



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116507607 A

(43) 申请公布日 2023. 07. 28

(21) 申请号 202180065780.6

(22) 申请日 2021.09.24

(30) 优先权数据

63/083,685 2020.09.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.03.24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/052074 2021.09.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/067114 EN 2022.03.31

(71) 申请人 神经孔疗法股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 S·R·纳塔拉 W·J·赖斯德罗

E·M·斯托金

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

专利代理师 杨昀 余颖

(51) Int.Cl.

C07D 207/09 (2006.01)

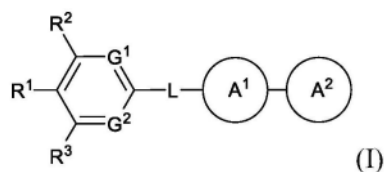
权利要求书22页 说明书142页

(54) 发明名称

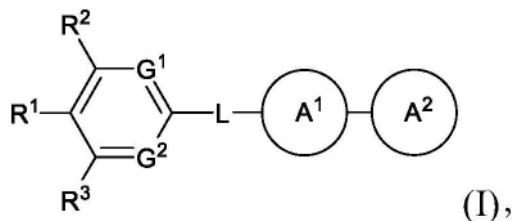
作为TLR信号传导调节剂的化合物和组合物

(57) 摘要

本公开涉及化合物、包含此类化合物的药物组合物,以及此类化合物在治疗方法中或在用于治疗炎症疾病和与炎症信号传导过程有关的某些神经系统病症的药物中的用途,所述炎症信号传导过程包括但不限于错误折叠的蛋白。



1. 一种式(I)化合物:



或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,

其中

R^1 为 R^{1A} 并且 R^2 为 R^{2A} ,或 R^1 为 R^{2A} 并且 R^2 为 R^{1A} ,

其中 R^{1A} 为-OH、-OP O_3 H $_2$ 、-OCH $_2$ OP O_3 H $_2$ 、-OC(O) R^{1A1} 、-OC(O)OR ^{1A1} 、-OC(O)NHR ^{1A1} 、-OC(O)NR ^{1A1} R ^{1A2} 或-OR ^{1A3} ,

其中 R^{1A1} 和 R^{1A2} 各自独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基或-O $_{0-1}$ (CH $_2$) $_m$ O(CH $_2$) $_n$ OH,其中m和n各自独立地为1或2,并且

R^{1A3} 为任选地被取代的杂芳基;

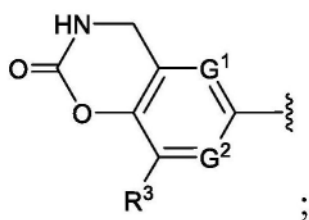
R^{2A} 为-CHO或-CH=NR ^{2A1} ,

其中 R^{2A1} 为任选地被取代的杂环基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、-NR ^{2A1A} C(O) R^{2A1B} 、-NR ^{2A1A} S(O) $_2$ R ^{2A1B} 、-NR ^{2A1A} R ^{2A1B} 、-OR ^{2A1A} 或-NR ^{2A1A} C(NR ^{2A1B})NR ^{2A1C} R ^{2A1D} ,并且

其中 R^{2A1A} 、 R^{2A1B} 、 R^{2A1C} 和 R^{2A1D} 各自独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的芳基或任选地被取代的氨基;或

R^{1A} 和 R^{2A} 连同它们所连接的

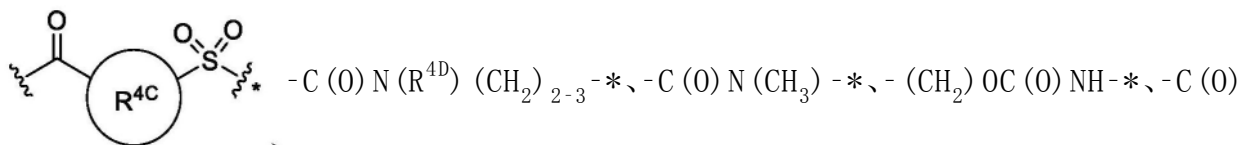
一起形成任选地被取代的



R^3 为卤基、氢、任选地被取代的烷基或任选地被取代的烷氧基;

G^1 和 G^2 各自独立地为CH或N;

L为键、-C(O)NH-*、-NHC(O)-*、-C(R ^{4A})(R ^{4B})NHC(O)-*、-C(O)-*、-S(O) $_2$ -*、-S(O) $_2$ NH-*、



NHNH-*、-C(O)NHNHC(O)-*、-CH(R ^{4E})NHC(O)O-*或-C(O)NHO-*,

其中 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4D} 和 R^{4E} 各自独立地为氢或任选地被取代的烷基，

R^{4C} 为任选地被取代的芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基，并且

*表示连接至 A^1 的点；并且

A^1 和 A^2 各自独立地为任选地被取代的芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基；

条件是

当 R^1 为-OH， R^3 为氟，L为键并且 A^1 为任选地被取代的5元杂芳基时，则 A^2 不为任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的吡嗪基或2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基；

当 R^1 为-CHO， R^2 为-OH， R^3 为氢并且L为-C(O)时，则 A^1 不为任选地被取代的吡啶基；

当L为-C(O)NH-*时，则 A^1 不为任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基或嘧啶基；

当 R^3 为氢、 C_{1-4} 烷基、-CHO或甲氧基时，则L不为键；并且

所述式(I)化合物不为3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)苯磺酰胺、5-(4-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、5-(3-(1 λ^4 ,2 λ^2 ,4-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、(3-(1-(3-甲酰基-4-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯、5-(4-环丙基-3-氧代哌嗪-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、2-(5-(((4-甲酰基-3-羟基苄基)氧基)羰基)氨基)苯并[d]噻唑-2-基)-4,5-二氢噻唑-4-甲酸、(6-(苯并[d]噻唑-2-基)萘-2-基)氨基甲酸4-甲酰基-3-羟基苄基酯、5-[2-(3,4-二乙氧基苯基)-4-噻唑基]-3-甲酰基-2-羟基-苯甲酸甲酯或前述中任一者的盐。

2.如权利要求1所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐，其中 R^1 为-OH。

3.如权利要求1或2所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐，其中 R^2 为-CHO。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐，其中 R^3 为卤基。

5.如权利要求1-3中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐，其中 R^3 为氟。

6.如权利要求1-3中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐，其中 R^3 为氢。

7.如权利要求1-3中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐，其中 R^3 为甲基。

8.如权利要求1-3中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐，其中 R^3 为甲氧基。

9.如权利要求1-8中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐，其中 G^1 和 G^2 二者都为CH。

10.如权利要求1-8中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐，其中 G^1 为CH并且 G^2 为N。

11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学

上可接受的盐,其中L为键。

12.如权利要求1-10中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中L为-C(=O)NH-。

13.如权利要求1-10中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中L为-NHC(=O)-。

14.如权利要求1-10中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中L为-C(=O)-。

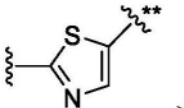
15.如权利要求1-14中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A¹为任选地被取代的芳基。

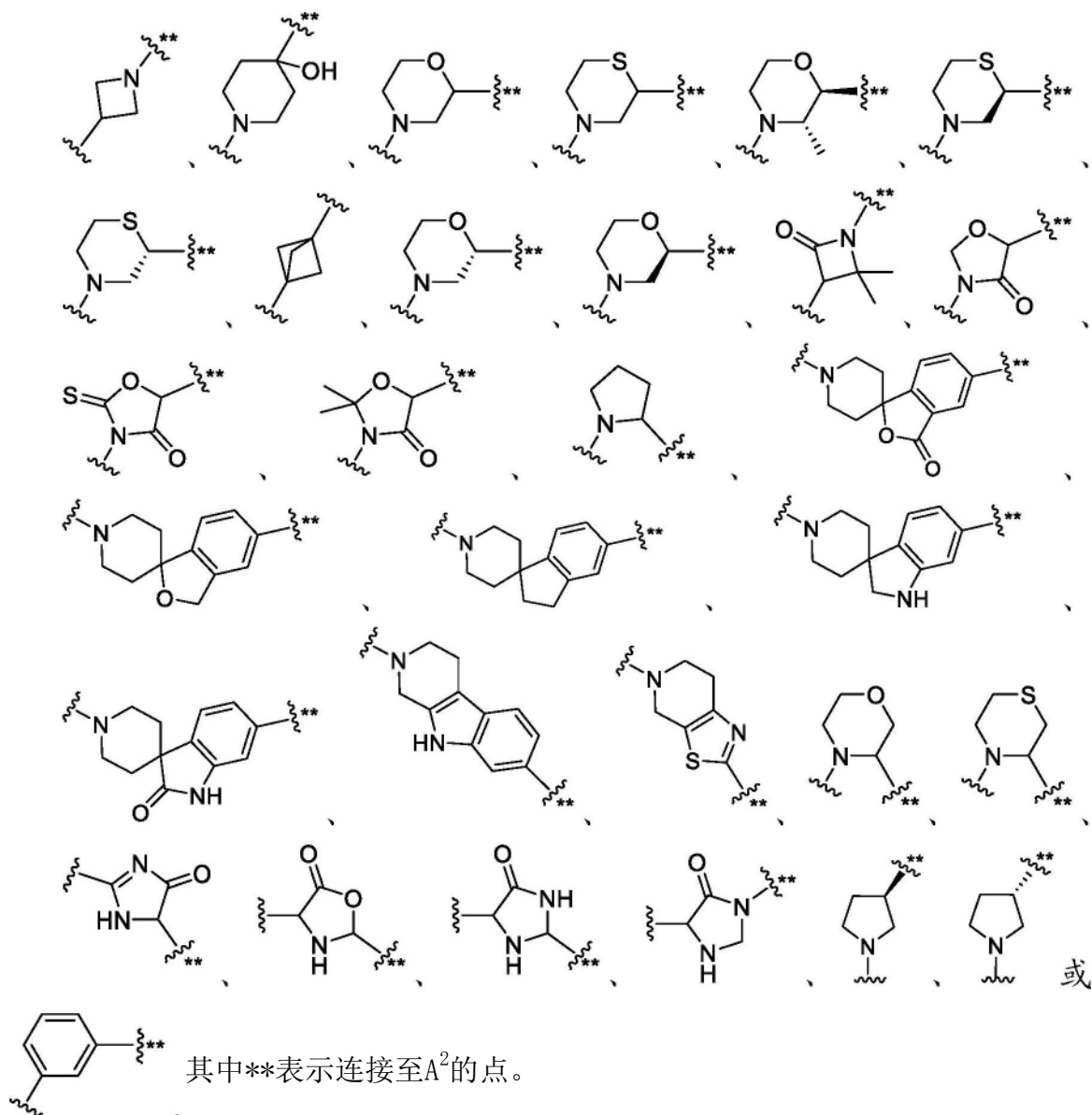
16.如权利要求1-14中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A¹为任选地被取代的环烷基。

17.如权利要求1-14中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A¹为任选地被取代的杂芳基。

18.如权利要求1-14中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A¹为任选地被取代的杂环基。

19.如权利要求1-14中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学

上可接受的盐,其中A¹为  ,



20. 如权利要求1-14中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A¹为噻二唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、苯基、吡啶基、哒嗪基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基,所述基团中的每一者都任选地被取代。

21. 如权利要求1-14中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A¹为任选地被取代的噻唑基。

22. 如权利要求1-14中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A¹为任选地被取代的噻二唑基。

23. 如权利要求1-14中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A¹为任选地被取代的吡唑基。

24. 如权利要求1-14中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A¹为任选地被取代的哌啶基。

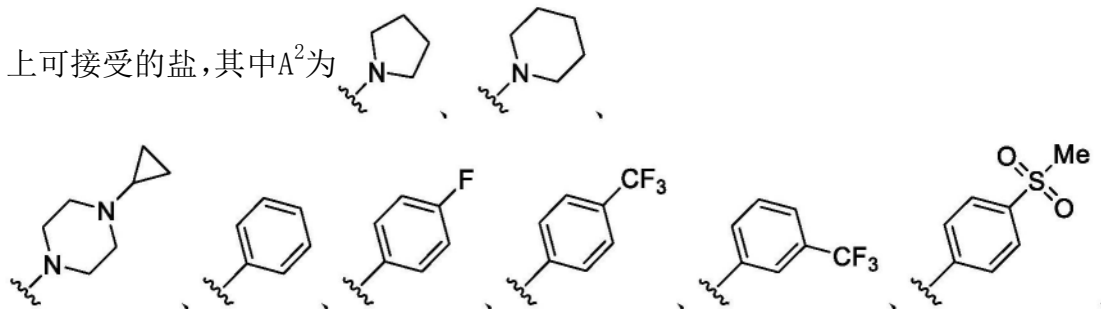
25. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A²为任选地被取代的芳基。

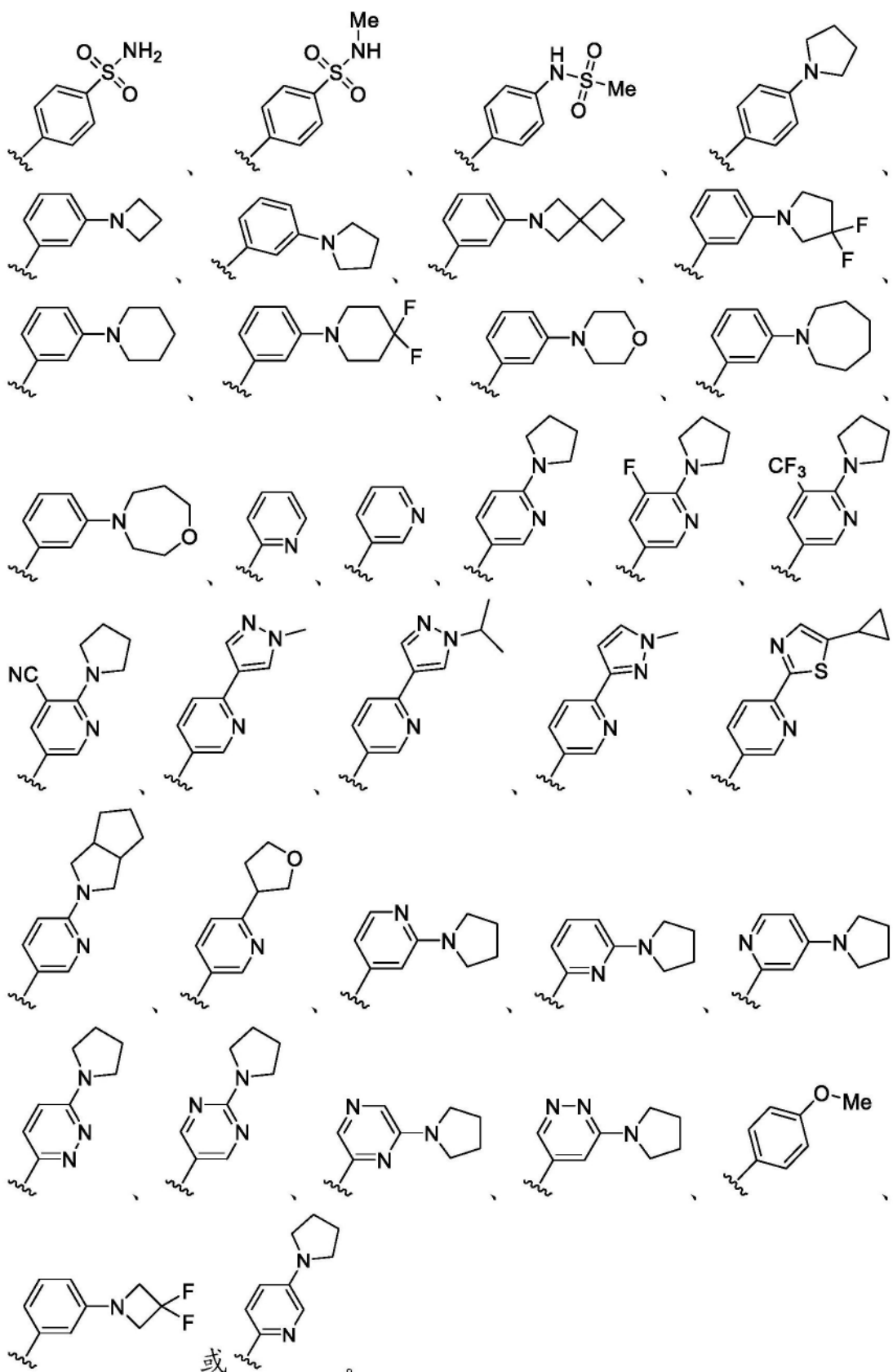
26. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A²为任选地被取代的环烷基。

27. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A²为任选地被取代的杂芳基。

28. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A²为任选地被取代的杂环基。

29. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药
上可接受的盐,其中A²为 



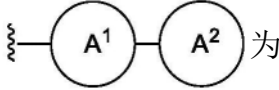


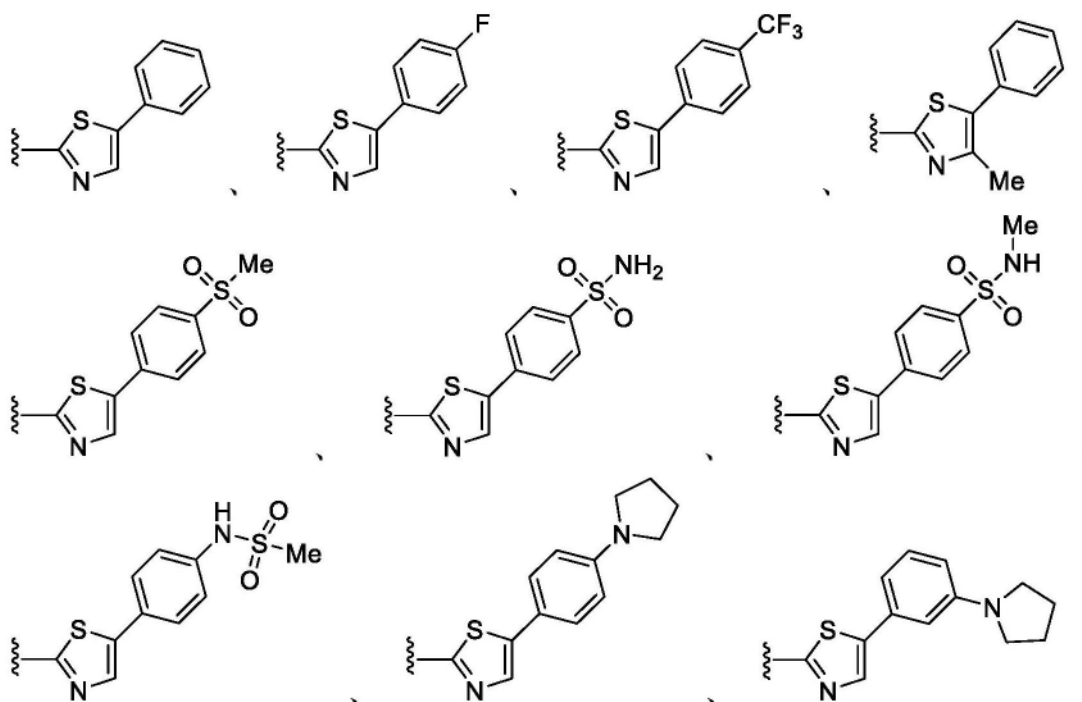
30. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中 A^2 为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基,所述基团中的每一者都任选地被取代。

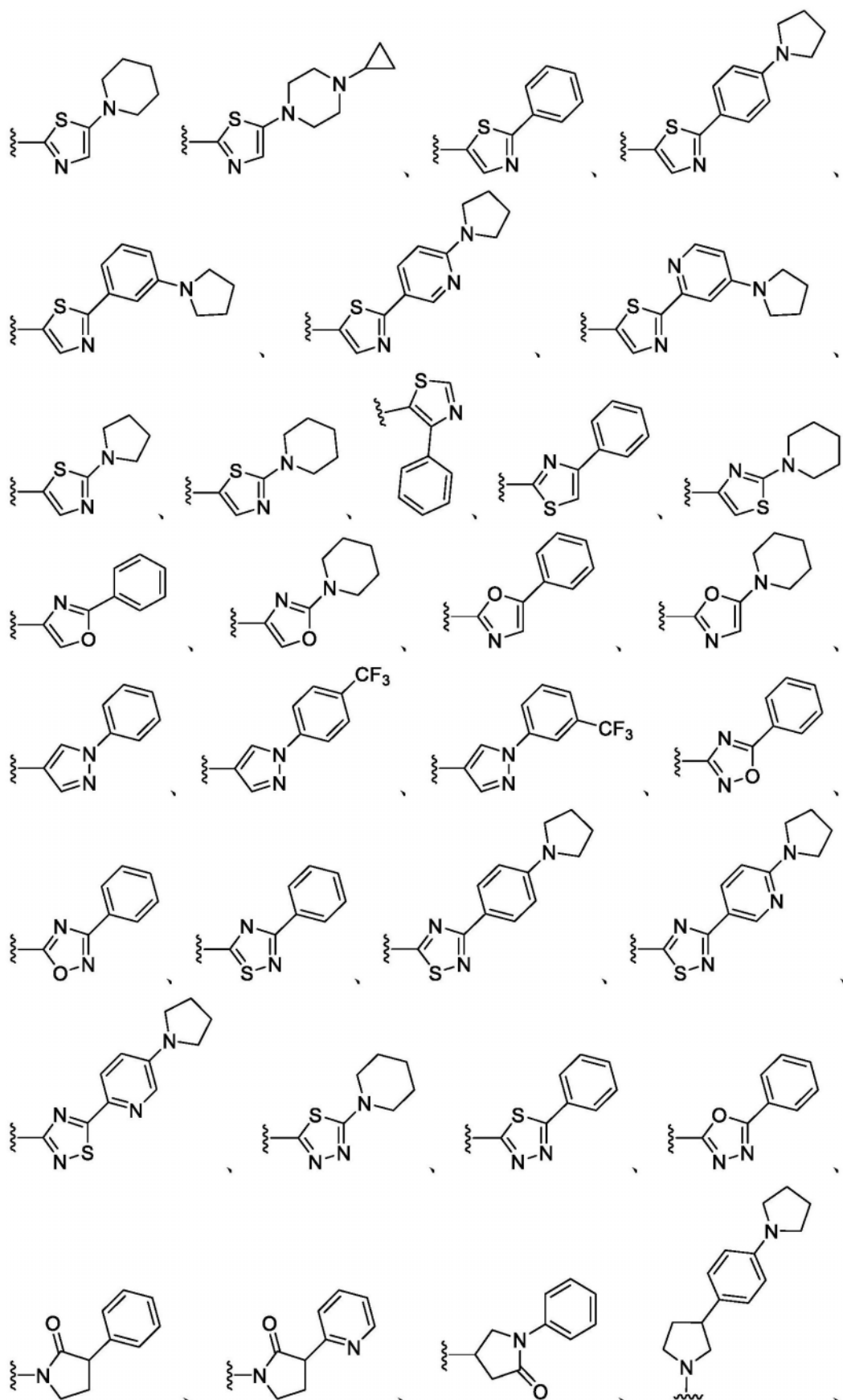
31. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A²为任选地被取代的苯基。

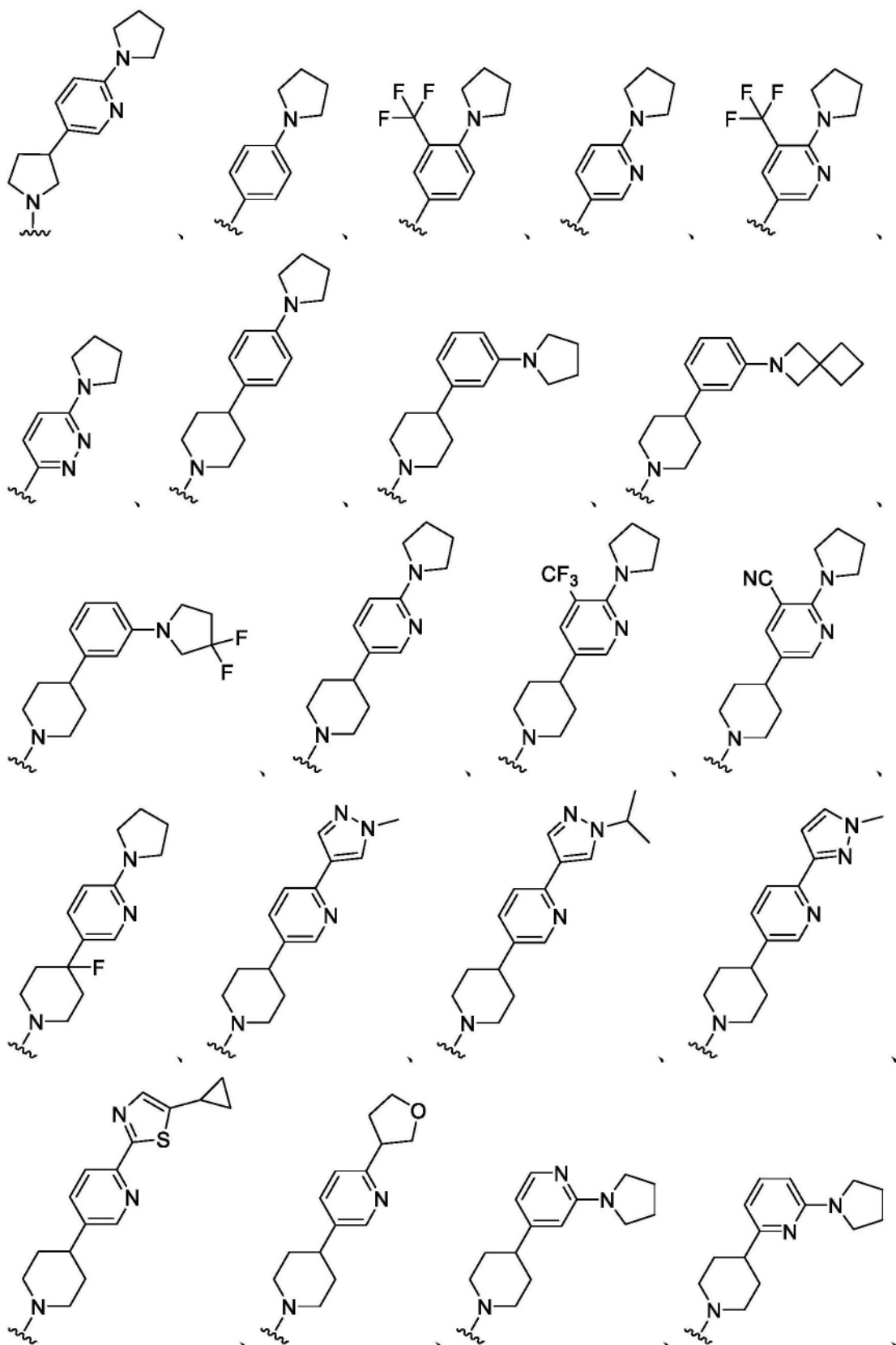
32. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A²为任选地被取代的吡啶基。

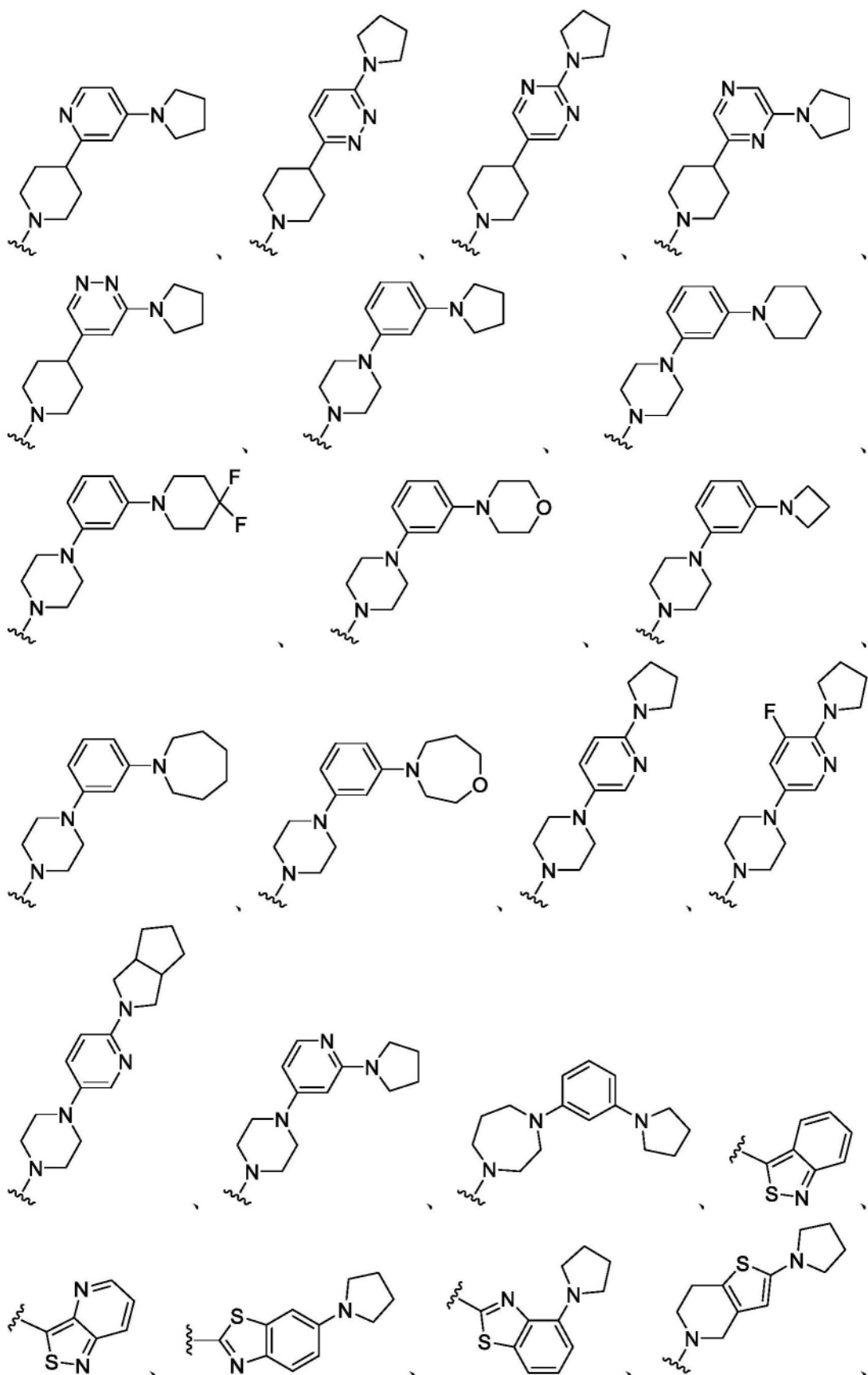
33. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中A²为任选地被取代的吡啶基。

