪唑-1-基)-2-(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基氨基甲酰基氧基)丙酸乙酯(5mg,2%产率),为白色固体。(2R)-3-(4-氟基-1H-咪唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯分析:MS ES⁺:409.1.¹H NMR(400MHz,乙腈-d₃)δ7.81(s,1H),7.67(s,1H),7.53(s,1H),7.00(s,1H),5.30(s,1H),4.51(s,2H),4.20-4.15(m,2H),2.87(s,4H),2.73(s,4H),2.04-1.93(m,4H),1.22(t,J=7Hz,3H)。(2R)-3-(5-氟基-1H-咪唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯分析:MS ES⁺:409.1.¹H NMR(400MHz,乙腈-d₃)δ7.85(s,1H),7.66(s,1H),7.46(s,1H),7.00(s,1H),5.32(s,1H),4.59(s,2H),4.25-4.18(m,2H),2.86(s,4H),2.72(s,4H),2.06-1.98(m,4H),1.25(t,J=7Hz,3H)。

[0977] 实施例86. 2-({[2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氧基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[0979] 使用类似于实施例59的合成路线,使用2,6-二甲基-4-(三氟甲基)苯胺和2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(合成参见实施例49)合成。Y=26%. MS ES⁺:400.0.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ9.33(s,1H),7.80(s,1H),7.52-7.31(m,3H),6.29(s,1H),5.38-5.15(m,1H),4.70-4.32(m,2H),4.14(q,J=7Hz,2H),2.27-2.03(m,6H),1.18(t,J=7Hz,3H)。

[0980] 实施例87. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

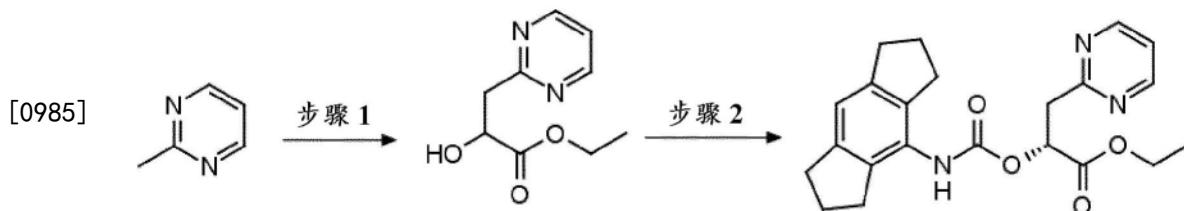


[0982] 步骤1:2-羟基-3-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯.在密封管中,将4-甲氧基-1H-吡唑(0.150g,1.53mmol)和环氧乙烷-2-甲酸乙酯(0.178g,1.53mmol)在EtOH(1ml)中的混合物在微波反应器中在120℃下加热1小时。加入另一当量的环氧乙烷-2-甲酸乙酯(0.178g,1.53mmol),并将RM在微波反应器中在120℃下加热1h。将RM蒸发至干并通过FCC(0-10%MeOH/DCM)纯化,得到标题化合物,为黄色油。Y=96%.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ7.41(d,J=1Hz,1H),7.19(d,J=1Hz,1H),5.82(d,J=6Hz,1H),4.40-4.33(m,1H),4.18-4.05(m,4H),3.64(s,3H),1.18(t,J=7Hz,3H)。

[0983] 步骤2:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3-(4-甲氧基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过FCC(EtOAc/己烷)纯化,然后

通过制备型HPLC进一步纯化,得到标题化合物。Y=1%.MS ES⁺:414.5.¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.27 (q, J=7Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.90 (t, J=7Hz, 4H), 2.81 (t, J=7Hz, 4H), 2.14-2.04 (m, 4H), 1.31 (t, J=7Hz, 3H)。

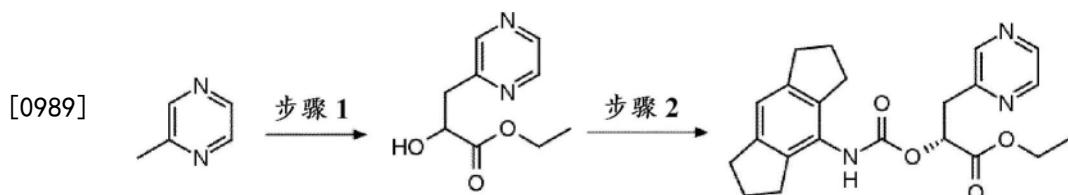
[0984] 实施例88. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯



[0986] 步骤1:2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯.向2-甲基嘧啶(42.0g,446mmol)和2-氧化乙酸乙酯(118g,580mmol)在1,4-二噁烷(290ml)中的溶液中在10至20℃一次性加入二乙酰氧基铁(3.88g,22mmol)。将混合物升温至101℃并搅拌48小时。将RM过滤并真空浓缩。所得残余物通过FCC (0-50% EtOAc/石油醚) 纯化,得到标题化合物,为黄色固体。Y=74%.¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.70 (d, J=5Hz, 2H), 7.22 (t, J=5Hz, 1H), 5.77-5.44 (m, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.26 (q, J=7Hz, 2H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 1H), 1.24 (t, J=7Hz, 3H)。

[0987] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过FCC (0-60% EtOAc/己烷) 纯化,得到外消旋产物,为白色固体。这由手性SFC (柱:DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm, 5μm); 流动相:EtOH; B%: 22%, 3.9min) 分离。峰1包含标题化合物。Y=9%.MS ES⁺:396.1.¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.70 (d, J=5Hz, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.27 (br.s, 1H), 5.80-5.75 (m, 1H), 4.26 (q, J=7Hz, 2H), 3.65-3.49 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 4H), 2.79-2.74 (m, 4H), 2.09-1.99 (m, 4H), 1.28 (t, J=7Hz, 3H)。

[0988] 实施例89. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯

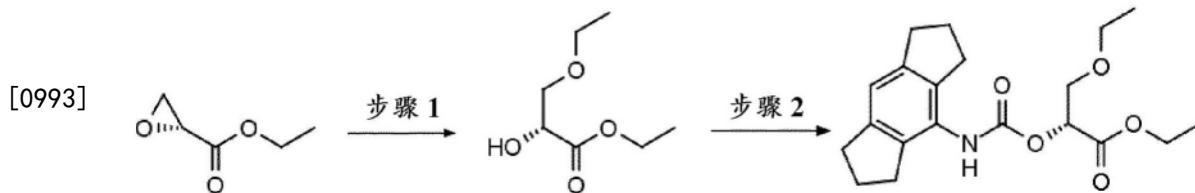


[0990] 步骤1:2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯.在N₂下,向2-甲基吡嗪(20.0g,212mmol)在1,4-二噁烷(140ml)中的溶液中加入2-氧化乙酸乙酯(56.4g,276mmol)和二乙酰氧基铁(0.99g,6.4mmol)。将反应在140℃下加热48小时。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过FCC (0-10% EtOAc/石油醚) 纯化,得到标题化合物。Y=30%.¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.54-8.48 (m, 3H), 4.70-4.64 (m, 1H), 4.26 (q, J=8Hz, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 1.26 (t, J=7Hz, 3H)。

[0991] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(吡

嗪-2-基)丙酸乙酯。根据一般程序B,使用2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物(为外消旋混合物)。粗混合物通过FCC(0-50%EtOAc/己烷)纯化,得到外消旋产物,为白色固体。这通过手性SFC(柱:Daicel Chiralpak AD-H(250mm*30mm,5μm);流动相:EtOH;B%:24%,5.5min)分离。峰2包含标题化合物。Y=34%.MS ES⁺:396.1.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ9.22-9.15(br.s,1H),8.68-8.55(m,3H),6.93(s,1H),5.40-5.32(m,1H),4.13(q,J=7Hz,2H),3.41-3.29(m,2H),2.82-2.74(m,4H),2.69-2.55(m,4H),1.98-1.88(m,4H),1.16(t,J=7Hz,3H)。

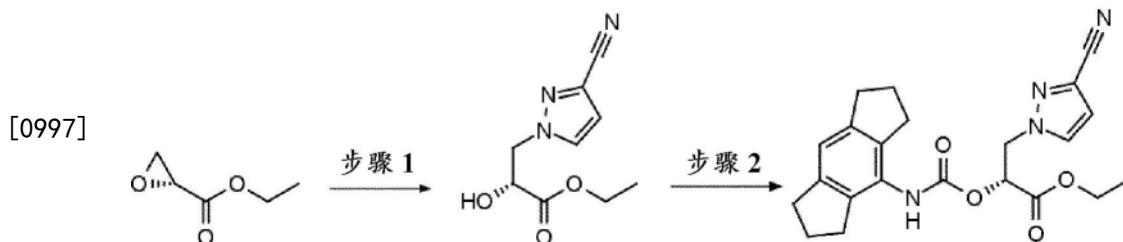
[0992] 实施例90.(2R)-3-乙氧基-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯



[0994] 步骤1:(2R)-3-乙氧基-2-羟基丙酸乙酯。向(2R)-环氧乙烷-2-甲酸乙酯(100mg,0.86mmol)(合成参见实施例5AY)的EtOAc(1ml)溶液中加入乙醇(0.35ml,6.0mmol),然后加入三氟甲磺酸镁(444mg,1.38mmol)。将混合物在60℃下搅拌24小时。残余物通过FCC(5-20%EtOAc/石油醚)纯化,得到标题化合物,为无色油。Y=72%.¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.36-4.20(m,3H),3.73(d,J=4Hz,2H),3.64-3.46(m,2H),3.05(d,J=6Hz,1H),1.31(t,J=7Hz,3H),1.19(t,J=7Hz,3H)。

[0995] 步骤2:(2R)-3-乙氧基-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯。根据一般程序B,使用(2R)-3-乙氧基-2-羟基丙酸乙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗混合物通过制备型TLC(25%EtOAc/己烷)纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=10%.MS ES⁺:362.1.¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.01(s,1H),6.48(s,1H),5.28(s,1H),4.43-4.13(m,2H),4.01-3.84(m,2H),3.70-3.45(m,2H),3.01-2.76(m,8H),2.17-1.98(m,4H),1.31(t,J=7Hz,3H),1.27-1.19(m,3H)。

[0996] 实施例91.(2R)-3-(3-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯

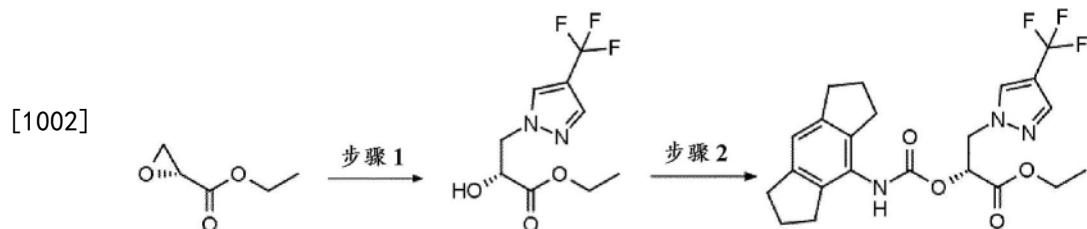


[0998] 步骤1:(2R)-3-(3-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯。向1H-吡唑-3-甲腈(2.00g,21.5mmol)的EtOH(3ml)溶液中分批加入(2R)-环氧乙烷-2-甲酸乙酯(1.0g,8.61mmol)(合成参见实施例5AY)。然后将混合物在90℃下搅拌0.5h。减压浓缩反应混合物,得到残余物。残余物通过FCC(1:2EtOAc/汽油)纯化,得到标题化合物,为无色油。Y=14%.¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.59(d,J=3Hz,1H),6.65(d,J=3Hz,1H),4.56-4.47(m,3H),4.33-4.25(m,2H),1.35-1.29(m,3H)。

[0999] 步骤2: (2R)-3-(3-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸乙酯。根据一般程序B, 使用(2R)-3-(3-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸乙酯和中间体A为起始原料制备标题化合物。粗混合物通过制备型TLC (33% EtOAc/己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=10%. MS ES⁺:409.2

[1000] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.18-4.12 (m, 2H), 2.87-2.74 (m, 4H), 2.73-2.62 (m, 4H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.19 (t, J=7Hz, 3H)。

