



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103180314 A

(43) 申请公布日 2013. 06. 26

- (21) 申请号 201180050039. 9 *C07D 413/14* (2006. 01)
- (22) 申请日 2011. 08. 11 *C07D 417/12* (2006. 01)
- (30) 优先权数据 *C07D 417/14* (2006. 01)
- 61/373, 925 2010. 08. 16 US *C07D 471/04* (2006. 01)
- 61/492, 176 2011. 06. 01 US *C07D 487/04* (2006. 01)
- (85) PCT申请进入国家阶段日 *C07D 498/04* (2006. 01)
2013. 04. 16 *A61K 31/437* (2006. 01)
- (86) PCT申请的申请数据 *A61K 31/4439* (2006. 01)
- PCT/US2011/047356 2011. 08. 11 *A61K 31/444* (2006. 01)
- (87) PCT申请的公布数据 *A61K 31/497* (2006. 01)
- W02012/024150 EN 2012. 02. 23 *A61K 31/4985* (2006. 01)
- (71) 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司 *A61K 31/506* (2006. 01)
- 地址 德国英格海姆 *A61K 31/5365* (2006. 01)
- (72) 发明人 A·巴托洛兹 T·博萨纳克 陈志东 *A61K 31/5377* (2006. 01)
- S·德隆姆巴尔特 J·D·休伯 *A61P 9/00* (2006. 01)
- 罗浩贤 P·L·洛克 刘为民 *A61P 9/10* (2006. 01)
- T·M·默维克 A·奥拉格 D·里瑟 *A61P 29/00* (2006. 01)
- H·泰伊 吴立芬 R·津德尔 *A61P 37/08* (2006. 01)
- (74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 *A61P 11/00* (2006. 01)
- 11105 *A61P 13/12* (2006. 01)
- 代理人 张平元 *A61P 35/00* (2006. 01)

(51) Int. Cl.

C07D 413/10 (2006. 01)

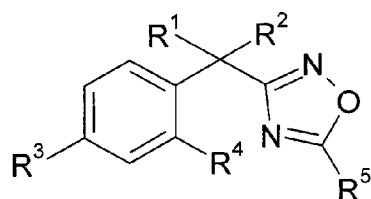
权利要求书47页 说明书202页

(54) 发明名称

抑制白三烯产生的噁二唑类抑制剂

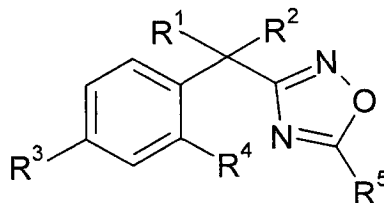
(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 - R^5 如本文所定义。本发明也涉及包含这些化合物的药物组合物, 使用这些化合物治疗多种疾病及病症的方法, 制备这些化合物的方法及可用于这些方法中的中间体。



(I)

1. 式 I 化合物



I

其中：

R^1 及 R^2 各自独立地为氢、 C_{1-7} 烷基或 C_{3-10} 碳环，条件为 R^1 及 R^2 二者不同时为氢；

R^3 为含有 1 至 3 个选自氮、氧及硫的杂原子的 5 至 11 员杂芳基环，其中该杂芳基环任选独立地经 1 至 3 个选自下列的基团取代：任选经 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-3} 羟基、卤素、羟基、-O- 苄基、氧代、氰基、氨基、-NH- C_{3-6} 碳环、 C_{1-6} 烷基氨基及二 C_{1-3} 烷基氨基；

R^4 为氢、 C_{1-3} 烷基、卤素或腈；

R^5 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 碳环、3 至 11 员杂环、芳基、5 至 11 员杂芳基、-C(O)- R^6 、羟基或 -NR⁷R⁸，其中每一 R^5 任选独立地经 1 至 3 个选自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 的基团取代；

R^6 为 C_{3-8} 杂环或 -NH-5 至 6 员杂环，每一个任选独立地经 1 至 3 个选自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 的基团取代；

R^7 及 R^8 各自独立地为氢、任选经 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 员杂环、任选经羟基取代的 C_{3-10} 碳环，或 C_{1-6} 烷基；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 独立地选自

(a) -H,

(b) -OH,

(c) 卤素,

(d) -CN,

(e) -CF₃,

(f) 任选经 1 至 3 个以下基团取代的 C_{1-6} 烷基：-OH、-N(R^{12}) (R^{13})、3 至 6 员杂环、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 -O- C_{1-6} 烷基、-CO₂ R^{12} 、-C(O)N(R^{12}) (R^{13}) 或 -S(O)_n C_{1-6} 烷基，

(g) C_{1-6} 烷氧基，

(h) -N(R^{12}) (R^{13}),

(i) -S(O)_n C_{1-6} 烷基，

(j) -CO₂ R^{12} ,

(k) -C(O)N(R^{12}) (R^{13}),

(l) -S(O)₂N(R^{12}) (R^{13}),

(m) 任选经 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基取代的 3 至 10 员杂环基团，

(n') 氧代，

(o) -C(O)- C_{1-3} 烷基；

R^{12} 及 R^{13} 各自独立地选自 -H、- C_{1-6} 烷基、C(O) C_{1-6} 烷基及 3 至 6 员杂环基团，其各自任

选独立地经 1 至 3 个以下基团取代： C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-S(O)_n C_{1-6}$ 烷基、 CN 、3 至 6 员杂环基团、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 CF_3 ，或；

R^{12} 及 R^{13} 连同其所连接的氮环一起形成任选经 1 至 3 个 $-OH$ 、 CN 、 $-OC_{1-6}$ 烷基或氧取代的杂环基环；

R^{14} 及 R^{15} 各自独立地选自 $-H$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基；

n 为 0、1 或 2；

或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求 1 的化合物，其中：

R^1 及 R^2 各自独立地为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基，条件为 R^1 及 R^2 二者不同时为氢；

R^3 为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基或噻唑基，其中每一杂芳基环任选独立地经 1 至 3 个选自下列的基团取代：任选经 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟基、卤素、羟基、 $-O-$ 苄基、氧代、氰基、氨基、 $-NH-C_{3-6}$ 碳环、 C_{1-6} 烷基氨基及二 C_{1-3} 烷基氨基；

或 R^3 为吡啶并嘧啶基、二氢-吡啶并嘧啶基、二氢-吡咯并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡咯并吡嗪基，其中每一杂芳基环任选独立地经 1 至 3 个选自下列的基团取代：任选经 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟基、卤素、羟基、 $-O-$ 苄基、氧代、氰基、氨基、 $-NH-C_{3-6}$ 碳环、 C_{1-3} 烷基氨基及二 C_{1-3} 烷基氨基；

R^4 为氢、甲基或氟；

R^5 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、苯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢吡喃基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、 $-C(O)-R^6$ 、羟基或 $-NR^7R^8$ ，其中每一 R^5 任选独立地经 1 至 3 个选自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 的基团取代；

R^6 为哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基或 $-NH-$ 哌啶基，每一个任选独立地经 1 至 3 个选自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 的基团取代；

R^7 及 R^8 各自独立地为氢、任选经甲基取代的 5 至 6 员杂环、任选经羟基取代的 C_{3-6} 碳环，或 C_{1-5} 烷基；

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 独立地选自

(a) $-H$ ，

(b) $-OH$ ，

(c) 卤素，

(d) $-CN$ ，

(e) $-CF_3$ ，

(f) 任选经 1 至 3 个以下基团取代的 C_{1-6} 烷基： $-OH$ 、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、3 至 6 员杂环、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 或 $-S(O)_n C_{1-6}$ 烷基，

(g) C_{1-6} 烷氧基，

(h) $-N(R^{12})(R^{13})$ ，

- (i) $-S(O)_n C_{1-6}$ 烷基,
- (j) $-CO_2 R^{12}$,
- (k) $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$,
- (l) $-S(O)_2 N(R^{12})(R^{13})$,
- (m) 任选经 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基取代的 3 至 8 员杂环基团,
- (n') 氧代,
- (o) $-C(O)-C_{1-3}$ 烷基;

R^{12} 及 R^{13} 各自独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $C(O)C_{1-6}$ 烷基及 3 至 6 员杂环基团,其各自任选独立地经 1 至 3 个以下基团取代: C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-S(O)_n C_{1-6}$ 烷基、 CN 、3 至 6 员杂环基团、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 CF_3 ;或,

R^{12} 及 R^{13} 连同其所连接的氮环可一起形成任选经 1 至 3 个 $-OH$ 、 CN 、 $-OC_{1-6}$ 烷基或氧取代的杂环基团;

R^{14} 及 R^{15} 各自独立地选自 $-H$ 及 $-C_{1-4}$ 烷基;

n 为 1 或 2;

或其药学上可接受的盐。

3. 如权利要求 1 或 2 的化合物,其中:

R^1 及 R^2 各自独立地为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基或环丁基,条件为 R^1 及 R^2 二者不同时为氢;

或其药学上可接受的盐。

4. 如权利要求 1-3 中任一项的化合物,其中: R^3 为吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或嘧啶基,其中每一杂芳基环任选独立地经 1 至 2 个选自下列的基团取代:任选经 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟基、卤素、羟基、 $-O-$ 苄基、氧代、氰基、氨基、 $-NH-C_{3-6}$ 碳环、 C_{1-5} 烷基氨基及二 C_{1-3} 烷基氨基;或

R^3 为吡啶并嘧啶基、二氢-吡啶并嘧啶基、二氢-吡咯并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡咯并吡嗪基;

或其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求 1-4 中任一项的化合物,其中:

R^5 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、噻唑基、咪唑基、异咪唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、 $-C(O)-$ 哌嗪基、 $-C(O)-$ 哌啶基、 $-C(O)-$ 吗啉基、 $-C(O)-NH-$ 哌啶基、羟基或 $-NR^7 R^8$,其中每一 R^5 任选独立地经 1 至 3 个选自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 的基团取代;

R^7 及 R^8 各自独立地为氢、任选经甲基取代的 5 至 6 员杂环、任选经羟基取代的 C_{3-6} 碳环,或 C_1-C_5 烷基;

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 独立地选自

- (a) $-H$,
- (b) $-OH$,
- (c) 卤素,
- (d) $-CN$,

(e) $-\text{CF}_3$,

(f) 任选经 1 至 3 个以下基团取代的 C_{1-6} 烷基: $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 、吗啉基、哌嗪基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$,

(g) C_{1-3} 烷氧基,

(h) $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$,

(i) $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-6}$ 烷基,

(j) $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$,

(k) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$,

(l) $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$,

(m) 吗啉基、哌嗪基、哌啶基或氧杂环丁基, 每一个任选经甲基取代,

(n') 氧代,

(o) $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$;

R^{12} 及 R^{13} 各自独立地选自 $-\text{H}$ 及 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 其中该烷基任选经 1 至 3 个 $-\text{OH}$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})(\text{R}^{15})$ 或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-6}$ 烷基取代;

R^{14} 及 R^{15} 各自独立地选自 $-\text{H}$ 及 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

n 为 2;

或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其中:

R^1 及 R^2 各自独立地为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基或环丁基, 条件为 R^1 及 R^2 二者不同时为氢;

R^3 为吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或嘧啶基, 其中每一杂芳基环任选独立地经 1 至 2 个选自下列的基团取代: 甲基、甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、三氟甲基、溴、氯、氟、羟基、 $-\text{O}-$ 苄基、氧代、氰基、氨基、 $-\text{NH}-\text{C}_{3-6}$ 碳环、 C_{1-4} 烷基氨基及二 C_{1-3} 烷基氨基; 或

R^3 为吡啶并嘧啶基、二氢-吡啶并嘧啶基、二氢-吡咯并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡咯并吡嗪基;

R^4 为氢;

R^5 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 哌嗪基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 吗啉基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 哌啶基、羟基或 $-\text{NR}^7\text{R}^8$, 其中每一 R^5 任选独立地经 1 至 3 个选自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 的基团取代;

R^7 及 R^8 各自独立地为氢、任选经甲基取代的哌啶基、任选经羟基取代的环己基、甲基或乙基;

R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 独立地选自

(a) $-\text{H}$,

(b) $-\text{OH}$,

(c) 卤素,

(d) $-\text{CN}$,

(e) $-\text{CF}_3$,

(f) 任选经 1 至 3 个以下基团取代的 C_{1-6} 烷基： $-OH$ 、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、吗啉基、哌嗪基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CO_2H$ 或 $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ，

(g) C_{1-3} 烷氧基，

(h) $-N(R^{12})(R^{13})$ ，

(i) $-S(O)_2C_{1-2}$ 烷基，

(j) $-CO_2R^{12}$ ，

(k) $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ，

(l) $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ，

(m) 吗啉基、哌嗪基或氧杂环丁基，每一个任选经甲基取代，

(n') 氧代，

(o) $-C(O)-CH_3$ ；

R^{12} 及 R^{13} 各自独立地选自 $-H$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基，其中该烷基任选独立地经 1 至 3 个 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ 或 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基取代；

R^{14} 及 R^{15} 各自独立地选自 $-H$ 及 $-C_{1-4}$ 烷基；

或其药学上可接受的盐。

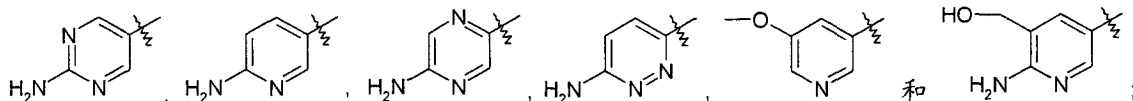
7. 如权利要求 6 的化合物，其中：

R^1 为甲基，

R^2 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基及环丁基；

或其药学上可接受的盐。

8. 如权利要求 6 的化合物，其中： R^3 选自



或其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求 6 的化合物，其中：

R^5 为任选独立地经 1 至 3 个选自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 的基团取代的吡唑基；

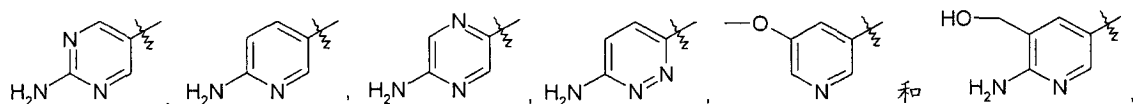
或其药学上可接受的盐。

10. 如权利要求 6 的化合物，其中：

R^1 为甲基，

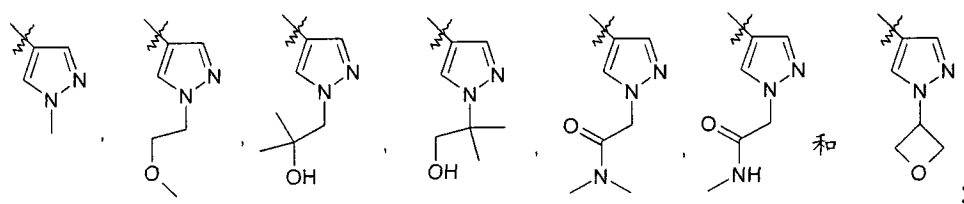
R^2 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基及环丁基；

R^3 选自



R^4 为氢，

R^5 选自



或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求 10 的化合物, 其中:

R^2 为环丙基或环丁基;

或其药学上可接受的盐。

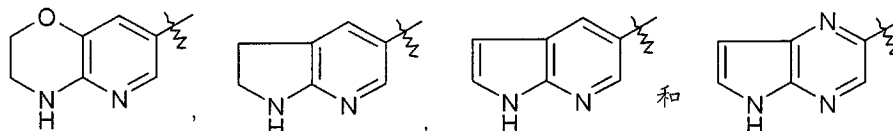
12. 如权利要求 10 的化合物, 其中:

R^2 选自甲基、乙基、异丙基及叔丁基;

或其药学上可接受的盐。

13. 如权利要求 6 的化合物, 其中:

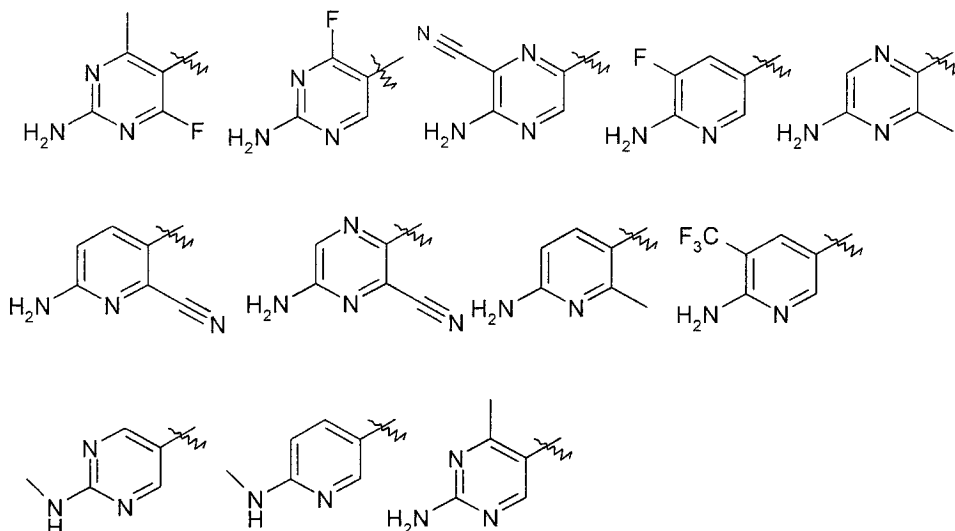
R^3 选自



或其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求 6 的化合物, 其中:

R^3 选自



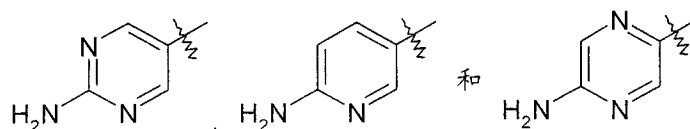
或其药学上可接受的盐。

15. 如权利要求 10 的化合物, 其中:

R^1 为甲基,

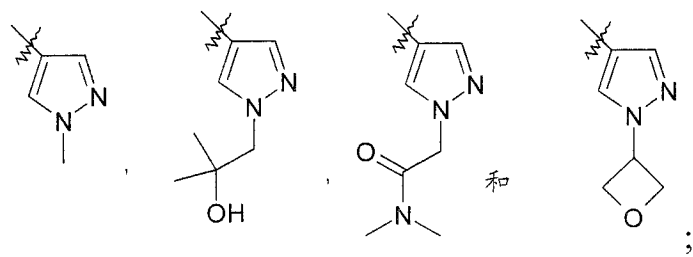
R^2 为环丙基;

R^3 选自



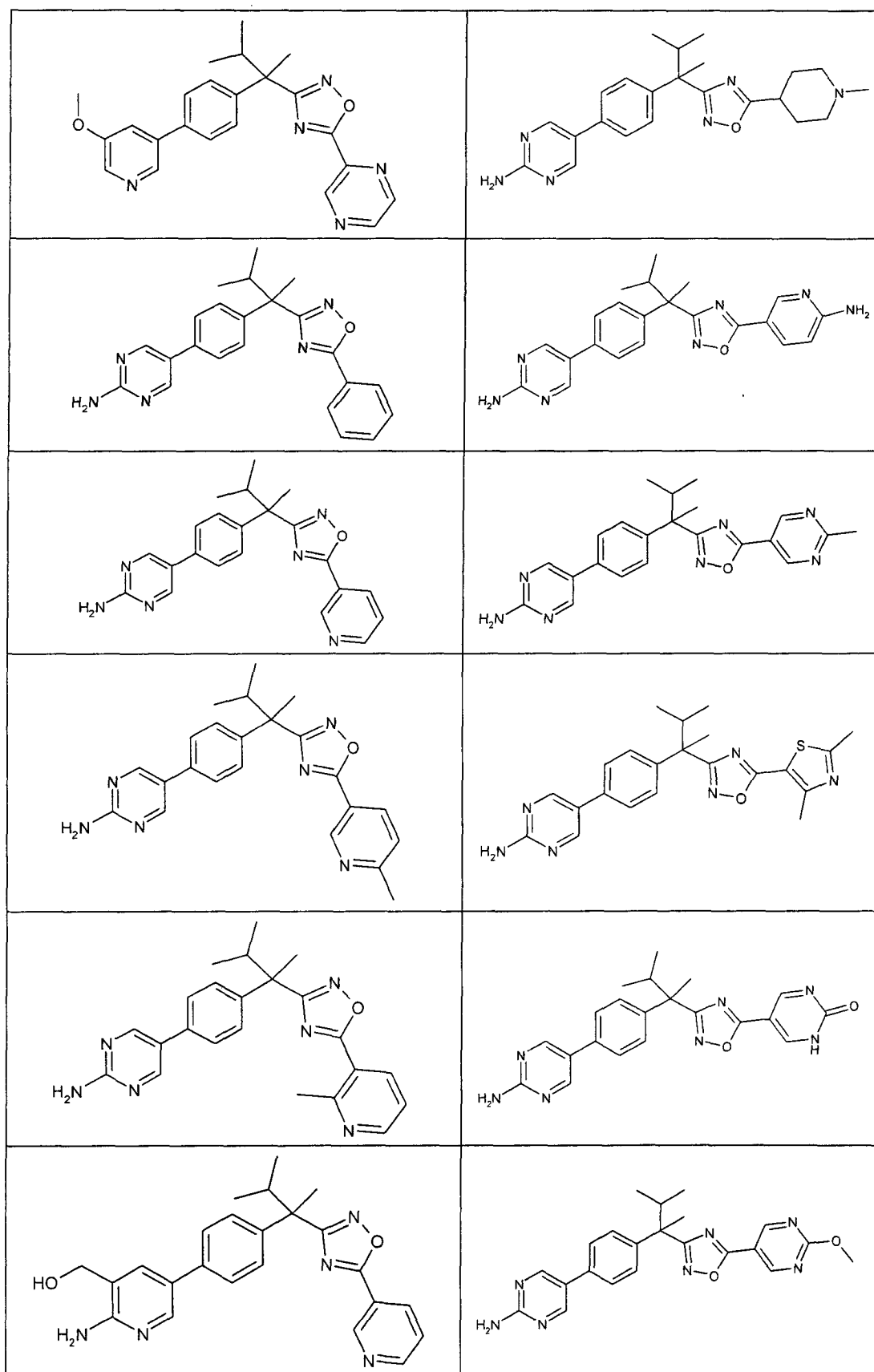
R^4 为氢,

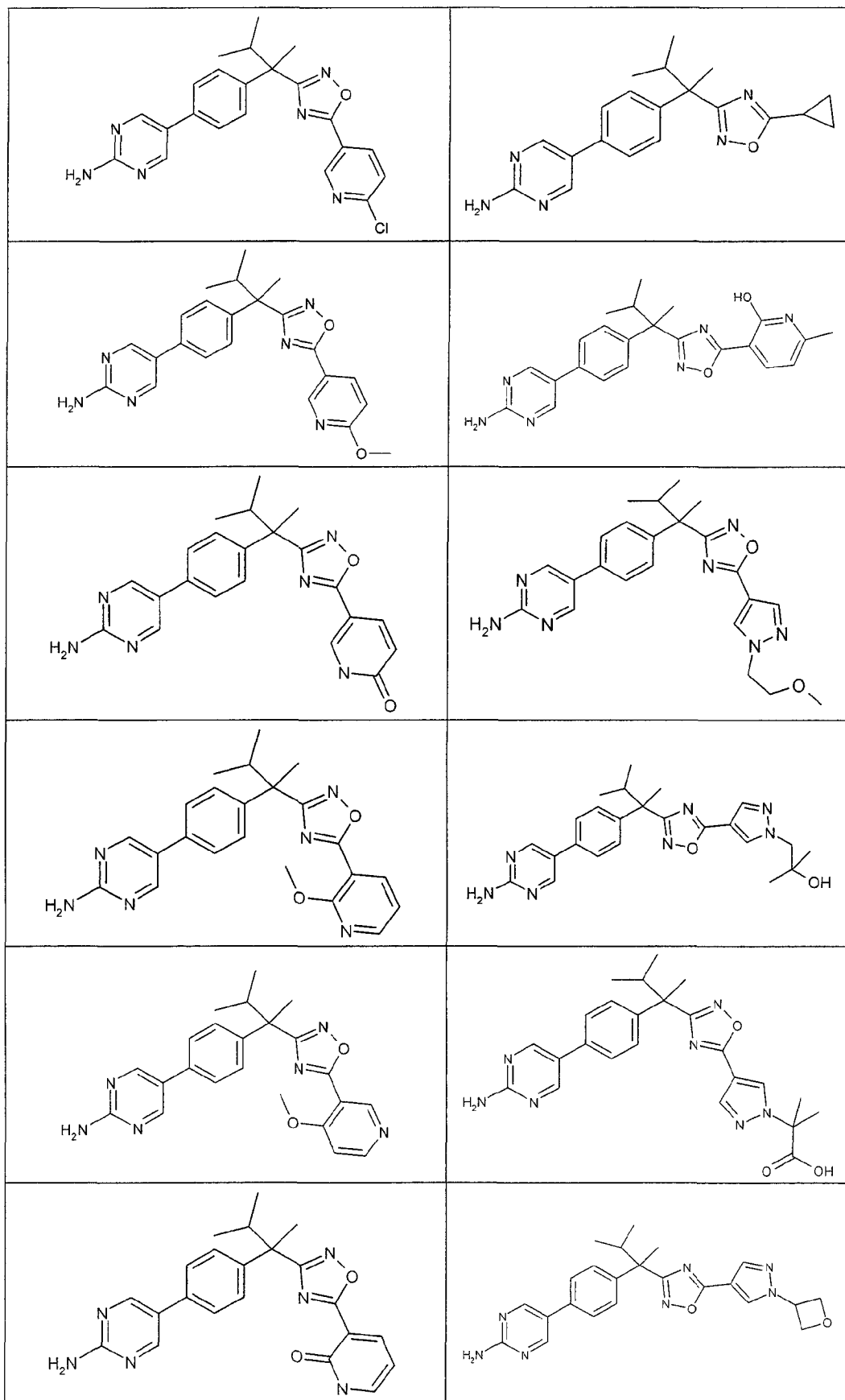
R^5 选自

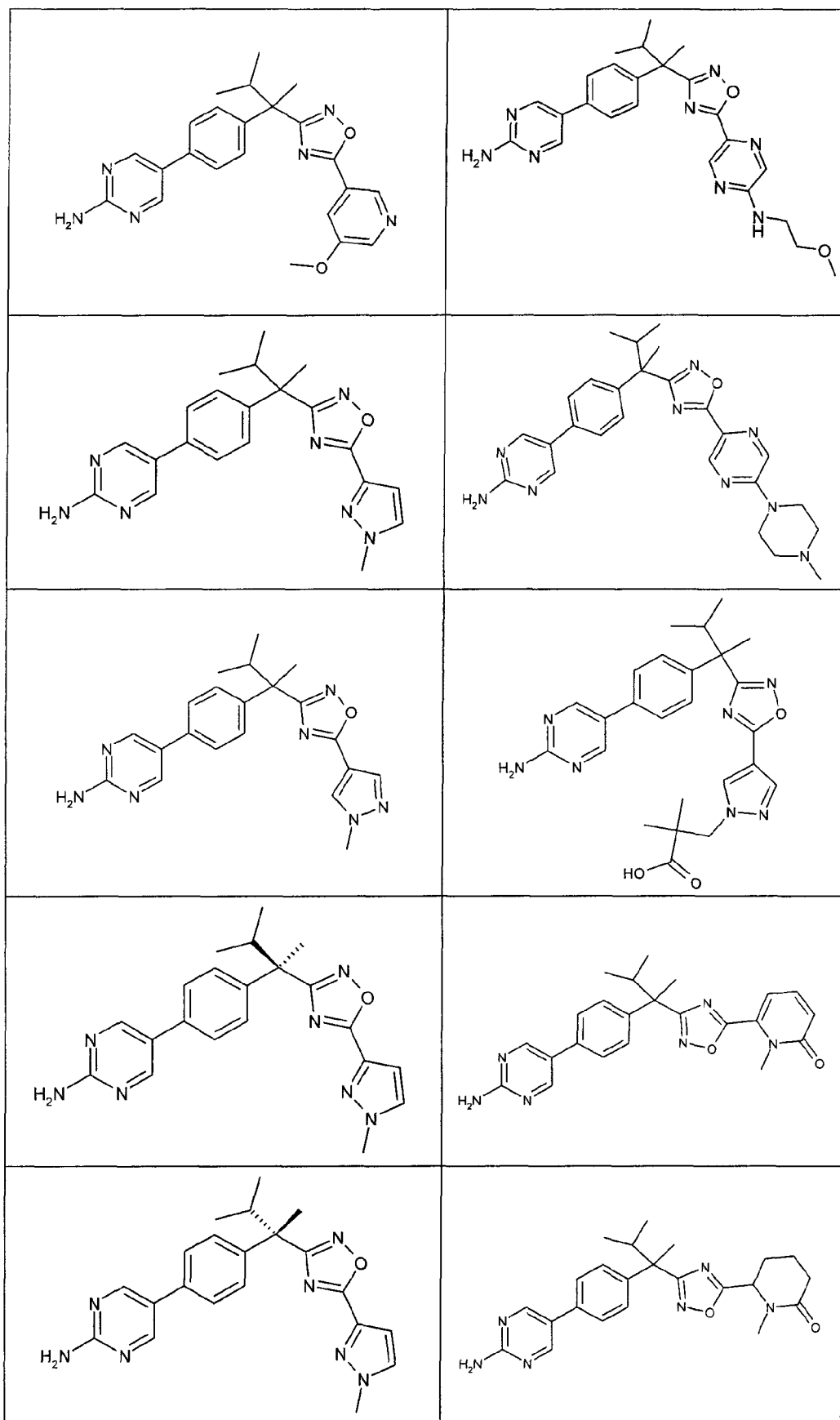


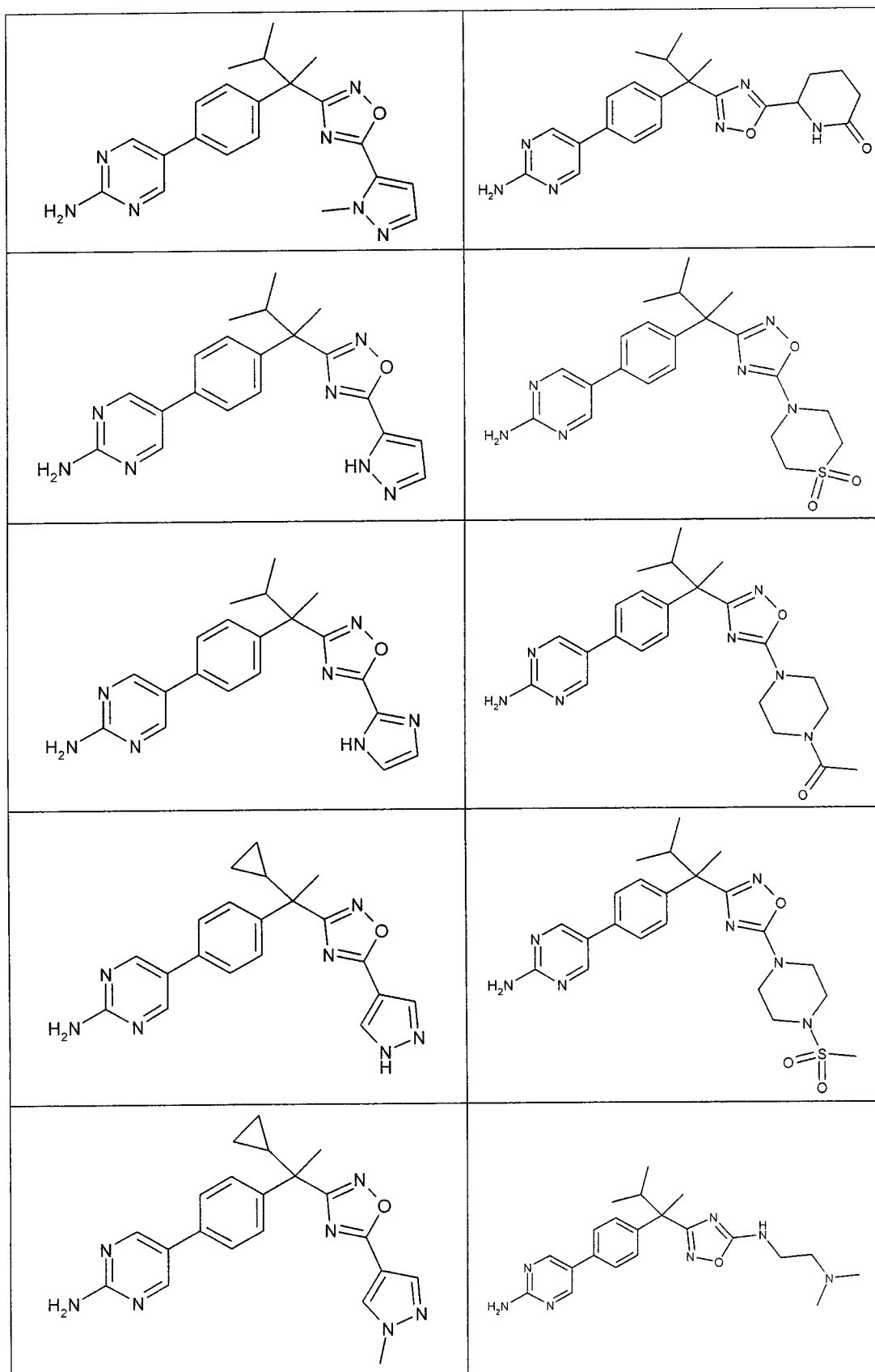
或其药学上可接受的盐。

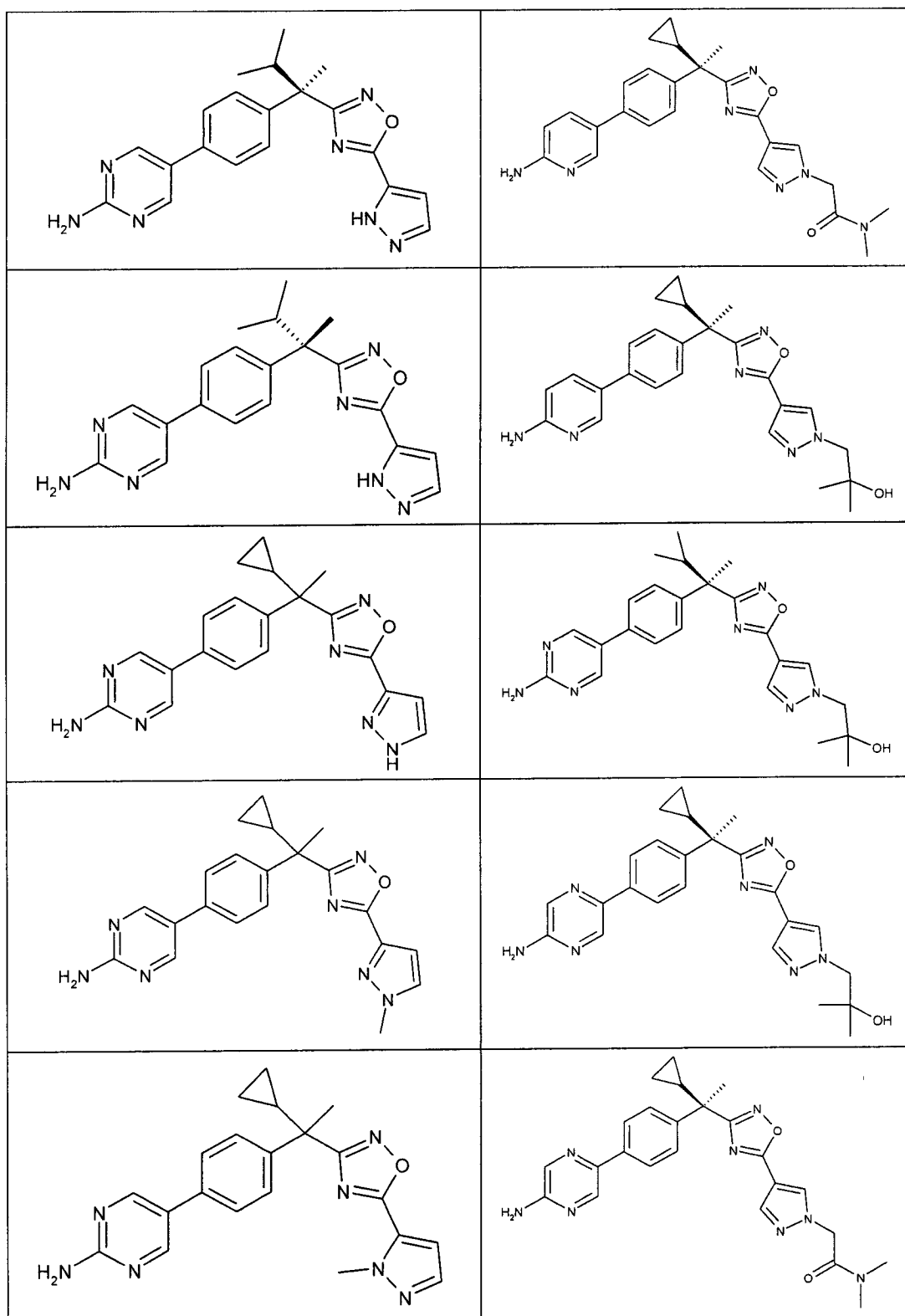
16. 化合物,其选自:

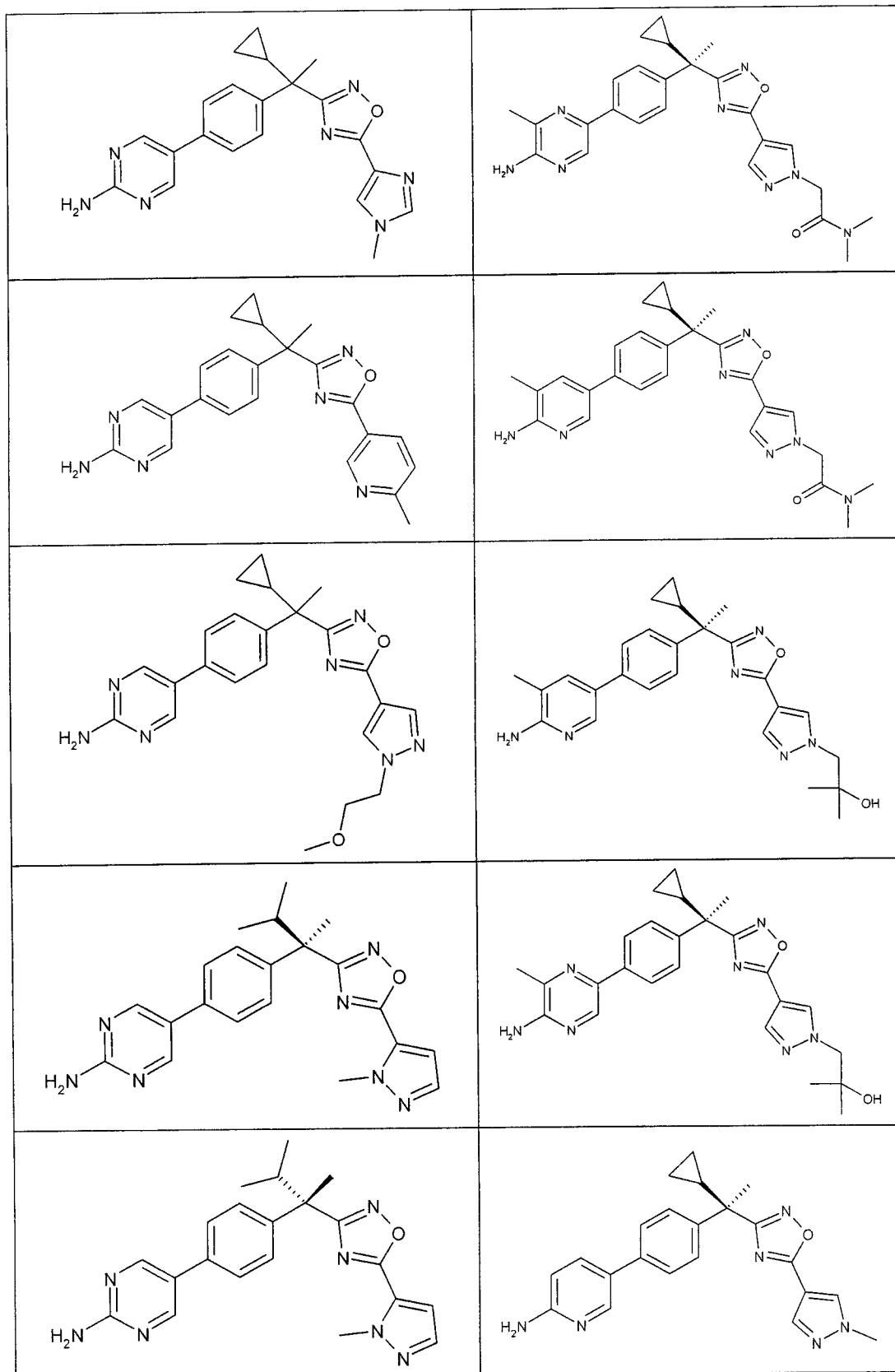


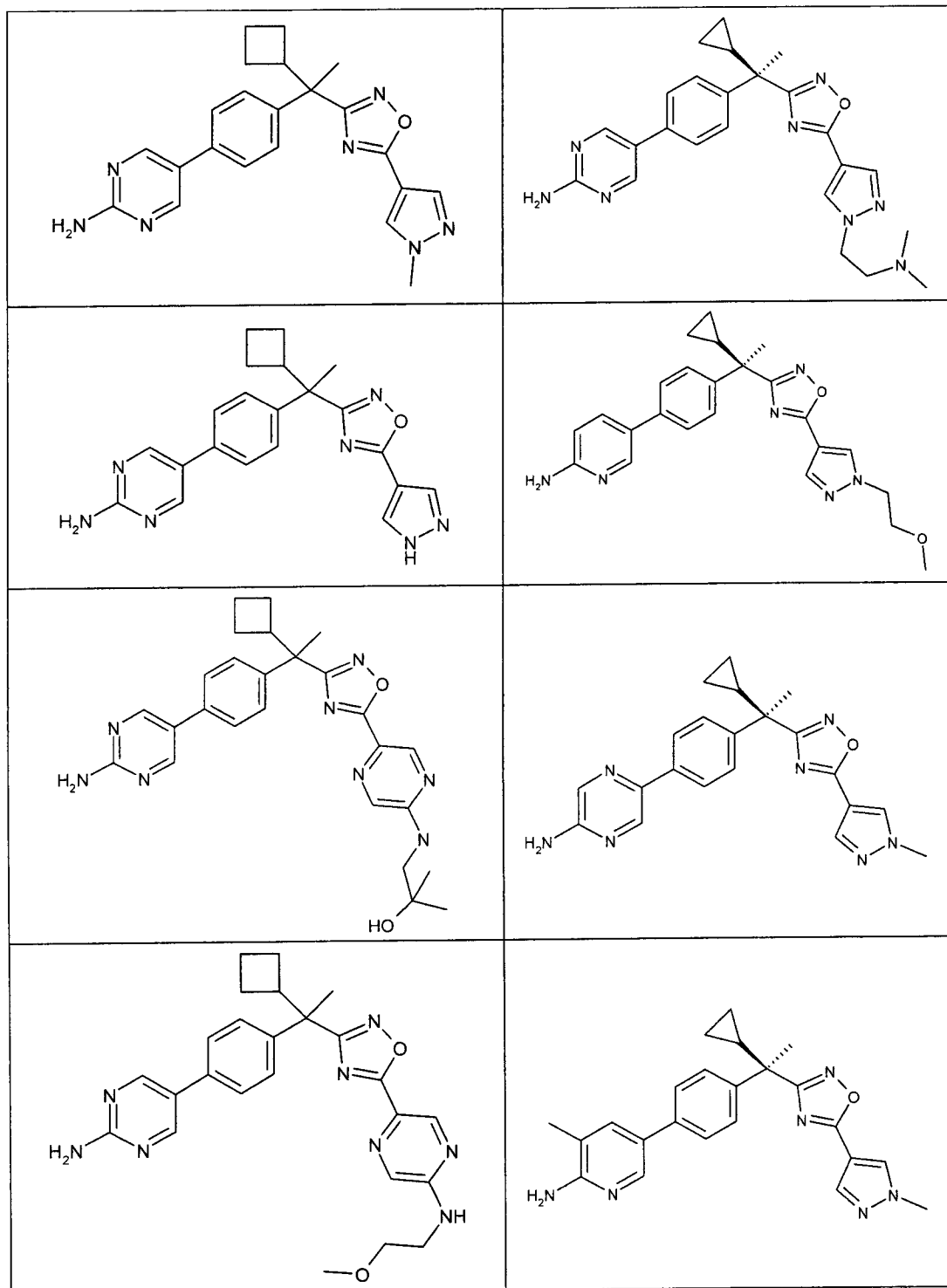


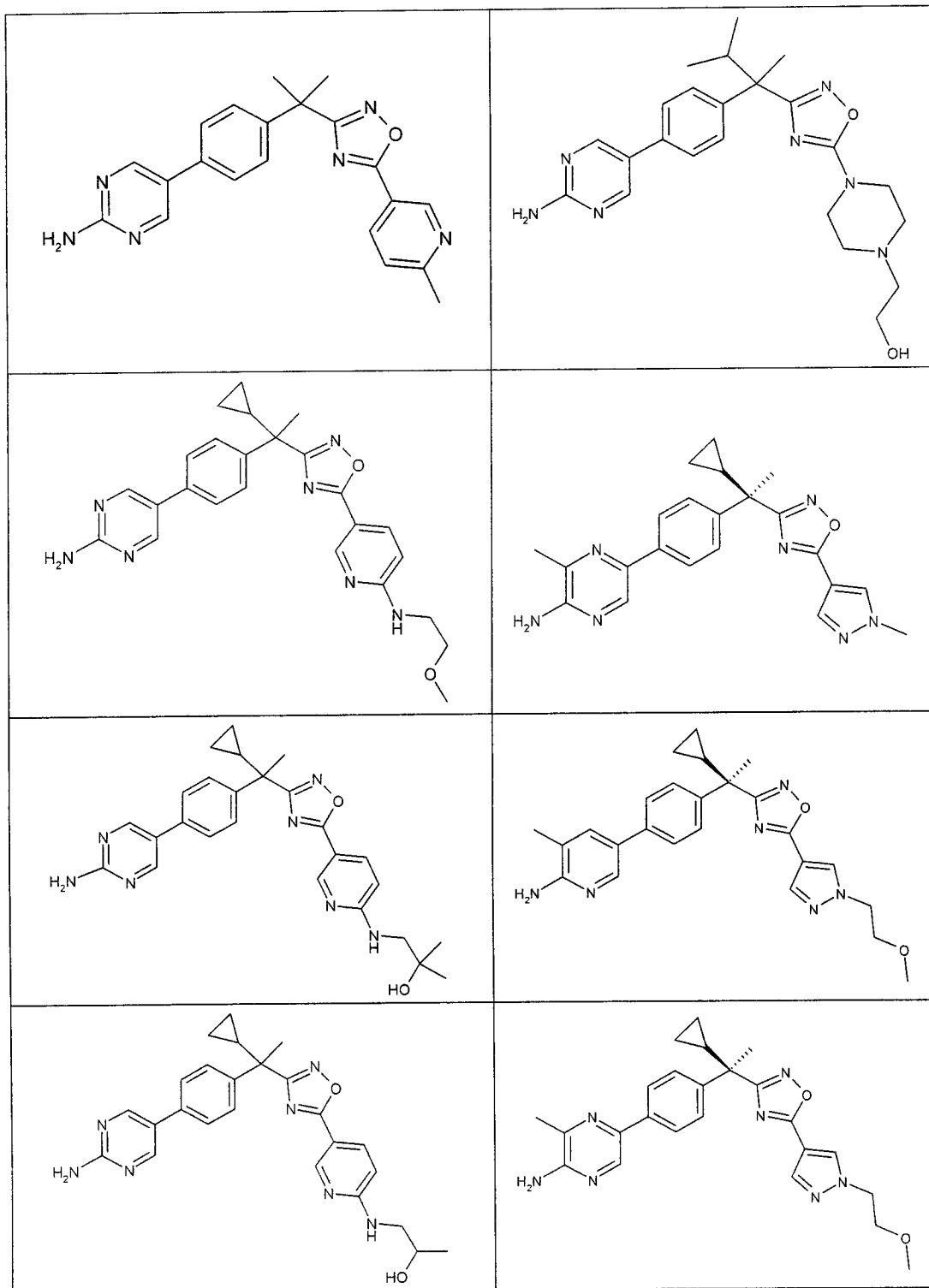


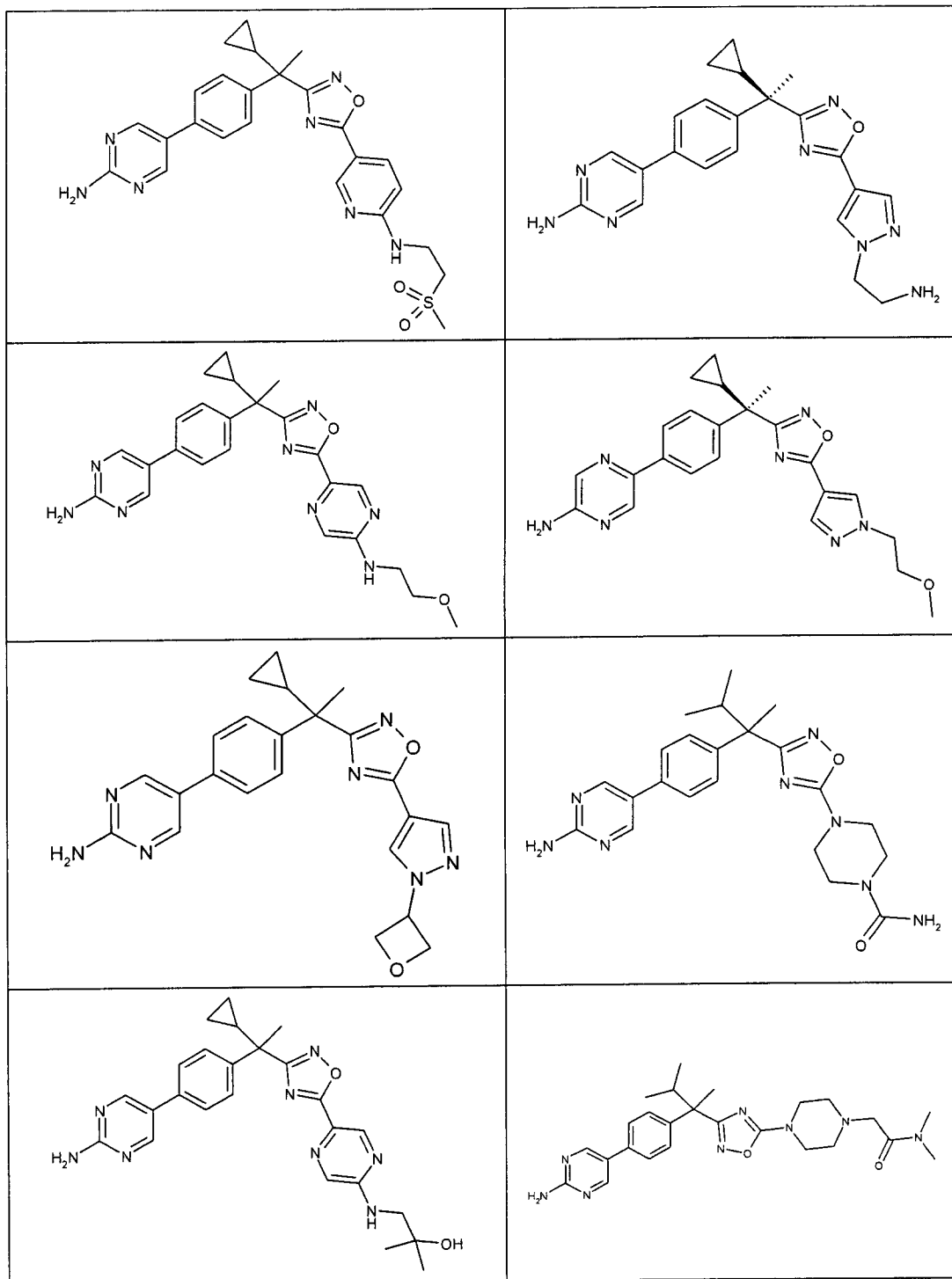


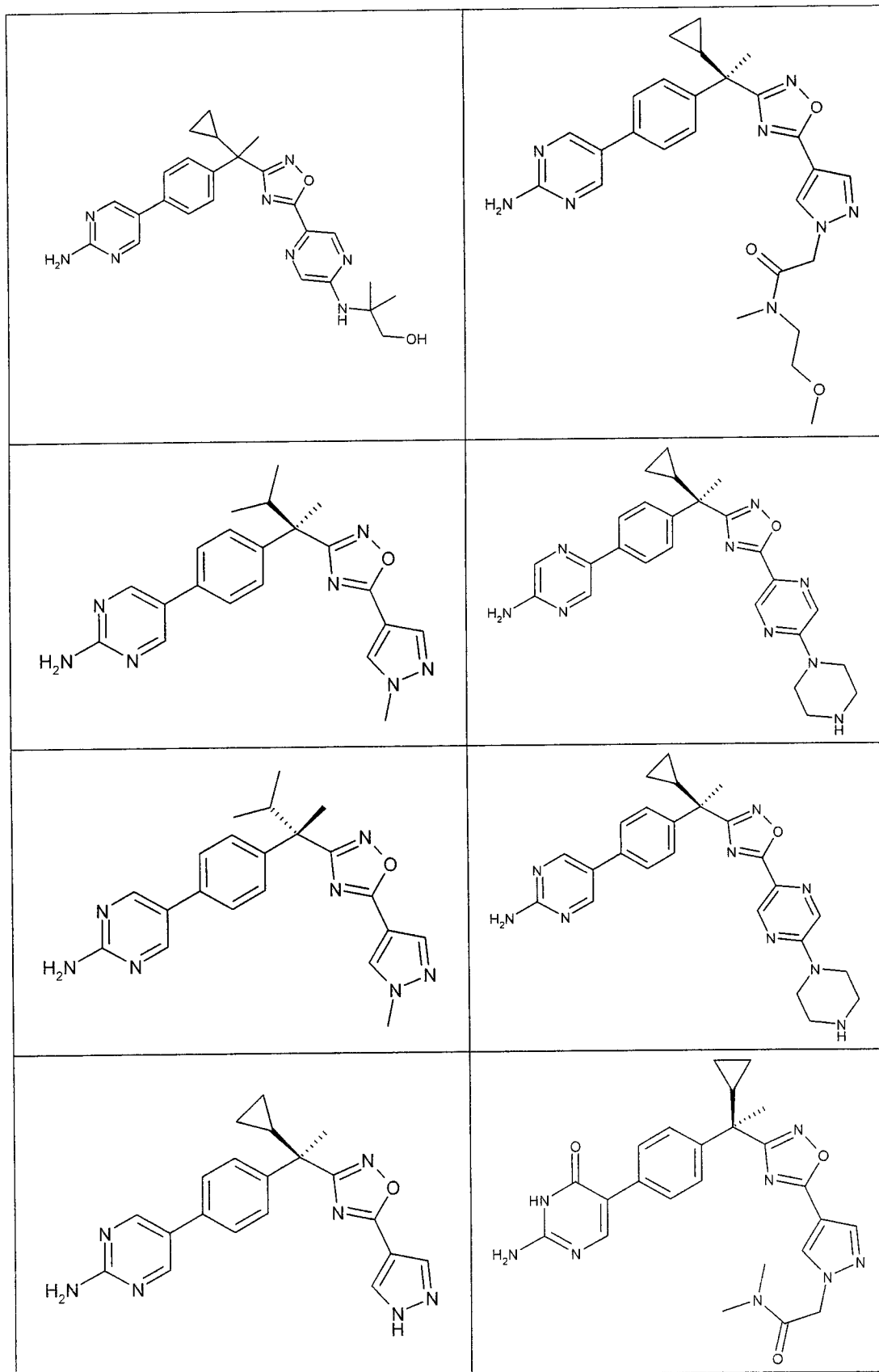


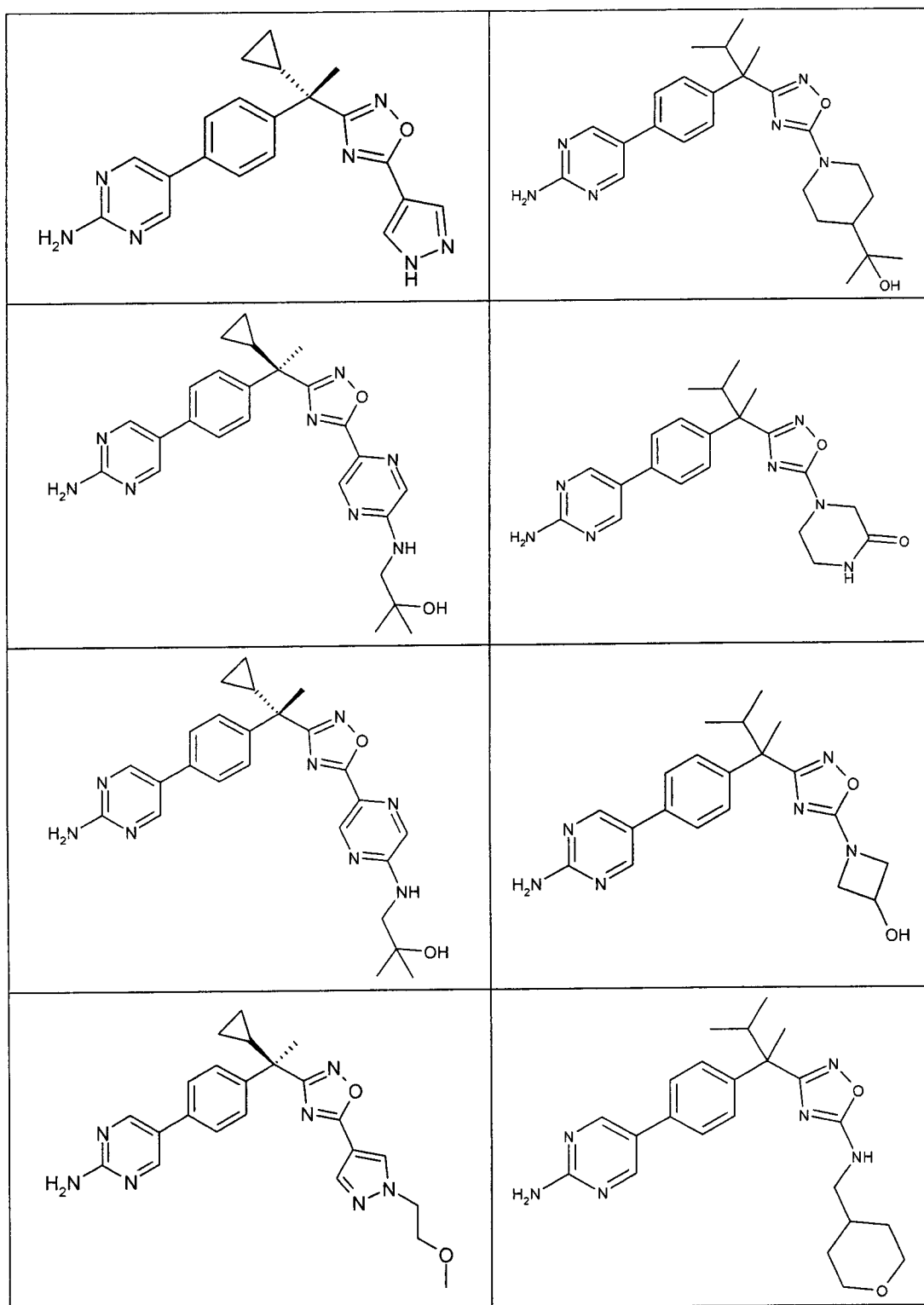


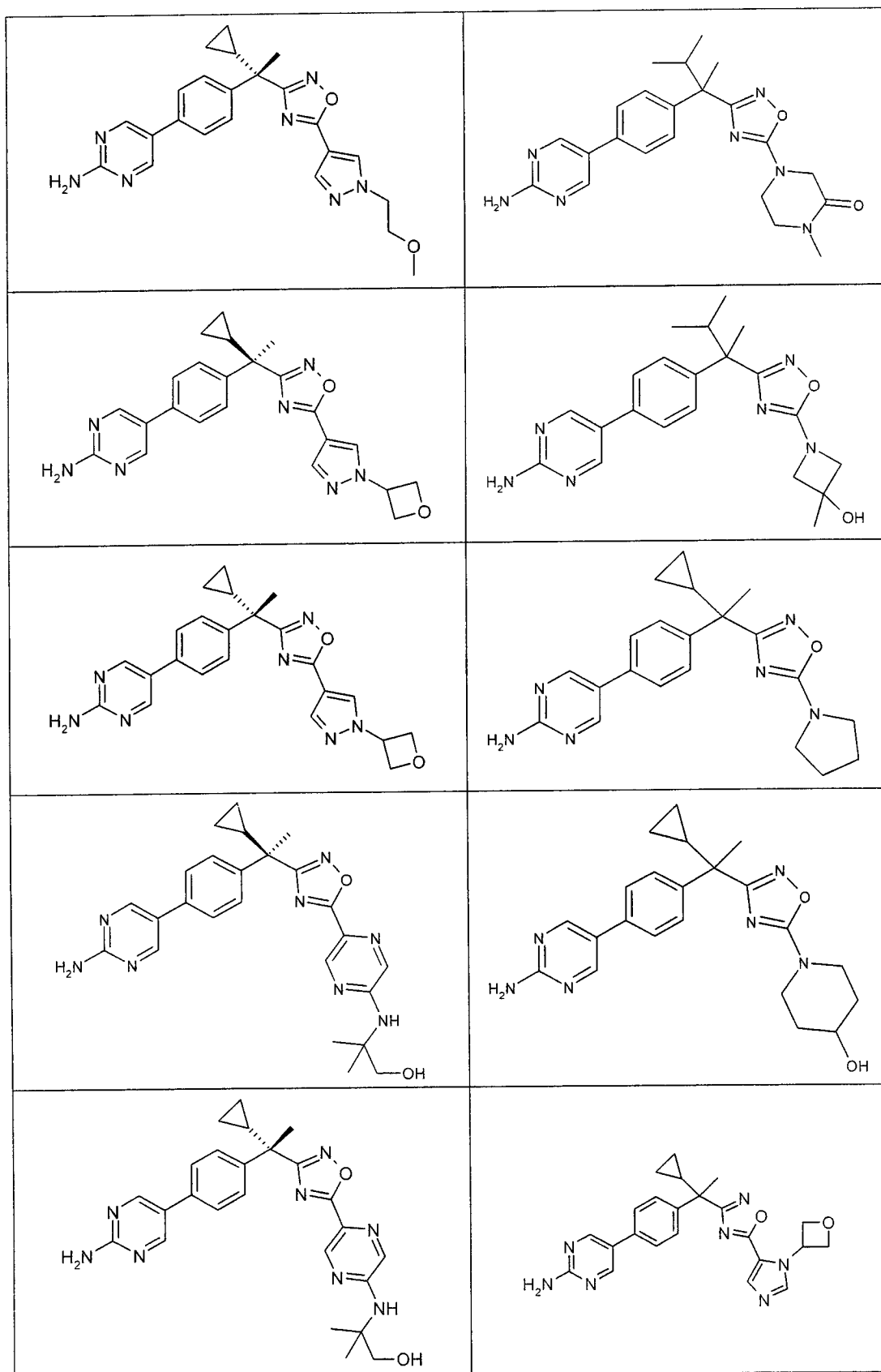


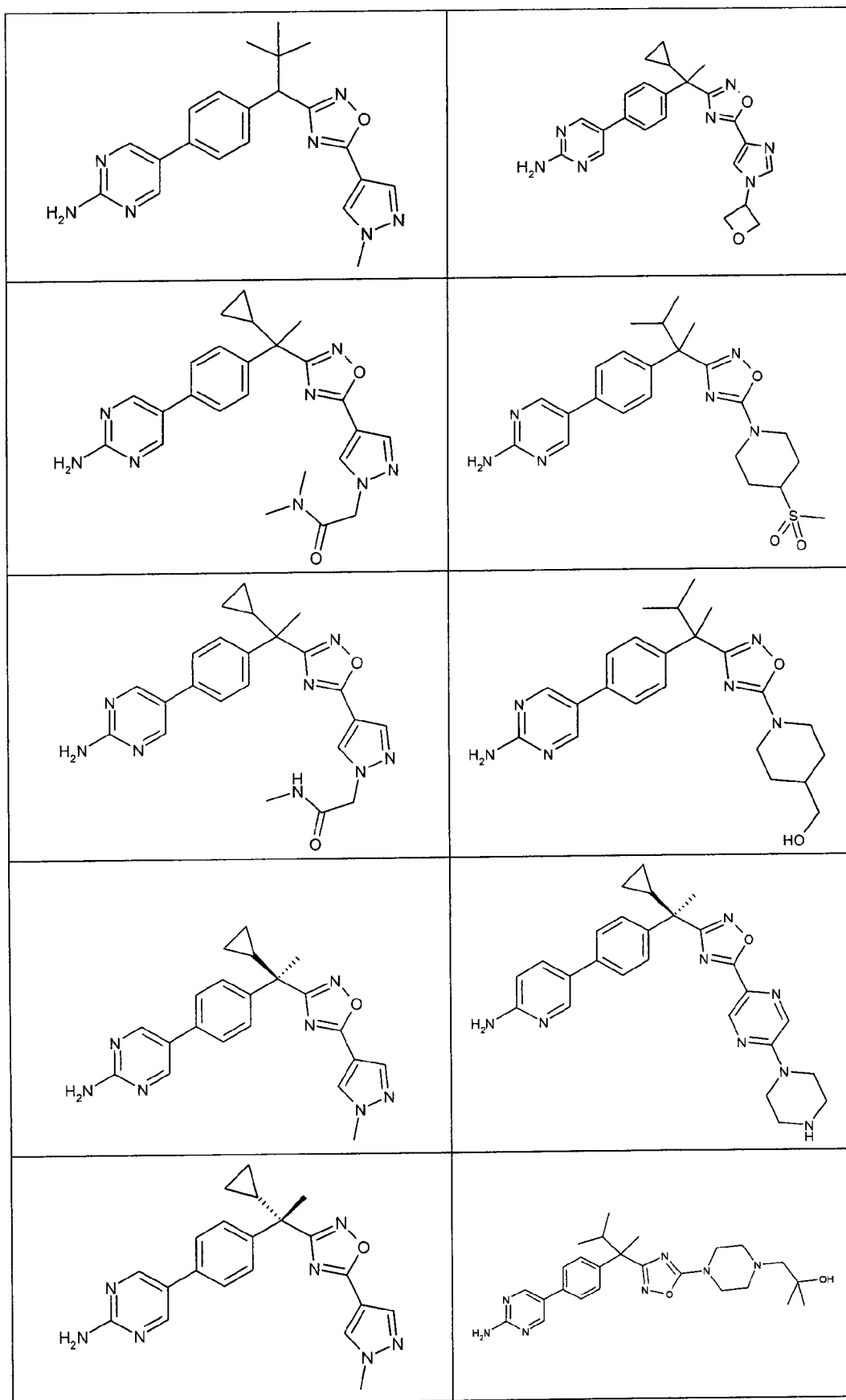


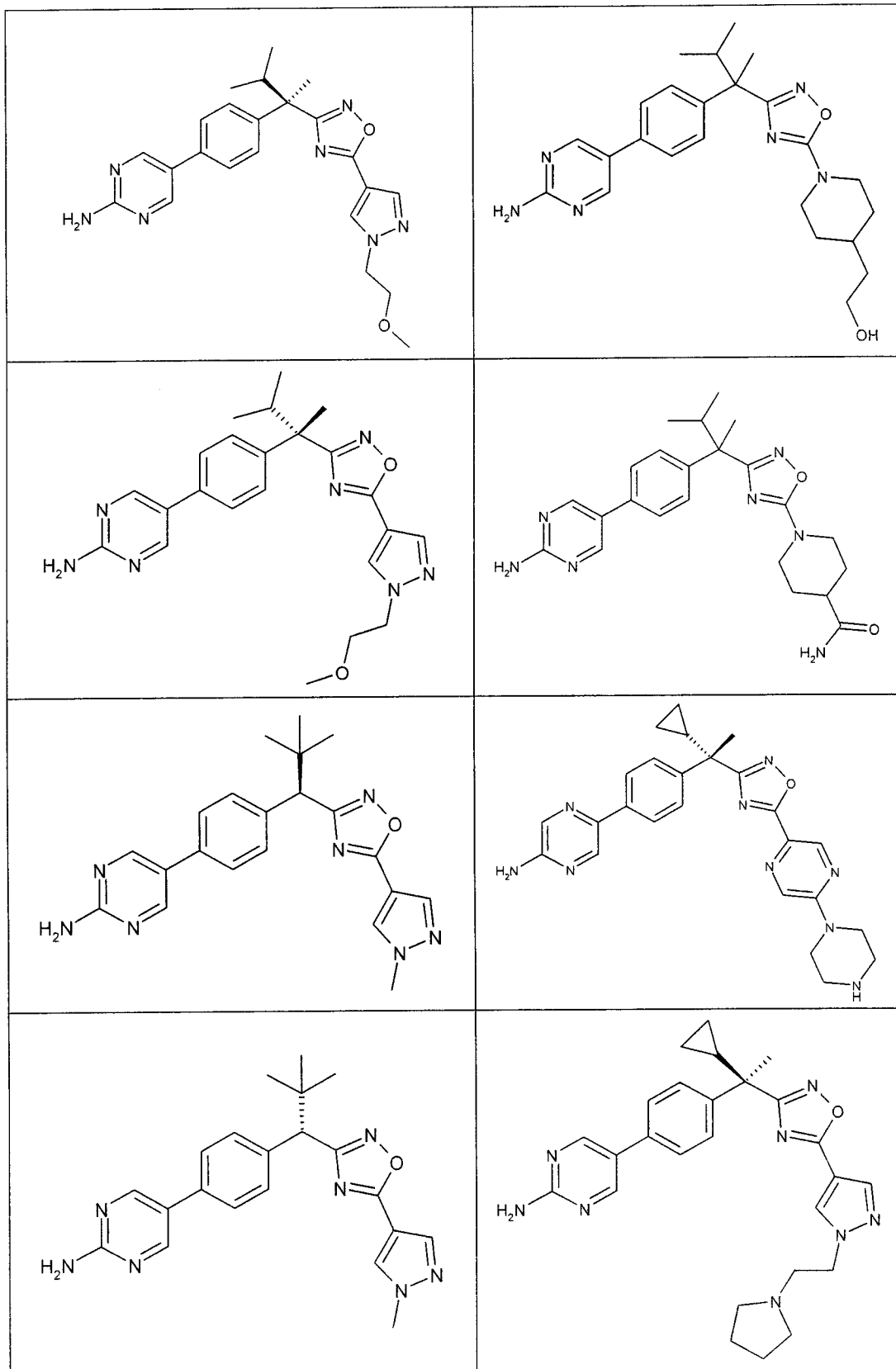


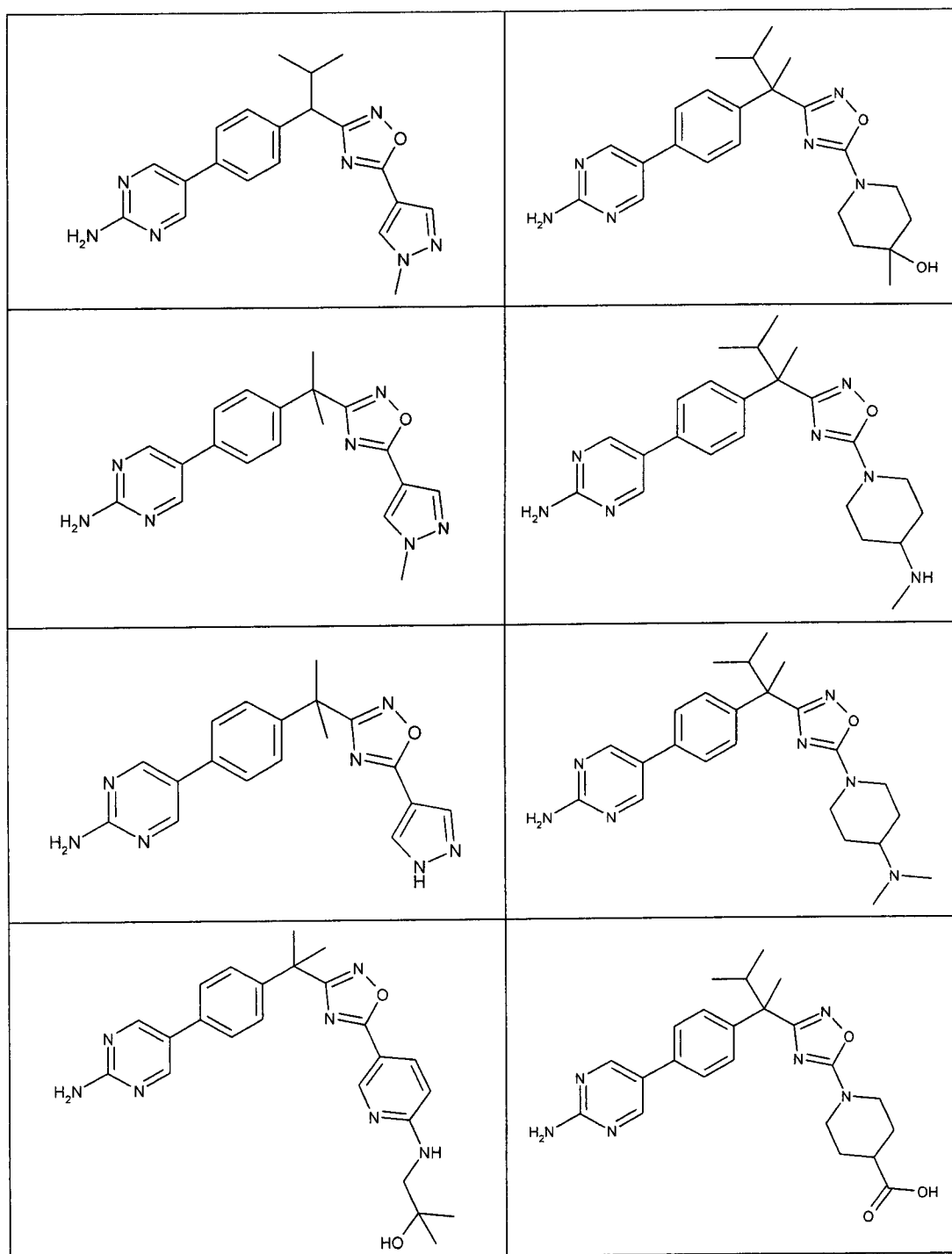


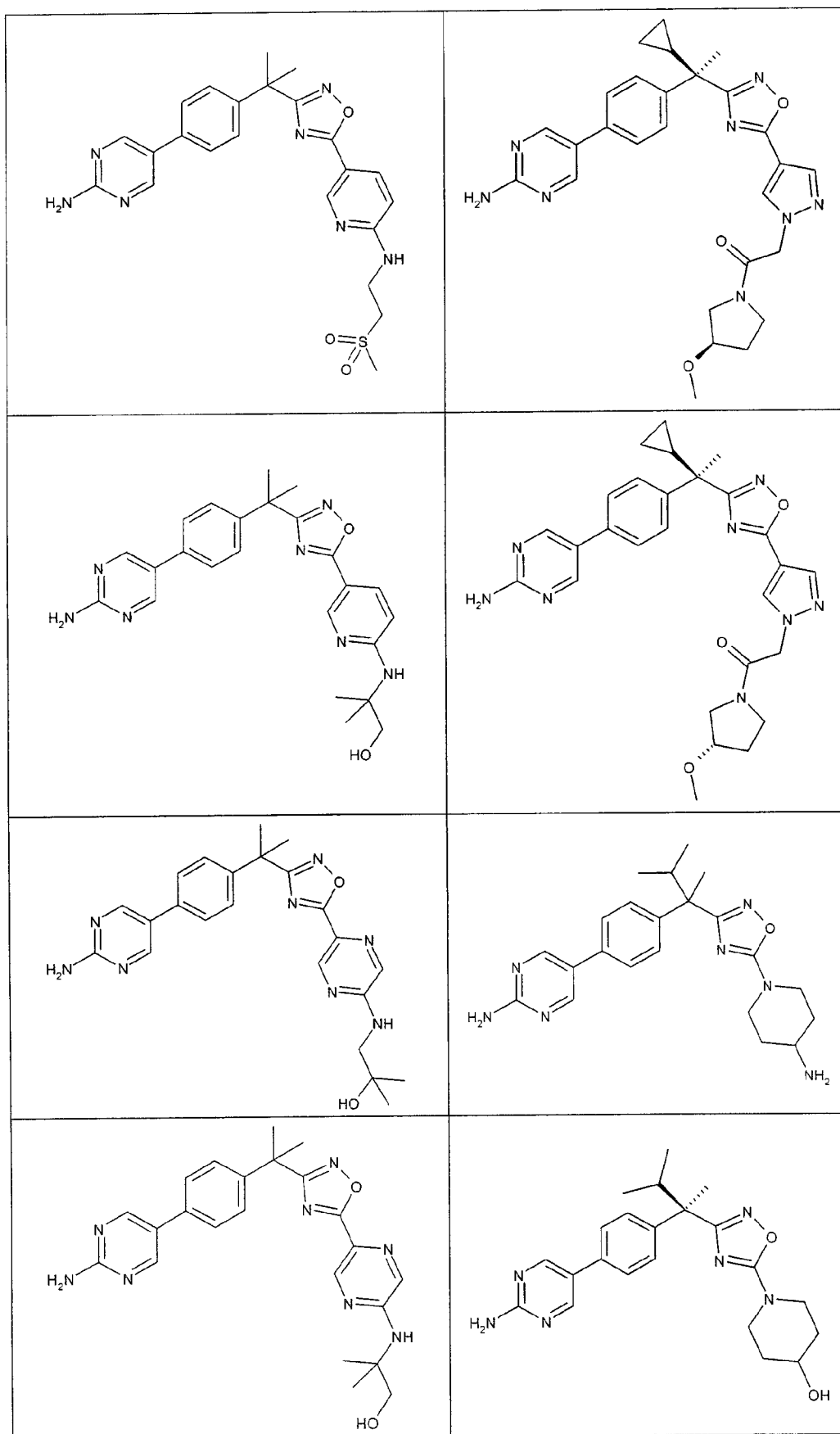


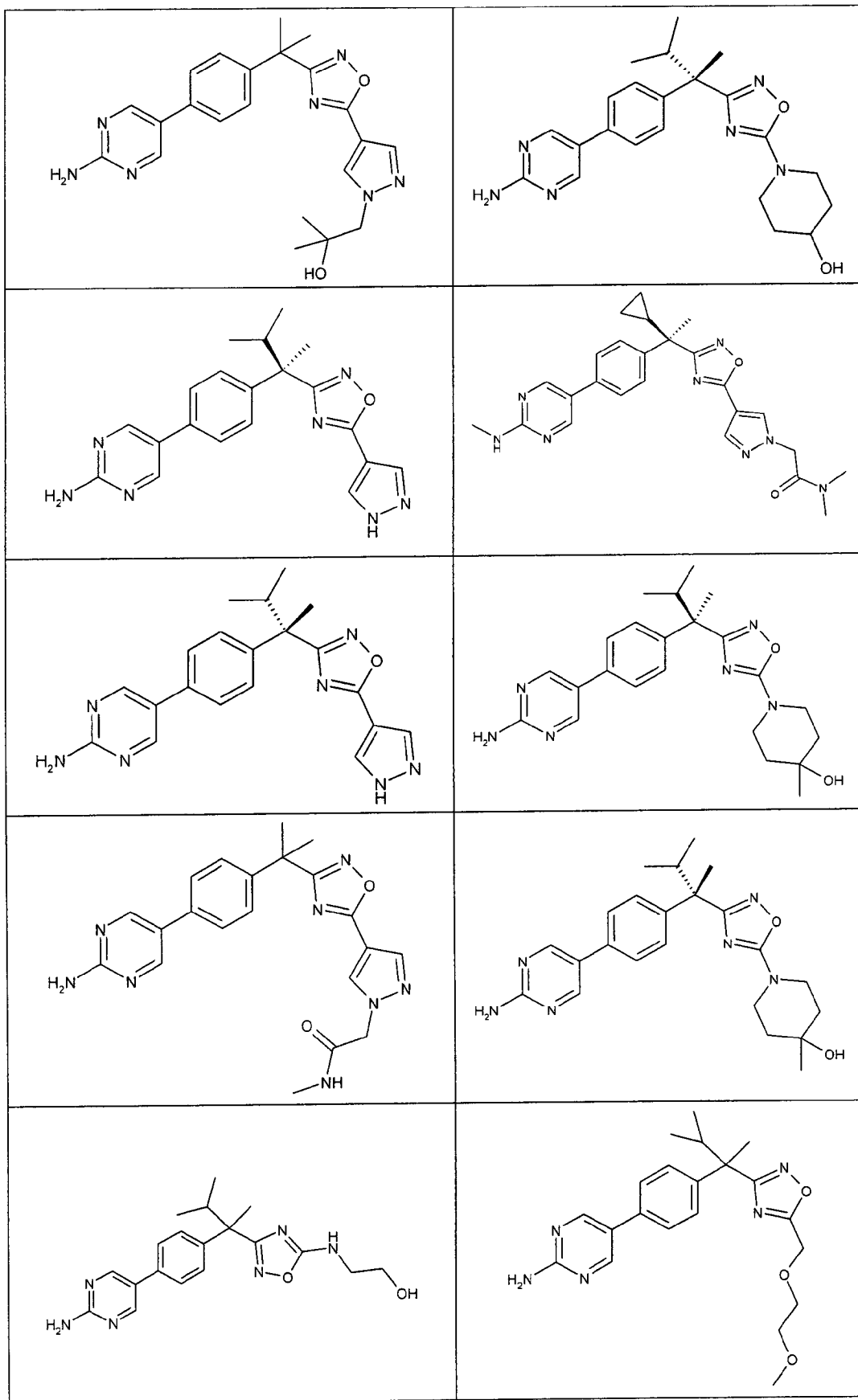


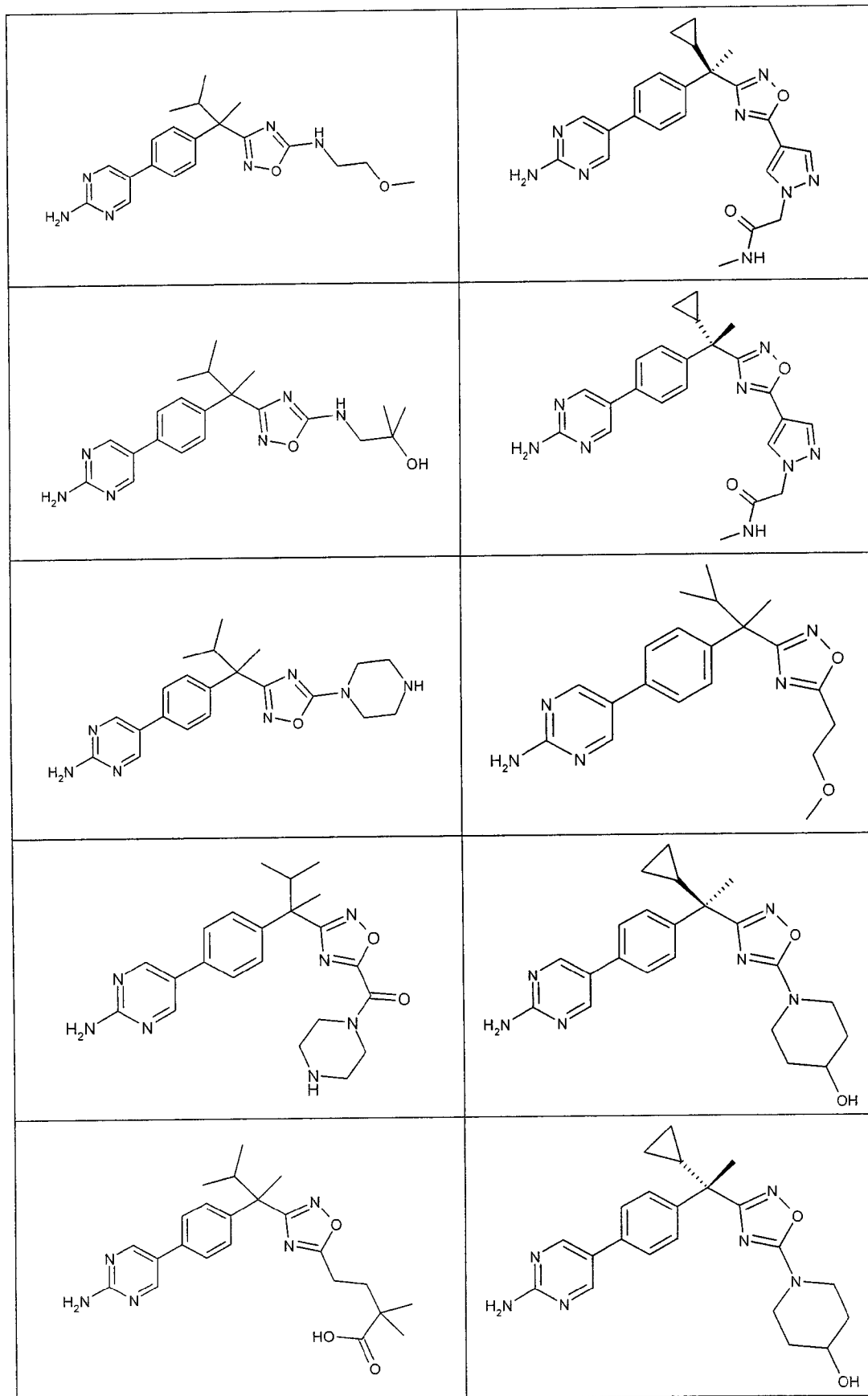


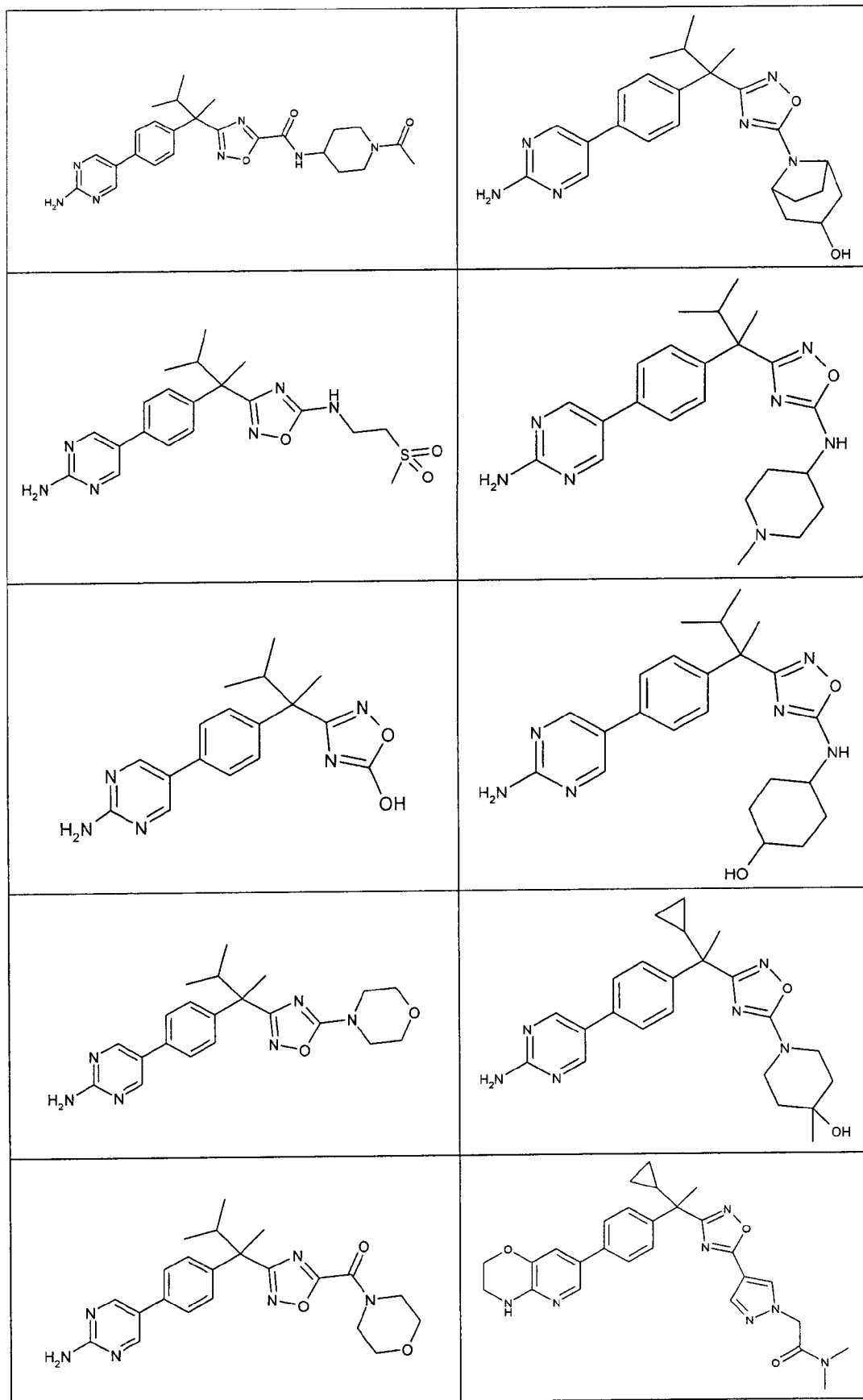


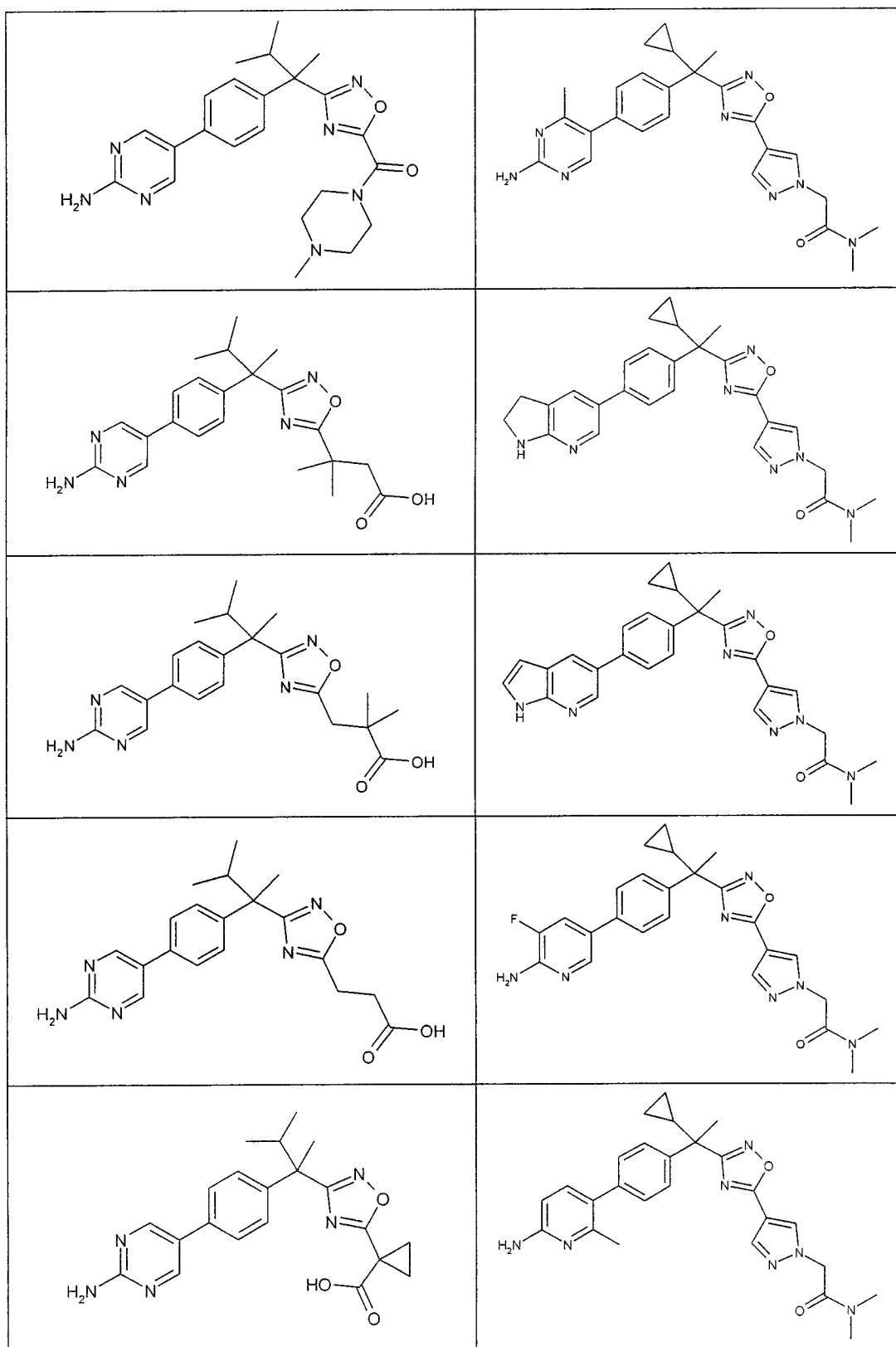


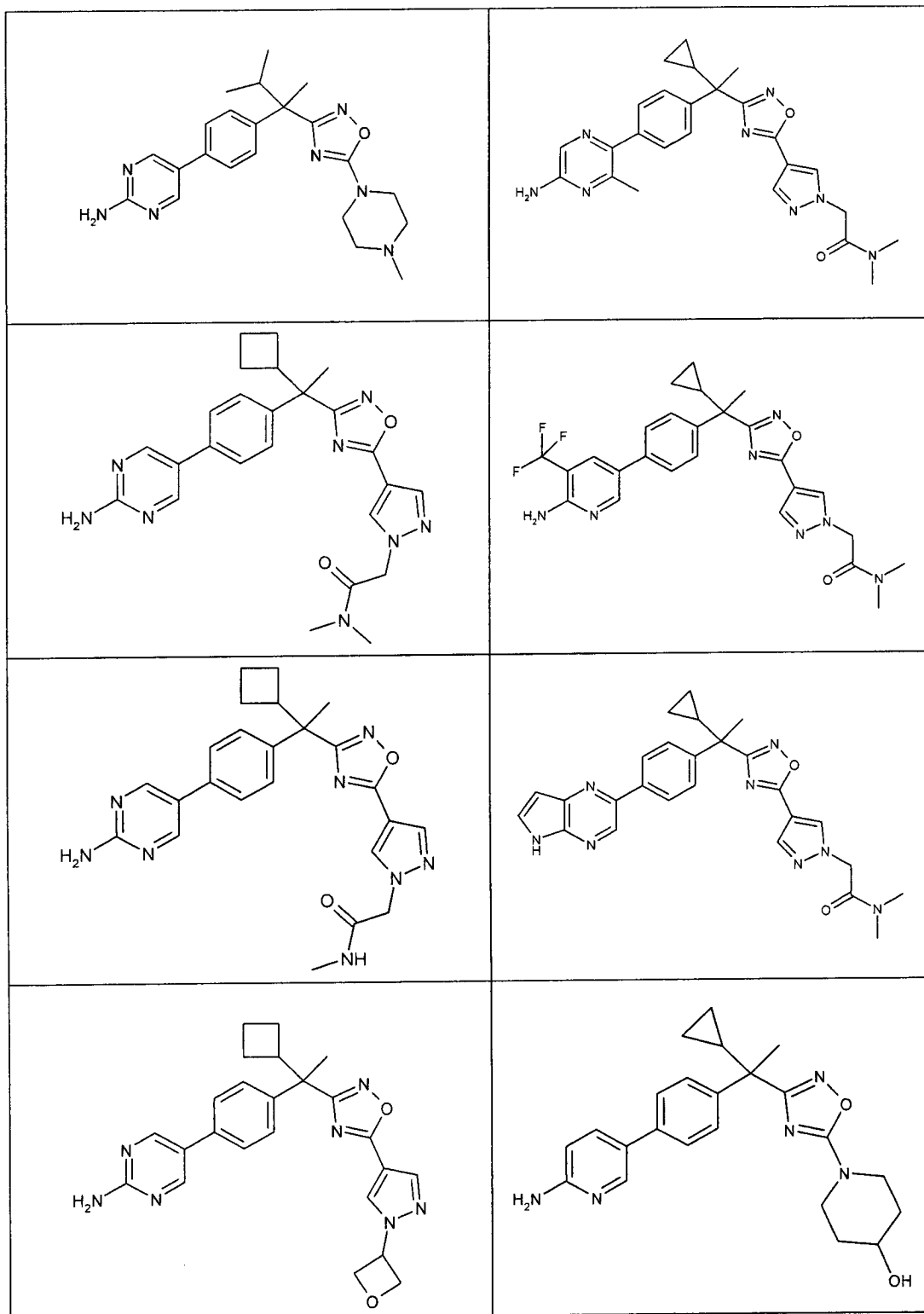


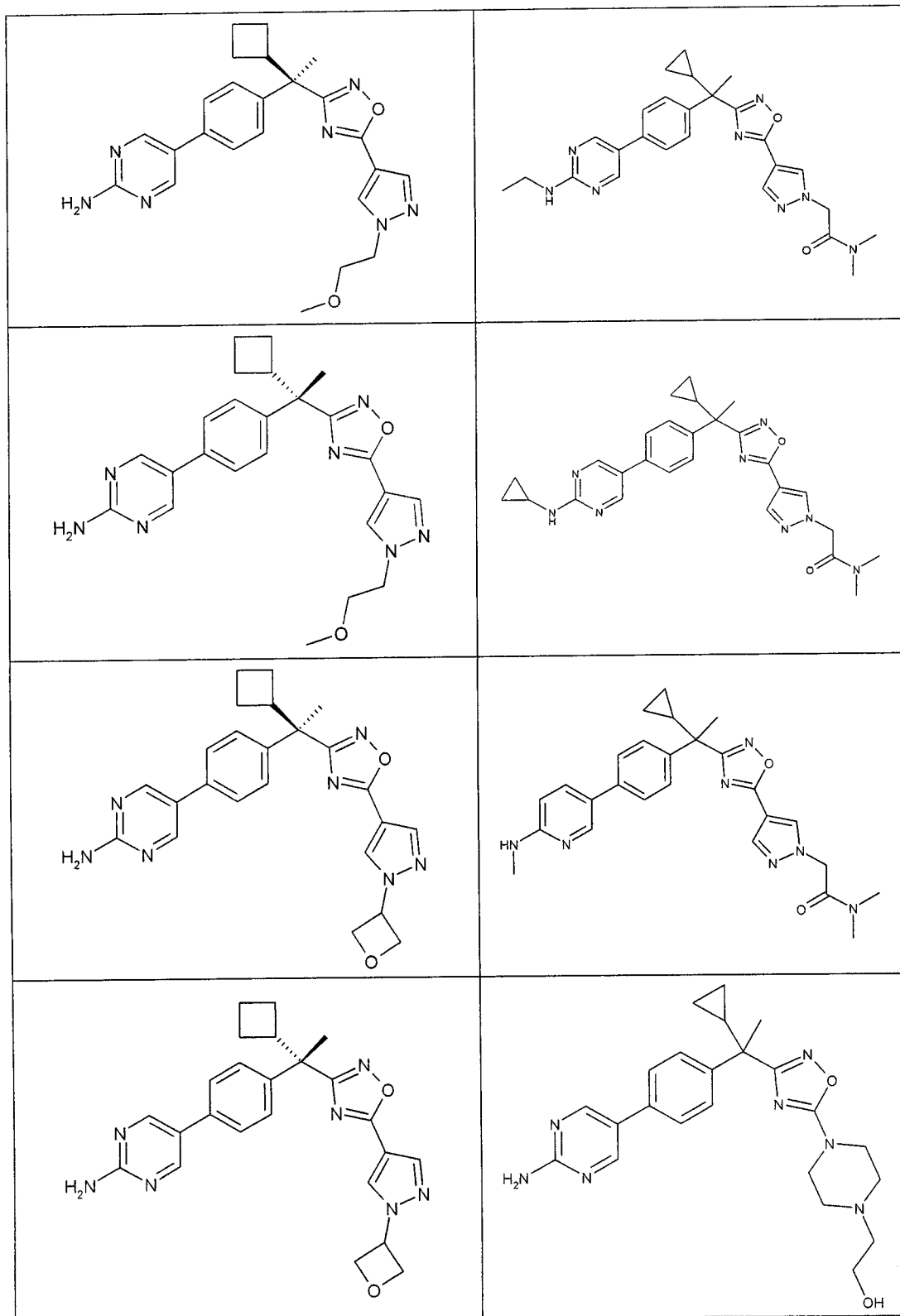


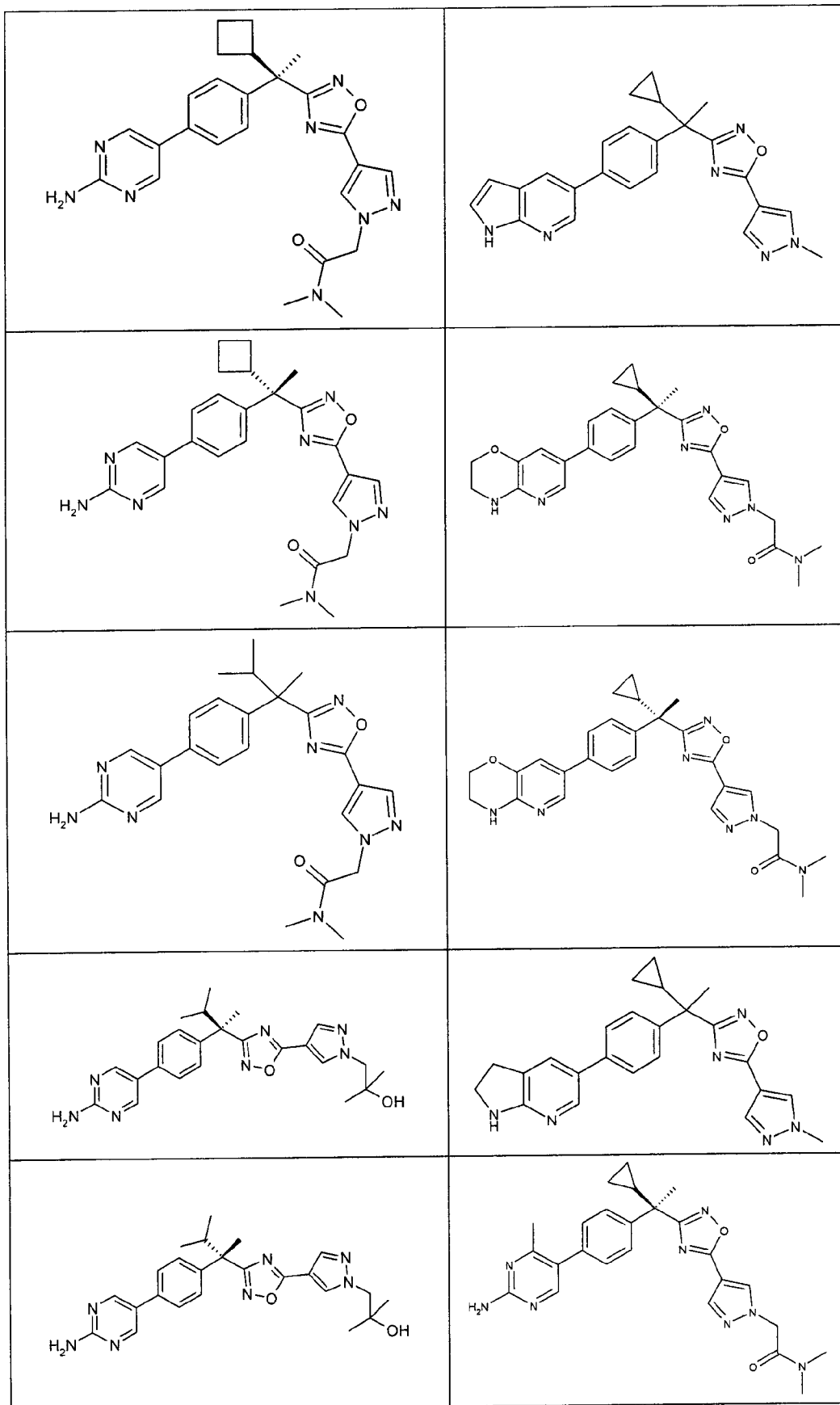


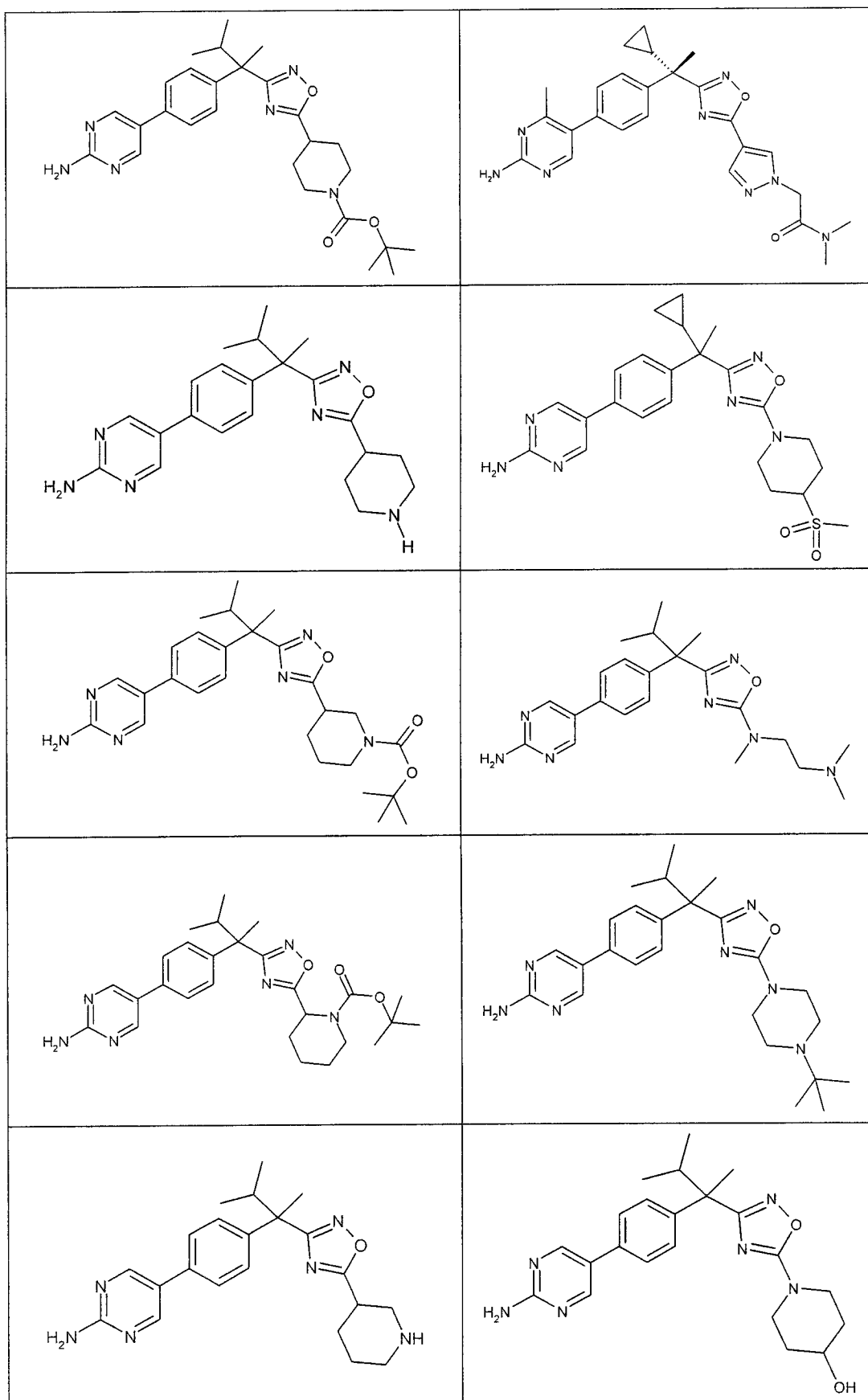


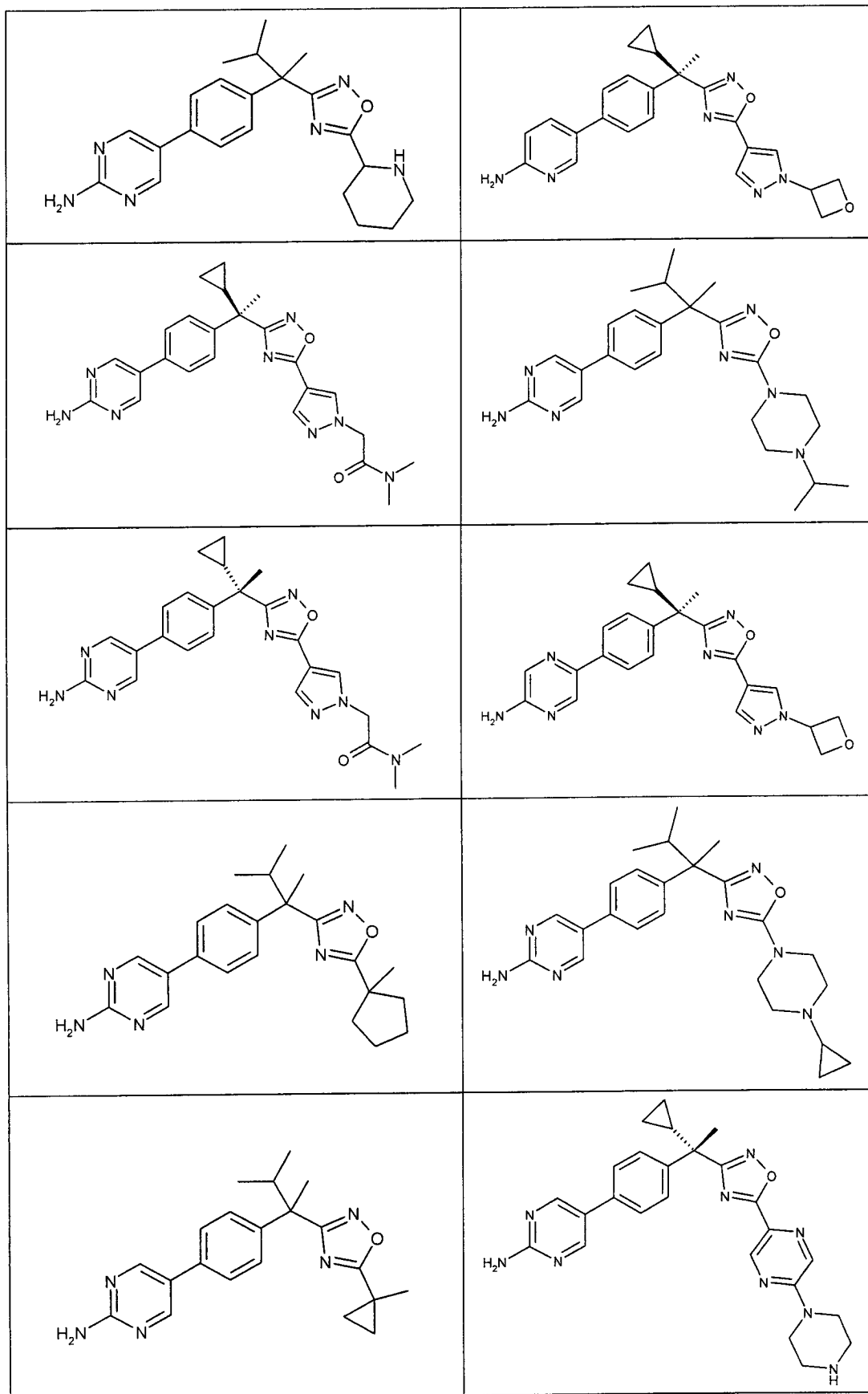


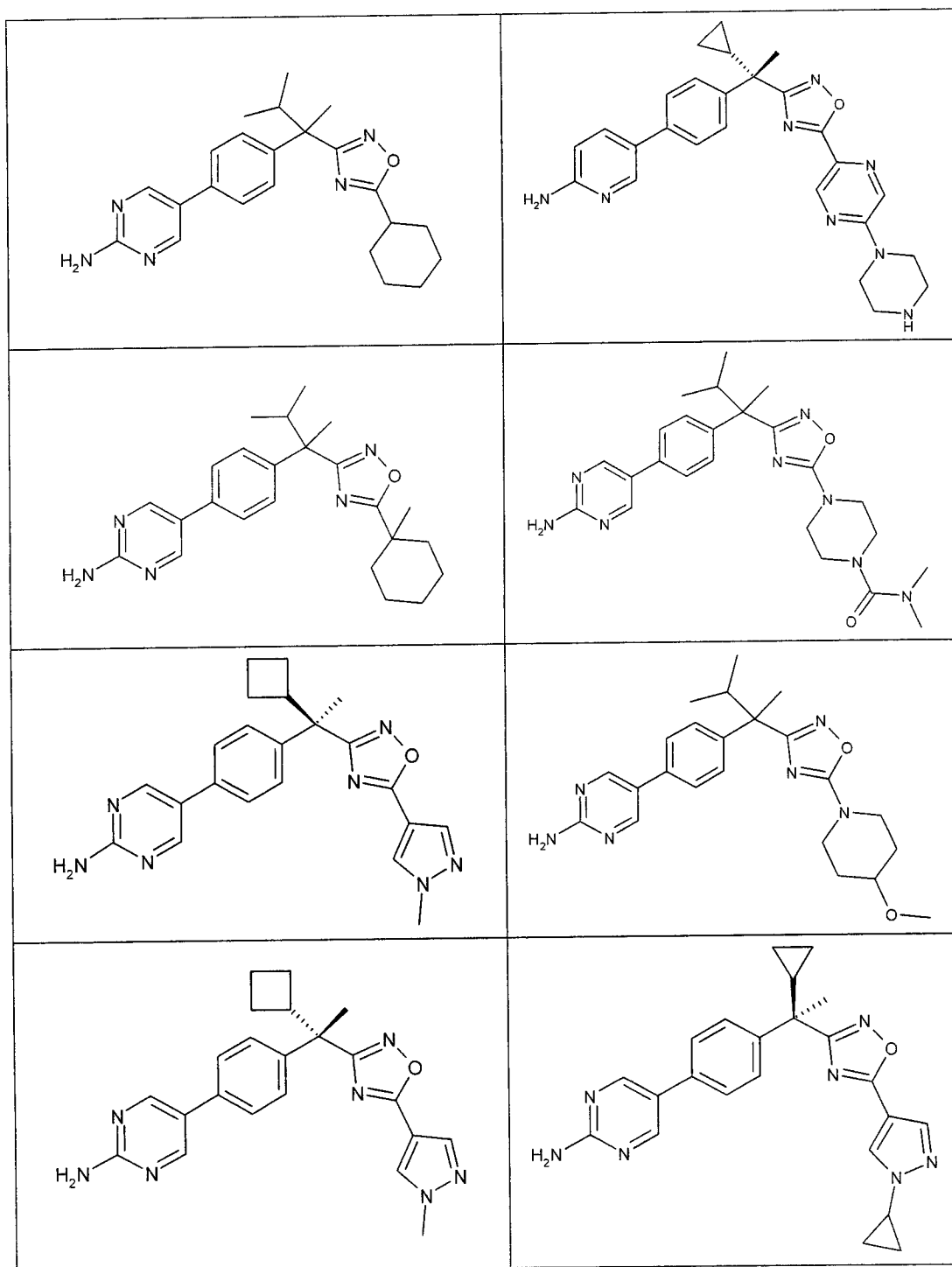


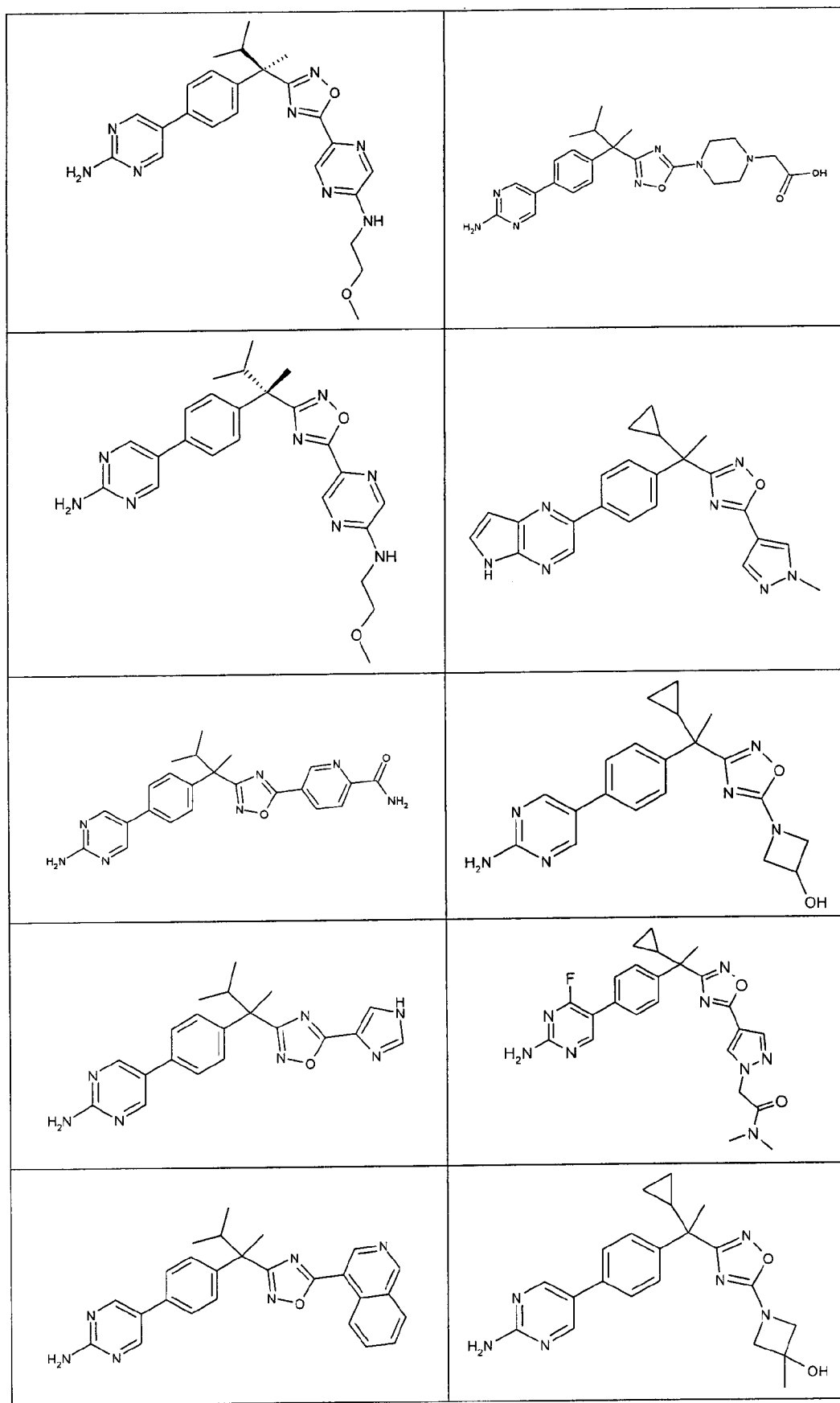


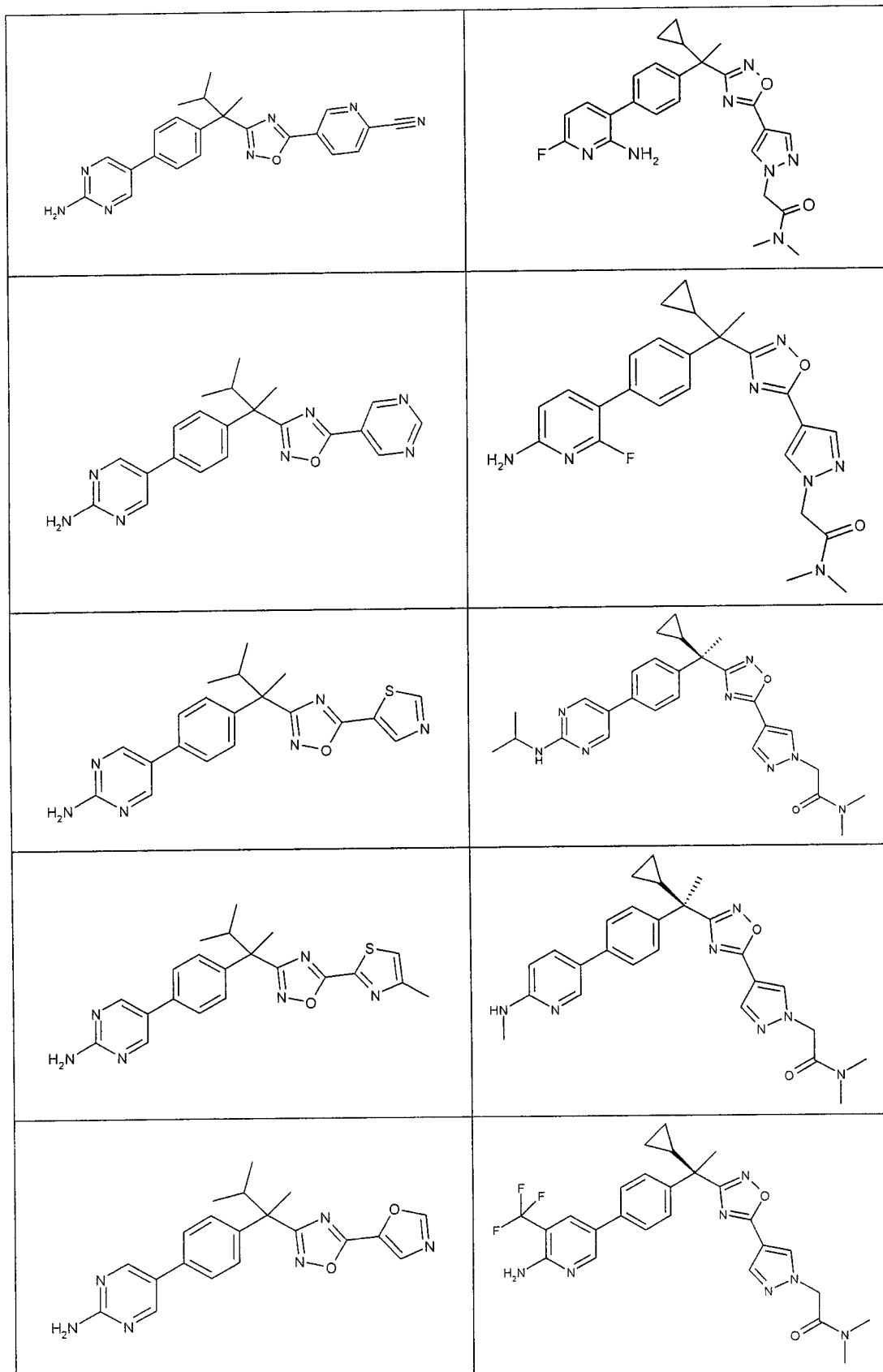


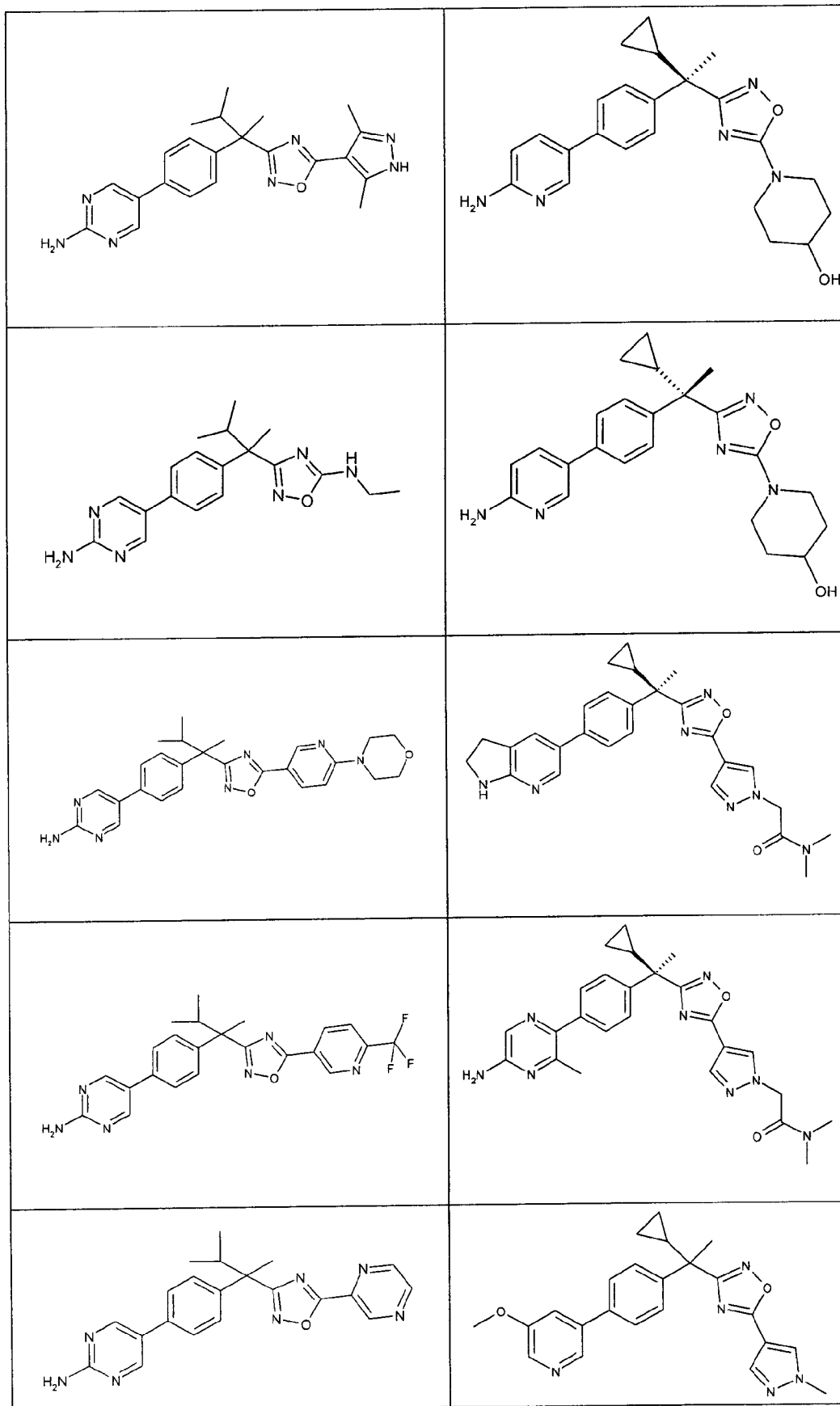


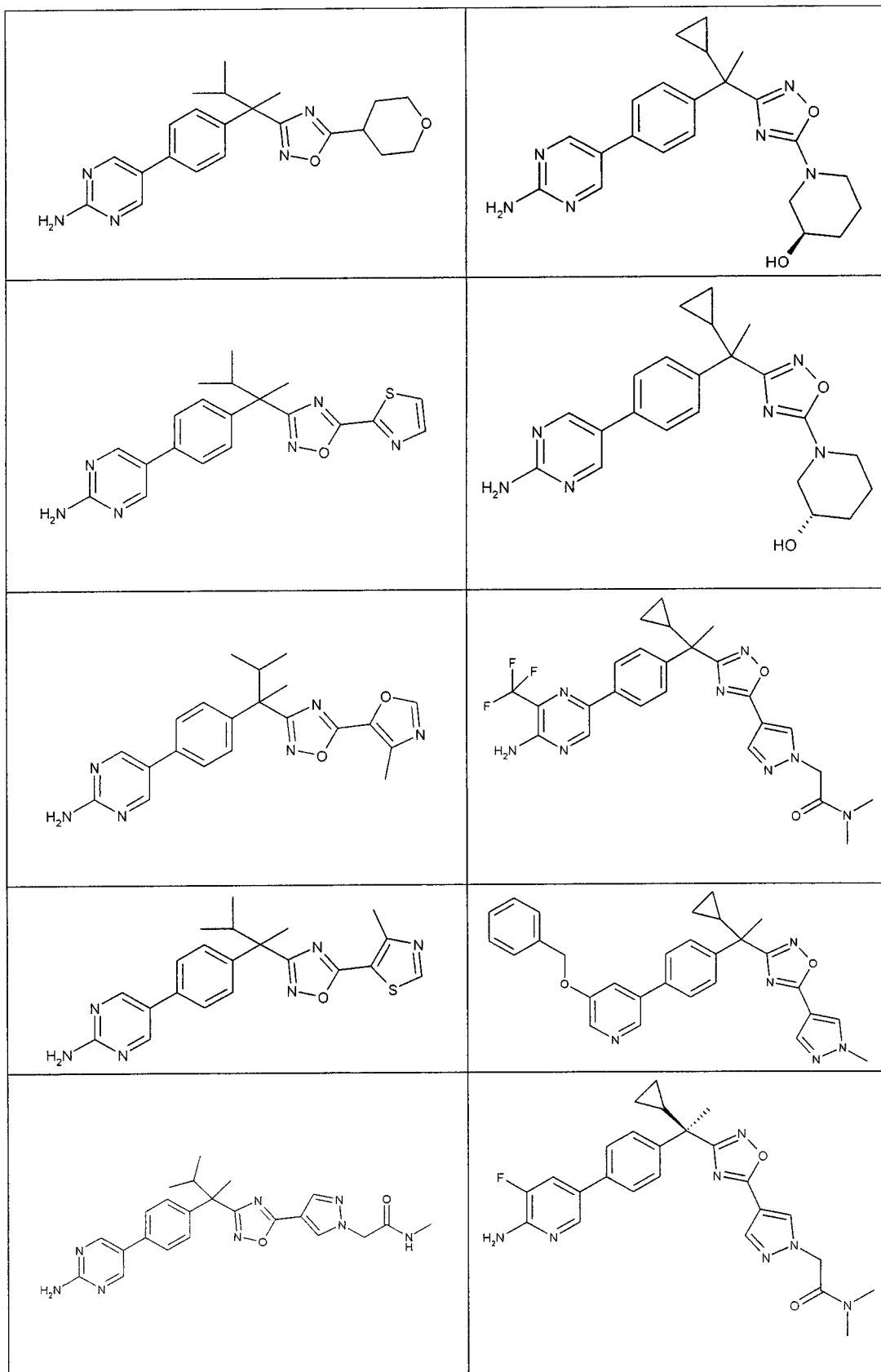


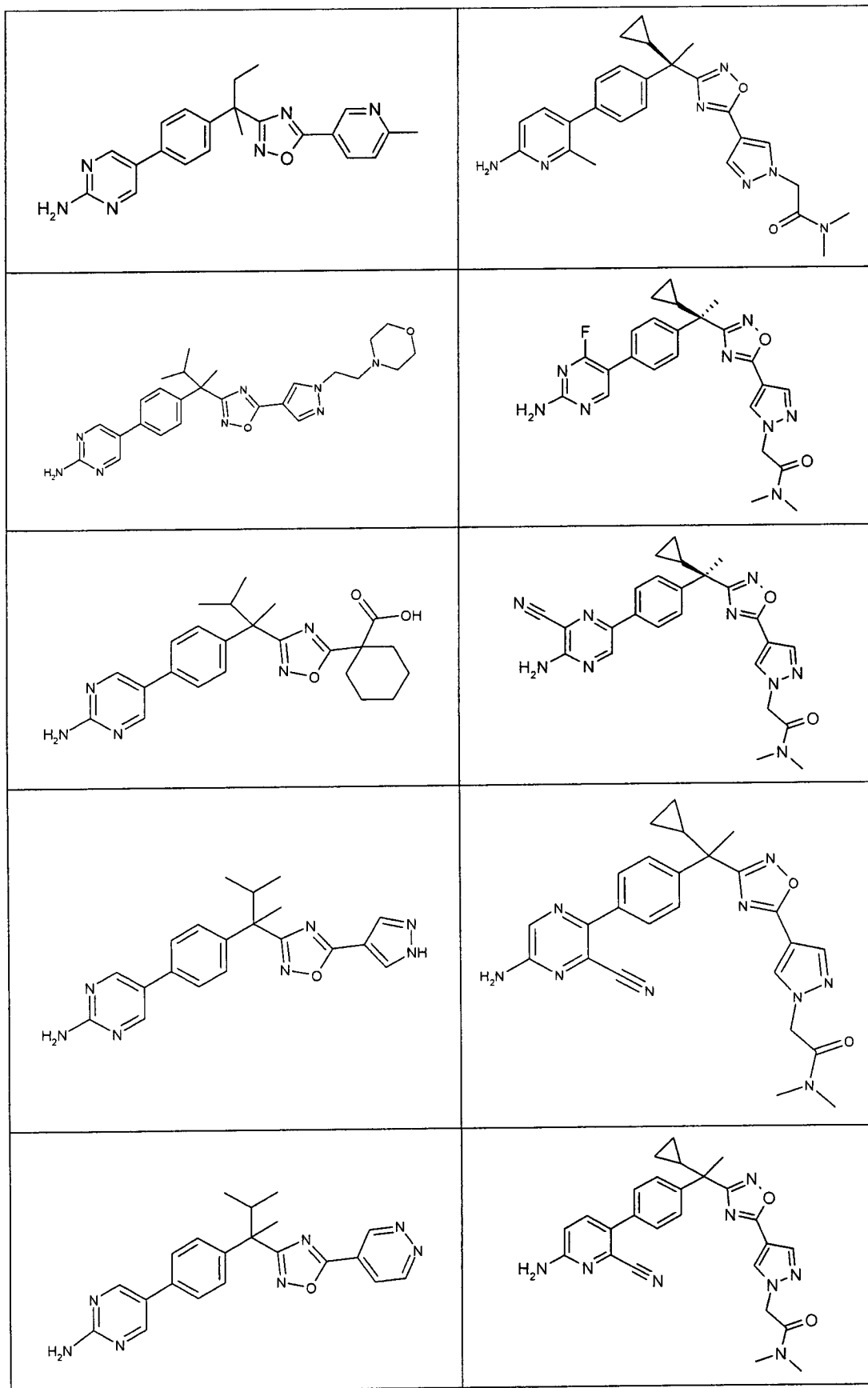


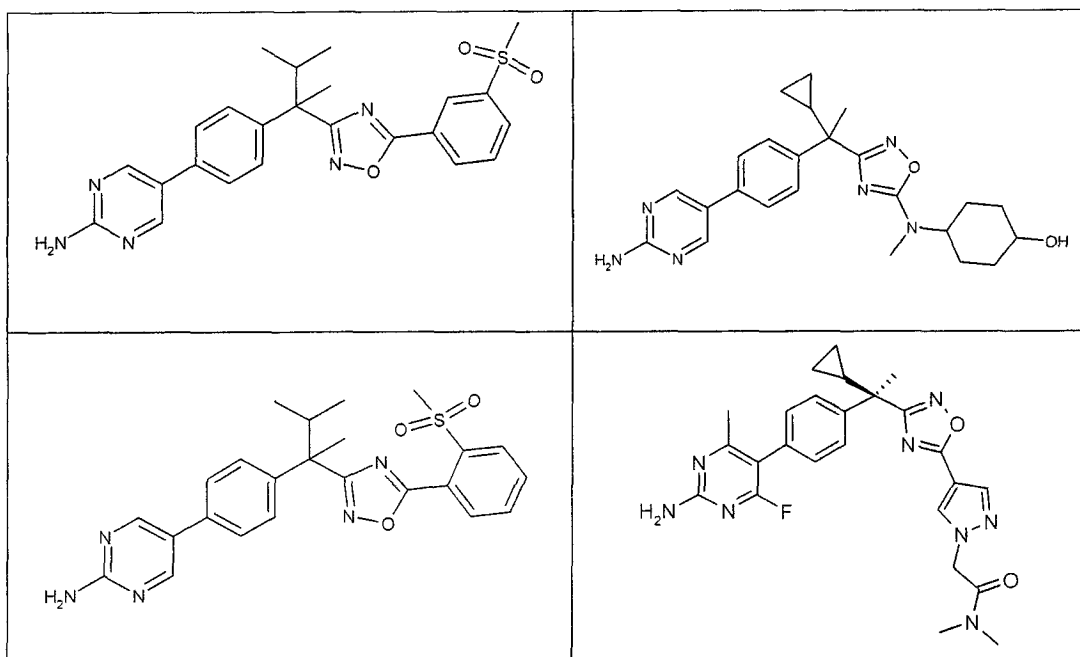






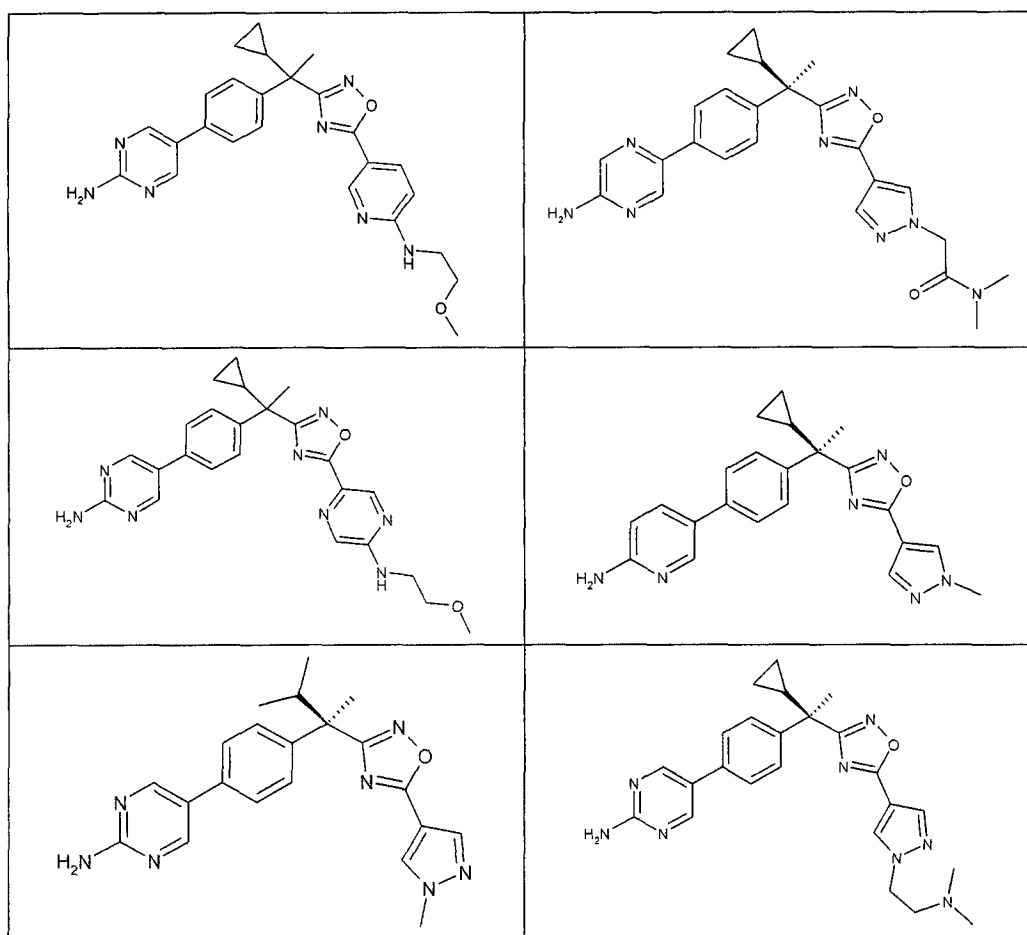


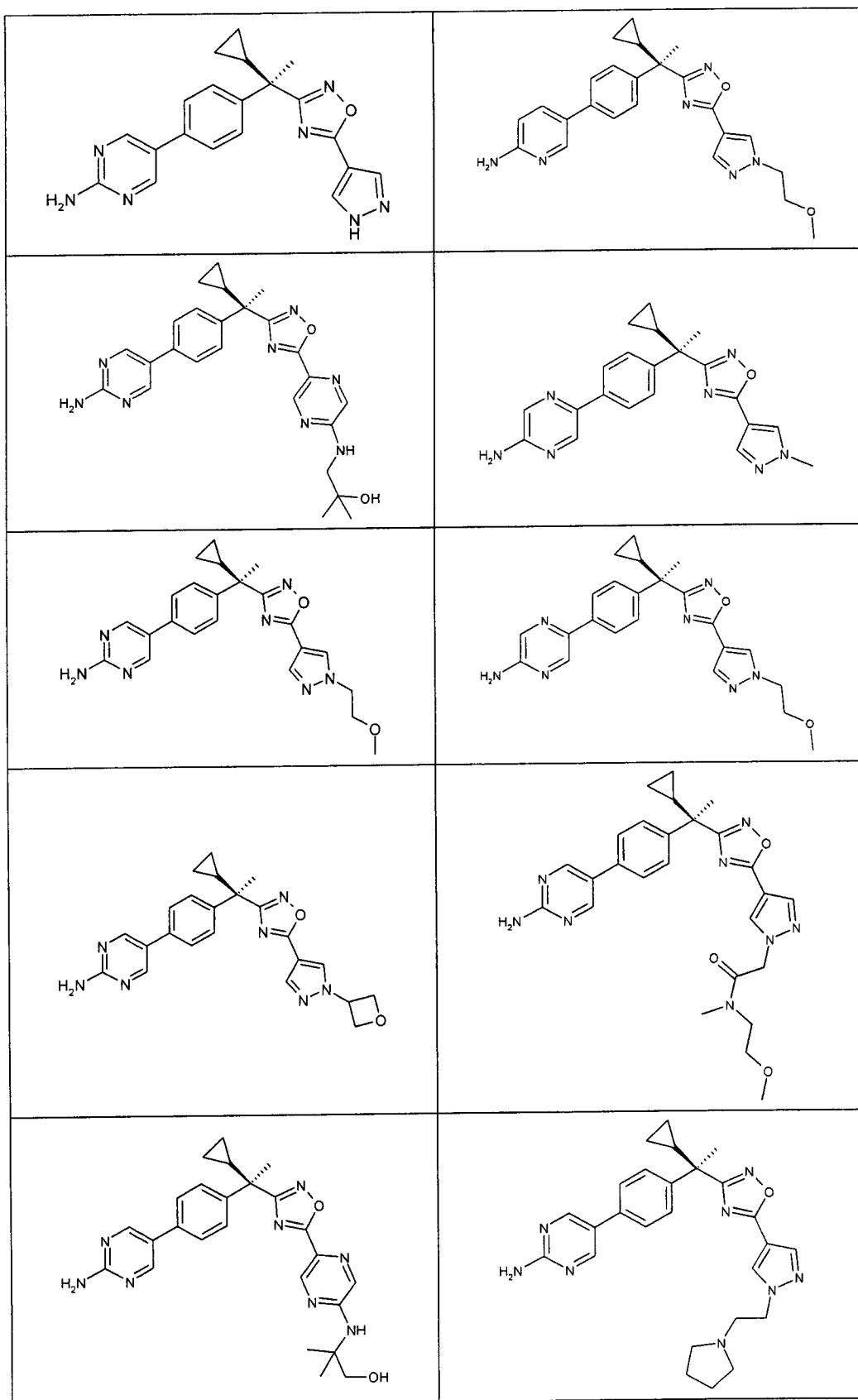


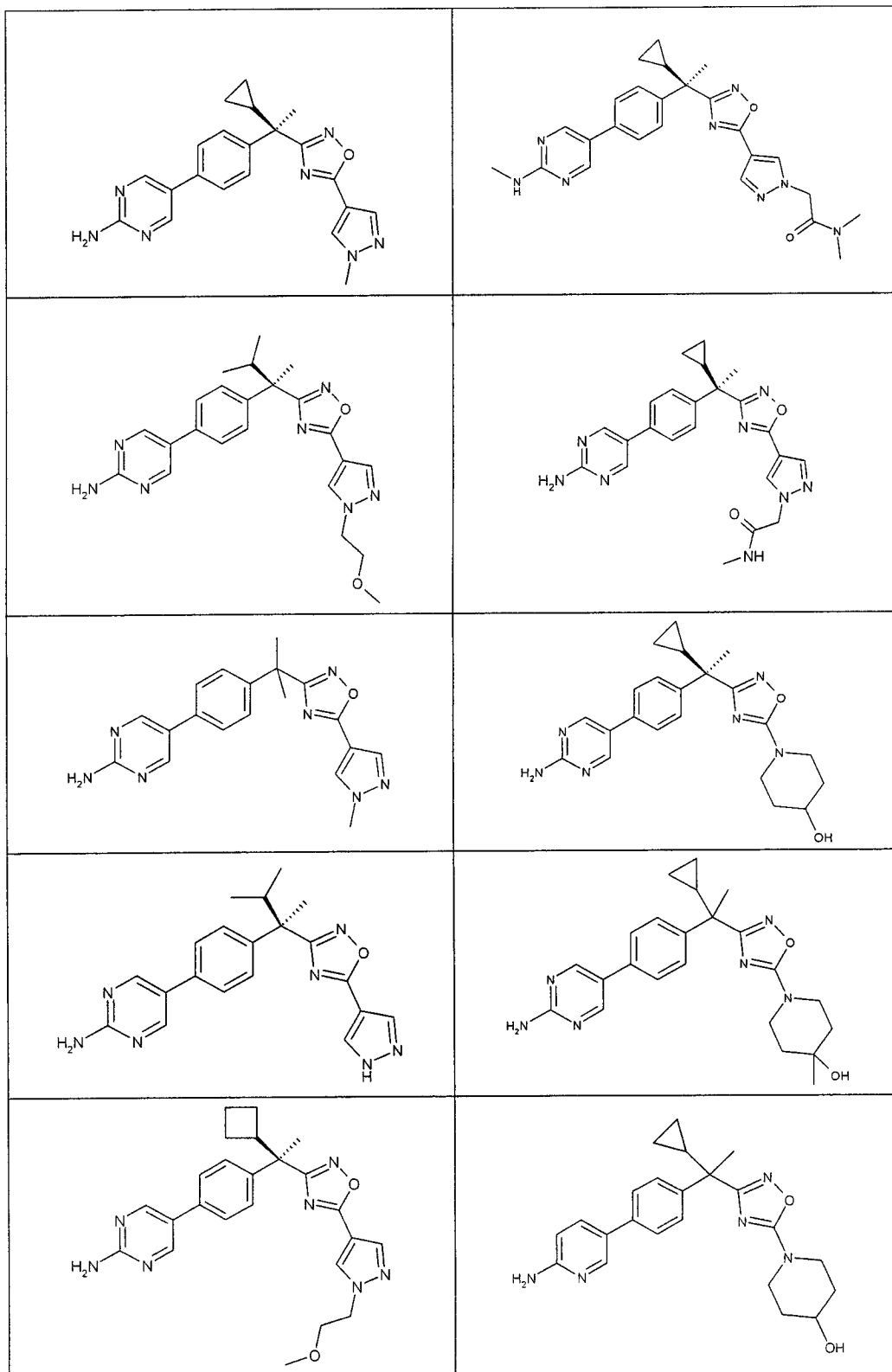


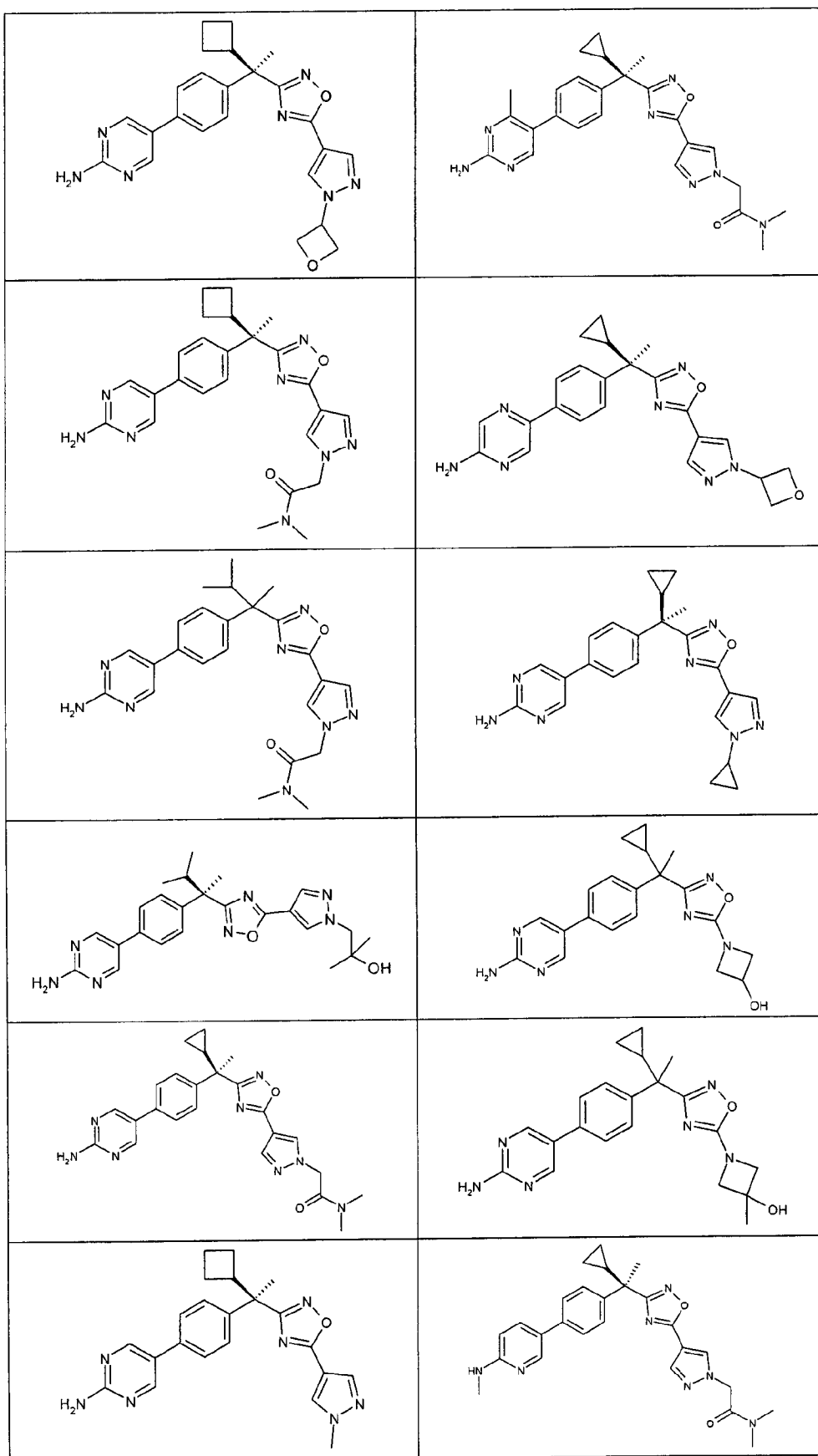
或其药学上可接受的盐。

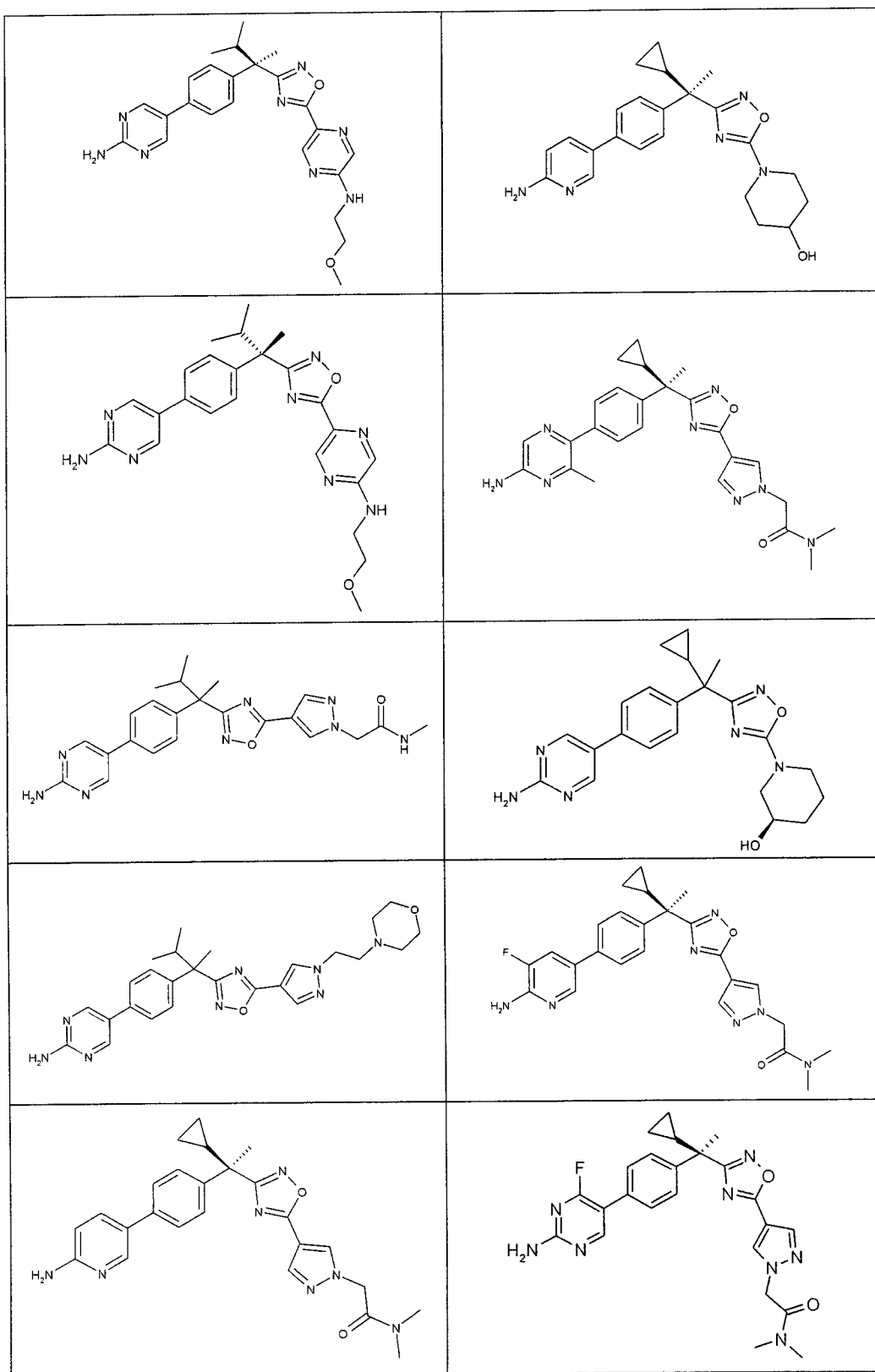
17. 如权利要求 16 的化合物,其选自:

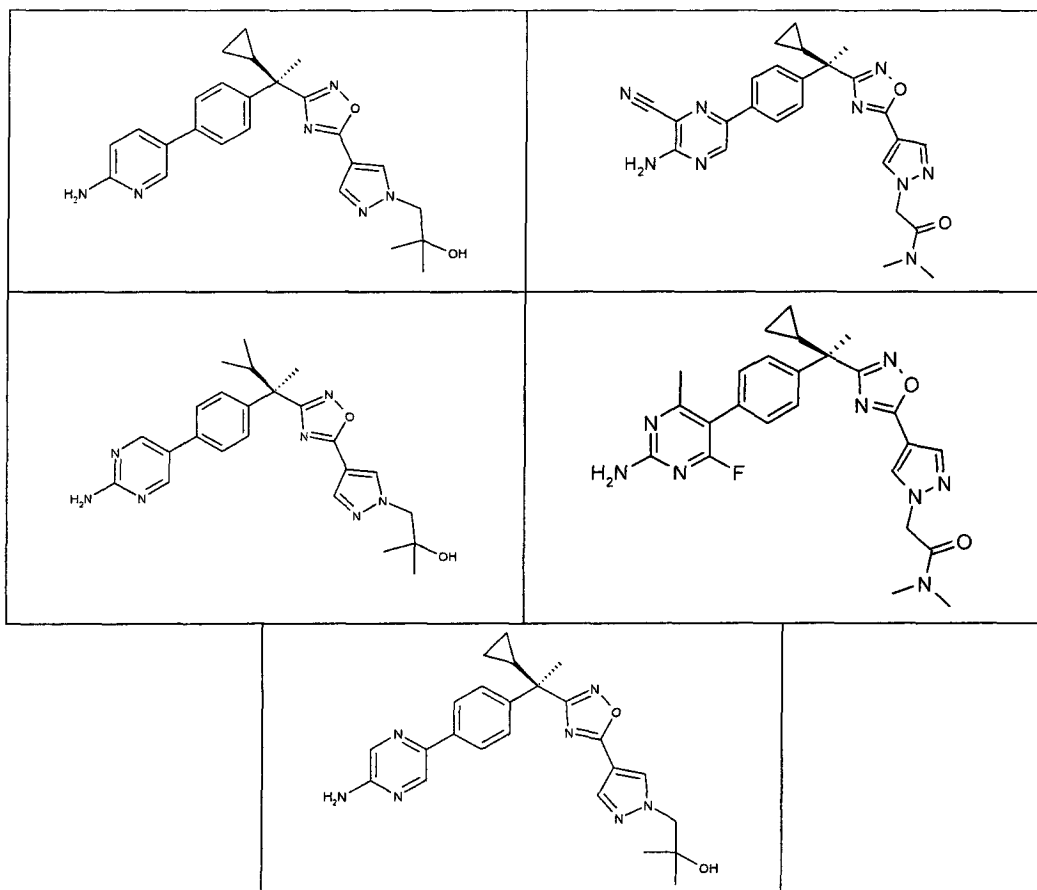






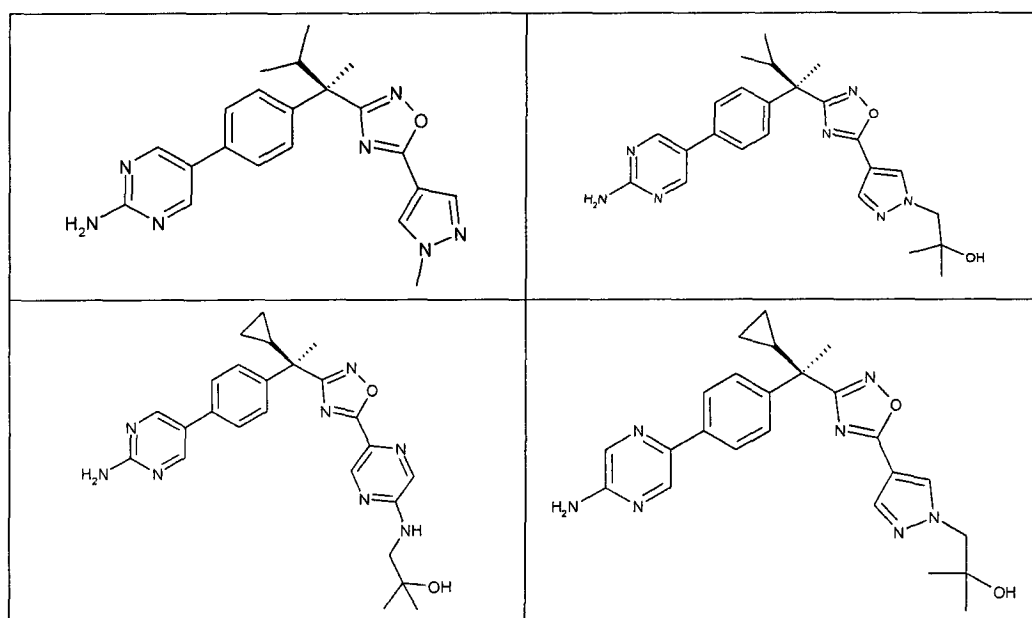


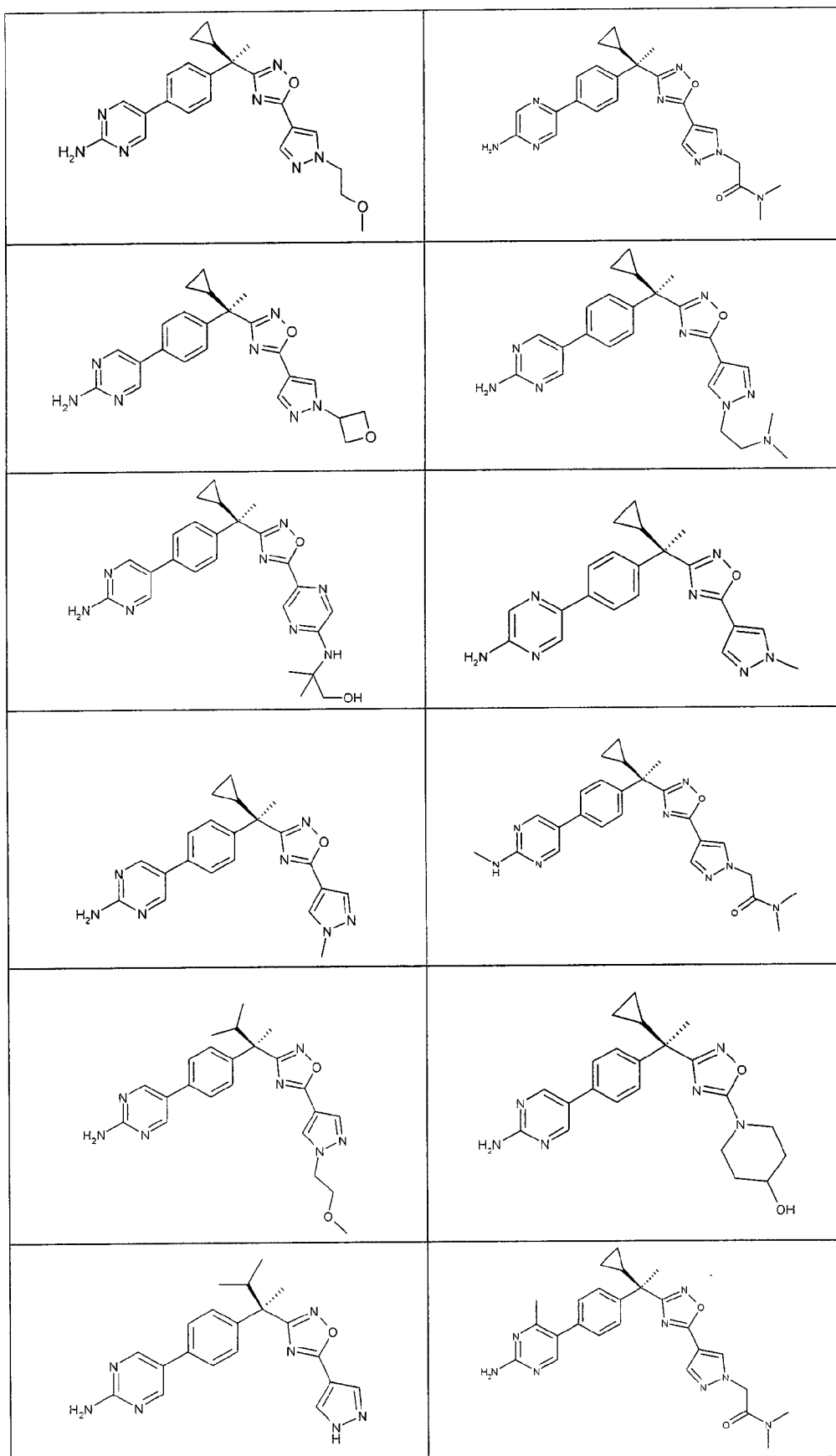


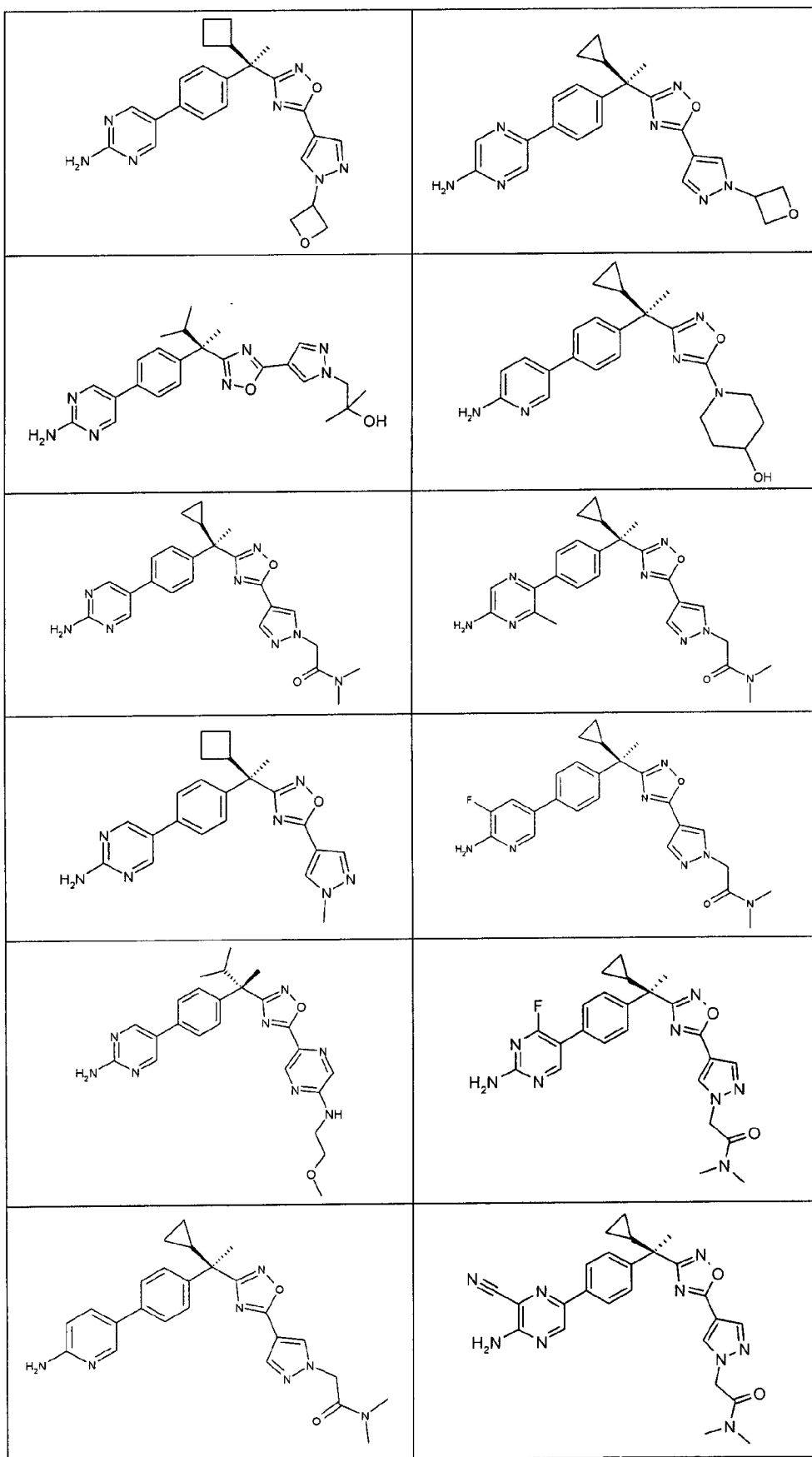


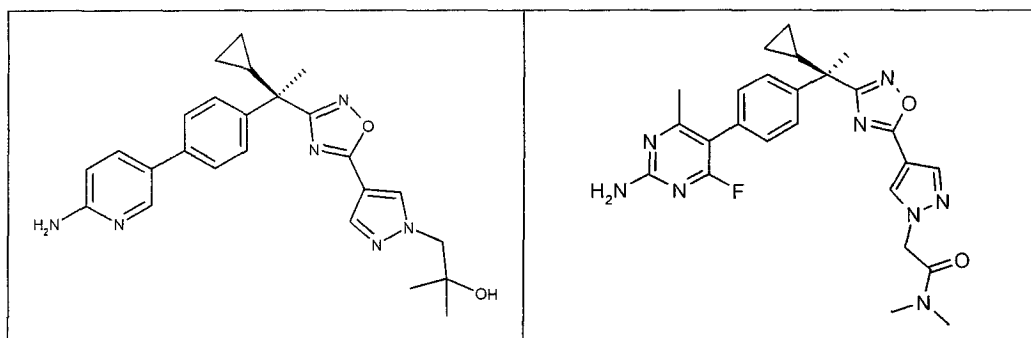
或其药学上可接受的盐。

18. 如权利要求 17 的化合物,其选自:









或其药学上可接受的盐。

19. 药物组合物,其包含如权利要求1至18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、及药学上可接受的赋形剂和/或载体。

20. 一种治疗白三烯介导的病症的方法,其包括将有效量的如权利要求1至18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐给药于有此需要的患者。

21. 如权利要求20的方法,其中该白三烯介导的病症选自心血管疾病、炎性疾病、过敏性疾病、肺部疾病及纤维变性疾病、肾脏疾病及癌症。

22. 如权利要求21的方法,其中该白三烯介导的病症为动脉粥样硬化。

23. 如权利要求1至18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用作药物。

24. 如权利要求1至18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗白三烯介导的病症。

25. 如权利要求1至18中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗白三烯介导的病症,该病症选自心血管疾病、炎性疾病、过敏性疾病、肺部疾病及纤维变性疾病、肾脏疾病及癌症。

抑制白三烯产生的噁二唑类抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及可用作五脂氧合酶活化蛋白 (FLAP) 抑制剂且因此可用于治疗由白三烯活性介导或维持的多种疾病及病症的噁二唑, 这些疾病及病症包括哮喘、过敏症、类风湿性关节炎、多发性硬化、炎性疼痛、急性胸腔综合征及心血管疾病 (包括动脉粥样硬化、心肌梗塞及中风)。本发明也涉及包含这些化合物的药物组合物、使用这些化合物治疗多种疾病及病症的方法、制备这些化合物的方法及可用于这些方法中的中间体。

现有技术

[0002] 白三烯 (LT) 及由花生四烯酸导致其产生的生物合成途径为二十多年来药物发现努力的目标。LT 为由包括嗜中性粒细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞及巨噬细胞在内的若干细胞类型产生。细胞内合成 LT 的第一关键步骤涉及通过 5-脂氧合酶 (5-LO) 将花生四烯酸氧化成 LTA_4 , 这是一个需要存在 18kD 整合膜蛋白 5-脂氧合酶活化蛋白 (FLAP) 的过程 (D. K. Miller et al., Nature, 1990, 343, 278-281; R. A. F. Dixon et al., Nature, 1990, 343, 282-284)。随后代谢 LTA_4 , 产生 LTB_4 及半胱胺酰基 $LT-LTC_4$ 、 LTD_4 及 LTE_4 (B. Samuelsson, Science, 1983, 220, 568-575)。半胱胺酰基 LT 具有强效平滑肌收缩及支气管收缩效应且其可刺激黏液分泌及血管渗漏。 LTB_4 为白细胞的强效趋化因子并刺激黏附、凝聚及酶释放。

[0003] LT 领域中的许多早期药物发现努力指向过敏症、哮喘及其它炎性病况的治疗。研究努力已指向该途径中的多个靶标, 包括 LTB_4 及半胱胺酰基白三烯 LTC_4 、 LTD_4 及 LTE_4 的拮抗剂、以及 5-脂氧合酶 (5-LO)、 LTA_4 水解酶的抑制剂、及 5-脂氧合酶活化蛋白 (FLAP) 的抑制剂 (R. W. Friesen and D. Riendeau, Leukotriene Biosynthesis Inhibitors, Ann. Rep. Med. Chem., 2005, 40, 199-214)。在以上领域中经多年努力已获得几种治疗哮喘的市售产品, 包括 5-LO 抑制剂 (齐留通 (zileuton)) 及 LT 拮抗剂 (孟鲁斯特 (montelukast)、普仑斯特 (pranlukast) 及扎鲁斯特 (zafirlukast))。

[0004] 更多近期工作已证明 LT 参与心血管疾病 (包括心肌梗塞、中风及动脉粥样硬化) (G. Riccioni et al., J. Leukoc. Biol., 2008, 1374-1378)。FLAP 及 5-LO 是在动脉粥样硬化损伤中发现的 5-LO 及 LT 级联的组份, 表明其与动脉粥样硬化形成有关 (R. Spanbroek et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2003, 100, 1238-1243)。已报导 FLAP 的药理学抑制可在动物模型中降低动脉粥样硬化损伤大小。在一个研究中, 对饲喂高脂肪饮食的 2 月龄至 6 月龄剔除 apoE/LDL-R 双基因小鼠经口给与 FLAP 抑制剂 MK-886, 可使主动脉中的斑块覆盖率减小 56% 及主动脉根中的斑块覆盖率减小 43% (J. Jawien et al., Eur. J. Clin. Invest., 2006, 36, 141-146)。此斑块效应伴有斑块-巨噬细胞含量减小, 且胶原及平滑肌含量同时增加, 此表明转化成更稳定斑块表现型。在另一研究中, 据报导, 由输注向 ApoE^{-/-}xCD4dnT β RII 小鼠 (表达显性阴性 TGF- β 受体的 apoE KO 小鼠, 其可自系统有效去除所有 TGF- β) 施予 MK-886 可使主动脉根中的斑块面积减小约 40% (M. Back et al., Circ. Res., 2007, 100, 946-949)。在斑块生长已稍微成熟 (12 周) 后, 仅处理小鼠四周, 由

此提高由此机制治疗性治疗动脉粥样硬化的可能性。在检测人类动脉粥样硬化损伤的研究中,人们发现 FLAP、5-LO 及 LTA4 水解酶的表达比健康对照显著增加(H. Qiu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 103, 21, 8161-8166)。类似研究表明,通过(例如)抑制 FLAP 来抑制 LT 途径可用于治疗动脉粥样硬化(相关评论参见 M. Back Curr. Athero. Reports, 2008 10, 244-251 及 Curr. Pharm. Des., 2009, 15, 3116-3132)。

[0005] 除上述工作以外,许多其它研究也已指向了解 LT 的生物作用及 LT 在疾病中的作用。这些研究已证明 LT 对多种疾病或病况的可能作用(相关评论参见 M. Peters-Golden 及 W. R. Henderson, Jr., M. D., N. Engl. J. Med., 2007, 357, 1841-1854)。除上述具体疾病以外,已证明 LT 也涉及各种过敏性疾病、肺疾病、纤维变性疾病、炎性疾病及心血管疾病以及癌症的可能角色。也报导抑制 FLAP 可用于治疗肾脏疾病(如糖尿病诱导的蛋白尿)(如参见 J. M. Valdivieso et al., Journal of Nephrology, 2003, 16, 85-94 及 A. Montero et al., Journal of Nephrology, 2003, 16, 682-690)。

[0006] 许多 FLAP 抑制剂已报导于科学文献(如参见 J. F. Evans et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2008, 72-78) 及美国专利中。已在针对哮喘的临床试验中对一些 FLAP 抑制剂进行了评价,包括 MK-886、MK-591 及 BAYX1005(也称作 DG-031)。最近,已在临床试验中评价 FLAP 抑制剂 AM-103(J. H. Hutchinson et al., J. Med. Chem. 52, 5803-5815) 的抗炎性质(D. S. Lorrain et al., J. Pharm. Exp. Ther., 2009, DOI:10.1124/jpet.109.158089)。随后,将其用支援化合物(back-up compound)AM-803(GSK-2190915)代替用于治疗呼吸性疾病。也已在临床试验中评价 DG-031 对心肌梗塞危险生物标记的效应且显示其对该疾病的若干生物标记具有剂量依赖性抑制(H. Hakonarson et al., JAMA, 2005, 293, 2245-2256)。临床试验中显示 MK-591 可用于减少人类肾小球肾炎中的蛋白尿(如参见 A. Guash et al., Kidney International, 1999, 56, 291-267)。

[0007] 然而,迄今为止,还没有 FLAP 抑制剂被批准成为市售药品。

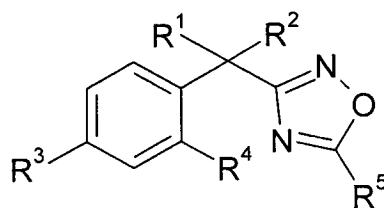
发明内容

[0008] 本发明提供新颖化合物,其抑制 5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)且因此可用于治疗由白三烯活性介导或维持的多种疾病及病症,包括过敏性疾病、肺部疾病、纤维变性疾病、炎性疾病及心血管疾病及癌症。本发明也涉及包含这些化合物的药物组合物、使用这些化合物治疗多种疾病及病症的方法、制备这些化合物的方法及可用于这些方法中的中间体。

[0009] 发明详述

[0010] 在其第一最广泛实施方案中,本发明涉及式 I 化合物:

[0011]



I

[0012] 其中:

- [0013] R^1 及 R^2 各自独立地为氢、 C_{1-7} 烷基或 C_{3-10} 碳环, 条件为 R^1 及 R^2 二者不同时为氢;
- [0014] R^3 为含有 1 至 3 个选自氮、氧及硫的杂原子的 5 至 11 员杂芳基环, 其中该杂芳基环任选独立地经 1 至 3 个选自下列的基团取代: 任选经 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-3} 羟基、卤素、羟基、-O- 苄基、氧代、氰基、氨基、-NH- C_{3-6} 碳环、 C_{1-6} 烷基氨基及二 C_{1-3} 烷基氨基;
- [0015] R^4 为氢、 C_{1-3} 烷基、卤素或腈;
- [0016] R^5 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 碳环、3 至 11 员杂环、芳基、5 至 11 员杂芳基、-C(O)- R^6 、羟基或 -NR⁷R⁸, 其中每一 R^5 任选独立地经 1 至 3 个选自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 的基团取代;
- [0017] R^6 为 C_{3-8} 杂环或 -NH-5 至 6 员杂环, 每一个任选独立地经 1 至 3 个选自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 的基团取代;
- [0018] R^7 及 R^8 各自独立地为氢、任选经 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 员杂环、任选经羟基取代的 C_{3-10} 碳环, 或 C_{1-6} 烷基;
- [0019] R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 独立地选自
- [0020] (a) -H,
- [0021] (b) -OH,
- [0022] (c) 卤素,
- [0023] (d) -CN,
- [0024] (e) -CF₃,
- [0025] (f) 任选经 1 至 3 个以下基团取代的 C_{1-6} 烷基: -OH、-N(R^{12}) (R^{13})、3 至 6 员杂环、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 -O- C_{1-6} 烷基、-CO₂ R^{12} 、-C(O)N(R^{12}) (R^{13}) 或 -S(O)_n C_{1-6} 烷基,
- [0026] (g) C_{1-6} 烷氧基,
- [0027] (h) -N(R^{12}) (R^{13}),
- [0028] (i) -S(O)_n C_{1-6} 烷基,
- [0029] (j) -CO₂ R^{12} ,
- [0030] (k) -C(O)N(R^{12}) (R^{13}),
- [0031] (l) -S(O)₂N(R^{12}) (R^{13}),
- [0032] (m) 任选经 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基取代的 3 至 10 员杂环基团,
- [0033] (n') 氧代,
- [0034] (o) -C(O)- C_{1-3} 烷基;
- [0035] R^{12} 及 R^{13} 各自独立地选自 -H、- C_{1-6} 烷基、C(O) C_{1-6} 烷基及 3 至 6 员杂环基团, 其各自任选独立地经 1 至 3 个以下基团取代: C_{1-6} 烷基、-OH、 C_{1-6} 烷氧基、-C(O)N(R^{14}) (R^{15})、-S(O)_n C_{1-6} 烷基、CN、3 至 6 员杂环基团、-OC₁₋₆ 烷基、CF₃, 或;
- [0036] R^{12} 及 R^{13} 连同其所连接的氮环一起形成任选经 1 至 3 个 -OH、CN、-OC₁₋₆ 烷基或氧代取代的杂环基团;
- [0037] R^{14} 及 R^{15} 各自独立地选自 -H 及 - C_{1-6} 烷基;
- [0038] n 为 0、1 或 2;
- [0039] 或其药学上可接受的盐。
- [0040] 在第二实施方案中, 本发明涉及如上文最广泛实施方案中所述的化合物, 其中:
- [0041] R^1 及 R^2 各自独立地为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己

基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基,条件为 R^1 及 R^2 二者不同时为氢;

[0042] R^3 为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基或噻唑基,其中每一杂芳基环任选独立地经 1 至 3 个选自下列的基团取代:任选经 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟基、卤素、羟基、-O- 苄基、氧代、氰基、氨基、-NH- C_{3-6} 碳环、 C_{1-6} 烷基氨基及二 C_{1-3} 烷基氨基;或

[0043] R^3 为吡啶并嘧啶基、二氢-吡啶并嘧啶基、二氢-吡咯并吡啶基、吡咯并吡啶基或吡咯并吡嗪基,其中每一杂芳基环任选独立地经 1 至 3 个选自下列的基团取代:任选经 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟基、卤素、羟基、-O- 苄基、氧代、氰基、氨基、-NHC₃₋₆ 碳环、 C_{1-3} 烷基氨基及二 C_{1-3} 烷基氨基;

[0044] R^4 为氢、甲基或氟;

[0045] R^5 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、苯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢吡喃基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、吡咯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、-C(O)- R^6 、羟基或 -NR⁷R⁸,其中每一 R^5 任选独立地经 1 至 3 个选自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 的基团取代;

[0046] R^6 为哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基或 -NH-哌啶基,每一个任选独立地经 1 至 3 个选自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 的基团取代;

[0047] R^7 及 R^8 各自独立地为氢、任选经甲基取代的 5 至 6 员杂环、任选经羟基取代的 C_{3-6} 碳环,或 C_{1-5} 烷基;

[0048] R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 独立地选自

[0049] (a) -H,

[0050] (b) -OH,

[0051] (c) 卤素,

[0052] (d) -CN,

[0053] (e) -CF₃,

[0054] (f) 任选经 1 至 3 个以下基团取代的 C_{1-6} 烷基: -OH、-N(R^{12}) (R^{13})、3 至 6 员杂环、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 -O- C_{1-6} 烷基、-CO₂ R^{12} 、-C(O)N(R^{12}) (R^{13}) 或 -S(O)_n C_{1-6} 烷基,

[0055] (g) C_{1-6} 烷氧基,

[0056] (h) -N(R^{12}) (R^{13}),

[0057] (i) -S(O)_n C_{1-6} 烷基,

[0058] (j) -CO₂ R^{12} ,

[0059] (k) -C(O)N(R^{12}) (R^{13}),

[0060] (l) -S(O)₂N(R^{12}) (R^{13}),

[0061] (m) 任选经 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基取代的 3 至 8 员杂环基团,

[0062] (n') 氧代,

[0063] (o) -C(O)- C_{1-3} 烷基;

[0064] R^{12} 及 R^{13} 各自独立地选自 -H、- C_{1-6} 烷基、C(O) C_{1-6} 烷基及 3 至 6 员杂环基团,其各自任选独立地经 1 至 3 个以下基团取代: C_{1-6} 烷基、-OH、 C_{1-6} 烷氧基、-C(O)N(R^{14}) (R^{15})、-S(O)

$_n\text{C}_{1-6}$ 烷基、CN、3 至 6 员杂环基团、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 CF_3 ;或

[0065] R^{12} 及 R^{13} 连同其所连接的氮环可一起形成任选经 1 至 3 个 $-\text{OH}$ 、CN、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基或氧取代的杂环基环 ;

[0066] R^{14} 及 R^{15} 各自独立地选自 $-\text{H}$ 及 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基 ;

[0067] n 为 1 或 2 ;

[0068] 或其药学上可接受的盐。

[0069] 在第三实施方案中,本发明涉及如上文任一先前实施方案中所述的化合物,其中 :

[0070] R^1 及 R^2 各自独立地为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基或环丁基,条件为 R^1 及 R^2 二者不同时为氢 ;

[0071] 或其药学上可接受的盐。

[0072] 在第四实施方案中,提供如上文任一先前实施方案中所述的式 (I) 化合物,其中 : R^3 为吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或嘧啶基,其中每一杂芳基环任选独立地经 1 至 2 个选自下列的基团取代 :任选经 1 至 3 个卤素原子取代的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 羟基、卤素、羟基、 $-\text{O}-$ 苄基、氧代、氰基、氨基、 $-\text{NHC}_{3-6}$ 碳环、 C_{1-5} 烷基氨基及二 C_{1-3} 烷基氨基 ;或

[0073] R^3 为吡啶并嘧啶基、二氢 - 吡啶并嘧啶基、二氢 - 吡咯并吡啶基、吡咯并吡啶基或吡咯并吡嗪基 ;

[0074] 或其药学上可接受的盐。

[0075] 在第五实施方案中,提供如上文任一先前实施方案中所述的化合物,其中 :

[0076] R^5 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、噻唑基、嘧啶基、异嘧啶基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 哌嗪基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 哌啶基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 吗啉基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 哌啶基、羟基或 $-\text{NR}^7\text{R}^8$, 其中每一 R^5 任选独立地经 1 至 3 个选自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 的基团取代 ;

[0077] R^7 及 R^8 各自独立地为氢、任选经甲基取代的 5 至 6 员杂环、任选经羟基取代的 C_{3-6} 碳环,或 C_1-C_5 烷基 ;

[0078] R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 独立地选自

[0079] (a) $-\text{H}$,

[0080] (b) $-\text{OH}$,

[0081] (c) 卤素,

[0082] (d) $-\text{CN}$,

[0083] (e) $-\text{CF}_3$,

[0084] (f) 任选经 1 至 3 个以下基团取代的 C_{1-6} 烷基 : $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ 、吗啉基、哌嗪基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$,

[0085] (g) C_{1-3} 烷氧基,

[0086] (h) $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$,

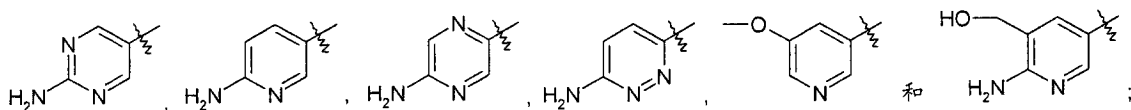
[0087] (i) $-\text{S}(\text{O})_n\text{C}_{1-6}$ 烷基,

[0088] (j) $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$,

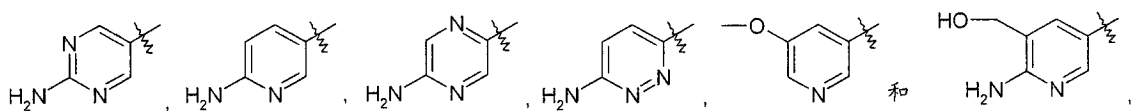
[0089] (k) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$,

- [0090] (1) $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$,
- [0091] (m) 吗啉基、哌嗪基、哌啶基或氧杂环丁基, 每一个任选经甲基取代,
- [0092] (n') 氧代,
- [0093] (o) $-C(O)-CH_3$;
- [0094] R^{12} 及 R^{13} 各自独立地选自 $-H$ 及 $-C_{1-6}$ 烷基, 其中该烷基任选经 1 至 3 个 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ 或 $-S(O)_nC_{1-6}$ 烷基取代 ;
- [0095] R^{14} 及 R^{15} 各自独立地选自 $-H$ 及 $-C_{1-4}$ 烷基 ;
- [0096] n 为 2 ;
- [0097] 或其药学上可接受的盐。
- [0098] 在第六实施方案中, 提供如上文第二实施方案中所述的式 (I) 化合物, 其中 :
- [0099] R^1 及 R^2 各自独立地为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基或环丁基, 条件为 R^1 及 R^2 二者不同时为氢 ;
- [0100] R^3 为吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或嘧啶基, 其中每一杂芳基环任选独立地经 1 至 2 个选自下列的基团取代 : 甲基、甲氧基、 $-CH_2OH$ 、三氟甲基、溴、氯、氟、羟基、 $-O-$ 苄基、氧代、氰基、氨基、 $-NH-C_{3-6}$ 碳环、 C_{1-4} 烷基氨基及二 C_{1-3} 烷基氨基 ; 或 R^3 为吡啶并嘧啶基、二氢 - 吡啶并嘧啶基、二氢 - 吡咯并吡啶基、吡咯并吡啶基或吡咯并吡嗪基 ;
- [0101] R^4 为氢 ;
- [0102] R^5 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、噻唑基、嘧啶基、异嘧啶基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、 $-C(O)-$ 哌嗪基、 $-C(O)-$ 吗啉基、 $-C(O)-NH-$ 哌啶基、羟基或 $-NR^7R^8$,
- [0103] 其中每一 R^5 任选独立地经 1 至 3 个选自 R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 的基团取代 ;
- [0104] R^7 及 R^8 各自独立地为氢、任选经甲基取代的哌啶基、任选经羟基取代的环己基、甲基或乙基 ;
- [0105] R^9 、 R^{10} 及 R^{11} 独立地选自
- [0106] (a) $-H$,
- [0107] (b) $-OH$,
- [0108] (c) 卤素,
- [0109] (d) $-CN$,
- [0110] (e) $-CF_3$,
- [0111] (f) 任选经 1 至 3 个以下基团取代的 C_{1-6} 烷基 : $-OH$ 、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、吗啉基、哌嗪基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基 $-O-C_{1-3}$ 烷基、 $-CO_2H$ 或 $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$,
- [0112] (g) C_{1-3} 烷氧基,
- [0113] (h) $-N(R^{12})(R^{13})$,
- [0114] (i) $-S(O)_2C_{1-2}$ 烷基,
- [0115] (j) $-CO_2R^{12}$,
- [0116] (k) $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$,
- [0117] (l) $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$,
- [0118] (m) 吗啉基、哌嗪基或氧杂环丁基, 每一个任选经甲基取代,

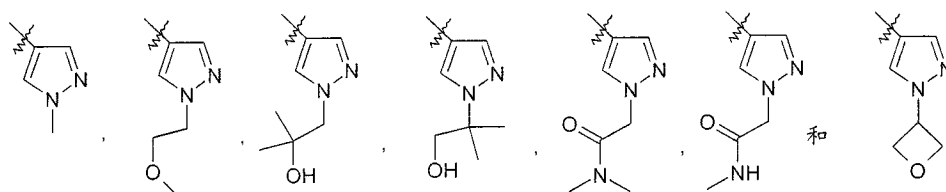
- [0119] (n') 氧代,
 [0120] (o) -C(O)-CH₃;
 [0121] R¹² 及 R¹³ 各自独立地选自 -H 及 -C₁₋₆ 烷基, 其中该烷基任选独立地经 1 至 3 个 -OH、C₁₋₆ 烷氧基、-C(O)N(R¹⁴)(R¹⁵) 或 -S(O)₂C₁₋₆ 烷基取代;
 [0122] R¹⁴ 及 R¹⁵ 各自独立地选自 -H 及 -C₁₋₄ 烷基;
 [0123] 或其药学上可接受的盐。
 [0124] 在第七实施方案中, 提供如上文实施方案中刚刚所述的化合物, 其中:
 [0125] R¹ 为甲基,
 [0126] R² 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基及环丁基;
 [0127] 或其药学上可接受的盐。
 [0128] 在第八实施方案中, 提供如上文第六实施方案中所述的化合物, 其中:
 [0129] R³ 选自
 [0130]



- 或其药学上可接受的盐。
 [0132] 在第九实施方案中, 提供如上文第六实施方案中所述的化合物, 其中:
 [0133] R⁵ 为任选独立地经 1 至 3 个选自 R⁹、R¹⁰ 及 R¹¹ 的基团取代的吡啶基;
 [0134] 或其药学上可接受的盐。
 [0135] 在第十实施方案中, 提供如上文第六实施方案中所述的化合物, 其中:
 [0136] R¹ 为甲基,
 [0137] R² 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基及环丁基;
 [0138] R³ 选自
 [0139]



- [0140] R⁴ 为氢,
 [0141] R⁵ 选自
 [0142]



- 或其药学上可接受的盐。
 [0144] 在第十一实施方案中, 提供如上文第十实施方案中所述的化合物, 其中:
 [0145] R² 为环丙基或环丁基;
 [0146] 或其药学上可接受的盐。
 [0147] 在第十二实施方案中, 提供如上文第十实施方案中所述的化合物, 其中:

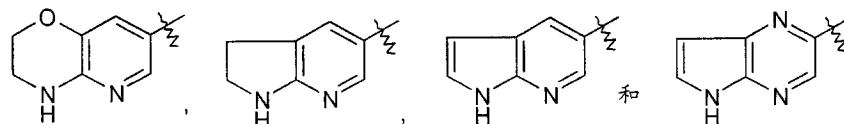
[0148] R^2 选自甲基、乙基、异丙基及叔丁基；

[0149] 或其药学上可接受的盐。

[0150] 在第十三实施方案中，提供如上文第六实施方案中所述的化合物，其中：

[0151] R^3 选自

[0152]

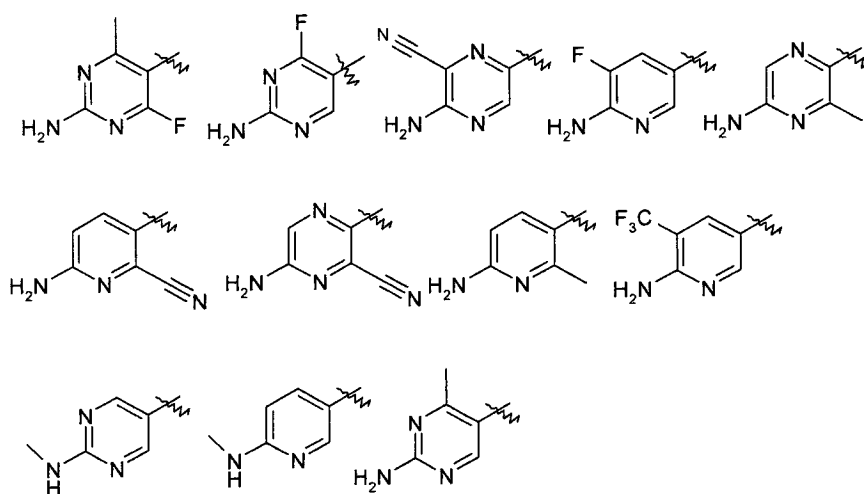


[0153] 或其药学上可接受的盐。

[0154] 在第十四实施方案中，提供如上文第六实施方案中所述的化合物，其中：

[0155] R^3 选自

[0156]



[0157] 或其药学上可接受的盐。

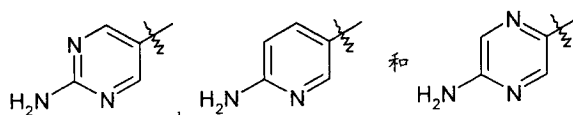
[0158] 在第十五实施方案中，提供如上文第十实施方案中所述的化合物，其中：

[0159] R^1 为甲基，

[0160] R^2 为环丙基；

[0161] R^3 选自

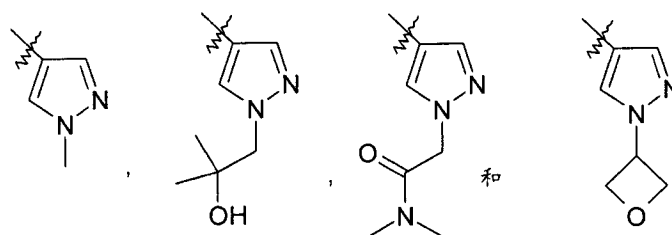
[0162]



[0163] R^4 为氢，

[0164] R^5 选自

[0165]



[0166] 或其药学上可接受的盐。

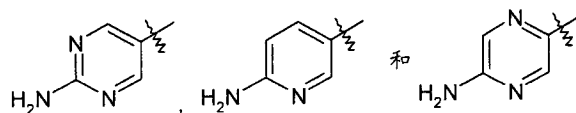
[0167] 在第十六实施方案中,得到式 I 化合物,其中

[0168] R^1 为甲基,

[0169] R^2 为环丙基;

[0170] R^3 选自

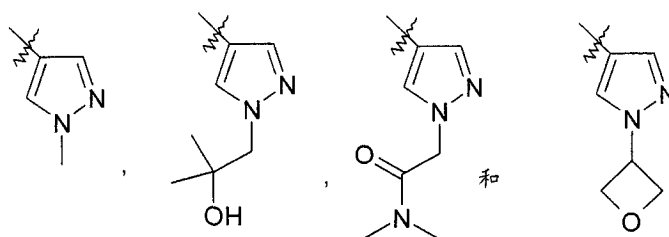
[0171]



[0172] R^4 为氢,

[0173] R^5 选自

[0174]



[0175] 或其药学上可接受的盐。

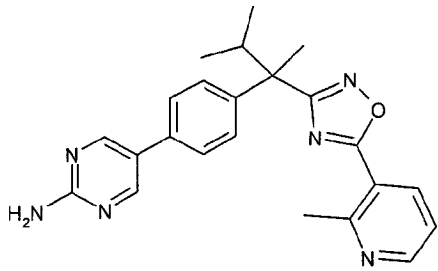
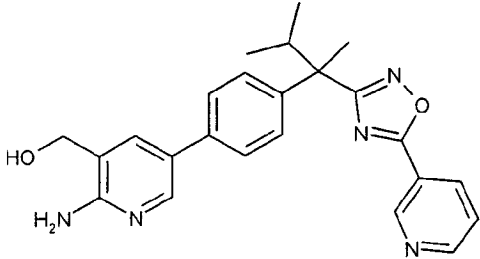
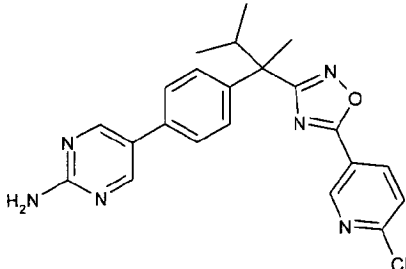
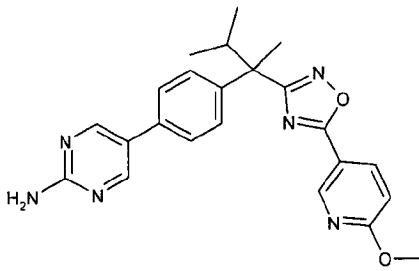
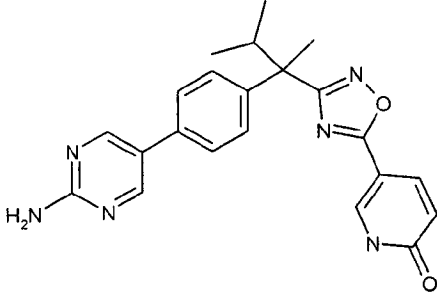
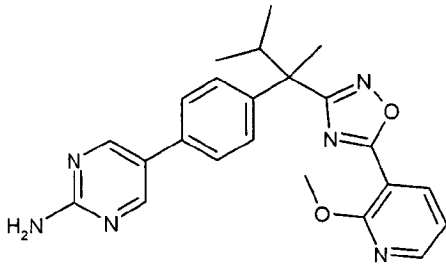
[0176] 下列为可通过一般合成反应式、实施例及现有技术中已知方法制得的本发明代表性化合物。

[0177] 表 1

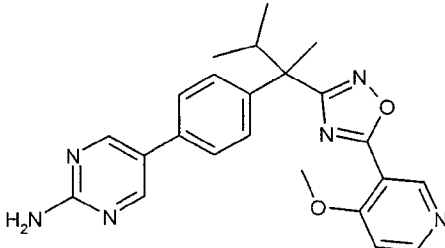
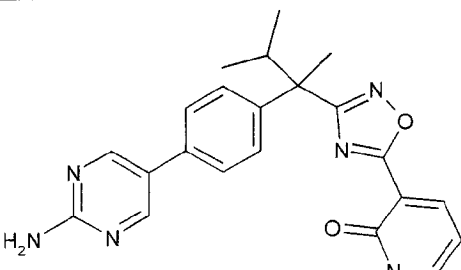
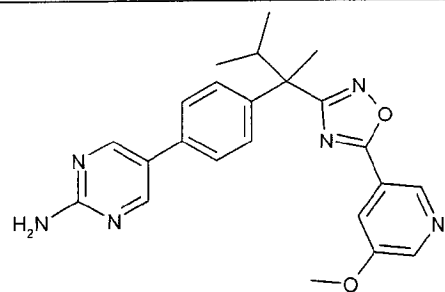
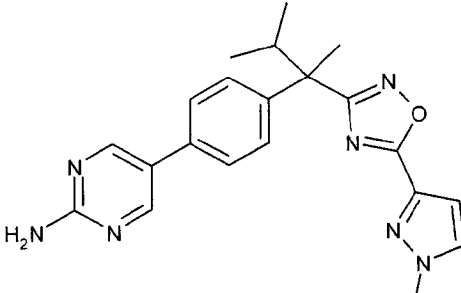
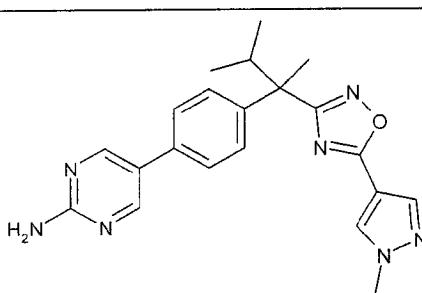
[0178]

实施例	结构	名称
1		2-(3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪
2		5-{4-[3-甲基-2-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺
3		5-(4-{3-甲基-2-[5-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
4		5-(4-{3-甲基-2-[5-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

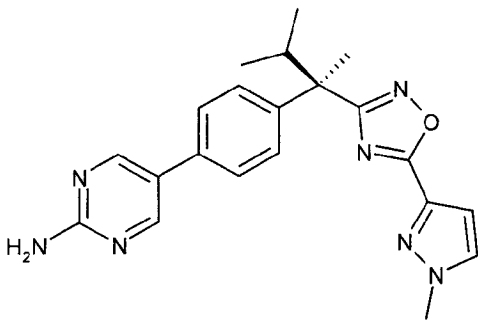
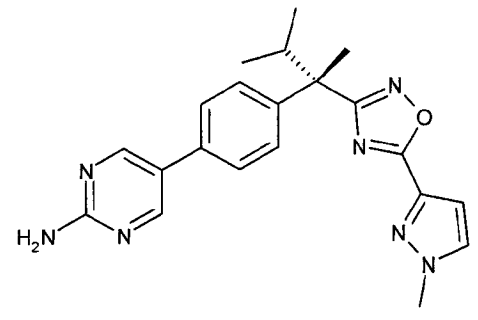
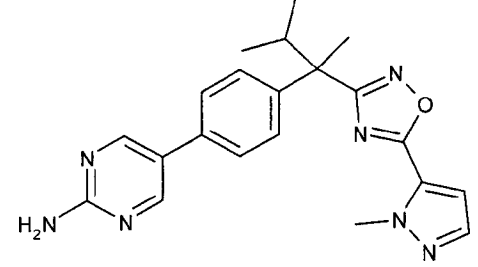
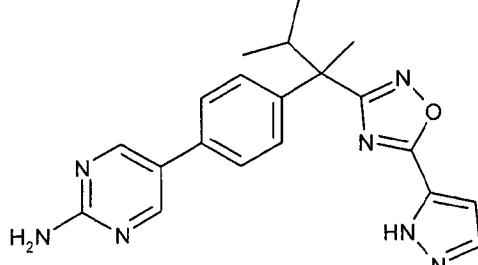
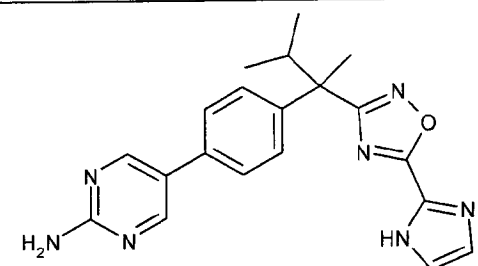
[0179]

5		5-(4-{3-甲基-2-[5-(2-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
6		[2-氨基-5-(4-{3-甲基-2-[5-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)吡啶-3-基]甲醇
7		5-(4-{2-[5-(6-氯吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
8		5-(4-{2-[5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
9		5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮
10		5-(4-{2-[5-(2-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

[0180]

11		5-(4-{2-[5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
12		3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮
13		5-(4-{2-[5-(5-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
14		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
15		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

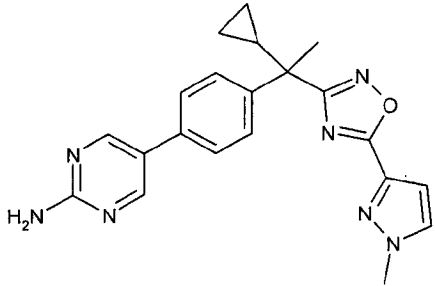
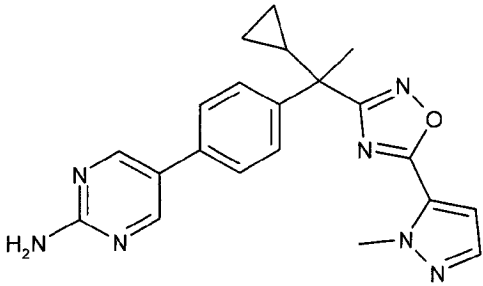
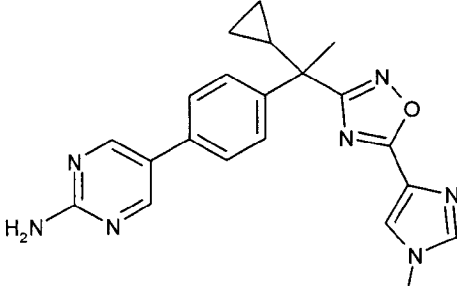
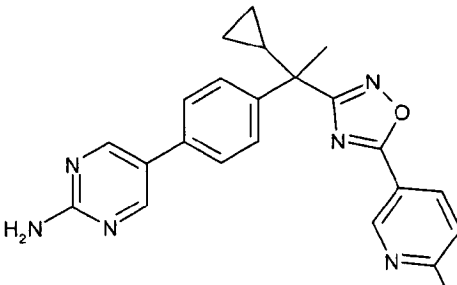
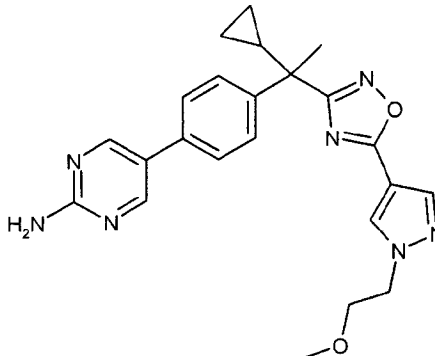
[0181]

16		5-(4-{(2R)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
17		5-(4-{(2S)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
18		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
19		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
20		5-(4-{2-[5-(1H-咪唑-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

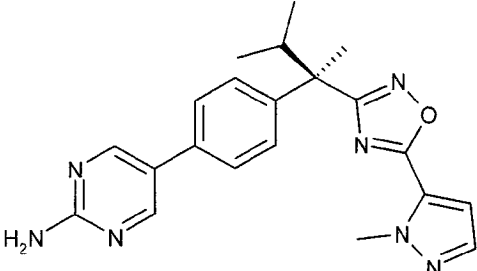
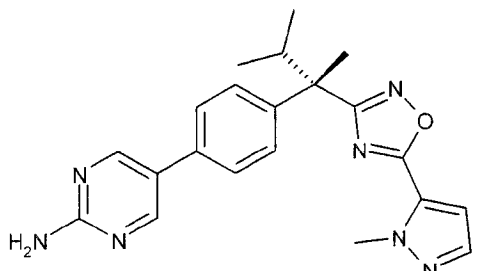
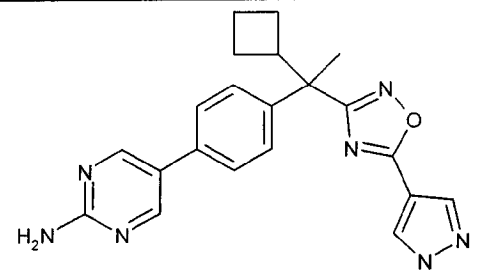
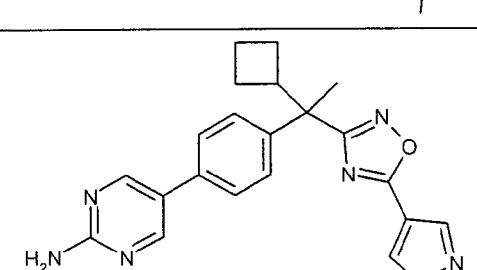
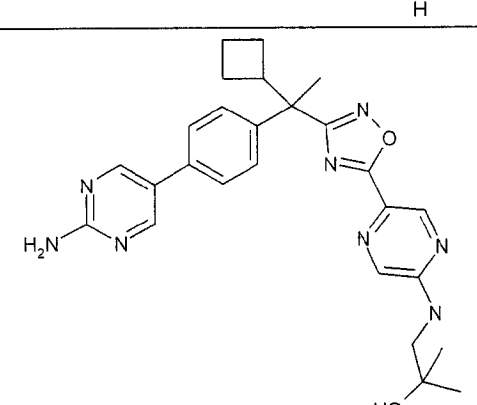
[0182]

21		5-(4-{1-环丙基-1-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
22		5-(4-{1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
23		5-(4-{(2R)-3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
24		5-(4-{(2S)-3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
25		5-(4-{1-环丙基-1-[5-(1H-吡唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺

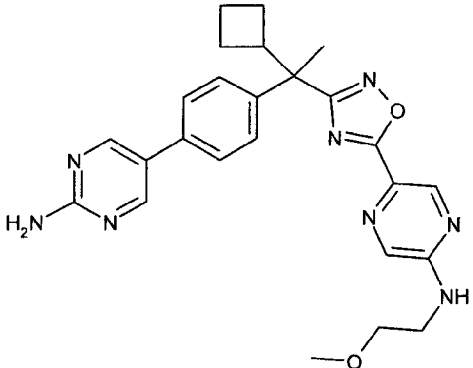
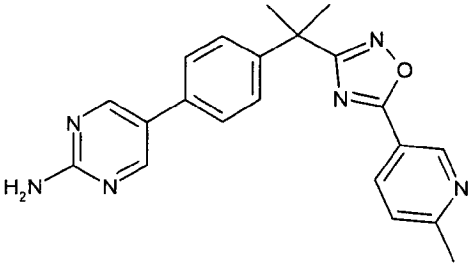
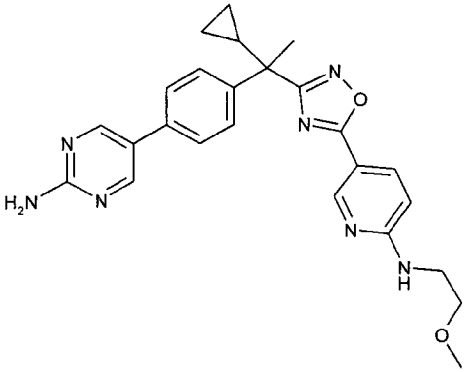
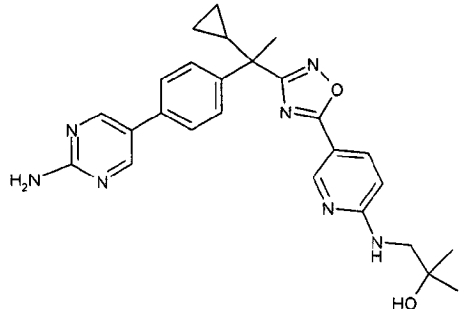
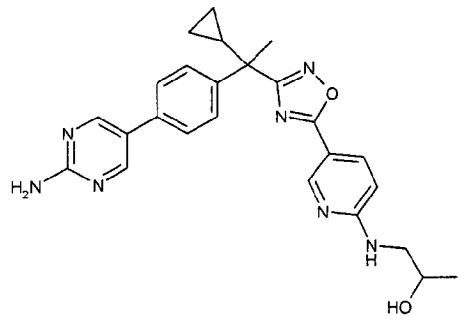
[0183]

26		5-(4-{1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
27		5-(4-{1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
28		5-(4-{1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
29		5-(4-{1-环丙基-1-[5-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
30		5-[4-(1-环丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基)苯基]嘧啶-2-胺

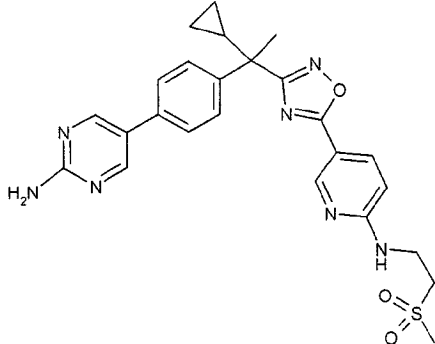
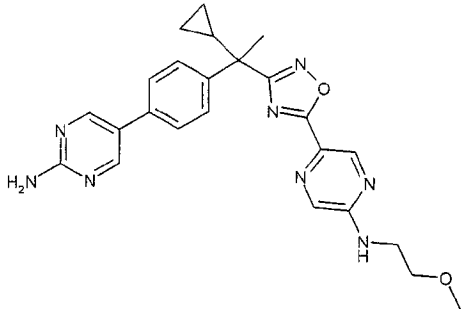
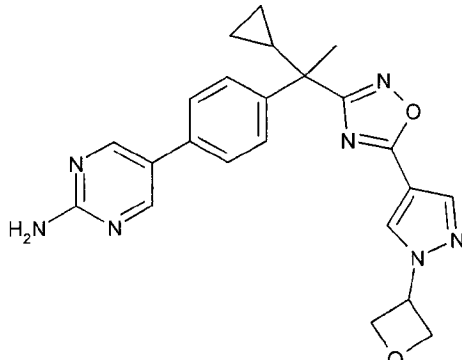
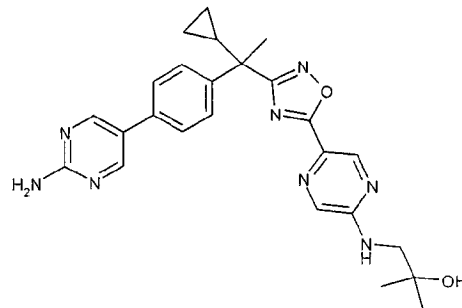
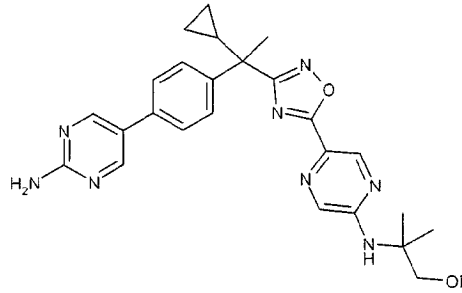
[0184]

31		5-(4-{(2R)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
32		5-(4-{(2S)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
33		5-(4-{1-环丁基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
34		5-(4-{1-环丁基-1-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
35		1-{[5-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丁基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲基丙-2-醇

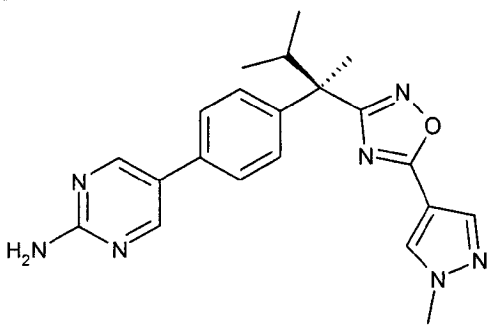
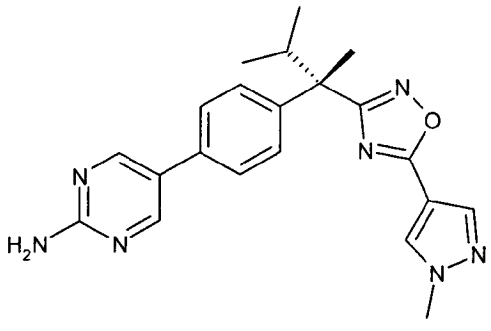
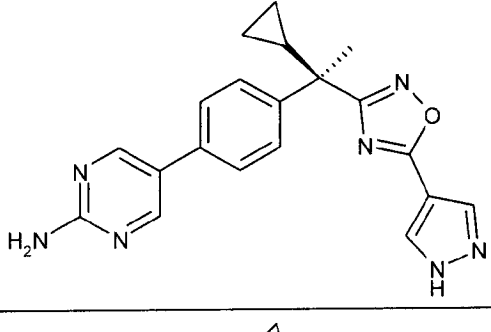
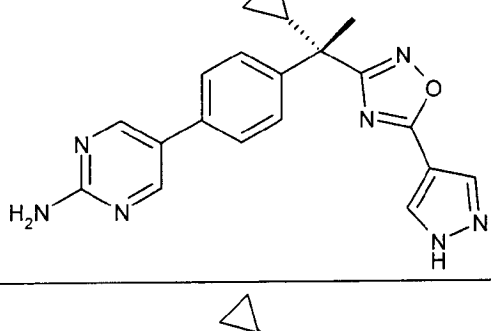
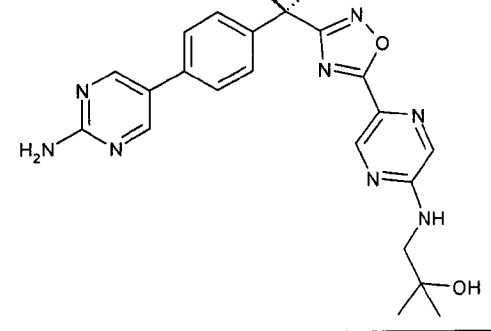
[0185]

36		5-{4-[1-环丁基-1-(5-{5-[(2-甲氧基乙基)氨基]吡嗪-2-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基]苯基}嘧啶-2-胺
37		5-(4-{2-[5-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
38		5-{4-[1-环丙基-1-(5-{6-[(2-甲氧基乙基)氨基]吡啶-3-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基]苯基}嘧啶-2-胺
39		1-{[5-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-基]氨基}-2-甲基丙-2-醇
40		1-{[5-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-基]氨基}丙-2-醇

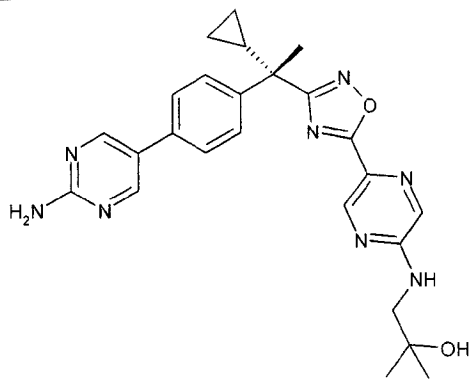
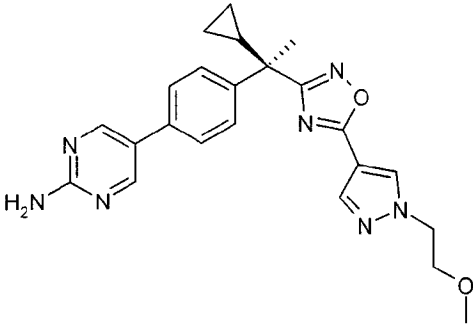
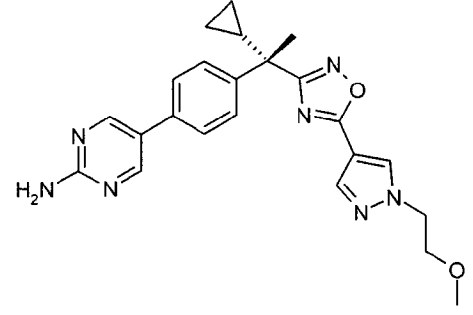
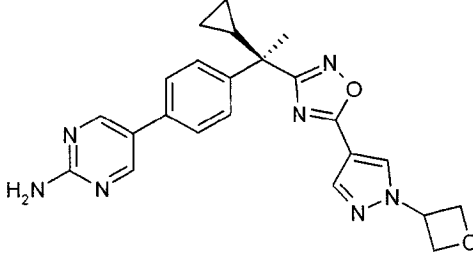
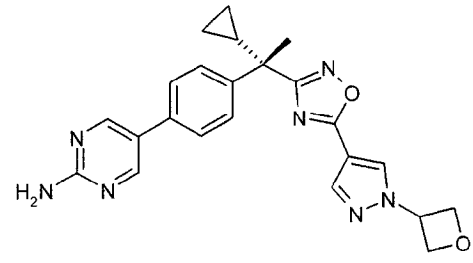
[0186]

41		5-(4-{1-环丙基-1-[5-(6-{[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
42		5-{4-[1-环丙基-1-(5-{5-[(2-甲氧基乙基)氨基]吡嗪-2-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基]苯基}嘧啶-2-胺
43		5-[4-(1-环丙基-1-{5-[1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基)苯基]嘧啶-2-胺
44		1-{[5-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲基丙-2-醇
45		2-{[5-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲基丙-1-醇

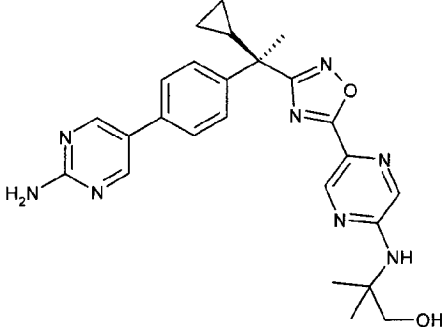
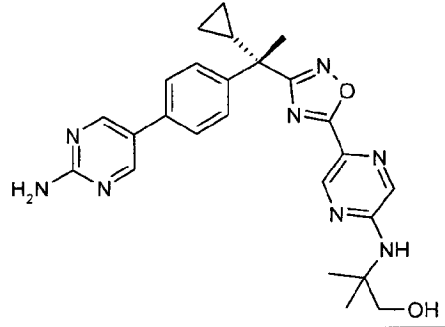
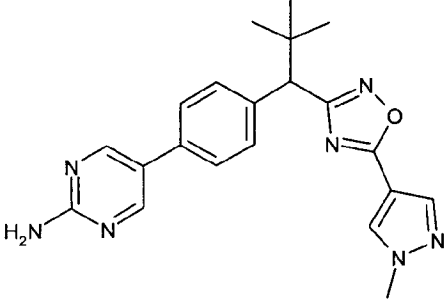
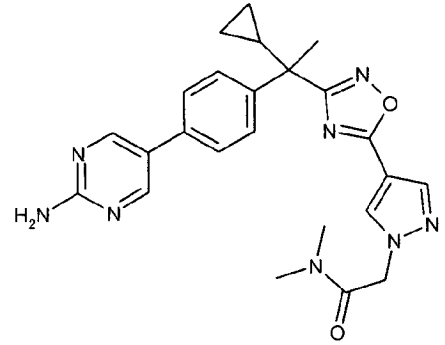
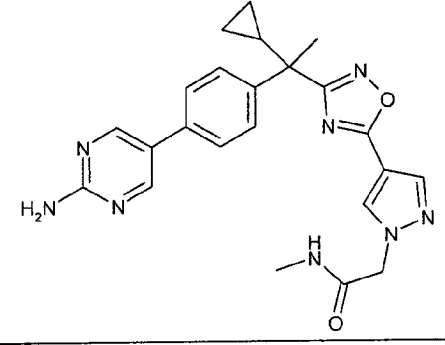
[0187]

46		5-(4-{(2R)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
47		5-(4-{(2S)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
48		5-(4-{(1R)-1-环丙基-1-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
49		5-(4-{(1S)-1-环丙基-1-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
50		1-{[5-(3-{(1R)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲基丙-2-醇

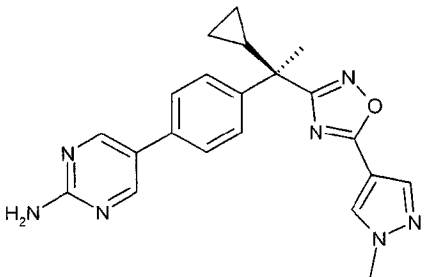
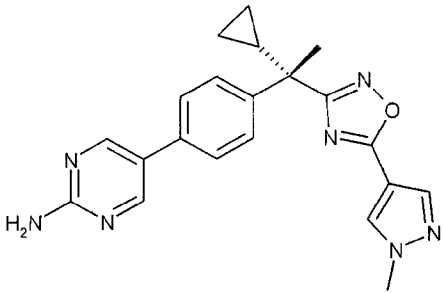
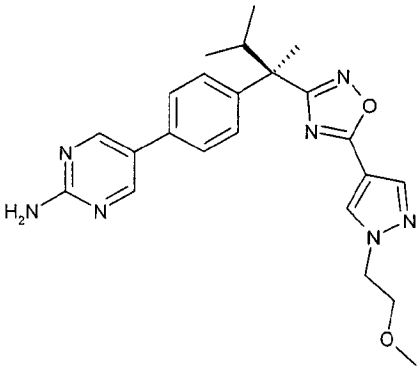
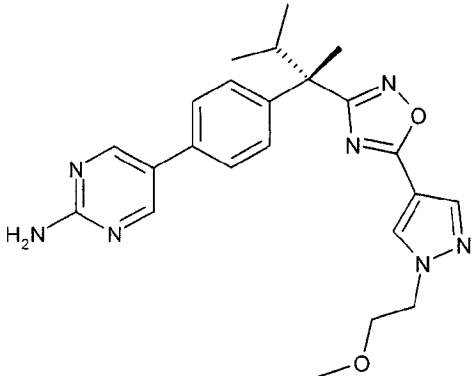
[0188]

51		1-{{5-(3-{{(1S)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基}氨基}-2-甲基丙-2-醇
52		5-{4-[(1R)-1-环丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺
53		5-{4-[(1S)-1-环丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺
54		5-{4-[(1R)-1-环丙基-1-{5-[1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺
55		5-{4-[(1S)-1-环丙基-1-{5-[1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺

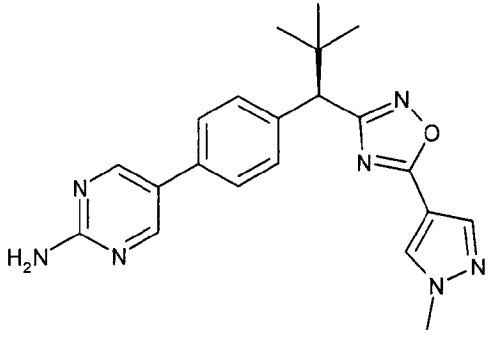
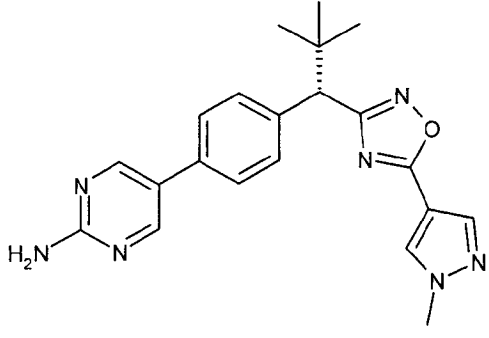
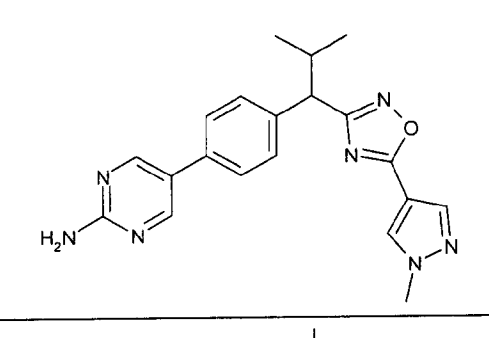
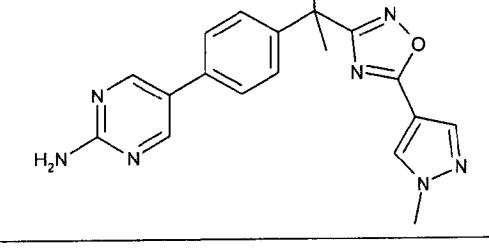
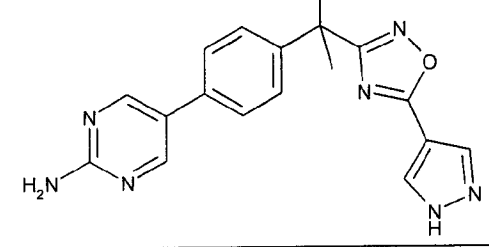
[0189]

56		2-{{5-(3-{{(1R)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基}氨基}-2-甲基丙-1-醇
57		2-{{5-(3-{{(1S)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基}氨基}-2-甲基丙-1-醇
58		5-(4-{{2,2-二甲基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}苯基)嘧啶-2-胺
59		2-[4-(3-{{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙酰胺
60		2-[4-(3-{{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N-甲基乙酰胺

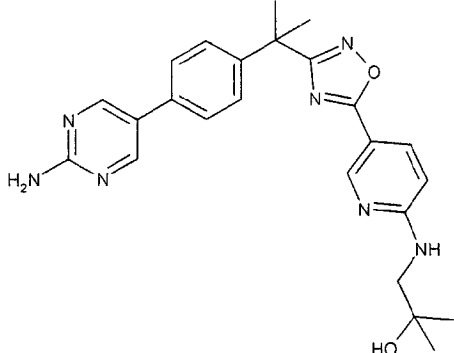
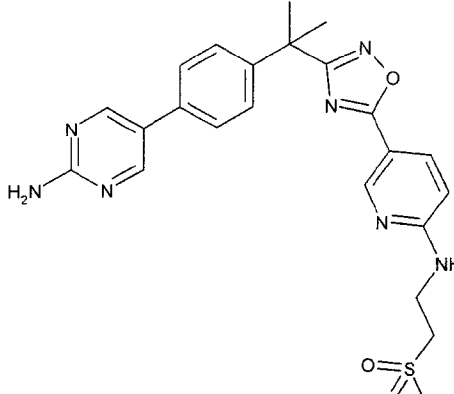
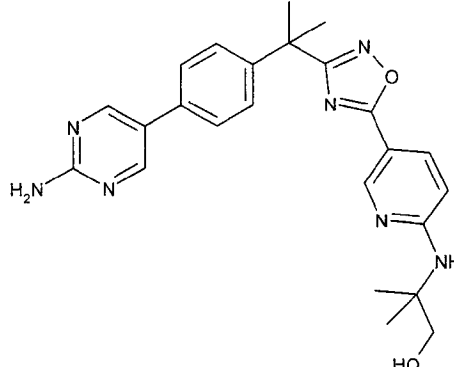
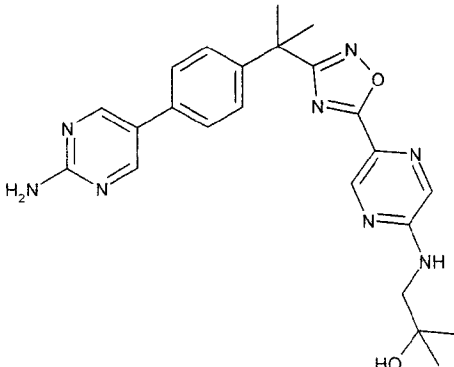
[0190]

61		5-(4-((1R)-1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
62		5-(4-((1S)-1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
63		5-{4-[(2R)-2-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺
64		5-{4-[(2S)-2-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺

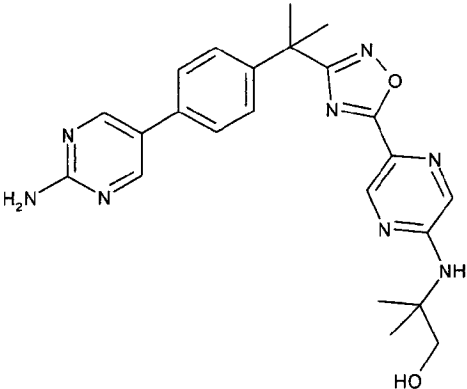
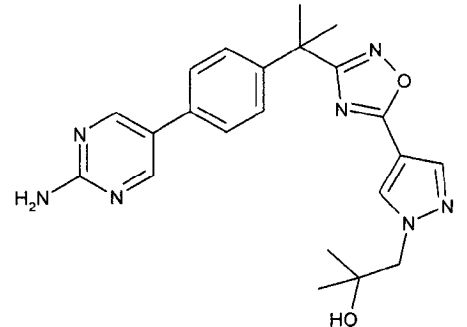
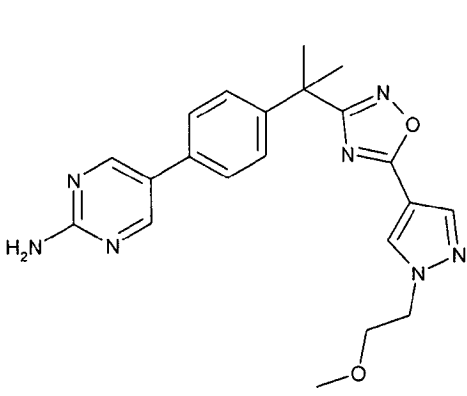
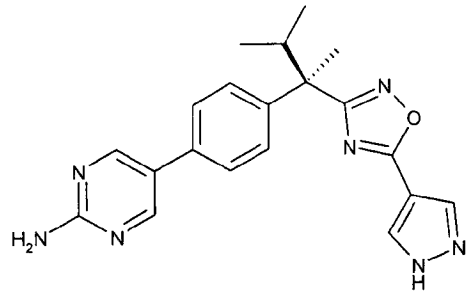
[0191]

65		5-(4-{(1R)-2,2-二甲基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}苯基)嘧啶-2-胺
66		5-(4-{(1S)-2,2-二甲基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}苯基)嘧啶-2-胺
67		5-(4-{2-甲基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙基}苯基)嘧啶-2-胺
68		5-(4-{2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
69		5-(4-{2-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

[0192]

70		1-([5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]丙-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-基]氨基)-2-甲基丙-2-醇
71		5-(4-{2-[5-(6-{2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丙-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
72		2-([5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]丙-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-基]氨基)-2-甲基丙-1-醇
73		1-([5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]丙-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-基]氨基)-2-甲基丙-2-醇

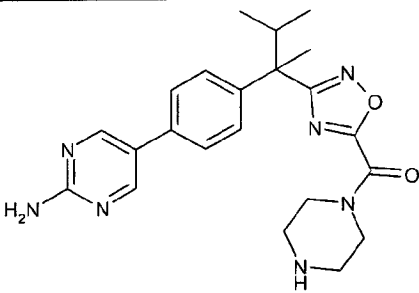
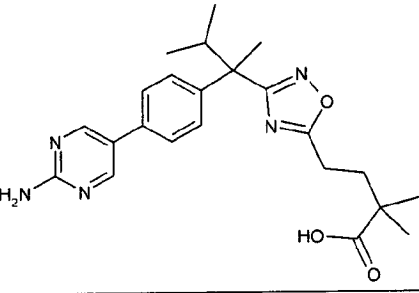
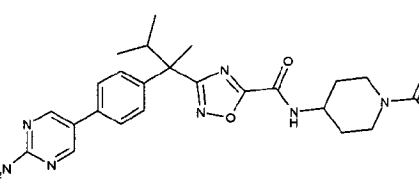
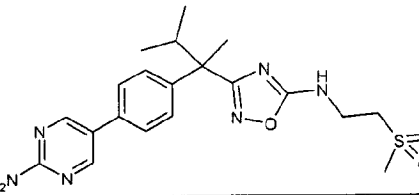
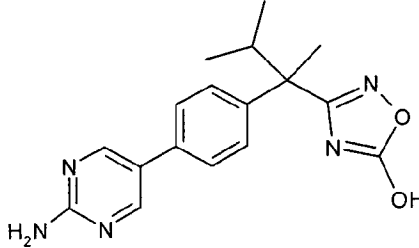
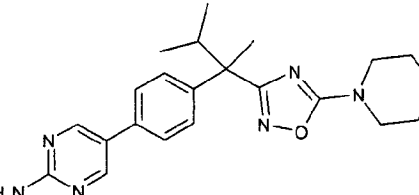
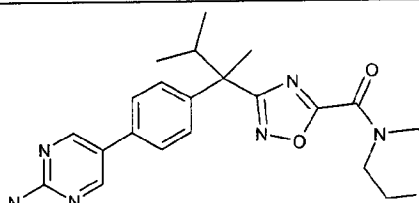
[0193]

74		2-{[5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]丙-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]氨基}-2-甲基丙-1-醇
75		1-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]丙-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丙-2-醇
76		5-[4-(2-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}丙-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
77		5-(4-{(2R)-3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

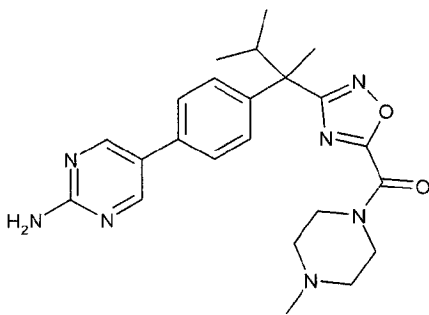
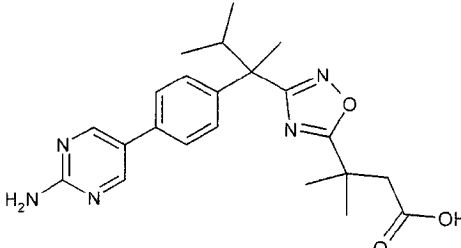
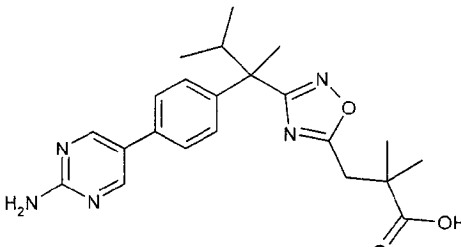
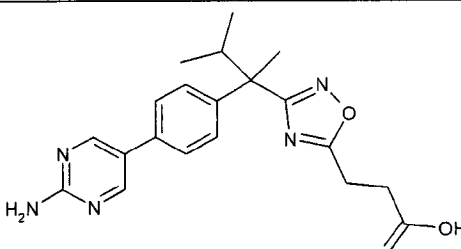
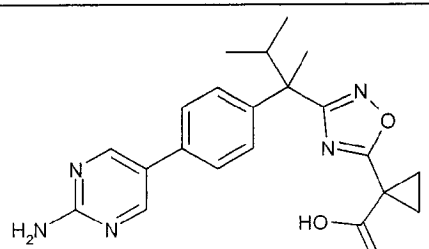
[0194]

78		5-(4-{(2S)-3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
79		2-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]丙-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N-甲基乙酰胺
80		2-[(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基]乙醇
81		5-[4-(2-{5-[(2-甲氧基乙基)氨基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-3-甲基丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
82		1-[(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基]-2-甲基丙-2-醇
83		5-(4-{3-甲基-2-[5-(哌嗪-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

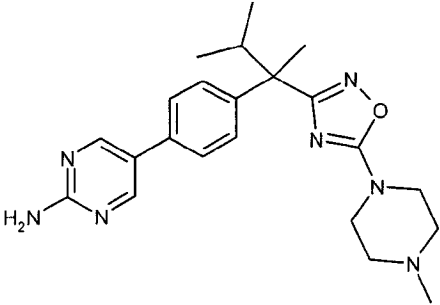
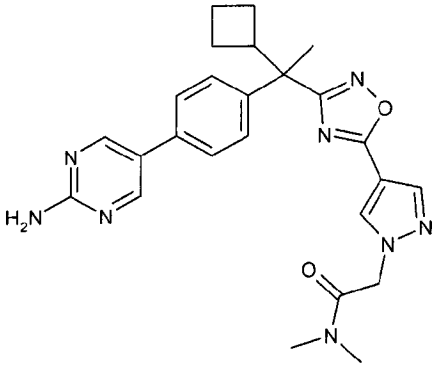
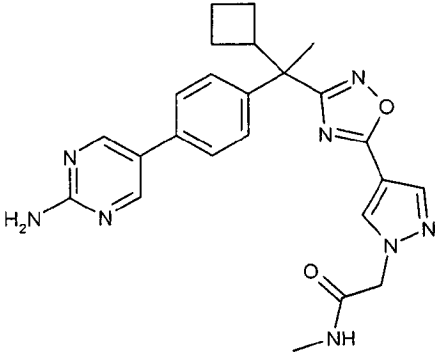
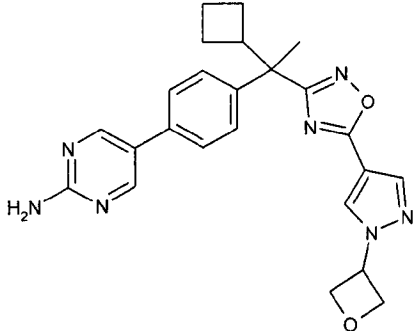
[0195]

84		(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)(哌嗪-1-基)甲酮
85		4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基丁酸
86		N-(1-乙酰基哌啶-4-基)-3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺
87		5-{4-[3-甲基-2-(5-{2-(甲基磺酰基)乙基}氨基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基}嘧啶-2-胺
88		3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-醇
89		5-(4-{3-甲基-2-[5-(吗啉-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
90		(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)(吗啉-4-基)甲酮

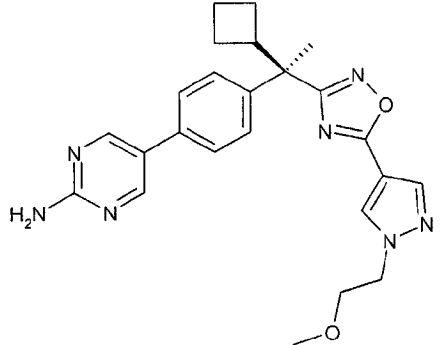
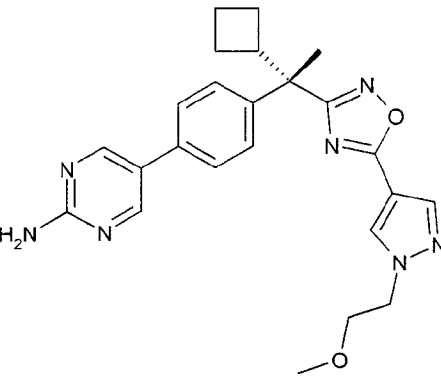
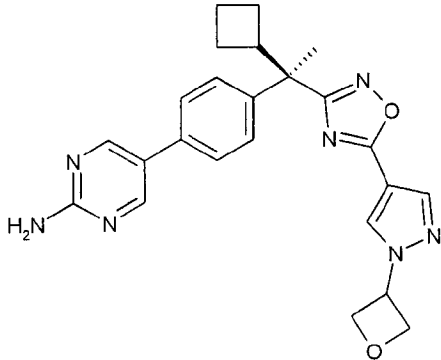
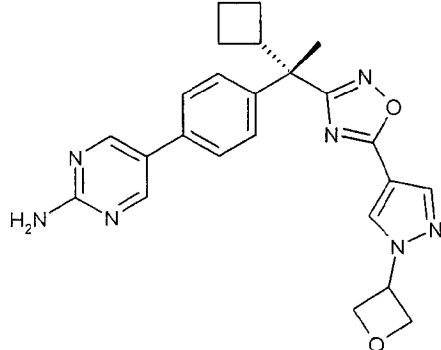
[0196]

91		(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮
92		3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-甲基丁酸
93		3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基丙酸
94		3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)丙酸
95		1-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙烷甲酸

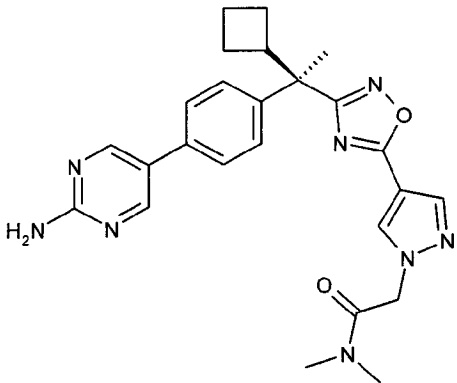
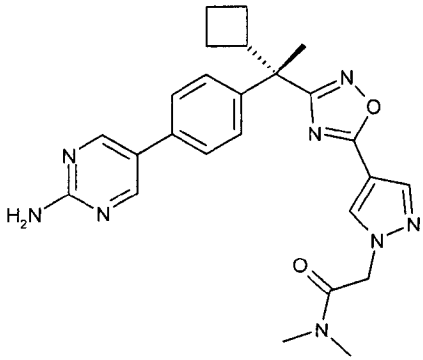
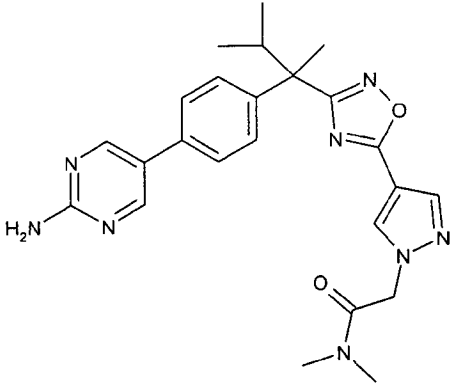
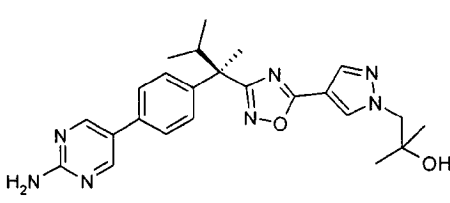
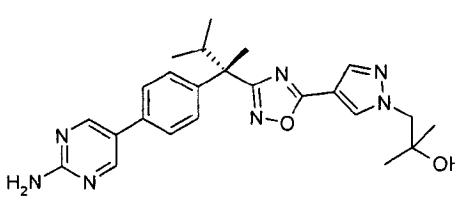
[0197]

96		5-(4-{3-甲基-2-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
97		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丁基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙酰胺
98		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丁基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N-甲基乙酰胺
99		5-[4-(1-环丁基-1-{5-[1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基)苯基]嘧啶-2-胺

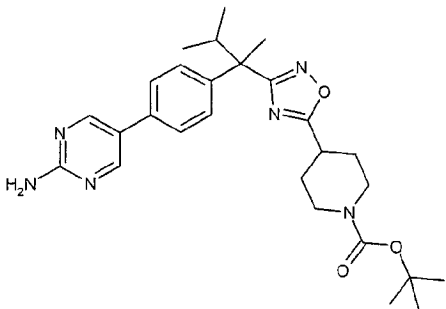
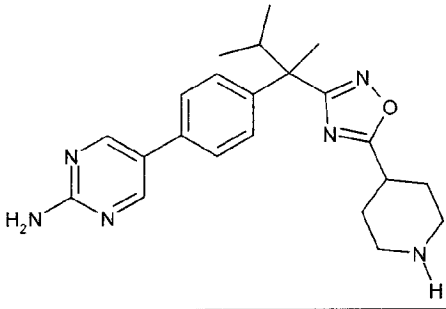
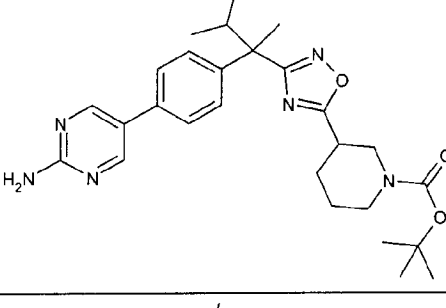
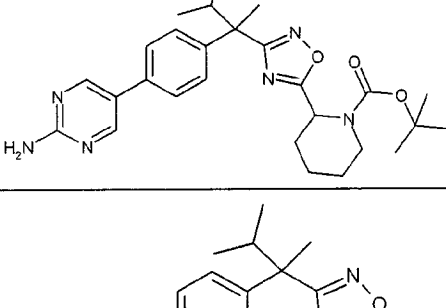
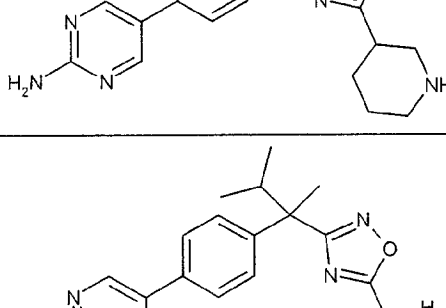
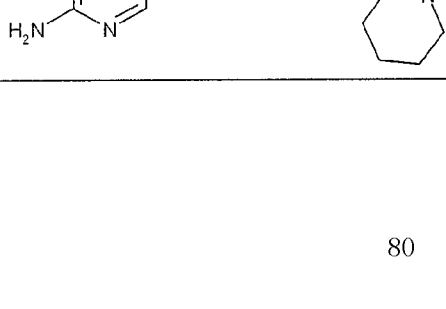
[0198]

100		5-{4-[(1R)-1-环丁基-1-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺
101		5-{4-[(1S)-1-环丁基-1-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺
102		5-{4-[(1R)-1-环丁基-1-{5-[1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺
103		5-{4-[(1S)-1-环丁基-1-{5-[1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}乙基]苯基}嘧啶-2-胺

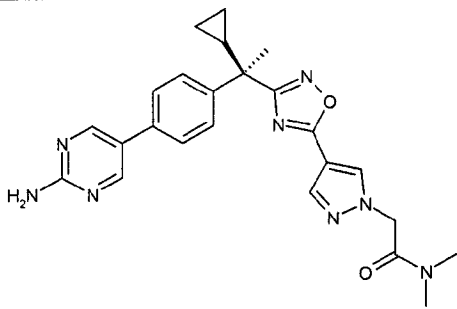
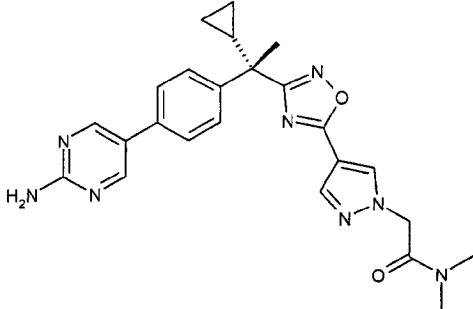
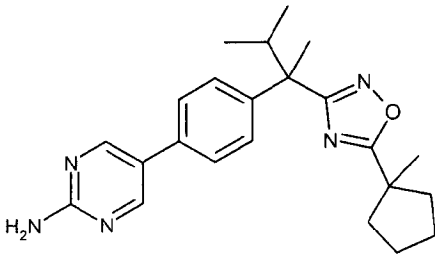
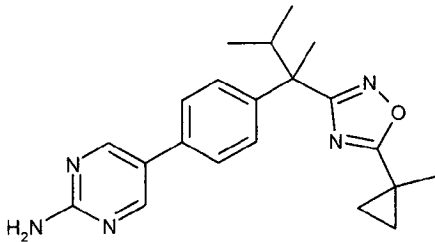
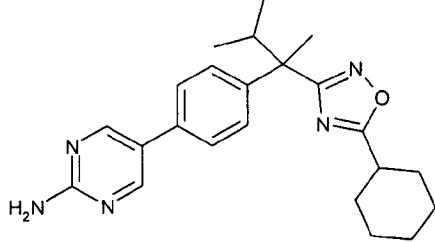
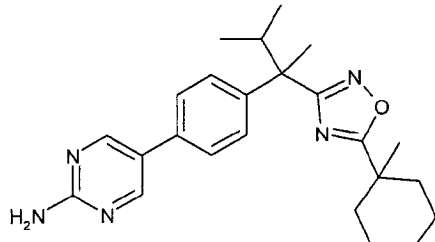
[0199]

104		2-[4-(3-{{(1R)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丁基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙酰胺
105		2-[4-(3-{{(1S)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丁基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙酰胺
106		2-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙酰胺
107		1-[4-(3-{{(2R)-2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丙-2-醇
108		1-[4-(3-{{(2S)-2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丙-2-醇

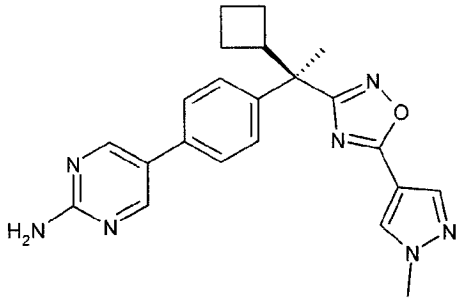
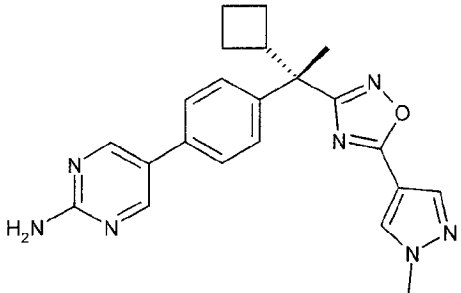
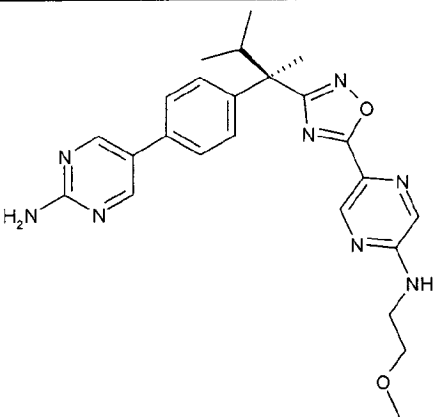
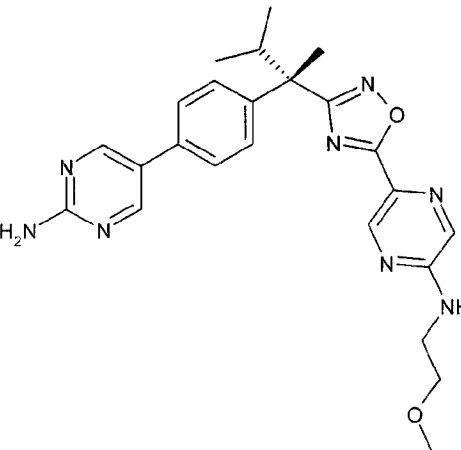
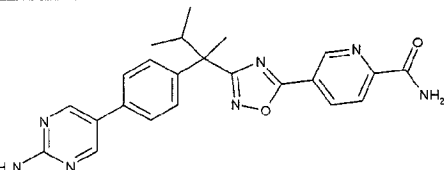
[0200]

109		4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯
110		5-(4-{3-甲基-2-[5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
111		3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯
112		2-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯
113		5-(4-{3-甲基-2-[5-(哌啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
114		5-(4-{3-甲基-2-[5-(哌啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

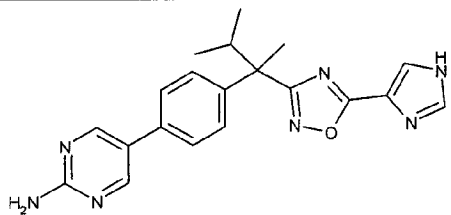
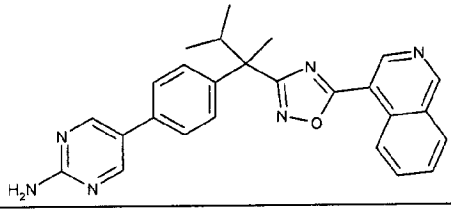
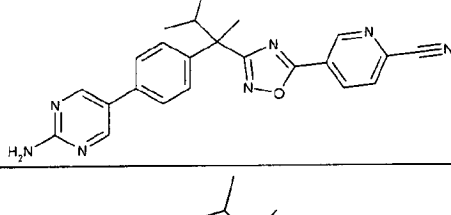
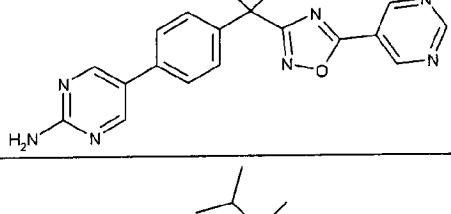
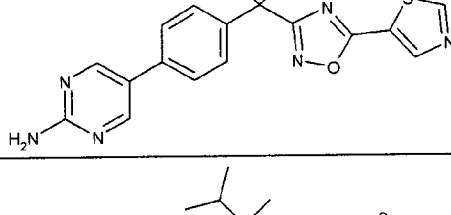
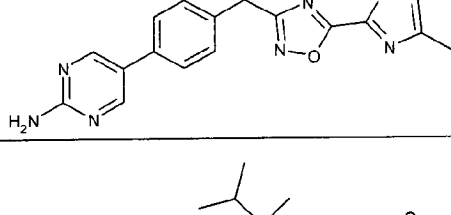
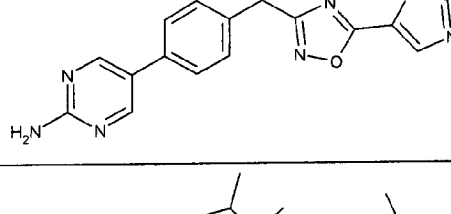
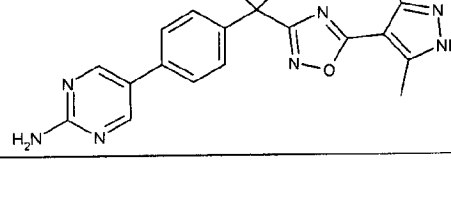
[0201]

115		2-[4-(3-{{(1R)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙酰胺
116		2-[4-(3-{{(1S)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙酰胺
117		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基环戊基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
118		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
119		5-{4-[2-(5-环己基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺
120		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基环己基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

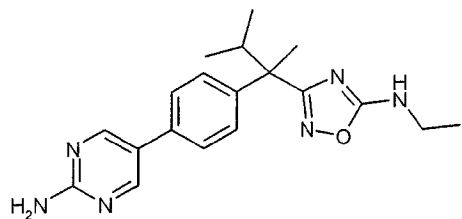
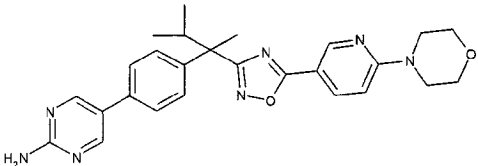
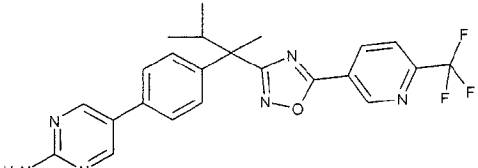
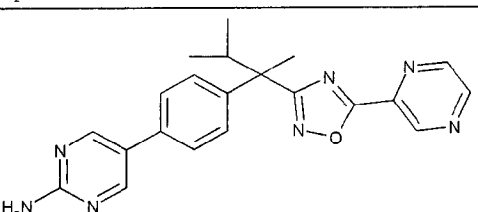
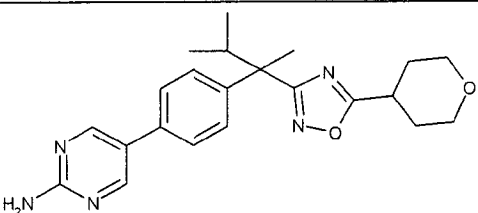
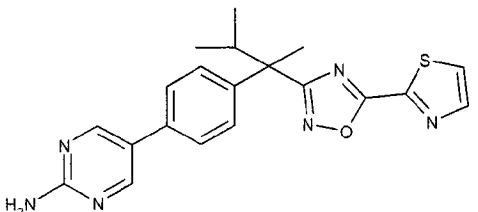
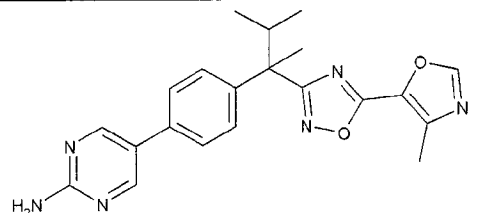
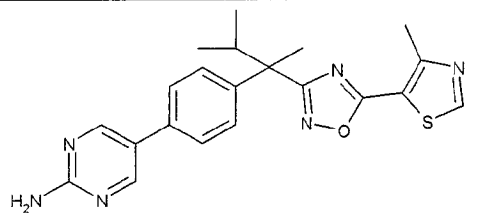
[0202]

121		5-(4-{(1R)-1-环丁基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
122		5-(4-{(1S)-1-环丁基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙基}苯基)嘧啶-2-胺
123		5-{4-[(2R)-2-(5-{5-[(2-甲氧基乙基)氨基]吡嗪-2-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺
124		5-{4-[(2S)-2-(5-{5-[(2-甲氧基乙基)氨基]吡嗪-2-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺
125		5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-甲酰胺

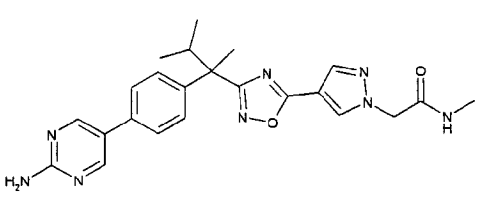
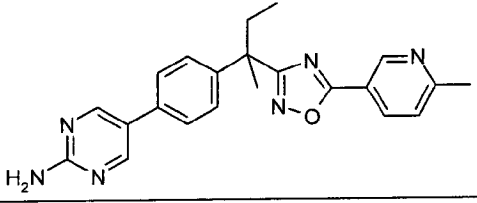
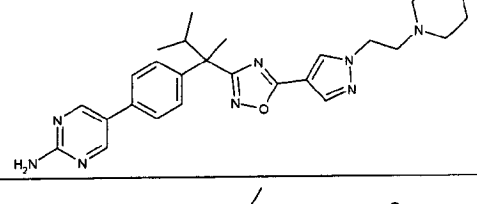
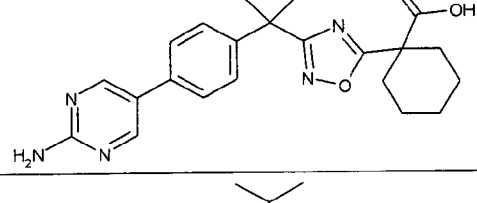
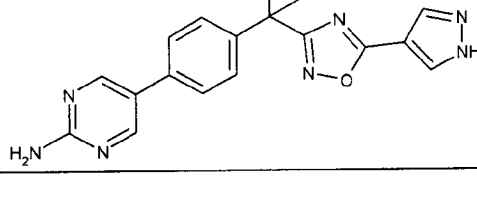
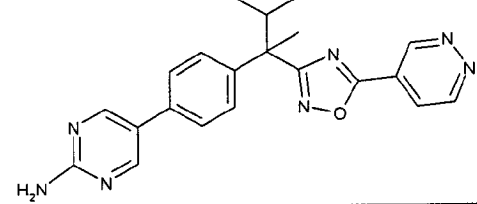
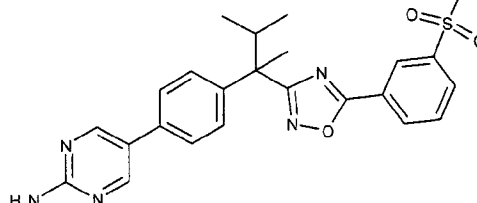
[0203]

126		5-(4-{2-[5-(1H-咪唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
127		5-(4-{2-[5-(异喹啉-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
128		5-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2-甲腈
129		5-(4-{3-甲基-2-[5-(嘧啶-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
130		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1,3-噻唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
131		5-(4-{3-甲基-2-[5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
132		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
133		5-(4-{2-[5-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

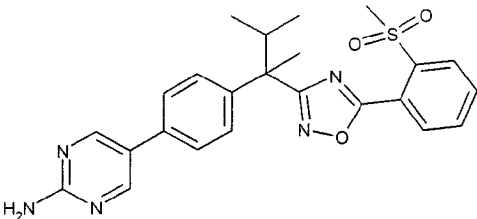
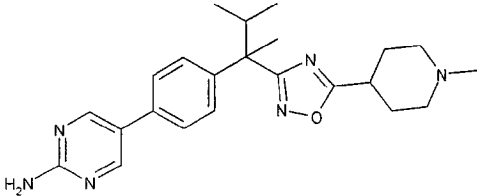
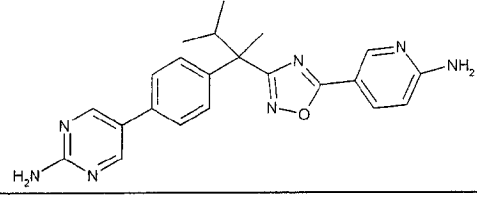
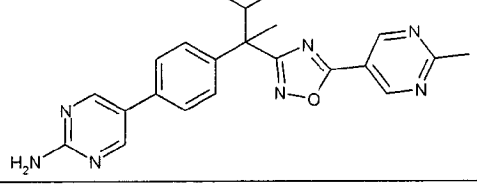
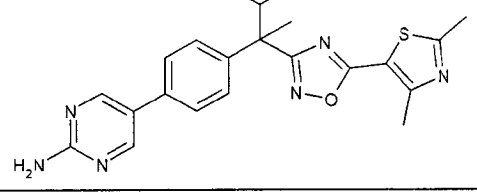
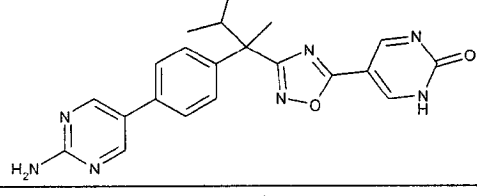
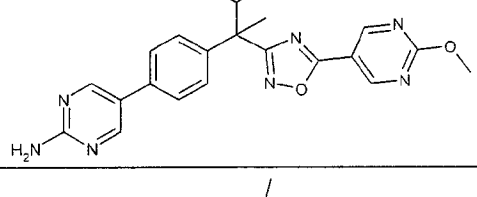
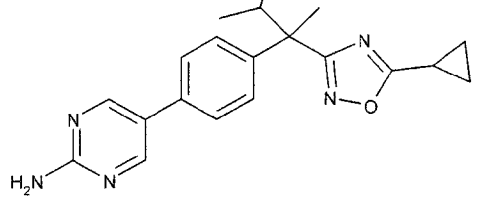
[0204]

134		5-(4-{2-[5-(乙基氨基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
135		5-[4-(3-甲基-2-{5-[6-(吗啉-4-基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
136		5-[4-(3-甲基-2-{5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
137		5-(4-{3-甲基-2-[5-(吡嗪-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
138		5-(4-{3-甲基-2-[5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
139		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1,3-噻唑-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
140		5-(4-{3-甲基-2-[5-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
141		5-(4-{3-甲基-2-[5-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