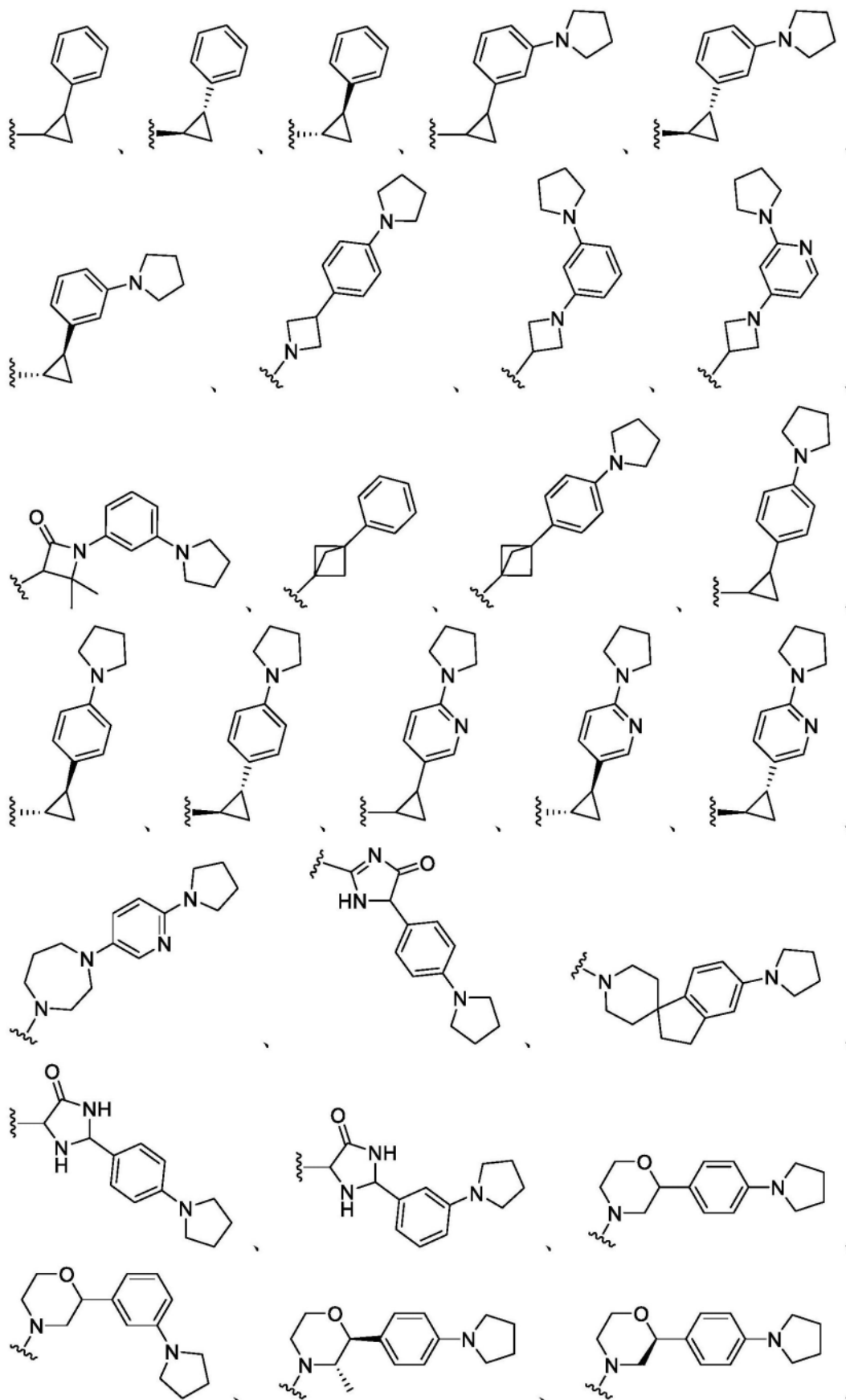
34. 如权利要求1-33中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中  为

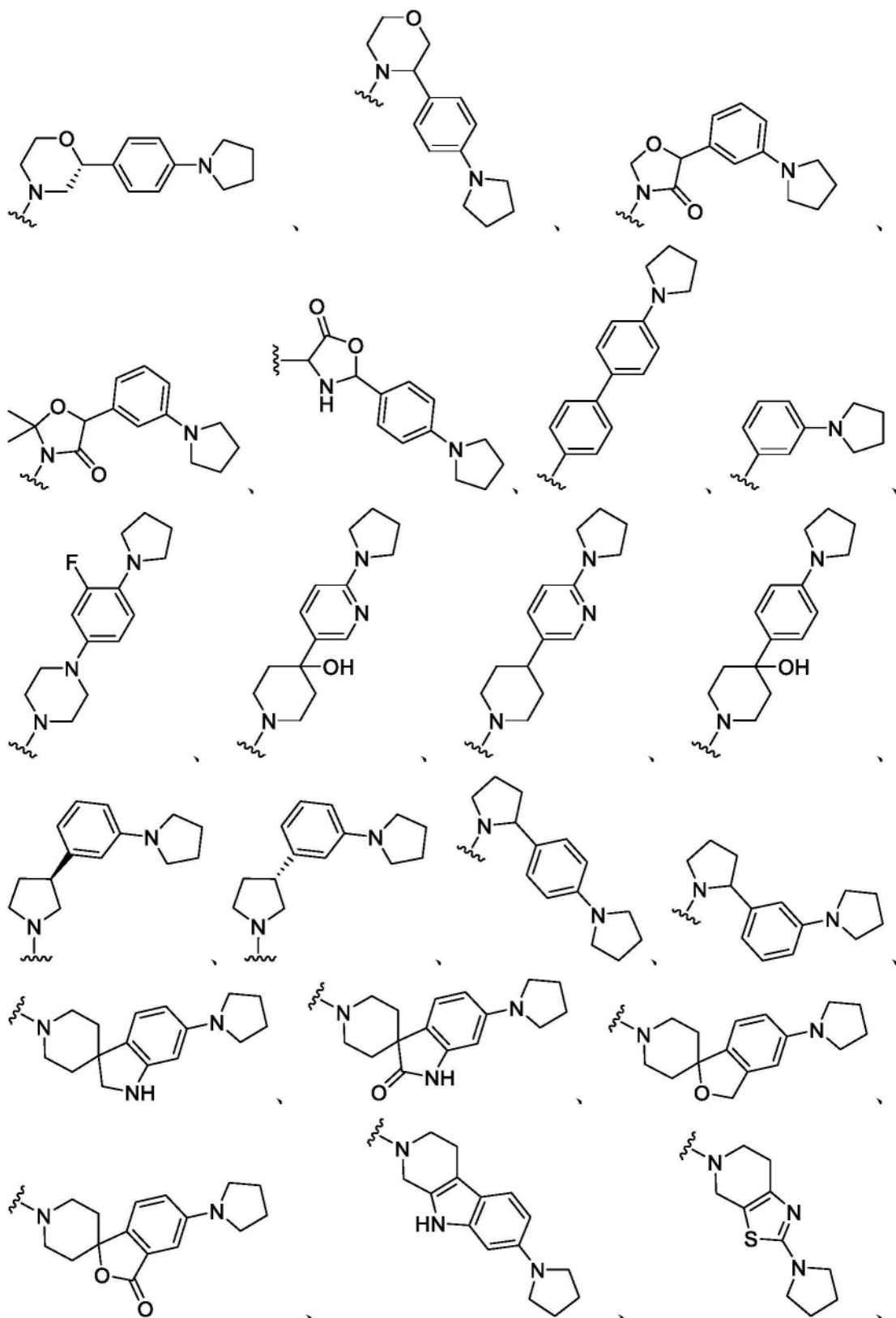


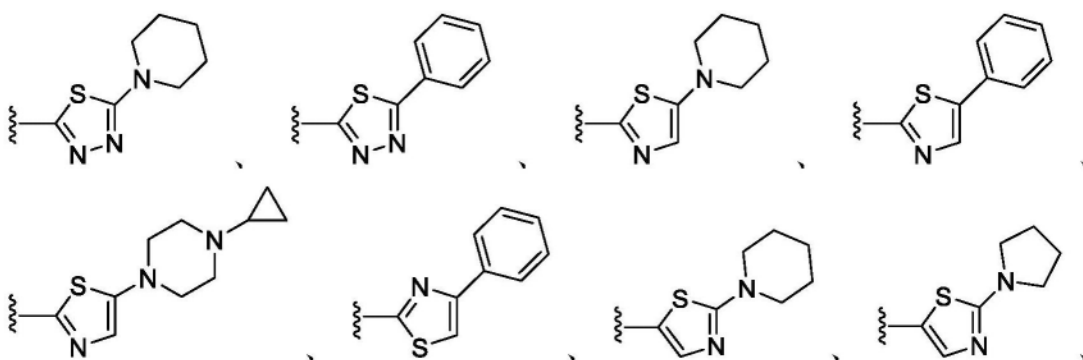
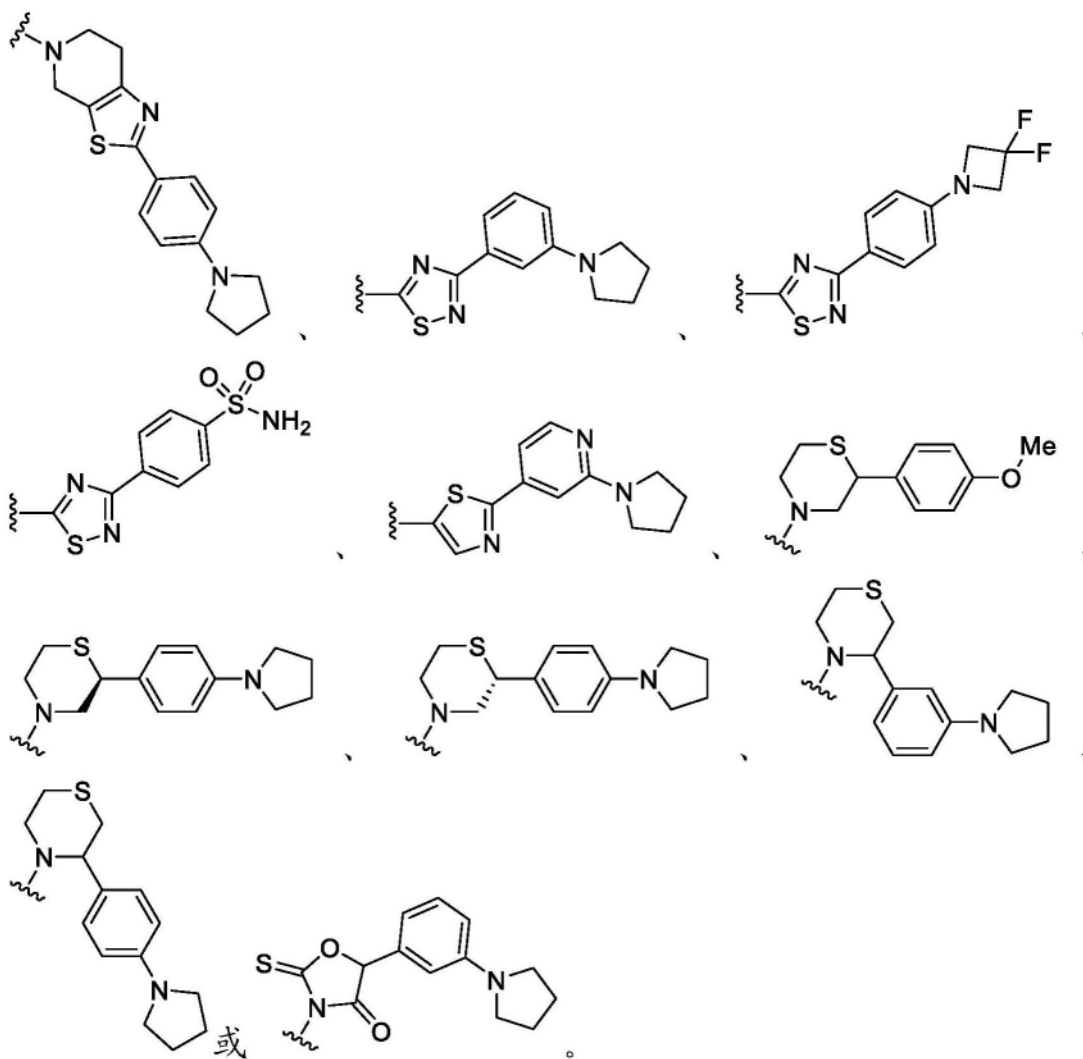