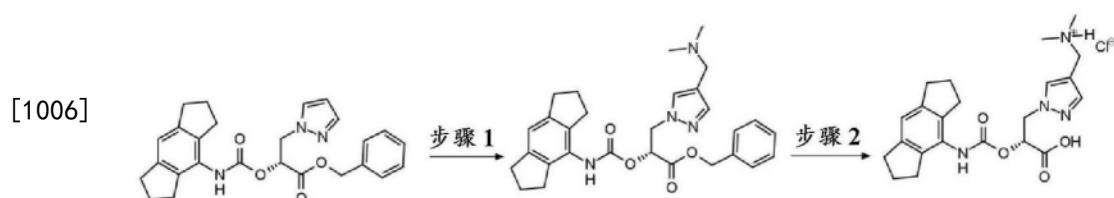
[1001] 实施例92. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]丙酸乙酯



[1003] 步骤1: (2R)-2-羟基-3-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]丙酸乙酯。向(2R)-环氧乙烷-2-甲酸乙酯(0.20g, 1.72mmol) (合成参见实施例5AY) 的EtOH(2ml) 溶液中加入4-三氟甲基吡唑(586mg, 4.31mmol)。将溶液在90℃下搅拌16小时。浓缩反应混合物, 用H₂O(20ml) 稀释, 并用EtOAc(3×15ml) 萃取。合并的有机层用盐水(10ml) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过FCC (0-9%MeOH/DCM) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色油。Y=58%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.65-13.55 (br. s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.94 (d, J=6Hz, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 1.17 (t, J=7Hz, 3H)。

[1004] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]丙酸乙酯。根据一般程序B, 使用(2R)-2-羟基-3-[4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]丙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。通过制备型TLC (33% EtOAc/己烷) 纯化粗混合物, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=12%. MS ES⁺:452.2. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.80-7.70 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.72-4.62 (m, 2H), 4.29-4.18 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 4H), 2.82-2.72 (m, 4H), 2.11-2.03 (m, 4H), 1.30 (m, 3H)。

[1005] 实施例93. (2R)-3-{4-[(二甲基氨基)甲基]-1H-吡唑-1-基}-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸盐酸盐

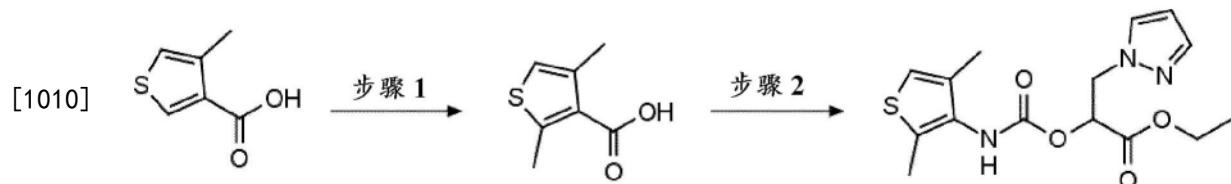


[1007] 步骤1: (2R)-3-{4-[(二甲基氨基)甲基]-1H-吡唑-1-基}-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸苄酯。向(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸苄酯(0.20g, 0.45mmol) (合成参见实施例5AM) 在乙腈(2ml) 和DMF(1ml) 的溶液中加入N,N-二甲基亚甲基碘化铵(0.33g,

1.80mmol)。RM用氩气吹扫并密封在管中。将RM在90℃加热16小时，然后真空浓缩。残留物通过FCC (40% EtOAc/己烷，然后0-10% MeOH/DCM) 纯化，得到标题化合物，为绿色固体。Y=20%.MS ES⁺:504。

[1008] 步骤2: (2R)-3-{4-[(二甲基氨基)甲基]-1H-吡唑-1-基}-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸盐酸盐.在Parr反应器中将(2R)-3-{4-[(二甲基氨基)甲基]-1H-吡唑-1-基}-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸苄酯(31mg, 0.06mmol)溶于MeOH(5ml)中。添加1,1,2-三氯乙烷(6μl, 0.07mmol)和钯/碳(10%, 0.05g)。将RM在氢气气氛下搅拌16小时。将RM通过Celite过滤，用MeOH洗涤，并将滤液真空浓缩。将所得残余物溶于最小体积的MeOH中，用乙醚沉淀，并将所得固体滤出，得到标题化合物，为黄色固体。MS ES⁺: 413. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 4H), 2.74-2.62 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.00-1.86 (m, 4H)。

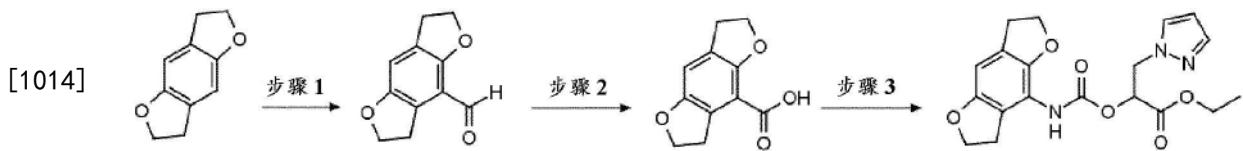
[1009] 实施例94. 2-{[(2,4-二甲基噻吩-3-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯



[1011] 步骤1: 2,4-二甲基噻吩-3-甲酸. 在N₂气氛下于-78℃向4-甲基噻吩-3-甲酸(0.5g, 3.5mmol)的THF(20ml)溶液中滴加正丁基锂(1.6M/己烷, 5ml, 8.0mmol)。将所得反应混合物在-78℃下搅拌30分钟。将碘甲烷(0.24ml, 3.8mmol)的THF(20ml)溶液滴加到反应混合物中。将所得反应混合物在-78℃下搅拌30分钟，然后使其升温至室温。将反应混合物倒入饱和氯化铵(50ml)中，并将所得溶液/悬浮液在真空下浓缩。用DCM(70ml)萃取水层，并在减压下过滤。将滤液在真空下浓缩。通过使用乙醚(2×20ml)研磨，将粗产物纯化，然后真空浓缩，得到标题化合物，为灰白色固体。Y=74%. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.64 (s, 1H), 6.93 (d, J=1Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

[1012] 步骤2: 2-{[(2,4-二甲基噻吩-3-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯. 在N₂气氛下于0℃向2,4-二甲基噻吩-3-甲酸(0.2g, 1.28mmol)的甲苯(10ml)溶液中加入二苯基磷酰基叠氮化物(0.38g, 1.41mmol)，然后加入N,N-二异丙基乙胺(0.20g, 1.53mmol)。将RM在室温搅拌1小时。将反应混合物冷却至0℃并加入在甲苯(5ml)中的2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(0.20g, 1.28mmol)(合成参见实施例49)。在0℃下加入1-(异氰酸基甲基)-2-甲基苯(0.94g, 5.12mmol)，并将RM在120℃下加热5h，然后冷却至室温。将RM在真空下浓缩，用乙醚(2×20ml)研磨，并将所得固体过滤。通过制备型HPLC进一步纯化，得到标题化合物，为黄色固体。Y=9%. MS ES⁺: 338. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.78 (d, J=2Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.62 (d, J=6Hz, 2H), 4.11 (t, J=7Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.15 (t, J=7Hz, 3H)。

[1013] 实施例95. 2-[({4,10-二氧杂三环[7.3.0.0^{3,7}]十二烷-1(9),2,7-三烯-2-基}-氨基甲酰基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯

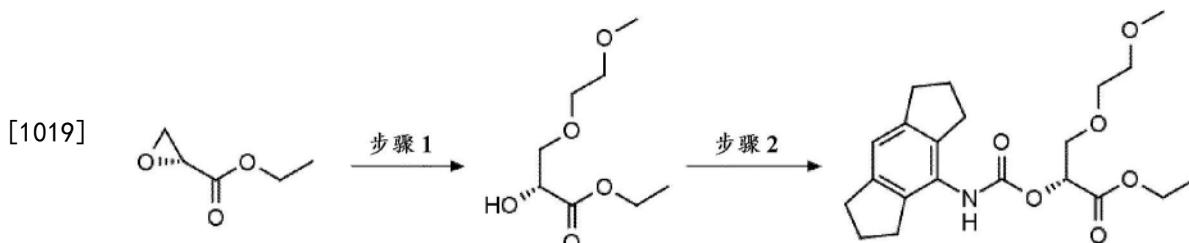


[1015] 步骤1:4,10-二氧杂三环[7.3.0.0^{3,7}]十二烷-1(9),2,7-三烯-2-甲醛.向4,10-二氧杂三环[7.3.0.0^{3,7}]十二烷-1,3(7),8-三烯(0.55g,3.39mmol)在无水DCM(11.5ml)中的搅拌溶液中添加氯化锡(IV)(1.11g,4.27mmol),RM搅拌5分钟。在0℃在N₂气氛下加入在DCM(0.6ml)中的二氯甲基甲基醚(0.39g,3.39mmol)。将RM在0℃搅拌15分钟,然后倒入水(25ml)中。用DCM(2×30ml)萃取水层,并用3M HCl(15ml)洗涤合并的有机物。有机相经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下蒸发。粗产物通过FCC(0.5%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到标题化合物,为黄色固体。Y=49%.¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.31(s,1H),6.89(s,1H),4.70(t,J=9Hz,2H),4.61(t,J=9Hz,2H),3.50-3.45(m,2H),3.22-3.17(m,2H)。

[1016] 步骤2:4,10-二氧杂三环[7.3.0.0^{3,7}]十二烷-1(9),2,7-三烯-2-甲酸.在0℃下,向4,10-二氧杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1(9),2,7-三烯-2-甲醛(0.32g,1.68mmol)在丙酮(3ml)中的搅拌的溶液中加入氨基磺酸(0.245g,2.52mmol)。逐滴加入亚氯酸钠(0.196g,2.17mmol)在水(0.5ml)中的溶液,并将RM在0℃下搅拌30分钟。将RM倒入冷水(20ml)中,并用乙酸乙酯(3×30ml)萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得粗产物与戊烷(3×30ml)一起研磨,过滤并在真空下干燥,得到标题化合物,为棕色固体。Y=77%.MS ES⁺:207.0。

[1017] 步骤3:2-[({4,10-二氧杂三环[7.3.0.0^{3,7}]十二烷-1(9),2,7-三烯-2-基}氨基甲酰基)氧基]-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯.向4,10-二氧杂三环[7.3.0.03,7]十二烷-1(9),2,7-三烯-2-甲酸(0.280g,1.35mmol)在甲苯(5ml)中的搅拌溶液中加入三乙胺(0.50ml,4.07mmol)和2-羟基-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯(0.250g,1.35mmol)(合成参见实施例49)。搅拌5分钟后,加入二苯基磷酰基叠氮化物(1.11g,4.07mmol),并将RM在微波反应器中于100℃加热。将反应冷却至室温,倒入冷水(25ml)中,并用乙酸乙酯(3×30ml)萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。粗产物通过FCC(50%乙酸乙酯/己烷)纯化,并通过制备型HPLC进一步纯化,得到标题化合物,为灰白色固体。Y=2%.MS ES⁺:388.2.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.88-7.82(m,1H),7.45(s,1H),7.26(s,1H),7.14-7.13(m,1H),6.27(s,1H),5.21(s,1H),4.58(s,2H),4.48-4.41(m,2H),4.11-4.09(m,2H),3.14-3.06(m,2H),2.95-2.86(m,2H),1.23-1.15(m,3H).2H被溶剂峰掩盖。

[1018] 实施例96.(2R)-2-[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基]-3-(2-甲氧基乙氧基)丙酸乙酯

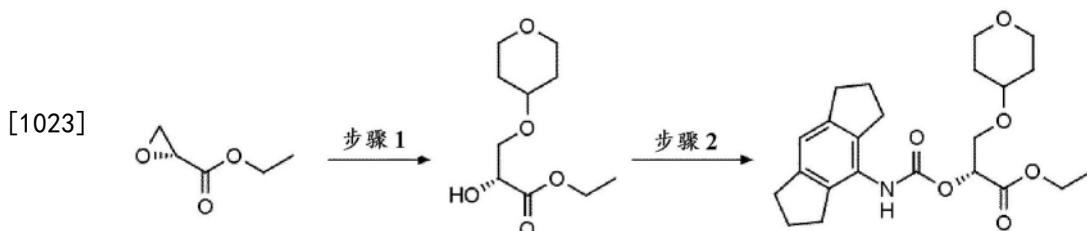


[1020] 步骤1:(2R)-2-羟基-3-(2-甲氧基乙氧基)丙酸乙酯.向(2R)-环氧乙烷-2-甲酸乙酯(100mg,0.86mmol)(合成参见实施例5AY)在EtOAc(1ml)中的溶液中加入2-甲氧基乙醇