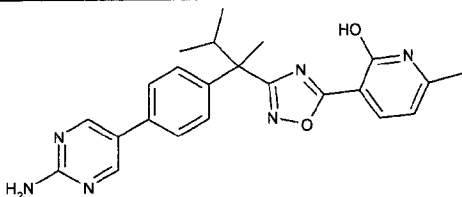
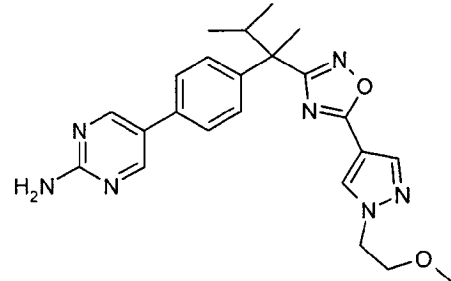
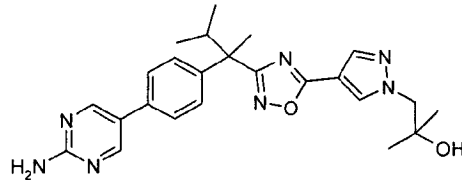
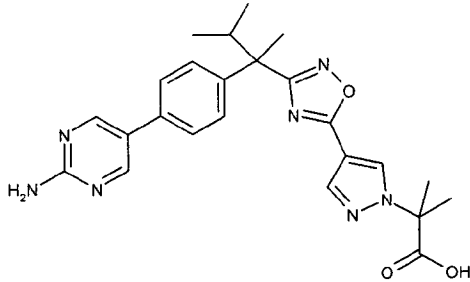
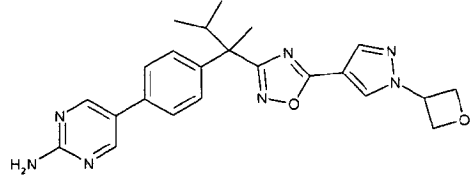
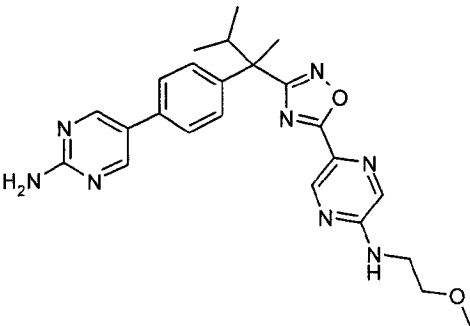
[0205]

142		2-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N-甲基乙酰胺
143		5-(4-{2-[5-(6-甲基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
144		5-{4-[3-甲基-2-(5-{1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺
145		1-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)环己烷甲酸
146		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
147		5-(4-{3-甲基-2-[5-(吡嗪-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
148		5-[4-(3-甲基-2-{5-[3-(甲基磺酰基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺

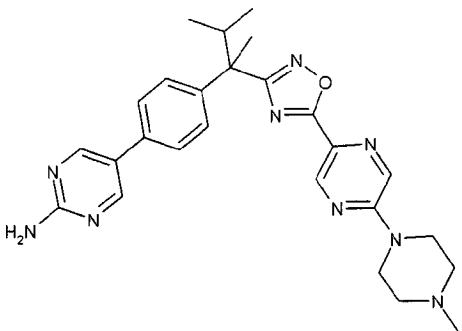
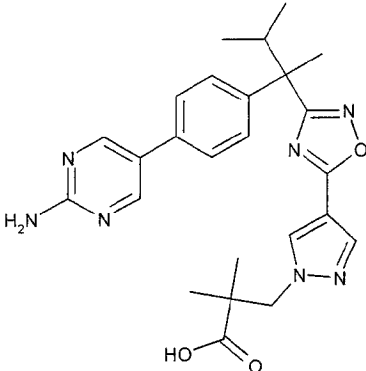
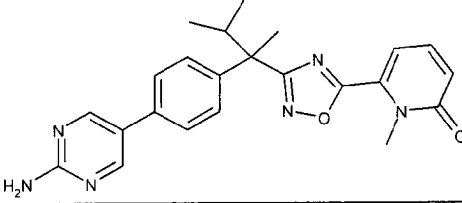
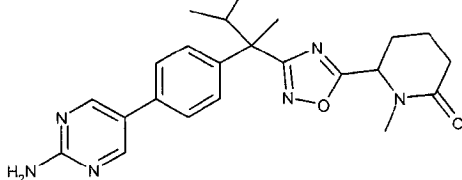
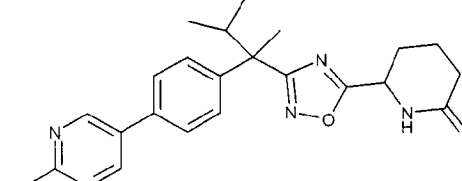
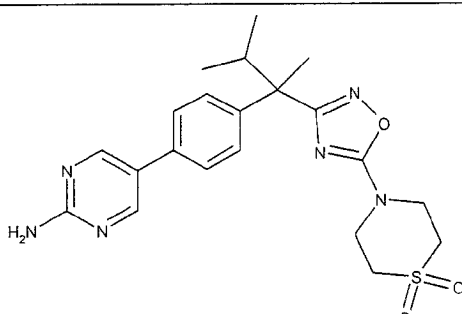
[0206]

149		5-[4-(3-甲基-2-{5-[2-(甲基磺酰基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
150		5-(4-{3-甲基-2-[5-(1-甲基哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
151		5-(4-{2-[5-(6-氨基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
152		5-(4-{3-甲基-2-[5-(2-甲基咪唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
153		5-(4-{2-[5-(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
154		5-(3-{2-[4-(2-氨基咪唑-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)嘧啶-2(1H)-酮
155		5-(4-{2-[5-(2-甲氧基咪唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺
156		5-{4-[2-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺

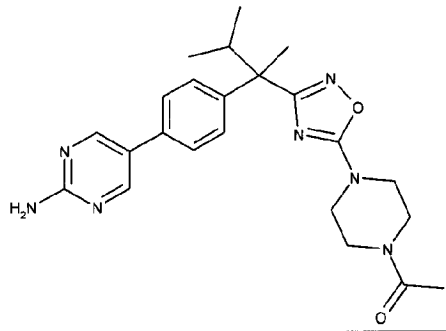
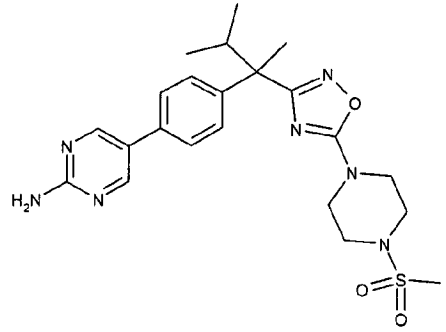
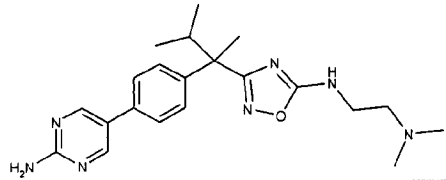
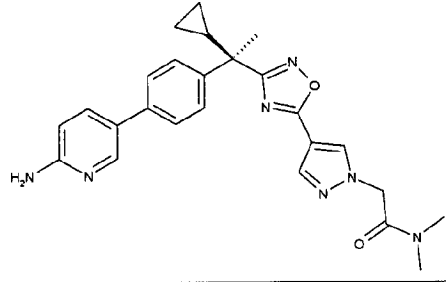
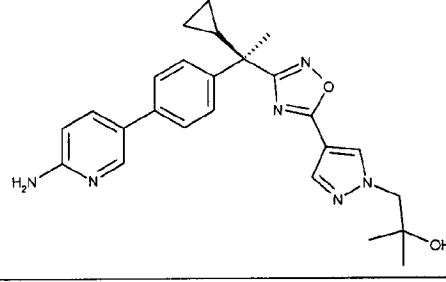
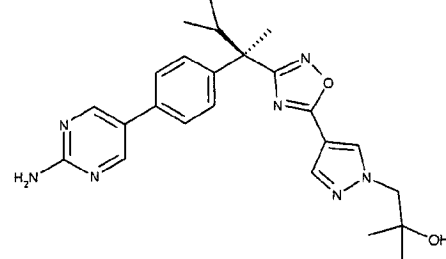
[0207]

157		3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-6-甲基吡啶-2-醇
158		5-[4-(2-{5-[1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}-3-甲基丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
159		1-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丙-2-醇
160		2-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丙酸
161		5-[4-(3-甲基-2-{5-[1-(氧杂环丁-3-基)-1H-吡唑-4-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
162		5-{4-[2-(5-{5-[(2-甲氧基乙基)氨基]吡嗪-2-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-甲基丁-2-基]苯基}嘧啶-2-胺

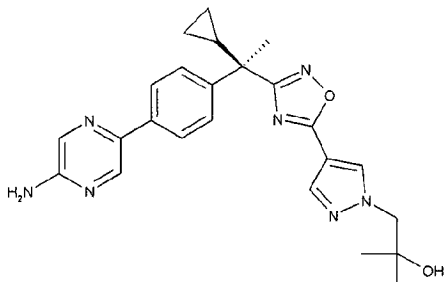
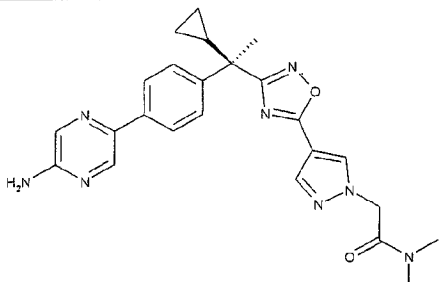
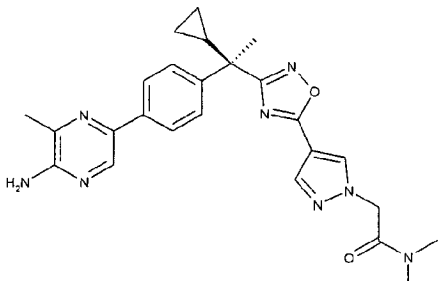
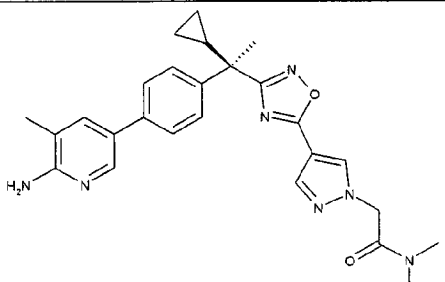
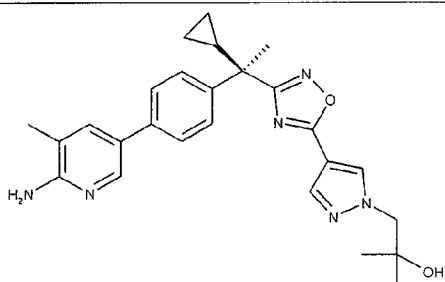
[0208]

163		5-[4-(3-甲基-2-{5-[5-(4-甲基咪唑-1-基)吡嗪-2-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺
164		3-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2,2-二甲基丙酸
165		6-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮
166		6-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基哌啶-2-酮
167		6-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-2-酮
168		5-(4-{1-[5-(1,1-二氧代-1λ6-硫吗啉-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺

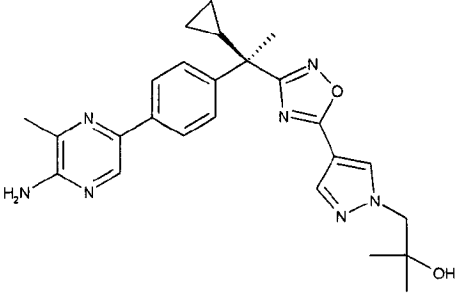
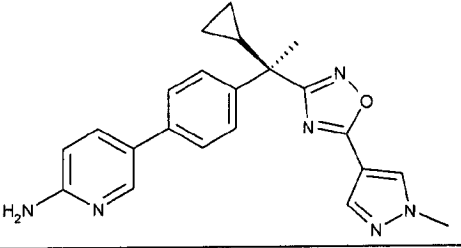
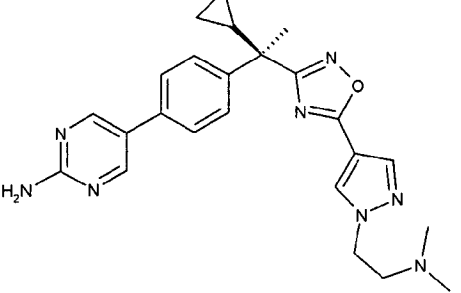
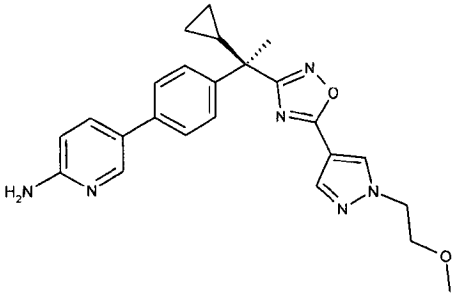
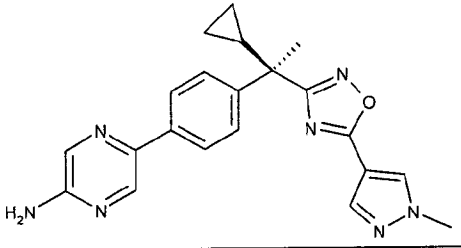
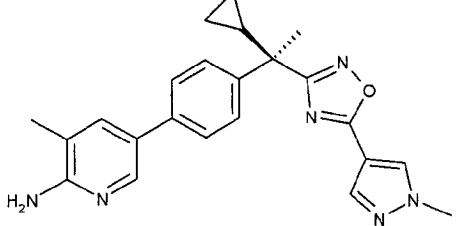
[0209]

169		1-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌嗪-1-基]-乙酮
170		5-(4-{1-[5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
171		N-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺
172		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
173		1-[4-(3-{(R)-1-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇
174		1-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇

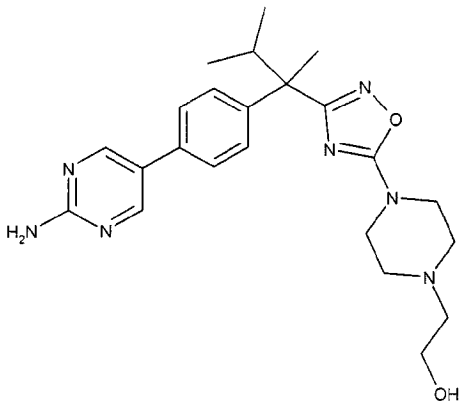
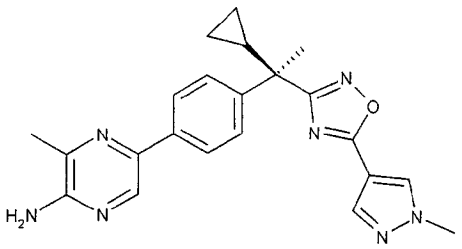
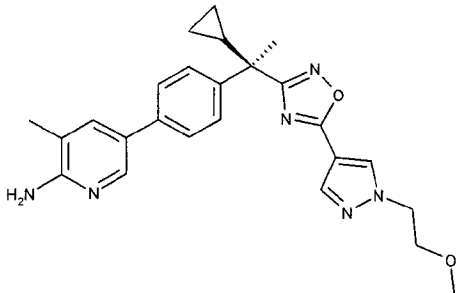
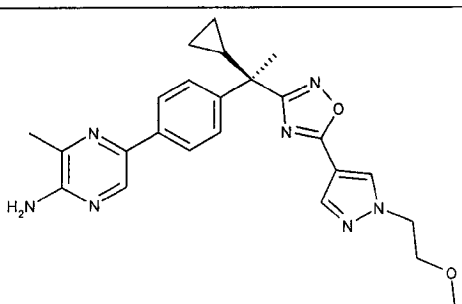
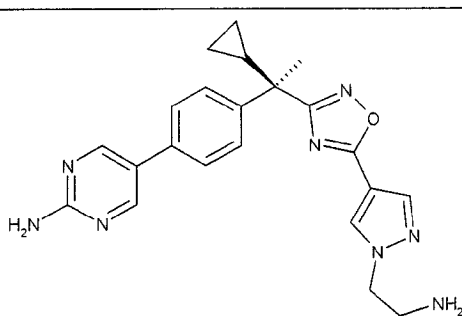
[0210]

175		1-[4-(3-{(R)-1-[4-(5-氨基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇
176		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(5-氨基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
177		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(5-氨基-6-甲基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
178		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(6-氨基-5-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
179		1-[4-(3-{(R)-1-[4-(6-氨基-5-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇

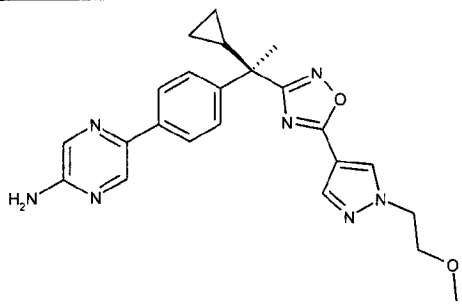
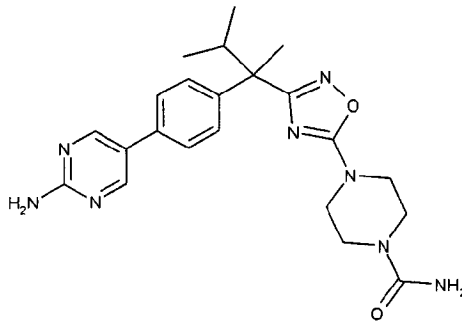
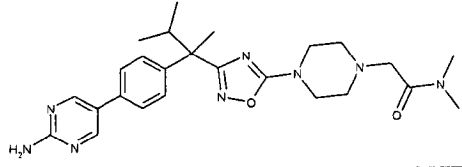
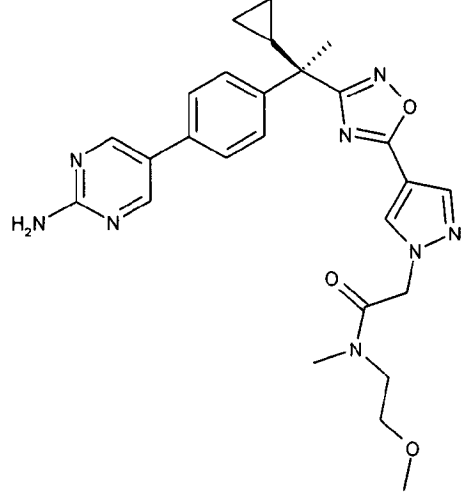
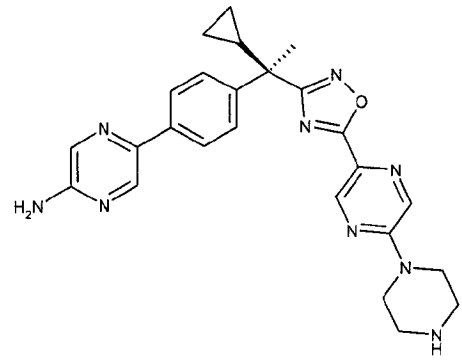
[0211]

180		1-[4-(3-{{(R)-1-[4-(5-氨基-6-甲基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-2-甲基-丙-2-醇
181		5-(4-{{(R)-1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡啶-2-基胺
182		5-[4-((R)-1-环丙基-1-{5-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-乙基)-苯基]-嘧啶-2-基胺
183		5-[4-((R)-1-环丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-乙基)-苯基]-吡啶-2-基胺
184		5-(4-{{(R)-1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡嗪-2-基胺
185		5-(4-{{(R)-1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-3-甲基-吡啶-2-基胺

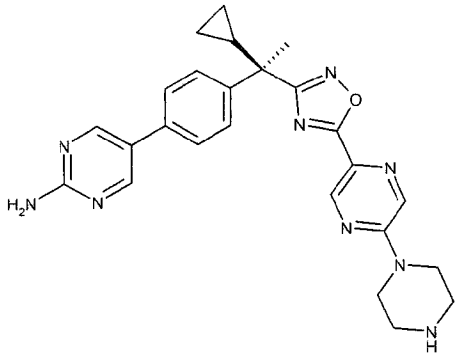
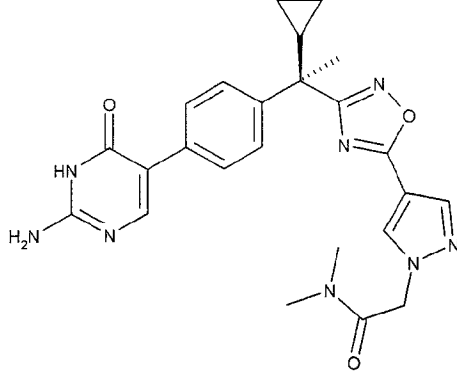
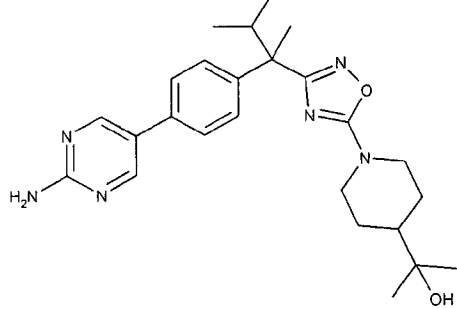
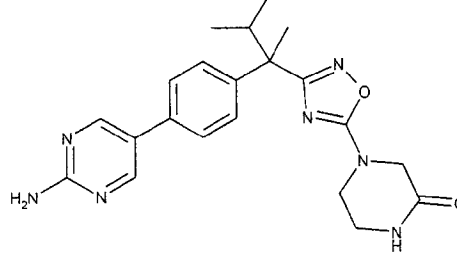
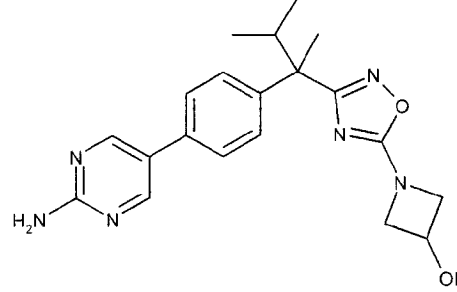
[0212]

186		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌嗪-1-基]-乙醇
187		5-(4-{(R)-1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-3-甲基-吡嗪-2-基胺
188		5-[4-((R)-1-环丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基)-苯基]-3-甲基-吡啶-2-基胺
189		5-[4-((R)-1-环丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基)-苯基]-3-甲基-吡嗪-2-基胺
190		5-[4-((R)-1-{5-[1-(2-氨基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1-环丙基-乙基)-苯基]-嘧啶-2-基胺

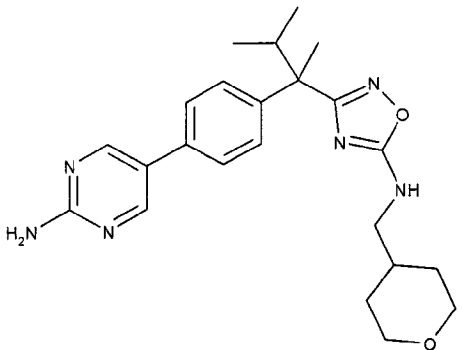
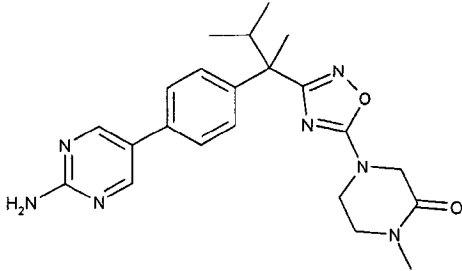
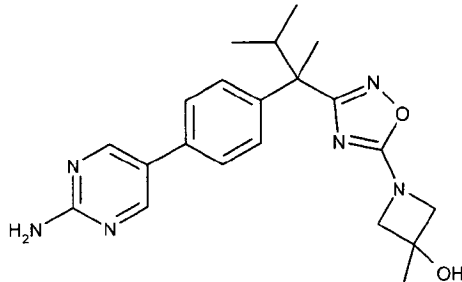
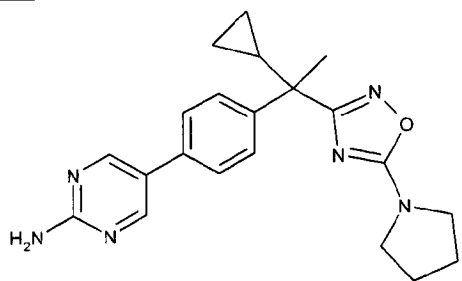
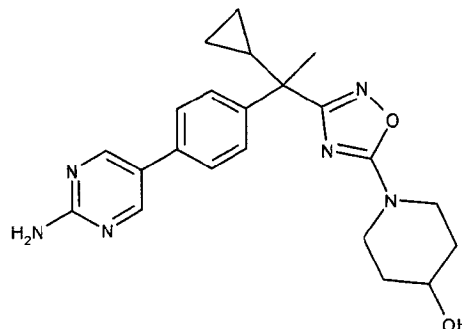
[0213]

191		5-[4-((R)-1-环丙基-1-{5-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-乙基)-苯基]-吡嗪-2-基胺
192		4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌嗪-1-甲酰胺
193		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
194		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-乙酰胺
195		5-(4-{(R)-1-环丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡嗪-2-基胺

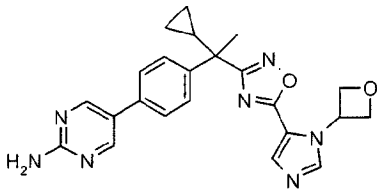
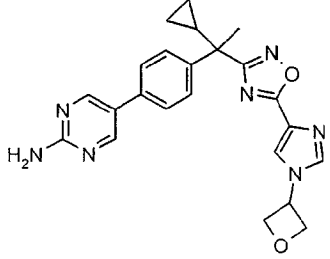
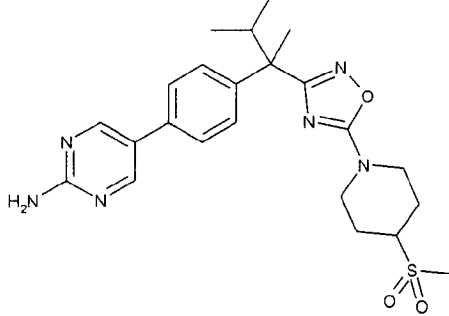
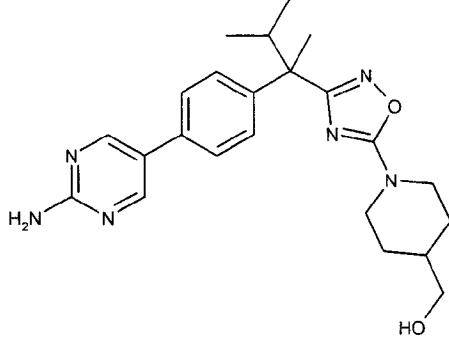
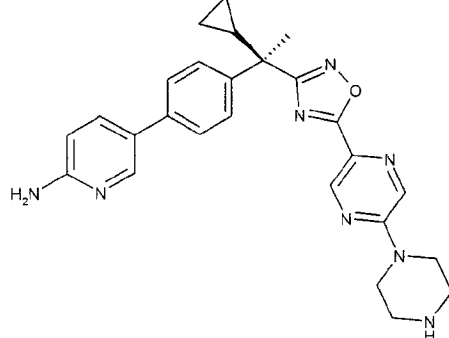
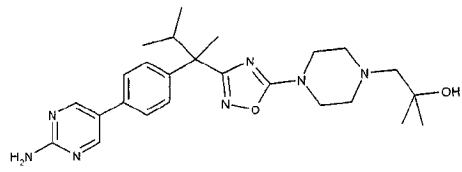
[0214]

196		5-(4-{{(R)-1-环丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基}-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基)胺
197		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(2-氨基-6-氧代-1,6-二氢-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
198		2-[1-(3-{{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]-丙-2-醇
199		4-(3-{{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌嗪-2-酮
200		1-(3-{{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-氮杂环丁-3-醇

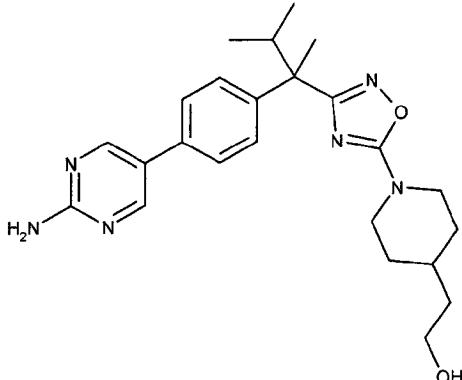
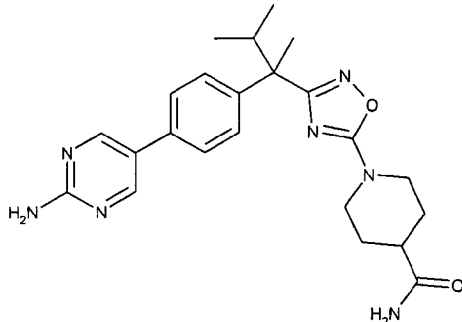
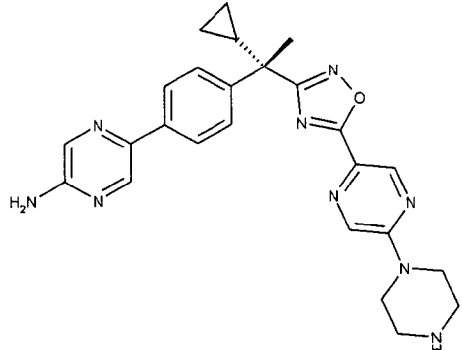
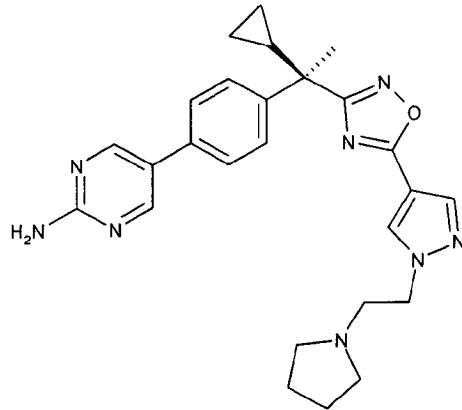
[0215]

201		5-[4-(1,2-二甲基-1-{5-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-[1,2,4]噁二唑-3-基}-丙基)-苯基]-嘧啶-2-基胺
202		4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-1-甲基-哌嗪-2-酮
203		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-甲基-氮杂环丁-3-醇
204		5-{4-[1-环丙基-1-(5-吡咯烷-1-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-乙基]-苯基}-嘧啶-2-基胺
205		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇

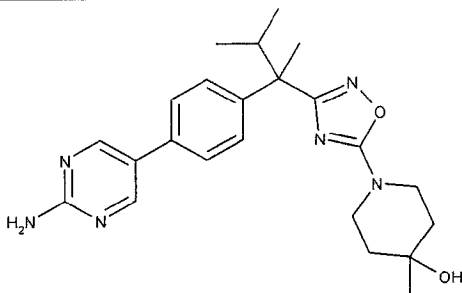
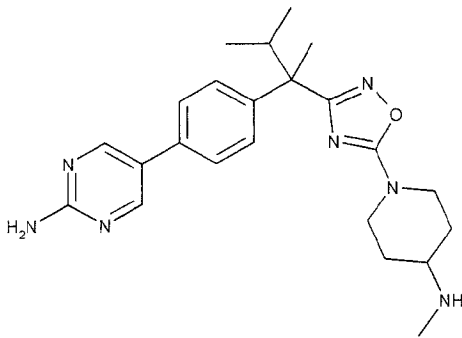
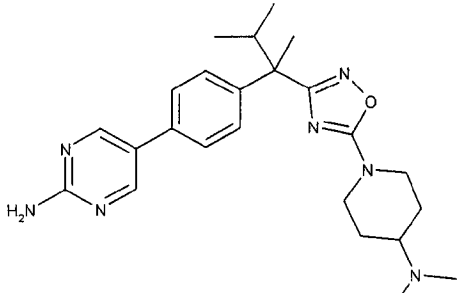
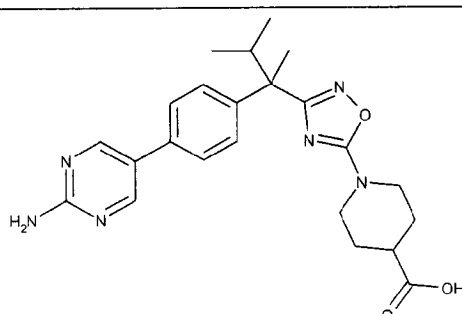
[0216]

206		5-(4-{1-环丙基-1-[5-(3-氧杂环丁-3-基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
207		5-(4-{1-环丙基-1-[5-(1-氧杂环丁-3-基-1H-咪唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
208		5-(4-{1-[5-(4-甲磺酰基-哌啶-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
209		[1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]-甲醇
210		5-(4-{(R)-1-环丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡啶-2-基胺
211		1-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-2-甲基-丙-2-醇

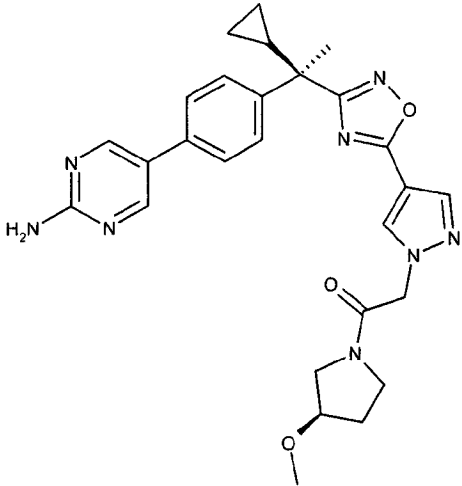
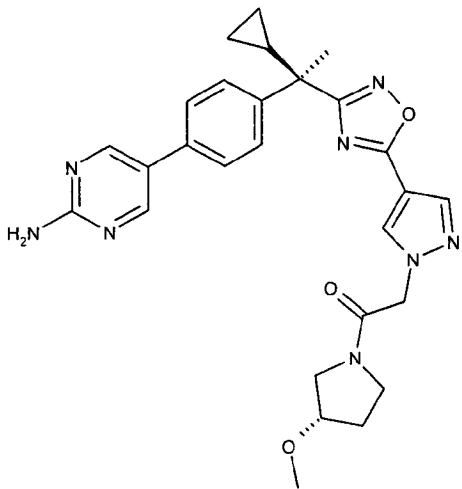
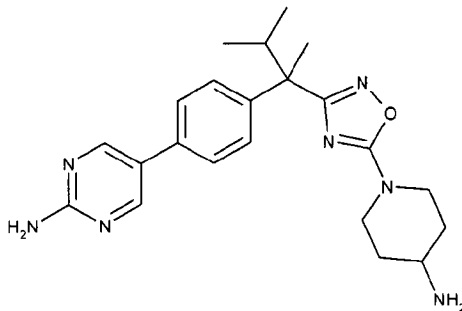
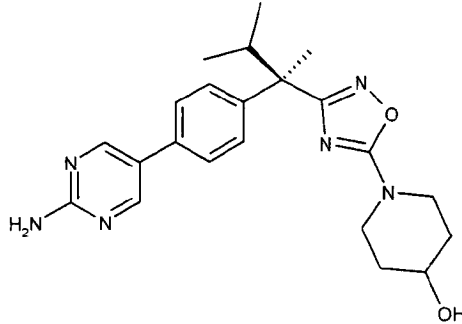
[0217]

212		2-[1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-基]-乙醇
213		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-甲酰胺
214		5-(4-{(S)-1-环丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡嗪-2-基胺
215		5-[4-((R)-1-环丙基-1-{5-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺

[0218]

216		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)- 苯基]-1,2-二甲基-丙 基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-甲基 -哌啶-4-醇
217		5-(4-{1,2-二甲基-1-[5-(4-甲基 氨基-哌啶-1-基)-[1,2,4]噁二唑 -3-基]-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基 胺
218		5-(4-{1-[5-(4-二甲基氨基-哌啶 -1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2- 二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基 胺
219		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)- 苯基]-1,2-二甲基-丙 基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶 -4-甲酸

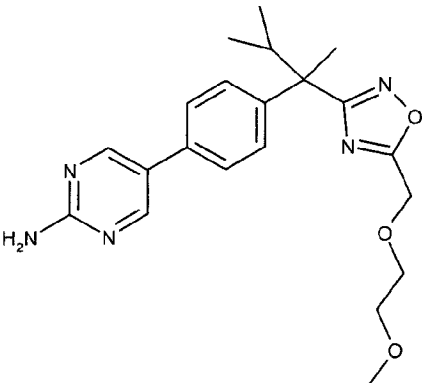
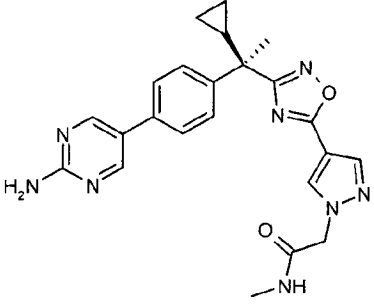
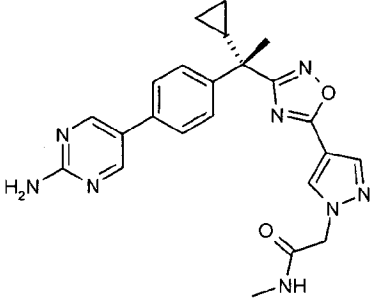
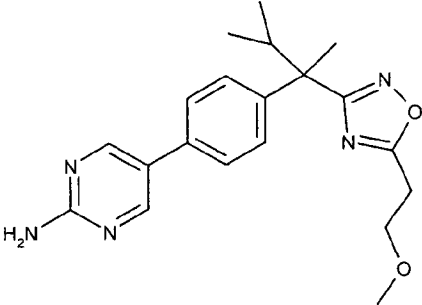
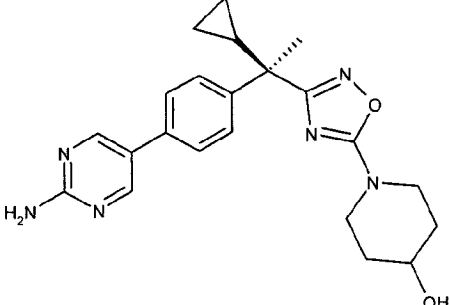
[0219]

220		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-1-((R)-3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-乙酮
221		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-1-((S)-3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-乙酮
222		5-(4-{1-[5-(4-氨基-哌啶-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
223		1-(3-{{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇

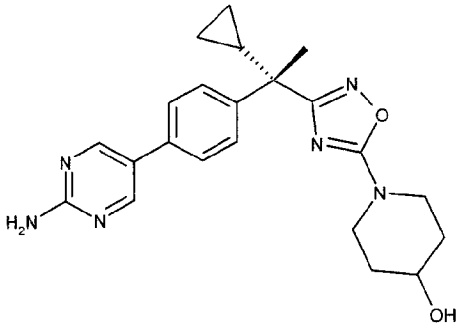
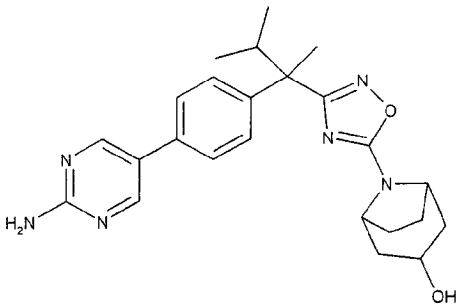
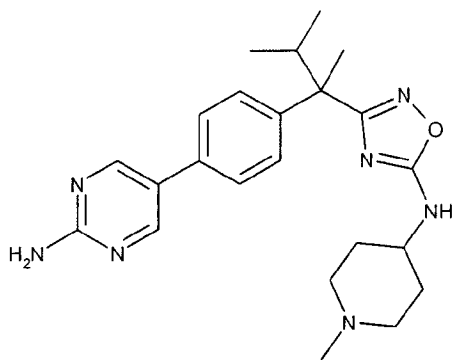
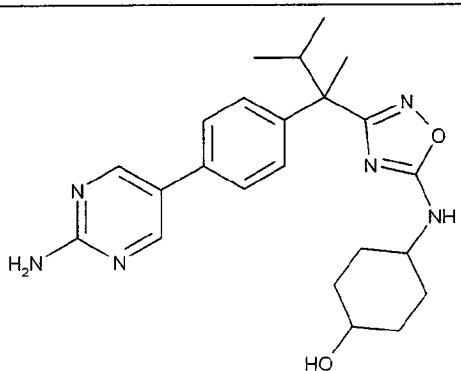
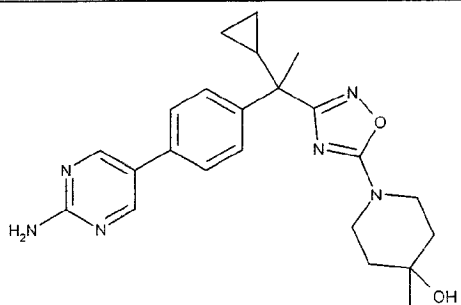
[0220]

224		1-(3-((S)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇
225		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2-甲基-丙-2-醇
226		2-[4-(3-((R)-1-环丙基-1-[4-(2-甲基氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
227		1-(3-((R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-甲基-哌啶-4-醇
228		1-(3-((S)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-甲基-哌啶-4-醇

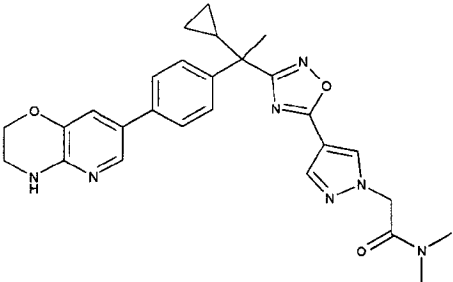
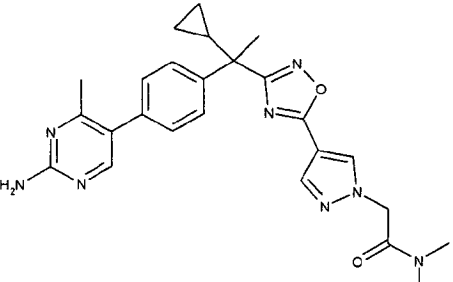
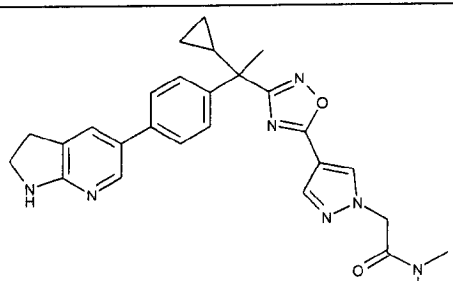
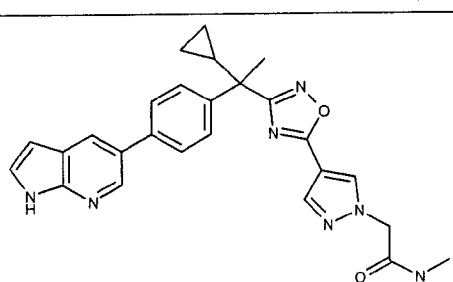
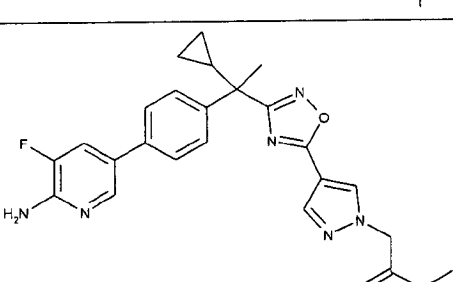
[0221]

229		5-(4-{1-[5-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
230		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N-甲基-乙酰胺
231		2-[4-(3-{(S)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N-甲基-乙酰胺
232		5-(4-{1-[5-(2-甲氧基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
233		1-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇

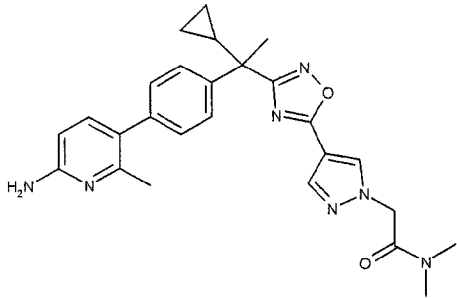
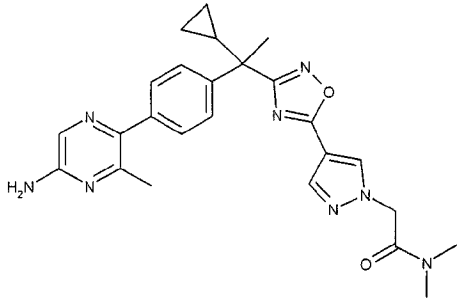
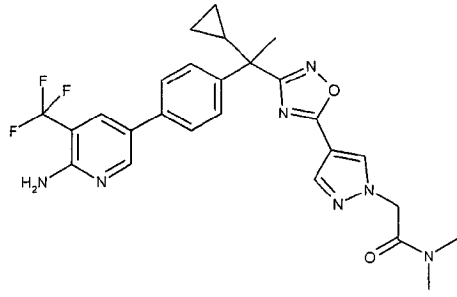
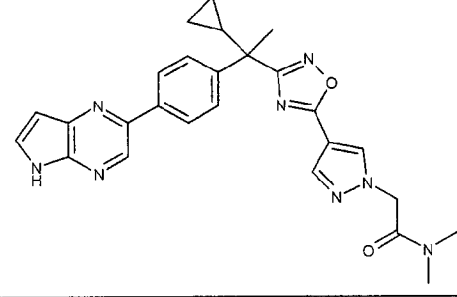
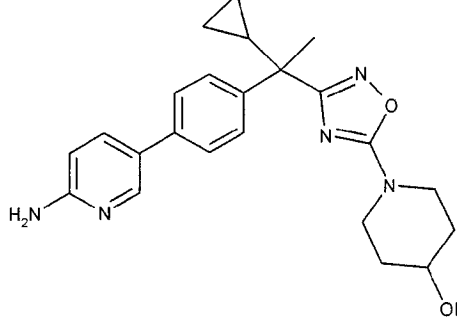
[0222]

234		1-(3-{(S)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇
235		8-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-醇
236		5-(4-{1,2-二甲基-1-[5-(1-甲基-哌啶-4-基氨基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
237		4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基氨基)-环己醇
238		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-4-甲基-哌啶-4-醇

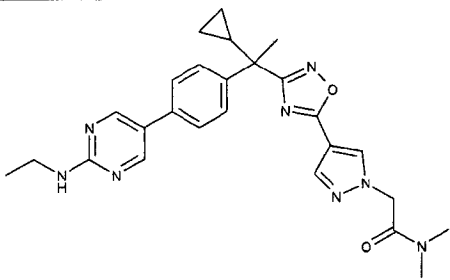
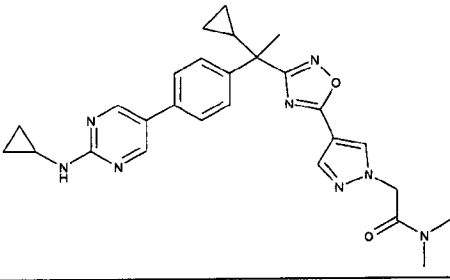
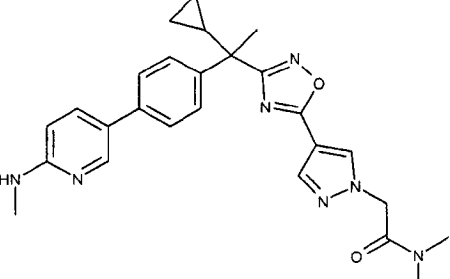
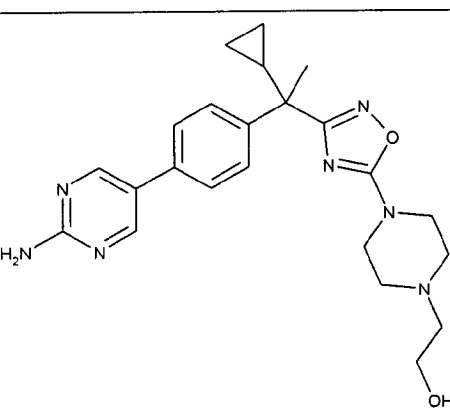
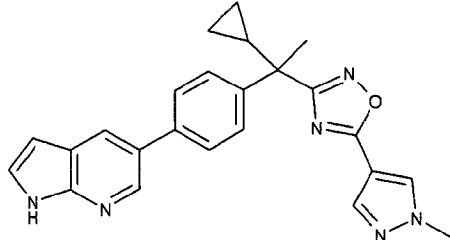
[0223]

239		2-[4-(3-{1-环丙基-1-[4-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
240		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-4-甲基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
241		2-[4-(3-{1-环丙基-1-[4-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
242		2-[4-(3-{1-环丙基-1-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
243		2-[4-(3-{1-[4-(6-氨基-5-氟-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺

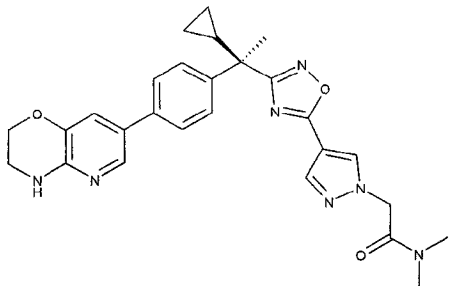
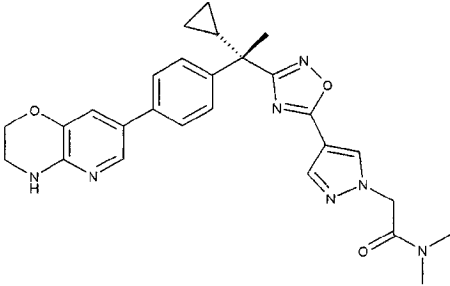
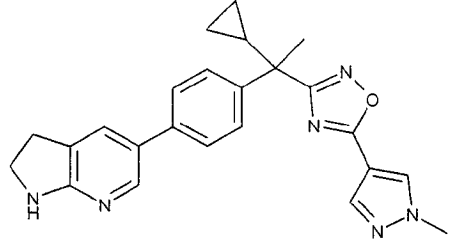
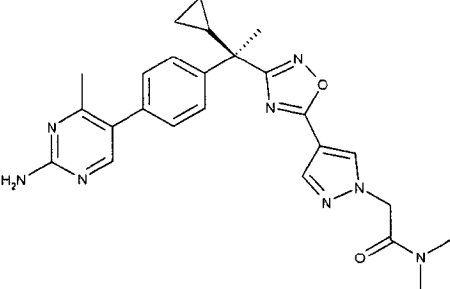
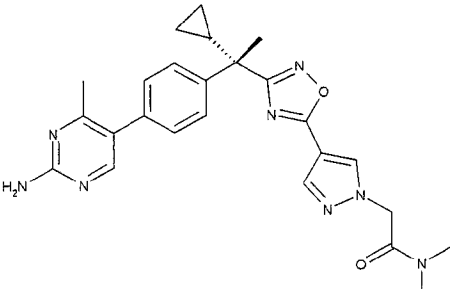
[0224]

244		2-[4-(3-{1-[4-(6-氨基-2-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
245		2-[4-(3-{1-[4-(5-氨基-3-甲基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
246		2-[4-(3-{1-[4-(6-氨基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
247		2-[4-(3-{1-环丙基-1-[4-(5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
248		1-(3-{1-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇

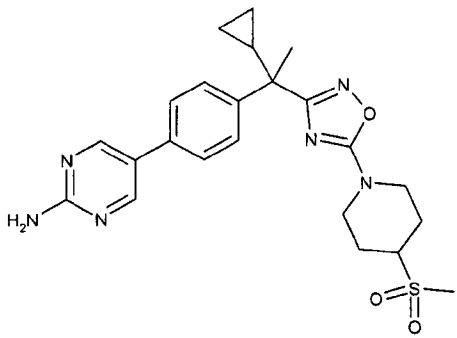
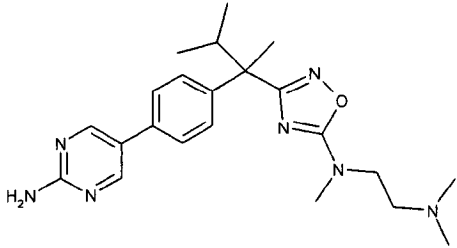
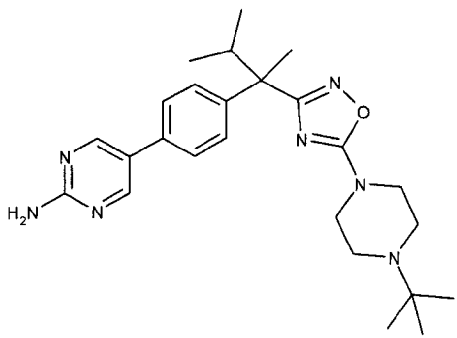
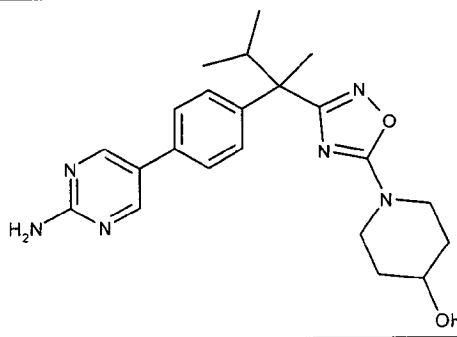
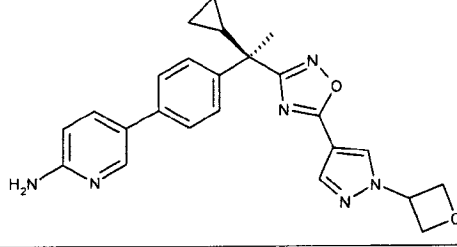
[0225]

249		2-[4-(3-{1-环丙基-1-[4-(2-乙基氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
250		2-[4-(3-{1-环丙基-1-[4-(2-环丙基氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
251		2-[4-(3-{1-环丙基-1-[4-(6-甲基氨基-吡啶-3-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
252		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌嗪-1-基]-乙醇
253		5-(4-{1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[0226]

254		2-[4-(3-{{(R)-1-环丙基-1-[4-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-苯基]-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
255		2-[4-(3-{{(S)-1-环丙基-1-[4-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)-苯基]-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
256		5-(4-{1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶
257		2-[4-(3-{{(R)-1-[4-(2-氨基-4-甲基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
258		2-[4-(3-{{(S)-1-[4-(2-氨基-4-甲基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺

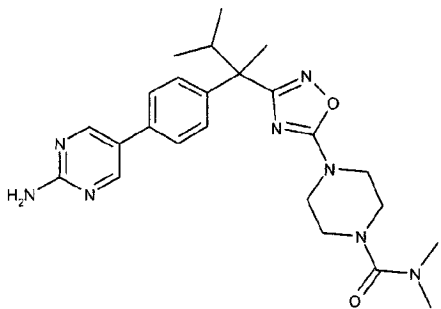
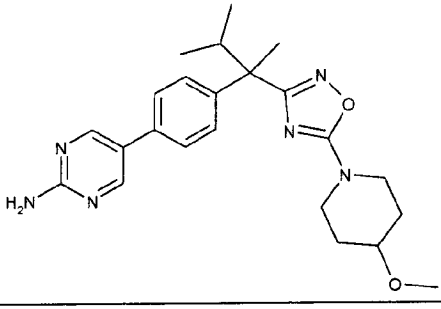
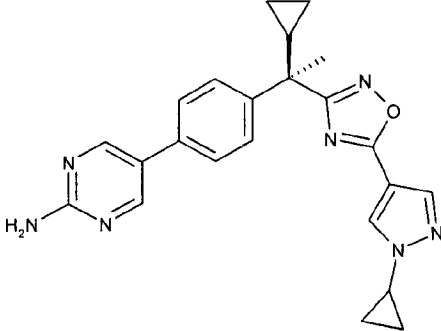
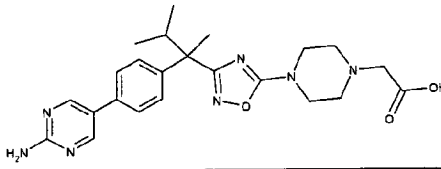
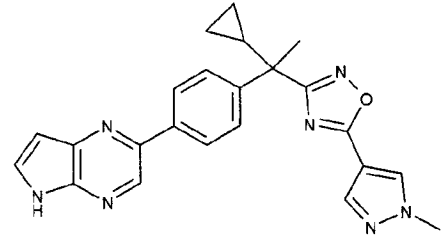
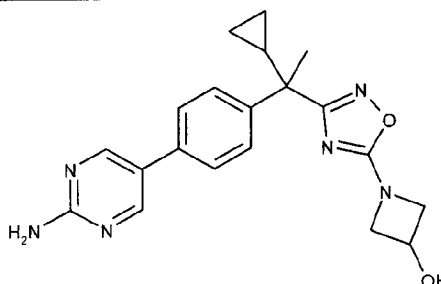
[0227]

259		5-(4-{1-环丙基-1-[5-(4-甲磺酰基-哌啶-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
260		N-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-N,N',N'-tri 甲基-乙烷-1,2-二胺
261		5-(4-{1-[5-(4-叔丁基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
262		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇
263		5-(4-{(R)-1-环丙基-1-[5-(1-氧杂环丁-3-基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡啶-2-基胺

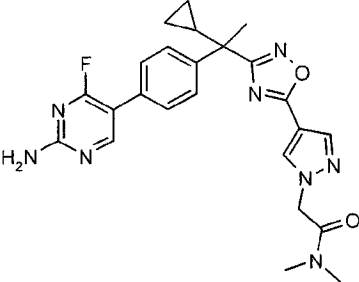
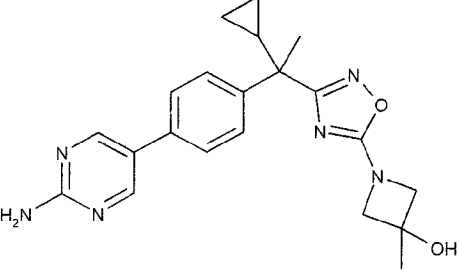
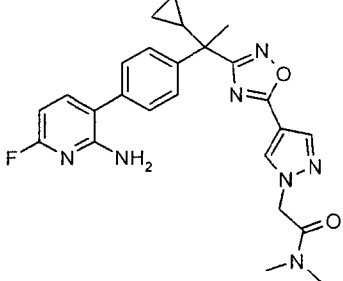
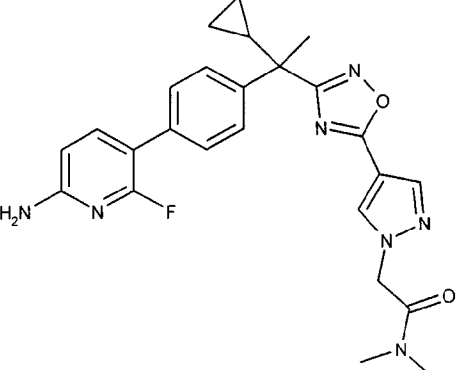
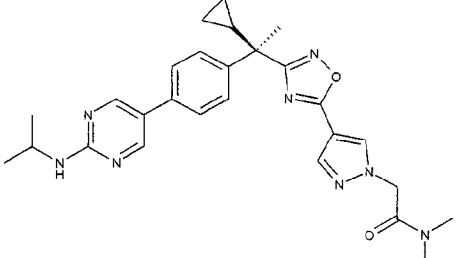
[0228]

264		5-(4-{1-[5-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
265		5-(4-{(R)-1-环丙基-1-[5-(1-氧杂环丁-3-基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡嗪-2-基胺; 与三氟乙酸的化合物
266		5-(4-{1-[5-(4-环丙基-哌嗪-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
267		5-(4-{(S)-1-环丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
268		5-(4-{(S)-1-环丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡啶-2-基胺

[0229]

269		4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌嗪-1-甲酸二甲基酰胺
270		5-(4-{1-[5-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-1,2-二甲基-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
271		5-(4-{(R)-1-环丙基-1-[5-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺
272		[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌嗪-1-基]-乙酸
273		2-(4-{1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪
274		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-氮杂环丁-3-醇

[0230]

275		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-4-氟-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
276		1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-甲基-氮杂环丁-3-醇
277		2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-6-氟-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
278		2-[4-(3-{1-[4-(6-氨基-2-氟-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
279		2-[4-(3-{(R)-1-环丙基-1-[4-(2-异丙基氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺

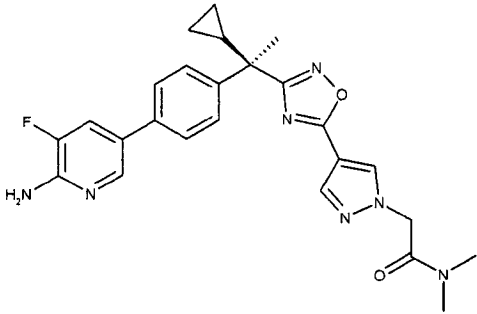
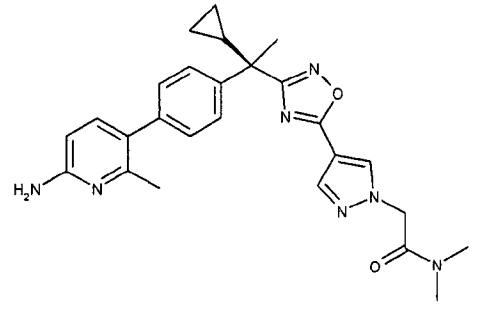
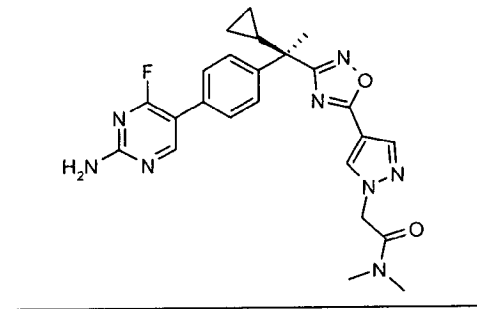
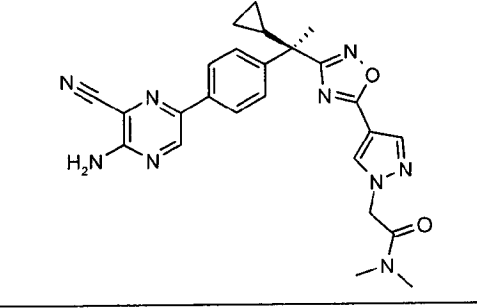
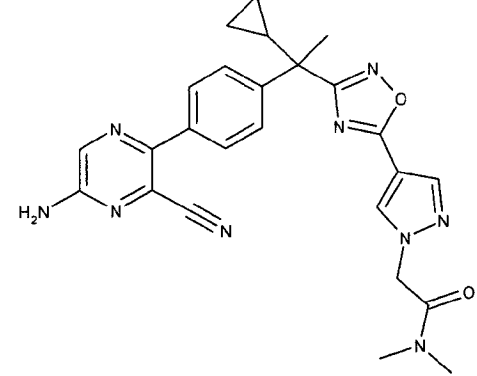
[0231]

280		2-[4-(3-((R)-1-环丙基-1-[4-(6-甲基氨基-吡啶-3-基)-苯基]-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
281		2-[4-(3-((R)-1-[4-(6-氨基-5-三氟甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
282		1-(3-((R)-1-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇
283		1-(3-((S)-1-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇
284		2-[4-(3-((R)-1-环丙基-1-[4-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯基]-乙基)-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺

[0232]

285		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(5-氨基-3-甲基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
286		3-(4-{1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-5-甲氧基-吡啶
287		(R)-1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-3-醇
288		(S)-1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-3-醇
289		2-[4-(3-{1-[4-(5-氨基-6-三氟甲基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
290		3-苄基氧基-5-(4-{1-环丙基-1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡啶

[0233]

291		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(6-氨基-5-氟-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
292		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(6-氨基-2-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
293		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-4-氟-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
294		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(5-氨基-6-氰基-吡啶-2-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
295		2-[4-(3-{1-[4-(5-氨基-3-氰基-吡啶-2-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺

[0234]

296		2-[4-(3-{1-[4-(6-氨基-2-氰基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺
297		4-[(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-甲基-氨基]-环己醇
298		2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-4-氟-6-甲基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺

[0235] 在一个实施方案中,本发明涉及上文表 1 中所描述的任一化合物或其药学上可接受的盐。

[0236] 本发明代表性化合物在 FLAP 结合分析(阐述于生物性质的评估部分中)中显示活性,如表 2 中所示。

[0237] 表 2

实施例	FLAP 结合 IC ₅₀ (nM)	人全血 IC ₅₀ (nM)
1	57	
2	5.1	680
3	1.7	94
4	1.6	310
5	1.6	150
6	1.1	70
7	3.1	560
8	3.8	530
9	2.9	210
10	4.3	
11	1.9	89
12	3.3	290
13	3.6	460
14	4.6	140

[0238]

[0239]

15	2.0	46
16	2.5	110
17	24	510
18	3.3	320
19	5.8	260
20	10	3200
21	5.5	87
22	4.2	46
23	6.9	170
24	19	410
25	6.0	170
26	9.1	160
27	12	330
28	26	320
29	5.3	190
30	5.0	60
31	1.6	200
32	18	2500
33	6.6	210
34	3.7	160
35	3.2	360
36	3.2	170
37	7.4	250
38	2.2	97
39	2.1	110
40	2.3	100
41	2.2	170
42	1.5	25
43	2.5	30
44	2.2	150
45	3.1	140
46	1.6	33
47	7.7	360
48	6.8	190
49	19	680
50	1.3	95
51	3.9	140
52	2.4	26
53	27	450
54	2.6	27
55	11	200
56	2.4	79
57	6.8	150
58	11	190
59	1.1	76
60	4.0	140
61	1.3	15
62	18	350
63	1.1	14
64	16	410

[0240]

65	75	1500
66	11	330
67	6.2	190
68	6.7	93
69	7.7	120
70	7.1	590
71	17	900
72	12	440
73	28	990
74	17	640
75	23	260
76	35	270
77	1.7	36
78	1.3	240
79	150	2200
80	23	350
81	11	180
82	13	220
83	26	1100
84	120	1700
85	48	>5000
86	190	>5000
87	41	970
88	在 1000nM, 51%抑制	>5000
89	13	270
90	63	1500
91	54	1300
92	110	>5000
93	240	>5000
94	350	>5000
95	130	>5000
96	7.5	150
97	8.8	170
98	12	570
99	3.9	200
100	2.3	110
101	280	>5000
102	1.6	51
103	130	2700
104	6.1	130
105	490	>5000
106	4.8	76
107	0.86	17
108	8.7	320
109	46	1500
110	190	2800
111	15	2900
112	190	>5000
113	66	3100
114	21	1100

[0241]

115	1.9	58
116	150	2000
117	31	1200
118	9.9	820
119	9.2	900
120	40	2100
121	2.6	91
122	140	3200
123	1.7	42
124	2.3	31
125	1.5	290
126	4.6	260
127	2.9	650
128	1.6	240
129	2	180
130	1.4	180
131	8.7	
132	2.8	330
133	1.6	190
134	8.3	190
135	1.4	250
136	5.4	320
137	2.8	77
138	15	760
139	4.4	
140	4.1	710
141	1.5	530
142	1.1	59
143	4.1	360
144	3.1	26
145	17	2500
146	1.3	46
147	2.7	86
148	14	610
149	58	
150	330	1800
151	2.3	100
152	3.3	270
153	4.6	180
154	3.3	
155	1.9	81
156	15	
157	3.3	760
158	3.4	55
159	4.6	83
160	9.0	>5000
161	2.0	36
162	2.3	41
163	0.74	30
164	1.4	2700

[0242]

165	2.1	89
166	26	2400
167	46	4300
168	21	390
169	14	370
170	14	310
171	220	1900
172	1.1	66
173	2.4	31
174	1.2	19
175	2.2	39
176	1.2	73
177	8.9	66
178	2.2	180
179	4.6	49
180	2.9	29
181	3.3	51
182	3.1	14
183	5.5	39
184	2.0	23
185	1.9	28
186	20	150
187	17	23
188	48	51
189	13	49
190	5.9	230
191	5.9	17
192	23	740
193	18	230
194	6.0	96
195	4.6	280
196	2.2	180
197	16	>5000
198	7.5	280
199	32	690
200	15	250
201	13	200
202	46	350
203	15	130
204	13	150
205	11	68
206	23	310
207	92	700
208	13	250
209	8.2	100
210	4.4	190
211	12	230
212	12	86
213	14	330
214	12	450

[0243]

215	3.6	28
216	7.7	34
217	90	1200
218	130	920
219	39	>5000
220	8.5	210
221	6.2	150
222	130	1700
223	7.3	55
224	80	760
225	16	350
226	2.0	30
227	3.1	21
228	54	550
229	99	550
230	3.8	160
231	120	700
232	37	370
233	5.2	37
234	230	1000
235	29	780
236	89	1300
237	26	470
238	5.0	29
239	4.1	290
240	15	190
241	3.4	170
242	5.7	310
243	12	170
244	25	270
245	28	310
246	19	430
247	5.9	300
248	10	80
249	370	>5000
250	470	>5000
251	9.1	130
252	15	220
253	3.8	120
254	2.8	210
255	15	1800
256	4.5	51
257	7.3	150
258	430	2300
259	16	270
260	94	900
261	11	190
262	11	84
263	3.5	21
264	11	120

[0244]

265	5.1	22
266	16	170
267	12	390
268	9.3	600
269	24	230
270	9.8	96
271	4.9	51
272	280	>5000
273	6.1	56
274	40	200
275	11	220
276	28	260
277	64	>5000
278	5.0	150
279	76	>5000
280	3.0	35
281	5.0	160
282	6.5	44
283	16	920
284	4.7	200
285	7.0	190
286	16	2100
287	7.0	150
288	2.5	200
289	22	1000
290	22	2000
291	4.5	89
292	8.5	150
293	3.5	110
294	7.0	200
295	7.5	150
296	12	230
297	8.5	79
298	10	130

[0245] 本发明也涉及药物制剂,其含有作为活性物质的一或多种本发明化合物、或其药学上可接受的衍生物,任选与常用赋形剂和 / 或载体组合。

[0246] 本发明化合物也包括其同位素标记形式。除活性剂的一或多个原子经原子量或质量数不同于自然界中常见的该原子的原子量或质量数的一或多个原子替代外,本发明组合的该活性剂的同位素标记形式与该活性剂相同。易于购得且可根据公认操作纳入本发明组合活性剂中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟及氯的同位素,如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有一或多种上述同位素和 / 或其它原子的其它同位素的本发明组合的活性剂、其前药或上述任一者的药学上可接受的盐都涵盖于本发明范畴内。

[0247] 本发明包括含有一或多个不对称碳原子的任一上述化合物的用途,其可作为外消旋异构体及外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构混合物及个别非对映异构体存在。异构体应定义为对映异构体及非对映异构体。这些化合物的所有这些异构体形式都明确涵

盖于本发明中。各立体异构碳可呈 R 或 S 构型或构型的组合。

[0248] 一些本发明化合物可以一种以上互变异构体存在。本发明包括使用所有这些互变异构体的方法。

[0249] 除非另有说明,否则本说明书中本文所用的所有术语均应以其现有技术中已知的一般含义理解。举例而言,“C₁₋₆ 烷基”为具有末端氧的 C₁₋₆ 烷基,如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基。当结构上可能时且除非另有说明,否则所有烷基、烯基及炔基都应理解为具支链或不具支链。其它更具体定义如下:

[0250] 术语“烷基”指的是具支链及不具支链的烷基二者。应了解,使用“烷基”(“alk”或“alkyl”)前缀的任一组合术语都指的是“烷基”的上文定义的类似物。举例而言,如“烷氧基”、“烷硫基”等术语指的是由氧或硫原子连接至第二基团的烷基。“烷酰基”指的是连接至羰基(C=O)的烷基。

[0251] 在所有烷基或碳链中,一或多个碳原子可任选经如 O、S 或 N 等杂原子替代。应了解,若 N 未经取代,则其为 NH。也应了解,杂原子可替代具支链或不具支链的碳链内的末端碳原子或内部碳原子。如上文所述,这些基团可经如氧代等基团取代以产生如(但不限于)烷氧基羰基、酰基、酰氨基及硫代基(thioxo)等定义。本文所用“氮”及“硫”包括氮及硫的任一氧化形式及任一碱性氮的季铵化形式。举例而言,对于-S-C₁₋₆ 烷基而言,除非另有说明,否则应理解为包括-S(O)-C₁₋₆ 烷基及-S(O)₂-C₁₋₆ 烷基。

[0252] 术语 C₁₋₃ 羟基也指的是-C₁₋₃ 烷基-羟基或-C₁₋₃ 烷基-OH。

[0253] 术语“C₃₋₁₀ 碳环”指的是非芳香族 3 至 10 员(但优选为 3 至 6 员)单环碳环基团或非芳香族 6 至 10 员稠合二环、桥接二环或螺环状碳环基团。C₃₋₁₀ 碳环可为饱和或部分不饱和,且碳环可连接有可产生稳定结构的任一环原子。3 至 10 员单环碳环的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚烷基、环庚烯基及环己酮。6 至 10 员稠合二环碳环基团的非限制性实例包括二环[3.3.0]辛烷、二环[4.3.0]壬烷及二环[4.4.0]癸烷基(十氢萘基)。6 至 10 员桥接二环碳环基团的非限制性实例包括二环[2.2.2]庚烷基、二环[2.2.2]辛烷基及二环[3.2.1]辛烷基。6 至 10 员螺环碳环基团的非限制性实例包括(但不限于)螺环[3,3]庚烷基、螺环[3,4]辛烷基及螺环[4,4]庚烷基。

[0254] 术语“C₆₋₁₀ 芳基”或“芳基”指的是含有 6 个至 10 个碳环原子的芳香族烃环。术语 C₆₋₁₀ 芳基包括至少一个环为芳香族的单环及二环。C₆₋₁₀ 芳基的非限制性实例包括苯基、二氢茛基、茛基、苯并环丁烷基、二氢萘基、四氢萘基、萘基、苯并环庚烷基及苯并环庚烯基。

[0255] 术语“5 至 11 员杂环”指的是稳定的非芳香族 4 至 8 员单环杂环基团或稳定的非芳香族 6 至 11 员稠合二环、桥接二环或螺环状杂环基团。5 至 11 员杂环为由碳原子及一或多个、优选 1 至 4 个选自氮、氧及硫的杂原子组成。杂环可为饱和或部分不饱和。非芳香族 4 至 8 员单环杂环基团的非限制性实例包括四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、吡喃基、四氢吡喃基、二噁烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧代-1λ⁶-硫代吗啉基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基及氮呋基。非芳香族 6 至 11 员稠合二环基团的非限制性实例包括八氢吲哚基、八氢苯并呋喃基及八氢苯并噻吩基。非芳香族 6 至 11 员桥接二环基团的非限制性实例包括 2-氮杂二环[2.2.1]庚烷基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基及 3-氮杂二环[3.2.1]辛烷基。非芳香族 6 至 11 员螺环状杂环基团的非限制性实例包括 7-氮杂-螺

环 [3,3] 庚烷基、7- 螺环 [3,4] 辛烷基及 7- 氮杂 - 螺环 [3,4] 辛烷基。

[0256] 术语“5 至 11 员杂芳基”应理解为指的是芳香族 5 至 6 员单环杂芳基或芳香族 7 至 11 员杂芳基二环, 其中至少一个环为芳香族, 其中杂芳基环含有 1 至 4 个如 N、O 及 S 等杂原子。5 至 6 员单环杂芳基环的非限制性实例包括呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噻唑基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、四唑基、三唑基、噻吩基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基及嘌呤基。7 至 11 员杂芳基二环杂芳基环的非限制性实例包括苯并咪唑基、喹啉基、二氢 -2H- 喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、吲唑基、噻吩并 [2,3-d] 嘧啶基、吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、吡啶并噁嗪基、二氢 - 吡啶并噁嗪基、二氢 - 吡咯并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡咯并吡嗪基及苯并噻唑基。

[0257] 应了解, 各 C_{3-10} 碳环、5 至 11 员杂环、二环芳基环的非芳香族部分及二环杂芳基环的非芳香族部分中具有一至三个碳的环部分可独立地经羰基、硫代羰基或亚氨基部分 (即分别为 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 及 $-C(=NR^8)-$, 其中 R^8 如上文所定义) 替代。本文所用术语“杂原子”应理解为指的是除碳以外的原子, 如 O、N 及 S。

[0258] 本发明说明书中所用术语“卤素”应理解为指的是溴、氯、氟或碘。定义“卤化”、“部分或完全卤化”、“部分或完全氟化”、“经一或多个卤素原子取代”包括 (例如) 一或多个碳原子上的单、二或三卤基衍生物。对于烷基而言, 非限制性实例可为 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ 等。

[0259] 本文所述各烷基、碳环、杂环或杂芳基或其类似物应理解为任选部分或完全卤化。

[0260] 本领域技术人员应了解, 本发明化合物仅为这些预计“化学上稳定”者。举例而言, 可具有“悬垂化合价”或“碳负离子”的化合物并非本文所公开本发明方法所涵盖的化合物。

[0261] 本发明包括式 (I) 化合物的药学上可接受的衍生物。“药学上可接受的衍生物”指的是任一药学上可接受的盐或酯、或在施予患者后能 (直接或间接) 提供本发明所用化合物的任一其它化合物、或其药理活性代谢产物或药理活性残基。药理活性代谢产物应理解为指的是能以酶促方式或化学方式代谢的任一本发明化合物。这包括 (例如) 本发明的羟基化或氧化衍生化合物。

[0262] 药学上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机及有机酸及碱的那些盐。适宜酸的实施例包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、富马酸、马来酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、琥珀酸、对甲苯硫酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘 -2- 硫酸及苯磺酸。其它酸 (例如草酸) 尽管自身并非药学上可接受的, 但可用于制备在获得化合物及其药学上可接受酸加成盐期间用作中间体的盐。衍生自适宜碱的盐包括碱金属 (例如钠) 盐、碱土金属 (例如镁) 盐、铵盐及 $N-(C_1-C_4 \text{ 烷基})_4^+$ 盐。

[0263] 另外, 本发明范畴涵盖本发明化合物前药的用途。前药包括那些经简单化学转化后经修饰可产生本发明化合物的化合物。简单化学转化包括水解、氧化及还原。具体而言, 当将前药施予患者时, 前药可转化为上文所公开化合物, 以赋予期望的药理学效果。

[0264] 可使用下文所述一般合成方法来制备式 I 化合物, 这也构成本发明的一部分。

[0265] 一般合成方法

[0266] 本发明也提供制备式 (I) 化合物的方法。在所有反应式中, 除非另有说明, 否则下式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 应具有上文所述本发明式 (I) 中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^5 的含义。

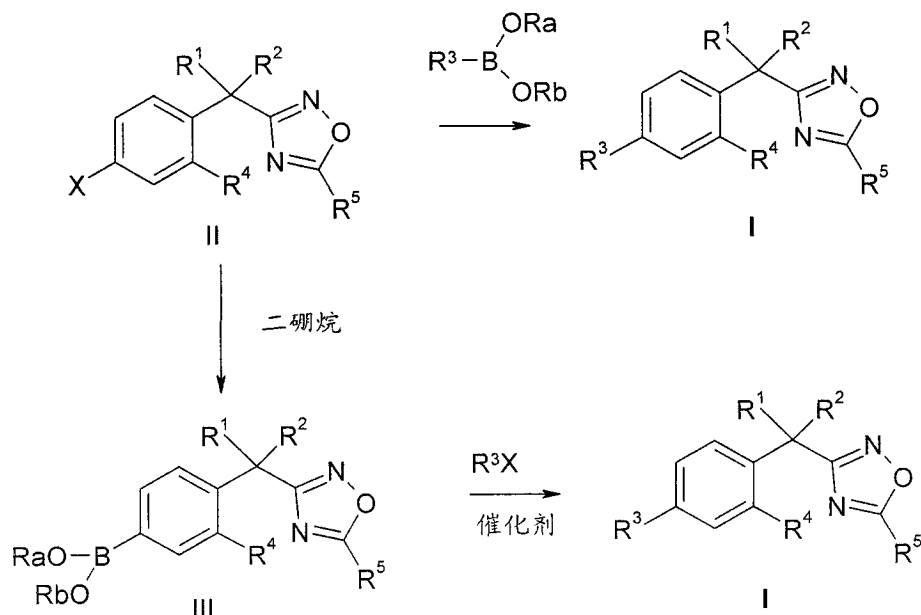
[0267] 最佳反应条件及反应时间可取决于所用特定反应物。除非另有说明, 否则本领域技术人员可容易地选择溶剂、温度、压力及其它反应条件。具体操作提供于合成实施例部分

中。通常,若需要,可通过薄层色谱(TLC)或LC-MS来监测反应进展,且可通过硅胶色谱、重结晶和/或制备型HPLC来纯化中间体及产物。

[0268] 以下实施例为说明性,且如本领域技术人员所理解,可视需要针对个别化合物改变特定试剂或条件而无需过多实验。下文反应式中所用起始材料及中间体可自市面购得或由本领域技术人员自市售材料容易地制备。

[0269] 式(I)化合物可根据反应式1来合成:

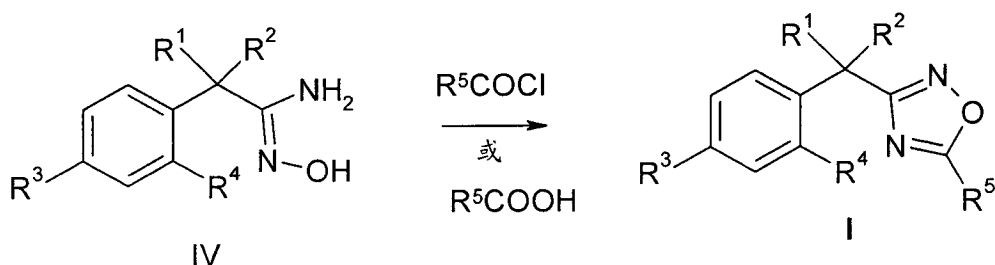
[0270]



[0271] 如反应式1中所述,上文反应式中所示在适宜溶剂中在适宜催化剂存在下使式II化合物与硼酸或相应硼酸酯反应,得到式(I)化合物。Ra及Rb为氢或Ra及Rb连同其所连接的氧原子一起形成任选经2个至4个甲基取代的5至6员环。或者,在标准反应条件下使式II化合物与二硼烷反应,得到式III化合物。在适宜溶剂中在适宜催化剂存在下使式III中间体与卤化物或三氟化物(triflate) R^3X 偶合,得到式(I)化合物。X为氯、溴、三氟化物或碘。

[0272] 式(I)化合物可根据反应式2来制备:

[0273]



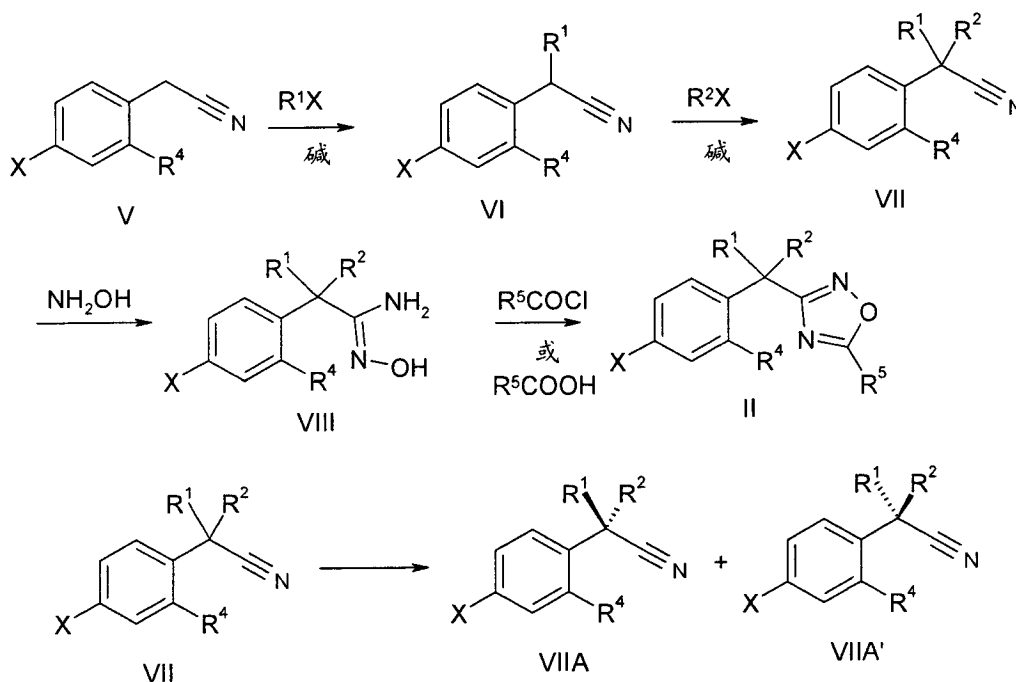
[0274] 如反应式2中所述,在适宜溶剂中在适宜碱存在下使式IV化合物与酰氯 R^5COCl 反应,得到式(I)化合物。

[0275] 或者,在适宜溶剂中在羰基二咪唑或其它适宜酰胺偶合试剂存在下使式IV化合

物与酸 $R^5\text{COOH}$ 反应,得到式 (I) 化合物。

[0276] 式 II 中间体可如反应式 3 中所概述来合成:

[0277]



反应式 3

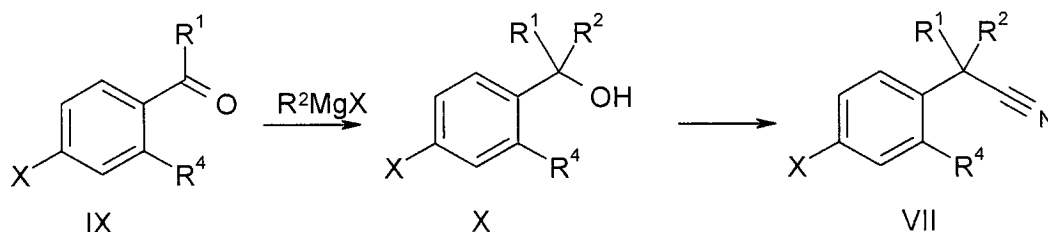
[0278] 如反应式 3 中所述,在适宜溶剂中在适宜碱(如氢化钠或叔丁醇钾)存在下使式 V 的腈与卤化物 R^1X 反应,得到式 VI 的经取代的腈。在适宜溶剂中在适宜碱存在下使式 VI 中间体与卤化物 R^2X 进一步反应,得到相应式 VII 的经取代的腈。X 为氯、溴或碘。在标准反应条件下使式 VII 化合物与羟基胺反应,得到式 VIII 化合物。在适宜溶剂中在适宜碱存在下使式 VIII 化合物与酰氯 $R^5\text{COCl}$ 反应,得到式 II 化合物。或者,在适宜溶剂中在羰基二咪唑或其它适宜酰胺偶合试剂存在下使式 VIII 化合物与酸 $R^5\text{COOH}$ 反应,得到式 II 化合物。

[0279] 或者,使式 VIII 化合物与如羰基二咪唑等试剂反应,得到式 II 化合物,其中 R^5 为 $-\text{OH}$ 。可通过现有技术中已知操作实施此 $-\text{OH}$ 的进一步转变,得到其它式 II 化合物。

[0280] 也可由本领域技术人员已知的拆分技术来拆分式 VII 的腈中间体,得到对映异构体 VIIA 及 VIIA'。可通过上文反应式 3 中所示的反应顺序将这些对映异构体中的每一个进一步转化成式 I 化合物。

[0281] 式 II 的中间体也可如反应式 4 中所示合成:

[0282]



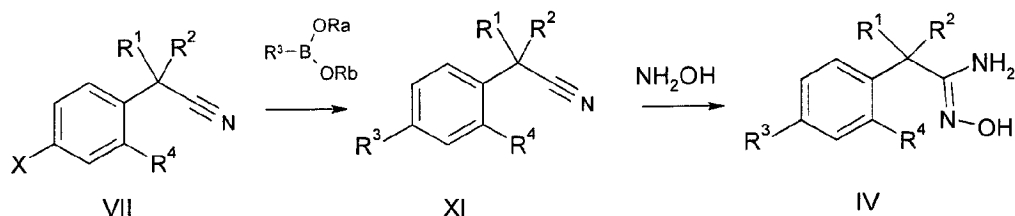
反应式 4

[0283] 如反应式 4 中所示,在适宜溶剂中使式 IX 的羰基化合物与格氏试剂 $R^2\text{MgX}$ 反应,

得到式 X 的羟基化合物。使用标准操作将式 X 化合物中的羟基转化成氰基,得到式 VII 化合物。通过如反应式 3 中所示的反应将式 VII 化合物转化成式 II 中间体。 R^2MgX 中的 X 为氯、溴或碘。

[0284] 式 IV 中间体可根据反应式 5 来合成:

[0285]