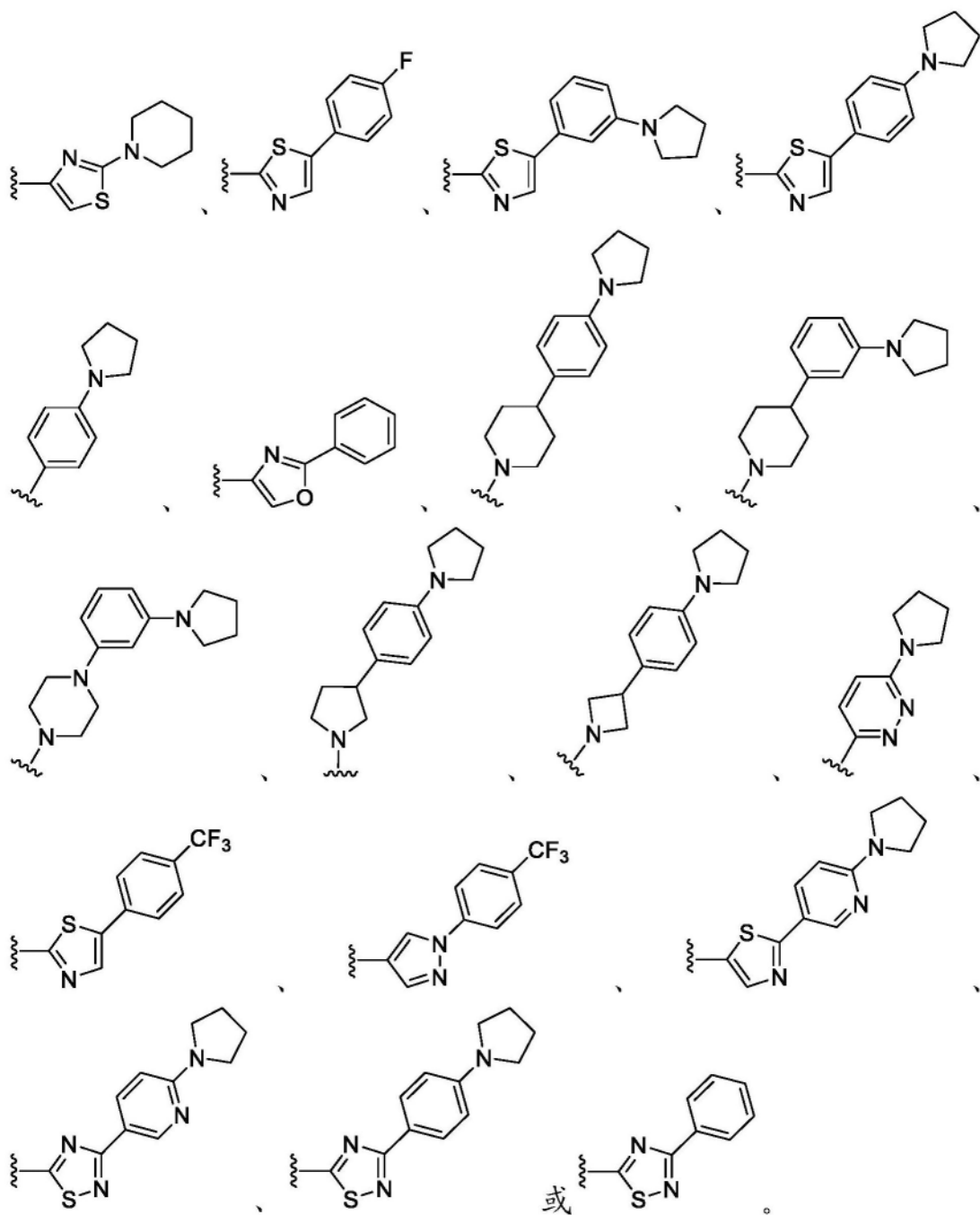




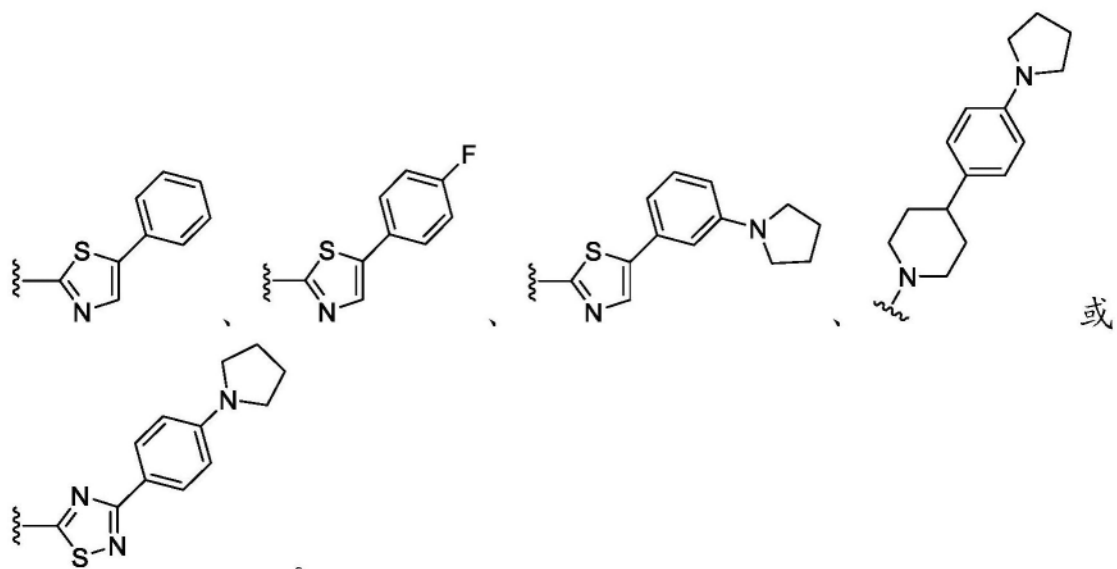






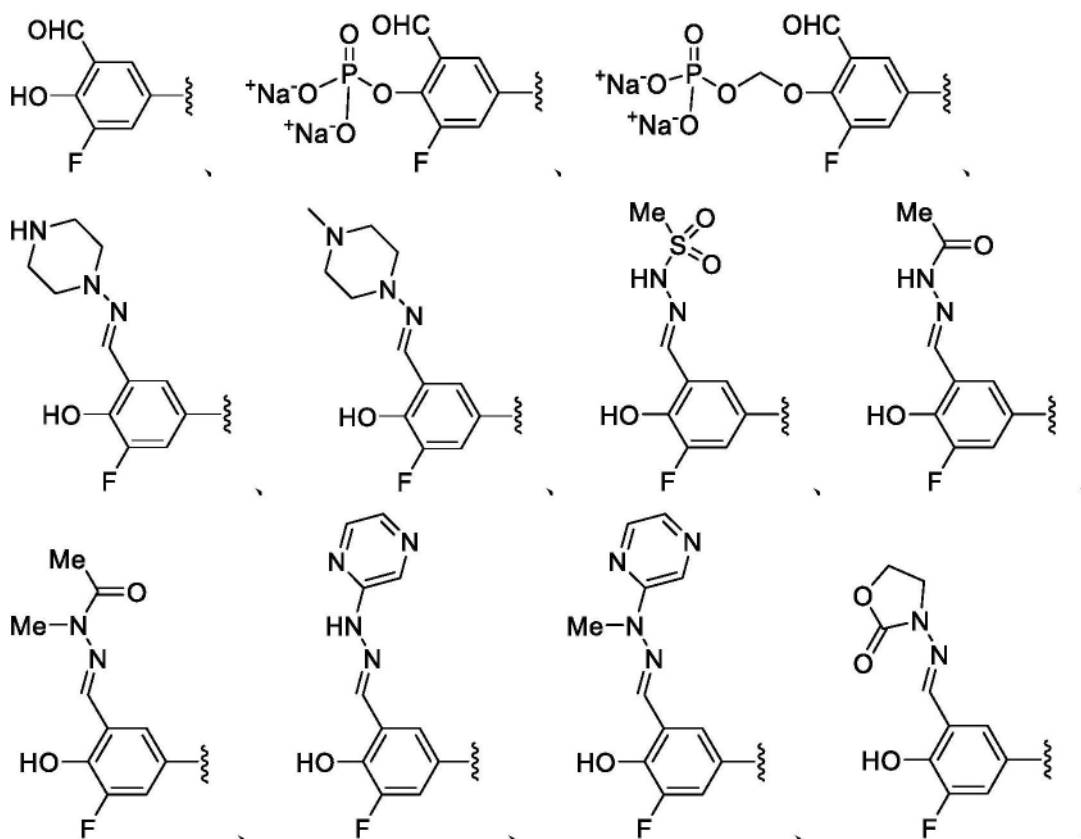


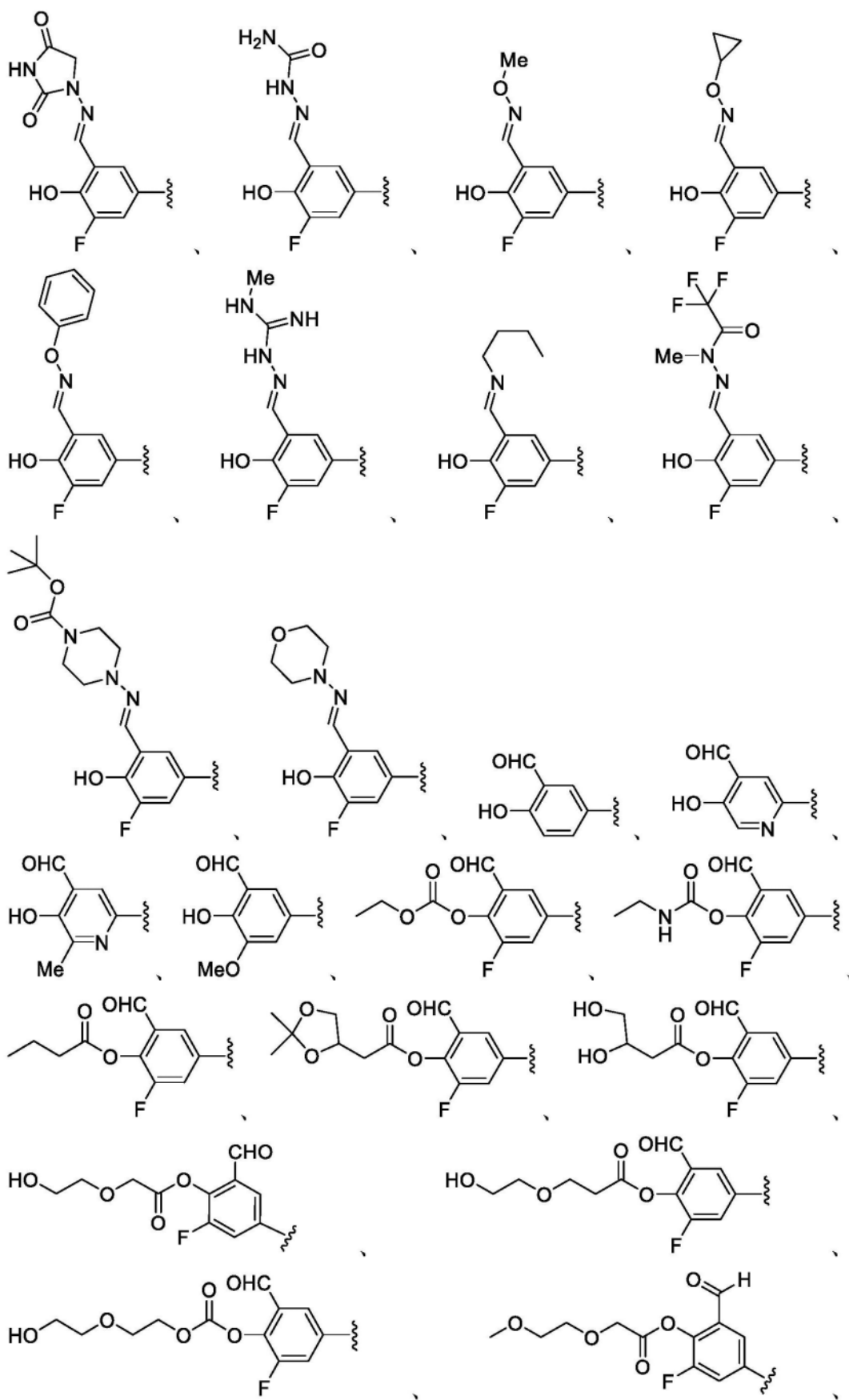
36. 如权利要求1-33中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中 $\text{---} \text{A}^1 \text{---} \text{A}^2$ 为

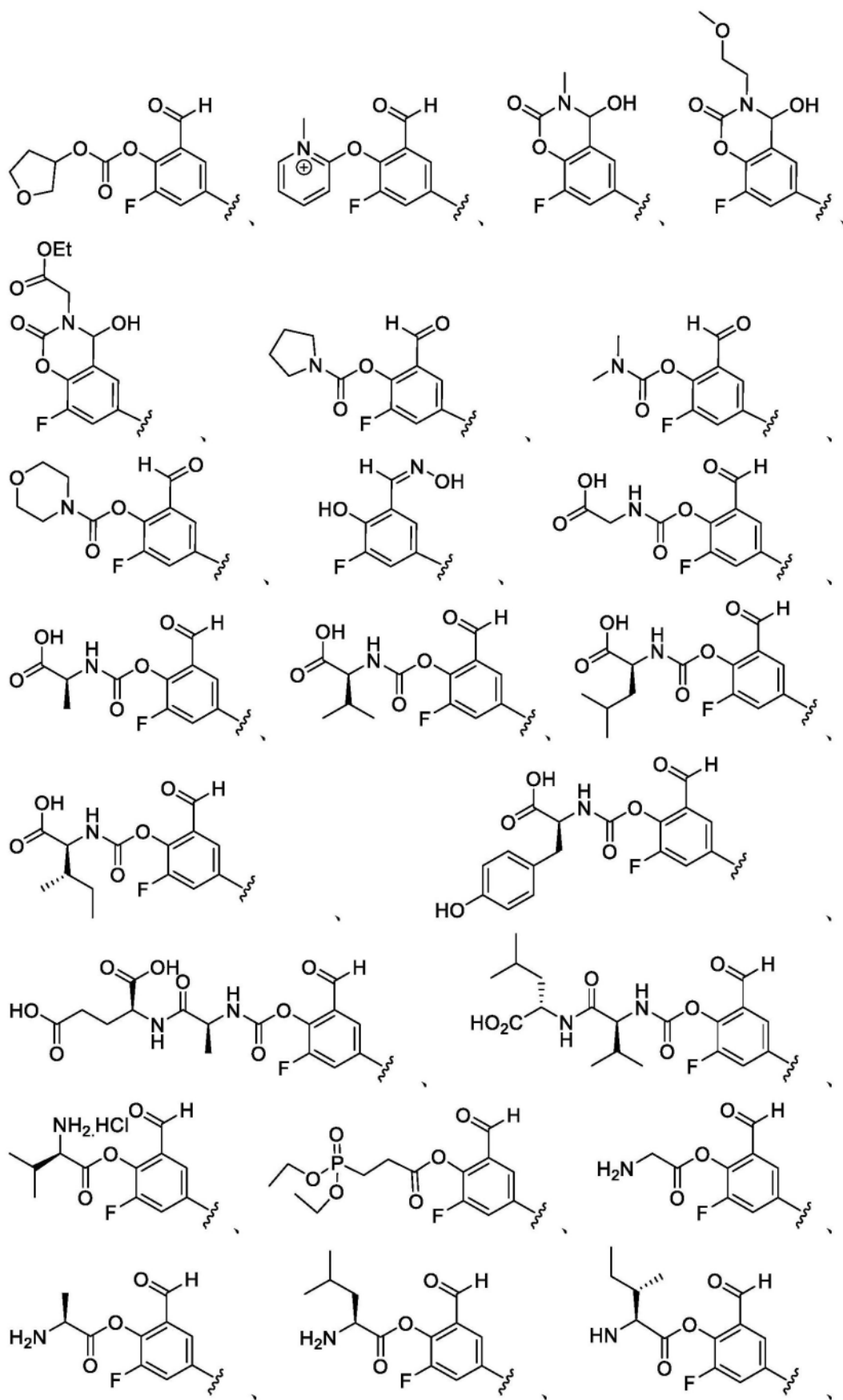


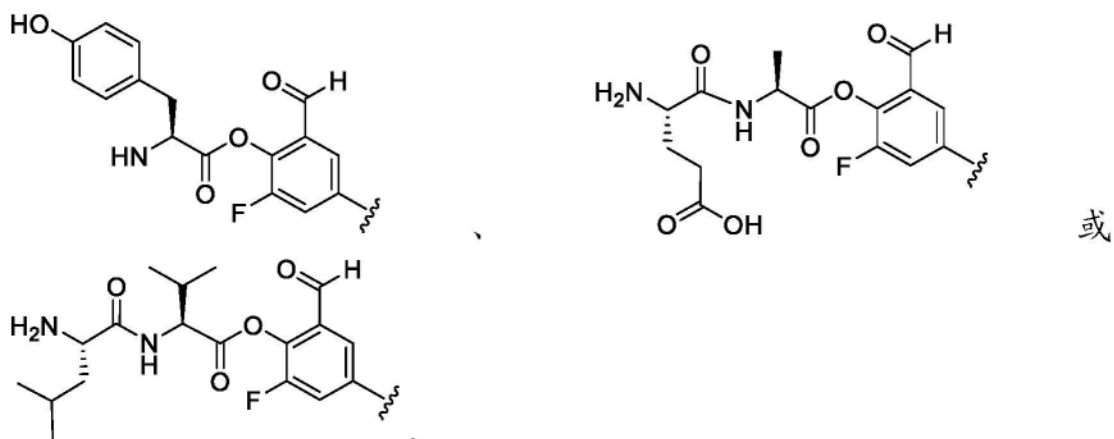
37. 如权利要求1-36中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学

上可接受的盐,其中所述化合物的 R^1 - G^1 - G^2 部分为

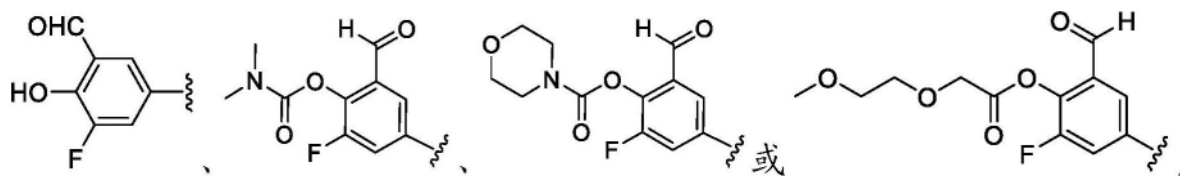
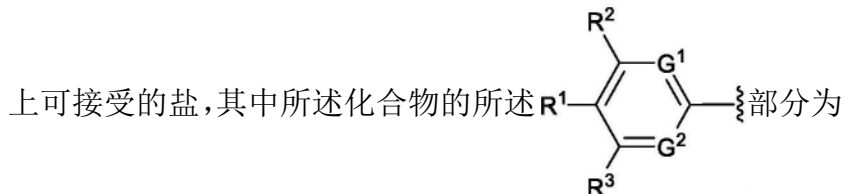






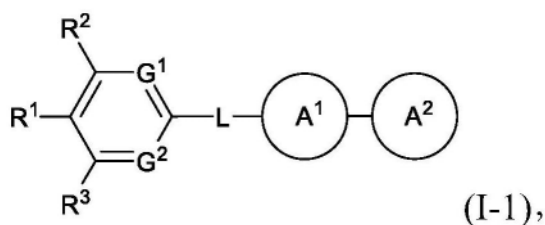


38. 如权利要求1-36中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学



39. 一种表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐。

40. 一种式(I-1)化合物:



或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,

其中

R^1 为 R^{1A} 并且 R^2 为 R^{2A} ,或 R^1 为 R^{2A} 并且 R^2 为 R^{1A} ,

其中 R^{1A} 为 $-OH$ 、 $-OPO_3H_2$ 、 $-OCH_2OPO_3H_2$ 、 $-OC(O)R^{1A1}$ 、 $-OC(O)OR^{1A1}$ 、 $-OC(O)NHR^{1A1}$ 或 $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$,

其中 R^{1A1} 和 R^{1A2} 各自独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基或 $-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$,

其中m和n各自独立地为1或2,并且

R^{2A} 为 $-CHO$ 或 $-CH=NR^{2A1}$,

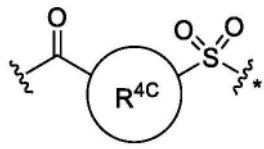
其中 R^{2A1} 为任选地被取代的杂环基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、 $-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}$ 、 $-NR^{2A1A}S(O)_2R^{2A1B}$ 、 $-NR^{2A1A}R^{2A1B}$ 、 $-OR^{2A1A}$ 或 $-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}$,并且

其中 R^{2A1A} 、 R^{2A1B} 、 R^{2A1C} 和 R^{2A1D} 各自独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的环烷基或任选地被取代的杂芳基；

R^3 为卤基、氢、任选地被取代的烷基或任选地被取代的烷氧基；

G^1 和 G^2 各自独立地为CH或N；

L为键、 $-C(O)NH-*$ 、 $-NHC(O)-*$ 、 $-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-*$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NH-*$ 或