(475 μ l, 6.0mmol) 和三氟甲磺酸镁 (444mg, 1.38mmol)。将混合物在60℃下搅拌12h。残余物通过FCC (9-25% EtOAc/汽油) 纯化, 得到标题化合物, 为无色油。Y=42%. 1 H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.32 (t, J=4Hz, 1H), 4.27 (t, J=7Hz, 2H), 3.82 (d, J=4Hz, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.31 (t, J=7Hz, 3H)。

[1021] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(2-甲氧基乙氧基)丙酸乙酯。根据一般程序B, 使用(2R)-2-羟基-3-(2-甲氧基乙氧基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。通过制备型TLC (33% EtOAc/己烷) 纯化粗混合物, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=17%. MS ES $^+$: 392.1. 1 H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 87.01 (s, 1H), 6.50-6.42 (br.s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.34-4.20 (m, 2H), 4.06-3.89 (m, 2H), 3.78-3.51 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.95-2.81 (m, 8H), 2.08 (m, 4H), 1.31 (t, J=7Hz, 3H)。

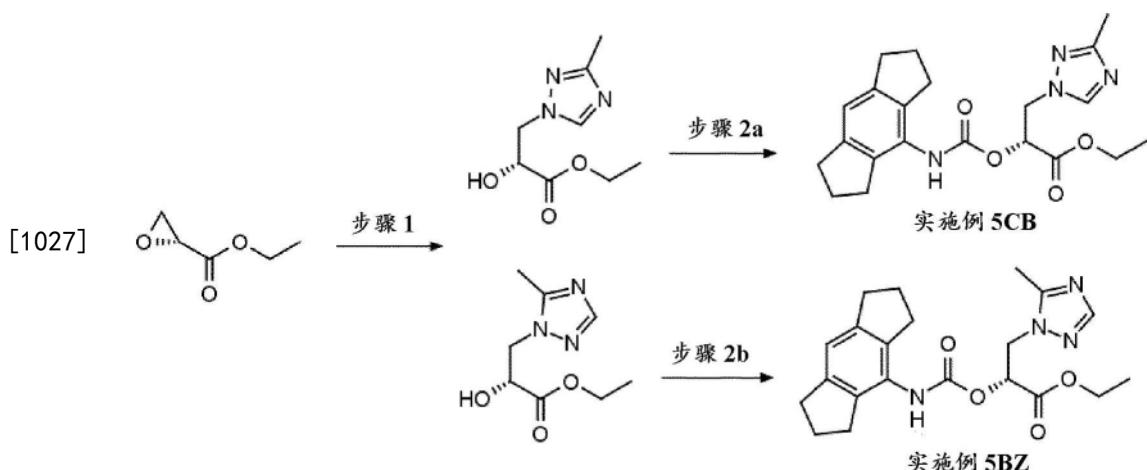
[1022] 实施例97. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(氧杂环己烷-4-基氧基)丙酸乙酯



[1024] 步骤1: (2R)-2-羟基-3-(氧杂环己烷-4-基氧基)丙酸乙酯。向(2R)-环氧乙烷-2-甲酸乙酯 (150mg, 1.29mmol) (合成参见实施例5AY) 在EtOAc (1ml) 中的溶液中加入四氢吡喃-4-醇 (155 μ l, 1.55mmol) 和三氟甲磺酸镁 (666mg, 2.07mmol)。将混合物在60℃下搅拌36小时。残余物通过FCC (5-10% EtOAc/汽油) 纯化, 得到标题化合物, 为无色油。Y=14%. 1 H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.34-4.18 (m, 3H), 3.96-3.83 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.05 (d, J=7Hz, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.30 (t, J=7Hz, 3H)。

[1025] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(氧杂环己烷-4-基氧基)丙酸乙酯。根据一般程序B, 使用(2R)-2-羟基-3-(氧杂环己烷-4-基氧基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。通过制备型TLC (50% EtOAc/己烷) 纯化粗混合物, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=10%. MS ES $^+$: 418.3. 1 H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 87.01 (s, 1H), 6.50-6.46 (br.s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.02-3.83 (m, 4H), 3.65-3.33 (m, 3H), 2.93-2.80 (m, 8H), 2.13-2.02 (m, 4H), 1.93-1.75 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.31 (t, J=7Hz, 3H)。

[1026] 实施例98. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯和(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯

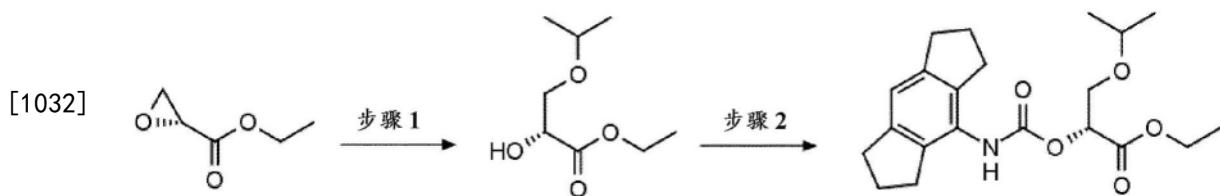


[1028] 步骤1: (2R)-2-羟基-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯和(2R)-2-羟基-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯。向(2R)-环氧乙烷-2-甲酸乙酯(1.50g, 12.9mmol)(合成参见实施例5AY)在EtOH(15ml)中的溶液中添加5-甲基-1H-1,2,4-三唑(2.68g, 32.3mmol)和DIPEA(5.40ml, 31.00mmol)。将混合物在室温搅拌3小时,然后浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm;液相:[A-TFA/H₂O=0.075%v/v;B-ACN]B%:1%-20%, 20min)纯化粗产物,得到作为黄色油的(2R)-2-羟基-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯(12%产率)和作为黄色油的(2R)-2-羟基-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯(10%产率)。(2R)-2-羟基-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯分析:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.57(s, 1H), 5.70-5.30(br.s, 1H), 4.43-4.31(m, 3H), 4.13(q, J=7Hz, 2H), 2.27(s, 3H), 1.19(t, J=7Hz, 3H)。(2R)-2-羟基-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯分析:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11(s, 1H), 6.45-6.10(br.s, 1H), 4.45-4.31(m, 3H), 4.11(q, J=7Hz, 2H), 2.46(s, 3H), 1.19(t, J=7Hz, 3H)。

[1029] 步骤2a: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯。根据一般程序B,使用(2R)-2-羟基-3-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗混合物通过FCC(0-17%EtOAc/己烷)纯化,然后通过制备型HPLC(柱:Agela Durashell C18 150*25,5μm;液相:[A-10mM NH₄HCO₃/H₂O;B-ACN]B%:39%-69%, 10min)纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=1%.MS ES⁺:399.2.¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.26(s, 1H), 7.03(s, 1H), 6.47(s, 1H), 5.46(s, 1H), 4.65(s, 2H), 4.28(q, J=7Hz, 2H), 2.93-2.85(m, 4H), 2.83-2.74(m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.11-2.04(m, 4H), 1.32(t, J=7Hz, 3H)。

[1030] 步骤2b: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯。根据一般程序B,使用(2R)-2-羟基-3-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。通过制备型TLC(9%MeOH/DCM)纯化粗混合物,得到标题化合物,为浅黄色固体。Y=1%.MS ES⁺:399.2.¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.73(s, 1H), 6.95(s, 1H), 6.33(s, 1H), 5.41(s, 1H), 4.53(s, 2H), 4.19-4.12(m, 2H), 2.86-2.75(m, 4H), 2.73-2.63(br.s, 4H), 2.02-1.95(m, 4H), 1.51(s, 3H), 1.25(t, J=7Hz, 3H)。

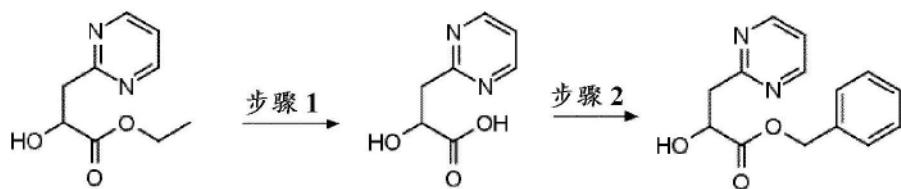
[1031] 实施例99.(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(丙-2-基氧基)丙酸乙酯



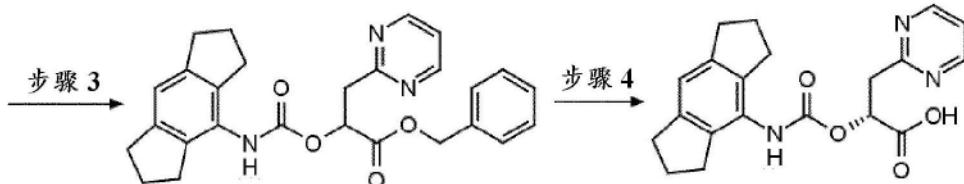
[1033] 步骤1: (2R)-2-羟基-3-(丙-2-基氧基)丙酸乙酯。向(2R)-环氧乙烷-2-甲酸乙酯(100mg, 0.86mmol)(合成参见实施例5AY)在EtOAc(1ml)中的溶液中添加丙-2-醇(462μl, 6.03mmol)和三氟甲磺酸镁(444mg, 1.38mmol)。将混合物在60℃下搅拌24小时。残余物通过FCC(5-17% EtOAc/汽油)纯化,得到标题化合物,为无色油。Y=69%. ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 84.35-4.16(m, 3H), 3.77-3.65(m, 2H), 3.61-3.57(m, 1H), 1.29(t, J=7Hz, 3H), 1.18-1.06(m, 6H)。

[1034] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(丙-2-基氧基)丙酸乙酯。根据一般程序B,使用(2R)-2-羟基-3-(丙-2-基氧基)丙酸乙酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。将粗混合物通过制备型TLC(25% EtOAc/汽油)纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=10%. MS ES⁺: 376.3. ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.00(s, 1H), 6.50-6.42(br.s, 1H), 5.26(s, 1H), 4.34-4.16(m, 2H), 3.87(s, 2H), 3.65(s, 1H), 2.91-2.81(m, 8H), 2.12-2.01(m, 4H), 1.31(t, J=7Hz, 3H), 1.21-1.12(br.s, 6H)。

[1035] 实施例100. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸



[1036]



[1037] 步骤1:2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸。在10至20℃下向2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸乙酯(26.0g, 133mmol)(合成参见实施例5BP)在THF(180ml)和H₂O(180ml)中的混合物中一次性添加LiOH·H₂O(7.31g, 174mmol)。将RM在10至20℃之间搅拌16小时。将混合物真空浓缩以除去THF,得到水溶液。将其用EtOAc(3×40ml)洗涤。将水相用1M HC1酸化至pH~3,然后真空浓缩,得到标题化合物,为黄色固体。Y=定量的。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 88.70(d, J=6Hz, 2H), 7.32(t, J=5Hz, 1H), 4.44-4.35(m, 1H), 3.31(dd, J=14, 4Hz, 1H), 2.90(dd, J=14, 10Hz, 1H). 看不到可交换的质子。

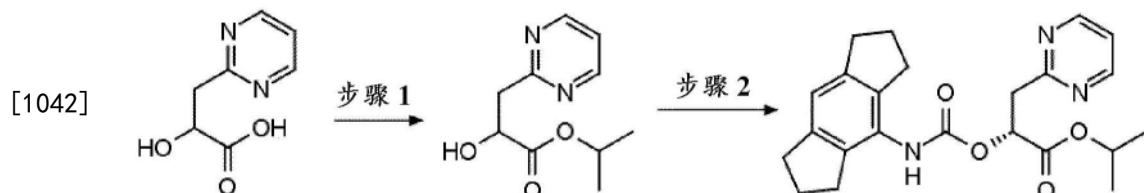
[1038] 步骤2:2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸苄酯。向2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸(10.0g, 59mmol)和苄基醇(70ml)的混合物中,在10和20℃之间一次性加入H₂SO₄(317μl, 5.9mmol)。将RM升温至45℃并搅拌16h。将混合物浓缩并通过FCC(0-60%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=19%. ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 88.62(d, J=5Hz, 2H), 7.36-

7.28 (m, 4H) , 7.15 (t, J=5Hz, 1H) , 5.20 (s, 2H) , 4.83-4.76 (m, 1H) , 4.42 (s, 1H) , 3.58-3.51 (m, 1H) , 3.50-3.43 (m, 1H) 。

[1039] 步骤3:2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基} -3- (嘧啶-2-基)丙酸苄酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3- (嘧啶-2-基)丙酸苄酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗混合物通过FCC(0-60%EtOAc/汽油)纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=27%.MS ES⁺:458.1.¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.64 (d, J=4Hz, 2H) , 7.34 (s, 4H) , 7.15 (t, J=5Hz, 1H) , 6.98 (s, 1H) , 6.25 (s, 1H) , 5.85 (t, J=6Hz, 1H) , 5.30-5.17 (m, 2H) , 3.63-3.55 (m, 2H) , 2.90-2.81 (m, 4H) , 2.75-2.65 (m, 4H) , 2.11-1.93 (m, 4H) 。