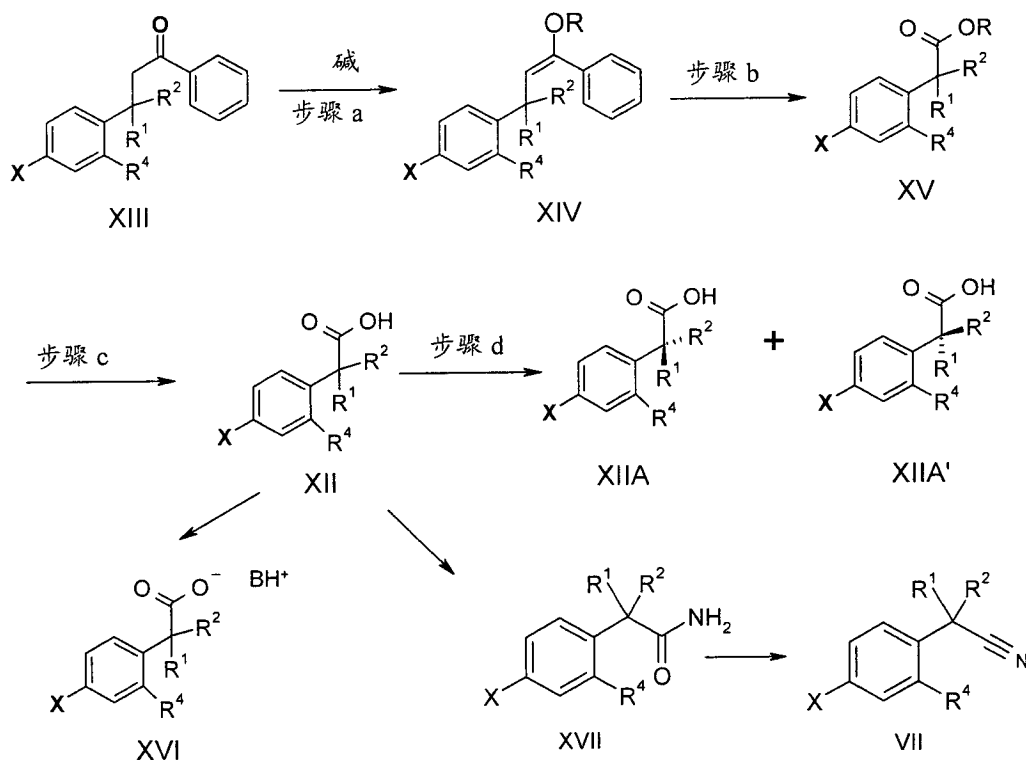


反应式 5

[0286] 如反应式 5 中所述,如上文反应式中所示,在适宜溶剂中在适宜催化剂存在下使式 VII 的腈与硼酸或相应硼酸酯反应,得到式 XI 化合物。Ra 及 Rb 为氢或 Ra 及 Rb 连同其所连接的氧原子一起形成任选经 2 个至 4 个甲基取代的 5 至 6 员环。在标准反应条件下使式 XI 化合物与羟基胺反应,得到式 IV 化合物。

[0287] 式 VII 的腈中间体可根据反应式 6 来合成:

[0288]



反应式 6

[0289] 如反应式 6 中所述,在适宜碱存在下在适宜溶剂中使式 XIII 的酮与甲基化试剂反应,得到式 XIV 的烯醇醚。在适宜条件下使烯醇醚 XIV 与氧化剂(例如臭氧)反应,得到式 XV 的酯。在适宜溶剂中在适宜碱存在下使式 XV 的酯水解,得到式 XII 的酸。可拆分此外消旋酸,得到对映异构体 XIII 及 XIII'。或者,可在适宜溶剂中使酸 XII 与有机碱(例如一

级或二级胺)反应,得到相应盐。

[0290] 在适宜溶剂中使 XII 的羧酸与如氨等试剂反应,得到式 XVII 的酰胺。在适宜溶剂中使式 XVII 的酰胺与适宜脱水剂反应,得到式 VII 的腈。可用于步骤 (a) 的碱的非限制性实例包括叔丁醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇锂、氢化钠、氢化钾、氢化锂、六甲基二硅基氨基钠、六甲基二硅基氨基钾、六甲基二硅基氨基锂、甲醇钠、甲醇钾、甲醇锂、乙醇钠、乙醇钾、乙醇锂、LDA、正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂。可用于步骤 (a) 的溶剂的非限制性实例包括二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙酸乙酯、己烷、庚烷、乙腈、甲基叔丁基醚、乙酸异丙酯、甲苯及环丙基甲基醚。可用于步骤 (a) 的烷基化试剂的非限制性实例包括硫酸二甲酯、碳酸二甲酯、溴甲烷、三氟甲磺酸甲酯及碘甲烷。可用于步骤 (a) 中的甲硅烷基化试剂的非限制性实例包括三甲基氯硅烷、叔丁基二甲基氯硅烷、三苯基氯硅烷及三异丙基氯硅烷、三乙基氯硅烷。

[0291] 可用于步骤 (b) 的溶剂的非限制性实例包括二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙酸乙酯、己烷、庚烷、乙腈、甲基叔丁基醚、乙酸异丙酯、甲苯及环丙基甲基醚。可用于步骤 (b) 的碱的非限制性实例包括 1,8-二氮杂二环十一-7-烯 (DBU)、三乙胺、吡啶、4-甲基吗啉、二异丙基乙基胺及二甲基胺。可用于步骤 (b) 的脱水剂的非限制性实例包括乙酸酐、甲磺酰氯、三氟乙酸酐、甲苯磺酰氯、次氯酸钠、次氯酸钙及次氯酸叔丁基酯。

[0292] 可用于步骤 (c) 的碱的非限制性实例包括氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化锂及氢氧化铯。可用于步骤 (c) 的溶剂的非限制性实例包括甲醇、甲醇-水混合物、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙酸乙酯、己烷、庚烷、乙腈、甲基叔丁基醚、乙酸异丙酯、甲苯及环丙基甲基醚。

[0293] 阐述于可选步骤 d) 中的式 XII 外消旋酸的拆分可使用现有技术中已知方法(如分级结晶及手性色谱)来实施。

[0294] 在一个实施方案中,本发明涉及根据上文反应式 6 制备中间体酸 XII、XIIA 或 XIIA' 的方法。在另一实施方案中,本发明涉及式 XII、XIIA 或 XIIA' 的中间体酸。

[0295] 可通过现有技术中已知的方法将通过以上方法制备的式 I 化合物以及中间体进一步转化成其它中间体或式 I 化合物且示例于下文合成实施例部分中。

[0296] 合成实施例

[0297] 以下为可通过一般合成反应式、实施例及现有技术中已知方法制得的本发明代表性化合物。

[0298] 下列化合物的 LCMS 保留时间及所观测到的 m/z 数据通过以下方法中的一种来获得:

[0299] LC-MS 方法 A

[0300]

柱	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5 μ m 4.6x150mm 常温	
流动相	A = 甲酸 (水溶液) 0.1% B = 甲酸 (乙腈溶液) 0.1%	
流速	1.5 ml/分钟	
注射体积	7 μ L	
检测器	200-600 nm	
梯度	时间(分钟)	% B
	0	1
	2	20
	7	95
	9	95
	9.3	1
	10	1

[0301] LC-MS 方法 B

[0302]

柱	Agilent Zorbax C18 SB 3.5 μ m, 4.6x30mm 常温	
流动相	A = 甲酸 (水溶液) 0.1% B = 甲酸 (乙腈溶液) 0.1%	
流速	2.5 ml/分钟	
注射体积	7 μ L	
检测器	200-600 nm	
梯度	时间(分钟)	% B
	0	5
	1.7	95
	2	95
	2.1	5
	2.3	5

[0303] LC-MS 方法 C

[0304]

柱	Agilent SB-C18 1.8 μ m, 3x50mm 常温	
流动相	A = 甲酸 (水溶液) 0.1% B = 甲酸 (乙腈溶液) 0.1%	
流速	1.5 ml/分钟	
注射体积	3 μ L	
检测器	220 和 254 nm	
梯度	时间(分钟)	% B
	0	5
	3.8	90
	4.5	100

[0305] LC-MS 方法 D

[0306]

柱	Agilent SB-C18 1.8 μ m, 3x50mm 柱 常温	
流动相	A = 甲酸 (水溶液) 0.1% B = 甲酸 (乙腈溶液) 0.1%	
流速	1.5 ml/分钟	
注射体积	3 μ L	
检测器	220 和 254 nm	
梯度	时间(分钟)	% B
	0	12
	0.25	30
	0.3	40
	1.19	95
	1.75	100

[0307] LC-MS 方法 E

[0308]

柱	Agilent SB-AQ 1.8 μ m, 3x50mm 常温	
流动相	A = 甲酸 (水溶液) 0.1% B = 甲酸 (乙腈溶液) 0.1%	
流速	1.5 ml/分钟	
注射体积	3 μ L	
检测器	220 和 254 nm	
梯度	时间(分钟)	% B
	0	5
	0.25	50
	0.3	70

[0309]

	1.3	90
	1.7	100

[0310] LC-MS 方法 F

[0311]

柱	Waters Atlantis dC18 100 x 2.1mm, 3 μ m 柱 40 °C	
流动相	A-0.1% 甲酸 (水溶液) B-0.1% 甲酸 (乙腈溶液)	
流速	0.6 ml/分钟	
注射体积	3 μ L	
检测器	215nm (标称)	
梯度	时间(分钟)	% B
	0	5
	5	100
	5.4	100
	5.42	5

[0312] 合成方法

[0313] 本发明化合物可通过以下方法来制备。最佳反应条件及反应时间可取决于所用特定反应物。除非另有说明, 否则本领域技术人员可容易地选择溶剂、温度、压力及其它反应条件。具体操作提供于合成实施例部分中。通常, 若需要, 可通过薄层色谱 (TLC) 或 HPLC-MS 来监测反应进程。

[0314] 可通过硅胶色谱、重结晶和 / 或反相 HPLC 来纯化中间体及产物。HPLC 纯化方法使用 0 至 100% 间任一值的存于水中的乙腈, 且可含有 0.1% 甲酸、0.1% TFA 或 0.2% 氢氧化铵并使用以下柱中的一者:

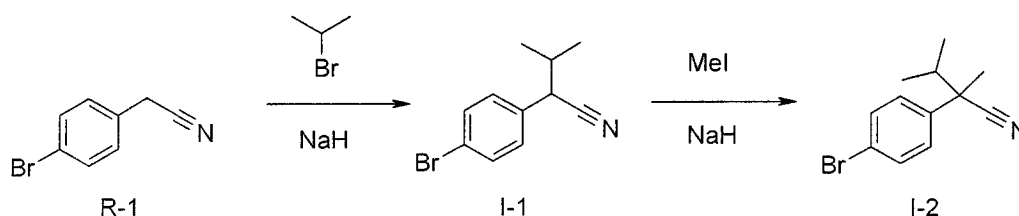
[0315] a) Waters Sunfire OBD C18 5 μ M 30x 150mm 柱[0316] b) Waters XBridge OBD C18 5 μ M 30x 150mm 柱[0317] c) Waters ODB C8 5 μ M 19x 150mm 柱[0318] d) Waters Atlantis ODB C18 5 μ M 19x 50mm 柱[0319] e) Waters Atlantis T3 OBD 5 μ M 30x 100mm 柱[0320] f) Phenomenex Gemini Axia C18 5 μ M 30x 100mm 柱[0321] g) Waters SunFire C18 Prep OBD 5 μ m 19x 100mm[0322] h) Waters XBridge Prep C18 5 μ m 19x 100mm。

[0323] 起始材料及试剂为自市面购得或可通过本领域技术人员使用化学文献中所述的方法来制备。

[0324] 腈中间体的合成:

[0325] 2-(4-溴-苯基)-2,3-二甲基丁腈的合成

[0326]



[0327] 在 0℃, 向 R-1 (20.0g, 0.102mol) 在 DMF (300mL) 的溶液中缓慢添加 NaH (60% 存于油性悬浮液中, 4.28g, 0.107mol)。然后再将混合物搅拌 15 分钟并添加 2-溴丙烷 (9.60mL, 0.107mol)。使反应混合物升温至室温, 继续搅拌 2 小时, 然后在真空中浓缩。将残余物分配于 CH_2Cl_2 与盐水之间。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机物, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱 (SiO_2 , 存于庚烷中的 0-15% EtOAc) 来纯化残余物, 得到 I-1 (21.3g); m/z 238.3, 240.2 [M/M+2H]。

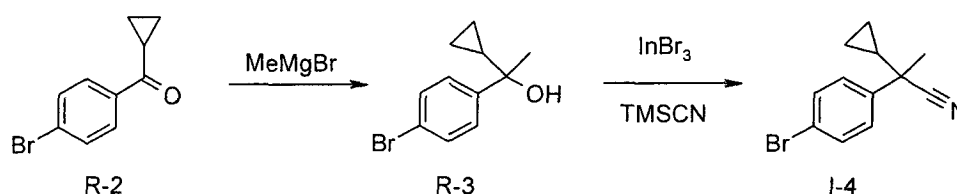
[0328] 将 I-1 (21.3g, 89.6mmol) 溶于 DMF (300mL) 中。将混合物冷却至 0℃, 并缓慢添加 NaH (60% 存于油性悬浮液中, 3.76g, 94.1mmol)。然后再将混合物搅拌 15 分钟并添加碘甲烷 (5.9mL, 94.1mmol)。在 0℃ 将反应混合物搅拌至室温, 保持 2 小时, 然后在真空中浓缩。将残余物分配于二氯甲烷与盐水之间。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机物, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱 (SiO_2 , 存于庚烷中的 0-15% EtOAc) 来纯化残余物, 得到标题中间体 (21.7g); m/z 252.3, 254.3 [M/M+2H]。

[0329] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

中间体	结构
[0330] I-3	

[0331] 2-(4-溴-苯基)-2-环丙基丙腈的合成

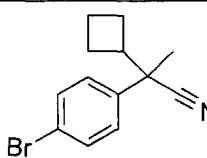
[0332]



[0333] 向 R-2 (5.00g, 22mmol) 在 THF (30mL) 的溶液中添加 MeMgBr 溶液 (1.0M 存于丁基醚中, 27.0mL)。将溶液搅拌 30 分钟, 然后用饱和 NaHCO_3 水溶液处理。将混合物分配于 CH_2Cl_2 与盐水之间, 然后收集有机物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 R-3 (5.35g)。向 R-3 (5.35g, 22.2mmol) 于 CH_2Cl_2 (100mL) 中的溶液中添加 TMSCN (5.9mL, 44mmol) 及 InBr_3 (790mg, 2.22mmol)。将反应搅拌过夜, 然后倒入 20% Na_2CO_3 水溶液中。用 CH_2Cl_2 萃取混合物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过快速色谱 (SiO_2 , 存于庚烷中的 0-15% EtOAc) 来纯化残余物, 得到标题中间体 (3.82g); $^1\text{H-NMR}$, 400MHz, DMSO-d_6 ppm: 7.65 (2H) (d; J = 12Hz); 7.52 (2H) (d; J = 12Hz); 1.69 (3H) (s); 1.41 (1H) (m); 0.68 (1H) (m); 0.58 (2H) (m); 0.41 (1H) (m)。

[0334] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

[0335]

中间体	结构	m/z [M+H]
I-5		265.2

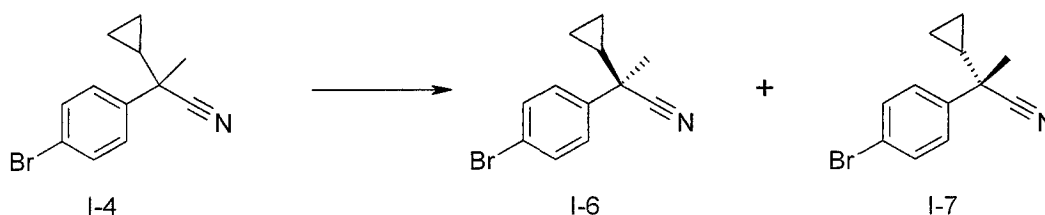
[0336] 2-(4-溴-苯基)-2-环丙基丙腈也可按以下方式制备：

[0337] 在 -78°C 向 R-2 (309g, 1.37mol) 在 THF (3.0L) 的溶液中逐滴添加 MeMgBr (3M 存于 Et_2O 中, 1.37L, 4.12mol)。在 -78°C 将混合物搅拌 10 分钟且然后在室温搅拌 2 小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应混合物并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, Na_2SO_4 水溶液干燥并浓缩, 得到粗制化合物 R-3 (330g), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0338] 在 -78°C 向 R-3 (330g, 1.37mol) 在 CH_2Cl_2 (2.4L) 的溶液中逐滴添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (198g, 1.37mol)。在相同温度将混合物搅拌 30 分钟。在 -78°C 逐滴添加 TMSCN (272g, 2.74mol)。添加后, 在室温将混合物搅拌 2 小时。用冷水淬灭反应混合物并分离出有机层。用 CH_2Cl_2 萃取水相。用盐水洗涤有机层, 经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过在硅胶上用石油醚/EtOAc (50 : 1) 实施色谱来纯化残余物, 得到标题中间体 (160g)。

[0339] (R)-2-(4-溴-苯基)-2-环丙基丙腈 (I-6) 及 (S)-2-(4-溴-苯基)-2-环丙基丙腈 (I-7) 的制备

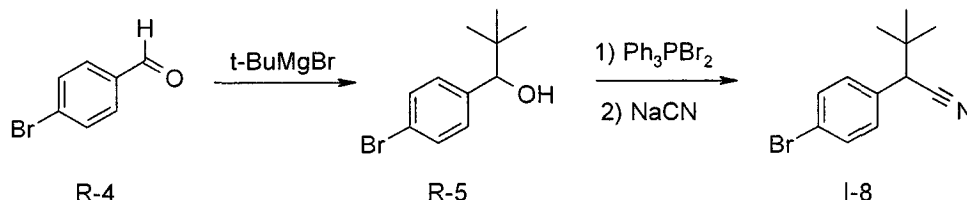
[0340]



[0341] 通过在 ChiralPak AY-H 300x 20mm SFC 柱 (洗脱 85 : 15SF CO_2 : 乙醇, 流动速率为 80mL/min) 上拆分 I-4 (150g) 来制备对映异构体 I-6 及 I-7。较快洗脱的异构体经测定为 I-7; $^1\text{H-NMR}$, 400MHz, CDCl_3 -d6ppm : 7.54-7.50 (2H) (m) ; 7.41-7.37 (2H) (m) ; 1.73 (3H) (s) ; 1.26-1.19 (1H) (m) ; 0.74-0.50 (4H) (m) ; 较慢洗脱的异构体为 I-6; $^1\text{H-NMR}$, 400MHz, CDCl_3 -d6ppm : 7.54-7.50 (2H) (m) ; 7.41-7.37 (2H) (m) ; 1.73 (3H) (s) ; 1.26-1.19 (1H) (m) ; 0.74-0.50 (4H) (m)。

[0342] 2-(4-溴-苯基)-3,3-二甲基丁腈的合成

[0343]



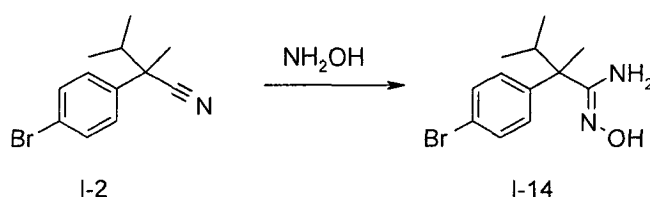
[0344] 向 t-BuMgBr 溶液 (110mL, 1.0M 存于 THF 中) 中添加 R-4 (10g, 54mmol) 在 THF (50mL) 的溶液。将溶液搅拌 10 分钟, 然后用饱和 NaHCO_3 水溶液处理。将混合物分配于二氯甲烷与盐水之间, 收集有机物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。通过快速色谱 (SiO_2 , 庚烷至存于庚烷中的 15% EtOAc) 来纯化粗制物, 得到黄色固体, 通过在庚烷中浆化来进一步使其

纯化,过滤后得到 R-5 (4.67g)。向 R-5 (4.63g, 19.0mmol) 于 CH₃CN (100mL) 中的溶液中添加咪唑 (3.89g, 57.1mmol), 随后添加 PH₃PBr₂ (24.1g, 57.1mmol)。在 40℃ 将混合物加热 6 小时, 然后冷却至 23℃ 并分配于 EtOAc 与饱和 NaHCO₃ 水溶液之间。收集有机物, 用水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使残余物在庚烷中浆化并过滤所得固体。收集滤液并在真空中去除挥发物。将残余物溶于 DMSO (100mL) 中并用 NaCN (1.11g, 22.7mmol) 处理。在 140℃ 将混合物加热 3 小时, 然后冷却至 23℃。将混合物分配于 Et₂O 与水之间。用水洗涤有机物, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。通过快速色谱 (SiO₂, 庚烷至存于庚烷中的 15% EtOAc) 来纯化粗制物, 得到标题中间体 (2.37g) ¹H-NMR, 400MHz, CDCl₃ppm : 7.59 (2H) (d : J = 12Hz) ; 7.33 (2H) (d : J = 12Hz) ; 4.26 (1H) (brs) ; 1.35 (9H) (s)。

[0345] 甲脒中间体的合成

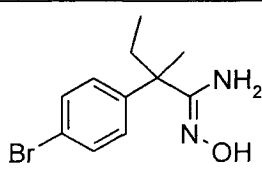
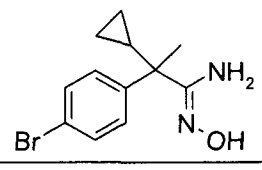
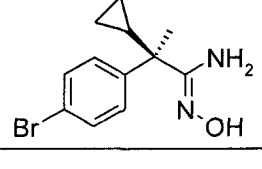
[0346] 2-(4-溴-苯基)-N-羟基-2,3-二甲基丁脒的合成

[0347]

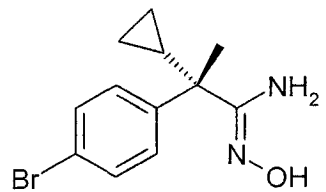


[0348] 用 50% 羟基胺水溶液 (50mL) 处理 I-2 (10.0g, 40mmol) 在 EtOH (50mL) 的溶液。在 80℃ 将反应加热过夜, 然后在真空中浓缩。滤出固体并用水洗涤, 然后用庚烷洗涤。收集固体并用 EtOAc 研磨, 然后过滤, 收集并干燥, 得到标题中间体 (10.4g) ; m/z 285.4 ; 287.2 [M+2H]

[0349] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体 :

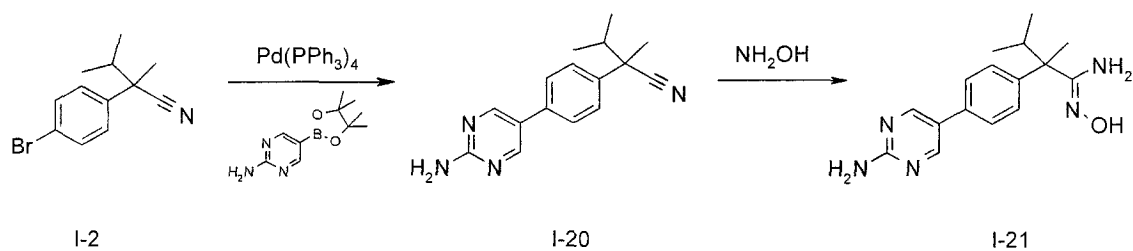
中间体	结构	m/z [M/M+2H]
I-15		未获得
I-16		283.0/285.0
I-17		283.1/285.0

[0351]

I-19		283.1/285.0
------	---	-------------

[0352] 2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-N-羟基-2,3-二甲基丁腈的合成

[0353]



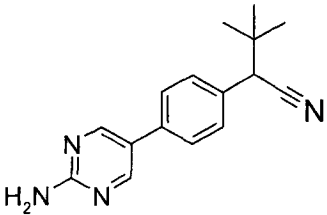
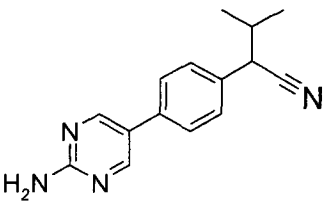
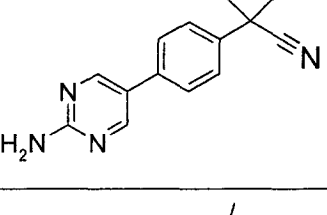
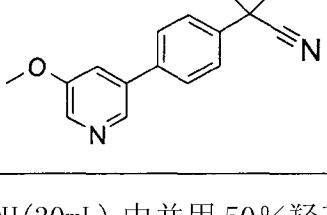
[0354] 在 80 °C 将 I-2 (2.00g, 7.93mmol)、2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (2.63g, 11.9mmol) 及四(三苯基膦)钯 (0) (459mg, 0.397mmol) 在 THF (20mL) 及饱和 Na₂CO₃ 水溶液 (10mL) 的溶液加热 3 小时。将混合物冷却至 23°C, 然后分配于 EtOAc 与盐水之间。收集有机物, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物, 通过快速色谱 (SiO₂, CH₂Cl₂ 至存于 CH₂Cl₂ 中的 3% MeOH) 将其纯化, 得到 I-20 (*m/z* 267.5 [M+H])。

[0355] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体：

[0356]

中间体	结构	<i>m/z</i> [M+H]
I-20A		264.0
I-20B		265.1

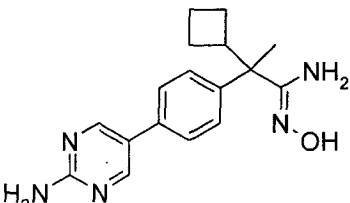
[0357]

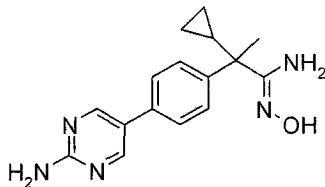
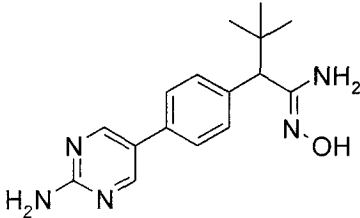
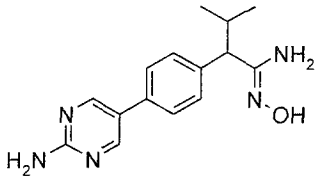
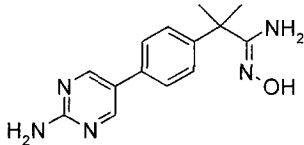
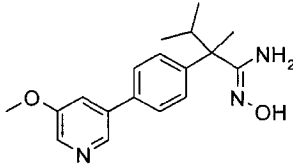
I-20C		267.0
I-20D		253.1
I-20E		未获得
I-20F		281.7

[0358] 将 I-20 溶于 EtOH(30mL) 中并用 50% 羟基胺水溶液 (12mL) 处理。在 80℃ 将反应加热 48 小时, 然后冷却至 23℃ 并由硅藻土过滤。将滤液分配于 EtOAc 与水之间。收集有机物, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过快速色谱 (SiO₂, CH₂Cl₂ 至存于 CH₂Cl₂ 中的 10% MeOH) 来纯化粗制物, 提供标题中间体 (1.56g); m/z :300.4[M+H]

[0359] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

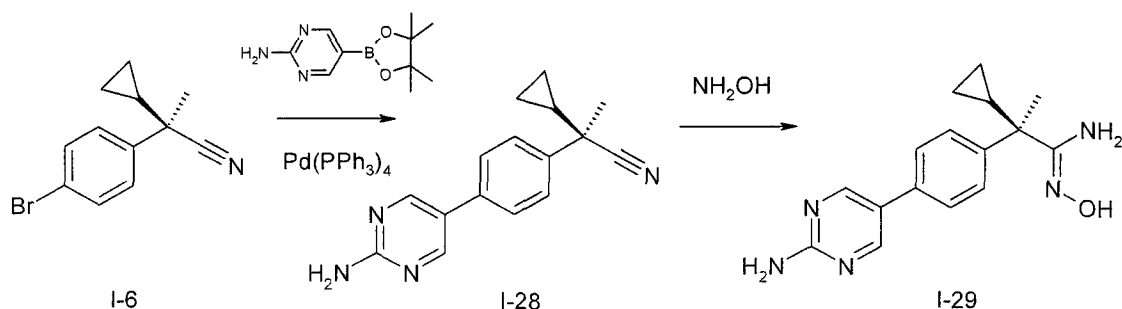
[0360]

中间体	结构	m/z [M+H]
I-22		312.4

[0361]	I-23		298.4
	I-24		未获得
	I-25		286.2
	I-26		272.1
	I-27		未获得

[0362] (R)-2-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-2-环丙基-N-羟基-丙脒的合成

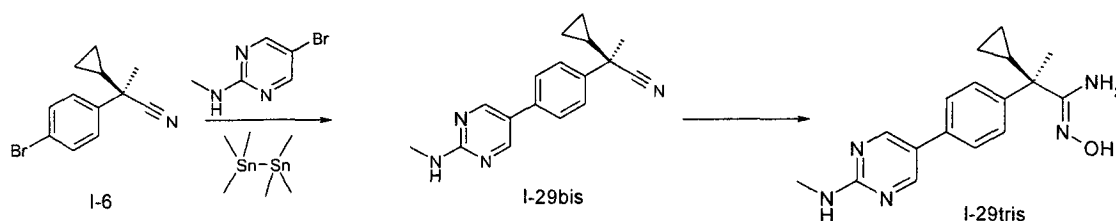
[0363]



[0364] 向 I-6 (18.5g, 0.074mol) 于 THF (300mL) 中的混合物中添加 5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂戊硼环-2-基)-嘧啶-2-基胺 (19.6g, 0.089mol)、四(三苯基膦)钯 (0) (8.5g, 0.007mol) 及 2M Na_2CO_3 (74mL, 0.148mol)。将混合物加热至 80℃, 保持 24 小时。将溶液冷却至室温并用 EtOAc 及水萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层并过滤。浓缩滤液并将残余物重新悬浮于 CH_2Cl_2 中。通过过滤来收集自该溶液沉淀出的固体。干燥固体且经证实为 I-28 (14.8g); m/z 265.4 $[\text{M}+\text{H}]$ 。

[0365] 在 85℃ 将 I-28 (14.8g, 0.056mol)、KOH (15.7g, 0.28mol) 及羟基胺 H₂O 溶液 (50 重量%) (34mL, 0.56mol) 的悬浮液搅拌 48 小时。将混合物冷却并滤出固体并干燥, 得到标题中间体 (12.5g); m/z 298.4 [M+H]。

[0366] (R)-2-环丙基-N-羟基-2-[4-(2-甲基氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-丙脒的合成
[0367]



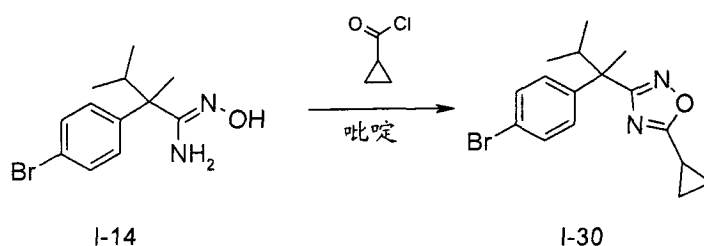
[0368] 在 5ml 微波反应容器中将 5-溴-2-(甲基氨基)嘧啶 (451mg, 2.39mmol) 及六甲基二锡烷 (0.456ml, 2.19mmol) 混合于甲苯 (5ml) 中。使用氩使混合物脱气, 然后添加四(三苯基膦)钯 (0) (115mg, 0.10mmol)。再次使反应脱气, 加盖并升温至 115℃, 保持 1 小时。冷却至常温后, 引入 I-6 (500mg, 1.99mmol) 与四(三苯基膦)钯 (0) (115mg, 0.10mmol)。将容器加盖并升温至 115℃, 过夜。此后, 将反应冷却并浓缩。由快速色谱 (硅胶, 0-100% EtOAc/庚烷) 纯化所得固体, 得到 I-29bis (134mg); m/z 279.4 [M+H]。

[0369] 向 I-29bis (134mg, 0.481mmol) 的 EtOH (3.2ml) 悬浮液中添加羟基胺 H_2O 溶液 (50 重量%) (1.18mL, 19.24mmol), 在 85℃ 搅拌 72 小时。将混合物冷却并浓缩, 并用水及乙酸乙酯稀释。滤出白色固体并干燥, 通过快速色谱来纯化有机物并与固体合并, 得到标题中间体 (110mg); m/z 312.4 [M+H]。

[0370] 芳基溴中间体的合成

[0371] 3-[2-(4-溴苯基)-3-甲基丁-2-基]-5-环丙基-1,2,4-噁二唑的合成

[0372]



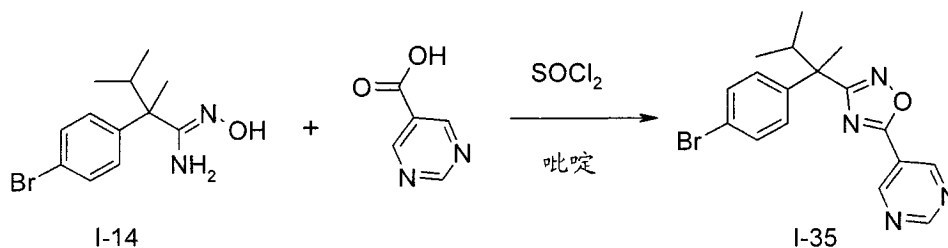
[0373] 在室温将 I-14 (150mg, 0.53mmol) 及环丙基甲酰氯 (60mg, 0.58mmol) 在吡啶 (2mL) 中的混合物搅拌 15 分钟, 然后在 110℃ 加热 18 小时。在真空中浓缩反应混合物, 然后分配于 CH_2Cl_2 与饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间。用 Na_2SO_4 干燥有机物, 过滤并真空浓缩, 得到标题中间体 (167mg); m/z 336.0 [M+H]。

[0374] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

[0375]

中间体	结构
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	

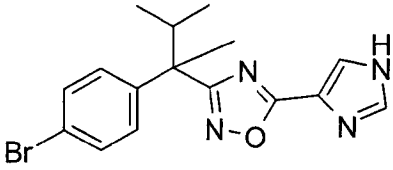
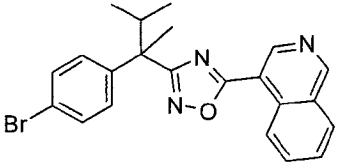
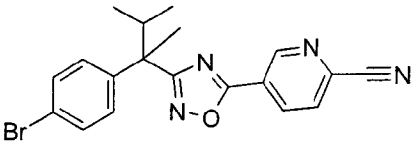
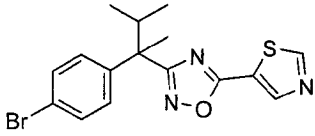
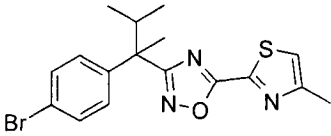
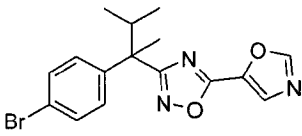
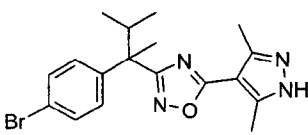
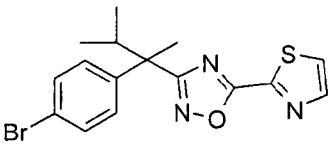
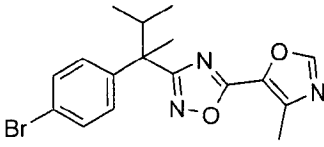
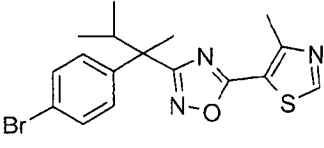
[0376] 5-{3-[2-(4-溴苯基)-3-甲基丁-2-基]-1,2,4-噁二唑-5-基}嘧啶的合成
[0377]



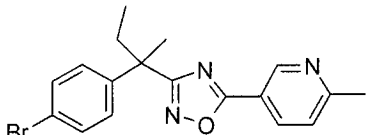
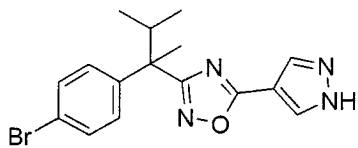
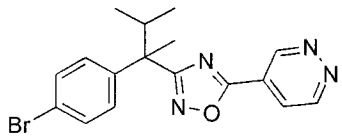
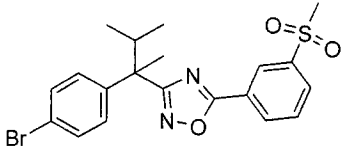
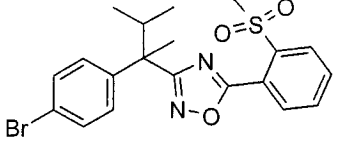
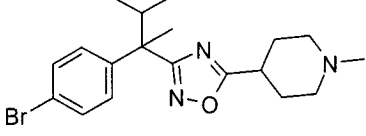
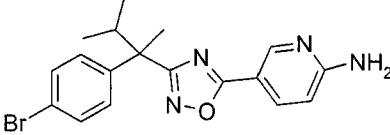
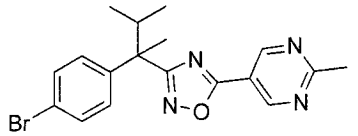
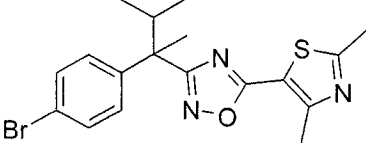
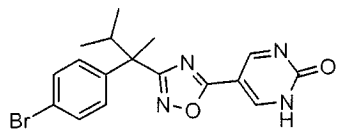
[0378] 向嘧啶-5-甲酸 (200mg, 0.70mmol) 的吡啶 (1.0mL) 溶液中添加亚硫酰氯 (61 μ L, 0.84mmol)。在室温将混合物搅拌 15 分钟, 然后添加 I-14 (91mg, 0.74mmol)。在 110°C 将所得混合物加热 18 小时, 然后在真空中浓缩。将残余物分配于 EtOAc 与饱和 NaHCO_3 水溶液之间, 用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到标题化合物 (236mg); m/z 373.0, 375.0 [M/M+2H]

[0379] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

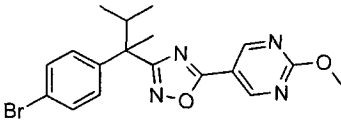
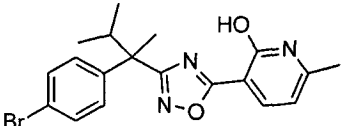
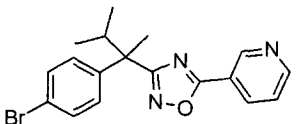
[0380]

中间体	结构	<i>m/z</i>
I-36		361.0/363.0 [M/M+2H]
I-37		422.0/424.0 [M/M+2H]
I-38		397.0/399.0 [M/M+2H]
I-39		380.0 [M+2H]
I-40		392.0/394.0 [M/M+2H]
I-41		362.0/364.0 [M/M+2H]
I-42		389.0/391.0 [M/M+2H]
I-43		未获得
I-44		未获得
I-45		未获得

[0381]

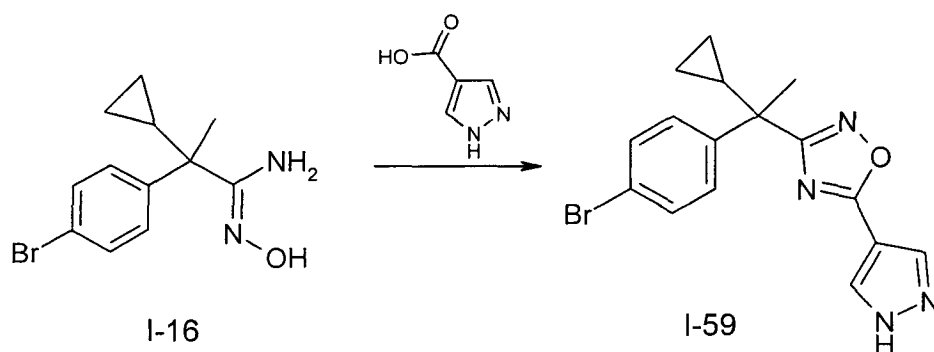
I-46		372.0/374.0 [M/M+2H]
I-47		361.0/363.0 [M/M+2H]
I-48		374.0 [M+H]
I-49		450.0 [M+H]
I-50		未获得
I-51		393.0 [M+H]
I-52		388.0 [M+H]
I-53		388.0 [M+H]
I-54		407.0 [M+H]
I-55		390.0 [M+H]

[0382]

I-56		404.0 [M+H]
I-57		403.0 [M+H]
I-58		372.4/374.5 [M/M+2H]

[0383] 3-[1-(4-溴-苯基)-1-环丙基-乙基]-5-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑的合成

[0384]



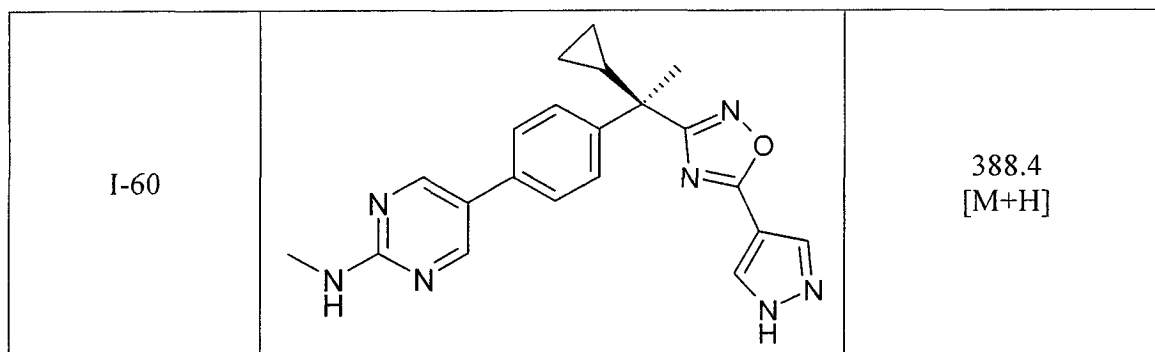
[0385] 将 1,1'-羰基二咪唑 (4.9g, 30.7mmol) 添加至 1H-吡唑-4-甲酸 (3.4g, 30.7mmol) 在 1,4-二噁烷 (150ml) 中的混合物中。在 50℃ 将混合物搅拌 30 分钟, 添加 I-16 并在 85℃ 将反应混合物加热 48 小时。将反应混合物冷却至室温, 倒入饱和 NaHCO₃ 溶液中并用 EtOAc 萃取。经 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 由快速色谱 (SiO₂, 0-6% MeOH/CH₂Cl₂) 将其纯化, 得到标题中间体 (6.9g); m/z 359, 361 [M/M+2H]。

[0386] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

[0387]

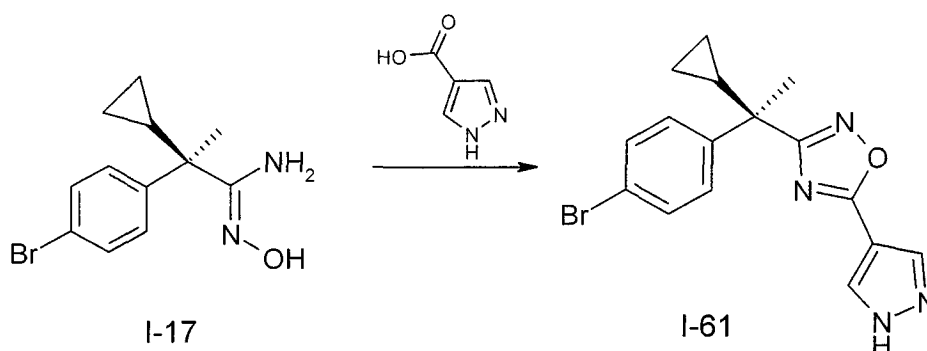
中间体	结构	m/z
-----	----	-----

[0388]



[0389] 3-[(R)-1-(4-溴-苯基)-1-环丙基-乙基]-5-(1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]噁二唑的合成

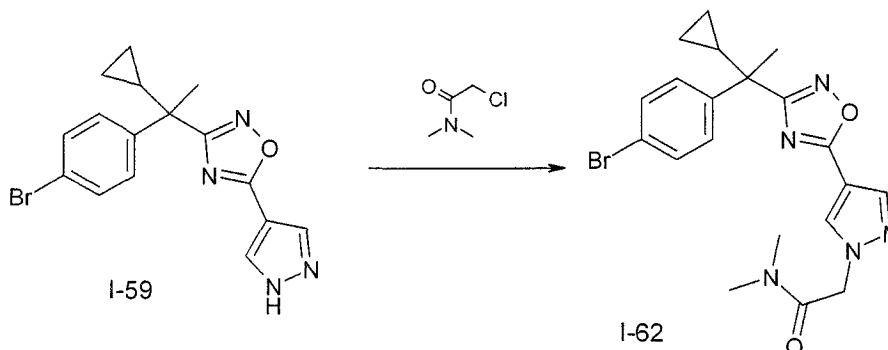
[0390]



[0391] 向密封管中添加存于1,4-二噁烷(8ml)中的1H-吡唑-4-甲酸(484mg, 4.2mmol), 随后添加1,1'-羰基二咪唑(679mg, 4.2mmol)。在55℃将反应混合物搅拌30分钟。然后将存于1,4-二噁烷(5ml)中的I-17(1.1g, 4.0mmol)添加至上述混合物中。在120℃将反应混合物搅拌18小时。真空中浓缩反应混合物。用EtOAc稀释残余物,用水、盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱(SiO₂, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂)来纯化残余物,得到标题中间体(1.3g); m/z 359.0, 361.0 [M/M+2H]。

[0392] 2-(4-{3-[(R)-1-(4-溴-苯基)-1-环丙基-乙基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-吡唑-1-基)-N,N-二甲基-乙酰胺的合成

[0393]

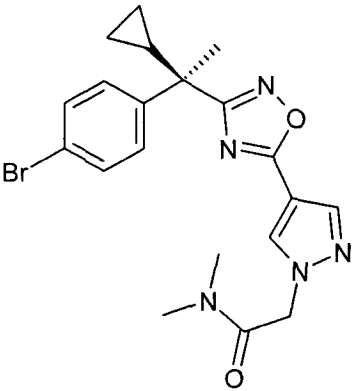
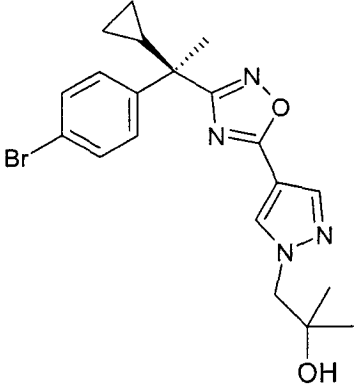
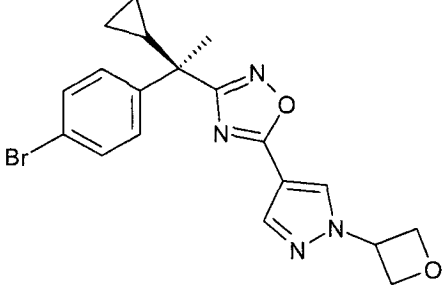


[0394] 在室温向I-59(6.9g, 19mmol)的DMF(80mL)溶液中添加K₂CO₃(5.3g, 38mmol)及2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(2.9g, 28mmol)。在相同温度将混合物搅拌24小时。添加水(200mL)并用EtOAc(300mL)萃取混合物。用MgSO₄干燥合并的有机层并过滤。浓缩滤液并由硅胶快速柱色谱,利用存于CH₂Cl₂中的8% MeOH作为洗脱液来纯化其余残余物,得到标

题中间体 (8.3g) ; m/z 444.2, 446.2 [M/M+2]。

[0395] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体：

[0396]

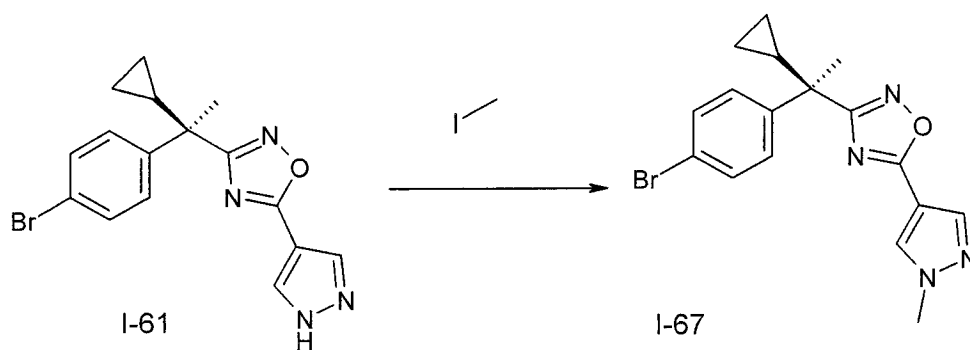
中间体	结构	m/z [M/M+2H]
I-63		444.2/446.2
I-64 ^a		431.2/433.2
I-65 ^b		415.1/417.1

[0397] a) 在 80℃将反应混合物搅拌 48 小时

[0398] b) 自相应碘化物开始进行反应并在 80℃将混合物搅拌过夜

[0399] 3-[(R)-1-(4-溴-苯基)-1-环丙基-乙基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4] 二恶唑的合成

[0400]



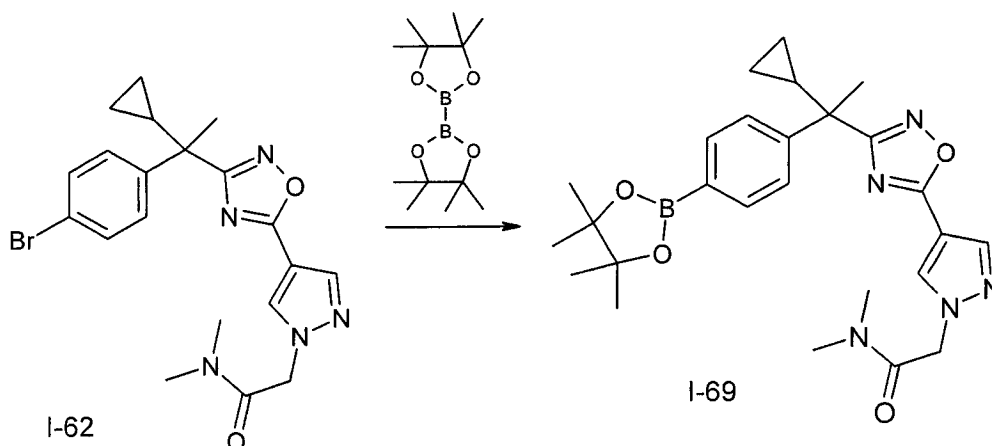
[0401] 向小瓶中添加存于 6ml DMF 中的 I-61(550mg, 1.531mmol)、碘甲烷 (0.191mL, 3.062mmol) 及 K_2CO_3 (423mg, 3.062mmol)。在室温将反应混合物搅拌 2 小时, 然后倒入水及盐水中, 并用 EtOAc (4x 25ml) 萃取。用硫酸钠干燥合并的有机部分, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到标题中间体 (516mg); m/z 374.0, 376.0 [M/M+2]。

[0402] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

中间体	结构	m/z [M/M+2H]
I-68		417.2/419.2

[0404] 2-[4-(3-{1-环丙基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼环-2-基)-苯基]-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺的合成

[0405]

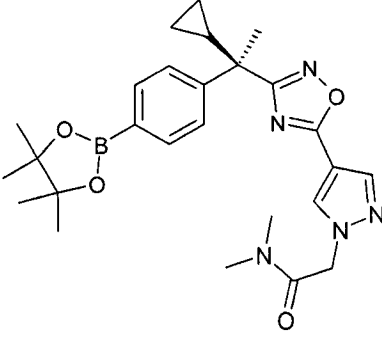
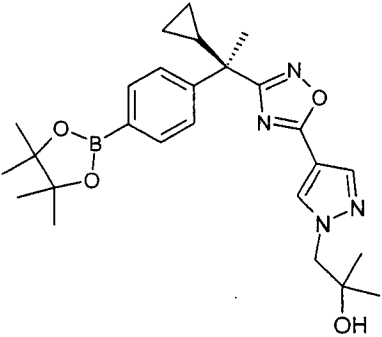


[0406] 在压力小瓶中向 I-62(2.6g, 5.9mmol) 的 1,4-二噁烷 (20mL) 溶液中添加双(频哪醇合)二硼 (2.2g, 8.8mmol)、KOAc (2.3g, 23mmol) 及四(三苯基膦)钯 (0) (481mg, 0.6mmol)。100℃, 在 Ar 氛围下将反应混合物搅拌 4 小时。将混合物冷却并在真空中浓缩。

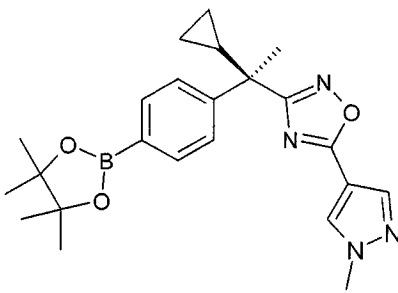
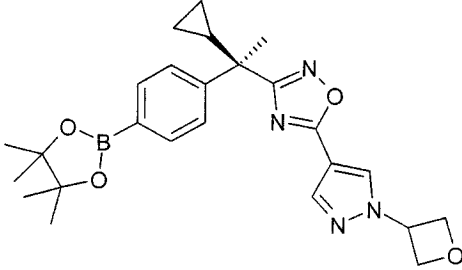
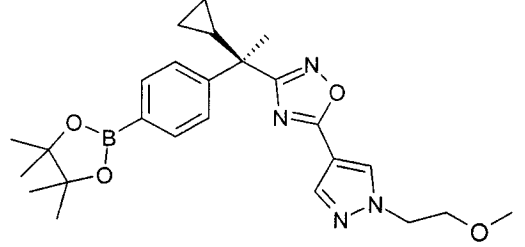
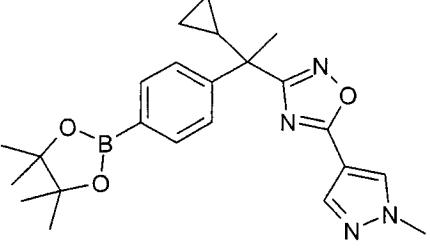
用 EtOAc (100mL) 稀释残余物并通过硅藻土塞并用 EtOAc (20mL) 彻底冲洗。用硫酸镁干燥滤液并过滤, 得到标题中间体 (1.9g) ;m/z 492.3 (M+H)

[0407] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

[0408]

中间体	结构	m/z [M+H]
I-70 ^a		492.4
I-71 ^a		479.5

[0409]

I-72 ^a		421.5
I-73 ^b		463.3
I-74 ^b		465.3
I-75 ^b		421.3

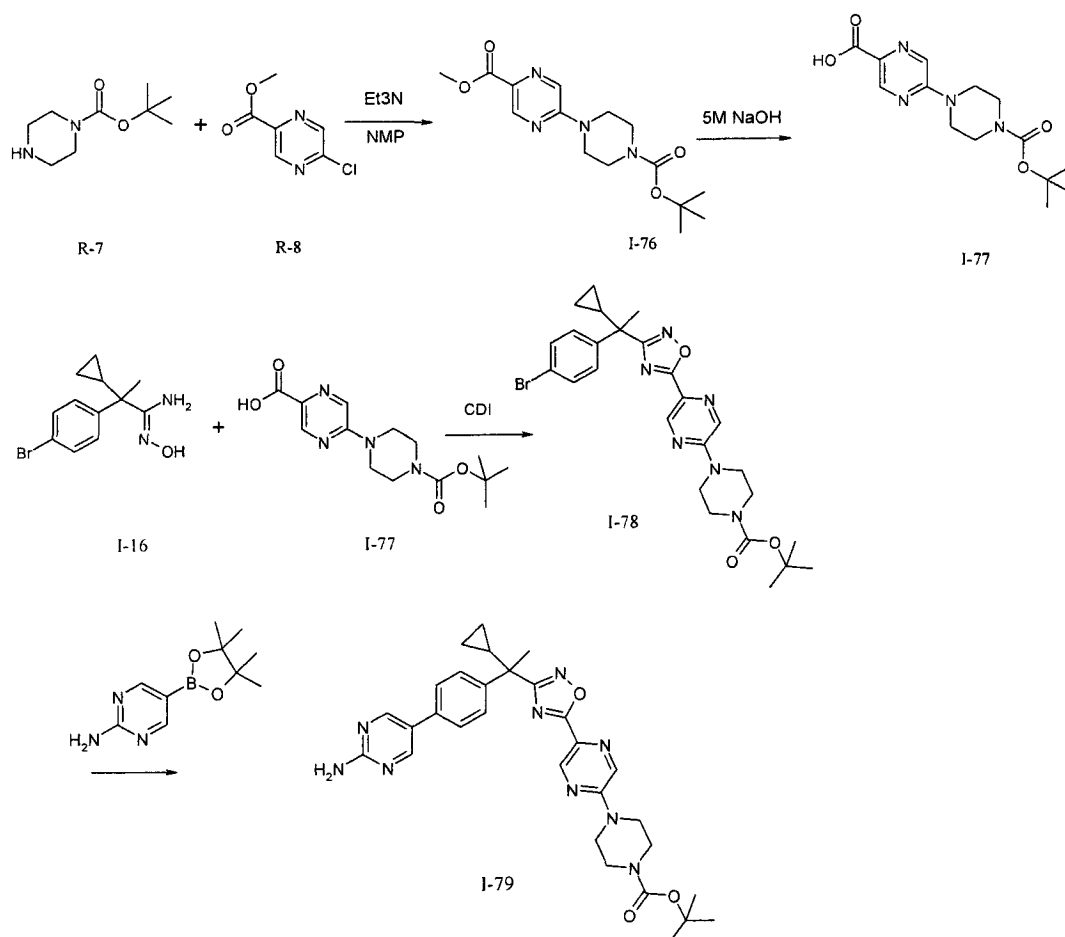
[0410] a) 使用 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) 二氯甲烷代替

[0411] b) 使用 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) 二氯甲烷代替并在 100℃ 将反应混合物搅拌过夜

[0412] Boc-哌啶中间体的合成。

[0413] 5'-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪基-4-甲酸叔丁基酯的合成

[0414]



[0415] 向 250ml 圆底烧瓶中装入存于 100mL NMP 中的 R-7 (5.4g, 28.99mmol)。添加 R-8 (5.00g, 28.99mmol)，随后添加三乙胺 (4.85ml, 34.79mmol)。在氮氛围下将反应加热至 60℃，过夜。将反应冷却至室温，倒入冰水中并通过过滤分离出所沉淀的 I-76 (8.60g)； m/z 323.4 [M+H]

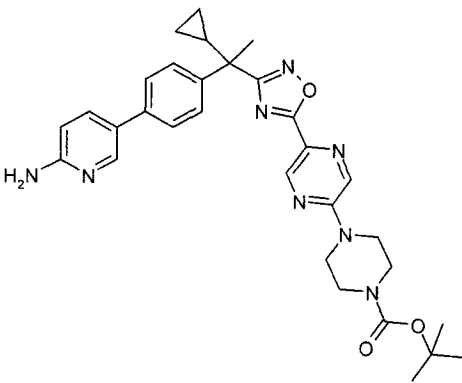
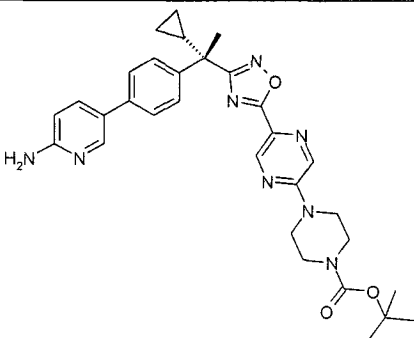
[0416] 在室温向 I-76 (8.60g, 26.68mmol) 的乙醇 (250ml) 经搅拌悬浮液中添加 5M NaOH (26.68ml, 133.39mmol)。在连续形成沉淀并变成固体块后，混合物变得均匀。添加水 (200ml) 并将混合物搅拌 4 小时，此后反应似乎完全。将浅褐色泥渣倒入烧杯中并用水处理。添加 AcOH 以达到酸性 pH 并将产物萃取至 DCM (2x) 中。经无水 $MgSO_4$ 干燥合并的有机物，过滤并浓缩，得到固体状产物，将其悬浮于庚烷中。由过滤收集固体并用庚烷洗涤，得到 I-77 (7.90g)； m/z 309.4 [M+H]。

[0417] 在室温向 I-77 (3.0g, 9.71mmol) 于 THF (40ml) 中的悬浮液中添加 1,1'-羰基二咪唑 (1.6g, 9.71mmol)。在 50℃ 将混合物搅拌 30 分钟。此后添加 I-16 (2.5g, 8.83mmol) 并在 80℃ 将所得混合物加热 3 小时。将混合物冷却并用 AcOH (8ml) 处理。将混合物升温至 80℃ 并搅拌过夜。在冷却至室温后，浓缩反应并用水稀释。将产物萃取至 DCM (2x) 中。用盐水洗涤合并的有机物并经无水 $MgSO_4$ 干燥。将混合物过滤并浓缩。由快速色谱 (硅胶, 0-5% MeOH/DCM) 来纯化残余粗制物，得到 I-78 (2.2g)。在微波反应容器中添加存于 15ml DMF 中的 I-78 (0.50g, 0.90mmol)，随后添加 2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (0.30g, 1.35mmol)、四 (三苯基膦) 钯 (0) (105mg, 0.09mmol) 及 Na_2CO_3 水溶液 (2.0M, 1.8ml)。在 85℃ 将反应混合物搅拌 16 小时。此后将反应混合物倒入盐水中并用 EtOAc (3x) 萃取。经无水 $MgSO_4$ 干

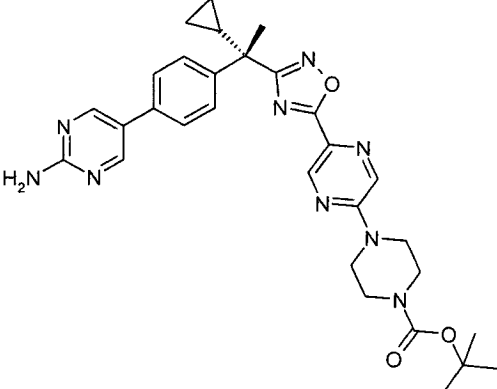
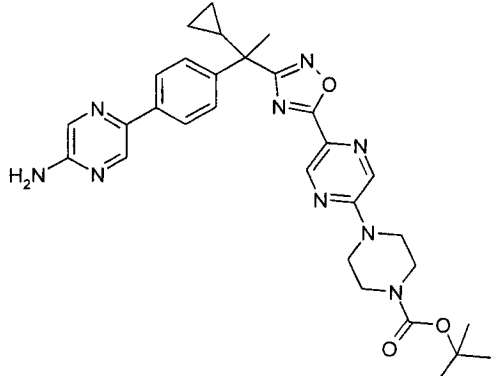
干燥合并的有机部分,过滤,然后在真空中浓缩,得到粗制物。由快速色谱(硅胶,0-5% MeOH/DCM)来纯化,得到标题中间体(150mg); m/z 570.4[M+H]。

[0418] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

[0419]

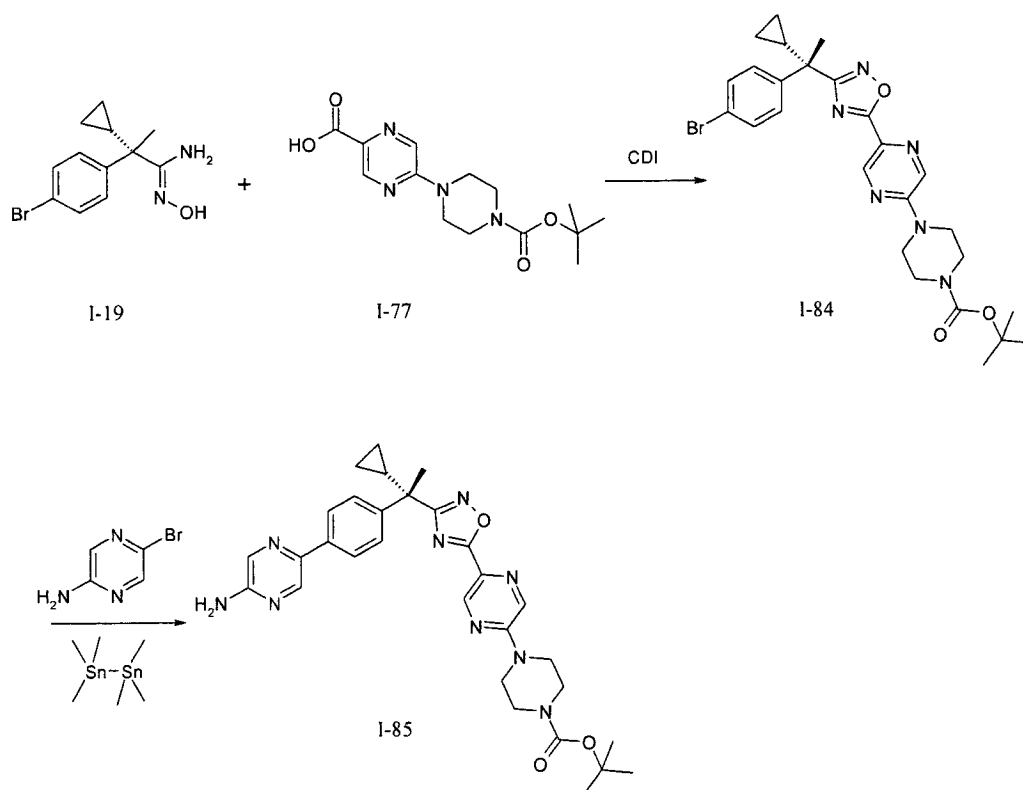
中间体	结构	m/z [M+H]
I-80		569.4
I-81		569.4

[0420]

I-82		570.4
I-83		570.4

[0421] 5'-(3-{(S)-1-[4-(5-氨基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪基-4-甲酸叔丁基酯的合成

[0422]

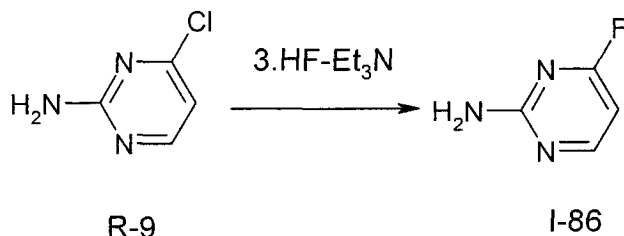


[0423] 在室温向 I-77 (1.0g, 3.53mmol) 的 THF (20ml) 悬浮液中添加 1,1'-羰基二咪

唑 (0.63g, 3.88mmol)。在 50℃ 将混合物搅拌 30 分钟。此后以 THF 溶液 (15ml) 形式添加 I-19 (1.2g, 3.88mmol) 并在 80℃ 将所得混合物加热 3 小时。将混合物冷却并用 AcOH (8ml) 处理, 然后升温至 80℃ 并搅拌过夜。此后将反应冷却至室温, 浓缩并用水稀释。将产物萃取至 DCM (2x) 中。用盐水洗涤合并的有机物并干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。由快速色谱 (硅胶, 0-5% MeOH/DCM) 来纯化残余粗制物, 得到 I-84 (1.2g)。在 5ml 微波反应容器中将 5-氨基-2-溴吡嗪 (60mg, 0.34mmol) 与六甲基二锡烷 (120mg, 0.38mmol) 混合于甲苯 (2ml) 中。使用氩使混合物脱气, 然后添加四 (三苯基膦) 钯 (0) (40mg, 0.03mmol)。再次使反应脱气, 加盖并升温至 115℃, 保持 1 小时。在冷却至常温后, 引入 I-84 (270mg, 0.48mmol) 与四 (三苯基膦) 钯 (0) (30mg, 0.05mmol)。将容器加盖并升温至 115℃, 过夜。此后, 将反应冷却并浓缩。将粗制物悬浮于 DCM/MeOH 中, 用硅胶处理并浓缩。由快速色谱 (硅胶, 0-10% MeOH/DCM) 来纯化所得固体, 得到标题中间体 (100mg)。

[0424] 4-氟-嘧啶-2-基胺的合成

[0425]



[0426] 在室温向 R-9 (100mg, 0.77mmol) 的 CH_3CN (10mL) 悬浮液中添加存于 Et_3N 中的 HF (0.26mL, 1.5mmol)。将溶液加热至 80℃, 保持 48 小时。将溶液冷却并添加水 (10mL)。用 EtOAc (20mL) 及 H_2O (5mL) 萃取溶液。用 MgSO_4 干燥合并的有机层并过滤。浓缩滤液, 得到 I-86 (25mg); m/z 113.9 [M+H]。

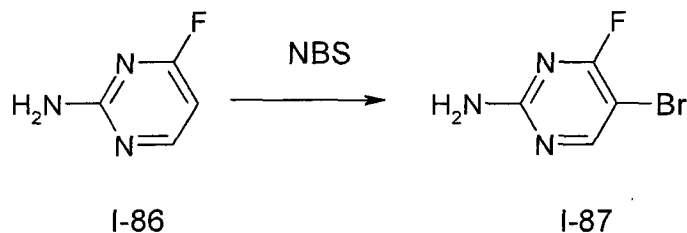
[0427] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

[0428]

中间体	结构	m/z [M+H]
I-86bis	<chem>Nc1cc(F)c(C)ncn1</chem>	127.9

[0429] 5-溴-4-氟-嘧啶-2-基胺的合成

[0430]

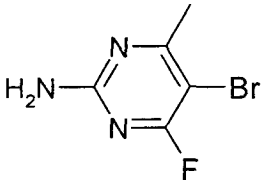


[0431] 在室温向 I-86 (280mg, 2.5mmol) 的 CH_3CN (20mL) 溶液中添加 N-溴琥珀酰亚胺 (881mg, 4.9mmol)。在相同温度将溶液搅拌 12 小时。收集自溶液沉淀出的固体并干燥, 得

到标题中间体 (250mg) ;m/z 191.9,193.9[M/M+2H]

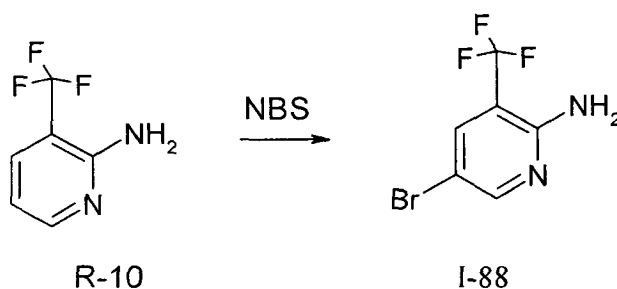
[0432] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体：

[0433]

中间体	结构	m/z [M/M+2+H]
I-87bis		205.9/207.9

[0434] 5-溴-3-三氟甲基-吡啶-2-基胺的合成

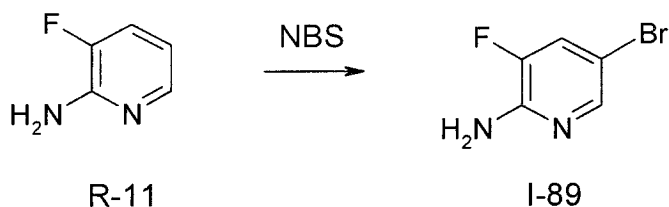
[0435]



[0436] 向 R-10 (2.70g, 16.66mmol) 于 DMF (15ml) 中的经搅拌溶液中以 DMF 溶液 (15ml, 逐滴) 形式添加 N-溴琥珀酰亚胺 (3.00g, 16.85mmol)。在 4 小时后将反应倒入冰中。由过滤来收集沉淀, 得到灰白色固体状产物。溶于 DCM 中并用盐水洗涤。将各层分离并干燥 (MgSO₄) 有机层, 过滤并浓缩, 得到标题中间体 (3.8g) ;m/z 241.2/243.2[M/M+2H]。

[0437] 5-溴-3-氟-吡啶-2-基胺的合成

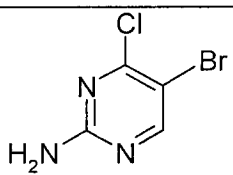
[0438]



[0439] 在 0℃ 向圆底烧瓶中添加存于 CH₃CN (120ml) 中的 R-11 (500mg, 4.46mmol), 随后添加 N-溴琥珀酰亚胺 (397mg, 2.23mmol)。将反应混合物剧烈搅拌 (避光) 15 分钟, 然后在室温剧烈搅拌 1 小时。在 0℃ 添加另一份 N-溴琥珀酰亚胺的其它部分 (397mg, 2.23mmol), 然后在室温将反应混合物搅拌 2 小时。在真空中浓缩反应混合物。将残余物溶于 EtOAc 中, 用饱和 Na₂S₂O₃ (20ml)、盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱 (SiO₂, 0-20% EtOAc/庚烷) 来纯化残余物, 得到标题中间体 (772mg) ;m/z 190.89/192.86[M/M+2H]。

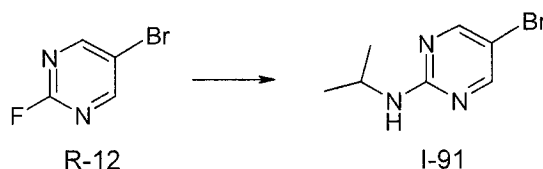
[0440] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体：

[0441]

中间体	结构	m/z [M/M+2H]
I-90		207.9/209.9

[0442] (5-溴-嘧啶-2-基)-叔丁基-胺的合成

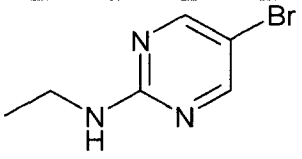
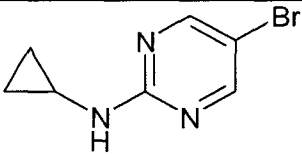
[0443]



[0444] 向小瓶中添加存于 DMF (5ml) 中的 R-12 (200mg, 1.13mmol), 随后添加 K_2CO_3 (312mg, 2.26mmol) 及异丙胺 (134mg, 2.27mmol)。在 70℃ 将反应混合物搅拌 3 小时。在真空中浓缩反应混合物。将残余物溶于 EtOAc 中, 用水、盐水洗涤, 在无水 Na_2SO_4 下干燥, 过滤并浓缩, 得到标题中间体 (221mg); m/z 216.0/218.0 [M/M+2H]。

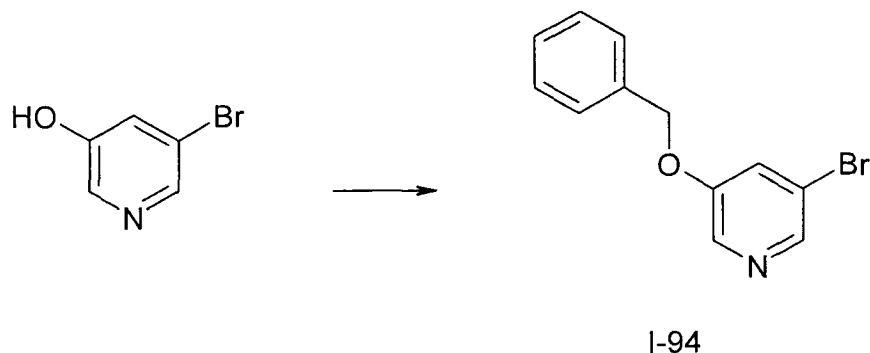
[0445] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

[0446]

中间体	结构	m/z [M/M+2H]
I-92		202.2/204.2
I-93		213.93/215.93

[0447] 3-苄基氧基-5-溴-吡啶的合成

[0448]

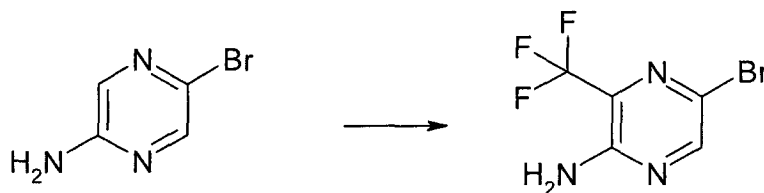


[0449] 在 0℃ 向小瓶中添加存于 THF (5ml) 中的 3-溴-5-羟基吡啶 (200mg, 1.15mmol)、

苕醇 (137mg, 1.27mmol) 及三苯基膦 (332mg, 1.27mmol), 随后添加偶氮二甲酸二异丙酯 (256mg, 1.27mmol)。在室温将反应混合物搅拌 18 小时。在真空中浓缩反应混合物。用 EtOAc 稀释残余物, 用饱和 NaHCO_3 、水、盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱 (SiO_2 , 0-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 来纯化残余物, 得到标题化合物 (97mg); m/z 264.0, 266.0 [$M+2H$]

[0450] 5-溴-3-三氟甲基-吡嗪-2-基胺的合成

[0451]

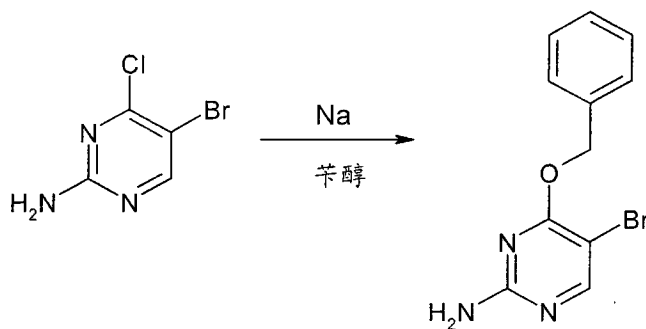


I-95

[0452] 在 Ar 氛围下边搅拌边向 2-氨基-5-溴吡嗪 (174mg, 1mmol) 的 DMSO (3ml) 溶液中添加二茂铁 (56mg, 0.3mmol), 并用 Ar 脱气 5 分钟。添加 2ml 存于 DMSO 中的 1N H_2SO_4 , 随后添加存于 DMSO (2ml) 中的 CF_3I (0.276ml, 3mmol), 得到浅黄色溶液。缓慢添加 0.2ml 30% H_2O_2 , 发生反应, 颜色自黄色变成深绿色。在 Ar 氛围下将反应加热至 50°C , 保持 2 小时。在冷却至室温后, 将反应混合物倒入盐水中, 并用 EtOAc (4x 20ml) 萃取产物。用硫酸镁干燥合并的有机部分, 过滤, 然后在真空中浓缩。通过快速色谱 (SiO_2 , Biotage SNAP 10g, 0-50% EtOAc/庚烷) 来纯化粗制物, 得到 70mg 标题化合物; m/z 242.0, 244.0 ($M/M+2H$)

[0453] 4-苕基氧基-5-溴-嘧啶-2-基胺的合成

[0454]



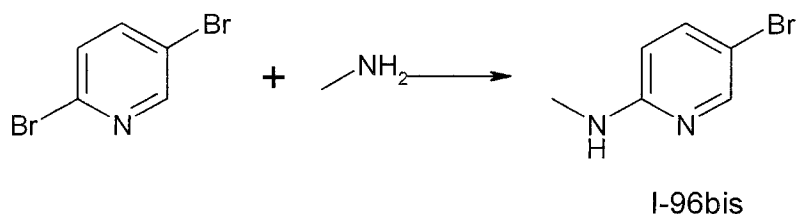
I-90

I-96

[0455] 向 20ml 微波反应容器中装入苕醇 (7.0ml) 及钠 (145mg, 6.33mmol)。将容器加盖并在常温下搅拌直至钠耗尽。此后, 添加 I-90 (1.10g, 5.28mmol) 并将反应升温至 130°C , 保持 2 小时。在冷却至室温后, 将反应混合物浓缩至低体积。用水稀释其余残余物。倾倒出水并用甲醇处理残余油状物。由过滤收集所沉淀固体并用甲醇洗涤, 得到标题中间体 (0.86g); m/z 282.0 [$M+H$]。

[0456] (5-溴-吡啶-2-基)-甲基-胺的合成

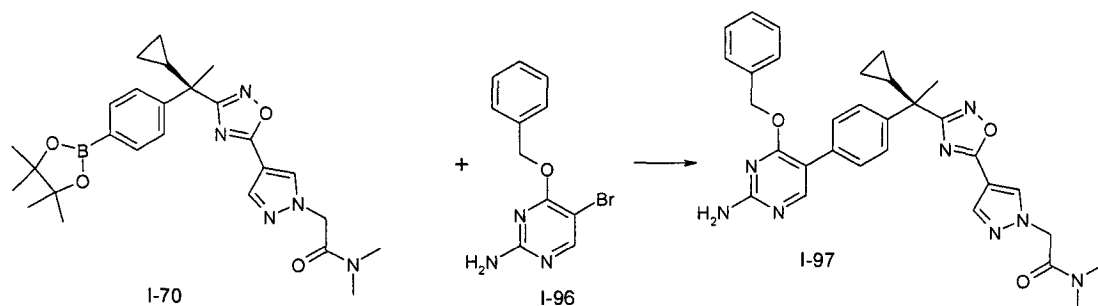
[0457]



[0458] 向 20ml 微波反应容器中装入 2,5-二溴-吡啶 (2.00g, 8.44mmol) 并用甲基胺 (10.45ml 存于乙醇中的 33% 溶液, 84.43mmol) 处理并升温至 80℃, 保持 3 天。此后, 浓缩反应并用 1M HCl (50ml) 及 DCM 处理残余固体。将各层分离并使用 1N NaOH 来碱化水相 (至 pH 约 11)。将产物萃取至 DCM (2x) 中并干燥 (MgSO₄) 合并的有机物, 过滤并浓缩, 得到预期产物 I-96bis (1.20g)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 2.75ppm (d, 3H), 6.44ppm (d, 1H), 6.72ppm (bs, 1H), 7.51ppm (dd, 1H), 8.05ppm (s, 1H)。

[0459] 2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-4-苄基氧基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺的合成

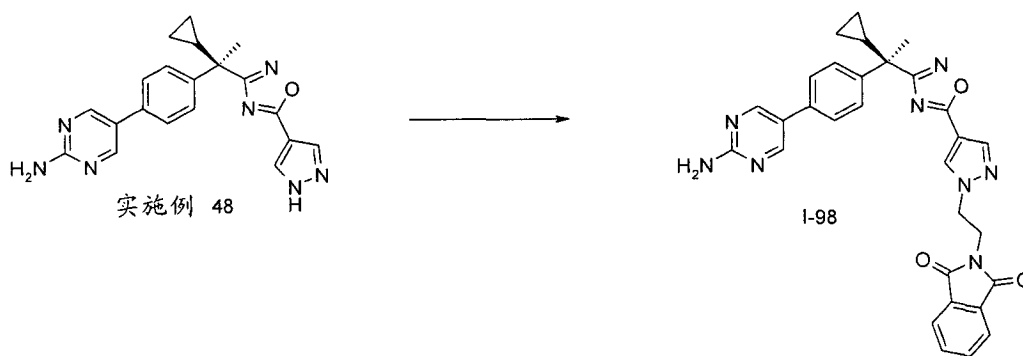
[0460]



[0461] I-97 是根据方法 26 制备 (在 85℃ 使用四 (三苯基膦) 钯, 2M Na₂CO₃ 及 DMF, 保持 16 小时); m/z 565.0 [M+H]。

[0462] 2-{2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-乙基}-异吲哚-1,3-二酮的合成

[0463]



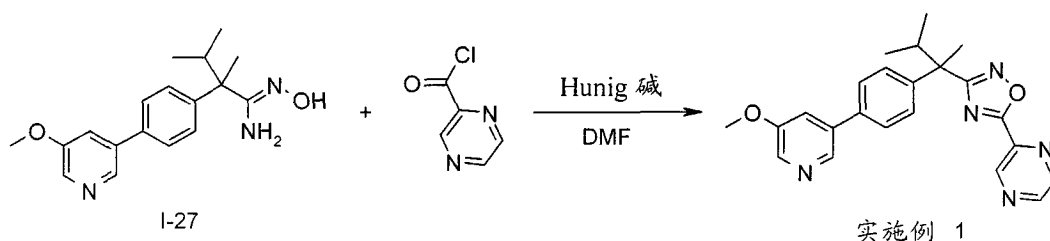
[0464] 用 DMF (2.5mL)、2-(2-溴-乙基)-异吲哚-1,3-二酮 (101mg, 0.399mmol) 及 Cs₂CO₃ (83.0mg, 0.599mmol) 处理实施例 48 (100mg, 0.266mmol) 并将反应搅拌过夜。用水及乙酸乙酯稀释所得混合物并将各相分离。用水及盐水洗涤有机相, Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过在硅胶上实施快速色谱, 利用 0-10% 甲醇 /CH₂Cl₂ 洗脱来纯化所得残余物, 得到 I-98 (120mg)。

[0465] 最终化合物的合成

[0466] 方法 1

[0467] 2-(3-{2-[4-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶(实施例 1,表 1)的合成

[0468]



[0469] 向 I-27 (200mg, 0.64mmol) 的 DMF (5mL) 溶液中添加 Hunig 碱 (0.3mL, 1.6mmol), 随后添加吡啶-2-羰基氯 (110mg, 0.80mmol)。在 120℃ 将反应混合物加热 2 小时, 然后在真空中去除挥发物。通过快速色谱 (SiO₂, 庚烷至存于庚烷中的 60% EtOAc) 来纯化残余物, 得到标题化合物 (165mg)。

[0470] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0471] 实施例 2-5, 表 1

[0472] 实施例 7, 表 1

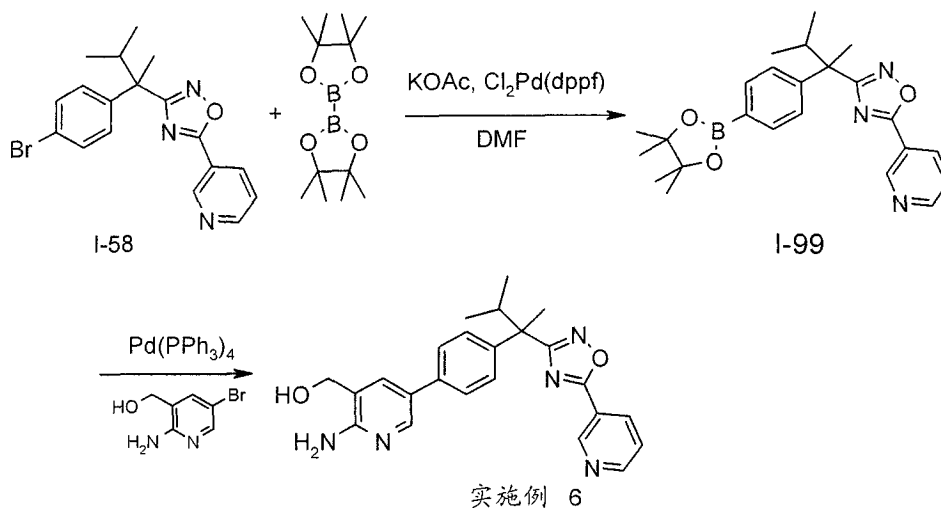
[0473] 实施例 117-118, 表 1

[0474] 实施例 120, 表 1

[0475] 方法 2

[0476] [2-氨基-5-(4-{3-甲基-2-[5-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)吡啶-3-基]甲醇(实施例 6, 表 1)的合成

[0477]



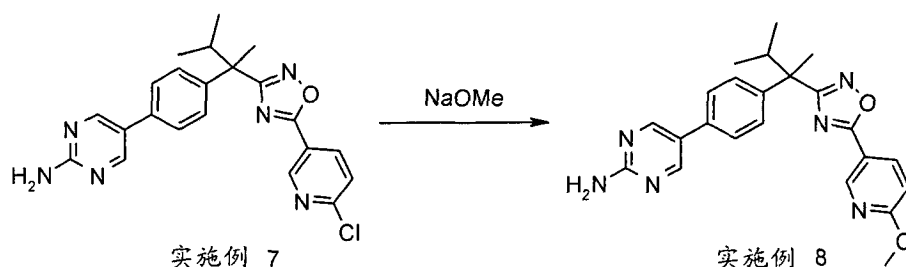
[0478] 将 I-58 (0.450g, 1.21mmol) 悬浮于 1,4-二噁烷 (3.0mL) 中。添加双(频哪醇合)二硼烷 (0.364g, 1.43mmol)、乙酸钾 (0.500g, 5.09mmol) 及 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II) 二氯甲烷络合物 (0.100g, 0.122mmol)。使此反应混合物脱气并在氩气氛下及 100℃ 加热 4 小时。将混合物冷却至室温, 然后用 EtOAc 稀释并用水洗涤。收集有机物并在真空中浓缩, 得到残余物, 通过快速色谱 (SiO₂, 己烷至存于己烷中的 30% EtOAc) 将其纯化, 得到 I-99 (0.362g); m/z 420.61 [M+1]。

[0479] 将 I-99 (0.100g, 0.238mmol) 溶于 DMF (2.0mL) 中并用 2-氨基-5-溴-3-(羟基甲基)吡啶 (0.051g, 0.25mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (0.029g, 0.025mmol) 及 Na_2CO_3 水溶液 (2.0M, 1.0mL, 1.0mmol) 处理。使此反应混合物脱气并在氩氛围下及 100℃ 加热 4 小时。将混合物冷却至室温, 然后用 EtOAc 稀释并用水洗涤。收集有机物并在真空中浓缩, 得到残余物, 通过快速色谱 (SiO_2 , 存于 CH_2Cl_2 中的 0-10% MeOH) 将其纯化, 得到标题化合物 (0.025g)。

[0480] 方法 3

[0481] 5-(4-{2-[5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺 (实施例 8, 表 1) 的合成

[0482]



[0483] 将实施例 7 (35mg, 0.083mmol) 溶于 MeOH (2.0mL) 中。添加存于 MeOH (50 μL) 中的 25% (w/w) NaOMe 溶液。在 70℃ 将反应混合物加热 6 小时, 然后在真空中去除挥发物。通过快速色谱 (SiO_2 , 存于 CH_2Cl_2 中的 0-10% MeOH) 来纯化残余物, 得到标题化合物 (26mg)。