其中 R^{4A} 和 R^{4B} 各自独立地为氢或任选地被取代的烷基，

R^{4C} 为任选地被取代的芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基，并且

*表示连接至 A^1 的点；并且

A^1 和 A^2 各自独立地为任选地被取代的芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基；

条件是

当 R^1 为 $-OH$ ， R^3 为氟，L为键并且 A^1 为任选地被取代的5元杂芳基时，则 A^2 不为任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的吡嗪基或2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基；

当L为 $-C(O)NH-*$ 时，则 A^1 不为任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基或嘧啶基；

当 R^3 为氢、甲基、异丁基或甲氧基时，则L不为键；并且

所述式(I)化合物不为3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)苯磺酰胺、5-(4-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、5-(3-(1 λ^4 ,2 λ^2 ,4-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、(3-(1-(3-甲酰基-4-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯或5-(4-环丙基-3-氧代哌嗪-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛或前述中任一者的盐。

41. 如权利要求40所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐，其中所述化合物选自由表1的化合物1-139组成的组。

42. 一种药物组合物，所述药物组合物包含至少一种根据权利要求1-41中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐，所述药物组合物任选地还包含药学上可接受的赋形剂。

43. 一种治疗与TLR2或TLR2异二聚化相关的疾病或疾患的方法，所述方法包括向需要此种治疗的受试者施用有效量的至少一种根据权利要求1-41中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐、或权利要求42所述的药物组合物。

44. 如权利要求43所述的方法，其中所述疾病或疾患选自由以下组成的组：阿尔茨海默病、帕金森病、额颞痴呆、路易体痴呆(路易体病)、伴痴呆的帕金森病、多系统萎缩、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿病、进行性核上性麻痹(PSP)、C型尼曼-匹克病、格林-巴利综合征(GBS)、巴雷特食道、炎性疾病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性溃疡、肠易激性疾病、结核病、类风湿性关节炎、骨关节炎、慢性鼻窦炎、肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、痛风、狼疮、胸膜

炎、湿疹、胃炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、血管炎、喉炎、过敏反应、多发性硬化、克罗恩病、创伤性脑损伤、CIDP(慢性炎性脱髓鞘型多发性神经病变)、中风、缺血性心脏病、特应性皮炎、寻常痤疮、红斑痤疮、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、角膜伤口、角膜病症、角膜HSV、斯特格病(青少年黄斑变性)、年龄相关性黄斑变性、败血症、糖尿病伤口、单纯疱疹病毒,以及抗真菌、抗细菌、抗病毒和抗肿瘤疾病或疾患。

45. 如权利要求1-41中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐、或如权利要求40所述的药物组合物,其用于治疗与TLR2或TLR2异二聚化相关的疾病或疾患。

46. 如权利要求45所述的化合物,其中所述疾病或疾患选自由以下组成的组:阿尔茨海默病、帕金森病、额颞痴呆、路易体痴呆(路易体病)、伴痴呆的帕金森病、多系统萎缩、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿病、进行性核上性麻痹(PSP)、C型尼曼-皮克病、格林-巴利综合征(GBS)、巴雷特食道、炎性疾病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性溃疡、肠易激性疾病、结核病、类风湿性关节炎、骨关节炎、慢性鼻窦炎、肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、痛风、狼疮、胸膜炎、湿疹、胃炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、血管炎、喉炎、过敏反应、多发性硬化、克罗恩病、创伤性脑损伤、CIDP(慢性炎性脱髓鞘型多发性神经病变)、中风、缺血性心脏病、特应性皮炎、寻常痤疮、红斑痤疮、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、角膜伤口、角膜病症、角膜HSV、斯特格病(青少年黄斑变性)、年龄相关性黄斑变性、败血症、糖尿病伤口、单纯疱疹病毒,以及抗真菌、抗细菌、抗病毒和抗肿瘤疾病或疾患。

47. 至少一种如权利要求1-41中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐、或如权利要求42所述的药物组合物的用途,其用于制造用以治疗与TLR2或TLR2异二聚化相关的疾病或疾患的药物。

48. 如权利要求47所述的用途,其中所述疾病或疾患选自由以下组成的组:阿尔茨海默病、帕金森病、额颞痴呆、路易体痴呆(路易体病)、伴痴呆的帕金森病、多系统萎缩、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿病、进行性核上性麻痹(PSP)、C型尼曼-皮克病、格林-巴利综合征(GBS)、巴雷特食道、炎性疾病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性溃疡、肠易激性疾病、结核病、类风湿性关节炎、骨关节炎、慢性鼻窦炎、肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、痛风、狼疮、胸膜炎、湿疹、胃炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、血管炎、喉炎、过敏反应、多发性硬化、克罗恩病、创伤性脑损伤、CIDP(慢性炎性脱髓鞘型多发性神经病变)、中风、缺血性心脏病、特应性皮炎、寻常痤疮、红斑痤疮、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、角膜伤口、角膜病症、角膜HSV、斯特格病(青少年黄斑变性)、年龄相关性黄斑变性、败血症、糖尿病伤口、单纯疱疹病毒,以及抗真菌、抗细菌、抗病毒和抗肿瘤疾病或疾患。

49. 一种干扰细胞中的TLR2异二聚化、或调节、阻止、减缓、逆转或抑制细胞中的TLR2异二聚化的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的至少一种根据权利要求1-41中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐、和/或与至少一种根据权利要求42所述的药物组合物接触,其中所述接触是在体外、离体或体内。

50. 一种抑制细胞中的TLR2活化的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的至少一种根据权利要求1-41中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐、和/或与至少一种根据权利要求42所述的药物组合物接触,其中所述接触是在体外、离体或体内。

51. 一种治疗与TLR9抑制相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向需要此种治疗的受试者施用有效量的至少一种根据权利要求1-41中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐、或如权利要求42所述的药物组合物。

52. 如权利要求43所述的方法,其中所述疾病或疾患是中枢神经系统(CNS)或周围病症。

53. 如权利要求51或权利要求52所述的方法,其中所述疾病或疾患是帕金森病、肌萎缩侧索硬化、格林-巴利综合征、脊髓损伤、多发性硬化、多种形式的组织损伤、慢性疼痛或牛皮癣。

54. 如权利要求1-41中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐、或如权利要求42所述的药物组合物,其用于治疗与TLR9抑制相关的疾病或疾患。

55. 如权利要求54所述的化合物,其中所述疾病或疾患是中枢神经系统(CNS)或周围病症。

56. 如权利要求54或权利要求55所述的化合物,其中所述疾病或疾患是帕金森病、肌萎缩侧索硬化、格林-巴利综合征、脊髓损伤、多发性硬化、多种形式的组织损伤、慢性疼痛或牛皮癣。

57. 至少一种如权利要求1-41中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐、或如权利要求42所述的药物组合物的用途,其用于制造用以治疗与TLR9抑制相关的疾病或疾患的药物。

58. 如权利要求57所述的用途,其中所述疾病或疾患是中枢神经系统(CNS)或周围病症。

59. 如权利要求57或权利要求58所述的用途,其中所述疾病或疾患是帕金森病、肌萎缩侧索硬化、格林-巴利综合征、脊髓损伤、多发性硬化、多种形式的组织损伤、慢性疼痛或牛皮癣。

60. 一种抑制细胞中的TLR9的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的至少一种根据权利要求1-41中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐、和/或与至少一种根据权利要求42所述的药物组合物接触,其中所述接触是在体外、离体或体内。

作为TLR信号传导调节剂的化合物和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年9月25日提交的名称为“作为TLR信号传导调节剂的化合物和组合物 (COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS MODULATORS OF TLR SIGNALING)”的美国临时申请第63/083,685号的优先权,所述临时申请的内容在此出于所有目的通过引用整体并入。

技术领域

[0003] 本公开涉及化合物、包含此类化合物的药物组合物,以及此类化合物在治疗方法中或在用于治疗炎症疾病和与炎症信号传导过程有关的某些神经系统病症的药物中的用途,所述炎症信号传导过程包括但不限于错误折叠的蛋白。

背景技术

[0004] Toll样受体 (TLR) 是免疫系统的前哨受体。当这些受体在细胞表面上活化时,它们起始含有TIR结构域的衔接蛋白家族的募集,这诱导信号传导级联,最终导致细胞类型特异性炎症反应,从而导致例如IL1、IL6、IL8和TNF α 的促炎介质的升高。在哺乳动物细胞上表达的不同TLR受体中,TLR2与TLR1或TLR6形成异二聚体,以起始各种微生物来源配体的炎症反应。各种细菌配体包括脂多糖 (LPS)、酰化脂肽、脂聚糖、肽聚糖、孔蛋白、糖基磷脂酰肌醇锚 (glycosylphosphatidyl-inositol anchor) 和其他细菌细胞壁组分,例如来自肺炎链球菌 (*streptococcus pneumonia*) 的脂磷壁酸 (LTA)。除了TLR2的微生物活化外,还已发现神经元释放的寡聚蛋白如 α -突触核蛋白 (α Syn) 的异常聚集可在神经退行性疾病的动物模型中诱导类似炎症反应,所述神经退行性疾病包括帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、路易体痴呆 (dementia with Lewy bodies)、多系统萎缩 (MSA) 和阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)。参见例如Kim等人, *Nat. Commun.* 2013, 4, 1562。

[0005] TLR2经由异二聚体诱导信号传导的能力允许区分各种识别模式,这允许设计具有特定抑制模式的配体。Kajava等人, *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 6227。因此,主要与特定病理激动剂 (例如寡聚致病性 α -突触核蛋白) 竞争、但不影响参与细菌或病毒感染的促炎信号传导的其他配体的抑制剂,或非竞争性TIR-Myd88抑制剂 (例如经由细胞内TIR-Myd88抑制间接作为TLR2的非竞争性抑制剂发挥作用的化合物),可用作潜在治疗剂。

[0006] 已将Toll样受体的功能与各种蛋白折叠、蛋白二聚化和炎症过程以及例如以下的有关疾病关联:阿尔茨海默病 (Gambuzza, M. 等人, “Toll-like receptors in Alzheimer's disease: a therapeutic perspective”, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2014, 13 (9), 1542-58)、帕金森病和伴痴呆的帕金森病 (Parkinson's disease with dementia) (Beraud, D. 等人, “Misfolded α -synuclein and Toll-like receptors: therapeutic targets for Parkinson's disease”, *Parkinsonism Relat. Disord.* 2012, 18 (增刊1), S17-20)、额颞痴呆、路易体痴呆 (路易体病)、多系统萎缩 (Vieira, B. 等人, “Neuroinflammation in multiple system atrophy: Response to and cause of α -synuclein aggregation”, *Front. Cell Neurosci.* 2015, 9, 437)、肌萎缩侧索硬化 (Casula,

M.等人,“Toll-like receptor signaling in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue”,*Neuroscience* 2011,179,233-43)、亨廷顿病(Huntington's disease)(Kalathur,R.K.R.等人,“Huntington's disease and its therapeutic target genes:a global functional profile based on the HD Research Crossroads database”,*BMC Neurology*2012,12,47)、炎性疾病、哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD)(Zuo,L.等人,“Molecular regulation of Toll-like receptors in asthma and COPD”,*Front.Physiol.*2016,6,312)、慢性消化性溃疡(Smith,S.,“Roll of Toll-like receptors in Helicobacter pylori infection and immunity”,*World J.Gastrointest.Pathophysiol.*2014,5(3),133-146)、结核病(Harding,C.V.等人,“Regulation of antigen presentation by Mycobacterium tuberculosis:a role for Toll-like receptors”,*Nat.Rev.Microbiol.*2010,8(4),296-307)、类风湿性关节炎(Huang,Q.-Q.等人,“Roll of Toll like receptors in rheumatoid arthritis”,*Curr.Rheumatol.Rep.*2009,11(5),357-364)、慢性鼻窦炎(Zhang,Q.等人,“Differential expression of Toll-like receptor pathway genes in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps”,*Acta Otolaryngol.*2013,133(2),165-173)、肝炎(包括乙型和丙型肝炎)(Zhang,E.等人,“Toll-like receptor(TLR)-mediated innate immune responses in control of hepatitis B virus(HBV)infection”,*Med.Microbiol.Immunol.*2015,204(1),11-20;Howell,J.等人,“Toll-like receptors in hepatitis C infection:implications for pathogenesis and treatment”,*J.Gastroenterol.Hepatol.*2013,28(5),766-776)、痛风、狼疮、牛皮癣、牛皮癣性关节炎(Santegoets,K.C.M.等人,“Toll-like receptors in rheumatic diseases:are we paying a high price for our defense against bugs?”*FEBS Letters* 2011,585(23),3660-3666)、血管炎、喉炎、胸膜炎(Chen,X.等人,“Engagement of Toll-like receptor 2 on CD4(+)T cells facilitates local immune responses in patients with tuberculous pleurisy”,*J.Infect.Dis.*2009,200(3),399-408)、湿疹(Miller,L.S.,“Toll-like receptors in skin”,*Adv.Dermatol.*2008,24,71-87)、胃炎(Schmausser,B.等人,“Toll-like receptors TLR4,TLR5 and TLR9 on gastric carcinoma cells:an implication for interaction with Helicobacter pylori”,*Int.J.Med.Microbiol.*2005,295(3),179-85)、血管炎(Song,G.G.等人,“Toll-like receptor polymorphisms and vasculitis susceptibility:meta-analysis and systematic review”,*Mol.Biol.Rep.*2013,40(2),1315-23)、喉炎(King,S.N.等人,“Characterization of the Leukocyte Response in Acute Vocal Fold Injury”,*PLoS One*,2015;10(10):e0139260)、过敏反应(Gangloff,S.C.等人,“Toll-like receptors and immune response in allergic disease”,*Clin.Rev.Allergy Immunol.*2004,26(2),115-25)、多发性硬化(Miranda-Hernandez,S.等人,“Role of toll-like receptors in multiple sclerosis”,*Am.J.Clin.Exp.Immunol.*2013,2(1),75-93)、克罗恩病(Crohn's disease)(Cario,E.,“Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases:A decade later”,*Inflamm.Bowel Dis.*2010,16(9),1583-1597)和创伤性脑损伤(Hua,F.等人,“Genomic profile of Toll-like receptor pathways in traumatically brain-

injured mice:effect of exogenous progesterone”,J.Neuroinflammation 2011,8, 42)。

[0007] TLR2的信号转导路径可经由外部结构域(激动剂袋(pocket))或通过涉及细胞质TIR结构域的机制活化,所述细胞质TIR结构域在信号传导期间介导同型和异型相互作用。蛋白MyD88和TIRAP(Mal)参与这种类型的信号传导。

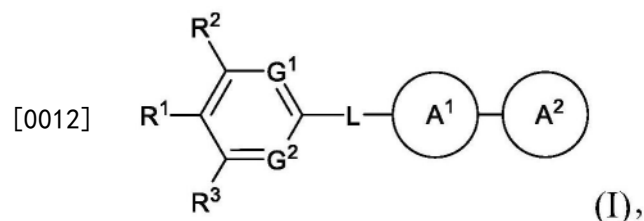
[0008] 重要的是,BB环内TLR2中的保守脯氨酸P681(Brown V.等人,(2006)European Journal of immunology 36,742-753)参与二聚化机制。这个环中P681H的突变消除MyD88的募集和信号传导。因此,在这个环附近结合并且在二聚化过程期间限制其运动的化合物可用作TLR2活化的抑制剂。

[0009] TLR9是参与宿主防御机制的模式识别受体。TLR9的持续或不适当活化与许多不同的中枢神经系统(CNS)和周围病症相关。因此,单独或与TLR2阻断组合的TLR9抑制可提供治疗益处。涉及TLR9的CNS病症包括帕金森病(Maatouk等人,Nat Commun.2018年6月22日;9(1):2450);肌萎缩侧索硬化(O'Rourke等人,Science.2016年3月18日;351(6279):1324-9);格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)(Wang等人,Immunol Invest.2011,2012;41(2):171-82);脊髓损伤(Li等人,Brain Behav Immun.2019年8月;80:328-343;Li等人,J.Neuroinflammation.2020年2月25日;17(1):73;David等人,Neurobiol Dis.2013年6月;54:194-205;Pallottie等人,Sci Rep.2018年6月7日;8(1):8723);和多发性硬化(Prinz等人,J Clin Invest.2006年2月;116(2):456-64)。涉及TLR9的周围病症范围广泛,并且包括多种形式的组织损伤(mcAlpine等人,Proc Natl Acad Sci US A.2018年12月4日;115(49):E11523-E11531)、慢性疼痛(David等人,Neurobiol Dis.2013年6月;54:194-205)和牛皮癣(Balak等人,Clin Immunol.2017年1月;174:63-72)。