[1040] 步骤4: (2R)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基} -3- (嘧啶-2-基)丙酸.在N₂下,向2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基} -3- (嘧啶-2-基)丙酸苄酯(790mg, 1.73mmol)的MeOH(20ml)溶液加入10%Pd/C(1.73mmol)。将混合物在H₂(15psi)下在15℃下搅拌2h。将混合物通过Celite过滤并真空浓缩,得到残余物。残余物通过反相色谱法(柱:Waters Xbridge 150*25, 5μm; 流动相:[水(10mM NH₄HCO₃) - ACN]; B%: 14%-44%, 12min)纯化,得到外消旋产物。将其通过手性SFC(柱:Daicel Chiralpak IC(250mm*30mm, 5μm); 流动相:[0.1%NH₃.H₂O/EtOH]; B%: 45%, 6min)分离,得到标题化合物,为白色固体。所需的(R)-对映异构体为峰1.Y=15%.MS ES⁺:368.1.¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.85 (s, 1H) , 8.75 (d, J=5Hz, 2H) , 7.38 (t, J=5Hz, 1H) , 6.89 (s, 1H) , 5.52-5.45 (m, 1H) , 3.58-3.38 (m, 2H) , 2.82-2.72 (m, 4H) , 2.69-2.53 (m, 4H) , 1.97-1.85 (m, 4H) .没有看到CO₂H。

[1041] 实施例101. (2R)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基} -3- (嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯

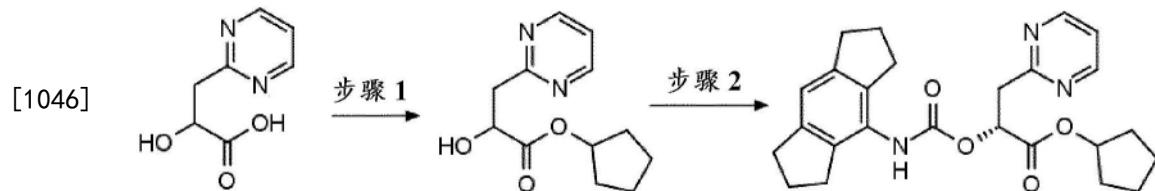


[1043] 步骤1:2-羟基-3- (嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯.向2-羟基-3- (嘧啶-2-基)丙酸(10.0g, 59.5mmol) (合成参见实施例5CC)在异丙醇(70ml)中的混合物中在10至20℃之间一次性加入H₂SO₄(317μl, 5.95mmol)。RM在45℃下加热16小时。用NaHCO₃水溶液将RM碱化至pH ~8,然后真空浓缩。所得水溶液/悬浮液用EtOAc(3×50ml)萃取。合并的有机相在真空下浓缩,得到残余物。残余物通过FCC(0-50%EtOAc/石油醚)纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=23%.¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.68 (d, J=5Hz, 2H) , 7.20 (t, J=5Hz, 1H) , 5.14-5.03 (m, 1H) , 4.71 (br.s, 1H) , 4.27 (br.s, 1H) , 3.55-3.48 (m, 1H) , 3.46-3.38 (m, 1H) , 1.25 (d, J=6Hz, 3H) , 1.19 (d, J=6Hz, 3H) 。

[1044] 步骤2: (2R)-2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基} -3- (嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3- (嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯和中间体A作为起始原料制备标题化合物。粗混合物通过FCC(0-60%EtOAc/汽油)纯化,得到产物的外消旋混合物,为白色固体。通过手性SFC(柱:Daicel Chiralpak AY-H(250mm*30mm, 5μm); 流动相:EtOH; B%: 45%, 8min)分离对映异构体,得到标题化合物,为白色固体。所需的

(R)-对映异构体为峰1。Y=8% .MS ES⁺:410.2. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) 8.70 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.26 (br.s, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 5.18-5.06 (m, 1H), 3.56 (br.s, 2H), 2.91-2.81 (m, 4H), 2.80-2.70 (m, 4H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.27 (d, J=6Hz, 3H), 1.24 (d, J=6Hz, 3H)。

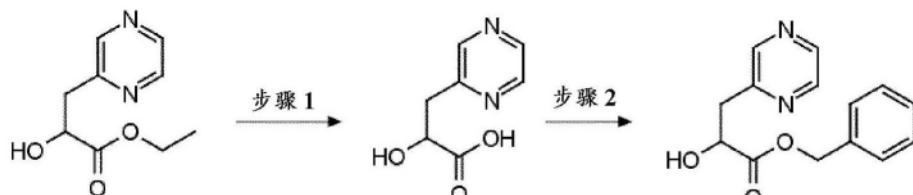
[1045] 实施例102. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸环戊酯



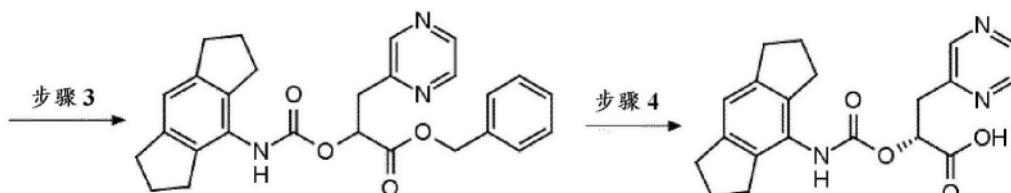
[1047] 步骤1:2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸环戊酯. 向2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸(10.0g, 59.5mmol) (合成参见实施例5CC) 在环戊醇(70ml)中的混合物中在10到20℃之间一次性加入H₂SO₄ (317μl, 5.95mmol)。将RM在45℃加热16小时。用NaHCO₃水溶液将RM碱化至pH ~8, 然后真空浓缩。所得水溶液/悬浮液用EtOAc (3×50ml) 萃取。合并的有机相在真空下浓缩, 得到残余物。残余物通过FCC (0-60% EtOAc/石油醚) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=15%. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) 8.67 (d, J=5Hz, 2H), 7.19 (t, J=5Hz, 1H), 5.26-5.19 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 4.41-4.11 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.73-1.46 (m, 6H)。

[1048] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸环戊酯. 根据一般程序B, 使用2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸环戊酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗混合物通过FCC (0-60% EtOAc/汽油) 纯化, 得到产物的外消旋混合物, 为白色固体。通过手性SFC (柱: Daicel Chiralpak AY-H (250mm*30mm, 5μm); 流动相: IPA; B%: 45%, 20min) 分离对映异构体, 得到标题化合物, 为白色固体。所需的(R)-对映异构体为峰1。Y=5% .MS ES⁺:436.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 89.07 (br.s, 1H), 8.77 (d, J=4Hz, 2H), 7.41 (t, J=5Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.54-5.44 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 3.40 (br.s, 2H), 2.82-2.72 (m, 4H), 2.62 (br.s, 4H), 1.93 (br.s, 4H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.66-1.44 (m, 6H)。

[1049] 实施例103. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸



[1050]



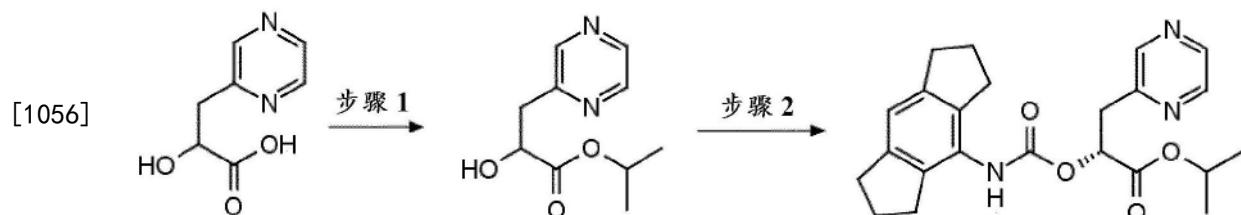
[1051] 步骤1:2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸.向2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸乙酯(6.00g, 30.5mmol)(合成参见实施例5BQ)的EtOH(42ml)溶液中加入2M NaOH(18.3ml, 36.6mmol), 并将混合物在室温搅拌1小时。将反应真空浓缩, 得到水溶液。将其用乙酸乙酯($2 \times 20\text{ml}$)洗涤, 将水相调节至pH~2, 并真空浓缩, 得到标题化合物, 为棕色固体, 其没有纯化即使用。Y=定量的。 ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 8.54-8.53(m, 2H), 8.47(d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 4.50-4.44(m, 1H), 3.33-3.26(m, 1H), 3.17-3.09(m, 1H). 看不到可交换的质子。

[1052] 步骤2:2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸苄酯.向2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸(10.0g, 59mmol)和苄基醇(70ml)的混合物中, 在10和20°C之间一次性加入 H_2SO_4 (317 μl , 5.9mmol)。将RM升温至45°C并搅拌16小时。将混合物浓缩并通过FCC(0-60%乙酸乙酯/石油醚)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。

[1053] 步骤3:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸苄酯.根据一般程序B, 使用2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸苄酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗混合物通过FCC(0-50%EtOAc/汽油)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=22%. MS ES $^+$:458.1. ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.50-8.42(m, 3H), 7.35(s, 5H), 7.00(s, 1H), 5.62(br.s, 1H), 5.29-5.16(m, 2H), 3.42(br.s, 2H), 2.90-2.84(m, 4H), 2.75-2.65(m, 3H), 2.09-2.00(m, 4H). 未见NH。

[1054] 步骤4: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸.向2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸苄酯(400mg, 0.87mmol)在MeOH(8ml)中的溶液中在N₂下加入10%Pd/C(0.87mmol)。将混合物在室温在H₂气氛下搅拌25分钟。将混合物通过Celite过滤并真空浓缩, 得到外消旋产物。将其通过手性SFC(柱:Daicel Chiralpak IC(250mm*30mm, 5 μm); 流动相:[0.1%NH₃.H₂O/EtOH]; B%:35%, 8min)分离得到标题化合物, 为白色固体。所需的(R)-对映异构体为峰2。Y=45%. MS ES $^+$:368.1. ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.88(br.s, 1H), 8.65-8.50(m, 3H), 6.89(s, 1H), 5.27-5.19(m, 1H), 3.34-3.21(m, 2H), 2.81-2.73(m, 4H), 2.65-2.52(m, 4H), 1.97-1.82(m, 4H)。

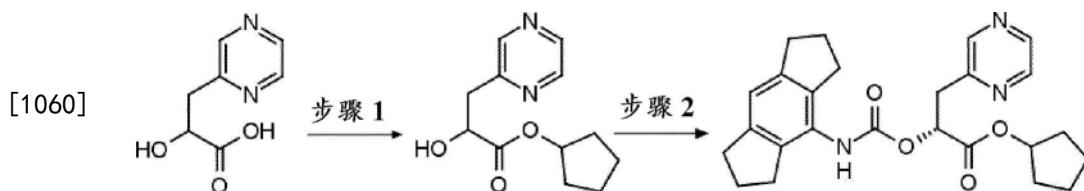
[1055] 实施例104. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸丙-2-酯



[1057] 步骤1:2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸丙-2-基酯.向2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸(4.00g, 23.8mmol, 1.0当量)(合成参见实施例5CF)在异丙醇(28ml)中的溶液中加入4-(二甲基氨基)吡啶(290mg, 2.38mmol), 然后逐滴加入草酰氯(2.29ml, 26.2mmol)。将RM在室温搅拌12h, 然后在减压下浓缩。残余物通过FCC(0至15%EtOAc/石油醚)纯化, 得到标题化合物, 为棕色油。Y=24%. ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.53-8.49(m, 2H), 8.46(d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 5.14-5.02(m, 1H), 4.64-4.58(m, 1H), 3.38-3.28(m, 1H), 3.22-3.16(m, 1H), 1.27-1.20(m, 6H)。

[1058] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸丙-2-基酯。根据一般程序B, 使用2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸丙-2-基酯和中间体A作为起始原料制备标题化合物。粗混合物通过FCC(0-50%EtOAc/汽油)纯化, 得到产物的外消旋混合物, 为白色固体。通过手性SFC(柱: Daicel Chiralpak AD-H(250mm*30mm, 5μm); 流动相: EtOH; B%: 30%, 6min)分离对映异构体, 得到标题化合物, 为白色固体。所需的(R)-对映异构体为峰1。Y=31%. MS ES⁺: 410.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 89.12 (br.s, 1H), 8.72-8.51 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 4.98-4.85 (m, 1H), 3.33-3.30 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 4H), 2.69-2.56 (m, 4H), 1.98-1.88 (m, 4H), 1.16 (d, J=6Hz, 3H), 1.12 (d, J=6Hz, 3H)。