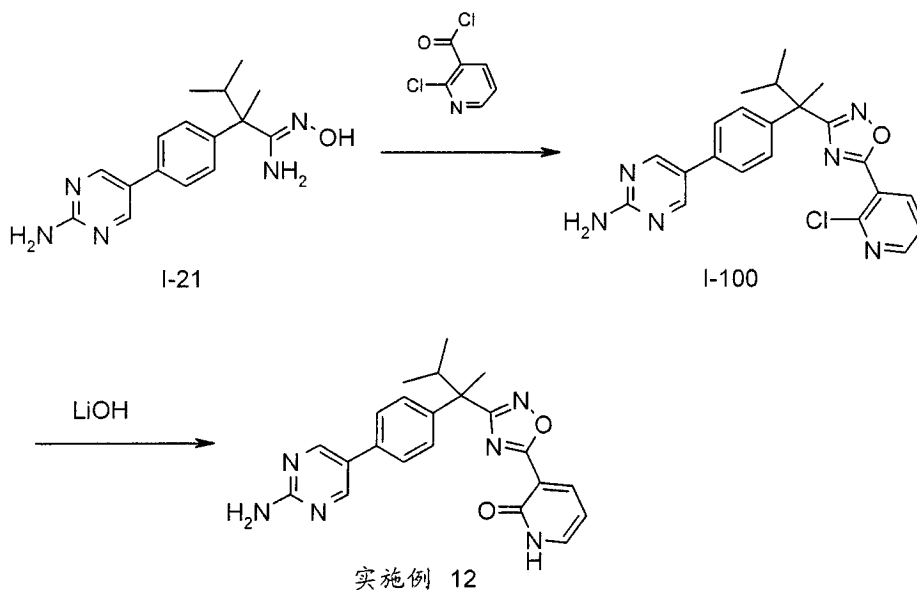
[0484] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0485] 实施例 9, 表 1

[0486] 方法 4

[0487] 3-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡啶-2(1H)-酮 (实施例 12, 表 1) 的合成

[0488]



[0489] 将 I-21 (100mg, 0.255mmol) 溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮 (1mL) 中。添加乙基-二异丙胺 (0.3mL, 1.6mmol), 随后添加 2-氯-烟酰氯 (62mg, 0.35mmol)。在 120℃ 将反应混

合物加热 1 小时,然后冷却至室温并分配于 CH_2Cl_2 与水之间。收集有机物并在真空中去除挥发物。通过快速色谱 (SiO_2 , 存于庚烷中的 0-100% 乙酸乙酯) 来纯化残余物,得到 I-100 (78mg); m/z 421.48 [M+1]。

[0490] 将 I-100 (35mg, 0.083mmol) 溶于 1,4-二噁烷 (2.0mL) 中。添加 10% (w/w) LiOH 水溶液 (50 μL)。在 70℃ 将反应混合物加热 2 小时。在真空中去除溶剂并将残余物悬浮于水 (2.0mL) 中。通过过滤来收集沉淀,用水洗涤并空气干燥。通过快速色谱 (SiO_2 , 存于 CH_2Cl_2 中的 0-10% MeOH) 来进一步纯化固体,得到标题化合物 (28mg)。

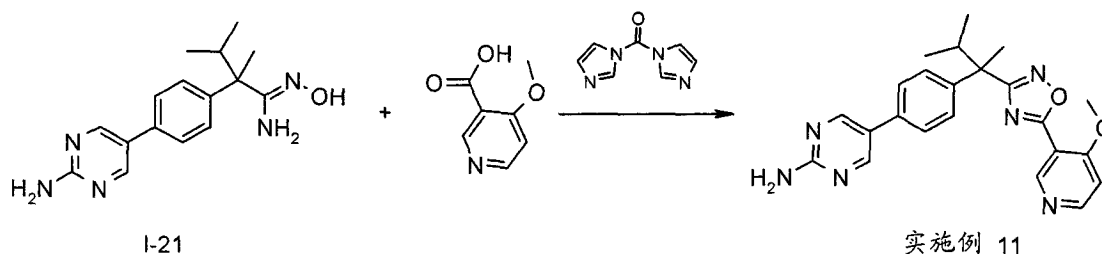
[0491] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0492] 实施例 10, 表 1

[0493] 方法 5

[0494] 5-(4-{2-[5-(4-甲氧基吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-甲基丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺 (实施例 11, 表 1) 的合成

[0495]



[0496] 将 4-甲氧基-烟酸 (54mg, 0.35mmol) 溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮 (1mL) 中并添加羰基二咪唑 (57mg, 0.35mmol)。将混合物搅拌 15 分钟,然后添加 I-21 (100mg, 0.255mmol)。在 120℃ 将此反应混合物加热 1 小时,然后冷却至室温并用水稀释。通过过滤来收集固体并通过快速色谱 (SiO_2 , 存于庚烷中的 0-100% EtOAc) 来纯化,得到标题化合物 (19mg)。

[0497] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0498] 实施例 13-15, 表 1

[0499] 实施例 18-22, 表 1

[0500] 实施例 25-29, 表 1

[0501] 实施例 33-34, 表 1

[0502] 实施例 37, 表 1

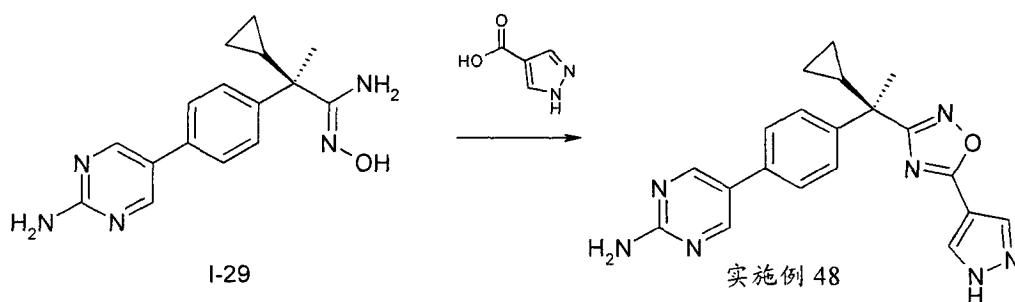
[0503] 实施例 58, 表 1

[0504] 实施例 67-69, 表 1

[0505] 实施例 119, 表 1

[0506] 5-(4-{(R)-1-环丙基-1-[5-(1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺 (实施例 48, 表 1) 的合成

[0507]

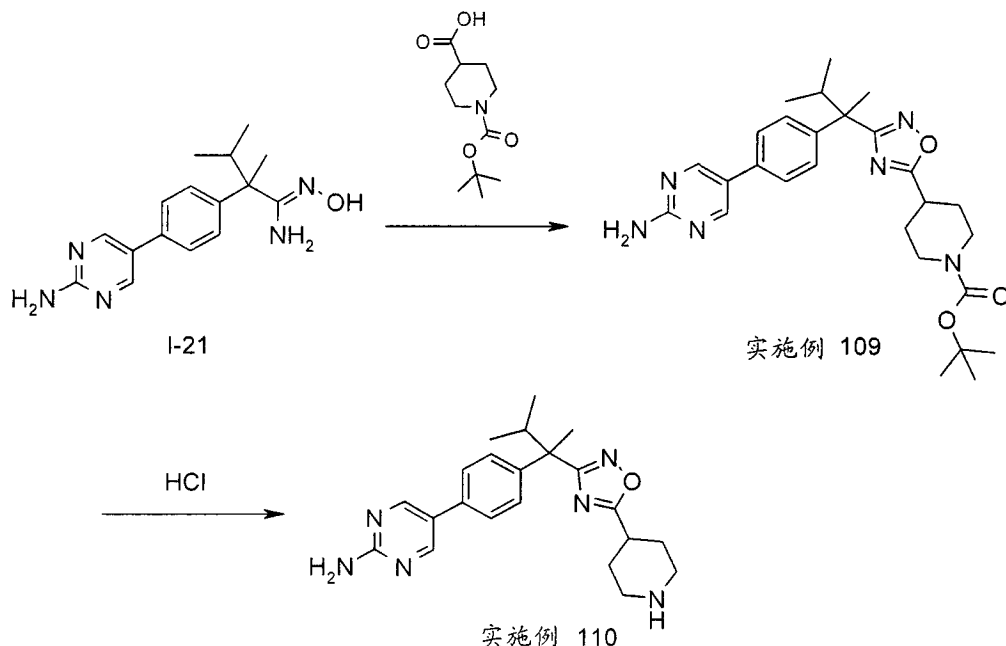


[0508] 在室温向 1H-吡唑-4-甲酸 (7.1g, 0.063mol) 于 THF (200mL) 中的悬浮液中添加 1,1'-羰基二咪唑 (10.2g, 0.063mol)。在 50℃ 将混合物搅拌 30 分钟。将 I-29 (12.5g, 0.042mol) 的 THF (100mL) 悬浮液添加至上述混合物中并在回流下将所得混合物加热 24 小时。将混合物冷却并借助过滤来收集固体。然后在室温将固体悬浮于 AcOH (150mL) 中。将混合物加热至 90℃, 保持 2 小时。将溶液冷却并在真空下浓缩。将残余物溶于 EtOAc (100mL) 中并用 H₂O (200mL) 及饱和 NaHCO₃ 溶液 (200mL) 洗涤该溶液。浓缩有机层, 得到标题化合物 (14.7g, 0.040mol)。

[0509] 方法 6

[0510] 4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (实施例 109, 表 1) 及 5-(4-{3-甲基-2-[5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺 (实施例 110, 表 1) 的合成

[0511]



[0512] 向 N-Boc-异六氢烟酸 (115mg, 0.50mmol) 的 THF (1mL) 悬浮液中添加羰基二咪唑 (81mg, 0.50mmol)。在 55℃ 将混合物加热 20 分钟, 然后用 I-21 (100mg, 0.33mmol) 处理。在 55℃ 将反应混合物加热 17 小时, 然后在微波中在 150℃ 加热 20 分钟。将混合物冷却至室温, 然后通过快速色谱 (SiO₂, 存于庚烷中的 15-100% EtOAc) 来直接纯化, 得到实施例 109 (89mg)。

[0513] 将实施例 109 (83mg, 0.17mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (1mL) 中并用 HCl 于 1,4-二噁烷中的溶液 (4.0M, 0.4mL) 处理。在室温将混合物搅拌 3.5 小时, 然后过滤所得固体, 用 CH_2Cl_2 洗涤, 收集并干燥, 得到标题化合物 (63mg)。

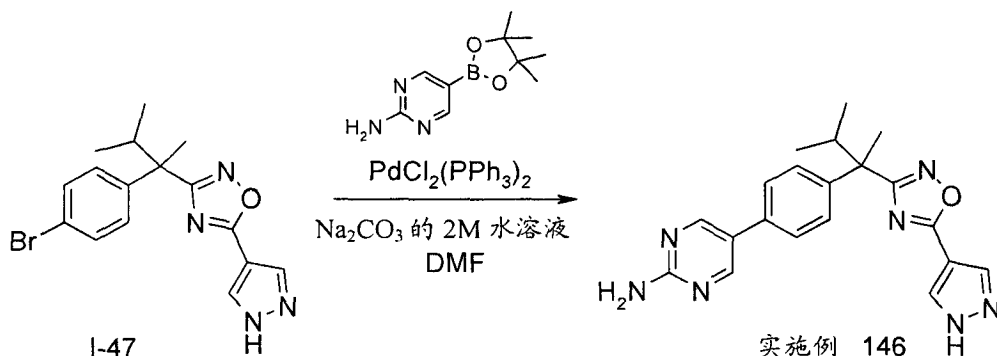
[0514] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0515] 实施例 111-114, 表 1

[0516] 方法 7

[0517] 5-(4-{3-甲基-2-[5-(1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基}苯基)嘧啶-2-胺 (实施例 146, 表 1) 的合成

[0518]



[0519] 在 N_2 下使 I-47 (70mg, 0.19mmol)、2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (51mg, 0.23mmol) 及 2M Na_2CO_3 水溶液 (0.2mL) 于 DMF (1mL) 中的混合物脱气 5 分钟。向此混合物中添加 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14mg, 0.02mmol)。在 80°C 将混合物搅拌 18 小时, 然后分配于 EtOAc 与水之间。用水洗涤有机物, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过制备型 HPLC 来纯化残余物, 得到标题化合物 (13mg)。

[0520] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0521] 实施例 125, 表 1- 在使 I-38 与 2-氨基嘧啶-5-硼酸、 PdCl_2dppf (0.05 当量) 及 dppf (0.05 当量) 反应后, 仅形成实施例 125 代替实施例 128

[0522] 实施例 126-133, 表 1

[0523] 实施例 139, 表 1

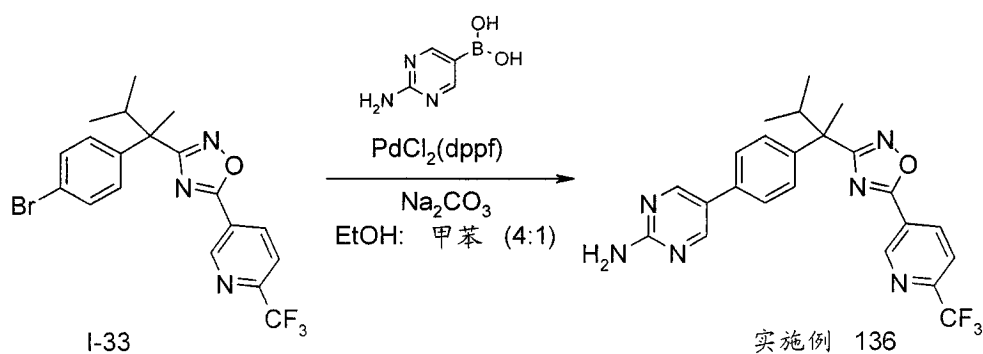
[0524] 实施例 143, 表 1

[0525] 实施例 146-157, 表 1

[0526] 方法 8

[0527] 5-[4-(3-甲基-2-{5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,2,4-噁二唑-3-基}丁-2-基)苯基]嘧啶-2-胺 (实施例 136, 表 1) 的合成

[0528]



[0529] 在压力管中向 I-33 (156mg, 0.35mmol)、2-氨基嘧啶-5-硼酸 (58mg, 0.42mmol) 及 2M Na_2CO_3 水溶液 (0.53mL) 于乙醇：甲苯 (4 : 1, 2ml) 中的悬浮液中添加 [1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁] 二氯化钯 (II) (25mg, 0.030mmol) 及 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (15mg, 0.02mmol)。在 90℃ 将反应混合物搅拌 2 小时。由硅藻土垫来过滤反应混合物，用 EtOAc 及 CH_2Cl_2 洗涤。在真空中浓缩所收集滤液。通过制备型 HPLC 来纯化，得到标题化合物 (72mg)。

[0530] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物：

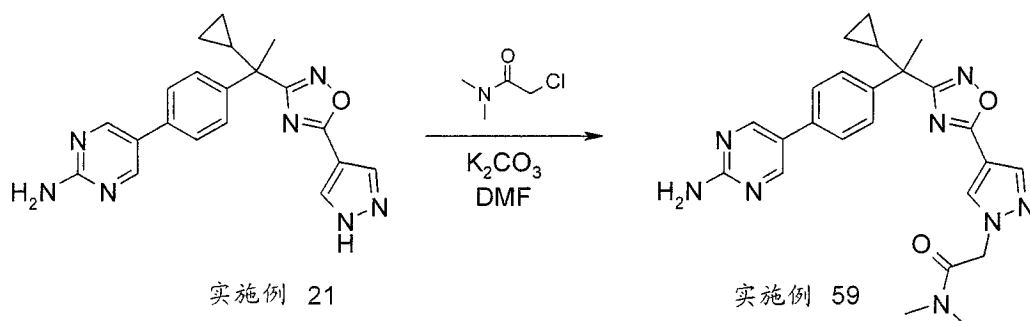
[0531] 实施例 135-138, 表 1

[0532] 实施例 140-141, 表 1

[0533] 方法 9

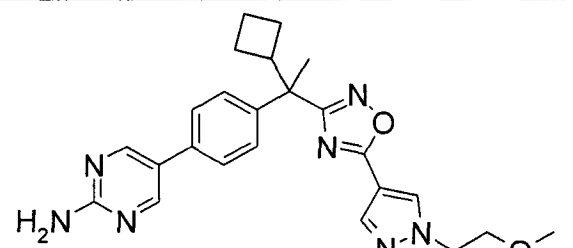
[0534] 2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙酰胺 (实施例 59, 表 1) 的合成

[0535]



[0536] 向实施例 21 (350mg, 0.94mmol) 的 DMF (1mL) 溶液中添加 K_2CO_3 (260mg, 1.9mmol) 及 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (0.19mL, 1.9mmol)。在室温将反应混合物搅拌 20 小时，然后通过制备型 HPLC (存于含 0.1% TFA 的水中的 10-60% CH_3CN) 直接纯化，得到标题化合物 (200mg)。

[0537] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体：

中间体	结构	m/z [M+H]
[0538] I-100bis ^a		446.4

[0539] a) 在 50℃ 加热反应混合物

[0540] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物：

[0541] 实施例 30, 表 1

[0542] 实施例 43, 表 1

[0543] 实施例 60, 表 1

[0544] 实施例 75-76, 表 1

[0545] 实施例 79, 表 1

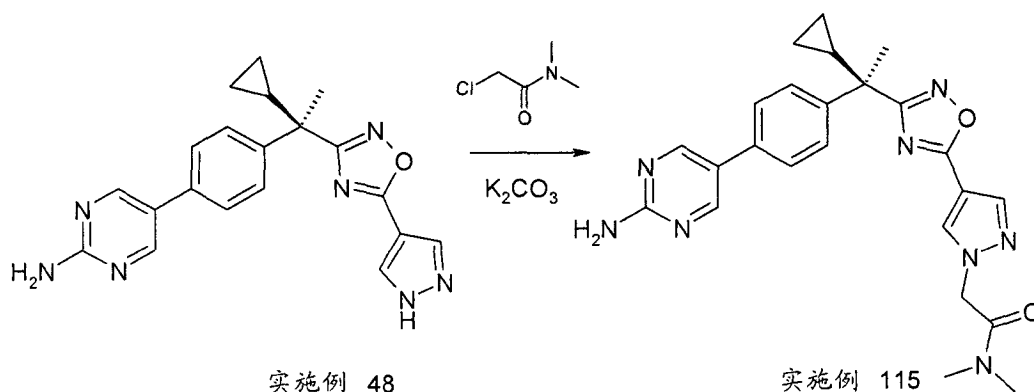
[0546] 实施例 97-99, 表 1

[0547] 实施例 106, 表 1

[0548] 实施例 271, 表 1- 在 130℃ 自相应溴化物开始实施反应 48 小时

[0549] 2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4-噁二唑-5-基]-吡唑-1-基)-N,N-二甲基-乙酰胺 (实施例 115, 表 1) 的合成

[0550]



[0551] 在室温向实施例 48 (14.7g, 0.040mol) 的 DMF (150mL) 溶液中添加 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺 (6.1mL, 0.059mol) 及 K₂CO₃ (10.9g, 0.079mol)。在相同温度将混合物搅拌 2 小时。添加水 (100mL) 并用 EtOAc (200mL) 萃取混合物。用 MgSO₄ (20g) 干燥合并的有机层并过滤。浓缩滤液并将残余固体重新悬浮于少量乙腈 (30mL) 中, 保持 10 分钟。通过过滤来收集固体并用冷乙腈洗涤。在真空下干燥所得固体且经证实为标题化合物 (10g)。

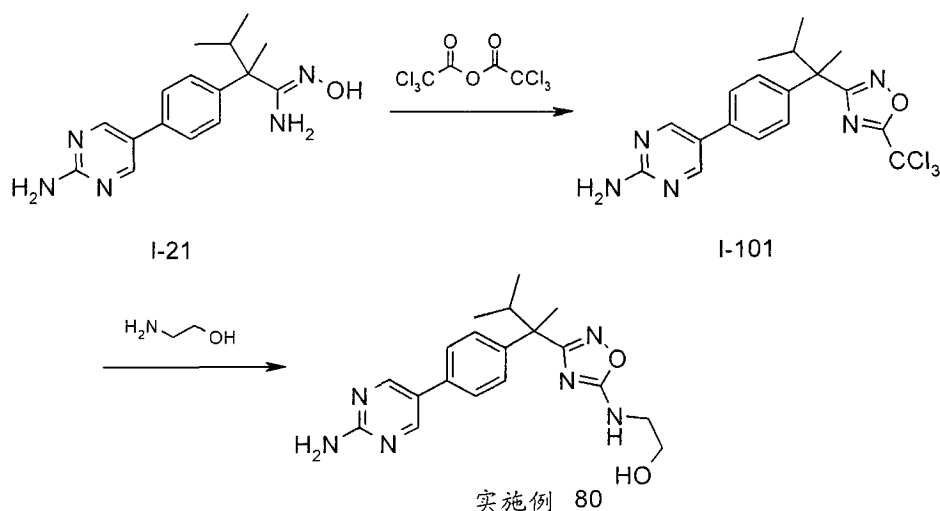
[0552] 若需要, 通过在乙醇、甲醇或 THF 中重结晶来进一步纯化标题化合物。或者, 通过将游离碱溶于乙醇或异丙醇中, 随后向该溶液中添加盐酸水溶液将标题化合物转化为盐酸盐。

[0553] 方法 10

[0554] 2-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二

唑-5-基)氨基]乙醇(实施例80,表1)的合成

[0555]



[0556] 向 I-21 (900mg, 3.0mmol) 于甲苯 (35mL) 中的溶液中添加三氯乙酸酐 (0.69mL, 3.6mmol)。在回流下将反应混合物加热 2.5 小时, 然后冷却至室温。用 EtOAc 稀释混合物, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到 I-101 (1.25g); m/z 426.31/428.22 [M/M+2H]。

[0557] 向 I-101 (80mg, 0.19mmol) 及 KOH (1.9mg, 0.28mmol) 的 DMSO (1mL) 溶液中添加乙醇胺 (20 μL , 0.28mmol)。在室温将反应混合物搅拌 1 小时, 然后用水处理。用 EtOAc 萃取混合物, 盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。通过快速色谱 (SiO_2 , 存于 CH_2Cl_2 中的 0-10% MeOH) 来纯化残余物, 得到标题化合物 (45mg)。

[0558] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0559] 实施例 81-83, 表 1

[0560] 实施例 84, 表 1- 自形成实施例 83 的反应分离出的副产物

[0561] 实施例 86, 表 1- 未分离出预期的胺衍生物, 且该酰胺副产物为唯一的分离产物

[0562] 实施例 87, 表 1

[0563] 实施例 89, 表 1

[0564] 实施例 90, 表 1- 自形成实施例 89 的反应分离出的副产物

[0565] 实施例 91, 表 1- 未分离出预期的胺衍生物, 且该酰胺副产物为唯一的分离产物

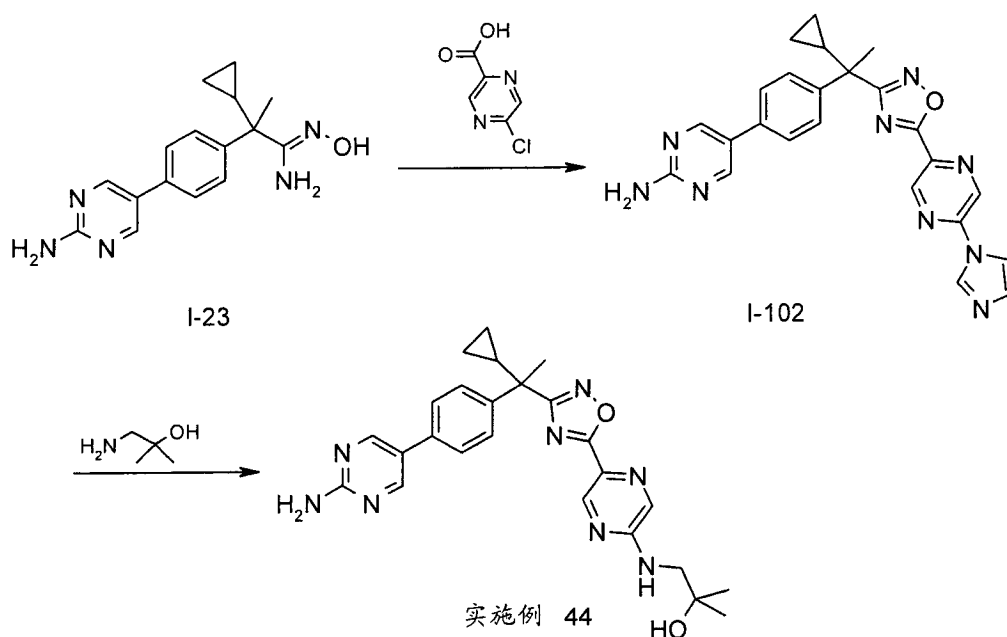
[0566] 实施例 134, 表 1

[0567] 实施例 171, 表 1

[0568] 方法 11

[0569] 1-([5-(3-{1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基}-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基)氨基]-2-甲基丙-2-醇(实施例44,表1)的合成

[0570]



[0571] 向 5-氯-吡啶-2-甲酸 (490mg, 3.1mmol) 的 NMP (3mL) 溶液中添加羰基二咪唑 (500mg, 3.1mmol)。在 50℃ 将混合物搅拌 0.5 小时, 然后用 I-23 (830mg, 2.8mmol) 处理并在 110℃ 加热 2 小时。将混合物冷却至室温, 用水处理, 并搅拌 18 小时。滤出所得固体, 干燥并收集, 得到 I-102 (1.0g)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 9.40 (1H, s), 9.20 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.55 (2H, s), 8.10 (1H, s), 7.60 (2H, d), 7.40 (2H, d), 7.20 (1H, s), 6.75 (2H, s), 1.65-1.75 (1H, m), 1.55 (3H, s), 0.3-0.75 (4H, m)。

[0572] 将 I-102 (300mg, 0.66mmol) 溶于 1-氨基-2-甲基-丙-2-醇 (1.5mL) 中并在 80℃ 加热 4 小时。将混合物冷却至室温并用水处理。滤出所得固体, 收集, 并通过在 CH₃CN 中重结晶来进一步纯化, 得到标题化合物 (155mg)。

[0573] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0574] 实施例 42, 表 1

[0575] 实施例 45, 表 1

[0576] 实施例 35-36, 表 1

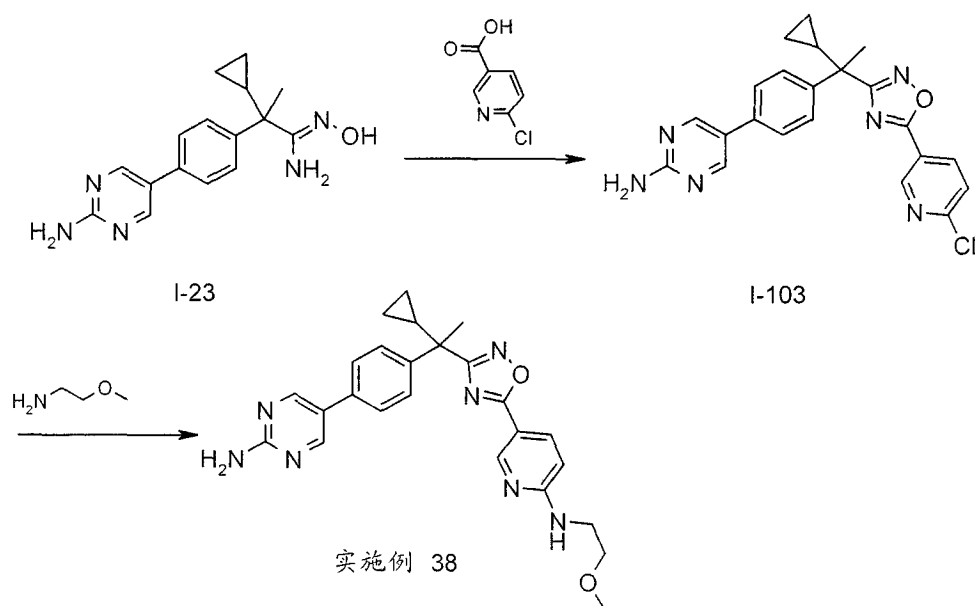
[0577] 实施例 73-74, 表 1

[0578] 实施例 162-163, 表 1

[0579] 方法 12

[0580] 5-{4-[1-环丙基-1-(5-{6-[(2-甲氧基乙基)氨基]吡啶-3-基}-1,2,4-噁二唑-3-基)乙基]苯基}嘧啶-2-胺 (实施例 38, 表 1) 的合成

[0581]



[0582] 向 6-氯烟酸 (500mg, 3.2mmol) 的 NMP (7mL) 溶液中添加羰基二咪唑 (520mg, 2.9mmol)。在室温将混合物搅拌 1 小时, 然后用 I-23 (860mg, 2.8mmol) 处理并在 130℃ 加热 2 小时。将混合物冷却至室温并用水处理。滤出所得固体, 干燥并收集, 得到 I-103 (350mg); m/z 419.33 [M+H]

[0583] 将 I-103 (150mg, 0.36mmol) 溶于 2-甲氧基乙基胺 (0.5mL) 中并在 80℃ 加热 2 小时。将混合物冷却至室温并用水处理, 得到残余物。倾倒出水并通过制备型 HPLC (存于含 0.1% TFA 的水中的 10-60% CH_3CN) 来纯化残余物, 得到标题化合物 (98mg)。

[0584] 以类似方式自适当中间体来合成以下化合物:

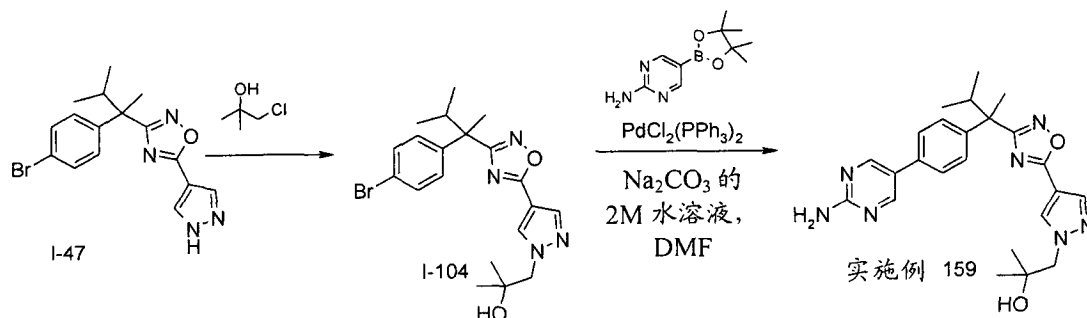
[0585] 实施例 39-41, 表 1

[0586] 实施例 70-72, 表 1

[0587] 方法 13

[0588] 1-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丙-2-醇 (实施例 159, 表 1) 的合成

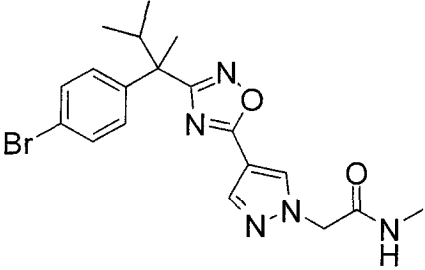
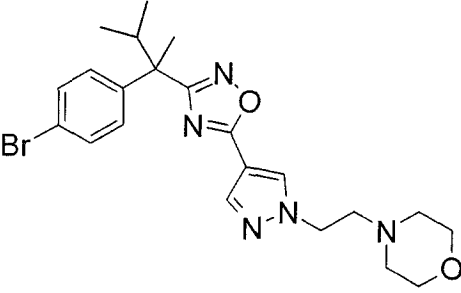
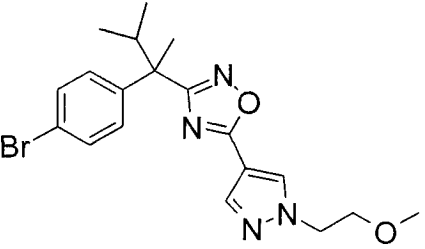
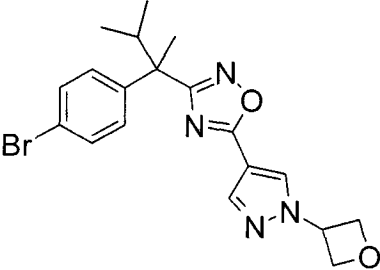
[0589]



[0590] 向 I-47 (336mg, 0.93mmol) 及碳酸钾 (154mg, 1.12mmol) 的 DMF (6mL) 悬浮液中添加 1-氯-2-甲基-丙-2-醇 (100 μL , 0.98mmol)。在 80℃ 将反应混合物搅拌 16 小时, 然后在真空中浓缩。用 CH_2Cl_2 萃取残余物, 用饱和 NH_4Cl 水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 I-104 (365mg); m/z 434 [M+H]。

[0591] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

[0592]

中间体	结构	m/z
		[M/M+2H]
I-104A		432.0/434.0
I-104B		474.0/476.0
I-104C		419.0/421.0
I-104D		417.0/419.0

[0593]

[0594] 在 N_2 下使 I-104 (365mg, 0.84mmol)、2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (279mg, 1.26mmol) 及 2M Na_2CO_3 水溶液 (0.85mL) 在 DMF (4mL) 中的混合物脱气 5 分钟。向此混合物中添加双(三苯基膦)氯化钯 (II) (59mg, 0.08mmol)。在 80℃ 将混合物搅拌 18 小时, 然后在真空中浓缩。用 CH_2Cl_2 萃取残余物, 用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过快速色谱 (SiO_2 , 存于 CH_2Cl_2 中的 0-5% MeOH) 来纯化残余物, 得到标题化合物 (268mg)。

[0595] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0596] 实施例 142, 表 1

[0597] 实施例 144, 表 1

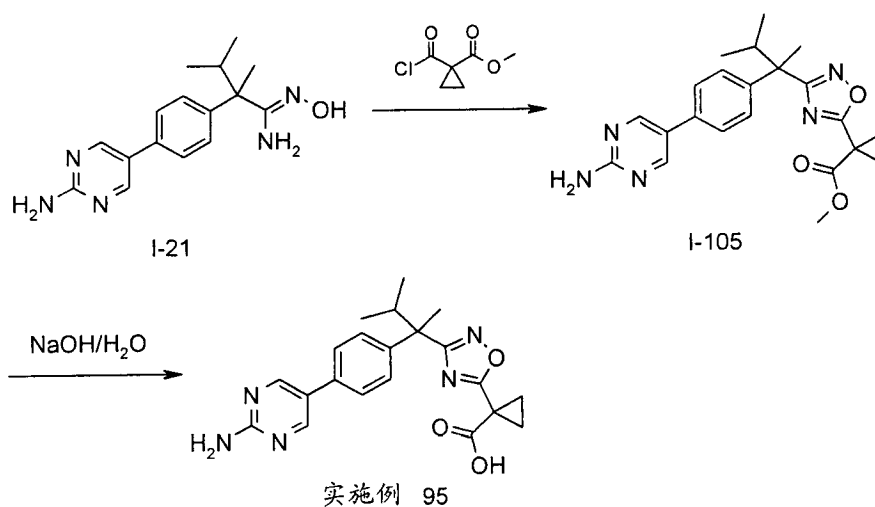
[0598] 实施例 158, 表 1

[0599] 实施例 161, 表 1

[0600] 方法 14

[0601] 1-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)环丙烷甲酸(实施例 95,表 1)的合成

[0602]



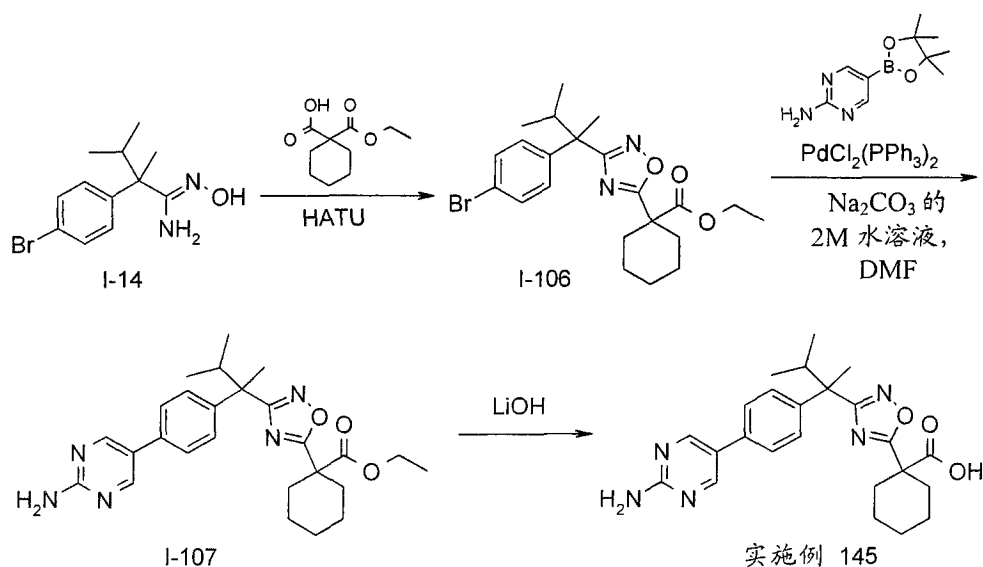
[0603] 向 I-21 (189mg, 0.63mmol) 的 DMF (1mL) 溶液中添加 1-氯羰基-1-环丙烷甲酸甲基酯 (113mg, 0.69mmol) 的 DMF (1mL) 溶液。在室温将反应混合物搅拌 15 分钟,然后在 120℃ 加热 2 小时。将混合物冷却,然后用水处理并用 EtOAc 萃取,用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过快速色谱 (SiO₂, 存于 CH₂Cl₂ 中的 0-10% MeOH) 来纯化残余物,得到 I-105 (30mg); m/z 408 [M+H]。

[0604] 向 I-105 (30mg, 0.074mmol) 的 MeOH (0.5mL) 溶液中添加 NaOH 水溶液 (4.0M, 90 μL)。在室温将反应混合物搅拌 1 小时,然后在真空中浓缩。将残余物分配于 EtOAc 与水之间,然后用 1M HCl 水溶液将水层酸化至 pH 约 4。用 EtOAc 萃取水性混合物并在真空中浓缩,得到残余物,通过 HPLC 将其纯化,得到标题化合物 (20mg)。

[0605] 方法 15

[0606] 1-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)环己烷甲酸(实施例 145,表 1)的合成

[0607]



[0608] 将环己烷-1,1-二甲酸单乙基酯(142mg, 0.50mmol)、HATU(199mg, 0.52mmol)及三乙胺(80 μ L, 0.55mmol)在DMF(2.5mL)中的混合物搅拌5分钟,然后添加I-14(100mg, 0.50mmol)。在室温将混合物搅拌2小时,然后在90℃搅拌18小时,接着在真空中浓缩。将所得残余物分配于1M HCl水溶液与EtOAc之间。用盐水洗涤有机物,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过快速色谱(SiO₂, 存于环己烷中的15% EtOAc)来纯化残余物,得到I-106(251mg); m/z 449/451[M/M+2H]。

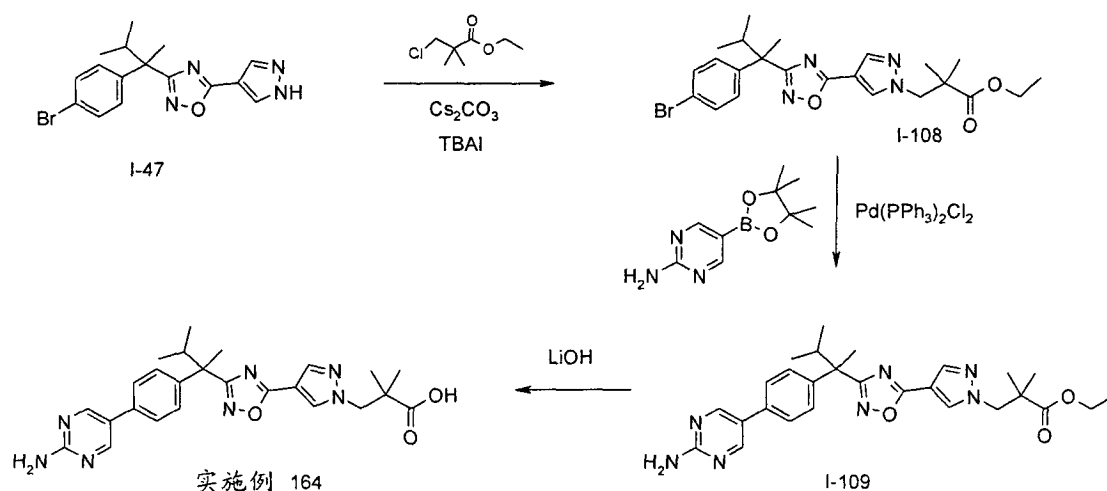
[0609] 在N₂下使I-106(223mg, 0.50mmol)、2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(121mg, 0.55mmol)及2M Na₂CO₃(1.9mL)水溶液在DMF(5mL)中的混合物脱气5分钟。向此混合物中添加双(三苯基膦)氯化钯(II)(35mg, 0.05mmol)。在80℃将混合物搅拌1小时,然后在真空中浓缩。用EtOAc萃取残余物,饱和NaHCO₃水溶液洗涤,Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过快速色谱(SiO₂, 存于环己烷中的0-20% EtOAc)来纯化残余物,得到I-107(182mg); m/z 464[M+H]。

[0610] 向I-107(175mg, 0.38mmol)的1:1THF:水(3mL)溶液中添加LiOH·H₂O(17mg, 0.40mmol)。在室温将反应混合物搅拌2天,然后在真空中去除THF。用EtOAc洗涤水性混合物,饱和NH₄Cl水溶液酸化。经EtOAc萃取水性混合物,盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。Et₂O研磨所得固体,然后过滤,收集并干燥,得到标题化合物(88mg)。

[0611] 方法16

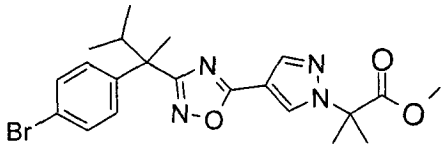
[0612] 3-[4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-2,2-二甲基丙酸(实施例164,表1)的合成

[0613]



[0614] 向I-47(407mg, 1.13mmol)及3-氯-2,2-二甲基丙酸乙基酯(557mg, 3.38mmol)在DMF(8mL)的混合物中添加Cs₂CO₃(734mg, 2.25mmol)及四丁基碘化铵(832mg, 2.25mmol)。在80℃将混合物搅拌36小时,然后在真空中浓缩。将残余物分配于CH₂Cl₂与饱和NaHCO₃水溶液之间。用Na₂SO₄干燥有机物,过滤并真空浓缩。通过快速色谱(SiO₂, 存于环己烷中的10% EtOAc)来纯化残余物,得到I-108(299mg); m/z 489/491[M/M+2H]。

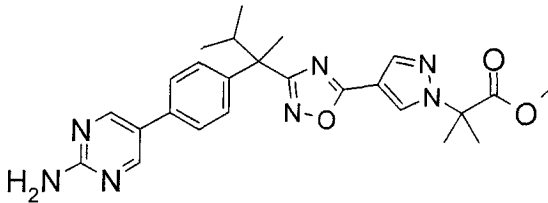
[0615] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

中间体	结构	m/z [M+2H]
[0616] I-108bis ^a		463.0

[0617] a) 在 80℃ 使用存于 DMF 中的 K_2CO_3 实施反应 8 小时

[0618] 在 N_2 下使 I-108 (290mg, 0.46mmol)、2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (307mg, 1.39mmol) 及 2M Na_2CO_3 水溶液 (0.46mL) 在 DMF (6mL) 的混合物脱气 5 分钟。向此混合物中添加双(三苯基膦)氯化钯 (II) (65mg, 0.09mmol)。在 80℃ 将混合物搅拌 3 小时, 然后在真空中浓缩。经 EtOAc 萃取残余物, 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过快速色谱 (SiO_2 , 存于 CH_2Cl_2 中的 0-1% MeOH) 来纯化残余物, 得到 I-109 (171mg); m/z 504.90 [M+H]。

[0619] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

中间体	结构	m/z [M+H]
[0620] I-109bis ^a		476.0

[0621] 在 40℃ 将 I-109 (171mg, 0.282mmol)、LiOH·H₂O (12mg, 0.286mmol)、甲醇 (2.5mL)、THF (2.5mL) 及水 (1.3mL) 的混合物加热 8 小时, 然后在真空中浓缩。通过制备型 HPLC 来纯化残余物, 得到标题化合物 (33mg)。

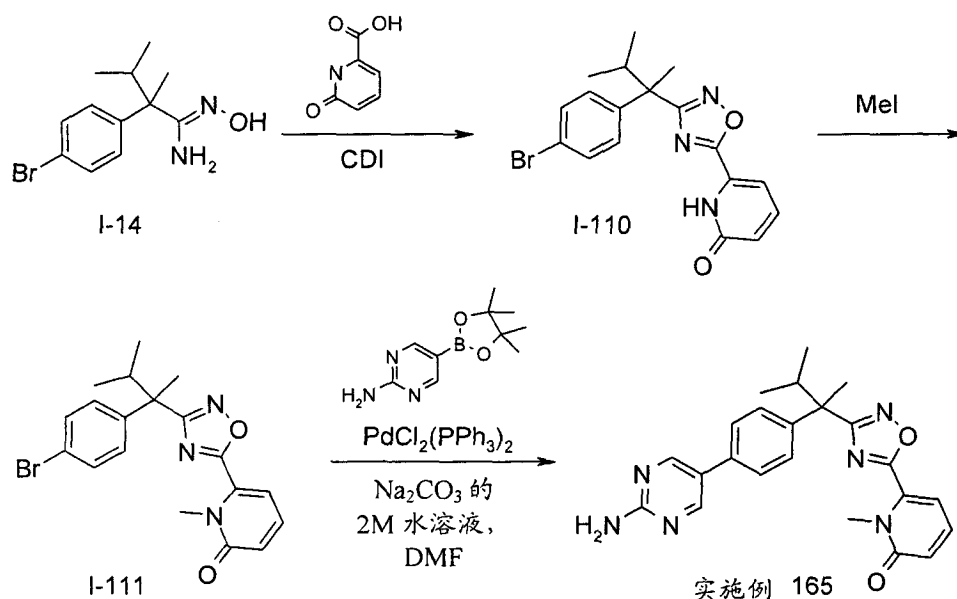
[0622] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0623] 实施例 160, 表 1

[0624] 方法 17

[0625] 6-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (实施例 165, 表 1) 的合成

[0626]



[0627] 向 2-甲酸-6-氧代-吡啶 (161mg, 1.16mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中添加羰基二咪唑 (188mg, 1.16mmol)。在 50℃ 将混合物搅拌 20 分钟, 然后用 I-14 (300mg, 1.05mmol) 处理并在 110℃ 搅拌 3 小时。真空中浓缩混合物并用 EtOAc 萃取残余物, 饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱 (SiO₂, 存于 CH₂Cl₂ 中的 2% MeOH) 来纯化残余物, 得到 I-110 (223mg); m/z 389.95 [M+1]。

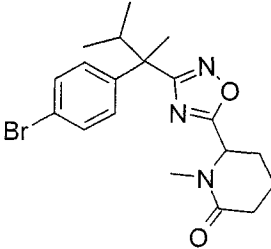
[0628] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

中间体	结构	m/z [M/M+2H]
[0629] I-110bis		392.0/394.0

[0630] 向 I-110 (223mg, 0.41mmol) 的 THF (3mL) 溶液中添加 K₂CO₃ (68mg, 0.49mmol) 及 MeI (30 μL, 0.49mmol)。在 40℃ 将混合物搅拌 20 小时并在 3 小时及 15 小时时用额外 MeI (30 μL, 0.49mmol) 处理。用饱和氨水溶液及 MeOH 处理混合物, 然后在真空中去除挥发物。用 EtOAc 萃取残余物, 饱和 NaHCO₃ 水溶液、水、盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱 (SiO₂, 存于环己烷中的 0-10% EtOAc) 来纯化粗制物, 得到 I-111 (80mg); m/z 403.85 [M+1]。

[0631] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

[0632]

中间体	结构	m/z [M/M+2H]
I-111bis		406.0/408.0

[0633] 在 N_2 下使 I-111 (80mg, 0.19mmol)、2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (124mg, 0.56mmol) 及 2M Na_2CO_3 (0.20mL) 水溶液在 DMF (2mL) 中的混合物脱气 5 分钟。向此混合物中添加 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (26mg, 0.094mmol)。在 $80^\circ C$ 将混合物搅拌 3 小时, 然后在真空中浓缩。EtOAc 萃取残余物, 饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过快速色谱 (SiO_2 , 存于 CH_2Cl_2 中的 0-1% MeOH) 来纯化残余物, 得到标题化合物 (30mg)。

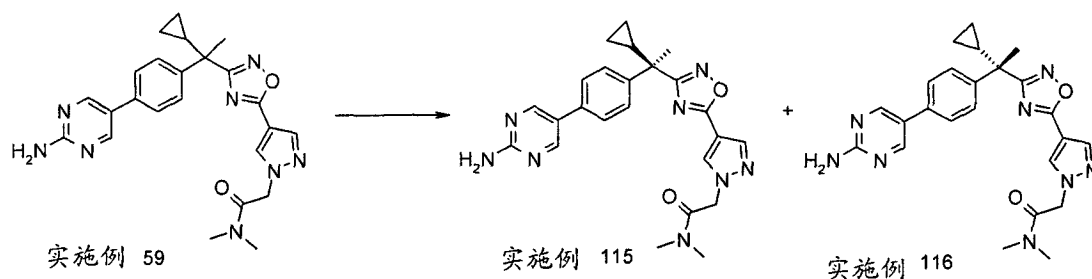
[0634] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0635] 实施例 166-167, 表 1- 自 I-110bis 及 I-111bis 的混合物进行反应。硅胶柱色谱得到实施例 166 及 167。

[0636] 方法 18

[0637] 2-[4-(3-((1R)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙酰胺 (实施例 115) 及 2-[4-(3-((1S)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1H-吡唑-1-基]-N,N-二甲基乙酰胺 (实施例 116, 表 1) 的合成

[0638]



[0639] 通过在 Chiralpak[®] AD-H (购自 Chiral Technologies 公司, Exton, PA) 半制备型 (250x 20mm) HPLC 柱 (利用存于含 0.1% 二乙胺的庚烷中的 95% EtOH 洗脱) 上拆分实施例 59 (100mg) 来制备对映异构体 115 及 116。较快洗脱的对映异构体 115 具有约 35 分钟的保留时间且较慢洗脱的对映异构体 116 具有约 73 分钟的保留时间。浓缩洗脱液, 得到实施例 115 (32mg) 及实施例 116 (27mg)。

[0640] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0641] 实施例 23-24, 表 1

[0642] 实施例 31-32, 表 1- 利用含有 0.1% 二乙胺的 70% EtOH/ 庚烷洗脱

[0643] 实施例 61-62, 表 1

[0644] 实施例 65-66, 表 1

[0645] 实施例 77-78, 表 1

[0646] 实施例 102-103, 表 1

[0647] 实施例 104-105, 表 1- 存于庚烷中的 95% EtOH+0.05% 二乙胺, 以 8ml/min, 40℃

[0648] 实施例 107-108, 表 1

[0649] 实施例 115-116, 表 1- 存于庚烷中的 95% EtOH+0.05% 二乙胺, 以 55ml/min

[0650] 实施例 121-122, 表 1- 存于庚烷中的 95% EtOH+0.4% 二乙胺, 以 55ml/min

[0651] 实施例 123-124, 表 1

[0652] 实施例 227-228, 表 1

[0653] 实施例 230-231, 表 1

[0654] 实施例 233-234, 表 1

[0655] 实施例 254-255, 表 1

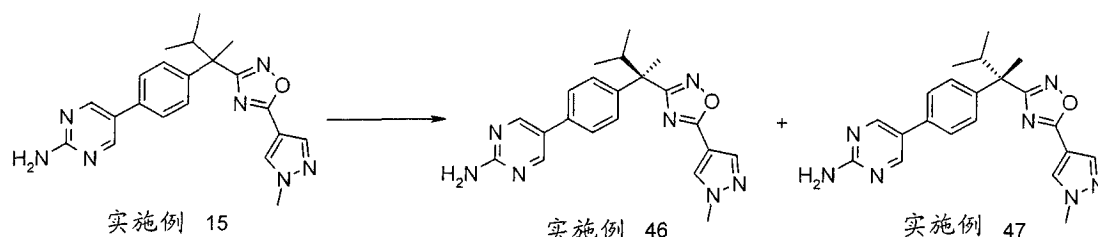
[0656] 实施例 257-258, 表 1

[0657] 实施例 282-283, 表 1

[0658] 方法 19

[0659] 5-(4-((2R)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基)苯基)嘧啶-2-胺(实施例 46) 及 5-(4-((2S)-3-甲基-2-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]丁-2-基)苯基)嘧啶-2-胺(实施例 47, 表 1) 的制备

[0660]



[0661] 通过在 250 巴下在 Chiralpak® AD-H(购自 Chiral Technologies 公司, Exton, PA) 半制备型 (250x 30mm)HPLC 柱(在 CO₂ 中利用 70% MeOH 洗脱)上拆分实施例 15(50mg) 来制备对映异构体 46 及 47。较快洗脱的对映异构体 46 具有约 5 分钟的保留时间(Chiralpak® AD-H 分析型 HPLC 柱 4.6x 100mm) 且较慢洗脱的对映异构体 47 具有约 13 分钟的保留时间。浓缩洗脱液, 得到实施例 46(12mg) 及实施例 47(15mg)。

[0662] 以类似方式拆分以下化合物:

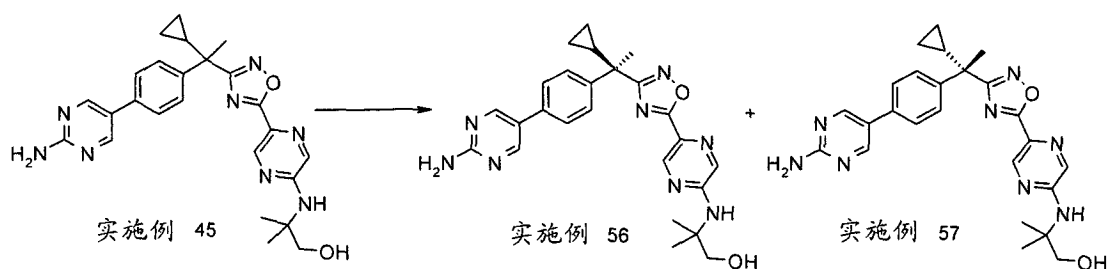
[0663] 实施例 16-17, 表 1

[0664] 实施例 48-49, 表 1

[0665] 方法 20

[0666] 2-([5-(3-((1R)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]氨基)-2-甲基丙-1-醇(实施例 56, 表 1) 及 2-([5-(3-((1S)-1-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-1-环丙基乙基)-1,2,4-噁二唑-5-基)吡嗪-2-基]氨基)-2-甲基丙-1-醇(实施例 57, 表 1) 的制备

[0667]



[0668] 通过在 250 巴下在 Regispak (购自 Chiral Technologies 公司, Exton, PA) 半制备型 (250x 30mm) HPLC 柱 (在 CO₂ 中利用 70% MeOH 洗脱) 上拆分实施例 45 (89mg) 来制备对映异构体 56 及 57。较快洗脱的对映异构体 56 具有约 5 分钟的保留时间 (Chiralpak® AD-H 分析型 HPLC 柱 4.6x 100mm) 且较慢洗脱的对映异构体 57 具有约 13 分钟的保留时间。浓缩洗脱液, 得到实施例 56 (12mg) 及实施例 57 (15mg)。

[0669] 以类似方式拆分以下化合物:

[0670] 实施例 50-51, 表 1- 在 CO₂ 中利用 55% MeOH 洗脱

[0671] 实施例 52-53, 表 1- 在 CO₂ 中利用 45% 3/1/0.1 MeOH/ 异丙醇 / 异丙胺洗脱

[0672] 实施例 54-55, 表 1- 在 CO₂ 中利用 55% EtOH 洗脱

[0673] 实施例 56-57, 表 1- 利用 45% 1/1 甲醇 / 异丙醇洗脱

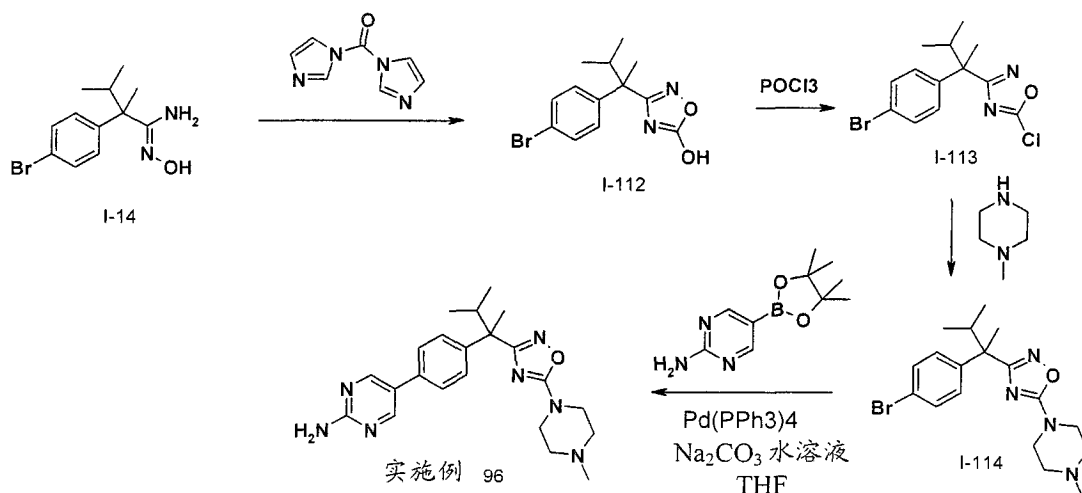
[0674] 实施例 100-101, 表 1- 在 150 巴下利用具有 0.5% 异丙胺的 1 : 1 甲醇 : 异丙醇的 40% 共溶剂洗脱

[0675] 实施例 63-64, 表 1

[0676] 方法 21

[0677] 5-(4-{3- 甲基 -2-[5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) -1,2,4- 噁二唑 -3- 基] 丁 -2- 基} 苯基) 嘧啶 -2- 胺 (实施例 96, 表 1) 的合成

[0678]



[0679] 向 I-14 (1.029g, 3.61mmol) 及羰基二咪唑 (702mg, 7.33mmol) 的混合物中添加乙腈 (20mL)。在 75℃ 将反应混合物加热 18 小时。此时, 在真空中浓缩反应混合物并通过快速色谱 (SiO₂, 存于庚烷中的 12-100% EtOAc) 来纯化, 得到 I-112 (373mg); m/z 311.2/313.2 [M/M+2H]。

[0680] 向 I-112 (163mg, 0.523mmol) 的吡啶 (0.5mL) 溶液中添加 POCl₃ (0.479mL, 5.23mmol)。在 90℃ 将反应混合物加热 18 小时。将反应混合物冷却至室温并小心地倒入

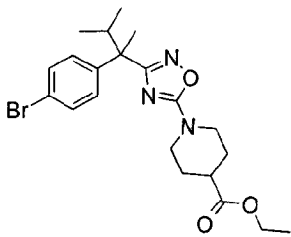
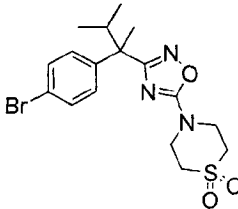
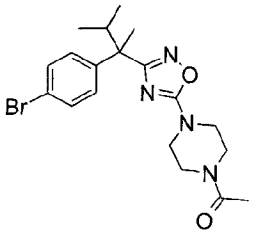
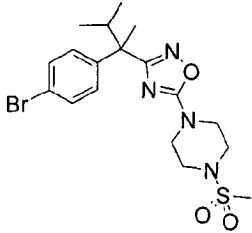
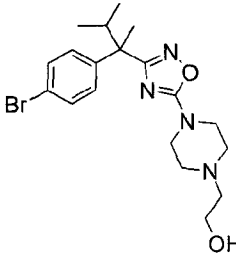
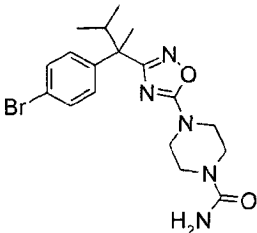
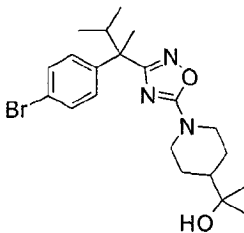
冰水中且然后用 EtOAc 萃取 2 次。合并有机物并用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过快速色谱 (SiO_2 , 存于庚烷中的 12-100% EtOAc) 来纯化残余物,得到 I-113 (59mg); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm 7.50 (2H, d), 7.35 (2H, d), 2.62 (1H, m), 1.60 (3H, s), 0.83 (3H, d), 0.6 (3H, d)。

[0681] 向 I-113 (44mg, 0.133mmol) 的 DMSO (1mL) 溶液中添加 1-甲基哌嗪 (0.148mL, 1.33mmol) 并在室温将反应混合物搅拌 1.5 小时。用水淬灭反应混合物并用 EtOAc 萃取 2 次。合并有机物并用水洗涤,然后用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过快速色谱 (SiO_2 , 存于 CH_2Cl_2 中的 10-100% MeOH) 来纯化残余物,得到 I-114 (45mg); m/z 393.0/395.0 [M/M+2H]。

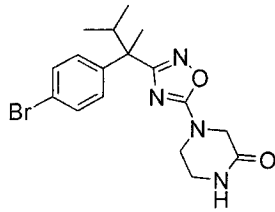
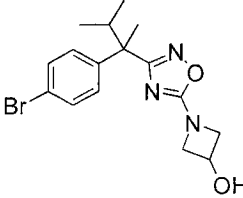
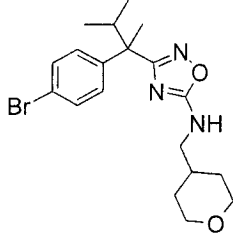
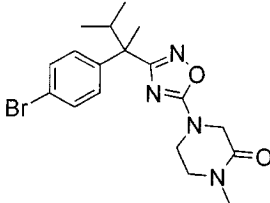
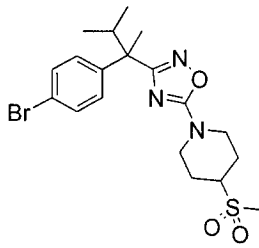
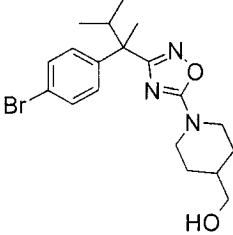
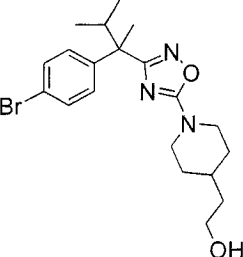
[0682] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

[0683]	中间体	结构	m/z [M/M+2H]
--------	-----	----	-------------------

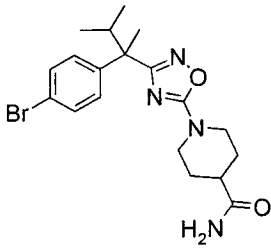
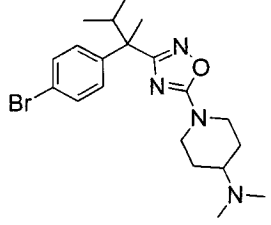
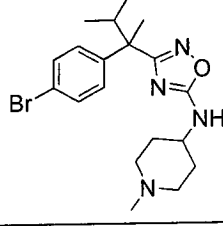
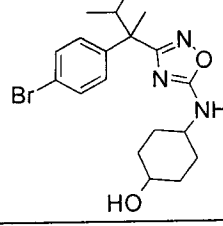
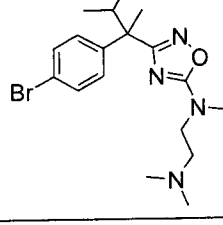
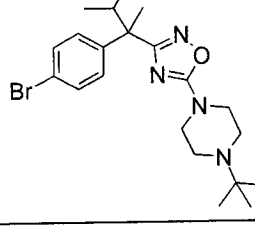
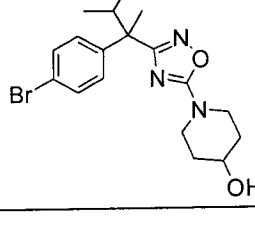
[0684]

I-115 ^b		450.2/452.2
I-116 ^a		428.2/430.2
I-117 ^a		421.2/423.2
I-118 ^b		457.2/459.2
I-119 ^a		423.2/425.2
I-120 ^b		422.2/424.2
I-121 ^b		436.4/438.4

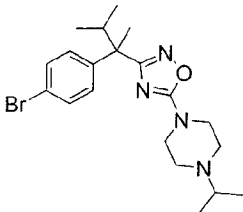
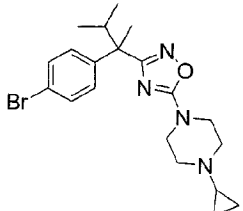
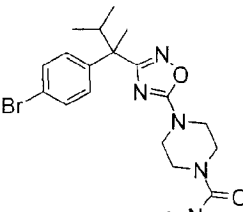
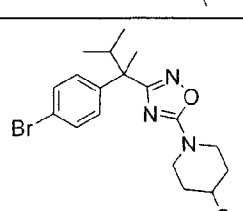
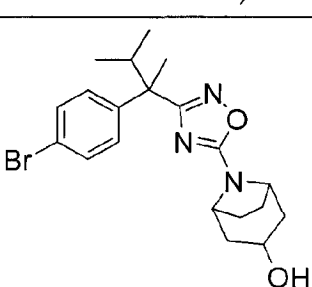
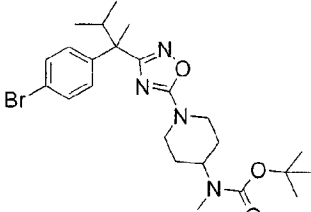
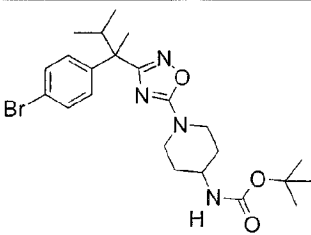
[0685]

I-122 ^b		393.2/395.4
I-123 ^b		366.2/368.2
I-124 ^b		408.4/410.4
I-125 ^b		407.1/409.1
I-126 ^b		456.2/458.2
I-127 ^b		408.2/410.2
I-128 ^b		422.3/424.2

[0686]

I-129 ^b		421.2/423.2
I-130 ^b		421.2/423.2
I-131 ^b		407.4/409.4
I-132 ^b		408.2/410.1
I-133 ^b		395.4/397.4
I-134 ^b		435.4/437.4
I-135 ^b		394.4/396.2

[0687]

I-136 ^b		421.4/423.4
I-137 ^c		419.4/421.2
I-138 ^b		450.4/452.4
I-139 ^b		408.2/410.2
I-140		420.4/422.4
I-140bis		507.3/509.3
I-140tris		493.3/495.3

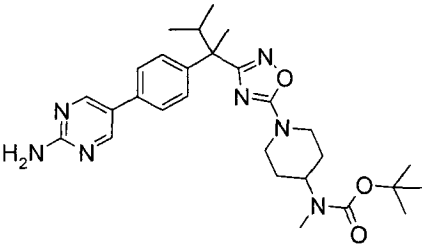
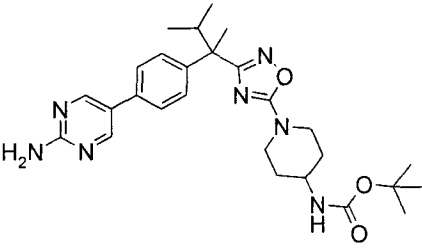
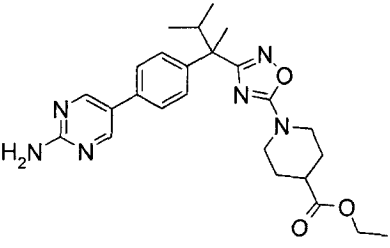
[0688] a) 使用 1.2 当量胺及 1.2 当量二异丙基乙胺。

[0689] b) 使用 1.2 当量胺（呈游离碱或盐酸盐形式）及 2.5 当量二异丙基乙胺。

[0690] c) 使用 1.2 当量胺（呈二盐酸盐形式）及 5 当量二异丙基乙胺。

[0691] 在小瓶中将 I-114 (45.000mg, 0.114mmol)、2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯 (30.286mg, 0.137mmol) 及四（三苯基膦）钯 (0) (13.173mg, 0.011mmol) 的混合物抽真空并用 Ar 回填 3 次。然后添加 THF (1mL) 及饱和 Na_2CO_3 水溶液并将混合物加热至 65°C ，保持 18 小时。此后，用水淬灭反应混合物并用 EtOAc 萃取 2 次。合并有机物并用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并真空浓缩。通过快速色谱 (SiO_2 ，存于庚烷中的 12-100% EtOAc) 来纯化残余物，得到实施例 96 (12mg)。

[0692] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体：

中间体	结构	m/z [M+H]
I-141 ^a		522.4
I-142 ^a		508.4
I-143 ^a		465.4

[0694] a) 在微波炉中在 110°C 实施反应 45 分钟。

[0695] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物：

[0696] 实施例 168, 表 1

[0697] 实施例 169, 表 1- 最后步骤为在微波炉中在 110°C 实施 1 小时

[0698] 实施例 170, 表 1- 最后步骤为在微波炉中在 110°C 实施 45 分钟

[0699] 实施例 186, 表 1- 最后步骤为在微波炉中在 110°C 实施 45 分钟

[0700] 实施例 192, 表 1

[0701] 实施例 198-202, 表 1- 最后步骤为在微波炉中在 110°C 实施 45 分钟

[0702] 实施例 208-209, 表 1- 最后步骤为在微波炉中在 110°C 实施 45 分钟

[0703] 实施例 212-213, 表 1- 最后步骤为在微波炉中在 110℃ 实施 45 分钟

[0704] 实施例 218, 表 1- 最后步骤为在微波炉中在 110℃ 实施 45 分钟

[0705] 实施例 235, 表 1- 最后步骤为在微波炉中在 100℃ 实施 2 小时

[0706] 实施例 236-237, 表 1- 最后步骤为在微波炉中在 110℃ 实施 45 分钟

[0707] 实施例 260, 表 1

[0708] 实施例 261-262, 表 1- 最后步骤为在微波炉中在 110℃ 实施 45 分钟

[0709] 实施例 264, 表 1- 最后步骤为在微波炉中在 110℃ 实施 45 分钟

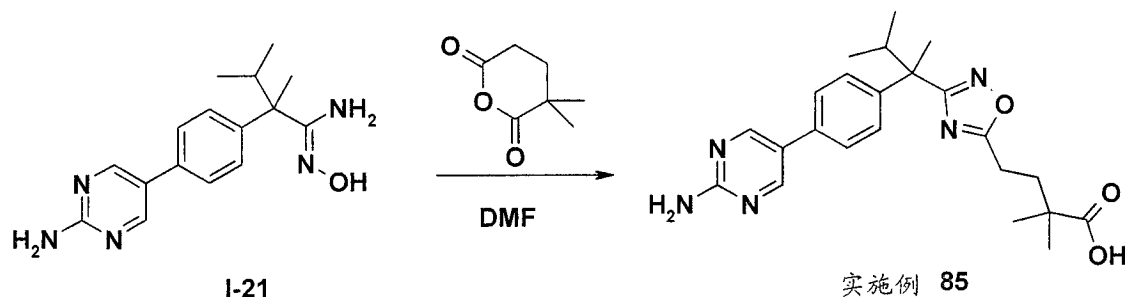
[0710] 实施例 266, 表 1- 最后步骤为在微波炉中在 110℃ 实施 45 分钟

[0711] 实施例 269-270, 表 1- 最后步骤为在微波炉中在 110℃ 实施 45 分钟

[0712] 方法 22

[0713] 4-(3-{2-[4-(2-氨基嘧啶-5-基)苯基]-3-甲基丁-2-基}-1,2,4-噁二唑-5-基)-2,2-二甲基丁酸(实施例 85, 表 1) 的合成

[0714]



[0715] 向 I-21 (100mg, 0.334mmol) 的 DMF (1mL) 溶液中添加 2,2-二甲基戊二酐 (52mg, 0.367mmol)。在 120℃ 将反应混合物加热 2.5 小时。此后, 用水淬灭反应混合物并用 EtOAc 萃取 2 次。合并有机物并用水洗涤, 然后用盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱 (SiO₂, 存于 CH₂Cl₂ 中的 10-100% MeOH) 来纯化残余物, 然后在热 MeOH 中研磨, 得到实施例 85 (40mg)。

[0716] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

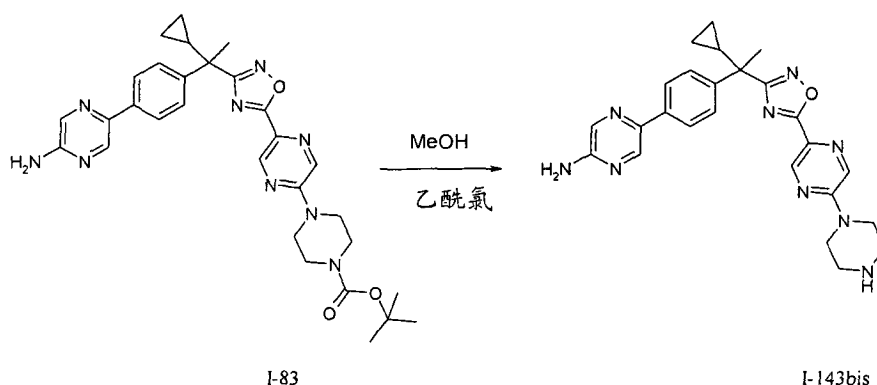
[0717] 实施例 92-94, 表 1

[0718] 方法 23

[0719] 5-(4-{(R)-1-环丙基-1-[5-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'-]联吡嗪基-5'-基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-吡嗪-2-基胺(实施例 195, 表 1) 的合成

[0720] 步骤 1:

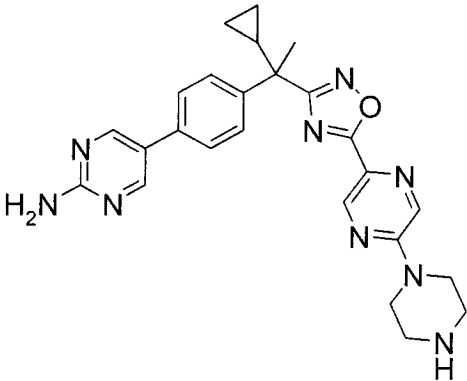
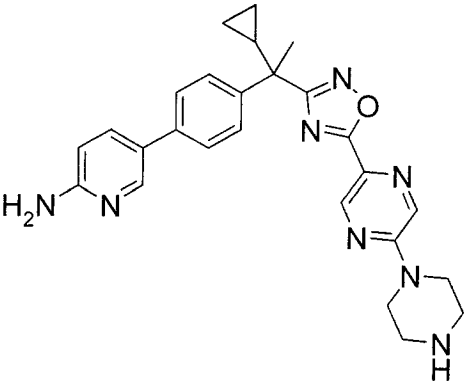
[0721]



[0722] 向冷 (0℃) 甲醇 (20ml) 中添加 1ml 乙酰氯 (逐滴)。完成添加后, 以甲醇溶液 (5ml) 形式添加 I-83 (350mg, 0.61mmol)。逐渐升温至室温并搅拌过夜。此后, 使用 7N 氨碱化反应并浓缩至干燥。由快速色谱 (硅胶, 0-10% MeOH/DCM) 来纯化其余残余物, 得到 I-135。

[0723] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体：

[0724]

中间体	结构	m/z [M+H]
I-143tris		未获得
I-143quadris		469.4

[0726] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物：

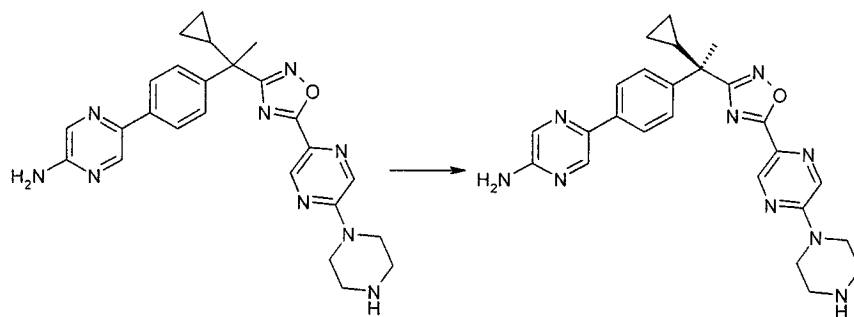
[0727] 实施例 214, 表 1- 由快速色谱 (硅胶, 0-100% MeOH/DCM) 来纯化粗制物

[0728] 实施例 267, 表 1

[0729] 实施例 268, 表 1- 将粗制物浓缩至干燥并由快速色谱 (硅胶, 0-10% MeOH/DCM, 具有 0.5% NH_4OH) 来纯化粗制物。

[0730] 步骤2:

[0731]



I-143bis

实施例 195

[0732] 使用 ChiralPak® AD-H 柱 (3.0x 25.0cm, 购自 Chiral Technologies, West Chester PA) 来实施 I-135 的手性拆分。在 150 巴下利用甲醇 / 含有 1% 异丙胺的 IPA (1 : 3) 洗脱, 得到实施例 195 (6mg)。

[0733] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

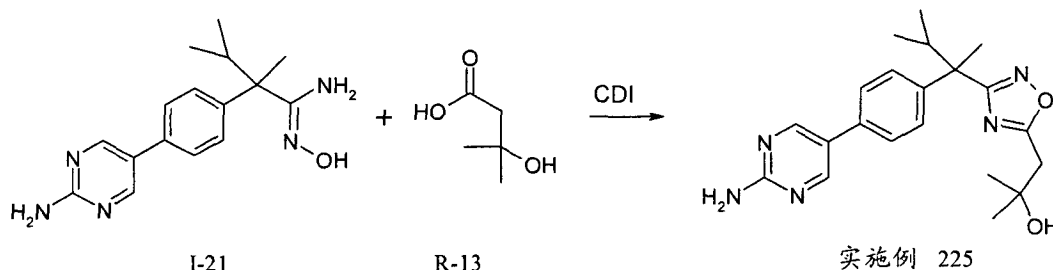
[0734] 实施例 196, 表 1- 在 125psi 下实施手性拆分

[0735] 实施例 210, 表 1- 在 125psi 下实施手性拆分, 洗脱液中无丙胺

[0736] 方法 24

[0737] 1-(3-{1-[4-(2-氨基-噁唑-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-2-甲基-丙-2-醇 (实施例 225, 表 1) 的合成

[0738]



I-21

R-13

实施例 225

[0739] 在室温向 R-13 (118mg, 1.0mmol) 的 THF (10ml) 悬浮液中添加 1,1'-羰基二咪唑 (162mg, 1.0mmol)。在 50℃ 将混合物搅拌 30 分钟。此后添加 I-21 (200mg, 0.67mmol) 并在回流下将所得混合物加热 3 小时。此后将反应冷却至室温, 用 HOAc (1ml) 处理并升温至 80℃。搅拌 3 天后, 将混合物冷却至室温并浓缩。由快速色谱 (硅胶, 0-8% MeOH/DCM) 来纯化其余残余物, 得到标题化合物 (80mg)。

[0740] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0741] 实施例 229, 表 1- 在反应混合物中未添加 AcOH

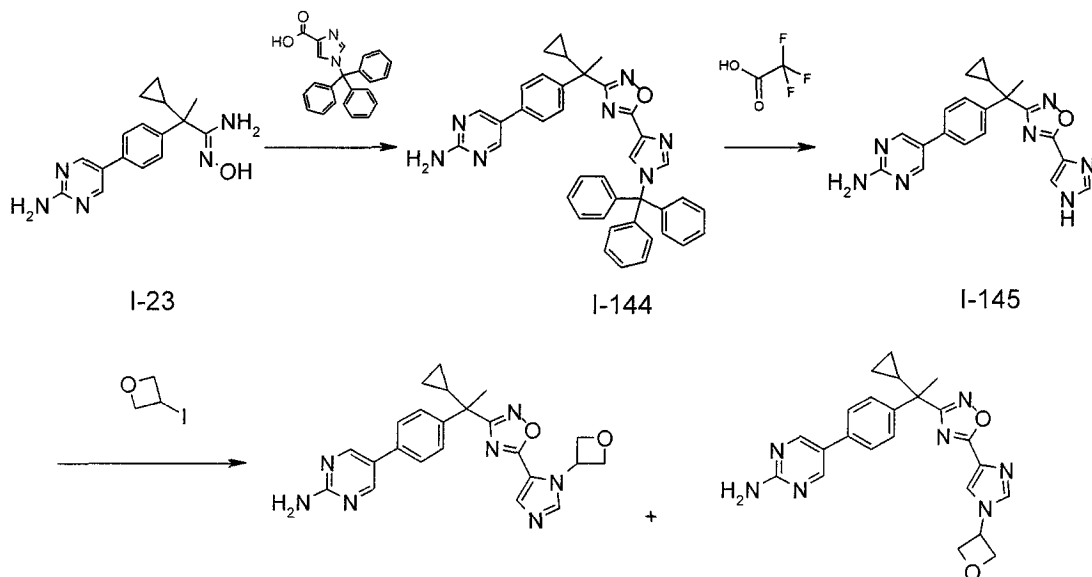
[0742] 实施例 232, 表 1- 在反应混合物中未添加 AcOH

[0743] 方法 25

[0744] 5-(4-{1-环丙基-1-[5-(3-氧杂环丁-3-基-3H-咪唑-4-基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-噁唑-2-基胺 (实施例 206, 表 1) 的合成

[0745] 5-(4-{1-环丙基-1-[5-(1-氧杂环丁-3-基-1H-咪唑-4-基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-乙基}-苯基)-噁唑-2-基胺 (实施例 207, 表 1) 的合成

[0746]



实施例 206

实施例 207

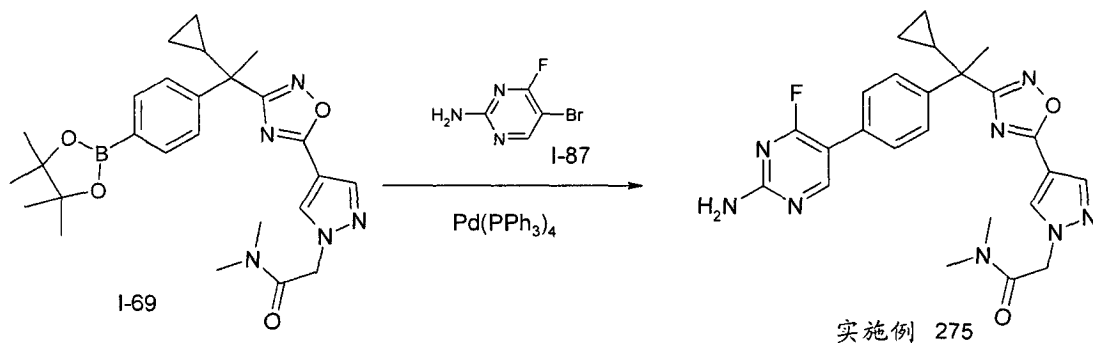
[0747] 在室温向 1-三苯甲基-1H-咪唑-4-甲酸 (893mg, 2.5mmol) 的 THF (10mL) 悬浮液中添加 1,1'-羰基二咪唑 (409mg, 2.5mmol)。在 50℃ 将混合物搅拌 30 分钟。将 I-23 (500mg, 1.7mmol) 的 THF (5mL) 悬浮液添加至上述混合物中并在 130℃, 在微波反应器中将所得混合物加热 2 小时。混合物冷却并在真空中浓缩。用 H₂O (10mL) 及 EtOAc (20mL) 萃取残余物。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层并过滤。浓缩滤液并通过硅胶快速柱色谱, 利用存于 CH₂Cl₂ 中的 10% MeOH 作为洗脱液来纯化残余物, 得到 I-144 (150mg); m/z 374 [M-三苯甲基]。在室温向 I-144 (80mg, 0.13mmol) 于 CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中添加 TFA (0.015mL, 0.19mmol)。在相同温度将溶液搅拌 24 小时。在真空下浓缩溶液, 得到 I-145 (48mg); m/z 374 [M+H]。

[0748] 向圆底烧瓶中添加存于 DMF (10mL) 中的 I-145 (100mg, 0.27mmol)、3-碘氧杂环丁烷 (98mg, 0.54mmol) 及 K_2CO_3 (111mg, 0.8mmol)。在 80℃ 将反应混合物搅拌 12 小时。将反应冷却并添加水 (10mL)。用 EtOAc (20mL) 及 H_2O (10mL) 萃取溶液。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层并过滤。浓缩滤液并通过硅胶快速柱色谱, 利用存于 TBME 中的 10% MeOH 作为洗脱液来纯化残余物, 得到标题化合物 (实施例 206: 8mg; 实施例 207: 10mg)。

[0749] 方法 26

[0750] 2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-4-氟-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]二噁唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺(实施例275,表1)的合成

[0751]



实施例 275

[0752] 向 I-69 (300mg, 0.6mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中添加 I-87 (140mg, 0.7mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (70mg, 0.06mmol) 及 2M Na_2CO_3 (1.5mL, 3.0mmol)。在微波反应器中将混合物加热至 100℃, 保持 1 小时。将混合物冷却并用 H_2O (20mL) 及 EtOAc (30mL) 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层并过滤。浓缩滤液并通过硅胶快速柱色谱, 利用存于 CH_2Cl_2 中的 10% MeOH 作为洗脱液来纯化残余物, 得到标题化合物 (200mg)。

[0753] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0754] 实施例 175, 表 1- 在 120℃ 进行反应

[0755] 实施例 176-180, 表 1- 在 120℃ 进行反应

[0756] 实施例 184-185, 表 1- 在 120℃ 进行反应

[0757] 实施例 187-189, 表 1- 在 120℃ 进行反应

[0758] 实施例 191, 表 1- 在 120℃ 进行反应

[0759] 实施例 239-243, 表 1- 在 100℃ 在油浴中进行 6 小时反应

[0760] 实施例 244-246, 表 1

[0761] 实施例 247, 表 1- 在 100℃ 在油浴中进行 6 小时反应

[0762] 实施例 249-250, 表 1- 在 100℃ 在油浴中进行 6 小时反应

[0763] 实施例 251, 表 1- 在 85℃ 进行反应, 过夜

[0764] 实施例 253, 表 1- 在 100℃ 在油浴中进行 6 小时反应

[0765] 实施例 256, 表 1- 在 100℃ 在油浴中进行 6 小时反应

[0766] 实施例 265, 表 1- 在 100℃ 在油浴中进行 6 小时反应

[0767] 实施例 273, 表 1- 在 100℃ 在油浴中进行 6 小时反应

[0768] 实施例 275, 表 1

[0769] 实施例 279, 表 1

[0770] 实施例 280-281, 表 1- 在 80℃ 进行 48 小时反应

[0771] 实施例 284-286, 表 1

[0772] 实施例 289-291, 表 1

[0773] 实施例 292, 表 1- 在 85℃ 进行 16 小时反应

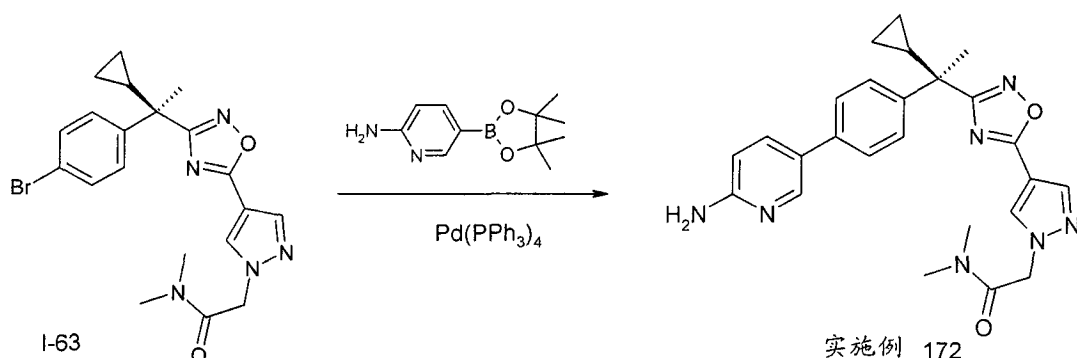
[0774] 实施例 293-294, 表 1

[0775] 实施例 298, 表 1

[0776] 方法 27

[0777] 2-[4-(3-{(R)-1-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺 (实施例 172, 表 1)

[0778]



[0779] 向微波小瓶中添加存于 DMF (2ml) 中的 I-63 (100mg, 0.225mmol), 随后添加 2-氨基吡啶-5-硼酸频哪醇酯 (55mg, 0.25mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (26mg, 0.023mmol) 及 2M Na₂CO₃ 水溶液 (0.4ml, 0.8mmol)。在微波反应器中在 120℃ 将反应混合物搅拌 1 小时。用 EtOAc 稀释残余物, 用水、盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 下干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱 (SiO₂, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂) 来纯化残余物, 得到标题化合物 (39mg)。

[0780] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0781] 实施例 173-174, 表 1