[0010] 本文阐述了用作具有高效力和选择性的TLR2拮抗剂和/或TLR9抑制剂的化合物。

发明内容

[0011] 在一个方面,提供了式(I)化合物:



[0013] 或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,

[0014] 其中

[0015] R^1 为 R^{1A} 并且 R^2 为 R^{2A} ,或 R^1 为 R^{2A} 并且 R^2 为 R^{1A} ,

[0016] 其中 R^{1A} 为 $-OH$ 、 $-OPO_3H_2$ 、 $-OCH_2OPO_3H_2$ 、 $-OC(O)R^{1A1}$ 、 $-OC(O)OR^{1A1}$ 、 $-OC(O)NHR^{1A1}$ 、 $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$ 或 $-OR^{1A3}$,

[0017] 其中 R^{1A1} 和 R^{1A2} 各自独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基或 $-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$,其中m和n各自独立地为1或2,并且

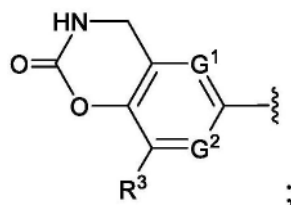
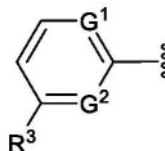
[0018] R^{1A3} 为任选地被取代的杂芳基；

[0019] R^{2A} 为-CHO或-CH=NR^{2A1}，

[0020] 其中 R^{2A1} 为任选地被取代的杂环基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、-NR^{2A1A}C(O)R^{2A1B}、-NR^{2A1A}S(O)₂R^{2A1B}、-NR^{2A1A}R^{2A1B}、-OR^{2A1A}或-NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C}R^{2A1D}，并且

[0021] 其中 R^{2A1A} 、 R^{2A1B} 、 R^{2A1C} 和 R^{2A1D} 各自独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的芳基或任选地被取代的氨基；或

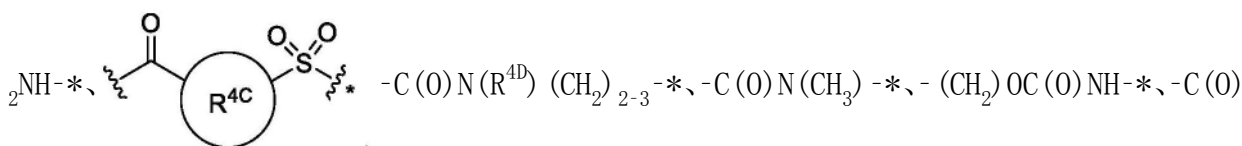
[0022] R^{1A} 和 R^{2A} 连同它们所连接的



[0023] R^3 为卤基、氢、任选地被取代的烷基或任选地被取代的烷氧基；

[0024] G^1 和 G^2 各自独立地为CH或N；

[0025] L为键、-C(O)NH-*、-NHC(O)-*、-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-*、-C(O)-、-S(O)₂-、-S(O)



NHNH-*、-C(O)NHNHC(O)-*、-CH(R^{4E})NHC(O)O-*或-C(O)NHO-*，

[0026] 其中 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4D} 和 R^{4E} 各自独立地为氢或任选地被取代的烷基，

[0027] R^{4C} 为任选地被取代的芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基，并且

[0028] *表示连接至A¹的点；并且

[0029] A¹和A²各自独立地为任选地被取代的芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基。

[0030] 在一些实施方案中，当 R^1 为-OH， R^3 为氟，L为键并且A¹为任选地被取代的5元杂芳基时，则A²不为任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的吡嗪基或2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基；当 R^1 为-CHO， R^2 为-OH， R^3 为氢并且L为-C(O)时，则A¹不为任选地被取代的吡啶基或嘧啶基；当L为-C(O)NH-*时，则A¹不为任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基或嘧啶基；当 R^3 为氢、C₁₋₄烷基、-CHO或甲氧基时，则L不为键；并且所述式(I)化合物不为3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)苯磺酰胺、5-(4-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、5-(3-(1 λ^4 ,2 λ^2 ,4-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、(3-(1-(3-甲酰基-4-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯、5-(4-环丙基-3-氧代哌嗪-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、2-(5-(((4-甲酰基-3-羟基苄基)氧基)羰基)氨基)苯并[d]噻唑-2-基)-4,5-二氢噻唑-4-甲酸、(6-(苯

并[d]噁唑-2-基)萘-2-基)氨基甲酸4-甲酰基-3-羟基苄基酯、5-[2-(3,4-二乙氧基苯基)-4-噻唑基]-3-甲酰基-2-羟基-苯甲酸甲酯或前述中任一者的盐。

[0031] 在又一方面,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含至少一种式(I)化合物(例如表1的化合物)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,所述药物组合物任选地还包含药学上可接受的赋形剂。

[0032] 在另一方面,本文提供了一种治疗与TLR2相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向需要此种治疗的受试者施用有效量的至少一种式(I)化合物(例如表1的化合物)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,和/或包含至少一种式(I)化合物(例如表1的化合物)的药物组合物。在本文所述方法中任一者的一些实施方案中,所述疾病或疾患选自以下组成的组:阿尔茨海默病、帕金森病、额颞痴呆、路易体痴呆(路易体病)、伴痴呆的帕金森病、多系统萎缩、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿病、进行性核上性麻痹(PSP)、C型尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease type C)、格林-巴利综合征(GBS)、巴雷特食道(Barrett's esophagus)、炎症性疾病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性溃疡、肠易激性疾病、结核病、类风湿性关节炎、骨关节炎、慢性鼻窦炎、肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、痛风、狼疮、胸膜炎、湿疹、胃炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、血管炎、喉炎、过敏反应、多发性硬化、克罗恩病、创伤性脑损伤、CIDP(慢性炎症性脱髓鞘型多发性神经病变)、中风、缺血性心脏病、特应性皮炎、寻常痤疮、红斑痤疮、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、角膜伤口、角膜病症、角膜HSV、斯特格病(Stargardt disease)(青少年黄斑变性)、年龄相关性黄斑变性、败血症、糖尿病伤口、单纯疱疹病毒,以及抗真菌、抗细菌、抗病毒和抗肿瘤疾病或疾患。

[0033] 在又一方面,本文提供了一种干扰细胞中的TLR2异二聚化、或调节、阻止、减缓、逆转或抑制细胞中的TLR2异二聚化的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的至少一种式(I)化合物(例如表1的化合物)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐、和/或与至少一种包含至少一种式(I)化合物(例如表1的化合物)的药物组合物接触,其中所述接触是在体外、离体或体内。

[0034] 在另一方面,本文提供了一种治疗与TLR9抑制相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向需要此种治疗的受试者施用有效量的至少一种式(I)化合物(例如表1的化合物)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐、和/或包含至少一种式(I)化合物(例如表1的化合物)的药物组合物。在本文所述方法中任一者的一些实施方案中,所述疾病或疾患是中枢神经系统(CNS)或周围病症。在一些实施方案中,所述CNS病症是帕金森病、肌萎缩侧索硬化、格林-巴利综合征、脊髓损伤或多发性硬化。在一些实施方案中,所述周围病症包括多种形式的组织损伤、慢性疼痛和牛皮癣。

[0035] 根据以下详细说明并经由本公开的实践,本公开的额外实施方案、特征和优点将是显而易见的。

[0036] 为简洁起见,本说明书中引用的出版物(包括专利)的公开内容通过引用并入本文。

具体实施方式

[0037] 本公开涉及化合物、包含此类化合物的药物组合物,以及此类化合物在治疗方法中或在用于治疗炎症性疾病和与炎症信号传导过程有关的某些神经系统病症的药物中的用

途,所述炎性信号传导过程包括但不限于错误折叠的蛋白。

[0038] 应理解,本公开不限于所阐述的特定实施方案,因此当然可变化。还应理解,本文所用的术语仅是出于阐述特定实施方案的目的,而不旨在具有限制性。

[0039] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解含义相同的含义。本文所提及的所有专利、申请、公开申请和其他出版物都通过引用整体并入本文。如果本部分中所述的定义与通过引用并入本文的专利、申请或其他出版物中所述的定义相反或以其他方式不一致,则本部分中所述的定义优先于通过引用并入本文的定义。

[0040] 在整个本申请中,除非上下文另有指示,否则对式(I)化合物的引用包括本文所定义的式(I)的所有子群,例如式(I-1)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ic-1)、(Ic-2)、(Id-1)或(Id-2),包括本文定义和/或阐述的所有子结构、亚属、优选、实施方案、实施例和特定化合物。在一些实施方案中,对式(I)化合物和其子群如式(I-1)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ic-1)、(Ic-2)、(Id-1)或(Id-2)的引用包括其离子形式、多晶型物、假多晶型物、非晶形式、溶剂化物、共晶体、螯合物、异构体、互变异构体、氧化物(例如N-氧化物、S-氧化物)、酯、前药、同位素和/或保护形式。在一些实施方案中,对式(I)化合物和其子群如式(I-1)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ic-1)、(Ic-2)、(Id-1)或(Id-2)的引用包括其多晶型物、溶剂化物、共晶体、异构体、互变异构体和/或氧化物。在一些实施方案中,对式(I)化合物和其子群如式(I-1)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ic-1)、(Ic-2)、(Id-1)或(Id-2)的引用包括其多晶型物、溶剂化物和/或共晶体。在一些实施方案中,对式(I)化合物和其子群如式(I-1)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ic-1)、(Ic-2)、(Id-1)或(Id-2)的引用包括其异构体、互变异构体和/或氧化物。在一些实施方案中,对式(I)化合物和其子群如式(I-1)、(Ia-1)、(Ia-2)、(Ia-3)、(Ib-1)、(Ib-2)、(Ib-3)、(Ic-1)、(Ic-2)、(Id-1)或(Id-2)的引用包括其溶剂化物。

[0041] 除非上下文另有明确指示,否则如本文和所附权利要求中所用的单数形式“一(a、an)”和“所述”包括复数个指示物。应进一步注意,权利要求可起草为排除任何任选的要素。因此,本陈述旨在用作结合权利要求要素的叙述使用例如“单独(solely)”、“仅(only)”等排他性术语或使用“负(negative)”限制的先行基础。

[0042] 如本文所用,术语“包括”、“含有”和“包含”以其开放的非限制性意义使用。

[0043] 为了提供更简洁的说明,本文所给出的一些定量表述未以术语“约”限定。应理解,无论是否明确使用术语“约”,本文所给出的每一量意在是指实际给定值,并且其也意在是指可基于本领域的普通技术合理推断出的此类给定值的近似值,包括此类给定值的归因于实验和/或测量条件的等效值和近似值。每当以百分比给出产率时,此产率是指相对于在特定化学计量条件下可获得的相同实体的最大量给出产率的实体的质量。除非另有说明,否则以百分比给出的浓度是指质量比。

[0044] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解含义相同的含义。尽管任何类似或等同于那些本文所述方法和材料的方法和材料还可用于本公开的实践或测试中。本文所提及的所有出版物都通过引用并入本文以结合所引用出版物公开和阐述方法和/或材料。

[0045] 除非另有说明,否则本实施方案的方法和技术通常是根据本领域中众所周知并且如本说明书通篇引用和论述的各种一般并且更具体参考文献中所述的常规方法实施。参见例如Loudon, Organic Chemistry, 第四版, New York: Oxford University Press, 2002, 第360-361页, 第1084-1085页; Smith和March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第五版, Wiley-Interscience, 2001。

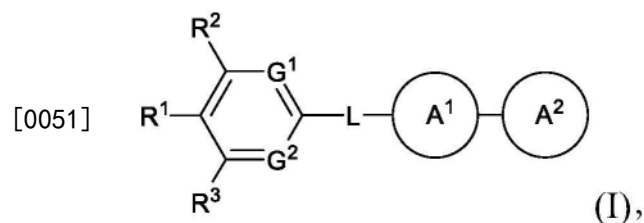
[0046] 在本文实施例中阐释本文用于命名主题化合物的命名法。这种命名法通常是使用市售的ChemBioDraw Ultra软件14.0版导出。

[0047] 应了解,为清晰起见,在单独实施方案的上下文中所阐述的本公开的某些特征还可以单一实施方案的组合形式提供。相反地,为了简洁起见,在单一实施方案的上下文中阐述的本公开的各种特征还可单独地或以任何合适子组合提供。关于由变量表示的化学基团的实施方案的所有组合都被本公开明确涵盖并且公开于本文中,就如同在以下程度上个别地且明确地公开每一个组合一样:此类组合涵盖作为稳定化合物的化合物(即,可加以分离、表征和针对生物活性进行测试的化合物)。此外,在阐述此类变量的实施方案中列出的化学基团的所有子组合也被本公开明确涵盖并且公开于本文中,就如同在本文中个别地且明确地公开化学基团的每一个此类子组合一样。

[0048] 化合物

[0049] 本文中详述了化合物和其盐(例如药学上可接受的盐),包括在发明内容和所附权利要求中。还提供了本文所述所有化合物的用途,所述化合物包括任何和所有立体异构体,包括几何异构体(例如,顺式/反式异构体或E/Z异构体)、对映异构体、非对映异构体和其任何比率的混合物,包括外消旋混合物,本文所述化合物的盐和溶剂化物;以及制备此类化合物的方法。本文所述的任何化合物也可称为药物。

[0050] 在一个方面,提供了式(I)化合物:



[0052] 或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,

[0053] 其中

[0054] R¹为R^{1A}并且R²为R^{2A},或R¹为R^{2A}并且R²为R^{1A},

[0055] 其中R^{1A}为-OH、-OP(O)₃H₂、-OCH₂OP(O)₃H₂、-OC(O)R^{1A1}、-OC(O)OR^{1A1}、-OC(O)NHR^{1A1}、-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}或-OR^{1A3},

[0056] 其中R^{1A1}和R^{1A2}各自独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基或-O₀₋₁(CH₂)_mO(CH₂)_nOH,其中m和n各自独立地为1或2,并且

[0057] R^{1A3}为任选地被取代的杂芳基;

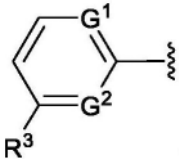
[0058] R^{2A}为-CHO或-CH=NR^{2A1},

[0059] 其中R^{2A1}为任选地被取代的杂环基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、

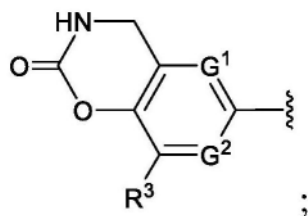
任选地被取代的炔基、 $-\text{NR}^{2\text{A}1\text{A}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{2\text{A}1\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}1\text{A}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{2\text{A}1\text{B}}$ 、 $-\text{NR}^{2\text{A}1\text{A}}\text{R}^{2\text{A}1\text{B}}$ 、 $-\text{OR}^{2\text{A}1\text{A}}$ 或 $-\text{NR}^{2\text{A}1\text{A}}\text{C}(\text{NR}^{2\text{A}1\text{B}})\text{NR}^{2\text{A}1\text{C}}\text{R}^{2\text{A}1\text{D}}$, 并且

[0060] 其中 $\text{R}^{2\text{A}1\text{A}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}1\text{B}}$ 、 $\text{R}^{2\text{A}1\text{C}}$ 和 $\text{R}^{2\text{A}1\text{D}}$ 各自独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的芳基或任选地被取代的氨基;或

[0061] $\text{R}^{1\text{A}}$ 和 $\text{R}^{2\text{A}}$ 连同它们所连接的



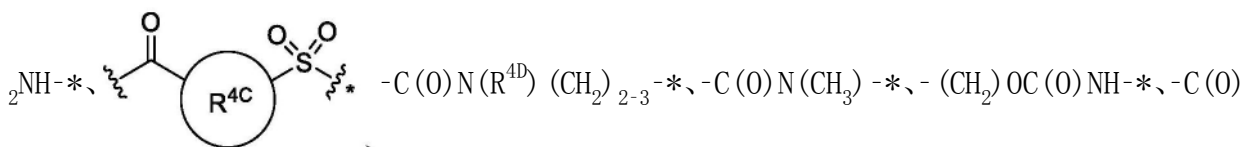
一起形成任选地被取代的



[0062] R^3 为卤基、氢、任选地被取代的烷基或任选地被取代的烷氧基;