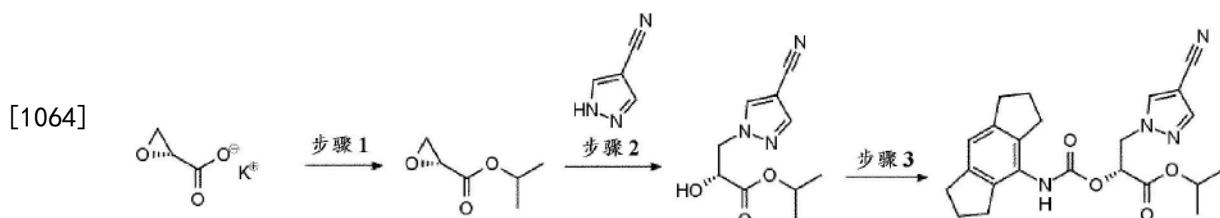
[1059] 实施例105. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸环戊酯



[1061] 步骤1: 2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸环戊酯。向2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸(4.00g, 23.7mmol)(合成参见实施例5CF)在环戊醇(28ml)中的溶液中添加DMAP(290mg, 2.38mmol), 然后滴加草酰氯(2.29ml, 26.1mmol)。将RM在室温搅拌12h, 然后在减压下浓缩。残余物通过FCC(0至15%EtOAc/石油醚)纯化, 得到标题化合物, 为棕色油。Y=28%. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) 88.52-8.50 (m, 2H), 8.47 (d, J=2Hz, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 3.39-3.26 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 1.90-1.55 (m, 8H)。

[1062] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(吡嗪-2-基)丙酸环戊酯。根据一般程序B, 使用2-羟基-3-(吡嗪-2-基)丙酸环戊酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗混合物通过FCC(0-50%EtOAc/汽油)纯化, 得到为白色固体的产物的外消旋混合物。通过手性SFC(柱: Daicel Chiralpak AD-H(250mm*30mm, 5μm); 流动相: [0.1%NH₃.H₂O/MeOH]; B%: 26%, 20min)分离对映异构体得到标题化合物, 为白色固体。所需的(R)-对映异构体为峰2。Y=35%. MS ES⁺: 436.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.14-9.06 (br.s, 1H), 8.73-8.66 (br.s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 4H), 2.66-2.59 (m, 4H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.86-1.71 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 6H)。

[1063] 实施例108. (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸丙-2-基酯



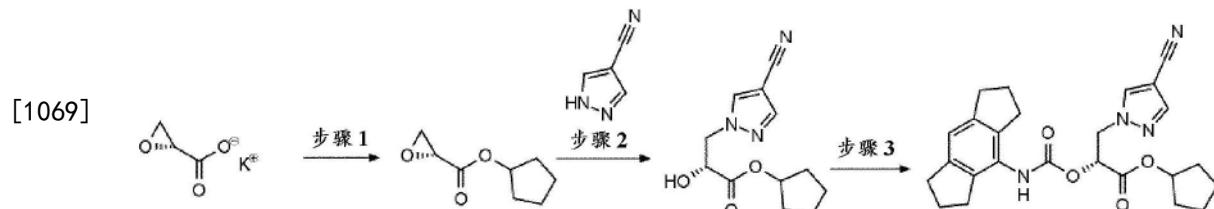
[1065] 步骤1: (2R)-环氧乙烷-2-甲酸丙-2-基酯。向(2R)-环氧乙烷-2-甲酸钾(30.0g, 237mmol)(合成参见实施例5AJ)在DCM(150ml)中的混合物中, 在N₂下室温下一次性加入苄

基三乙基氯化铵(54.2g, 238mmol)和2-溴丙烷(117g, 951mmol)。将混合物在45℃下搅拌16h。将RM冷却, 倒入H₂O(500ml)中并搅拌5分钟。用二氯甲烷(100ml)萃取水相。有机相用盐水(200ml)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过FCC(0至50%EtOAc/汽油)纯化, 得到标题化合物, 为黄色油。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 5.16-5.04(m, 1H), 3.39-3.37(m, 1H), 2.96-2.89(m, 2H), 1.30-1.24(m, 6H)。

[1066] 步骤2: (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸丙-2-基酯。在微波管中, 将(2R)-环氧乙烷-2-甲酸丙-2-基酯(2.00g, 15.4mmol)和4-氰基吡唑(3.58g, 38.4mmol)溶解在异丙醇(10ml)中。将RM在微波反应器中在100℃下加热3小时。将RM真空浓缩, 然后通过制备型HPLC纯化:(柱:Agela Innoval ODS-2100mm*350mm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:5%-25%, 20min), 获得标题化合物, 为黄色油。MS ES⁺: 224.2. ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.94(s, 1H), 7.78(s, 1H), 5.13-5.06(m, 1H), 4.51-4.48(m, 2H), 3.72(s, 1H), 1.32-1.26(m, 6H)。

[1067] 步骤3: (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸丙-2-基酯。根据一般程序A, 使用(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸丙-2-基酯和中间体A作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:50%-80%, 20min)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=26%. MS ES⁺: 423.3. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.16(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.10(s, 1H), 6.95(s, 1H), 5.29(s, 1H), 4.98-4.88(m, 2H), 4.70(s, 2H), 2.85-2.77(m, 4H), 2.74-2.60(m, 4H), 1.99-1.92(m, 4H), 1.23-1.16(m, 6H)。

[1068] 实施例109. (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸环戊酯



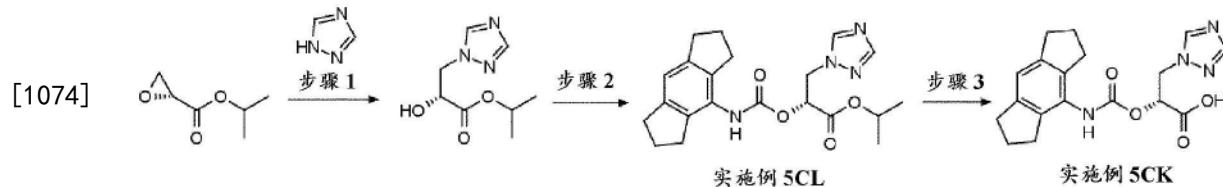
[1070] 步骤1: (2R)-环氧乙烷-2-甲酸环戊酯。向(2R)-环氧乙烷-2-甲酸钾(50.0g, 396mmol)(合成参见实施例5AJ)和环丙基溴(236g, 1.59mol)在二氯甲烷(250ml)中的混合物中, 在N₂下于室温一次性加入苄基三乙基氯化铵(90.3g, 396mmol)。将混合物在45℃下搅拌16h。使混合物冷却, 倒入水(1500ml)中并搅拌5分钟。用二氯甲烷(200ml)萃取水相。有机相用盐水(200ml)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过FCC(0至50%EtOAc/汽油)纯化, 得到标题化合物, 为黄色油。Y=22%. ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 5.29-5.22(m, 1H), 3.40-3.34(m, 1H), 2.95-2.85(m, 2H), 1.89-1.58(m, 8H)。

[1071] 步骤2: (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸环戊酯。在微波管中, 将(2R)-环氧乙烷-2-甲酸环戊酯(1.50g, 9.60mmol)和4-氰基吡唑(2.24g, 24.0mmol)溶解在环戊醇(10ml)中。将RM在微波反应器中在100℃下加热2小时。减压浓缩混合物, 所得残余物通过制备型HPLC(柱:Agela Innoval ODS-2250*80mm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:12%-42%, 30min)纯化, 得到标题化合物, 为黄色油。MS ES⁺: 250.2. ¹H NMR(400MHz, 氯仿-

d) 87.93 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 4.51-4.48 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 8H)。

[1072] 步骤3: (2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸环戊酯。根据一般程序A, 使用(2R)-3-(4-氰基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基丙酸环戊酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过制备型HPLC(柱: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm; 流动相: [水(0.1%TFA)-ACN]; B%: 50%-80%, 20min)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=5%. MS ES⁺: 449.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.17 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.13-5.08 (m, 2H), 4.73-4.67 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 4H), 2.73-2.62 (m, 4H), 1.99-1.94 (m, 4H), 1.77-1.54 (m, 8H)。

[1073] 实施例110. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸和(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸丙-2-基酯



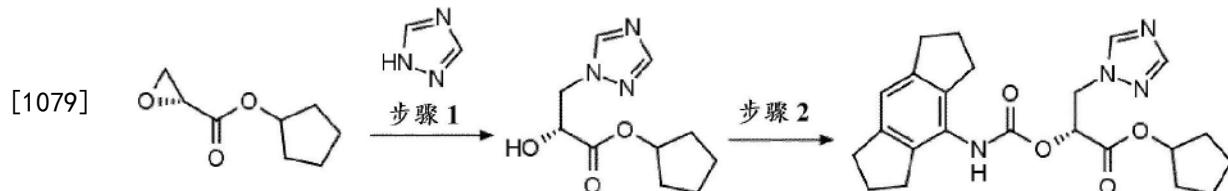
[1075] 步骤1: (2R)-2-羟基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸丙-2-基酯。在微波管中, 将(2R)-环氧乙烷-2-甲酸丙-2-基酯(2.00g, 15.4mmol)(合成参见实施例5CI)和1H-1,2,4-三唑(2.65g, 38.4mmol)溶于异丙醇(10ml)中。将RM在微波反应器中在100℃下加热3小时。混合物真空浓缩, 所得残余物通过制备型HPLC纯化: (柱: Agela Innoval ODS-2250*80mm; 流动相: [水(0.1%TFA)-ACN]; B%: 0%-21%, 30min), 得到标题化合物, 为黄色油。MS ES⁺: 200.1. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.62-4.51 (m, 3H), 1.29-1.23 (m, 6H)。

[1076] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸丙-2-基酯。根据一般程序A, 使用(2R)-2-羟基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸丙-2-基酯和中间体A作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过制备型HPLC(柱: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm; 流动相: [水(0.1%TFA)-ACN]; B%: 45%-75%, 20min)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=25%. MS ES⁺: 399.3. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.72-4.66 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 4H), 2.70-2.61 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.24-1.17 (m, 6H)。

[1077] 步骤3: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸。向(2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸丙-2-基酯(400mg, 1.00mmol)在1,4-二噁烷(5ml)中的混合物中在室温下一次性加入4M HCl(5ml)。将混合物在室温搅拌48小时。将RM减压浓缩并通过制备型HPLC纯化: (柱: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10μm; 流动相: [水(0.1%TFA)-ACN]; B%: 20%-55%, 10min), 得到标题化合物, 为白色固体。Y=28%. MS ES⁺: 357.0. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.46-13.28 (br.s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99

(s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.74-4.66 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.82-2.78 (m, 4H), 1.98-1.92 (m, 4H)。

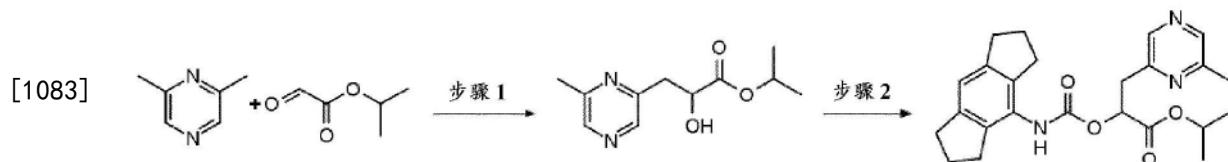
[1078] 实施例111. (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸环戊酯



[1080] 步骤1: (2R)-2-羟基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸环戊酯.在微波管中,将(2R)-环氧乙烷-2-甲酸环戊酯(1.00g, 6.40mmol)(合成参见实施例5CJ)和1H-1,2,4-三唑(1.11g, 16.0mmol)溶解在环戊醇(7ml)中。将RM在微波反应器中在100℃下加热3小时。减压浓缩RM,得到残余物。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:10%-40%, 20min)纯化,得到标题化合物,为无色油。Y=46%.¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄)δ8.68 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 5.25-5.21 (m, 1H), 4.62-4.49 (m, 3H), 1.89-1.61 (m, 8H)。