[0782] 实施例 181, 表 1

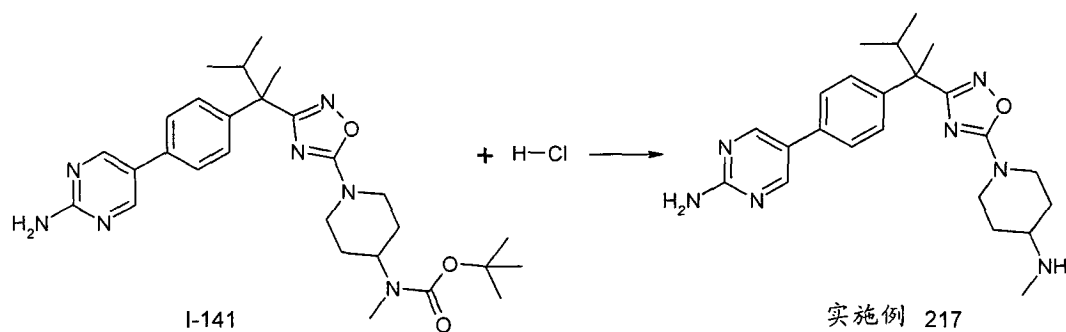
[0783] 实施例 183, 表 1

[0784] 实施例 263, 表 1- 在 80℃ 进行反应, 过夜

[0785] 方法 28

[0786] 5-(4-{1,2-二甲基-1-[5-(4-甲基氨基-吡啶-1-基)-[1,2,4] 噁二唑-3-基]-丙基}-苯基)-嘧啶-2-基胺 (实施例 217, 表 1) 的合成

[0787]



[0788] 将 I-141 (138mg, 0.265mmol) 溶于 DCM (2mL) 中并添加存于 1,4-二噁烷中的 4N HCl (0.663mL, 2.65mmol), 并在室温将反应混合物搅拌 3 小时。此后, 在真空中浓缩反应混合物并将残余物溶于 MeOH 中并通过 PL-HCO₃MP- 树脂柱, 得到游离碱产物。在真空中浓缩滤液并通过制备型 TLC 使用 10% MeOH/DCM 作为溶剂混合物来纯化粗制物, 得到标题化合物 (71mg); m/z 422.4 [M+1]。

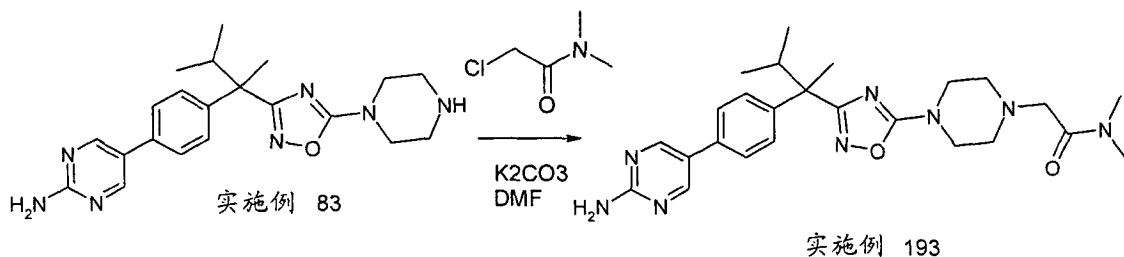
[0789] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0790] 实施例 222, 表 1

[0791] 方法 29

[0792] 2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺 (实施例 193, 表 1) 的合成

[0793]



[0794] 2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌嗪-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺的合成

[0795] 使用适当试剂以方法 9 中所用的类似条件进行合成。

[0796] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体：

中间体	结构	m/z [M+H]
[0797] I-146		466.0

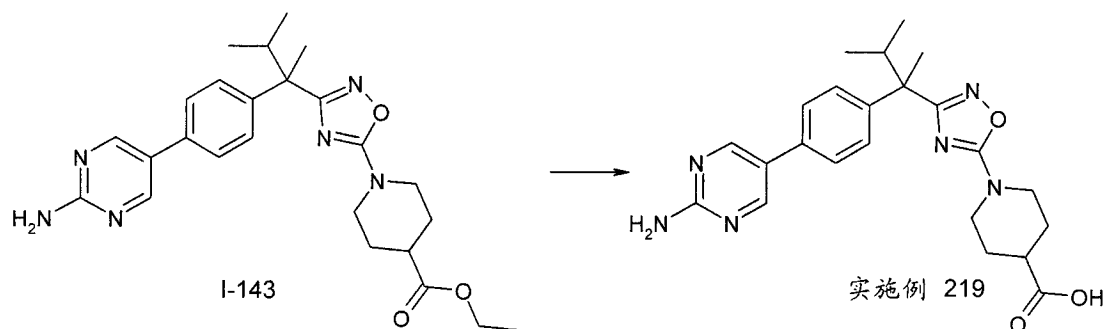
[0798] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物：

[0799] 实施例 211, 表 1

[0800] 方法 30

[0801] 1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌嗪-4-甲酸 (实施例 219, 表 1) 的合成

[0802]



[0803] 使用适当试剂以类似于方法 14 步骤 2 中所用的条件进行合成 ; m/z 437.4[M+1]。通过在热 MeOH 中研磨来纯化化合物。

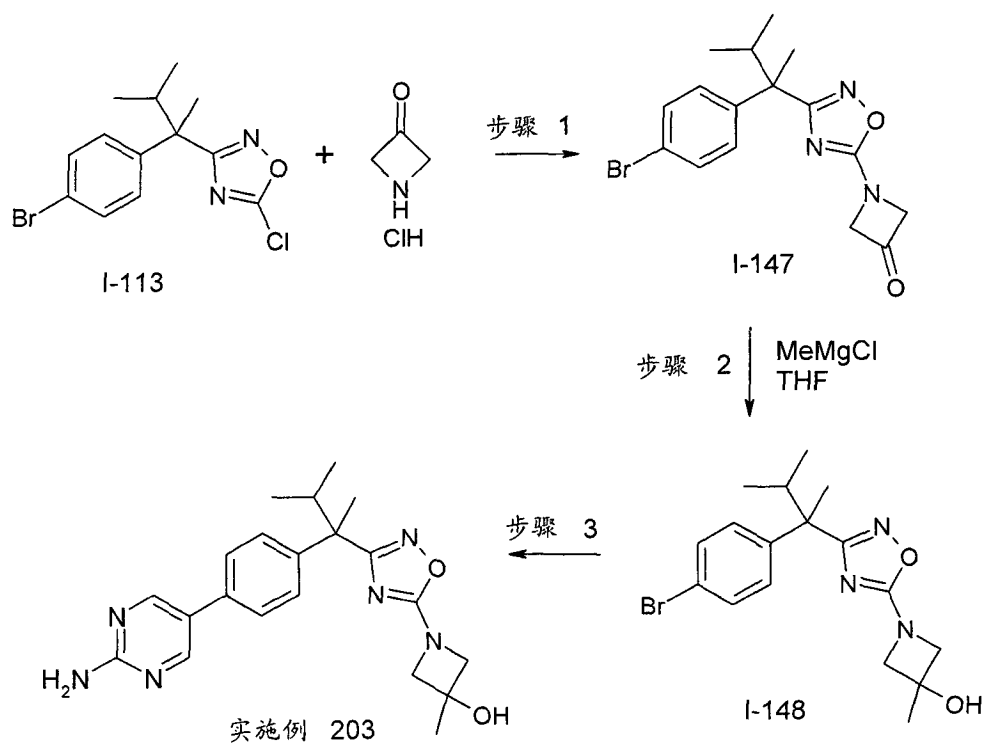
[0804] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物：

[0805] 实施例 272, 表 1

[0806] 方法 31

[0807] 1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-甲基-氮杂环丁-3-醇 (实施例 203, 表 1) 的合成

[0808]



[0809] 1-{3-[1-(4-溴-苯基)-1,2-二甲基-丙基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-氮杂环丁-3-酮的合成

[0810] 使用适当试剂以方法 21 步骤 3 中所用的类似条件进行合成 ; m/z 364[M+H]。

[0811] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体：

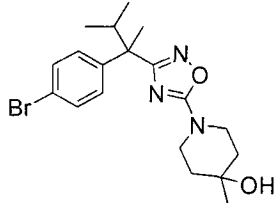
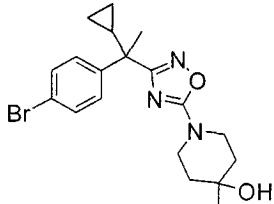
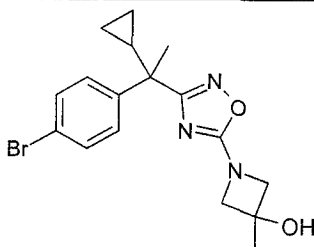
中间体	结构	m/z [M/M+2H]
I-147bis		392.2/394.2
I-147tris		390.1/392.1
I-147quadris		362.2/364.0

[0814] 1-{3-[1-(4-溴-苯基)-1,2-二甲基-丙基]-[1,2,4]噁二唑-5-基}-3-甲基-氮杂环丁-3-醇的合成

[0815] 在 -78°C 向 I-147 (132.6mg, 0.364mmol) 的 THF (1mL) 经冷却溶液中添加存于

THF (0.485mL, 1.456mmol) 中的 3M 甲基氯化镁。在 -78℃ 将反应混合物搅拌 10 分钟, 然后在室温搅拌 20 分钟。此后, 用水淬灭反应混合物并用 EtOAc 萃取 2 次。合并有机物并用盐水洗涤、经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物 (122mg); m/z 380 [M+H]。

[0816] 以类似方式自适当试剂合成以下中间体:

中间体	结构	m/z [M/M+2H]
I-148bis		408.4/410.4
I-148tris		406.1/408.1
I-148quadris		378.2/380.2

[0818] 1-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-3-甲基-氮杂环丁-3-醇的合成

[0819] 使用适当试剂以方法 21 步骤 4 中所用的类似条件进行合成。

[0820] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0821] 实施例 216, 表 1

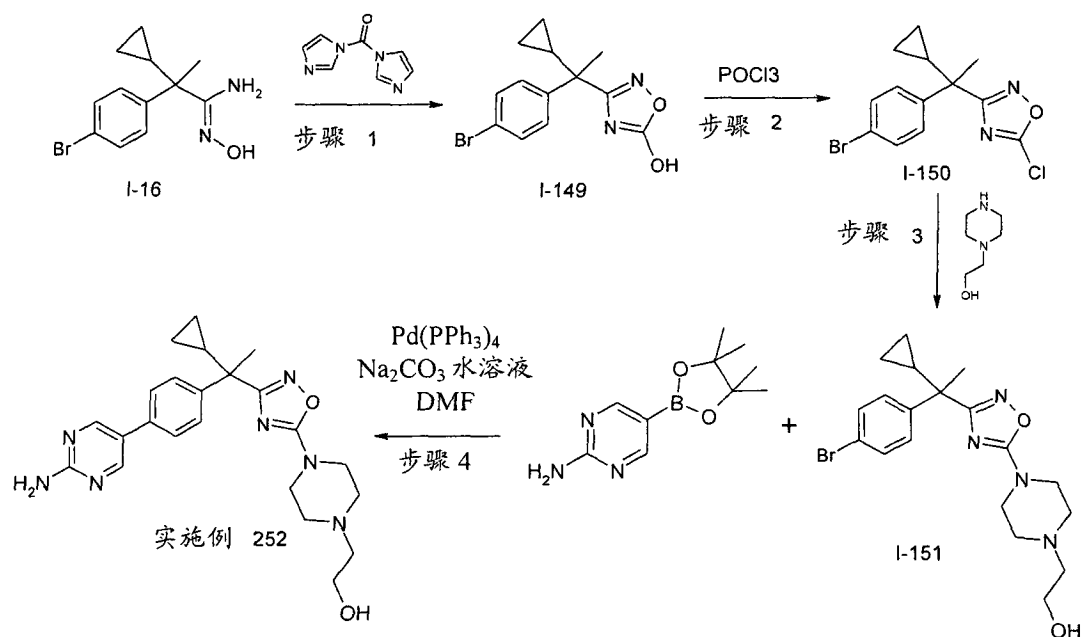
[0822] 实施例 238, 表 1

[0823] 实施例 276, 表 1

[0824] 方法 32

[0825] 2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌嗪-1-基]-乙醇 (实施例 252, 表 1) 的合成

[0826]



[0827] 3-[1-(4-溴-苯基)-1-环丙基-乙基]-[1,2,4] 噁二唑-5-醇的合成

[0828] 使用适当试剂以类似于方法 21 步骤 1 中所用的条件进行合成 ;m/z 307[M+H]。

[0829] 3-[1-(4-溴-苯基)-1-环丙基-乙基]-5-氯-[1,2,4] 噁二唑的合成

[0830] 在微波小瓶中向 I-149(847mg, 2.74mmol) 于 DCM(8mL) 中的溶液中添加 POCl_3 (0.401mL, 4.384mmol) 及吡啶(1.107mL, 13.7mmol)。在 120℃ 的微波炉中将反应混合物加热 1 小时。此后,用水淬灭反应混合物并用 CH_2Cl_2 萃取 2 次。将有机物合并并用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过快速色谱(SiO_2 , 6-50% EA/Hep)来纯化粗制物,得到标题中间体(694mg)。 $^1\text{H-NMR}$:(DMSO- d_6) δ ppm 7.5(2H, d), 7.3(1H, d), 1.5(1H, m), 1.4(3H, s), 0.6(1H, m), 0.5(1H, m), 0.4(1H, m), 0.3(1H, m)。

[0831] 2-(4-{3-[1-(4-溴-苯基)-1-环丙基-乙基]-[1,2,4] 噁二唑-5-基}-哌嗪-1-基)-乙醇的合成

[0832] 使用适当试剂以类似于方法 21 步骤 3 中所用的条件进行合成 ;m/z 421/423[M/M+2H]。

[0833] 2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌嗪-1-基]-乙醇的合成

[0834] 在微波小瓶中向 I-151(193mg, 0.458mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (53mg, 0.046mmol) 的混合物中添加 2-氨基嘧啶-5-硼酸频哪醇酯(121.6mg, 0.55mmol) 的 DMF(5mL) 溶液及 2M Na_2CO_3 水溶液(0.92mL)。用 Ar 吹扫反应混合物且然后在 110℃ 的微波炉中加热 45 分钟。此后,用水淬灭反应混合物并用 EtOAc 萃取 2 次。将有机物合并并用盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过快速色谱(SiO_2 , 1.2-10% MeOH/DCM)来纯化粗制物,得到标题化合物(83mg)。

[0835] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物：

[0836] 实施例 204-205, 表 1

[0837] 实施例 248, 表 1

[0838] 实施例 252, 表 1

[0839] 实施例 259, 表 1

[0840] 实施例 274, 表 1

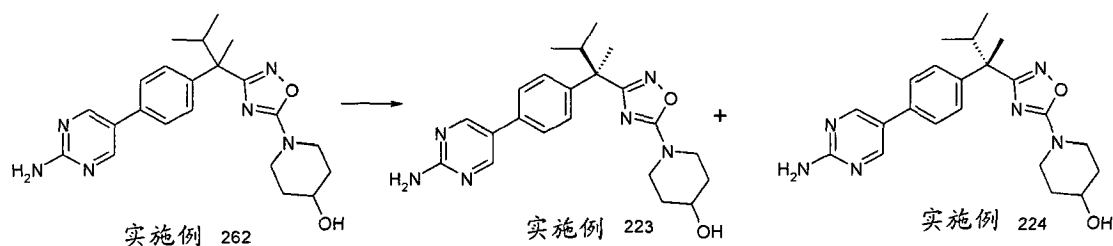
[0841] 实施例 287-288, 表 1

[0842] 实施例 297, 表 1

[0843] 方法 33

[0844] 1-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇 (实施例 223, 表 1) 及 1-(3-{(S)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-4-醇 (实施例 224, 表 1) 的合成

[0845]

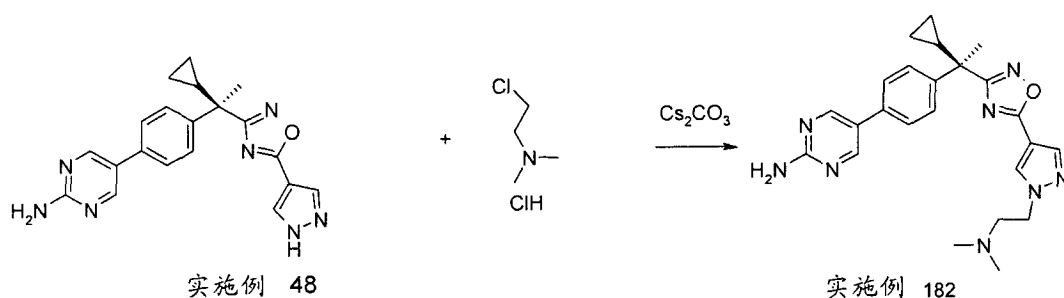


[0846] 通过在 100 巴下在 RegisPak (购自 Regis Technologies, Morton Grove, IL) 半制备型 (30x 250mm) HPLC 柱 (在 CO₂ 中, 利用含有 0.1% 异丙胺的存于异丙醇中的 35% 1 : 1MeOH 洗脱) 上拆分实施例 262 (90.3mg) 来制备实施例 223 及实施例 224。较快洗脱的对映异构体实施例 223 具有 2.07 分钟的保留时间 (RegisPack 4.6x 100mm, 购自 Regis Technologies, Morton Grove, IL) 且较慢洗脱的对映异构体实施例 224 具有 2.68 分钟的保留时间。浓缩洗脱液, 得到实施例 223 (36mg) 及实施例 224 (34mg)。

[0847] 方法 34 :

[0848] 5-[4-((R)-1-环丙基-1-{5-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-乙基)-苯基]-嘧啶-2-基胺 (实施例 182, 表 1) 的合成

[0849]



[0850] 用 (2-氯-乙基)-二甲基-胺盐酸盐 (43.4mg, 0.301mmol)、Cs₂CO₃ (147mg, 0.452mmol) 及 DMF (1.5mL) 处理实施例 48 (75.0mg, 0.201mmol) 并在 60°C 将所得混合物搅拌 1 小时。此后, 用 (2-氯-乙基)-二甲基-胺盐酸盐 (14.5mg, 0.100mmol)、Cs₂CO₃ (32.7mg, 0.100mmol) 处理混合物并搅拌 1 小时以上。然后通过 C-18 硅胶上实施快速色谱, 利用 10-60% 乙腈 / 水 / 0.1% 三氟乙酸洗脱来直接纯化反应。用 CH₂Cl₂ 及饱和 NaHCO₃ 水溶液处理所得半纯净物质并将各相分离。再用 CH₂Cl₂ 萃取所得水相 5 次并用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机相, 过滤, 并在真空中浓缩, 得到残余物, 通过制备型 TLC 利用 8% 甲醇 / CH₂Cl₂ 洗脱将其

进一步纯化,得到标题化合物 (35.0mg)。

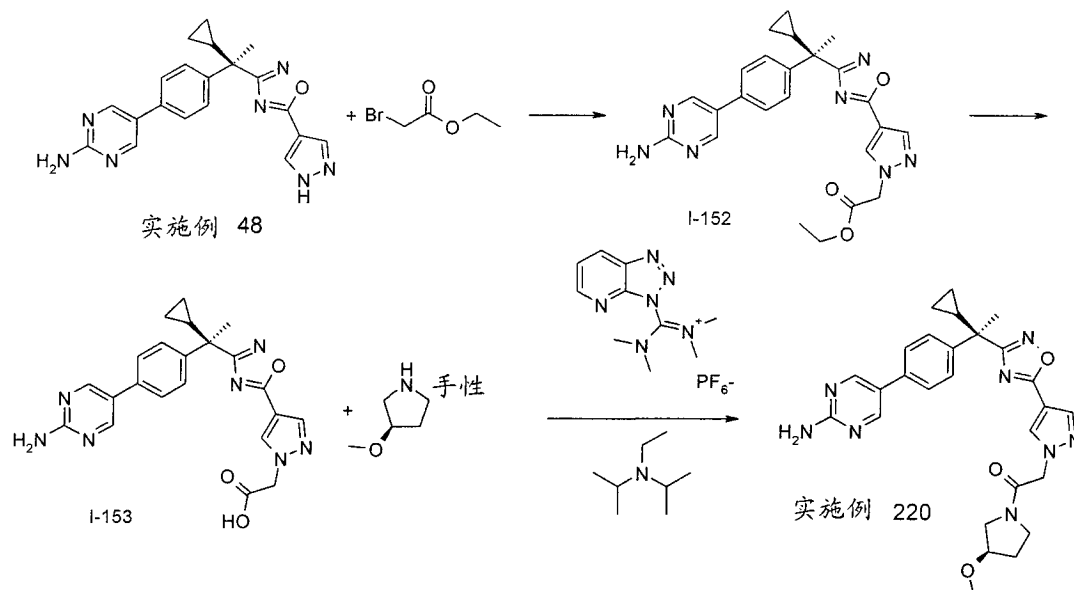
[0851] 以类似方式自适当中间体合成以下化合物:

[0852] 实施例 215, 表 1

[0853] 方法 35:

[0854] 2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-1-((R)-3-甲氧基-吡咯烷-1-基)-乙酮 (实施例 220, 表 1) 的合成

[0855]



[0856] [4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-乙酸乙酯的合成

[0857] 根据方法 9 对实施例 48 实施烷基化; m/z 460 $[M+H]$ 。

[0858] [4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-乙酸的合成

[0859] 根据方法 16 的最终步骤对 I-152 实施水解; m/z 432 $[M+H]$ 。

[0860] 用 (R)-3-甲氧基-吡咯烷 (33.1mg, 0.327mmol)、HATU (125mg, 0.327mmol)、DIEA (114 μ L, 0.654mmol) 及 DMF (1.50mL) 处理 I-153 (94.0mg, 0.218mmol) 并将所得混合物搅拌 1 小时。通过反相制备型 HPLC 利用 30-70% 乙腈 / 水 / 0.1% 甲酸洗脱来直接纯化反应, 得到标题化合物 (16.0mg)。

[0861] 以类似方式自适当中间体来合成以下化合物:

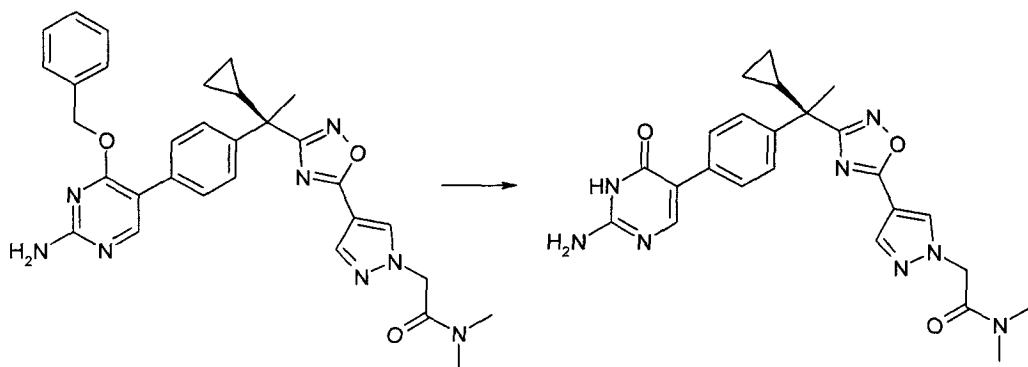
[0862] 实施例 194, 表 1

[0863] 实施例 221, 表 1

[0864] 方法 36

[0865] 2-[4-(3-{(R)-1-[4-(2-氨基-6-氧代-1,6-二氢-嘧啶-5-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺 (实施例 197, 表 1) 的合成

[0866]



I-97

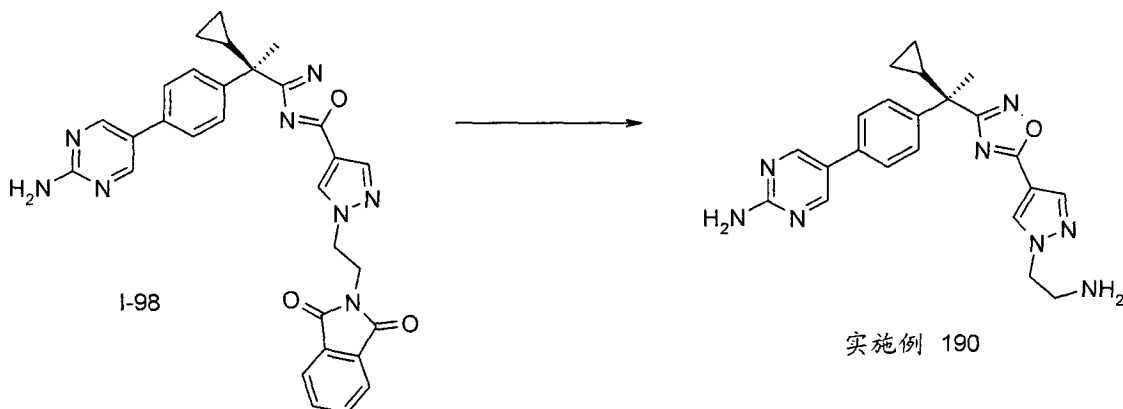
实施例 197

[0867] 将 I-97 (170mg, 0.30mmol) 溶于乙醇 (10ml) 中并用泊尔曼催化剂 (Pearlman's catalyst) (氢氧化钯, 35mg, 50%湿度, 0.12mmol)。使容器脱气并放置于氢 (气球) 下。完成转化后, 由硅藻土垫过滤反应并用甲醇洗涤固体。浓缩合并的滤液并由快速柱色谱 (0-10% MeOH/DCM) 来纯化残余粗制物, 得到标题化合物 (100mg)。

[0868] 方法 37

[0869] 5-[4-((R)-1-{5-[1-(2-氨基-乙基)-1H-吡唑-4-基]-[1,2,4] 噁二唑-3-基}-1-环丙基-乙基)-苯基]-嘧啶-2-基胺 (实施例 190, 表 1) 的制备。

[0870]



I-98

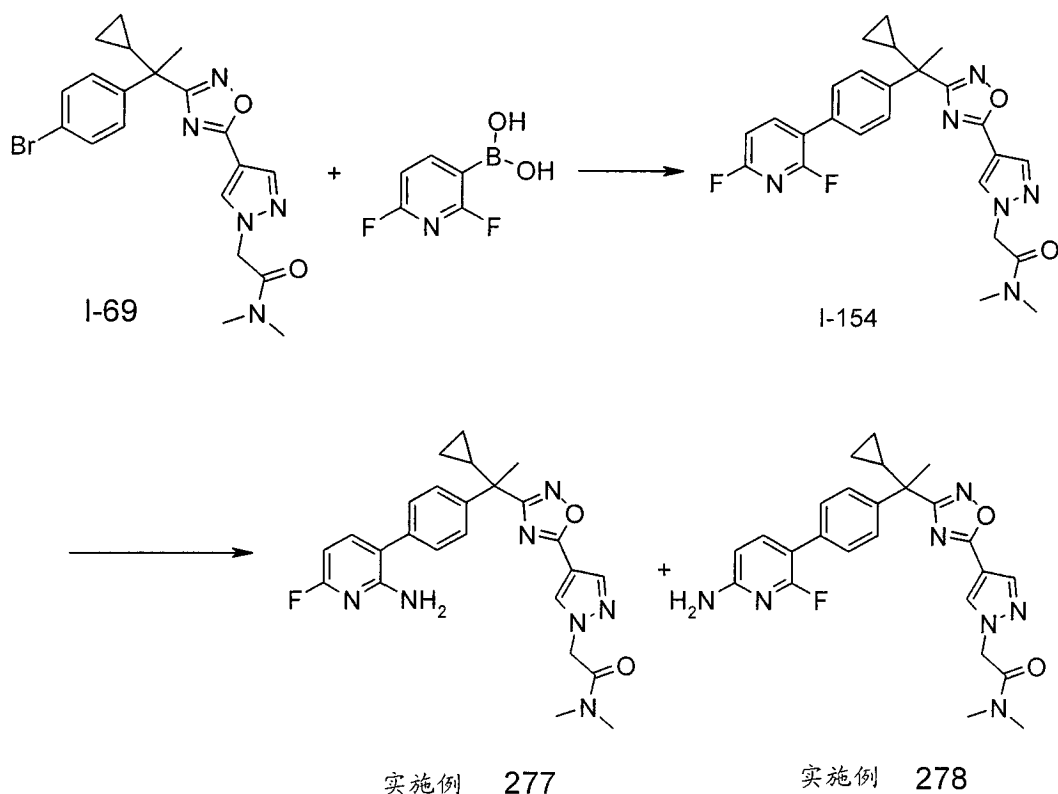
实施例 190

[0871] 用乙醇 (2.7mL) 及 THF (0.5mL) 处理中间体 I-98 (120mg, 0.22mmol), 然后添加胼 (97mg, 1.93mmol)。在 50°C 将所得混合物搅拌 2 小时。过滤所得混合物, 乙醇冲洗, 乙酸乙酯及水稀释, 并将各相分离。盐水洗涤有机相, Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过反相制备型 HPLC 利用 10-80% 乙腈 / 水 / 三氟乙酸洗脱来纯化残余物, 得到标题化合物 (33.0mg)。

[0872] 方法 38

[0873] 2-[4-(3-{1-[4-(2-氨基-6-氟-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4] 二噁唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺 (实施例 277, 表 1) 及 2-[4-(3-{1-[4-(6-氨基-2-氟-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺 (实施例 278, 表 1) 的合成

[0874]



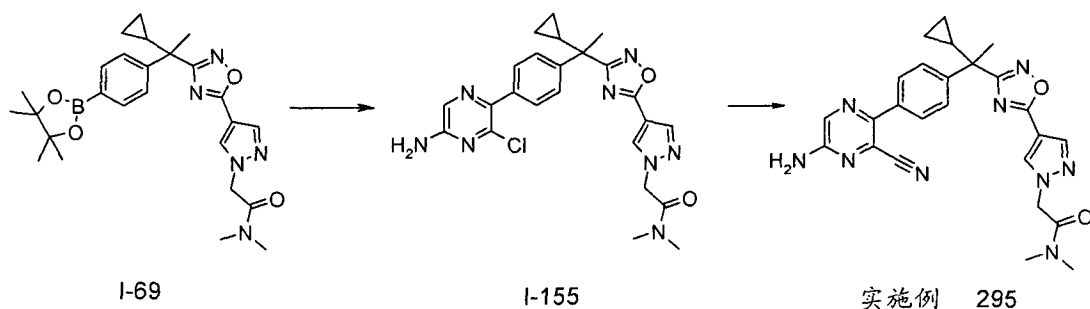
[0875] 向 I-69 (300mg, 0.68mmol) 的 1,4-二噁烷 (10mL) 混合物中添加 2,6-二氟吡啶-3-硼酸 (128mg, 0.81mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (47mg, 0.068mmol) 及 $2\text{MNa}_2\text{CO}_3$ 溶液 (2M 水溶液) (1mL, 0.2mmol)。在微波反应器中将混合物加热至 100°C , 保持 1 小时。将溶液冷却并用 H_2O 及 EtOAc 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层并过滤。浓缩滤液并通过硅胶快速柱色谱, 利用存于 CH_2Cl_2 中的 10% MeOH 作为洗脱液来纯化残余物, 得到 I-154 (200mg) (m/z 479.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0876] 将 I-154 (150mg, 0.31mmol) 溶于存于 MeOH 中的 NH_3 (2M 溶液) (10mL) 中并将溶液加热至 100°C , 保持 72 小时。将溶液冷却并浓缩。通过制备型硅胶 TLC 来纯化残余物, 获得标题化合物 (实施例 277: 10mg; 实施例 278: 14mg)

[0877] 方法 39

[0878] 2-[4-(3-{1-[4-(5-氨基-3-氰基-吡嗪-2-基)]-苯基]-1-环丙基-乙基}-[1,2,4]噁二唑-5-基)-吡啶-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺 (实施例 295, 表 1) 的合成

[0879]



[0880] 向 I-69 (100mg, 0.2mmol) 的 DMF 溶液中添加 2-氨基-5-溴-6-氯吡啶 (51mg, 0.24mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (24mg, 0.02mmol) 及 $2\text{MNa}_2\text{CO}_3$ 溶液 (2M 水溶液) (0.5mL, 1mmol)。在微波反应器中将混合物加热至 100°C , 保持 1 小时。将混合物冷却并用 H_2O 及

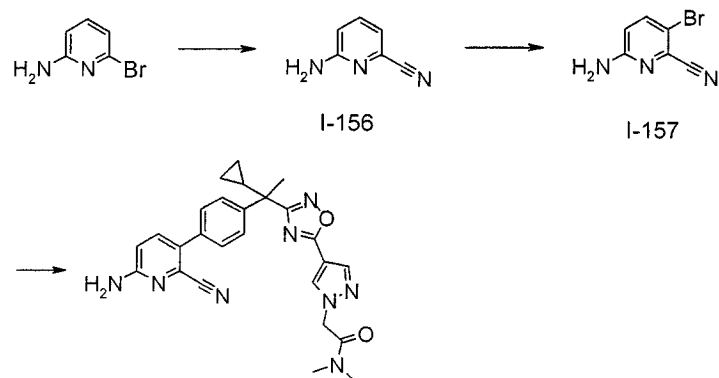
EtOAc 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层并过滤。浓缩滤液并通过硅胶快速柱色谱,利用存于 CH_2Cl_2 中的 10% MeOH 作为洗脱液来纯化残余物,得到 I-155 (86mg) (m/z 493.2 [$\text{M}^+ + \text{H}$])。

[0881] 在微波反应容器中将 I-155 (80mg, 0.16mmol) 溶于 DMF (8mL) 中。添加氰化锌 (23mg, 0.19mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (18mg, 0.016mmol) 并在微波中将溶液加热至 120℃, 保持 2 小时。将溶液冷却并倒入水中, 将产物萃取至 EtOAc 中。用 MgSO_4 干燥合并的有机物, 过滤并浓缩。通过硅胶快速柱色谱, 利用存于 CH_2Cl_2 中的 10% MeOH 作为洗脱液来纯化残余物, 得到标题化合物 (38mg)。

[0882] 方法 40

[0883] 2-[4-(3-{1-[4-(6-氨基-2-氰基-吡啶-3-基)-苯基]-1-环丙基-乙基}-1,2,4-二噁唑-5-基)-吡唑-1-基]-N,N-二甲基-乙酰胺 (实施例 296, 表 1) 的合成

[0884]



实施例 296

[0885] 在室温向 2-溴-6-氨基吡啶 (200mg, 1.2mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中添加 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (163mg, 1.4mmol) 及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (134mg, 0.12mmol)。在 120℃ 的微波反应器中将溶液加热 2 小时。溶液冷却并添加水。EtOAc 萃取溶液并用 MgSO_4 干燥合并的有机层并过滤。浓缩滤液并通过硅胶快速柱色谱, 利用存于 CH_2Cl_2 中的 10% MeOH 作为洗脱液来纯化残余物, 得到 I-156 (54mg) (m/z :119.9 [M^+])。

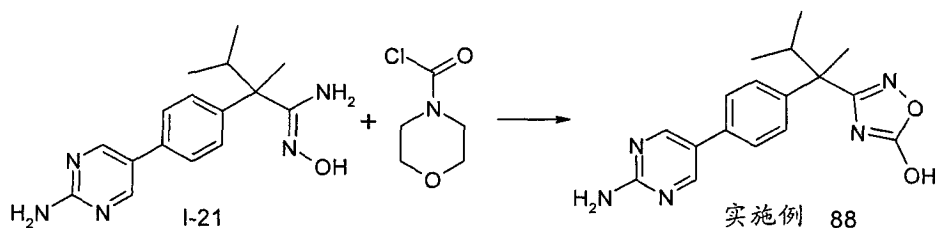
[0886] 在室温向 I-156 (54mg, 0.46mmol) 的 CH_3CN (10mL) 溶液中添加 NBS (162mg, 0.9mmol)。相同温度下将溶液搅拌 12 小时。浓缩溶液并通过硅胶快速柱色谱, 利用存于 CH_2Cl_2 中的 10% MeOH 作为洗脱液来纯化残余物, 得到 I-157 (35mg) (m/z :197.9 [M^+])。

[0887] 向 I-69 (50mg, 0.1mmol) 的 DMF (8mL) 溶液中添加 I-157 (24mg, 0.12mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (11mg, 0.01mmol) 及 2M Na_2CO_3 (0.25mL, 0.51mmol)。在微波反应器中将混合物加热至 100℃, 保持 1 小时。将混合物冷却并用 H_2O 及 EtOAc 萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层并过滤。浓缩滤液并通过硅胶快速柱色谱, 利用存于 CH_2Cl_2 中的 10% MeOH 作为洗脱液来纯化残余物, 得到标题化合物 (26mg)。

[0888] 方法 41 :

[0889] 3-{1-[4-(2-氨基-噁唑-5-基)-苯基]-1,2-二甲基-丙基}-[1,2,4] 噁二唑-5-醇 (实施例 88, 表 1) 的合成

[0890]



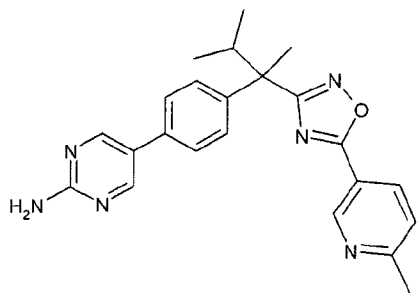
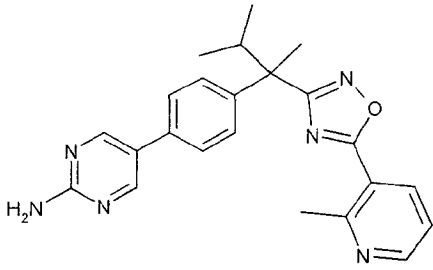
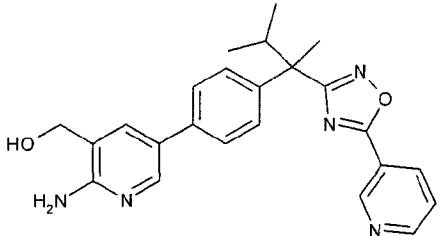
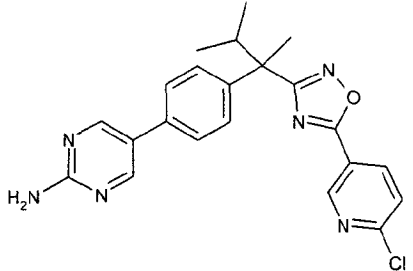
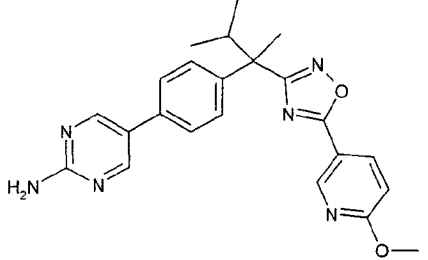
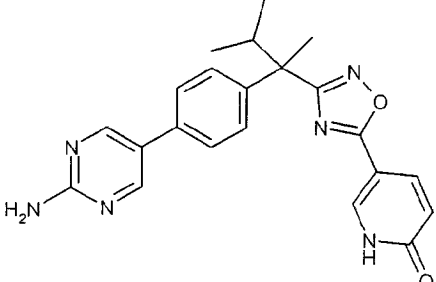
[0891] 向吗啉-4-羰基氯 (32.907mg, 0.220mmol) 的 DMF (1ml) 悬浮液中添加 I-21 (60.000mg, 0.200mmol)。在室温将反应混合物搅拌 20 分钟, 然后添加 Hunig 碱 (0.038mL, 0.22mmol) 并在 55℃ 将反应混合物加热 1 小时, 然后在 150℃ 的微波炉中加热 30 分钟。此后, 在真空中浓缩反应混合物。通过快速色谱 (SiO₂, 存于 DCM 中的 0-10% MeOH), 然后通过制备型 TLC (存于 DCM 中的 10% MeOH) 来纯化粗制物, 得到白色固体状实施例 88 (23mg); m/z 326.0 [M+H]⁺。

[0892] 最终化合物; 表 3

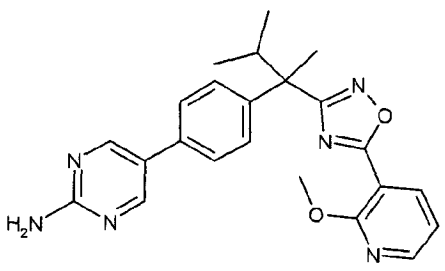
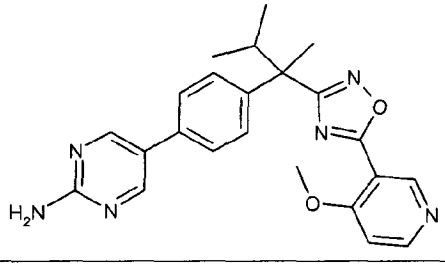
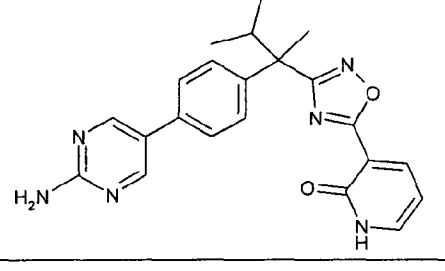
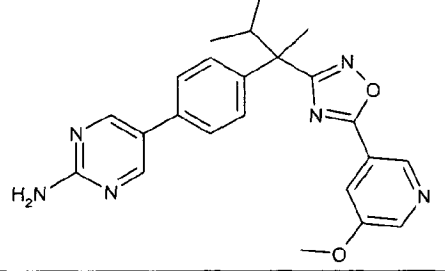
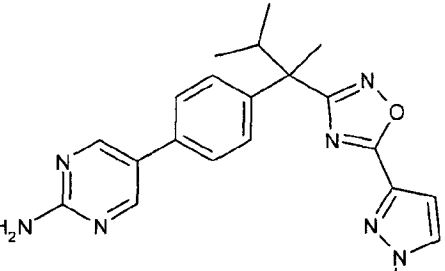
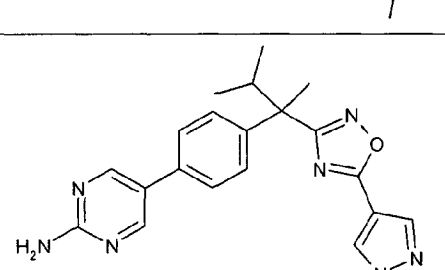
[0893]

实施例	结构	方法	保留时间 (min)	m/z [M+H] ⁺	LC-MS 方法
1		1	7.4	402.6	A
2		1	8.23	386.6	A
3		1	7.32	387.6	A

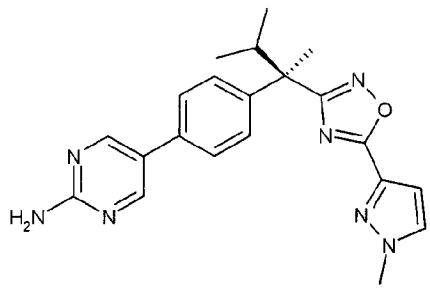
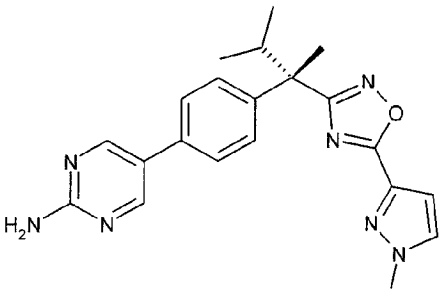
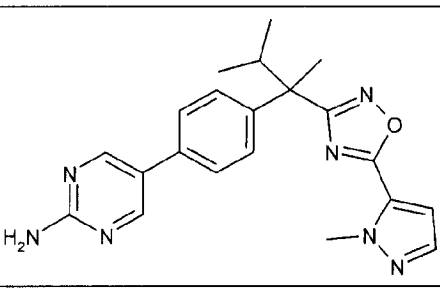
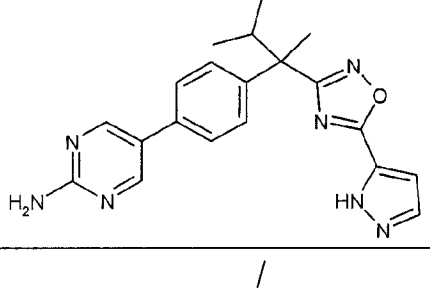
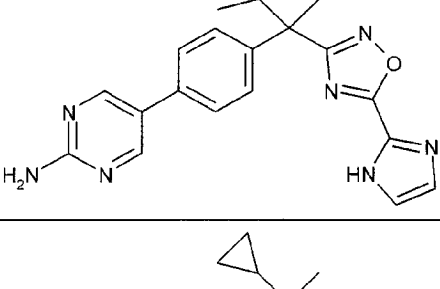
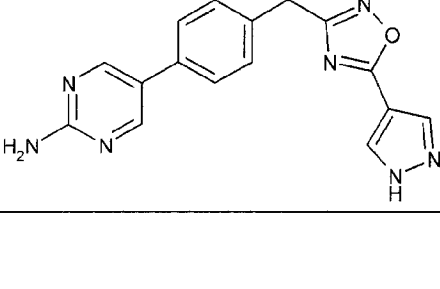
[0894]

4		1	7.66	401.2	A
5		1	7.51	401.6	A
6		2	6	416.6	A
7		1	7.98	421.5	A
8		3	8.04	417.6	A
9		3	6.55	403.5	A

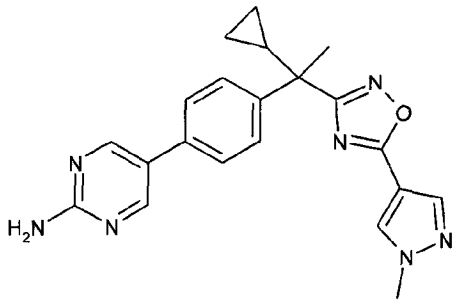
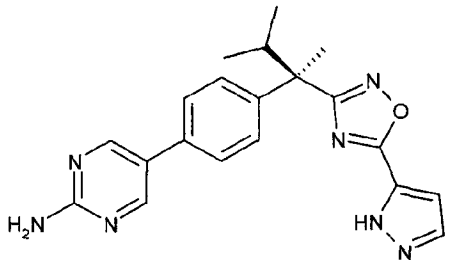
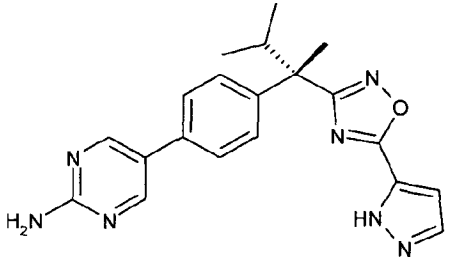
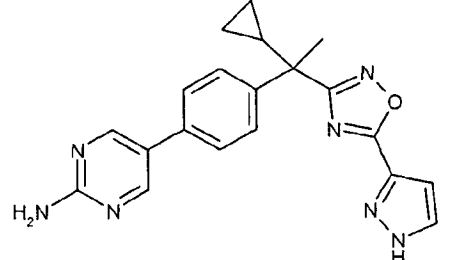
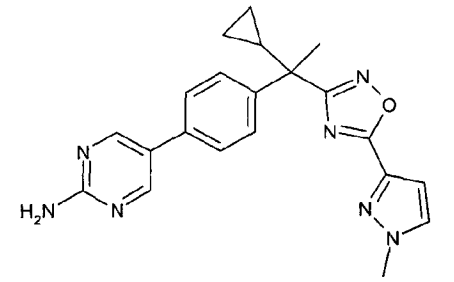
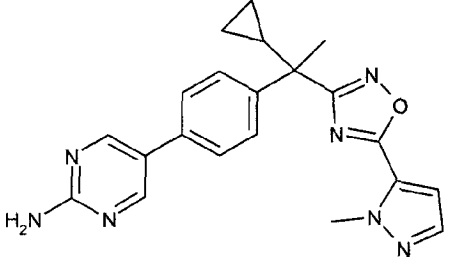
[0895]

10		4	7.82	417.6	A
11		5	6.75	417.6	A
12		4	6.37	403.5	A
13		5	7.55	417.5	A
14		5	5.87	390.6	A
15		5	5.74	390.6	A

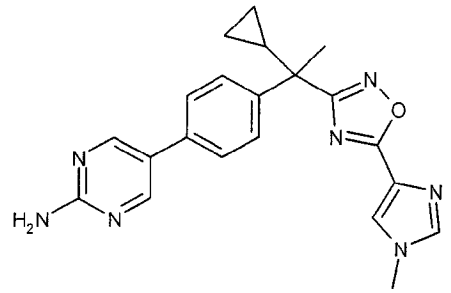
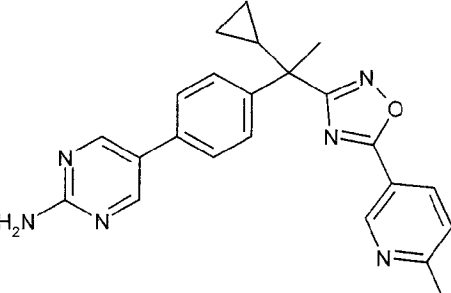
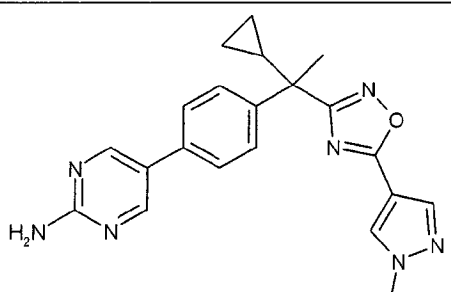
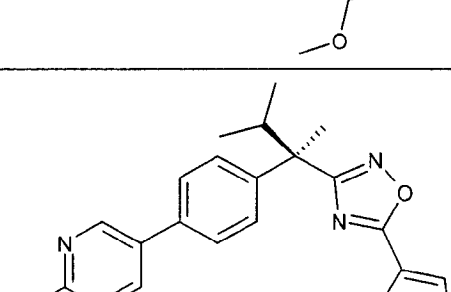
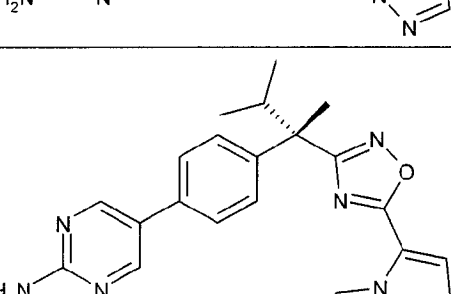
[0896]

16		19	1.6	390.7	B
17		19	1.6	390.7	B
18		5	6.36	390.6	A
19		5	5.46	376.6	A
20		5	4.82	376.6	A
21		5	5.03	374.6	A

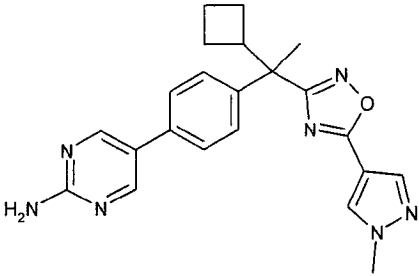
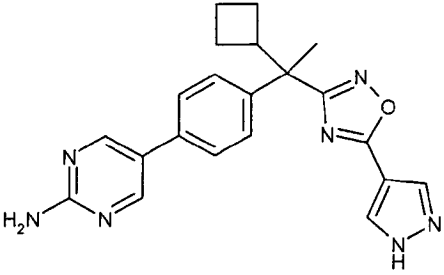
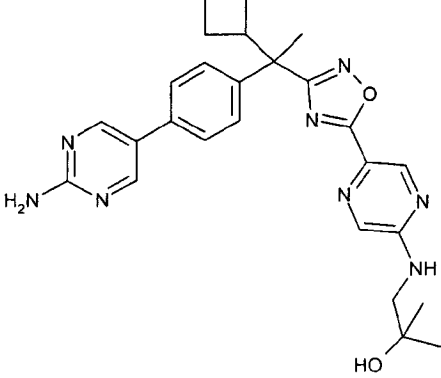
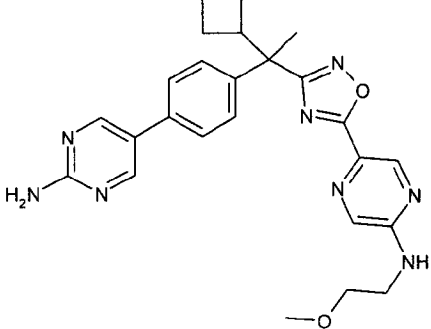
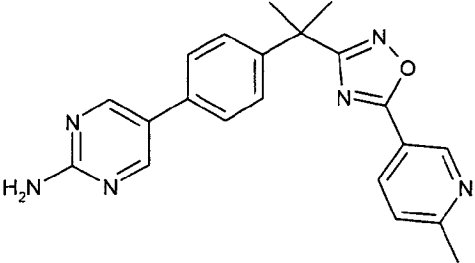
[0897]

22		5	5.37	388.6	A
23		18	5.48	376.6	A
24		18	5.48	376.6	A
25		5	5.13	374.6	A
26		5	5.5	388.6	A
27		5	5.98	388.6	A

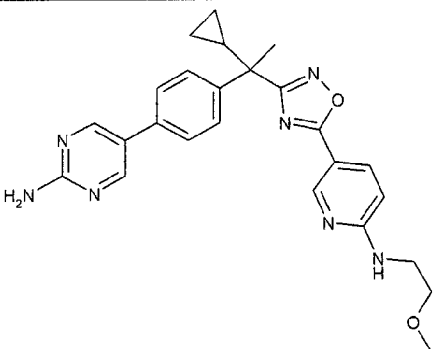
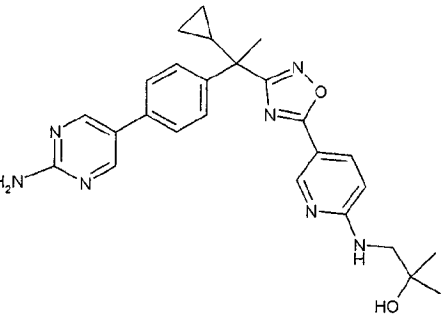
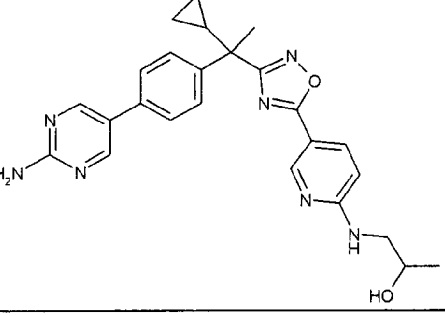
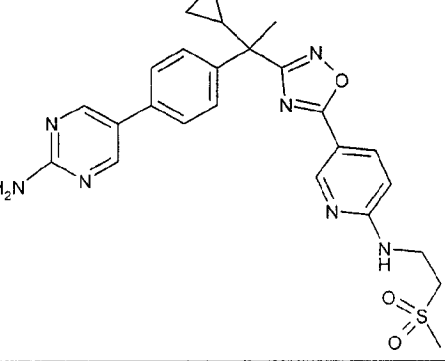
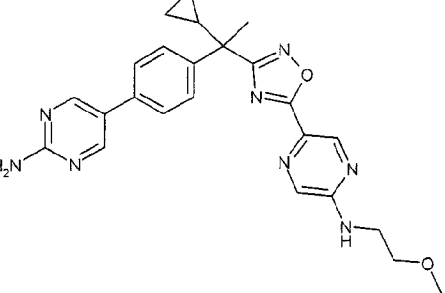
[0898]

28		5	4.8	388.6	A
29		5	5.78	399.6	A
30		9	2.32	432.2	B
31		18	6.39	390.4	A
32		18	6.39	390.4	A

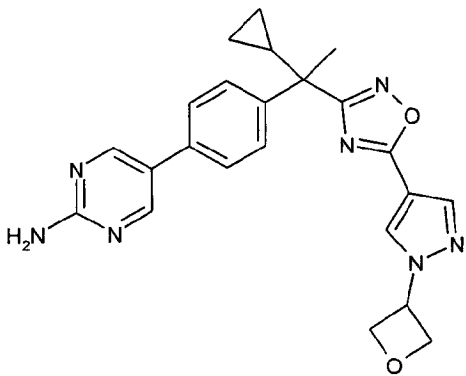
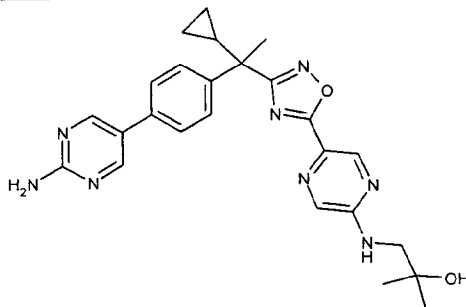
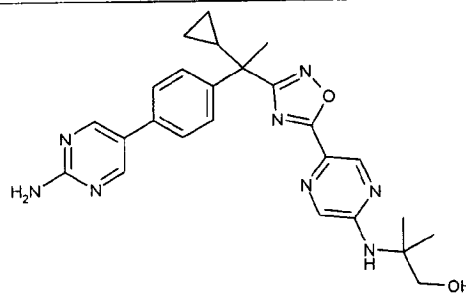
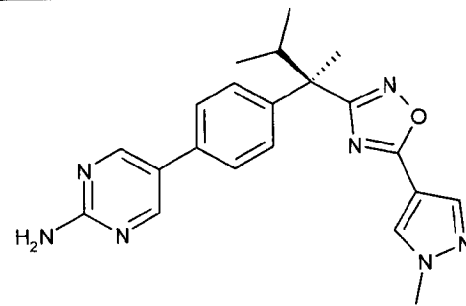
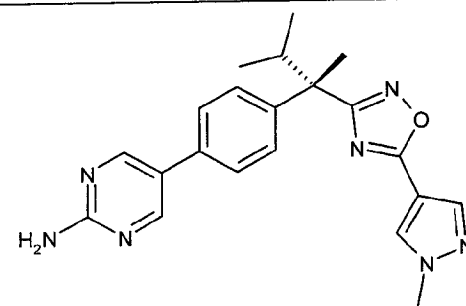
[0899]

33		5	2.51	402.4	C
34		5	1.74	388.3	C
35		11	2.52	487.4	C
36		11	2.61	473.4	C
37		5	2.31	373.2	C

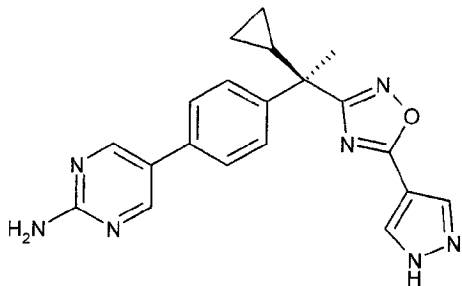
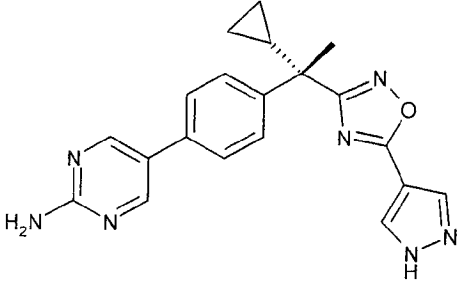
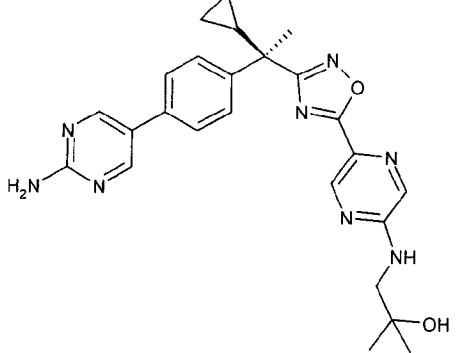
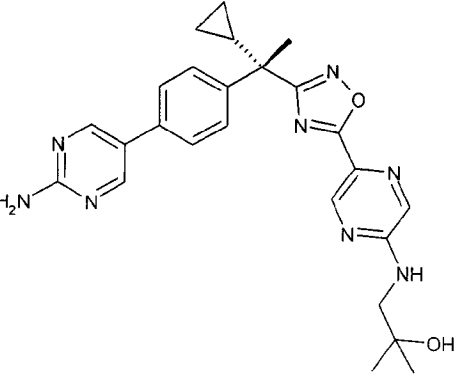
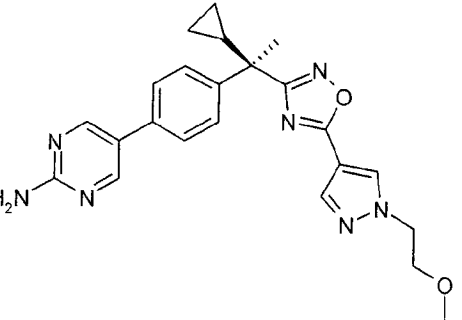
[0900]

38		12	5.42	458.4	A
39		12	2.29	472.2	C
40		12	2.15	458.2	C
41		12	5.34	506.4	A
42		11	2.33	459.4	C

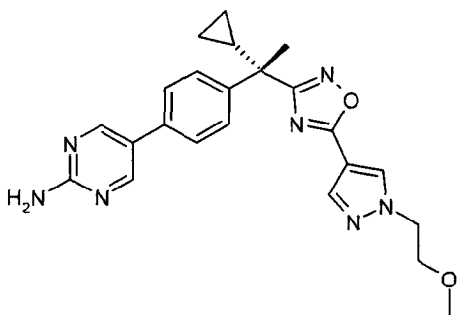
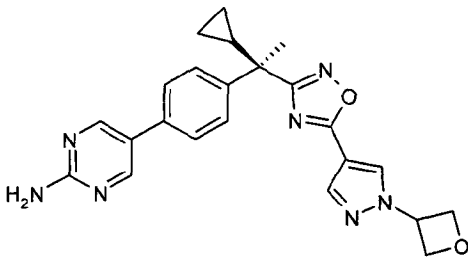
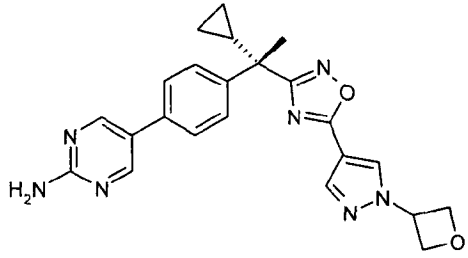
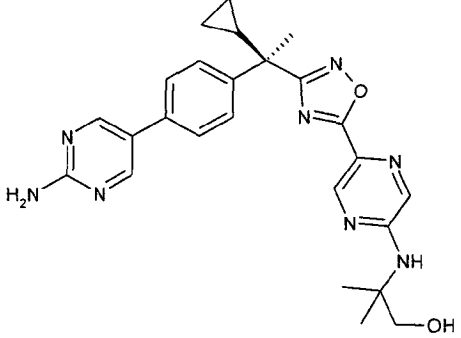
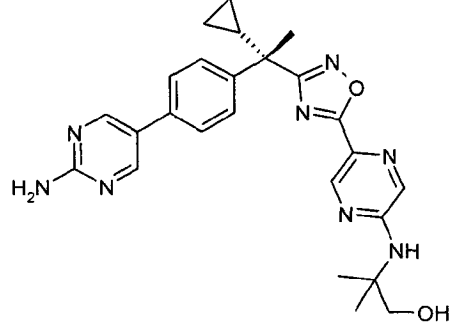
[0901]

43		9	5.32	430.4	A
44		11	5.26	473.4	A
45		11	5.57	473.4	A
46		19	2.45	390.4	C
47		19	2.45	390.4	C

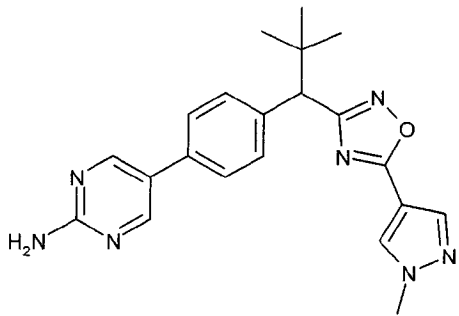
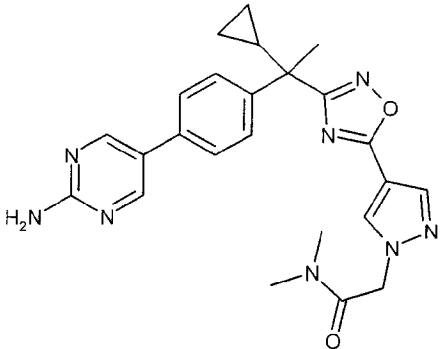
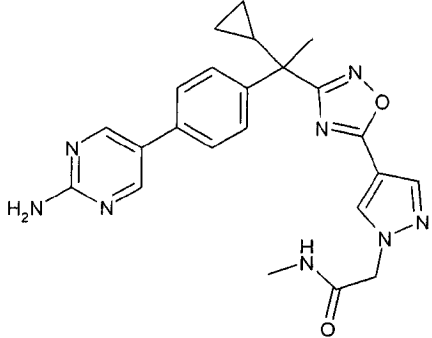
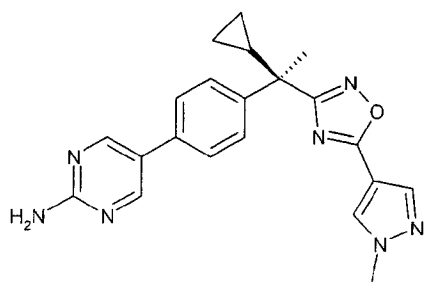
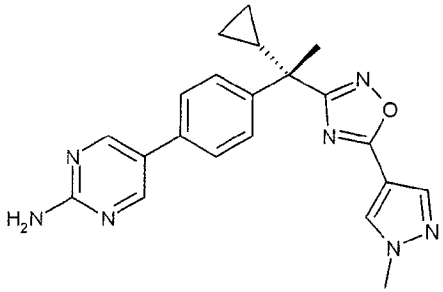
[0902]

48		19	2.01	374.4	C
49		19	2.01	374.4	C
50		20	5.26	473.4	A
51		20	5.26	473.4	A
52		20	5.55	432.4	A

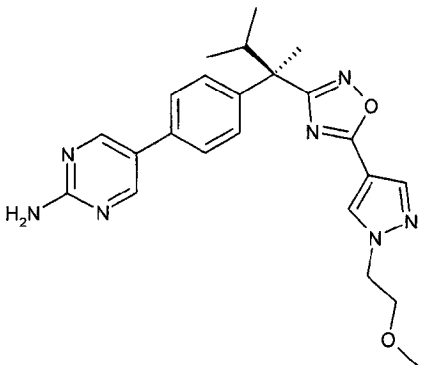
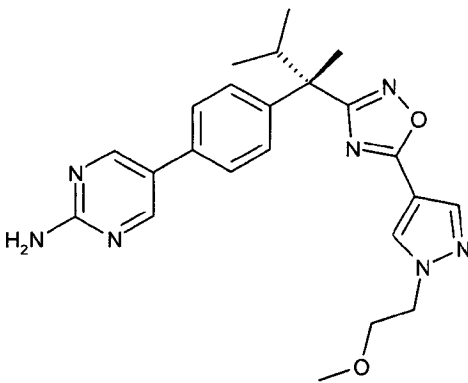
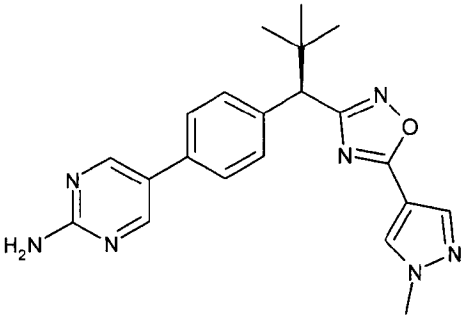
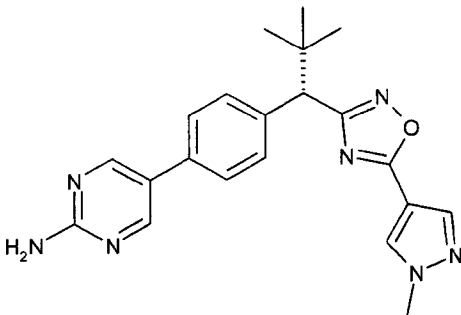
[0903]

53		20	5.55	432.4	A
54		20	5.32	430.4	A
55		20	5.32	430.4	A
56		20	5.57	473.5	A
57		20	5.57	473.5	A

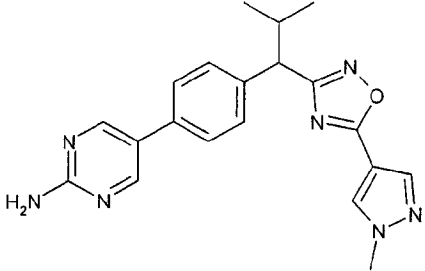
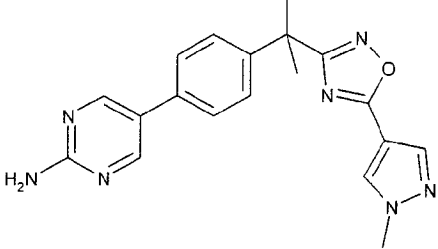
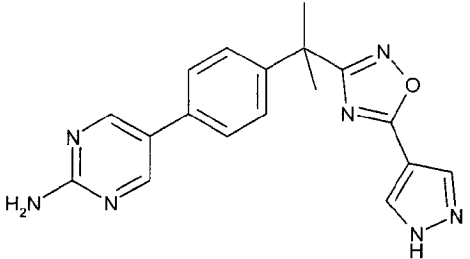
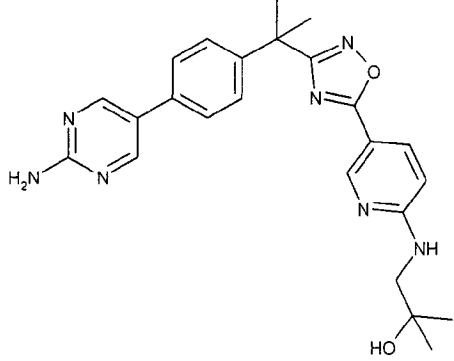
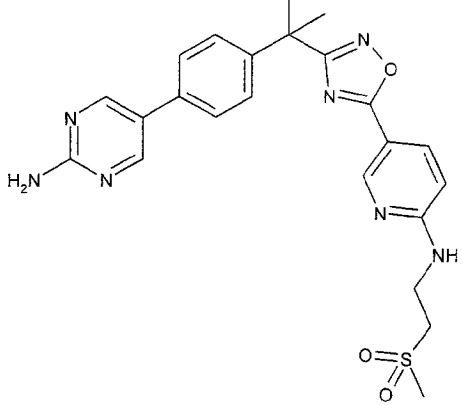
[0904]

58		5	5.9	390.3	A
59		9	4.97	459.6	A
60		9	4.74	445.5	A
61		18	5.36	388.3	A
62		18	5.36	388.3	A

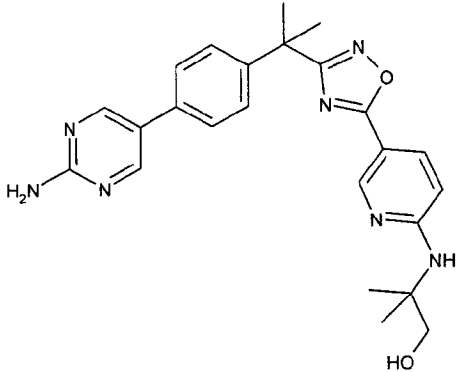
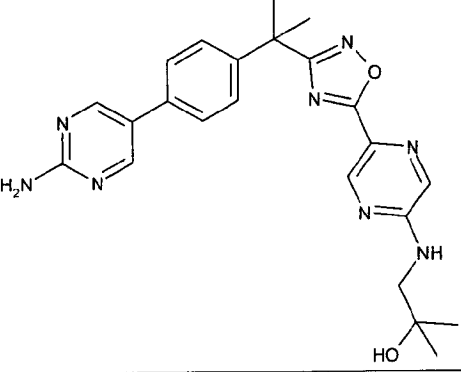
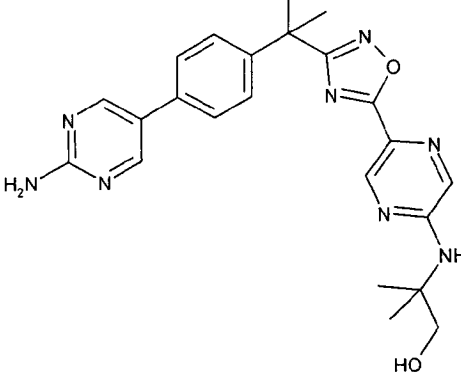
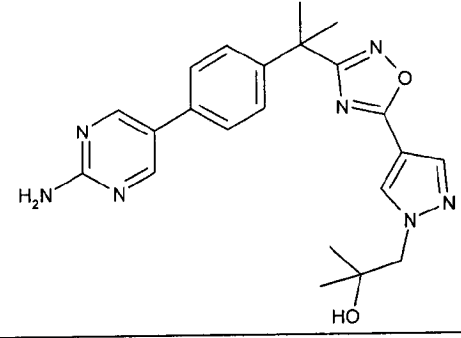
[0905]

63		20	5.91	434.4	A
64		20	5.91	434.4	A
65		18	5.89	390.3	A
66		18	5.89	390.3	A

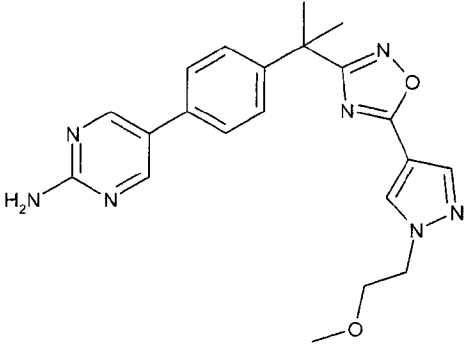
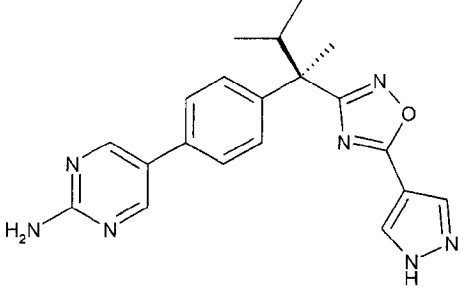
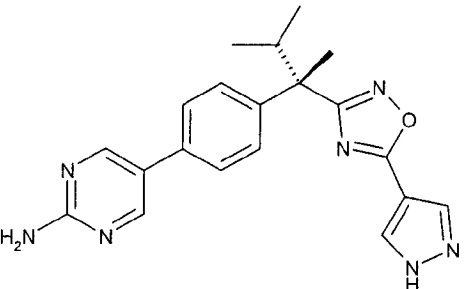
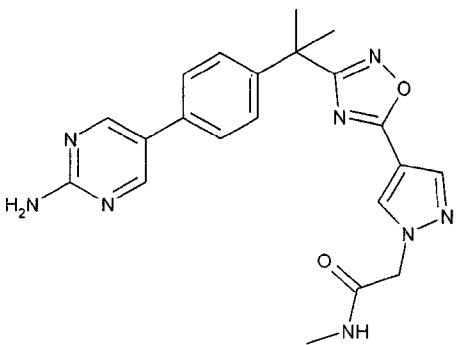
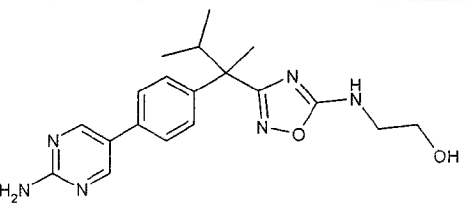
[0906]

67		5	2.27	376.4	C
68		5	1.16	362.4	D
69		5	1.08	346.4	D
70		12	1.19	446.4	D
71		12	1.15	480.4	D

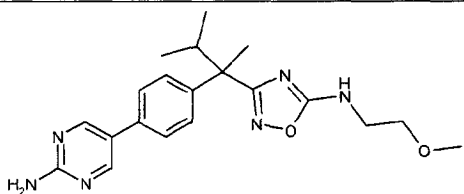
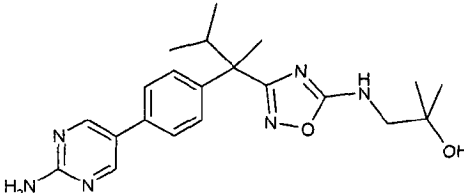
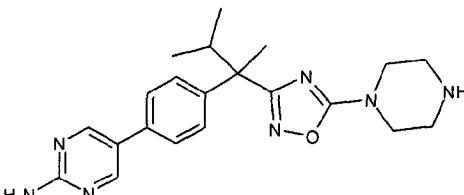
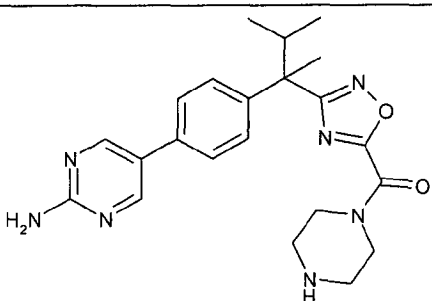
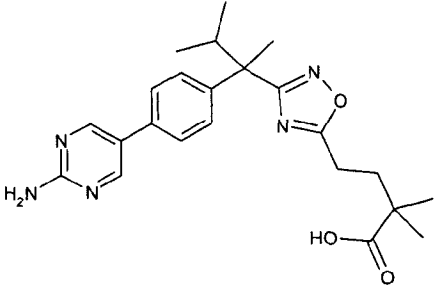
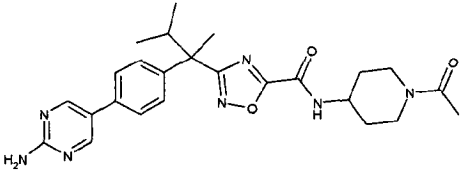
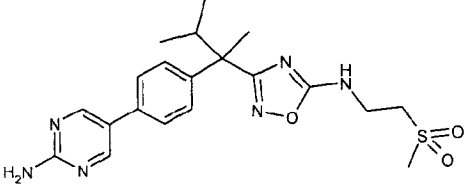
[0907]

72		12	1.24	446.4	D
73		11	1.18	447.4	D
74		11	1.22	447.4	D
75		9	1.17	420.4	D

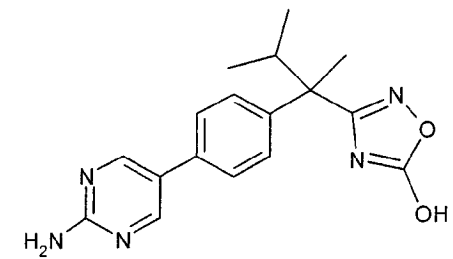
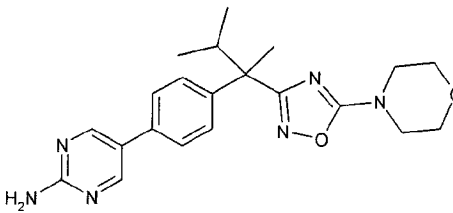
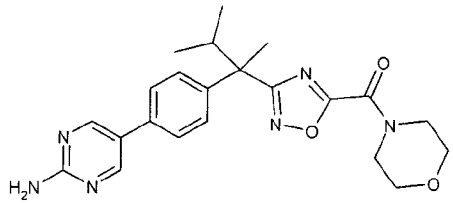
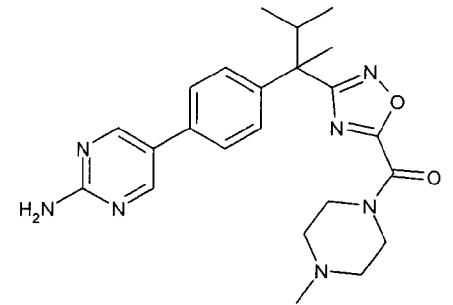
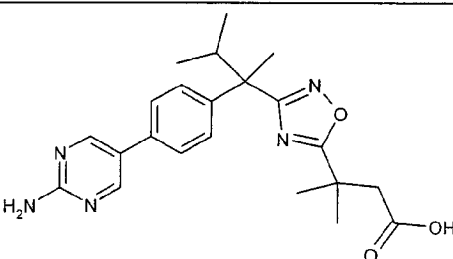
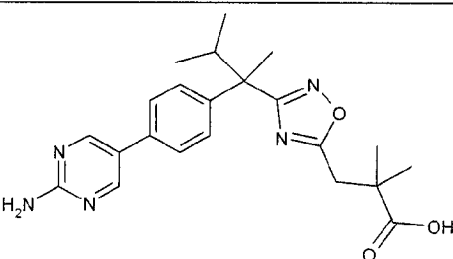
[0908]

76		9	1.19	406.4	D
77		18	1.21	376.4	D
78		18	1.21	376.4	D
79		9	1.06	419.4	D
80		10	1.28	369.4	D

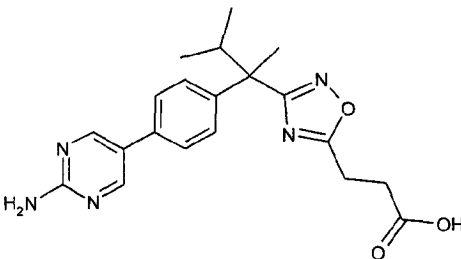
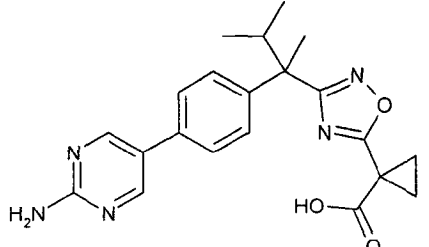
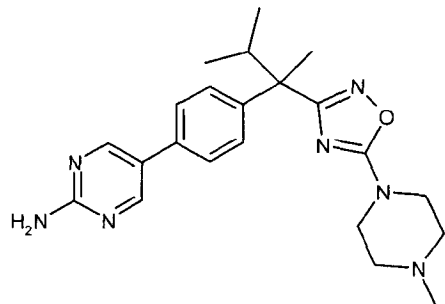
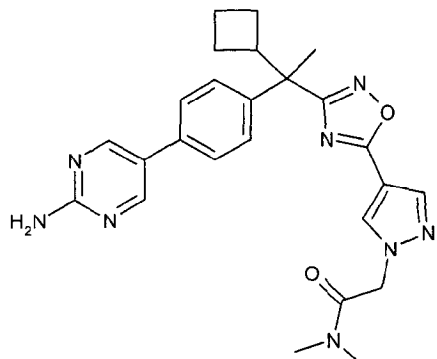
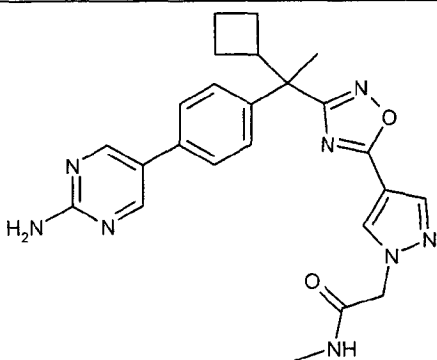
[0909]

81		10	1.4	383.4	D
82		10	1.37	397.4	D
83		10	1.11	394.4	D
84		10	1.12	422.4	D
85		22	1.46	424.4	D
86		10	1.37	478.5	D
87		10	1.29	431.4	D

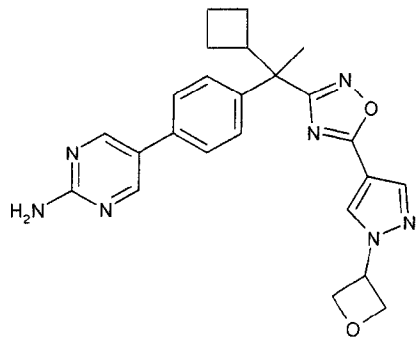
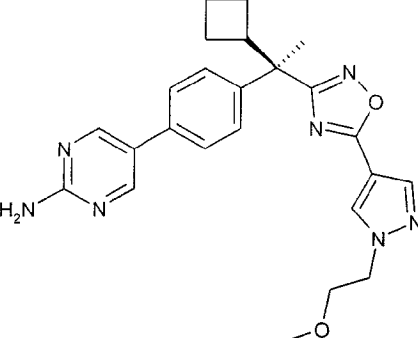
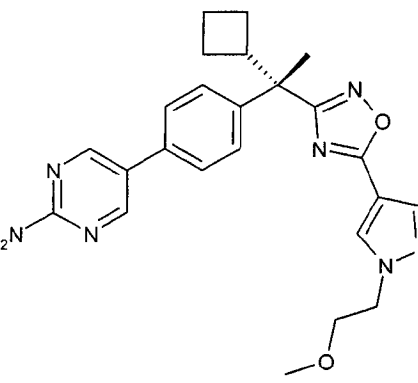
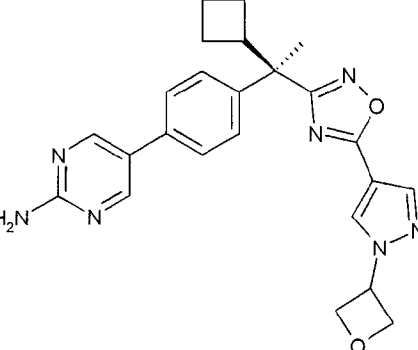
[0910]

88		41	1.26	326.4	D
89		10	1.59	395.4	D
90		10	1.43	423.4	D
91		10	1.12	436.4	D
92		22	1.43	410.4	D
93		22	1.43	410.4	D

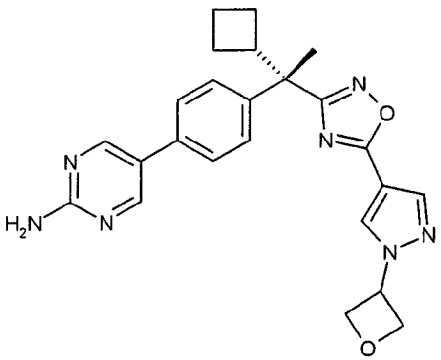
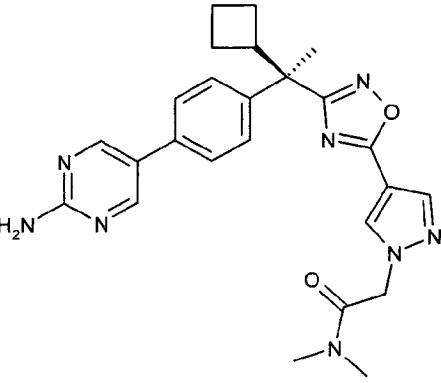
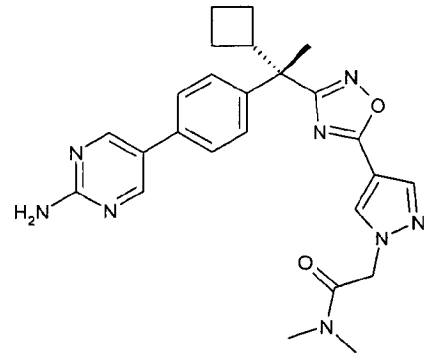
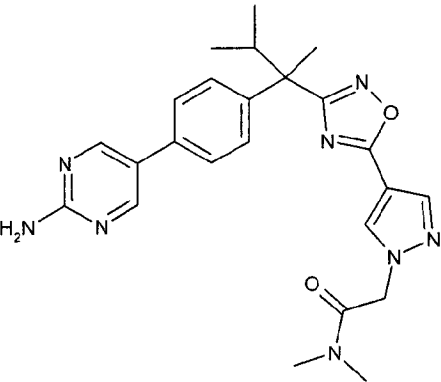
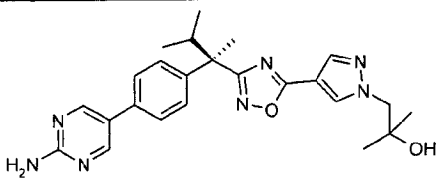
[0911]

94		22	1.32	382.4	D
95		14	1.39	394.4	D
96		21	0.64	408.4	D
97		9	2.3	473.4	C
98		9	2.24	459.4	C

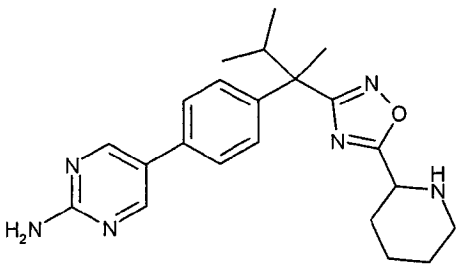
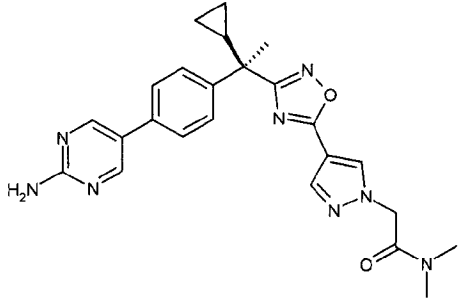
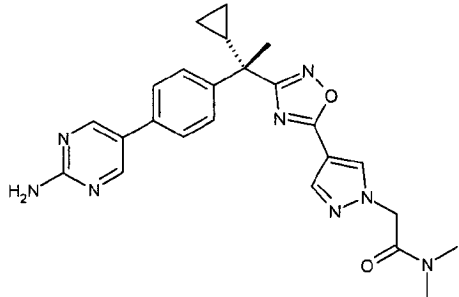
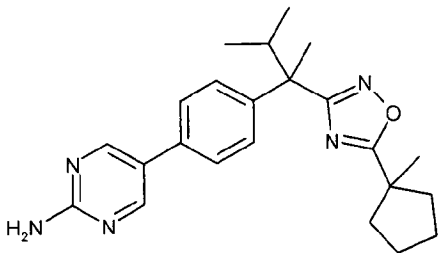
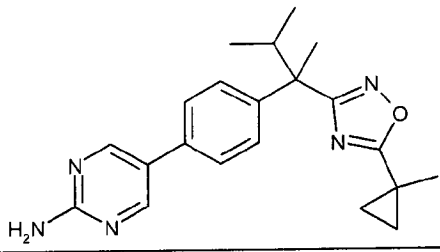
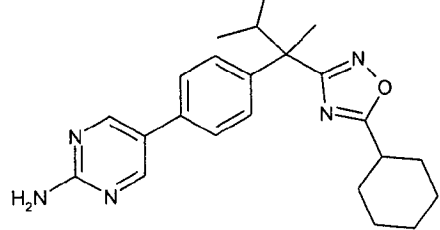
[0912]