[0063] G^1 和 G^2 各自独立地为CH或N;

[0064] L为键、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-*$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-*$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{4\text{A}})(\text{R}^{4\text{B}})\text{NHC}(\text{O})-*$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4\text{D}})(\text{CH}_2)_{2-3}-*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-*$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{OC}(\text{O})\text{NH}-*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}-*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHNHC}(\text{O})-*$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{4\text{E}})\text{NHC}(\text{O})\text{O}-*$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NHO}-*$,



[0065] 其中 $\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $\text{R}^{4\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{D}}$ 和 $\text{R}^{4\text{E}}$ 各自独立地为氢或任选地被取代的烷基,

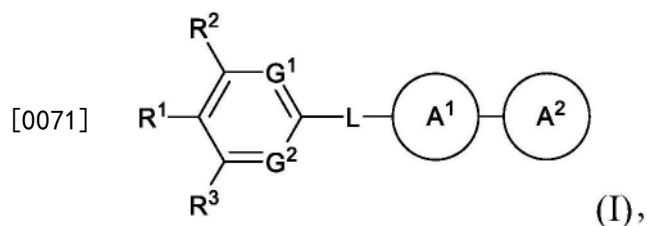
[0066] $\text{R}^{4\text{C}}$ 为任选地被取代的芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基, 并且

[0067] *表示连接至 A^1 的点; 并且

[0068] A^1 和 A^2 各自独立地为任选地被取代的芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基。

[0069] 在一些实施方案中, 当 R^1 为 $-\text{OH}$, R^3 为氟, L为键并且 A^1 为任选地被取代的5元杂芳基时, 则 A^2 不为任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的吡嗪基或2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基; 当 R^1 为 $-\text{CHO}$, R^2 为 $-\text{OH}$, R^3 为氢并且L为 $-\text{C}(\text{O})$ 时, 则 A^1 不为任选地被取代的吡啶基或嘧啶基; 当L为 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-*$ 时, 则 A^1 不为任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基或嘧啶基; 当 R^3 为氢、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{CHO}$ 或甲氧基时, 则L不为键; 并且所述式(I)化合物不为3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)苯磺酰胺、5-(4-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、5-(3-(1 λ^4 , 2 λ^2 , 4-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、(3-(1-(3-甲酰基-4-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯、5-(4-环丙基-3-氧代哌嗪-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、2-(5-(((4-甲酰基-3-羟基苄基)氧基)羰基)氨基)苯并[d]噻唑-2-基)-4,5-二氢噻唑-4-甲酸、(6-(苯并[d]噻唑-2-基)萘-2-基)氨基甲酸4-甲酰基-3-羟基苄基酯、5-[2-(3,4-二乙氧基苄基)-4-噻唑基]-3-甲酰基-2-羟基-苯甲酸甲酯或前述中任一者的盐。

[0070] 在一个方面, 提供了式(I-1)化合物:



[0072] 或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐，

[0073] 其中

[0074] R^1 为 R^{1A} 并且 R^2 为 R^{2A} ，或 R^1 为 R^{2A} 并且 R^2 为 R^{1A} ，

[0075] 其中 R^{1A} 为 -OH、-OP₃H₂、-OCH₂OP₃H₂、-OC(O) R^{1A1} 、-OC(O) OR^{1A1} 、-OC(O)NHR^{1A1} 或 -OC(O)NR^{1A1} R^{1A2} ，

[0076] 其中 R^{1A1} 和 R^{1A2} 各自独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基或 -O₀₋₁(CH₂)_mO(CH₂)_nOH，

[0077] 其中 m 和 n 各自独立地为 1 或 2，并且

[0078] R^{2A} 为 -CHO 或 -CH=NR^{2A1}，

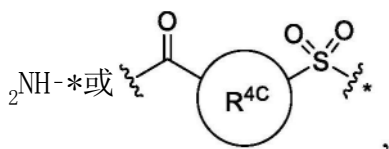
[0079] 其中 R^{2A1} 为任选地被取代的杂环基、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、-NR^{2A1A}C(O) R^{2A1B} 、-NR^{2A1A}S(O)₂ R^{2A1B} 、-NR^{2A1A} R^{2A1B} 、-OR^{2A1A} 或 -NR^{2A1A}C(NR^{2A1B})NR^{2A1C} R^{2A1D} ，并且

[0080] 其中 R^{2A1A} 、 R^{2A1B} 、 R^{2A1C} 和 R^{2A1D} 各自独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的环烷基或任选地被取代的杂芳基；

[0081] R^3 为卤基、氢、任选地被取代的烷基或任选地被取代的烷氧基；

[0082] G^1 和 G^2 各自独立地为 CH 或 N；

[0083] L 为键、-C(O)NH-*、-NHC(O)-*、-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-*、-C(O)-、-S(O)₂-、-S(O)



[0084] 其中 R^{4A} 和 R^{4B} 各自独立地为氢或任选地被取代的烷基，

[0085] R^{4C} 为任选地被取代的芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基，并且

[0086] * 表示连接至 A^1 的点；并且

[0087] A^1 和 A^2 各自独立地为任选地被取代的芳基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基。

[0088] 在式 (I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中，当 R^1 为 -OH， R^3 为氟，L 为键并且 A^1 为任选地被取代的 5 元杂芳基时，则 A^2 不为任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基、任选地被取代的吡嗪基或 2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基。在一些变化形式中，当 L 为键并且 A^1 为吡唑基时，则 A^2 不为任选地被取代的苯基、四氢吡喃基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基或吡嗪基。在一些变化形式中，当 L 为键并且 A^1 为任选地被取代的噻唑基时，则 A^2 不为任选地被取代的苯基或任选地被

取代的吡啶基。在一些变化形式中,当L为键并且A¹为1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基或四唑基时,则A²不为任选地被取代的苯基。在一些变化形式中,当L为键并且A¹为5元杂芳基时,则A²不为任选地被取代的苯基。

[0089] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中,当L为-C(O)NH-*时,则A¹不为任选地被取代的苯基、任选地被取代的吡啶基或嘧啶基。在一些变化形式中,当L为-S(O)₂NH-*时,则A¹不为苯基。在一些变化形式中,式(I)化合物不为3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)苯磺酰胺或其盐。

[0090] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中,当R³为氢、甲基、异丁基或甲氧基时,则L不为键。在一些变化形式中,当R³为氢、任选地被取代的烷基或任选地被取代的烷氧基时,则L不为键。在一些变化形式中,当R³为氢、C₁₋₄烷基、-CHO或甲氧基时,则L不为键。在一些变化形式中,R³不为-CHO。在一些变化形式中,当R³为被氧代基取代的烷基时,则L不为键。在一些变化形式中,当R³被氧代基取代时,则L不为键。在一些变化形式中,R³不为被氧代基取代的烷基。在一些变化形式中,R³不被氧代基取代。

[0091] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中,式(I)化合物不为5-(4-(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、5-(3-(1λ⁴,2λ²,4-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、(3-(1-(3-甲酰基-4-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯或5-(4-环丙基-3-氧代哌嗪-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛或前述中任一者的盐。在一些变化形式中,当R¹为-OH,R²为-CHO,R³为氢或甲基并且L为-C(O)-时,则A¹不为氮杂环丁烷基、哌啶基或任选地被取代的哌嗪基。在一些变化形式中,当R¹为-OH,R²为-CHO,R³为氢、烷基或烷氧基并且L为-C(O)-时,则A¹不为任选地被取代的杂环基。在一些变化形式中,当L为-C(O)-时,则A¹不为氮杂环丁烷基、哌啶基或任选地被取代的哌嗪基。在一些变化形式中,当L为-C(O)-时,则A¹不为任选地被取代的杂环基。

[0092] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中,式(I)化合物不为2-(5-(((4-甲酰基-3-羟基苄基)氧基)羰基)氨基)苯并[d]噻唑-2-基)-4,5-二氢噻唑-4-甲酸、(6-(苯并[d]噻唑-2-基)萘-2-基)氨基甲酸4-甲酰基-3-羟基苄基酯或前述中任一者的盐。在一些变化形式中,当R¹为-CHO并且R³为H时,则L不为-CH₂OC(O)NH-*。在一些变化形式中,当L为CH₂OC(O)NH-*时,则R¹不为-CHO或R³不为H。在一些变化形式中,当R¹为-CHO时,则L不为-CH₂OC(O)NH-*。在一些变化形式中,当R³为H时,则L不为-CH₂OC(O)NH-*。

[0093] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中,式(I)化合物不为5-[2-(3,4-二乙氧基苯基)-4-噻唑基]-3-甲酰基-2-羟基-苯甲酸甲酯或其盐。在一些变化形式中,当R³为被氧代基取代的烷基时,则L不为键。在一些变化形式中,当R³被氧代基取代时,则L不为键。在一些变化形式中,R³不为被氧代基取代的烷基。在一些变化形式中,R³不被氧代基取代。

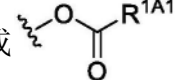
[0094] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中,式(I)化合物不为3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)苯磺酰胺、5-(4-

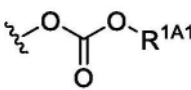
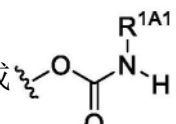
(5-氟吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、5-(3-(1 λ^4 ,2 λ^2 ,4-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、(3-(1-(3-甲酰基-4-羟基苯甲酰基)哌啶-4-基)苄基)氨基甲酸叔丁酯、5-(4-环丙基-3-氧代哌嗪-1-羰基)-2-羟基-3-甲基苯甲醛、2-(5-(((4-甲酰基-3-羟基苄基)氧基)羰基)氨基)苯并[d]噻唑-2-基)-4,5-二氢噻唑-4-甲酸、(6-(苯并[d]噻唑-2-基)萘-2-基)氨基甲酸4-甲酰基-3-羟基苄基酯、5-[2-(3,4-二乙氧基苄基)-4-噻唑基]-3-甲酰基-2-羟基-苯甲酸甲酯或前述中任一者的盐。

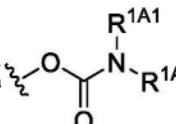
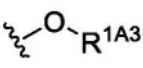
[0095] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中,式(I)化合物不为4,4'-[(2,2',3,3'-四氢[4,4'-联-1H-吡啶]-1,1'-二基)二羰基]双[2-羟基-苯甲醛]、4-[[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基]羰基]-2-羟基-苯甲醛或前述中任一者的盐。在一些变化形式中,当R¹为-CHO,R²为-OH,R³为氢并且L是-C(O)时,则A¹不为任选地被取代的吡啶基。

[0096] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中,R¹为R^{1A}并且R²为R^{2A}。在一些变化形式中,R¹为R^{2A}并且R²为R^{1A}。

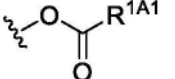
[0097] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中,R¹为-OH。在一些变化形式中,R¹为-OP(O)₃H₂。在一些变化形式中,R¹为-OCH₂OP(O)₃H₂。在一些

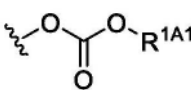
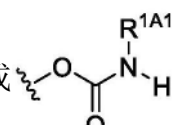
变化形式中,R¹为-OC(O)R^{1A1}或  在一些变化形式中,R¹为-OC(O)OR^{1A1}或

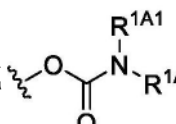
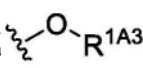
 在一些变化形式中,R¹为-OC(O)NHR^{1A1}或  在一些变化形式中,R¹

为-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}或  在一些变化形式中,R¹为-OR^{1A3}或 。

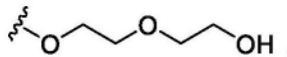
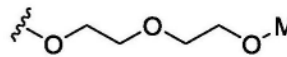
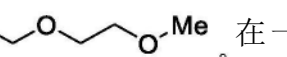
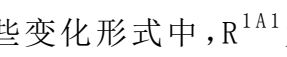
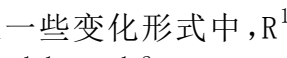
[0098] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中,R²为-OH。在一些变化形式中,R²为-OP(O)₃H₂。在一些变化形式中,R²为-OCH₂OP(O)₃H₂。在一些

变化形式中,R²为-OC(O)R^{1A1}或  在一些变化形式中,R²为-OC(O)OR^{1A1}或

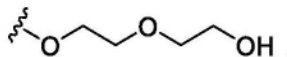
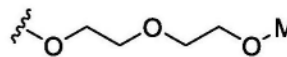
 在一些变化形式中,R²为-OC(O)NHR^{1A1}或  在一些变化形式中,R²

为-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}或  在一些变化形式中,R²为-OR^{1A3}或 。

[0099] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中,R^{1A1}为氢。在一些变化形式中,R^{1A1}为任选地被取代的烷基。在一些变化形式中,R^{1A1}为任选地被取代的C₁-C₁₀烷基。在一些变化形式中,R^{1A1}为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基,所述基团中的每一者都任选地被取代。在一些变化形式中,R^{1A1}为任选地被取代的烯基。在一

些变化形式中, R^{1A1} 为任选地被取代的炔基。在一些变化形式中, R^{1A1} 为任选地被取代的环烷基。在一些变化形式中, R^{1A1} 为 C_3 - C_{10} 环烷基。在一些变化形式中, R^{1A1} 为环戊基或环己基。在一些变化形式中, R^{1A1} 为任选地被取代的环烯基。在一些变化形式中, R^{1A1} 为任选地被取代的芳基。在一些变化形式中, R^{1A1} 为 C_6 - C_{10} 芳基。在一些变化形式中, R^{1A1} 为苯基。在一些变化形式中, R^{1A1} 为任选地被取代的杂环基。在一些变化形式中, R^{1A1} 为任选地被取代的杂芳基。在一些变化形式中, R^{1A1} 为- (任选地被取代的烷基) (任选地被取代的环烷基)。在一些变化形式中, R^{1A1} 为- (任选地被取代的烷基) (任选地被取代的芳基)。在一些变化形式中, R^{1A1} 为- (任选地被取代的烷基) (任选地被取代的杂环基)。在一些变化形式中, R^{1A1} 为- (任选地被取代的烷基) (任选地被取代的杂芳基)。在一些变化形式中, R^{1A1} 为 $-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$, 其中 m 和 n 各自独立地为 1 或 2。在一些变化形式中, R^{1A1} 为 , , ,  或 。在一些变化形式中, R^{1A1} 为- (C_{1-4} 烷基) (任选地被取代的杂环基)。在一些变化形式中, R^{1A1} 为- $(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{0-3}O(CH_2)_{0-3}$ 。在一些变化形式中, R^{1A1} 为- $P(O)(OR^{1A1})(OR^{1A2})$ 。在一些变化形式中, R^{1A1} 和 R^{1A2} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

[0100] 在式 (I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{1A1} 任选地被一个或多个独立地选自 $-OH$ 、卤基和任选地被取代的 C_{1-6} 烷基组成的组的取代基取代。在一些变化形式中, R^{1A1} 为任选地被一个或多个独立地选自以下组成的组的取代基取代的 C_{1-6} 烷基: 任选地被一个或多个独立地选自 $-OH$ 和 C_{1-4} 烷氧基组成的组的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基; $-COOH$; 氨基; $-OH$; 任选地被一个或多个 $-OH$ 取代的 C_{6-14} 芳基; 任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代的 4 元至 14 元杂环基; 任选地被一个或多个独立地选自 $-COOH$ 和氨基组成的组的取代基取代的 $-C(O)NH(C_{1-6}$ 烷基); 任选地被一个或多个独立地选自 $-COOH$ 和氨基组成的组的取代基取代的 $-NHC(O)(C_{1-6}$ 烷基); 和 $-P(O)(OC_{1-6}$ 烷基)(OC_{1-6} 烷基)。