[1081] 步骤2: (2R)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸环戊酯.根据一般程序A,使用(2R)-2-羟基-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙酸环戊酯和中间体A作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:50%-80%, 20min)纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=5%.MS ES⁺:425.1.¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄)δ8.62 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.83-4.75 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 4H), 2.80-2.71 (m, 4H), 2.06-2.00 (m, 4H), 1.87-1.61 (m, 8H)。

[1082] 实施例112. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-基酯

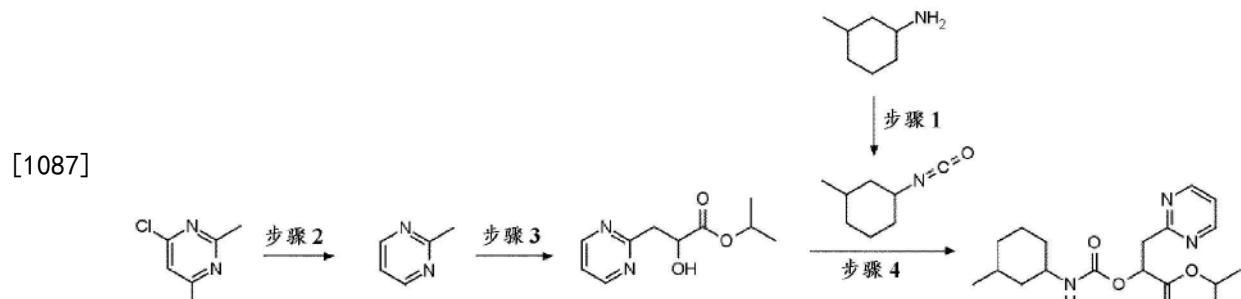


[1084] 步骤1:2-羟基-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-基酯.在N₂下,向2-氧代乙酸异丙酯(1.13g, 9.71mmol)的二噁烷(8ml)溶液中加入2,6-二甲基吡嗪(1.0g, 9.25mmol)和二乙酰氧基铁(80mg, 462μmol)。将RM在120℃下加热42小时。真空浓缩反应物,并将所得残余物通过FCC(0-10%MeOH/DCM)纯化,得到标题化合物,为棕色油。Y=9%.¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δ8.34 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 5.18-4.99 (m, 1H), 4.67-4.52 (m, 1H), 3.82 (d, J=6Hz, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.27-1.24 (m, 6H)。

[1085] 步骤2:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-基酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3-(6-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-基酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗混合物通过制备型TLC(50%EtOAc/汽油)纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=14%.MS ES⁺:424.4.¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δ8.38-8.30 (br.s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.29-6.19 (br.s, 1H), 5.53-5.45 (m, 1H), 5.15-5.06 (m,

1H), 3.39-3.29(m, 2H), 2.87(t, J=7Hz, 4H), 2.80-2.70(t, J=7Hz, 4H), 2.55(s, 3H), 2.10-1.99(m, 4H), 1.29-1.25(m, 6H)。

[1086] 实施例113. 2-{[(3-甲基环己基)氨基甲酰基]氨基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯



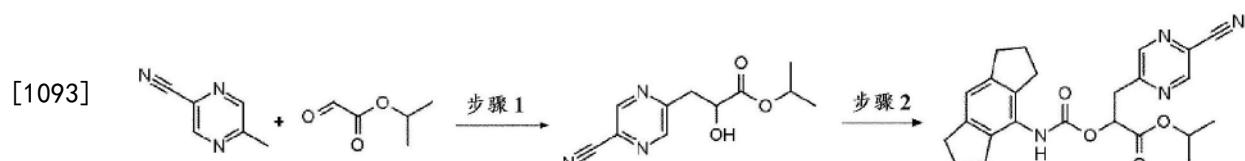
[1088] 步骤1:1-异氰酸基-3-甲基环己烷。向三光气(655mg, 2.21mmol)的DCM(3ml)溶液中加入3-甲基环己胺(250mg, 2.21mmol)和三乙胺(655μl, 4.64mmol)。将混合物在室温搅拌1h, 然后浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体。该化合物直接用于下一步。

[1089] 步骤2:2-甲基嘧啶。向4,6-二氯-2-甲基-嘧啶(240g, 1.47mol)在甲醇(1.32l)和H₂O(1.10l)中的溶液中添加10%Pd/C(240g)和MgO(240g, 5.95mol)。将RM在室温在H₂气氛(30psi)下搅拌1h。将混合物通过Celite过滤。滤液用DCM(4×11)萃取。在1个大气压下蒸馏合并的有机相以在39℃下除去DCM并在65℃下除去甲醇, 得到标题化合物, 为棕色液体。Y=28%. ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ8.66(d, J=5Hz, 2H), 7.29(t, J=5Hz, 1H), 2.65(s, 3H)。

[1090] 步骤3:2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯。向2-甲基嘧啶(10g, 106mmol)和2-氧化代乙酸异丙酯(24.7g, 212mmol)在二噁烷(100ml)中的溶液中在10至20℃之间一次性添加二乙酰氧基铁(924mg, 5.3mmol)。将该混合物在140℃下加热48小时。将反应混合物真空浓缩, 得到残余物。将其通过FCC(10至50%EtOAc/汽油)纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体。Y=22%. ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.70(d, J=5Hz, 2H), 7.22(t, J=5Hz, 1H) 5.20-5.07(m, 1H), 4.73-4.71(m, 1H), 3.55-3.40(m, 2H), 1.26(d, J=6Hz, 3H), 1.21(d, J=6Hz, 3H)。

[1091] 步骤4:2-{[(3-甲基环己基)氨基甲酰基]氨基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯。根据一般程序B, 使用2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯和1-异氰酸基-3-甲基环己烷作为起始原料制备标题化合物。将粗混合物通过制备型TLC(2:1EtOAc/汽油, Rf=0.3)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=52%. MS ES⁺:350.2. ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.69(d, J=5Hz, 2H), 7.17(t, J=5Hz, 1H) 5.68-5.58(m, 1H), 5.14-5.07(m, 1H), 4.69-4.63(m, 1H), 3.51-3.37(m, 2H), 2.06-1.83(m, 2H), 1.78-1.63(m, 2H), 1.55-1.31(m, 2H), 1.27(d, J=6Hz, 3H), 1.22(d, J=6Hz, 3H), 0.94-0.89(m, 1H), 0.88(d, J=3Hz, 3H), 0.87-0.69(m, 2H)

[1092] 实施例114. 3-(5-氰基吡嗪-2-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氨基}丙酸丙-2-基酯



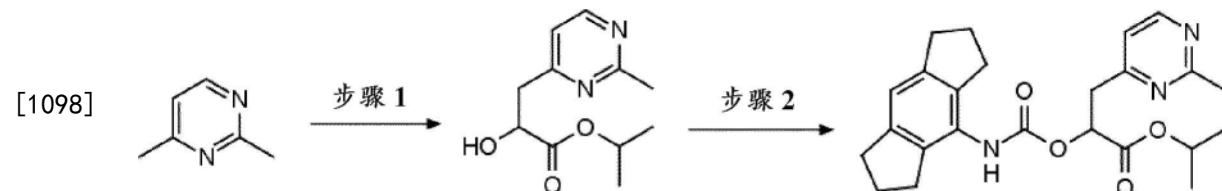
[1094] 步骤1:3-(5-氰基吡嗪-2-基)-2-羟基丙酸丙-2-基酯。在N₂气氛下, 向5-甲基吡

嗪-2-甲腈(1.0g, 8.39mmol)在二噁烷(7ml)中的溶液中加入2-氧化乙酸异丙酯(1.17g, 10.07mmol)和二乙酰氧基铁(73mg, 419μmol)。将RM在120℃下加热48小时。减压除去溶剂。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm;流动相:[水(0.1% TFA)-ACN];B%:5-35, 20min)纯化,得到标题化合物,为浅黄色油。Y=23%.¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 88.83(s, 1H), 8.65(s, 1H), 5.19-5.05(m, 1H), 4.65-4.59(m, 1H), 3.45-3.40(m, 1H), 3.30-3.23(m, 1H), 1.29(t, J=6Hz, 6H)。

[1095] 步骤2:3-(5-氰基吡嗪-2-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸丙-2-基酯。根据一般程序B,使用3-(5-氰基吡嗪-2-基)-2-羟基丙酸丙-2-基酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗混合物通过制备型HPLC(柱:Nano-Micro Unisil 8-120 C18 Ultra Plus 250*50mm;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:47-70, 20min)纯化,得到标题化合物,为黄色固体。Y=8%.MS ES⁺:435.3

[1096] ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 88.99(s, 1H), 8.80(s, 1H), 6.96(s, 1H), 5.48-5.42(m, 1H), 5.11-5.01(m, 1H), 3.57-3.45(m, 2H), 2.90-2.80(m, 4H), 2.76-2.68(m, 4H), 2.07-1.95(m, 4H), 1.29-1.23(m, 6H)。

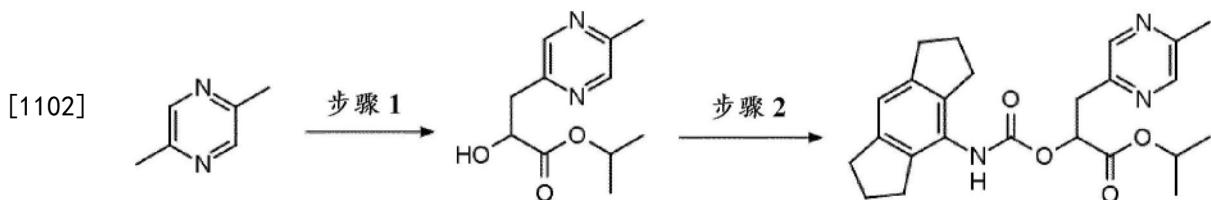
[1097] 实施例115. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙酸丙-2-基酯



[1099] 步骤1:2-羟基-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙酸丙-2-基酯。在氮气气氛下,向2,4-二甲基嘧啶(1.00g, 9.25mmol)的二噁烷(7ml)溶液中加入2-氧化乙酸异丙酯(1.18g, 10.17mmol)和二乙酰氧基铁(80mg, 0.46mmol)。将混合物在氮气下在120℃下搅拌48小时。减压除去溶剂。残余物通过FCC(33-100% EtOAc/汽油)纯化,得到标题化合物,为浅棕色油。Y=14%.¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.53(d, J=5Hz, 1H), 7.04(d, J=5Hz, 1H), 5.14-5.01(m, 1H), 4.62-4.57(m, 1H), 3.27-3.04(m, 2H), 2.70(s, 3H), 1.26-1.20(m, 6H)。

[1100] 步骤2:2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙酸丙-2-基酯。根据一般程序B,使用2-羟基-3-(2-甲基嘧啶-4-基)丙酸丙-2-基酯和中间体A为起始原料制备标题化合物。粗混合物通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18 10μ250mm*50mm;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:40-60, 25min)纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=2%.MS ES⁺:424.3.¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 88.58(br.s, 1H), 7.32(br.s, 1H), 6.90(s, 1H), 5.45(br.s, 1H), 5.10-5.00(m, 1H), 2.88-2.82(m, 4H), 2.77-2.61(m, 9H), 2.09-1.95(m, 4H), 1.27-1.23(m, 6H)。

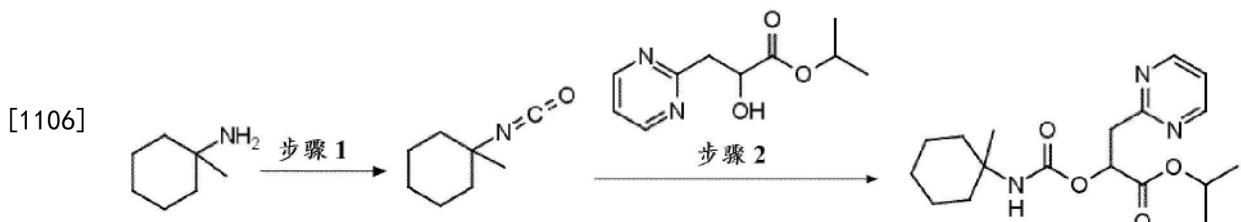
[1101] 实施例116. 2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(5-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-基酯



[1103] 步骤1:2-羟基-3- (5-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-基酯.在N₂下,向2-氧化乙酸异丙酯(564mg,4.85mmol)的二噁烷(5ml)溶液中加入2,5-二甲基吡嗪(0.50g,4.62mmol)和二乙酰氧基铁(24mg,0.14mmol)。将反应在140℃下搅拌48小时。将反应混合物真空浓缩,然后通过制备型HPLC纯化,然后通过FCC (9% MeOH/DCM) 纯化,得到标题化合物,为黄色油。Y=17%. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 5.14-5.04 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 3.67 (d, J=6Hz, 1H), 3.35-3.09 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.27-1.24 (m, 6H)。