99		9	1.58	444.4	B
100		20	2.61	446.4	C
101		20	2.61	446.4	C
102		18	1.07	444.4	C

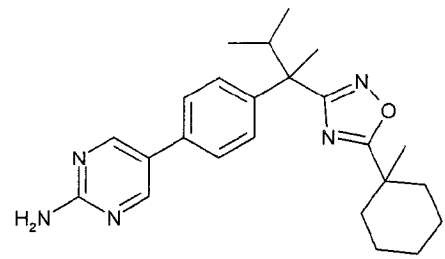
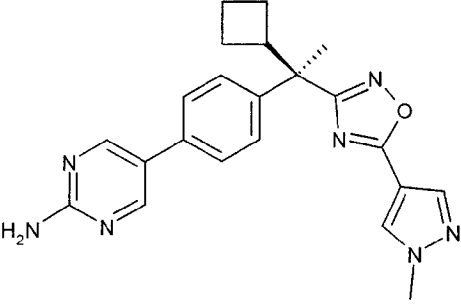
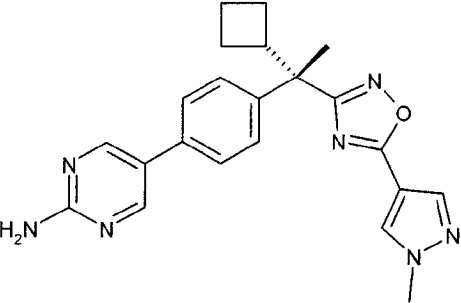
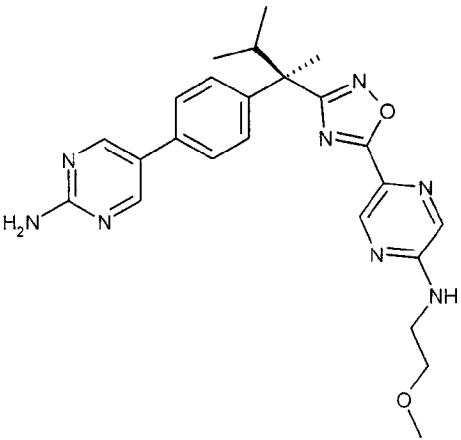
[0913]

103		18	1.07	444.4	C
104		18	2.3	473.4	C
105		18	2.3	473.4	C
106		9	2.24	461.4	C
107		18	1.29	448.4	D

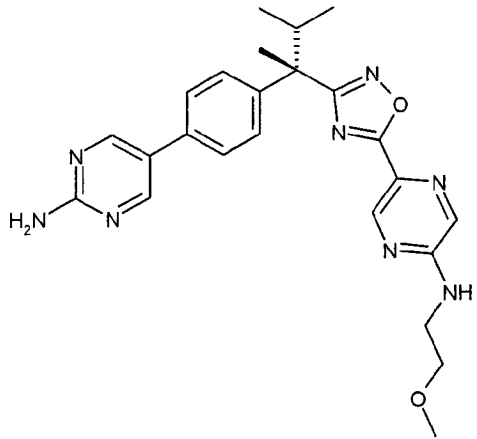
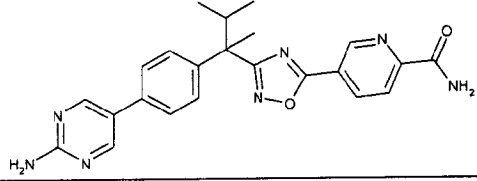
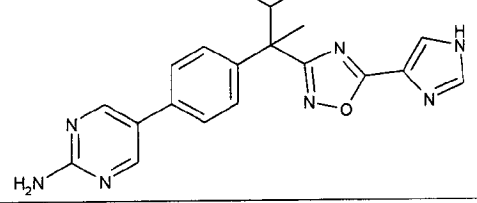
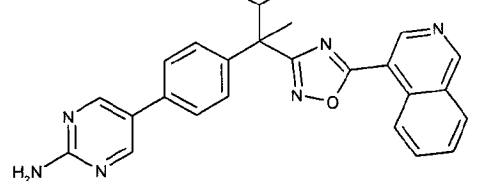
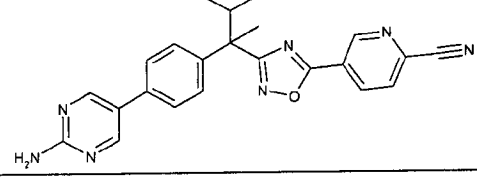
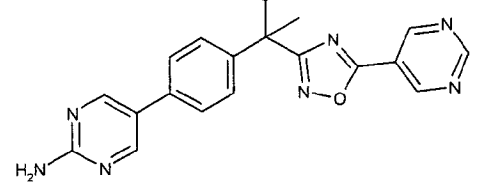
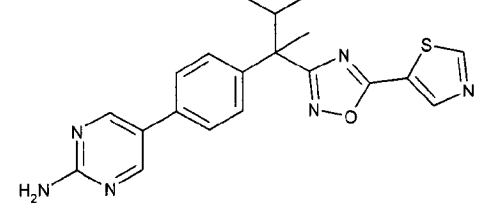
[0914]

114		6	1.13	393.4	E
115		18	4.97	459.4	A
116		18	4.97	459.4	A
117		1	1.69	392.4	D
118		1	1.58	364.4	D
119		5	1.68	392.4	D

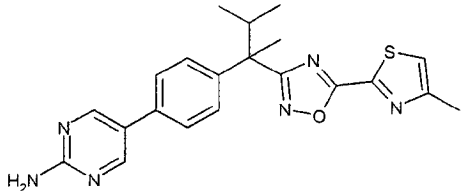
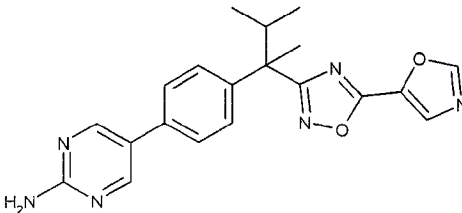
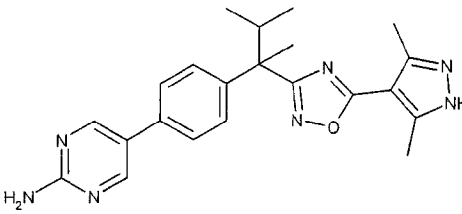
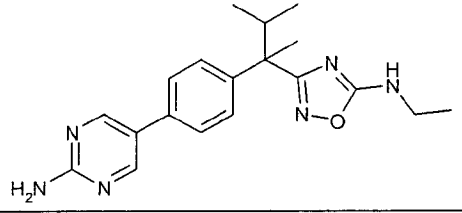
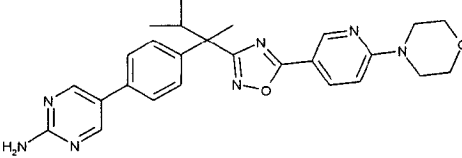
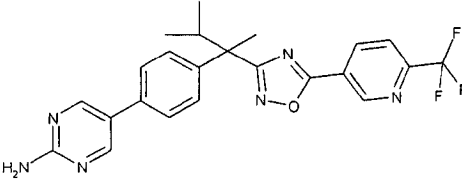
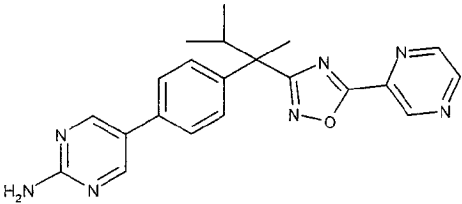
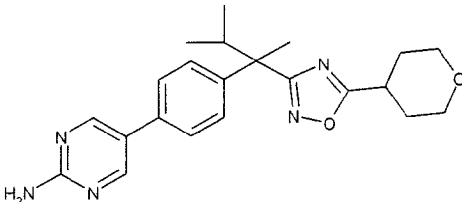
[0916]

120		1	1.73	406.4	D
121		18	2.5	402.4	C
122		18	2.5	402.4	C
123		18	1.33	461.4	D

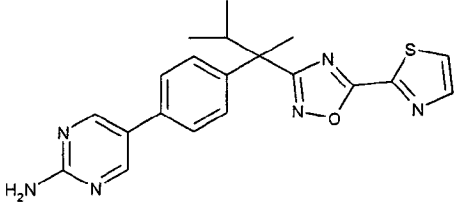
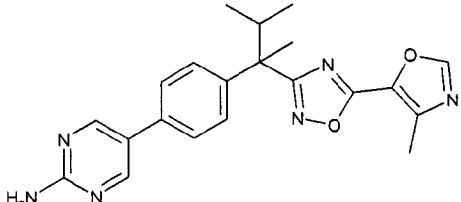
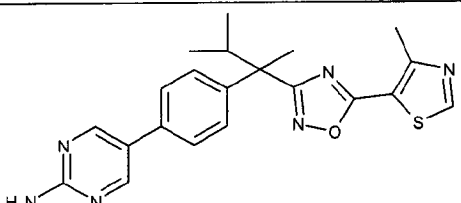
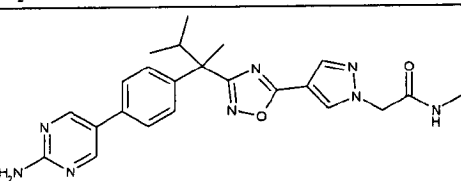
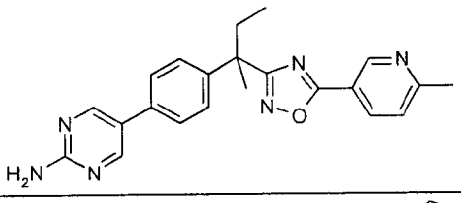
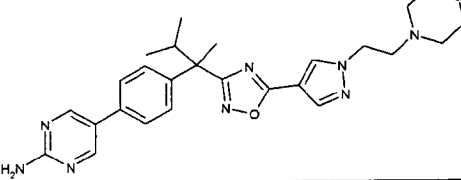
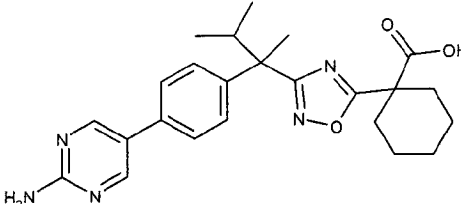
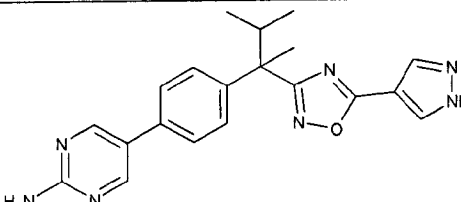
[0917]

124		18	1.33	461.4	D
125		7	4.03	430.1	F
126		7	3.47	376.1	F
127		7	4.92	437.1	F
128		7	4.54	412.1	F
129		7	4.02	388.1	F
130		7	4.92	393.1	F

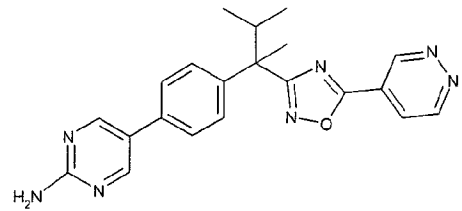
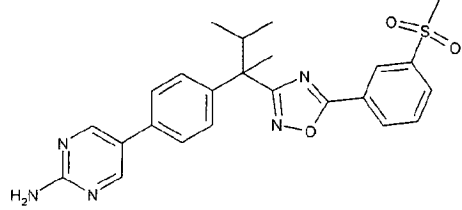
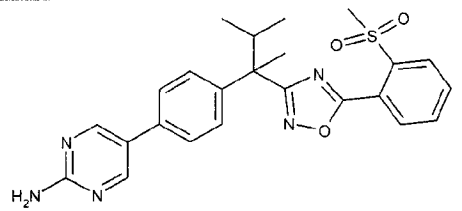
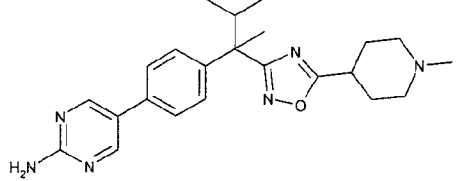
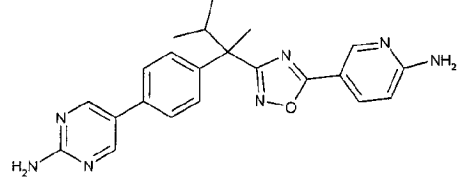
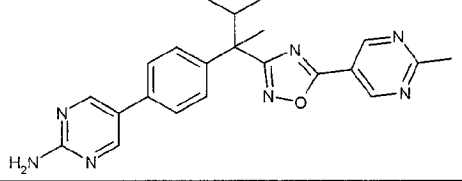
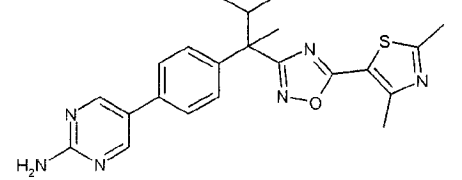
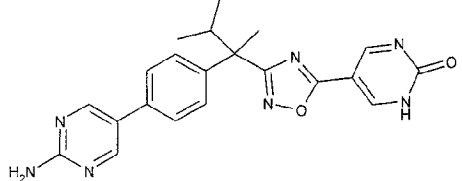
[0918]

131		7	4.6	407.1	F
132		7	4.07	377.1	F
133		7	4.13	404.2	F
134		10	3.94	353.2	F
135		8	4.65	472.1	F
136		8	4.87	455	F
137		8	3.74	388.1	F
138		8	4.26	394.1	F

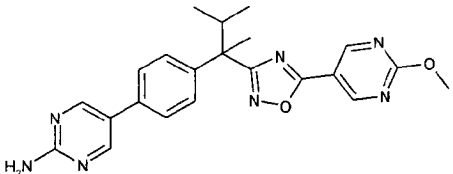
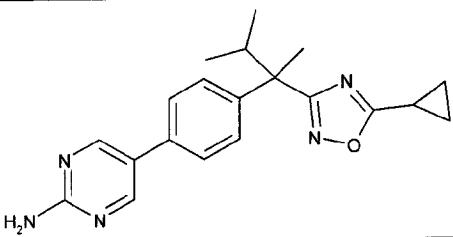
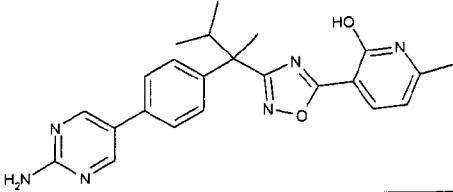
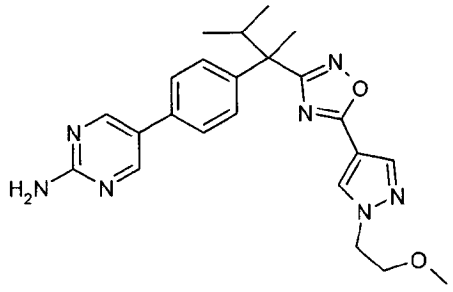
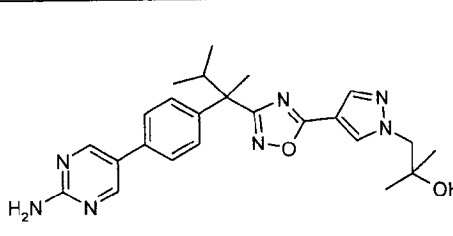
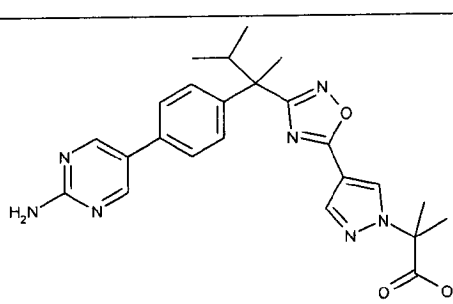
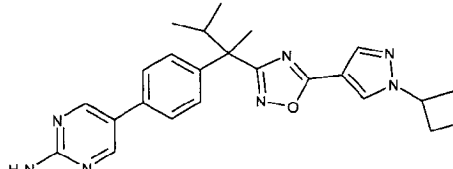
[0919]

139		7	4.36	393.1	F
140		8	4.3	391.1	F
141		8	4.59	407.1	F
142		13	3.62	447.1	F
143		7	4.85	387.1	F
144		13	3.06	489.3	F
145		15	4.35	436.2	F
146		7	3.73	376.1	F

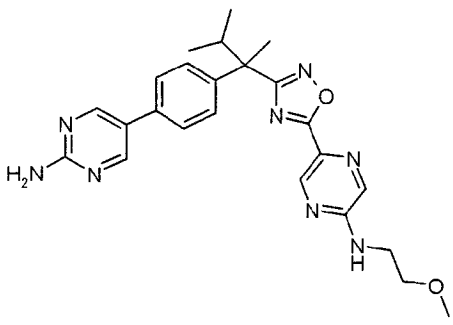
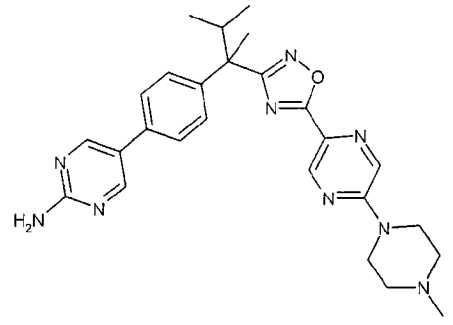
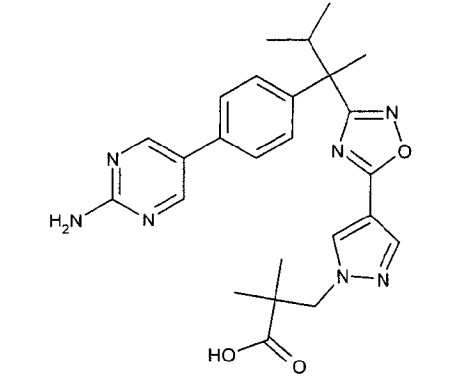
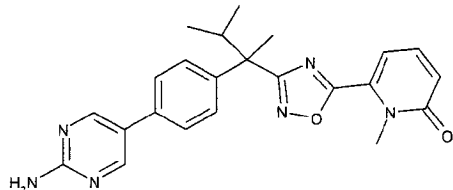
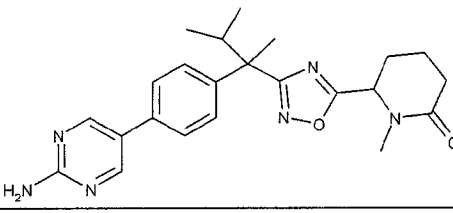
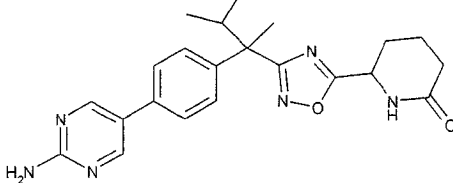
[0920]

147		7	3.87	388.1	F
148		7	4.37	464.1	F
149		7	4.28	464.1	F
150		7	2.92	407.2	F
151		7	3.57	402.2	F
152		7	4.23	402.2	F
153		7	4.72	421.1	F
154		7	3.02	404.1	F

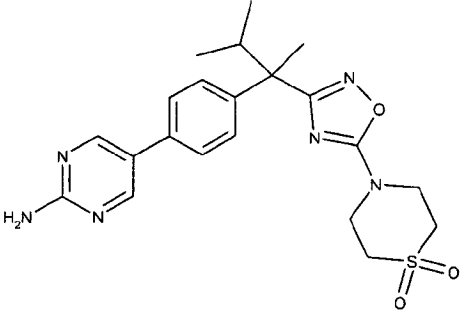
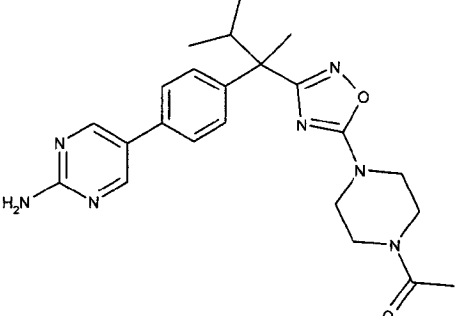
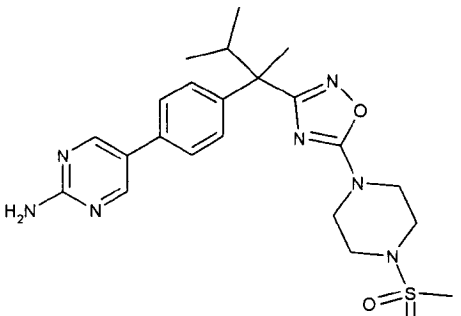
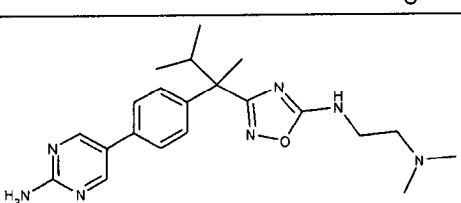
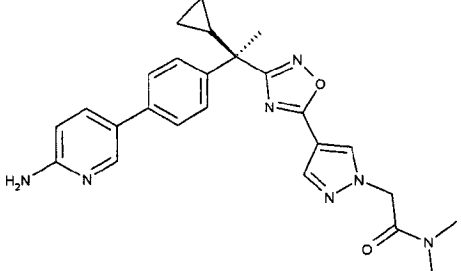
[0921]

155		7	4.33	418.1	F
156		7	4.41	350.2	F
157		7	3.65	417.2	F
158		13	5.91	434.4	A
159		13	4.06	448.3	F
160		16	3.93	462.2	F
161		13	3.91	432.2	F

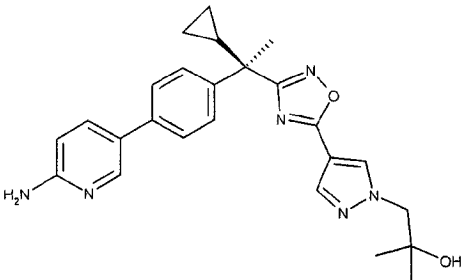
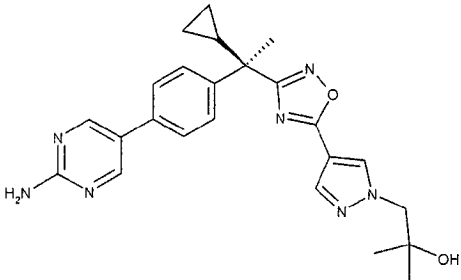
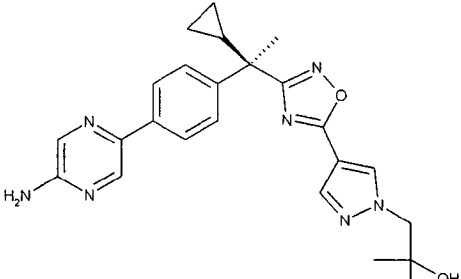
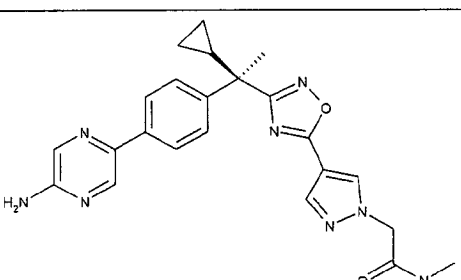
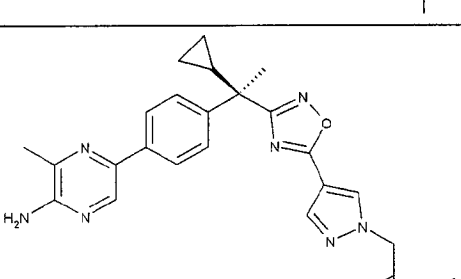
[0922]

162		11	4.06	461.3	F
163		11	3.12	486.3	F
164		16	4.04	476.2	F
165		17	3.97	417.2	F
166		17	3.79	421.1	F
167		17	3.6	407.1	F

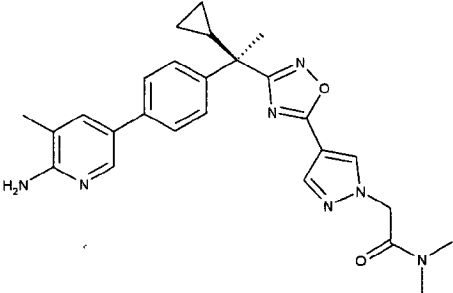
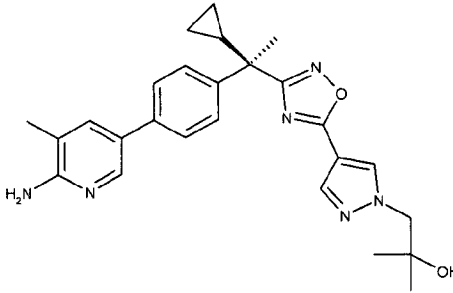
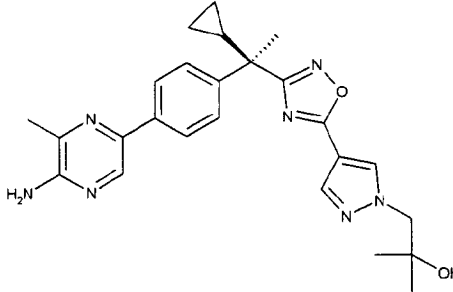
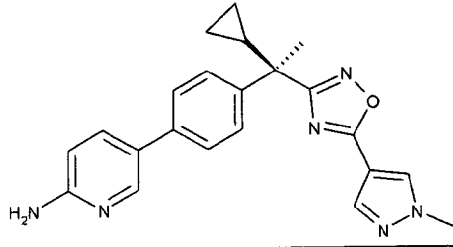
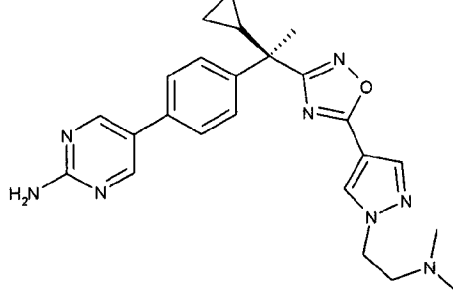
[0923]

168		21	1.37	443.4	E
169		21	1.39	436.4	E
170		21	1.42	472.4	E
171		10	1.1	396.4	E
172		27	1.06	458.4	H

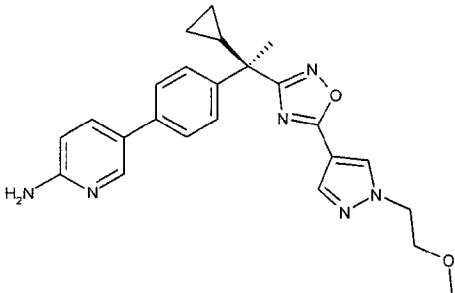
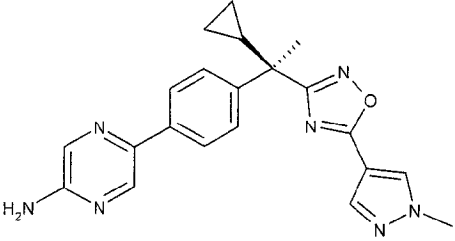
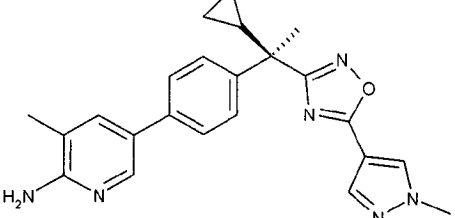
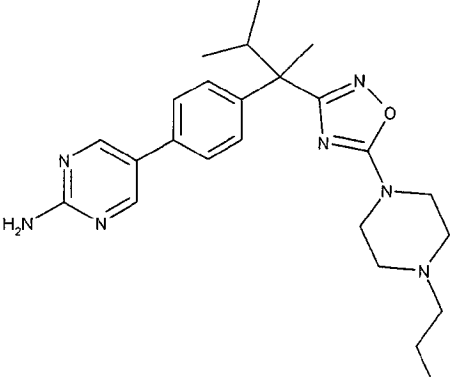
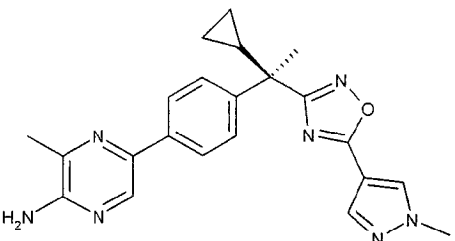
[0924]

173		27	0.66	445.3	G
174		27	0.82	446.4	G
175		26	0.86	446.4	G
176		26	0.78	459.4	G
177		26	0.82	473.4	G

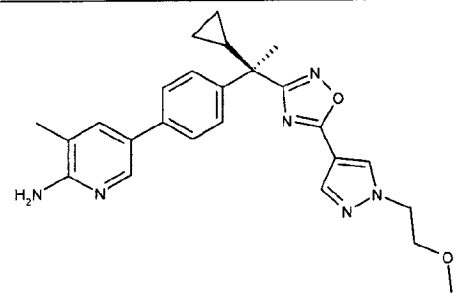
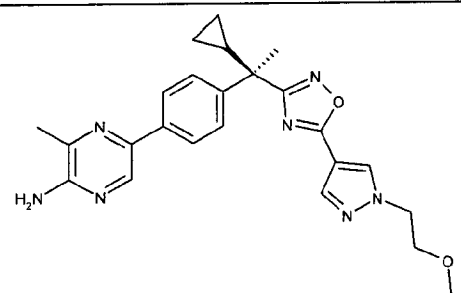
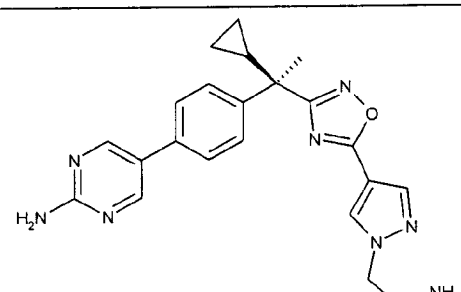
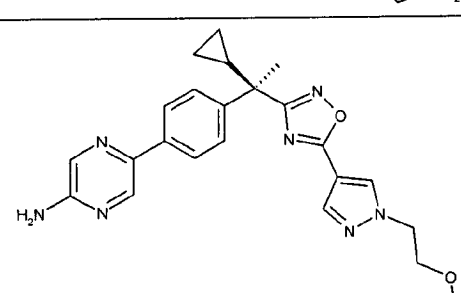
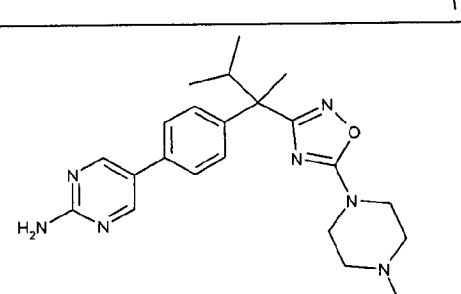
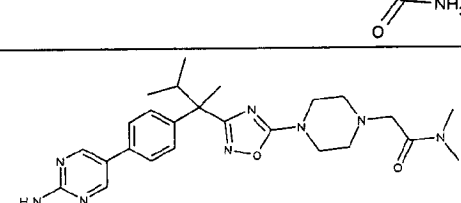
[0925]

178		26	0.66	472.4	G
179		26	0.71	459.4	G
180		26	0.9	460.4	G
181		27	0.65	388.3	G
182		34	1	445.4	H

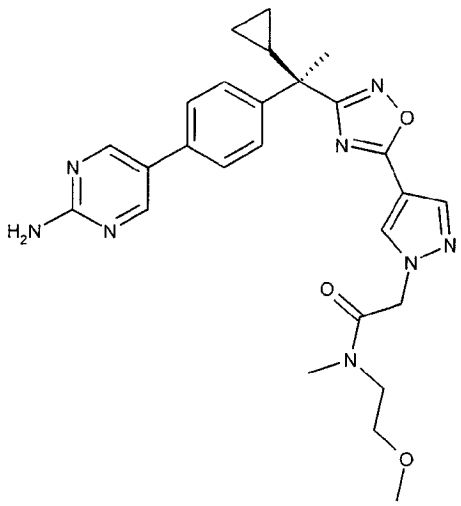
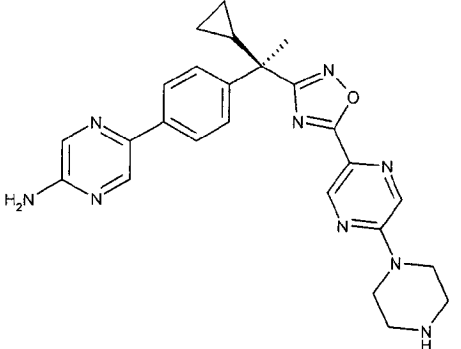
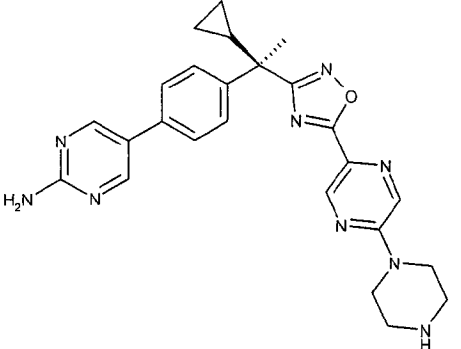
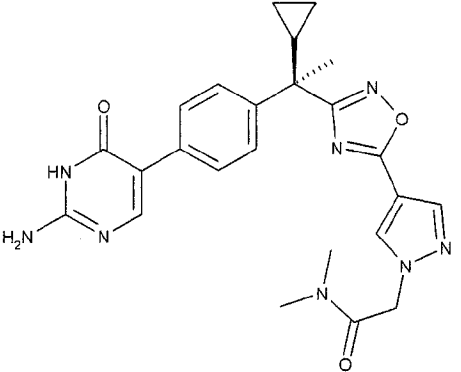
[0926]

183		27	0.68	432.4	G
184		26	0.85	389.5	G
185		26	0.69	401.6	G
186		21	1.1	438.4	E
187		26	0.9	403.4	G

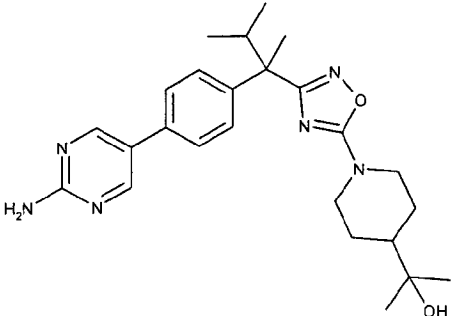
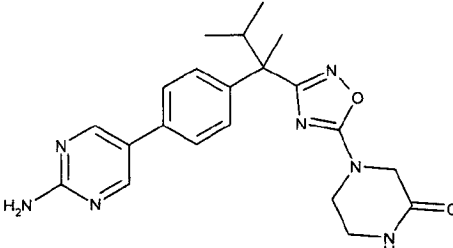
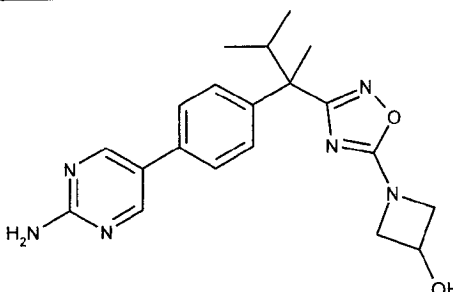
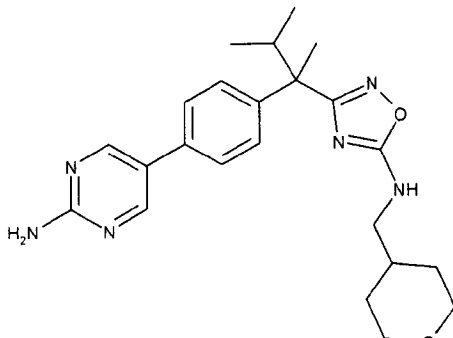
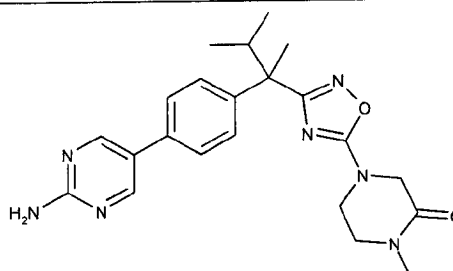
[0927]

188		26	0.74	445.1	G
189		26	0.94	446.1	G
190		37	0.98	417.4	H
191		26	0.9	433.3	G
192		21	1.31	437.4	E
193		29	1.15	479.4	E

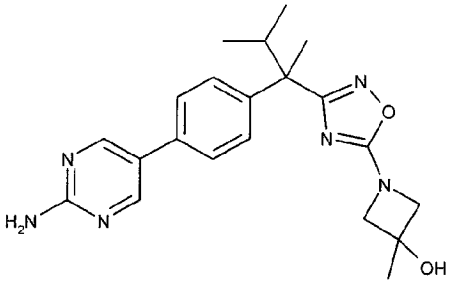
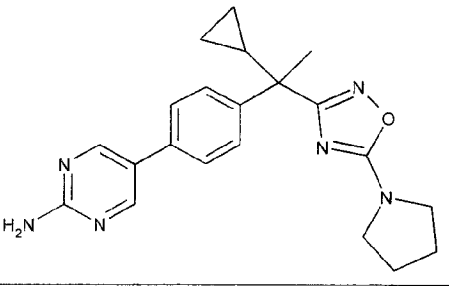
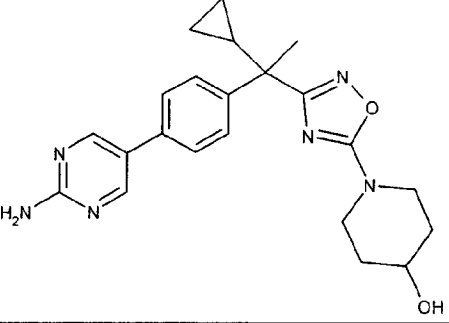
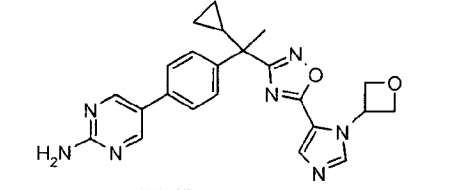
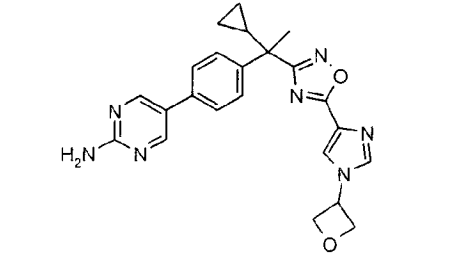
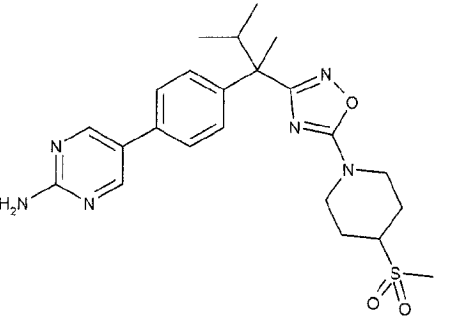
[0928]

194		35	1.19	503.4	H
195		23	0.59	470.3	G
196		23	1	470.4	D
197		36	0.59	475.3	G

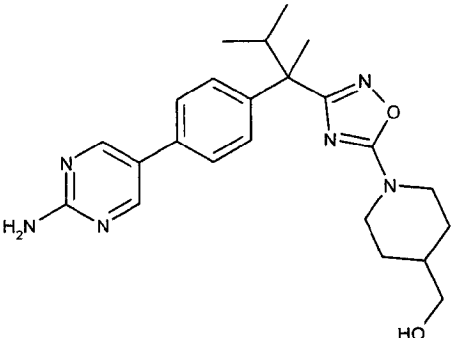
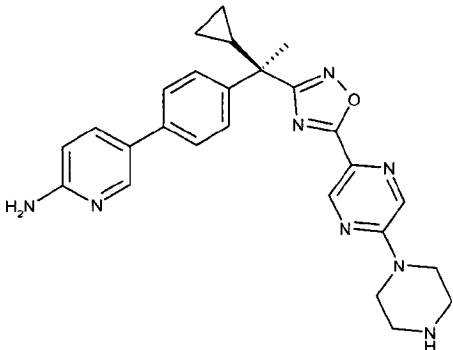
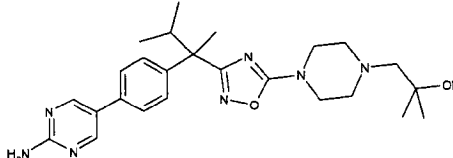
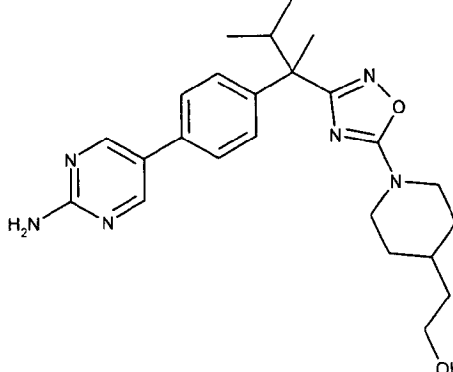
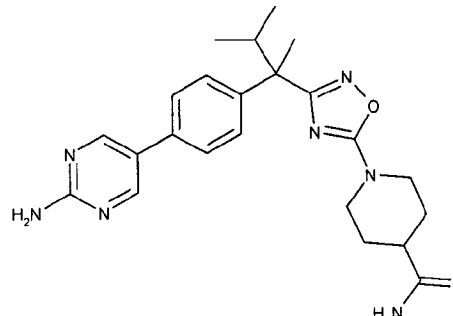
[0929]

198		21	1.49	451.4	E
199		21	1.29	408.4	E
200		21	1.29	381.4	E
201		21	1.42	423.4	E
202		21	1.36	422.4	E

[0930]

203		31	1.34	395.4	E
204		32	1.43	377.4	E
205		32	1.3	407.4	E
206		25	1.4	430.4	D
207		25	1.3	430.2	D
208		21	0.8	471.3	G

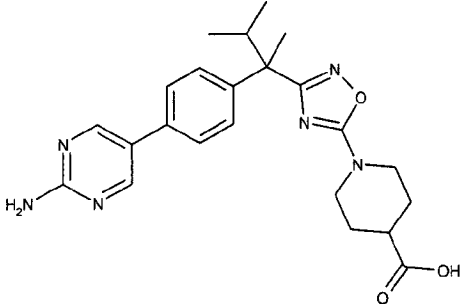
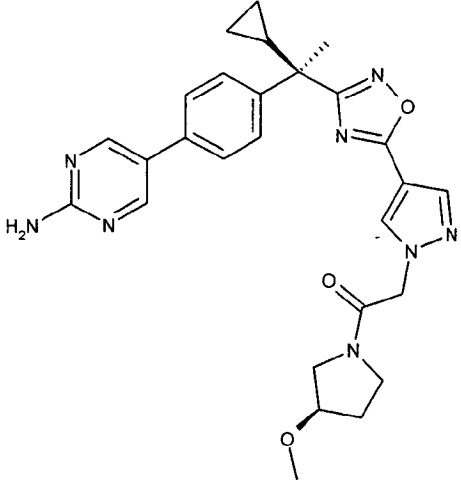
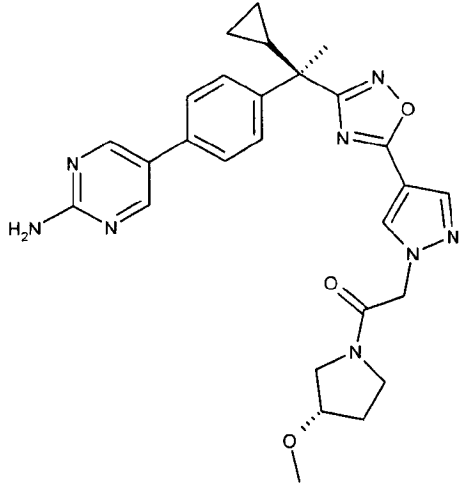
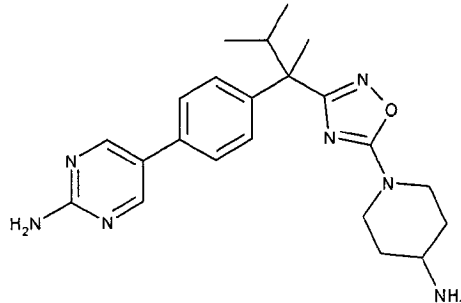
[0931]

209		21	0.82	423.3	G
210		23	0.85	469.4	H
211		29	0.63	466.4	G
212		21	0.87	437.4	G
213		21	0.75	436.3	G

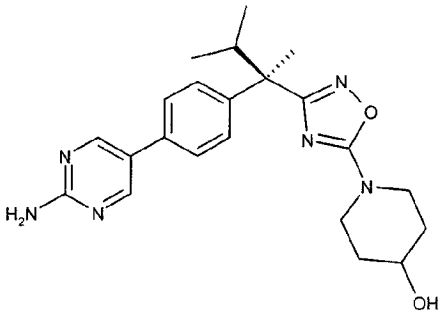
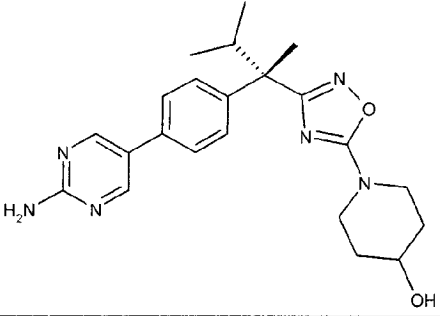
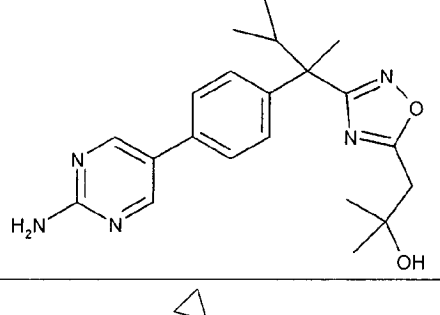
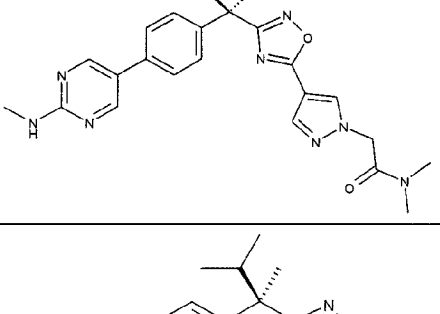
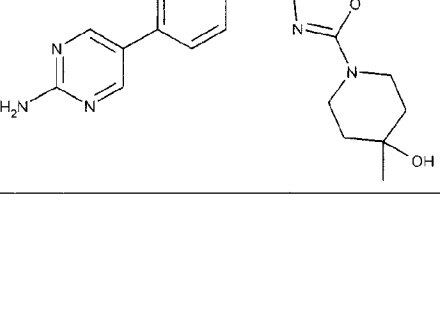
[0932]

214		23	0.68	470.3	G
215		34	0.7	471.4	J
216		31	0.89	423.3	G
217		28	0.7	422.4	G
218		21	1.14	436.4	E

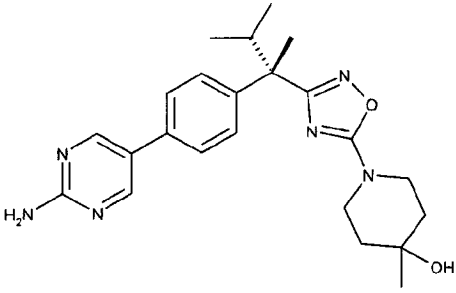
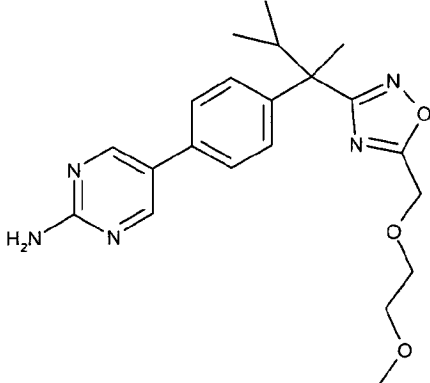
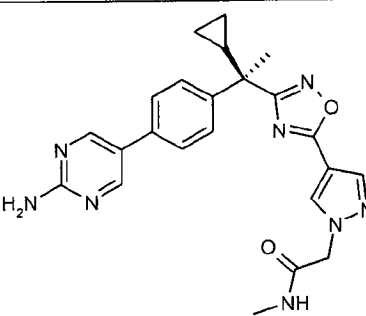
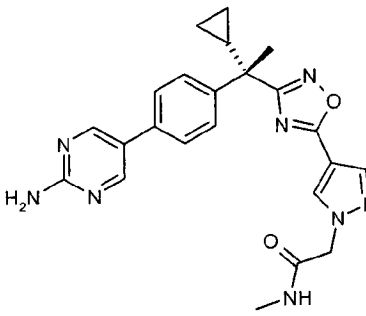
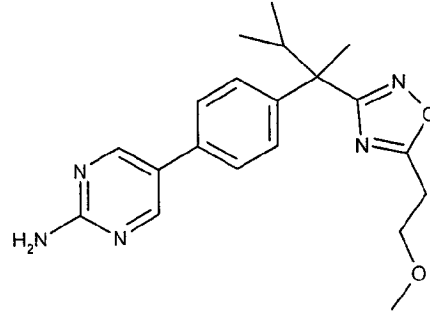
[0933]

219		30	1.39	437.4	E
220		35	1.17	515.4	F
221		35	1.17	515.4	F
222		28	0.69	408.4	G

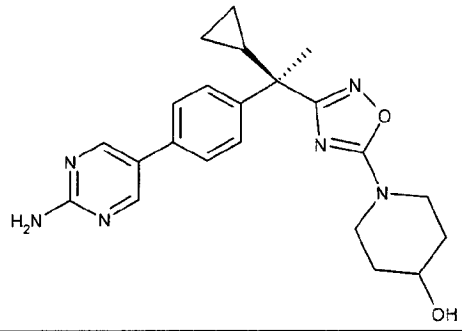
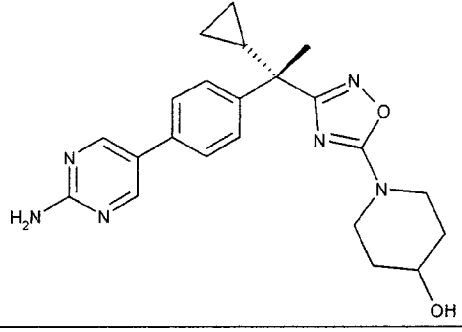
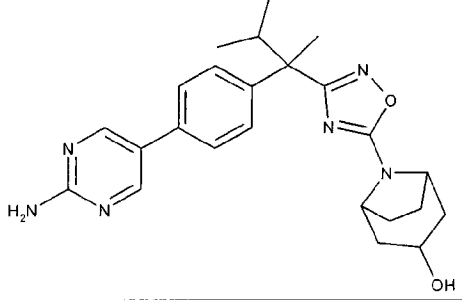
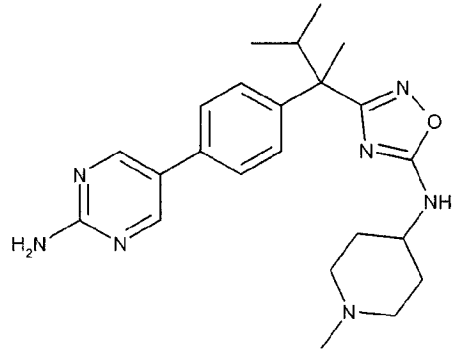
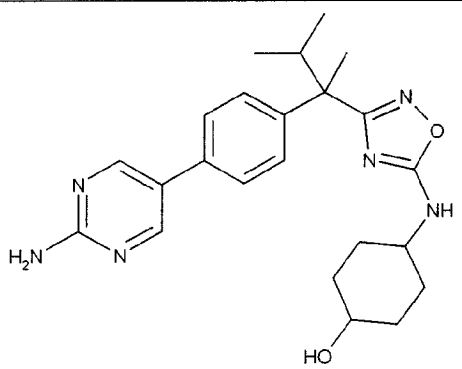
[0934]

223		33	1.36	409.4	E
224		33	1.36	409.4	E
225		24	1.26	382.4	D
226		9	0.8	473.3	G
227		18	1.44	423.4	E

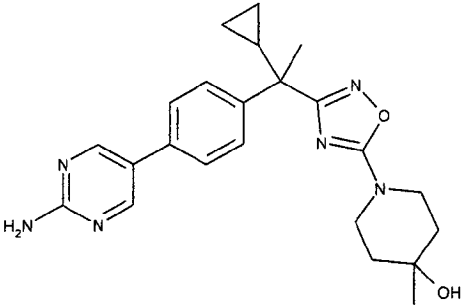
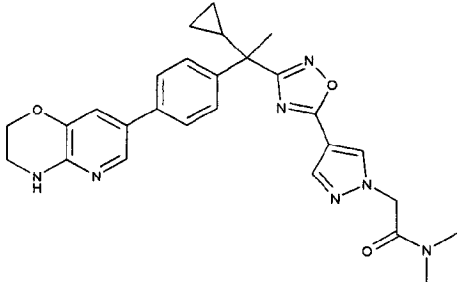
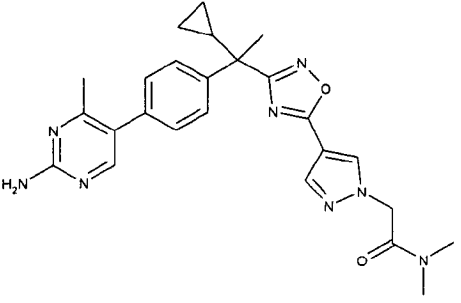
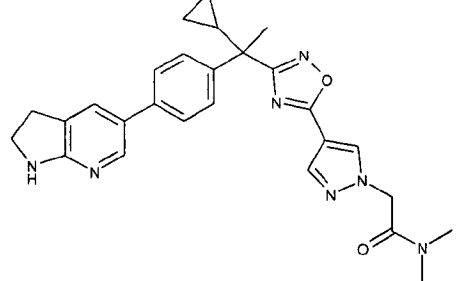
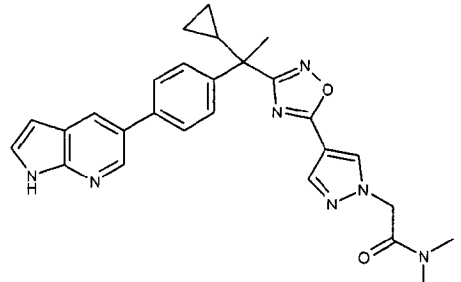
[0935]

228		18	1.44	423.4	E
229		24	1.32	398.4	D
230		18	1.29	445.4	D
231		18	1.29	445.4	D
232		24	1.3	368.4	D

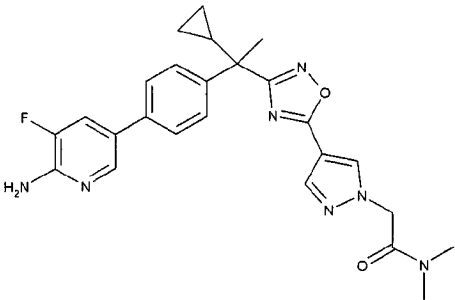
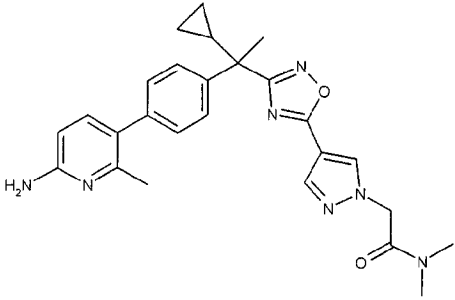
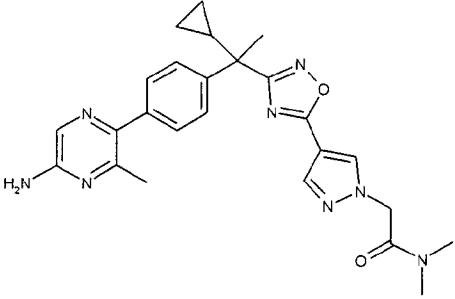
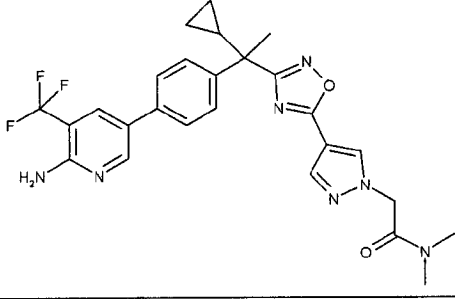
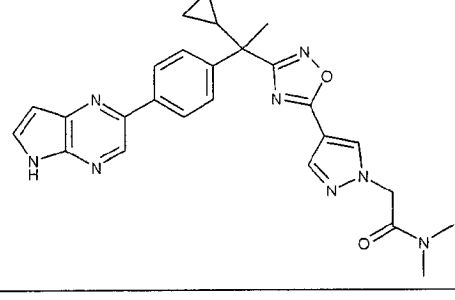
[0936]

233		18	1.3	407.4	E
234		18	1.3	407.4	E
235		21	0.87	435.3	G
236		21	1.11	422.4	E
237		21	1.33	423.4	E

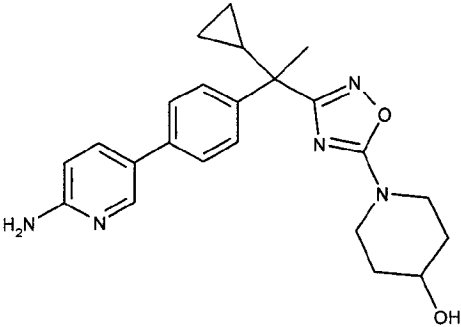
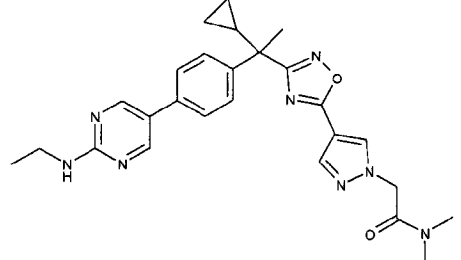
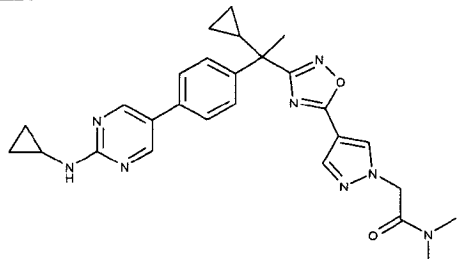
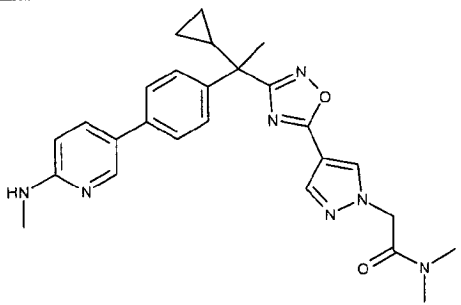
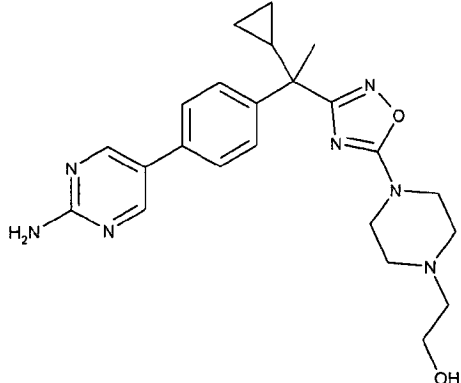
[0937]

238		31	1.35	421.2	E
239		26	0.67	500.3	G
240		26	0.72	473.3	G
241		26	1.15	484	H
242		26	1.98	482.3	H

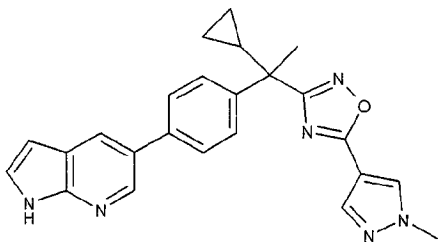
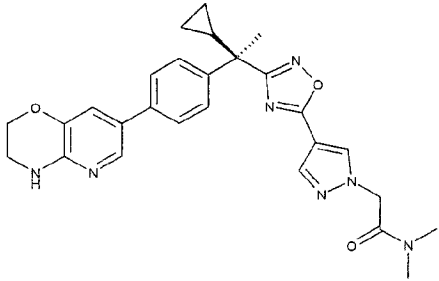
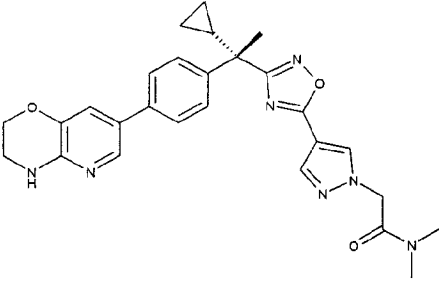
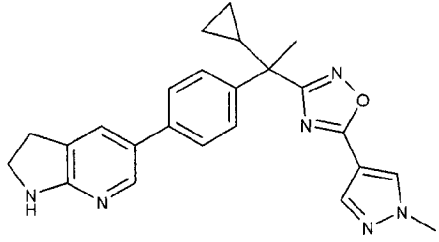
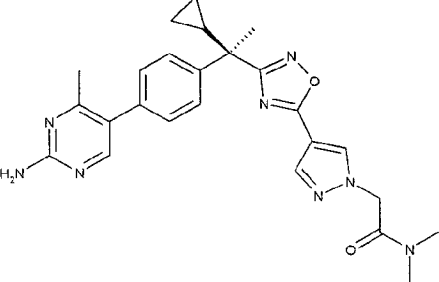
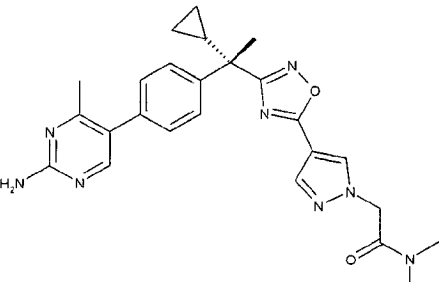
[0938]

243		26	0.81	476.3	G
244		26	1.01	472.2	D
245		26	1.16	473.4	D
246		26	1.38	526.2	D
247		26	0.85	483.3	G

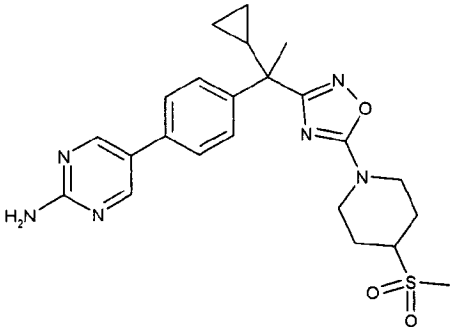
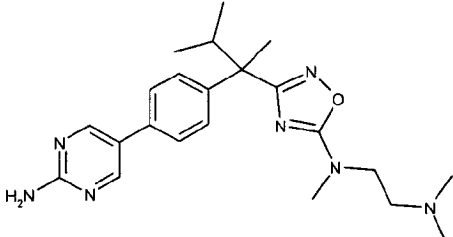
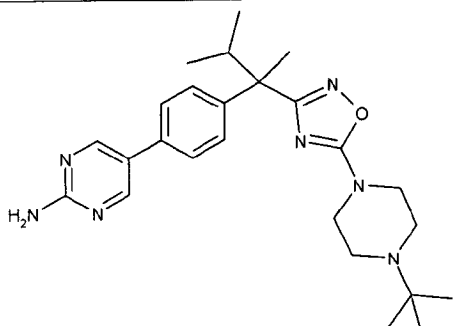
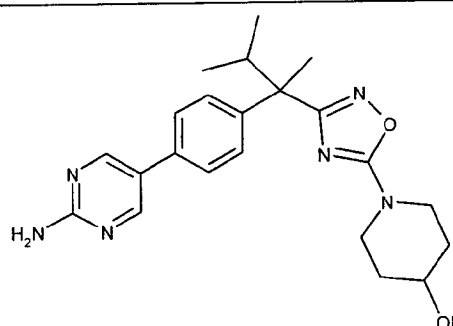
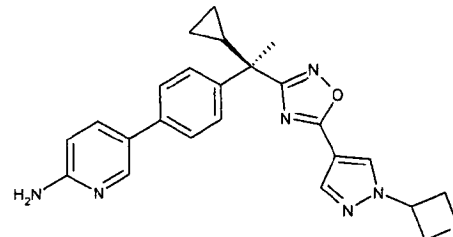
[0939]

248		32	0.59	406.3	G
249		26	0.89	487.3	G
250		26	0.87	499.3	G
251		26	0.62	472.3	D
252		32	1.08	436.2	E

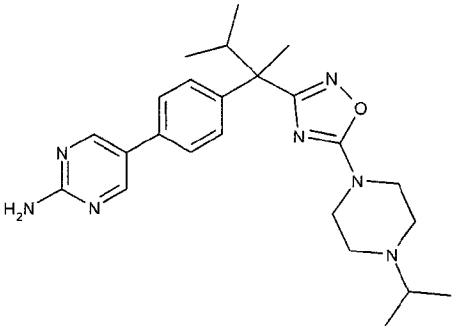
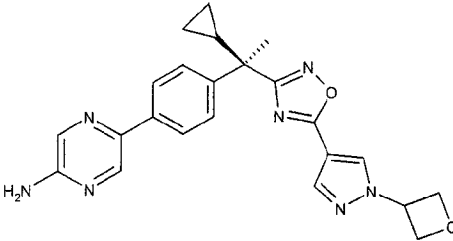
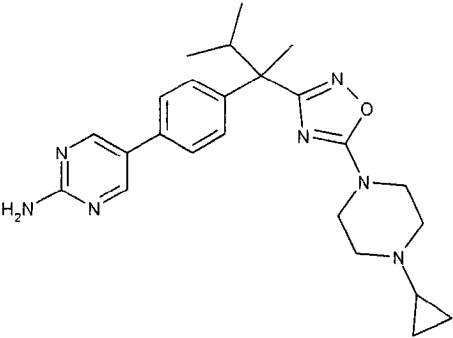
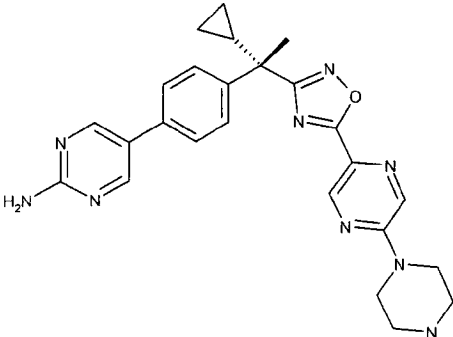
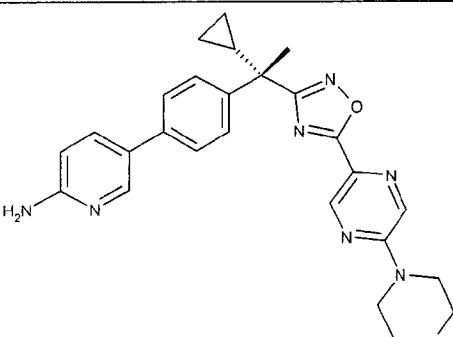
[0940]

253		26	1.32	413.3	H
254		18	0.66	500.1	G
255		18	0.66	500.3	G
256		26	1.32	413.3	H
257		18	0.72	473.3	G
258		18	0.72	473.3	G

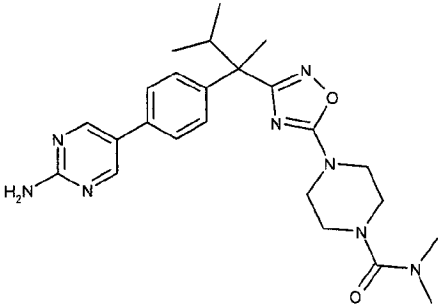
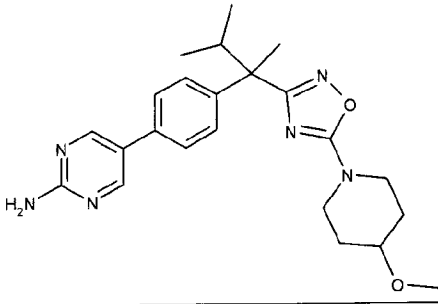
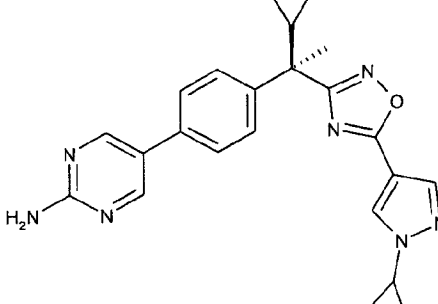
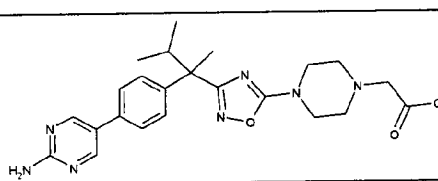
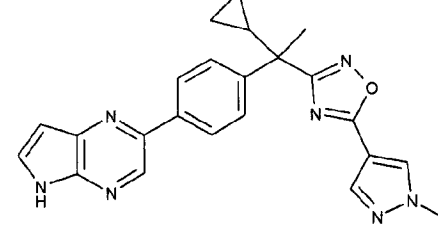
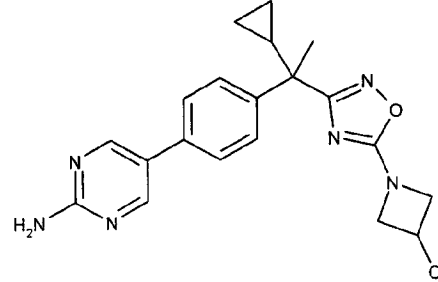
[0941]

259		32	1.32	469.2	E
260		21	1.14	410.4	E
261		21	1.16	450.4	E
262		21	1.37	409.4	E
263		27	1.34	429.3	H

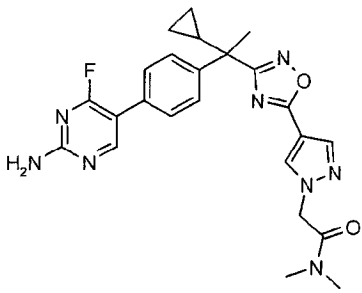
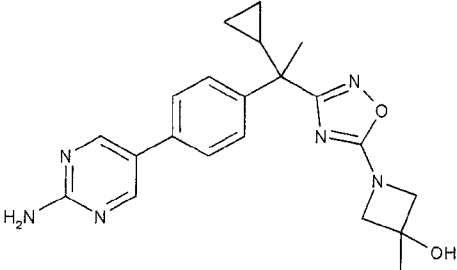
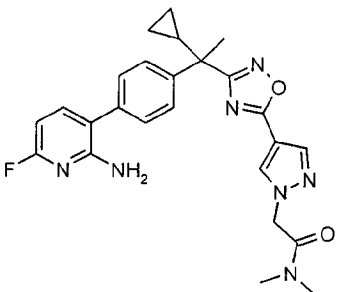
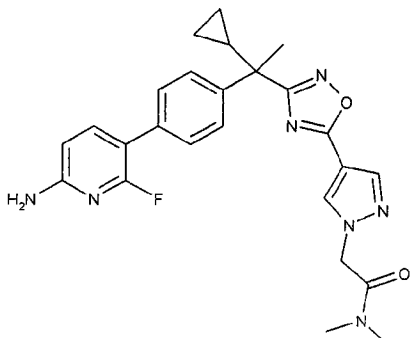
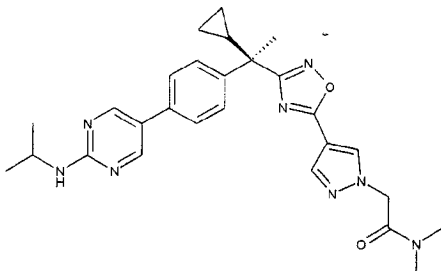
[0942]

264		21	1.16	436.4	E
265		26	0.8	430.3	G
266		21	0.63	434.4	G
267		23	0.61	470.4	G
268		23	0.53	469.4	G

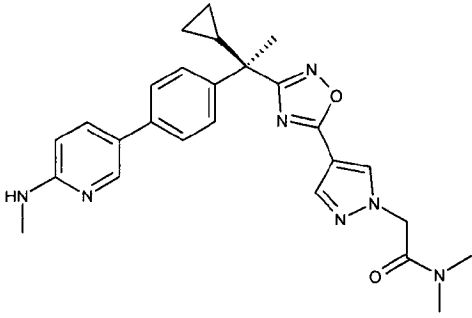
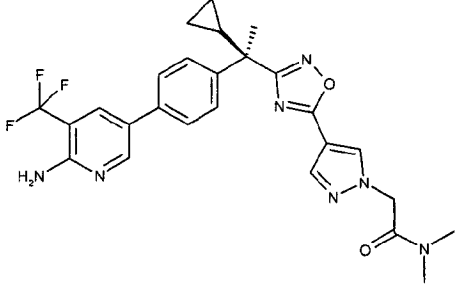
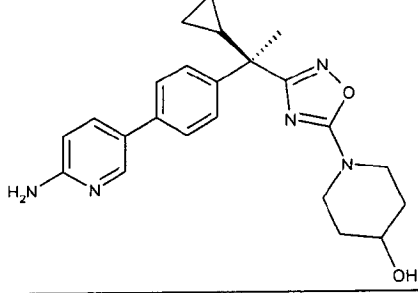
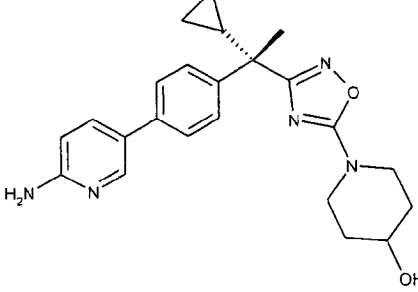
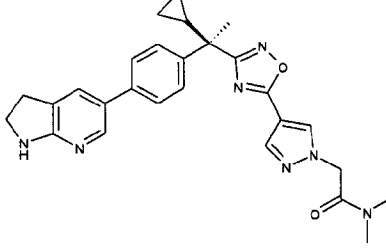
[0943]

269		21	0.82	465.4	G
270		21	0.93	423.3	G
271		9	0.87	414.4	D
272		30	0.61	452.3	G
273		26	2.02	412.3	H
274		32	1.23	379.4	E

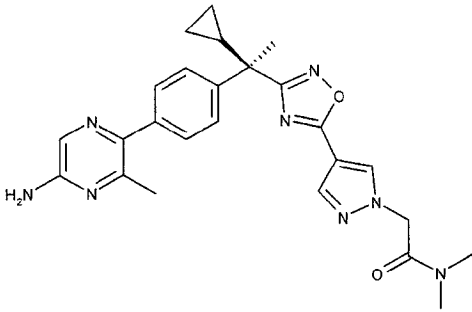
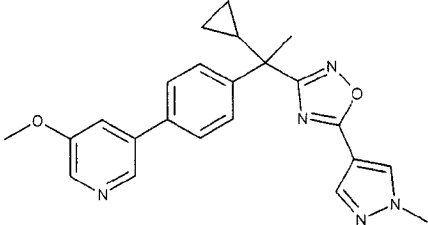
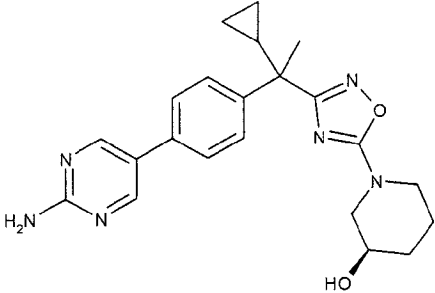
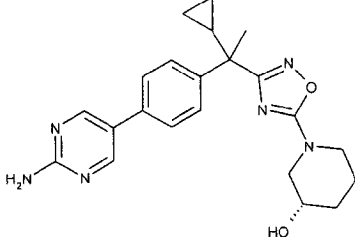
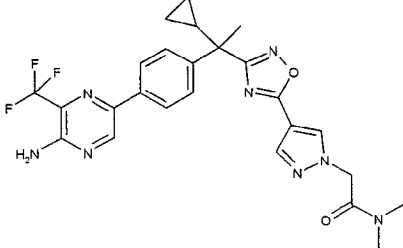
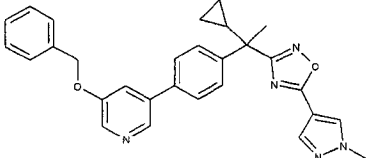
[0944]

275		26	1.38	477.4	D
276		31	0.71	393.2	G
277		38	0.93	476.3	D
278		38	0.88	476.3	D
279		26	0.97	501.3	G

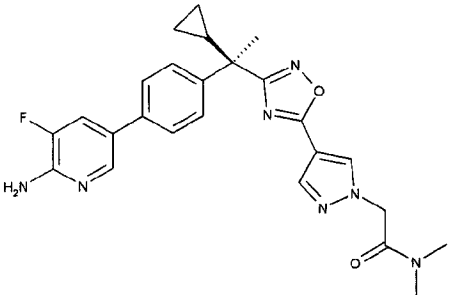
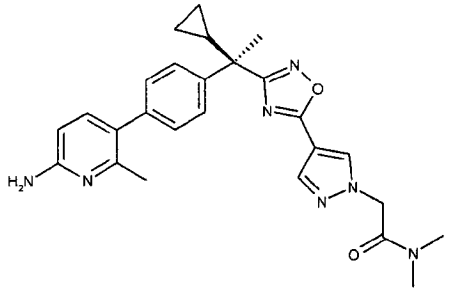
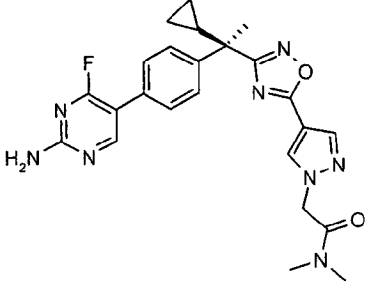
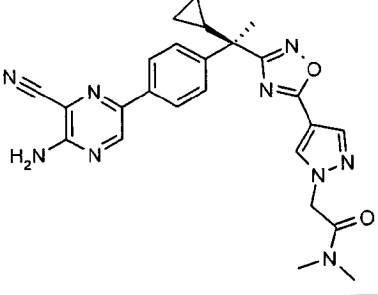
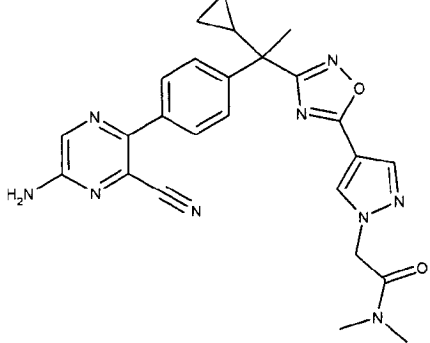
[0945]

280		26	0.63	472.3	D
281		26	0.97	526.6	D
282		18	0.62	406.3	G
283		18	0.62	406.3	G
284		26	1.28	484.3	H

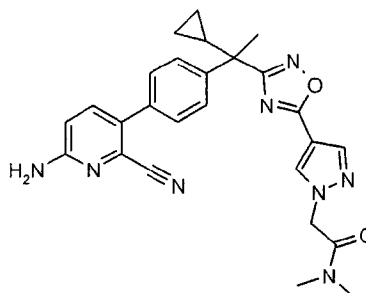
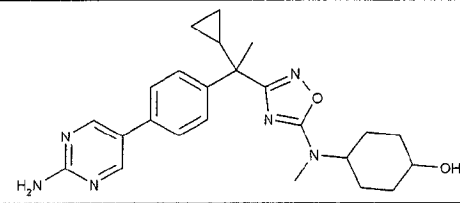
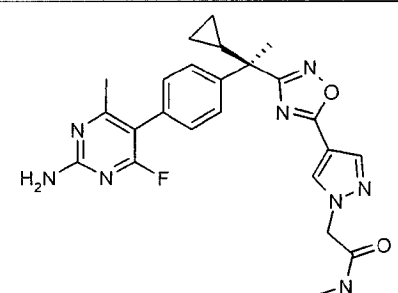
[0946]

285		26	0.76	473.3	D
286		26	0.89	402.2	G
287		32	1.31	407.2	E
288		32	1.31	407.2	E
289		26	2.35	527.2	H
290		26	1.1	478.3	G

[0947]

291		26	0.79	476.3	G
292		26	0.64	472.3	D
293		26	0.83	477.3	D
294		26	0.88	484.2	D
295		39	0.83	484.2	D

[0948]

296		40	0.85	483.3	D
297		32	0.82	435.3	G
298		26	0.85	491.3	D

[0949] 生物学性质的评估

[0950] 1. 结合分析

[0951] 在由闪烁亲近分析形式测量碘化 (^{125}I) FLAP 抑制剂的化合物 - 特异性置换的结合分析中评估化合物结合 FLAP 的能力 (所述闪烁亲近分析形式改编自 S. Charleson et al., Mol. Pharmacol., 1992, 41, 873-879)。将由表达重组人类 FLAP 蛋白的 sf9 昆虫细胞制备的细胞片状沉淀物重新悬浮于缓冲液 A [15mM Tris-HCl (pH 7.5)、2mM MgCl_2 、0.3mM EDTA、1mM PMSF] 中。用 Dounce 均质器使这些细胞裂解并将此材料以 10,000x g 离心 10 分钟。然后收集上清液并以 100,000x g 离心 60 分钟。为制备分析用膜蛋白, 将 100,000x g 颗粒的等份试样重新悬浮于 1ml 缓冲液 A 中, 进行 Dounce 均质化, 且最后进行均质器 (polytron) 混合 (30 秒)。将膜蛋白 (25 μl , 5 μg) 与 WGA SPA 珠粒 (Amersham) 混合并搅拌 1 小时。向分析板 (Perkin Elmer FlexiPlate) 中添加 25 μl 测试化合物 (其为在结合缓冲液 [100mM Tris (pH 7.5)、140mM NaCl、5% 甘油、2mM EDTA、0.5mM TCEP、0.05% Tween 20] 中制备)、25 μl [^{125}I] L-691,831 (MK-591 的碘化类似物, Charleson et al., Mol. Pharmacol., 41, 873-879, 1992) 且最后添加 50 μl 珠粒 / 蛋白混合物。(最终浓度: 珠粒: 200 μg / 孔; 蛋白: 5 μg / 孔; [^{125}I] 探针, 0.08nM / 孔 (17nCi / 孔)。将这些板振荡 2 小时, 之后在 Microbeta 板读数器上读数。通过添加 10 μM 冷 L-691,831 化合物来测定非特异性结合。

[0952] 一般而言, 在以上分析中化合物的优选效力范围 (IC_{50}) 为介于 0.1nM 至 10 μM 之间, 更优选效力范围为 0.1nM 至 1 μM , 且最优选效力范围为 0.1nM 至 100nM。

[0953] 2. 全血分析:

[0954] 另外, 在人类全血分析中测试化合物以确定其在细胞系统中抑制 LTB_4 合成的能力。将化合物与肝素化人类全血混合, 并在 37 $^{\circ}\text{C}$ 培育 15 分钟。然后添加卡西霉素

(Calcimycin) (最终浓度为 20 μ M, 在磷酸盐缓冲盐水中制备, pH 7.4) 并再在 37°C 将混合物培育 30 分钟。使样品以低速度 (1500x g) 离心 5 分钟并丢弃血浆层。然后使用基于抗体的均相时间解析荧光法量测血浆 LTB₄ 浓度 (CisBio, Bedford, MA)。

[0955] 使用方法

[0956] 本发明化合物为 5-脂氧合酶活化蛋白 (FLAP) 的有效抑制剂且由此表明其可抑制白三烯产生。因此, 在本发明一个实施方案中, 提供使用本发明化合物或其药学上可接受的盐治疗白三烯介导的病症的方法。在另一实施方案中, 提供使用本发明化合物或其药学上可接受的盐治疗心血管疾病、炎性疾病、过敏性疾病、肺部疾病及纤维变性疾病、肾脏疾病及癌症的方法。

[0957] 不欲受限于理论, 本发明化合物通过抑制 FLAP 活性来阻断因 5-L α 氧化花生四烯酸及随后的代谢所致 LT 的产生。因此, 抑制 FLAP 活性为预防及治疗各种由 LT 介导的疾病的具有吸引力的手段。这些疾病包括:

[0958] 心血管疾病疾病, 包括动脉粥样硬化、心肌梗塞、中风、主动脉瘤、镰状细胞危象、缺血-再灌注损伤、肺动脉高压及败血症;

[0959] 过敏性疾病, 包括哮喘、过敏性鼻炎、鼻窦炎、特应性皮炎及荨麻疹;

[0960] 纤维变性疾病, 包括哮喘气道重塑、特发性肺部纤维化、硬皮病、石棉沉着病;

[0961] 肺部症候群, 包括成人呼吸窘迫症候群、病毒性细支气管炎、阻塞性睡眠呼吸暂停、慢性阻塞性肺部疾病、囊性纤维化及支气管肺部发育不良;

[0962] 炎性疾病, 包括类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风、肾小球肾炎、间质性膀胱炎、牛皮癣、炎性肠疾病、炎性疼痛、多发性硬化、全身性红斑狼疮、移植排斥、炎性及过敏性眼部疾病;

[0963] 癌症, 包括实体瘤、白血病及淋巴瘤; 及

[0964] 肾脏疾病, 例如肾小球肾炎。

[0965] 为了治疗上述疾病及病况, 本发明化合物的治疗有效剂量通常将介于约 0.01mg/kg 体重/剂量至约 100mg/kg 体重/剂量之间; 优选为约 0.1mg/kg 体重/剂量至约 20mg/kg 体重/剂量。举例而言, 对于 70kg 个体给药而言, 本发明化合物的该剂量范围可自约 0.7mg/剂量至约 7000mg/剂量, 优选为约 7.0mg/剂量至约 1400mg/剂量。可能需要对常规给药进行一定程度的优化以确定最佳给药量及方式。活性成份可每天分 1 至 6 次施予。

[0966] 一般给药及药物组合物

[0967] 当作为药物品使用时, 本发明化合物通常呈药物组合物形式施予。这些组合物可利用药物技术中熟知的操作制备, 且其包含至少一种本发明化合物。本发明化合物也可单独施予或与佐剂组合施予, 这些佐剂应可增强本发明化合物稳定性、在某些实施方案中有利施予其的药物组合物、促进溶解或分散、升高拮抗活性、提供辅助疗法等。本发明化合物可独立使用或结合本发明的其它活性物质, 任选也可结合其它具有药理活性的物质。一般而言, 本发明化合物可以以治疗有效量或药物有效量施予, 但出于诊断或其它目的时其可以以较低量施予。

[0968] 可使用任一已认可的药物组合物施予模式, 以纯净形式或适当药物组合物形式的本发明化合物给药。因此, 可呈固体、半固体、冻干粉末或液体剂型 (如片剂、栓剂、丸剂、软弹性胶囊及硬明胶胶囊、粉剂、溶液、悬浮液或气溶胶或如此类), 优选以适于方便施予

精确剂量的单位剂型施予,例如口服、口腔(如舌下)、经鼻、非经肠、局部、经皮、经阴道或经直肠施予。这些药物组合物通常将包括常用药物载体或赋形剂及作为活性药物的本发明化合物,且除此之外,其也可包括其它医用药物、药物剂、载体、佐剂、稀释剂、媒剂或其组合。这些药学上可接受的赋形剂、载体或添加剂以及制备适于各种给药模式的药物组合物的方法为本领域技术人员所熟知。现有技术由(例如)下列证实:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,20th Edition, A. Gennaro(ed.), Lippincott Williams & Wilkins,2000 ;Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash(eds.), Gower,1995 ;Handbook of Pharmaceutical Excipients, A. H. Kibbe(ed.), American Pharmaceutical Ass'n,2000 ;H. C. Ansel and N. G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems 5thed., Lea and Febiger,1990 ;这些文献中每篇的全文均以引用方式并入本文中,以便更好地阐述现有技术。

[0969] 如本领域技术人员所预计,需选择具体药物调配物中所用本发明化合物的形式(如盐),其应具有可有效地实施调配的适宜物理特性(如水溶性)。