[1104] 步骤2:2- {[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基] 氧基} -3- (5-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-基酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3- (5-甲基吡嗪-2-基)丙酸丙-2-基酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。将粗混合物通过制备型TLC (1:1EtOAc/汽油) 纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=18%. MS ES⁺:424.2. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.43 (br.s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.27 (br.s, 1H) 5.50-5.42 (m, 1H), 5.15-5.06 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 4H), 2.75-2.62 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.14-1.94 (m, 4H), 1.28-1.24 (m, 6H)。

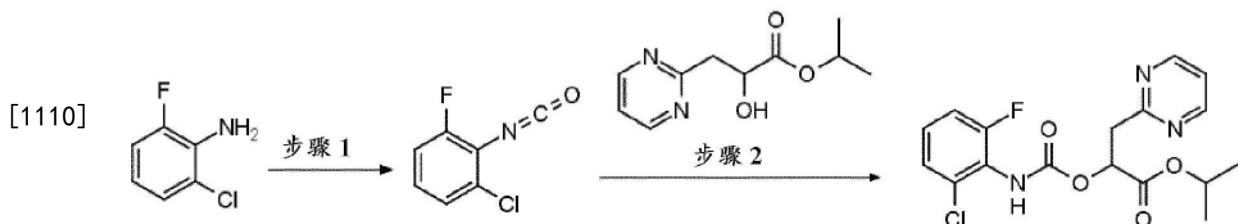
[1105] 实施例117. 2- {[(1-甲基环己基)氨基甲酰基] 氧基} -3- (嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯



[1107] 步骤1:1-异氰酸基-1-甲基环己烷.向在氮气下冷却至0℃的DCM(2ml)中的三光气(393mg,1.33mmol)的混合物中加入1-甲基环己胺(150mg,1.33mmol)和三乙胺(369μl,2.65mmol)。将混合物在室温搅拌2小时。减压除去溶剂,得到标题化合物,为白色固体,其直接用于下一步。Y=100%。

[1108] 步骤2:2- {[(1-甲基环己基)氨基甲酰基] 氧基} -3- (嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3- (嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯(合成参见实施例5C0)和1-异氰酸基-1-甲基环己烷作为起始原料制备标题化合物。粗混合物通过制备型TLC (2:1EtOAc/汽油) 纯化,得到标题化合物,为无色胶。Y=9%. MS ES⁺:350.1. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.69 (d, J=5Hz, 2H), 7.17 (t, J=5Hz, 1H), 5.63-5.57 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.52-1.33 (m, 8H), 1.29-1.25 (m, 6H), 1.22 (d, J=6Hz, 3H)。

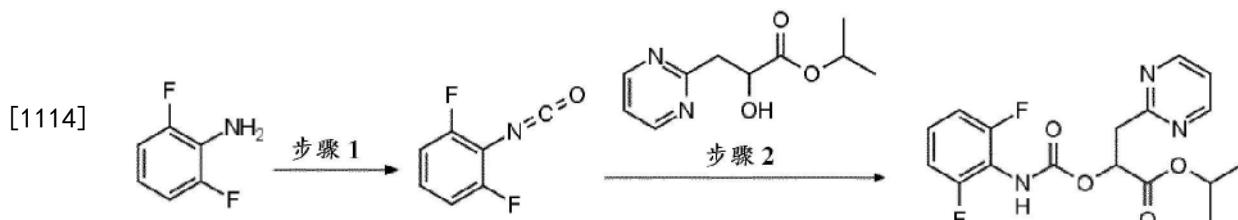
[1109] 实施例118. 2- {[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基] 氧基} -3- (嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯



[1111] 步骤1:1-氯-3-氟-2-异氰酸基苯。向三光气(408mg, 1.37mmol)的DCM(3ml)溶液中加入2-氯-6-氟苯胺(200mg, 1.37mmol)。将RM冷却至0℃, 并用三乙胺(402μl, 2.89mmol)处理。将RM在室温搅拌1小时。减压除去溶剂, 得到所需产物, 为白色固体, 其没有进一步纯化即用于下一步。MS ES⁺:204.2(在甲醇中)。

[1112] 步骤2:2-{[(2-氯-6-氟苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯。根据一般程序B, 使用2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯(合成参见实施例5C0)和1-氯-3-氟-2-异氰酸基苯为起始原料制备标题化合物。通过制备型TLC(1:1EtOAc/汽油, Rf=0.4)纯化粗混合物, 得到标题化合物, 为无色胶。Y=28%. MS ES⁺:382.1. ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.70(d, J=5Hz, 2H), 7.22-7.14(m, 3H), 7.08-6.99(m, 1H), 6.34(s, 1H), 5.79-5.75(m, 1H), 5.17-5.08(m, 1H), 3.62-3.52(m, 2H), 1.28(d, J=6Hz, 3H), 1.25(d, J=6Hz, 3H)。

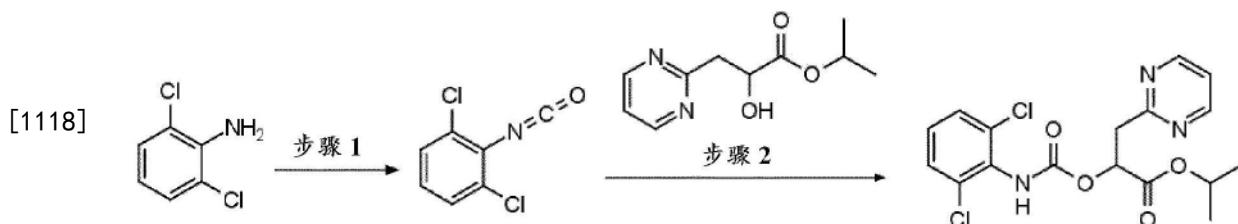
[1113] 实施例119. 2-{[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯



[1115] 步骤1:1,3-二氟-2-异氰酸基苯。向三光气(460mg, 1.55mmol)的DCM(3ml)溶液中加入2,6-二氟-苯胺(200mg, 1.55mmol)。将RM冷却至0℃, 并用三乙胺(453μl, 3.25mmol)处理。将RM在室温搅拌1小时。减压除去溶剂, 得到所需产物, 为白色固体, 其没有进一步纯化即用于下一步。MS ES⁺:188.3(在甲醇中)。

[1116] 步骤2:2-{[(2,6-二氟苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯。根据一般程序B, 使用2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯(合成参见实施例5C0)和1,3-二氟-2-异氰酸基苯为起始原料制备标题化合物。粗混合物通过制备型TLC(1:1EtOAc/汽油, Rf=0.4)纯化, 得到标题化合物, 为无色胶。Y=12%. MS ES⁺:366.1. ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.70(d, J=5Hz, 2H), 7.23-7.12(m, 2H), 6.97-6.86(m, 2H), 6.24(s, 1H), 5.78-5.72(m, 1H), 5.17-5.07(m, 1H), 3.62-3.49(m, 2H), 1.28(d, J=6Hz, 3H), 1.25(d, J=6Hz, 3H)。

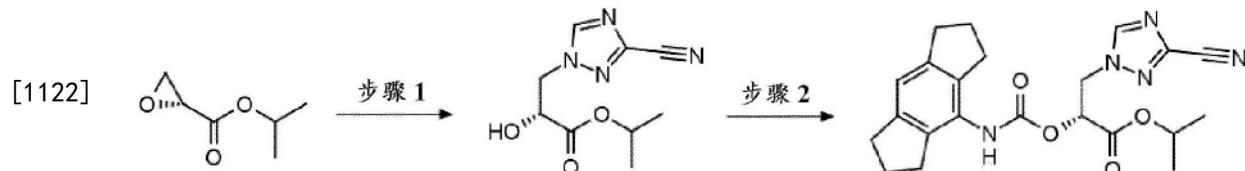
[1117] 实施例120. 2-{[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯



[1119] 步骤1:1,3-二氯-2-异氰酸基苯.向三光气(366mg,1.23mmol)的DCM(3ml)溶液中加入2,6-二氯-苯胺(200mg,1.23mmol)。将RM冷却至0℃,并用三乙胺(361μl,2.59mmol)处理。将RM在室温搅拌1小时。减压除去溶剂,得到所需产物,为白色固体,其没有进一步纯化即用于下一步。MS ES⁺:220.2(在甲醇中)

[1120] 步骤2:2-{[(2,6-二氯苯基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯(合成参见实施例5C0)和1,3-二氯-2-异氰酸基苯作为起始原料制备标题化合物。粗混合物通过制备型TLC(1:1EtOAc/汽油,Rf=0.4)纯化,得到标题化合物,为无色胶。Y=28%.MS ES⁺:398.1.¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.70(d,J=5Hz,2H),7.34(d,J=8Hz,2H),7.22-7.11(m,2H),6.48-6.35(br.s,1H),5.82-5.76(m,1H),5.18-5.07(m,1H),3.70-3.43(m,2H),1.28(d,J=6Hz,3H),1.25(d,J=6Hz,3H)。

[1121] 实施例121.(2R)-3-(3-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸丙-2-基酯

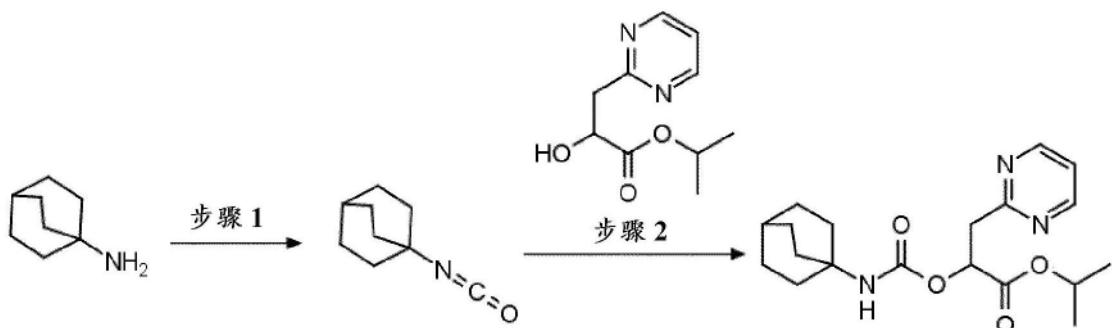


[1123] 步骤1:(2R)-3-(3-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-羟基丙酸丙-2-基酯.向(2R)-环氧乙烷-2-甲酸异丙酯(0.4g,3.07mmol)(合成参见实施例5CI)在EtOH(10ml)中的溶液中加入1H-1,2,4-三唑-3-甲腈(723mg,7.68mmol)和DIPEA(1.28ml,7.38mmol)。将混合物在室温搅拌16小时,然后真空浓缩。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:5-35,20min)纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=27%.¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ8.60(s,1H),5.11-5.03(m,1H),4.68-4.50(m,3H),1.36-1.26(m,6H)。

[1124] 步骤2:(2R)-3-(3-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸丙-2-基酯.根据一般程序B,使用(2R)-3-(3-氰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-羟基丙酸丙-2-基酯和中间体A作为起始原料制备标题化合物。粗产物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge 150*5010μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:47-67,12min)纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=8%.MS ES⁺:424.1.¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.25(s,1H),7.04(s,1H),6.42(s,1H),5.46(s,1H),5.16-5.10(m,1H),4.80(s,1H),2.98-2.82(m,4H),2.80-2.70(m,4H),2.12-2.04(m,4H),1.29(t,J=6Hz,6H)。

[1125] 实施例122.2-[({双环[2.2.2]辛-1-基}氨基甲酰基)氧基]-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯

[1126]

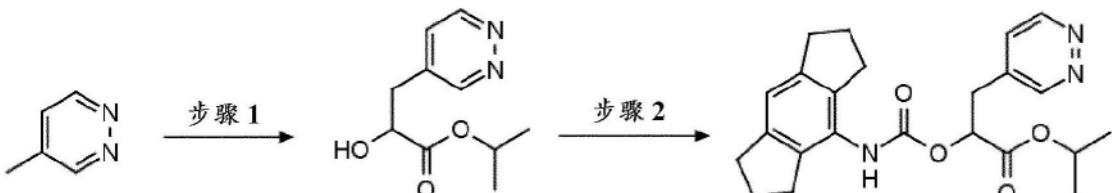


[1127] 步骤1:1-异氰酸基双环[2.2.2]辛烷.向冷却至0℃的三光气(119mg,399μmol)在DCM(2ml)中的溶液中,加入双环[2.2.2]辛-4-胺(50mg,399μmol),然后加入Et₃N(0.167ml,1.20mmol)。将混合物在室温搅拌1h,然后减压除去溶剂,得到标题化合物,为白色固体。该产物直接用于下一步。Y=99%.MS ES⁺:184.1(在甲醇中)。

[1128] 步骤2:2-[({双环[2.2.2]辛-1-基}氨基甲酰基)氧基]-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯(合成参见实施例5C0)和1-异氰酸基双环[2.2.2]辛烷作为起始原料制备标题化合物。粗混合物通过制备型TLC(1:1EtOAc/汽油,Rf=0.35)纯化,得到标题化合物,为白色固体。Y=19%.MS ES⁺:362.2.¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄+D₂O)δ8.72(d,J=5Hz,2H),7.36(t,J=5Hz,1H),5.40-5.32(m,1H),5.06-4.99(m,1H),3.47-3.35(m,2H),1.76-1.50(m,13H),1.26-1.17(m,6H)。

[1129] 实施例123. 2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(哒嗪-4-基)丙酸丙-2-基酯

[1130]



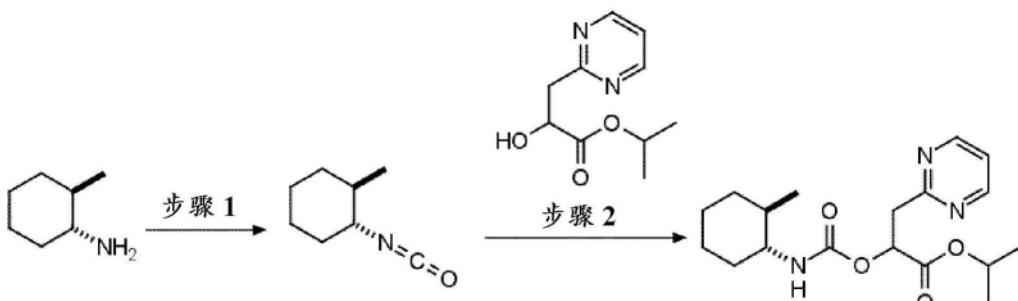
[1131] 步骤1:2-羟基-3-(哒嗪-4-基)丙酸丙-2-基酯.在N₂气氛下向4-甲基哒嗪(500mg,5.31mmol)的二噁烷(5ml)溶液中加入2-氧化乙酸异丙酯(1.23g,10.62mmol)和二乙酰氧基铁(46mg,0.27mmol)。将反应混合物在100℃下加热24小时。过滤反应混合物,并通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 250*50mm*10μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:1-20,20min)直接纯化滤液,得到标题化合物,为粉红色油。Y=38%.¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.28-9.20(m,2H),7.78-7.72(m,1H),5.16-5.06(m,1H),4.49-4.46(m,1H),3.30-3.24(m,1H),3.09-3.01(m,1H),1.31-1.28(m,6H)。

[1132] 步骤2:2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}-3-(哒嗪-4-基)丙酸丙-2-基酯.根据一般程序B,使用2-羟基-3-(哒嗪-4-基)丙酸丙-2-基酯和中间体A作为起始原料,制备标题化合物。粗产物通过制备型HPLC(柱:Nano-micro Kromasil C18 100*30mm 5μm;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:40-55,10min)纯化,得到标题化合物,为棕色固体。Y=1%.MS ES⁺:410.2.¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.24-9.12(m,2H),7.47(s,1H),7.05-6.95(m,1H),6.34(s,1H),5.40-5.30(m,1H),5.08-5.02(m,1H),3.35-3.10(m,2H),2.95-2.48(m,8H),2.07-2.00(m,4H),1.95-1.12(m,6H)。

[1133] 实施例124. 2-{{[(反式-2-甲基环己基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸

丙-2-基酯

[1134]

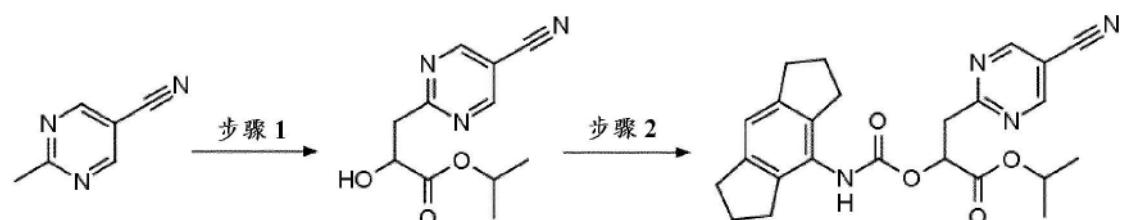


[1135] 步骤1: 反式-1-异氰酸基-2-甲基环己烷. 在N₂气氛下在0℃下向三光气(131mg, 0.44mmol)在DCM(1ml)中的混合物中分批加入反式-2-甲基环己胺(50mg, 0.44mmol)和Et₃N(89mg, 0.88mmol)。将混合物在室温搅拌2小时。减压除去溶剂, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=100%。

[1136] 步骤2: 2-{{[(反式-2-甲基环己基)氨基甲酰基]氧基}-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯. 根据一般程序B, 使用2-羟基-3-(嘧啶-2-基)丙酸丙-2-基酯(合成参见实施例5C0)和反式-1-异氰酸基-2-甲基环己烷作为起始原料制备标题化合物。粗混合物通过制备型HPLC(柱: Waters Xbridge 150*50mm, 10μm; 流动相: [水(0.1% TFA)-ACN]; B%: 30-60, 12min)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=5%. MS ES⁺: 350.2. ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 88.70(d, J=5Hz, 2H), 7.20-7.17(m, 1H), 5.66-5.60(m, 1H), 5.15-5.01(m, 1H), 4.58(d, J=9Hz, 1H), 3.53-3.44(m, 2H), 3.14-3.10(m, 1H), 2.00-1.88(m, 2H), 1.65-1.62(m, 2H), 1.28-1.20(m, 6H), 1.21-1.02(m, 5H), 0.99-0.88(m, 3H)。

[1137] 实施例125. 3-(5-氰基嘧啶-2-基)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸丙-2-基酯

[1138]



[1139] 步骤1: 3-(5-氰基嘧啶-2-基)-2-羟基丙酸丙-2-基酯. 向2-甲基嘧啶-5-甲腈(200mg, 1.68mmol)和2-氧代乙酸异丙酯(585mg, 5.04mmol)在二噁烷(3ml)中的混合物中, 在N₂下一次性加入二乙酰氧基铁(29mg, 0.17mmol)。将混合物在100℃下搅拌48小时。将混合物倒入H₂O(25ml)中, 并将所得混合物用乙酸乙酯(3×20ml)萃取。合并的有机相用盐水(10ml)洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过FCC(0-100% EtOAc/汽油)纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。Y=30%. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 89.24(s, 1H), 5.66(d, J=6Hz, 1H), 4.95-4.85(m, 1H), 4.64-4.55(m, 1H), 3.38-3.32(m, 1H), 3.29-3.20(m, 1H), 1.21-1.10(m, 6H)。

[1140] 步骤2: 3-(5-氰基嘧啶-2-基)-2-{{[(1,2,3,5,6,7-六氢-s-引达省-4-基)氨基甲酰基]氧基}丙酸丙-2-基酯. 根据一般程序B, 使用3-(5-氰基嘧啶-2-基)-2-羟基丙酸丙-2-基酯和中间体A作为起始原料, 制备标题化合物。粗产物通过制备型TLC(SiO₂, 1:1EtOAc/汽油)纯化, 得到标题化合物, 为无色油。Y=34%. MS ES⁺: 435.2

[1141] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.95 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.27-6.17 (br. s, 1H), 5.79-5.71 (m, 1H), 5.20-5.05 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 4H), 2.82-2.70 (m, 4H), 2.11-1.98 (m, 4H), 1.30-1.21 (m, 6H)。

[1142] 实施例126.本公开的化合物的生物活性

[1143] 利用本文描述的测定法确定了本公开的化合物的生物活性。

[1144] PBMC IC₅₀确定测定法

[1145] 测试了本公开的化合物在外周血单核细胞 (PBMC) 中NLRP3激活后对IL-1 β 释放的抑制活性。

[1146] 通过在Histopaque-1077 (Sigma, 目录号10771) 上的密度梯度离心将PBMC与血沉棕黄层分离。分离的细胞接种到96孔板的孔中，并与脂多糖(LPS)一起温育3小时。培养基交换后，加入本公开的化合物(每孔一种化合物)，并将细胞温育30分钟。接下来，将细胞用ATP (5mM)或尼日利亚菌素(10 μM)刺激1h，并收集来自孔的细胞培养基用于进一步分析。

[1147] 通过使用IL-1 β 酶联免疫吸附测定法(ELISA)Ready-SET-Go! (eBioscience目录号88-7261-88)对培养基中的IL-1 β 进行定量检测来测定IL-1 β 向培养基中的释放。简而言之，在第一步中，将高亲和力结合板(Corning, Costar 9018或NUNC Maxisorp目录号44-2404)在4°C下用试剂盒中包含的特异性捕获抗体(抗人IL-1 β ref.14-7018-68)涂覆过夜。随后，将板在室温(rt)下用封闭缓冲液封闭1小时，并且在用缓冲液(含0.05% Tween-20的PBS)洗涤后与蛋白质标准品和培养基一起温育。在室温温育2小时后，洗涤板并与试剂盒中包括的生物素化的检测抗体(抗人IL-1 β 生物素ref.33-7110-68)在室温温育1小时。洗涤板，并与HRP-抗生蛋白链菌素在室温下一起温育30分钟，并再次洗涤。加入3,3,5,5-四甲基联苯胺-过氧化物酶(TMB)后，产生信号，直到出现颜色，用2M H₂SO₄终止反应。用微板分光光度计(BioTek)检测450nm的信号。IL-1 β ELISA的检测范围是2-150ng/ml。

[1148] 使用Graph Pad Prism软件进行IC₅₀值的测定，并且本公开化合物的测量的IC₅₀值显示在下表2中(“A”是指IC₅₀<10nM; “B”是指IC₅₀范围在10nM和100nM之间; “C”是指IC₅₀范围在100nM和1 μM 之间; “D”是指IC₅₀范围在>1 μM 和10 μM 之间; “E”是指IC₅₀>10 μM)。这些结果表明，本公开的化合物能够抑制炎性体激活后的IL-1 β 释放。

[1149] 表2

[1150]

化合物编号	PBMC IC ₅₀ (μM)	化合物编号	PBMC IC ₅₀ (μM)	化合物编号	PBMC IC ₅₀ (μM)
1	C	45	E	89	C
2	D	46	C	90	D
3	C	47	C	91	D
4	D	48	C	92	C
5	E	49	C	93	A
6	B	50	C	94	A
7	D	51	D	95	C
8	C	52	D	96	C
9	C	53	D	97	C
10	D	54	D	98	D
11	D	55	A	99	C
12	B	56	E	100	D
13	D	57	E	101	C
14	D	58	D	102	C
15	D	59	E	103	B
16	C	60	B	104	D
17	C	61	C	105	B
18	C	62	C	106	C
19	D	63	C	107	A
20	C	64	C	108	A
21	C	65	C	109	C
22	C	66	C	110	A
23	C	67	C	111	A
24	C	68	D	112	A
25	C	69	C	113	A
26	C	70	D	114	C
27	D	71	B	115	A
28	D	72	B	116	A
29	D	73	C	117	A
30	C	74	C	118	D
31	B	75	C	119	A
32	C	76	A	120	B

[1151]	33	C		77	B		121	B
	34	D		78	C		122	E (60%抑制)
	35	E		79	D		123	C
	36	D		80	B		124	C
	37	C		81	D		125	D
	38	D		82	B		126	B
	39	D		83	A		127	D
	40	C		84	D		128	C
	41	B		85	B		129	D
	42	C		86	B		130	B
	43	C		87	D			
	44	C		88	B			

[1152] 等同物

[1153] 本公开的一个或多个实施方案的细节在以上所附的描述中阐明。尽管类似于或等同于本文描述的那些方法和材料的任何方法和材料都可以用于本公开的实践或测试中，现在描述优选的方法和材料。根据说明书和权利要求书，本公开的其他特征、目的和优点将是显而易见的。在说明书和所附权利要求书中，单数形式包括复数对象，除非上下文另外明确指出。除非另有定义，否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。本说明书中引用的所有专利和出版物均通过引用并入。

[1154] 前面的描述仅出于说明的目的给出，并且不旨在将本公开限制为所公开的精确形式，而是由其所附的权利要求书来限定。