[0101] 在式 (I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{1A2} 为氢。在一些变化形式中, R^{1A2} 为任选地被取代的烷基。在一些变化形式中, R^{1A2} 为任选地被取代的 C_1 - C_{10} 烷基。在一些变化形式中, R^{1A2} 为甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基, 所述基团中的每一者都任选地被取代。在一些变化形式中, R^{1A2} 为任选地被取代的烯基。在一些变化形式中, R^{1A2} 为任选地被取代的炔基。在一些变化形式中, R^{1A2} 为任选地被取代的环烷基。在一些变化形式中, R^{1A2} 为 C_3 - C_{10} 环烷基。在一些变化形式中, R^{1A2} 为环戊基或环己基。在一些变化形式中, R^{1A2} 为任选地被取代的环烯基。在一些变化形式中, R^{1A2} 为任选地被取代的芳基。在一些变化形式中, R^{1A2} 为 C_6 - C_{10} 芳基。在一些变化形式中, R^{1A2} 为苯基。在一些变化形式中, R^{1A2} 为任选地被取代的杂环基。在一些变化形式中, R^{1A2} 为任选地被取代的杂芳基。在一些变化形式中, R^{1A2} 为- (任选地被取代的烷基) (任选地被取代的环烷基)。在一些变化形式中, R^{1A2} 为- (任选地被取代的烷基) (任选地被取代的芳基)。在一些变化形式中, R^{1A2} 为- (任选地被取代的烷基) (任选地被取代的杂环基)。在一些变化形式中, R^{1A2} 为- (任选地被取代的烷基) (任选地被取代的杂芳基)。在一些变化形式中, R^{1A2} 为 $-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$, 其中 m 和 n 各自独立地为 1 或 2。在一些变化形式中, R^{1A2} 为 , , , 

在一些变化形式中, R^{1A1}为-(C₁₋₄烷基)(任选地被取代的杂环基)。在一些变化形式中, R^{1A1}为-(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₀₋₃O(CH₂)₀₋₃。在一些变化形式中, R^{1A1}为-P(O)(OR^{1a1})(OR^{1a2})。在一些变化形式中, R^{1a1}和R^{1a2}各自独立地为氢或C₁₋₆烷基。

[0102] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{1A2}任选地被一个或多个独立地选自自由-OH、卤基和任选地被取代的C₁₋₆烷基组成的组的取代基取代。在一些变化形式中, R^{1A2}为任选地被一个或多个独立地选自自由以下组成的组的取代基取代的C₁₋₆烷基: 任选地被一个或多个独立地选自自由-OH和C₁₋₄烷氧基组成的组的取代基取代的C₁₋₆烷氧基; -COOH; 氨基; -OH; 任选地被一个或多个-OH取代的C₆₋₁₄芳基; 任选地被一个或多个独立地选自自由-COOH和氨基组成的组的取代基取代的-C(O)NH(C₁₋₆烷基); 任选地被一个或多个独立地选自自由-COOH和氨基组成的组的取代基取代的-NHC(O)(C₁₋₆烷基); 和-P(O)(OC₁₋₆烷基)(OC₁₋₆烷基)。

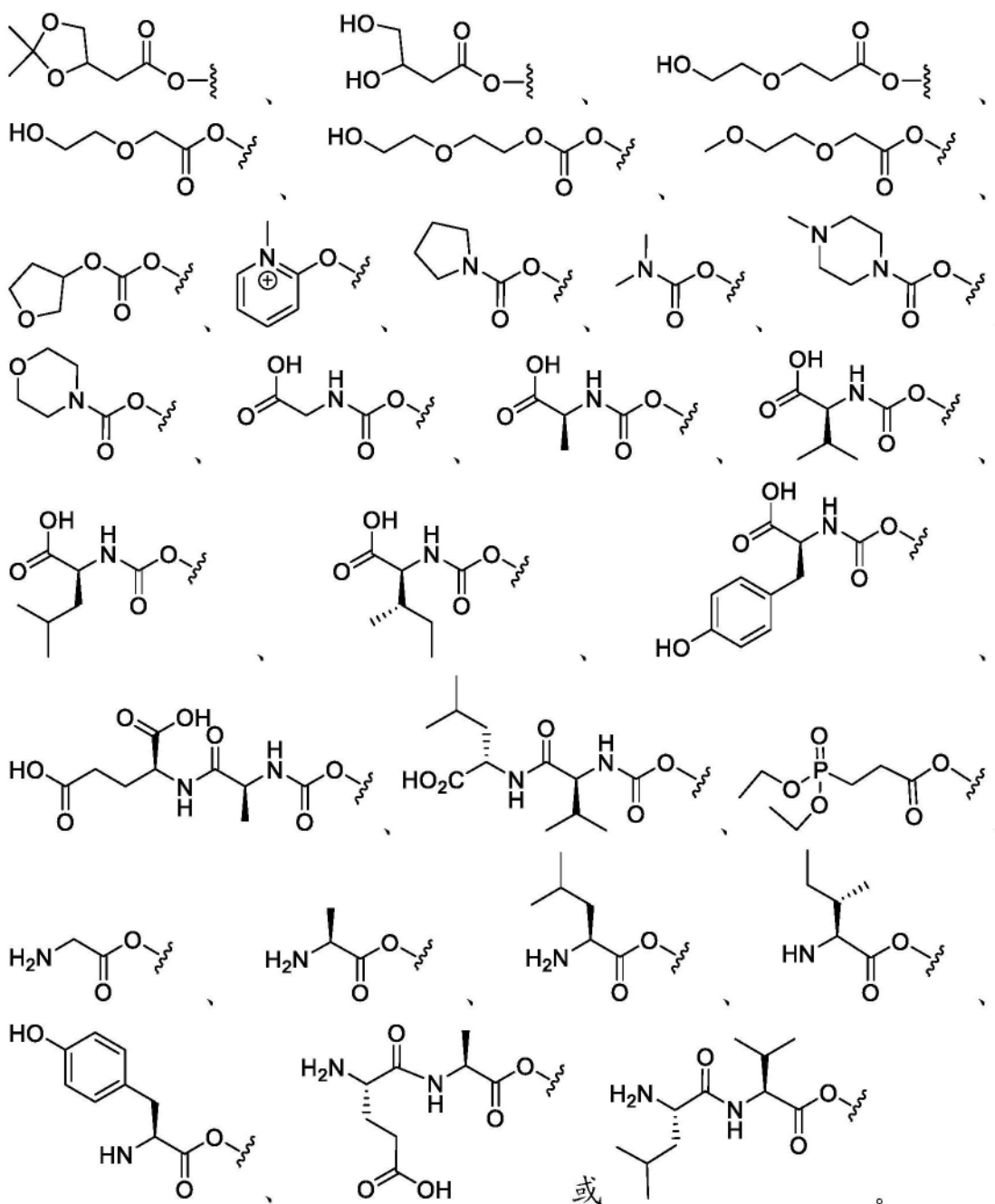
[0103] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{1A3}为任选地被取代的杂芳基。在一些变化形式中, R^{1A3}为任选地被C₁₋₆烷基取代的杂芳

基。在一些变化形式中， R^{1A3} 为  在一些变化形式中， R^{1A3} 为 $-PO_3H_2$ 、 $-P(O)H(OC_{1-6}$ 烷基)或 $-P(O)(OC_{1-6}烷基)(OC_{1-6}烷基)$ 。

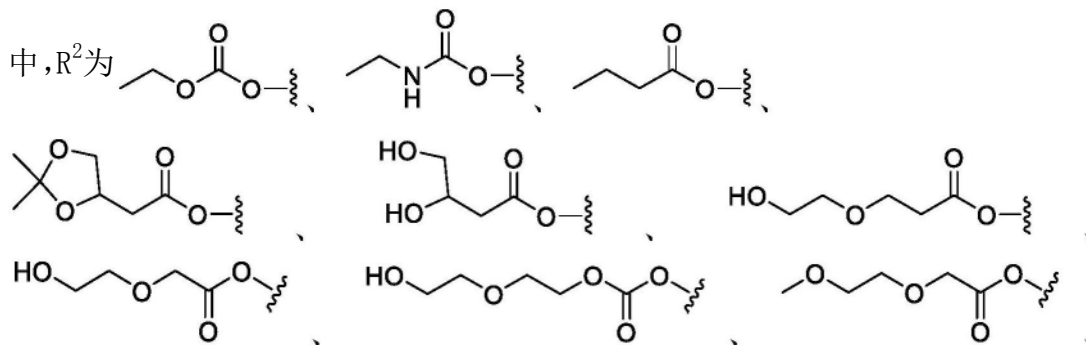
[0104] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案

中, R¹为 

[0105]



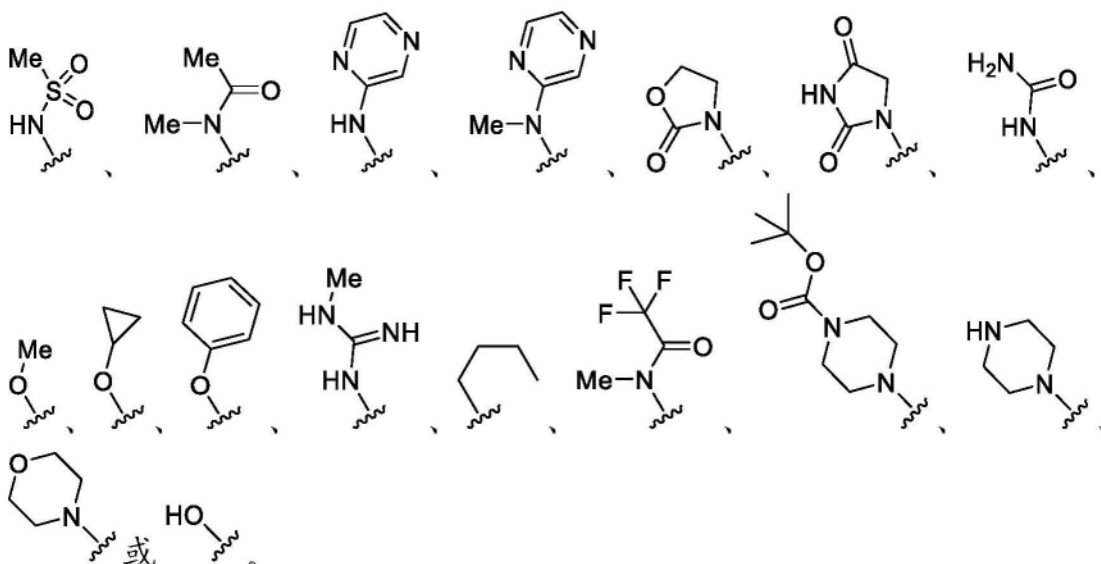
[0106] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案





R^{2A1}为

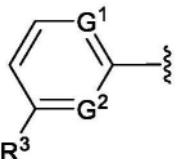


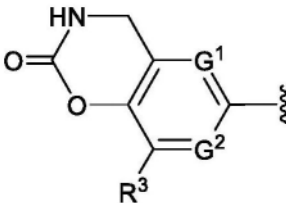
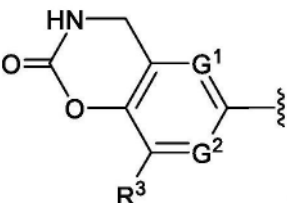



[0109] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{2A1} 任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基和氧代基组成的组的取代基取代。

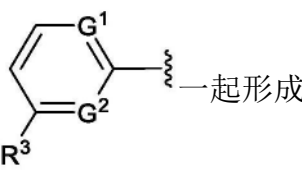
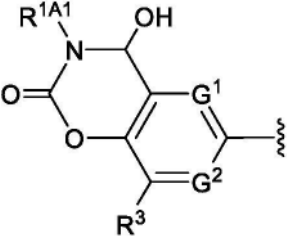
[0110] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{2A1A} 、 R^{2A1B} 、 R^{2A1C} 和 R^{2A1D} 各自独立地且任选地被一个或多个卤基取代。

[0111] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案

中, R^{1A} 和 R^{2A} 连同它们所连接的  一起形成任选地被取代的

 在一些变化形式中,  任选地被一个或多个独立

地选自以下组成的组的取代基取代: 氟、-OH 和任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷氧基和氧代基组成的组的取代基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些变化形式中, R^{1A} 和 R^{2A} 连同它们所

连接的  一起形成  。

[0112] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^3 为卤基。在一些变化形式中, R^3 为氟。在一些变化形式中, R^3 为氯。在一些变化形式中, R^3 为溴。在一些变化形式中, R^3 为碘。在一些变化形式中, R^3 为氢。在一些变化形式中, R^3 为任选地被取代的烷基。在一些变化形式中, R^3 为甲基。在一些变化形式中, R^3 为任选地被取代的烷氧基。在一些变化形式中, R^3 为甲氧基。在一些变化形式中, R^3 为卤基、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或任选地被取代的 C_{1-6} 烷氧基。

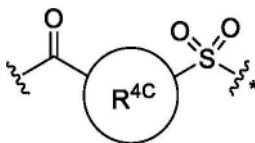
[0113] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中, G^1 和 G^2 二者都为CH。在一些变化形式中, G^1 和 G^2 二者都为N。在一些变化形式中, G^1 和 G^2 中的一者为CH并且另一者为N。在一些变化形式中, G^1 为CH并且 G^2 为N。在一些变化形式中, G^1 为N并且 G^2 为CH。

[0114] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中,L为键。在一些变化形式中,L为 $-C(O)NH-*$ 。在一些变化形式中,L为 $-NHC(O)-*$ 。在一些变化形式中,L为 $-C(R^{4A})(R^{4B})NHC(O)-*$ 。在一些变化形式中,L为 $-C(O)N(R^{4D})(CH_2)_{2-3}-*$ 。在一些变化形式中,L为 $-C(O)N(R^{4D})(CH_2)_{0-3}-*$ 。在一些变化形式中,L为 $-C(O)N(CH_3)-*$ 。在一些变化形式中,L为 $-(CH_2)OC(O)NH-*$ 。在一些变化形式中,L为 $-C(O)NHNH-*$ 。在一些变化形式中,L为 $-C(O)NHNHC(O)-*$ 。在一些变化形式中,L为 $-CH(R^{4E})NHC(O)O-*$ 。在一些变化形式中,L为 $-C(O)NH-*$ 。

[0115] 在一些实施方案中, R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4D} 和 R^{4E} 各自独立地为氢或任选地被取代的烷基。在一些变化形式中, R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4D} 和 R^{4E} 各自独立地为氢或任选地被取代的 C_{1-6} 烷基。在一些变化形式中, R^{4A} 和 R^{4B} 二者都为氢。在一些变化形式中, R^{4A} 和 R^{4B} 二者都为任选地被取代的 C_1-C_{10} 烷基。在一些变化形式中, R^{4A} 和 R^{4B} 二者都为甲基。在一些变化形式中, R^{4A} 和 R^{4B} 中的一者为氢并且另一者为任选地被取代的 C_1-C_{10} 烷基。

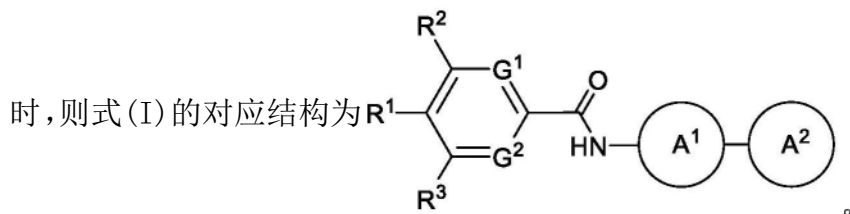
[0116] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中,L为 $-CH(R^{4F})OC(O)NH-*$,其中 R^{4F} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0117] 在一些变化形式中,L为 $-C(O)-$ 。在一些变化形式中,L为 $-S(O)_2-$ 。在一些变化形式

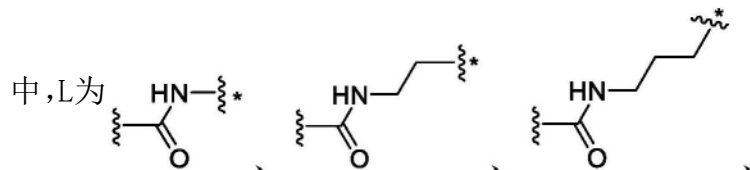
中,L为 $-S(O)_2NH-*$ 。在一些变化形式中,L为。在一些变化形式中, R^{4C} 为任

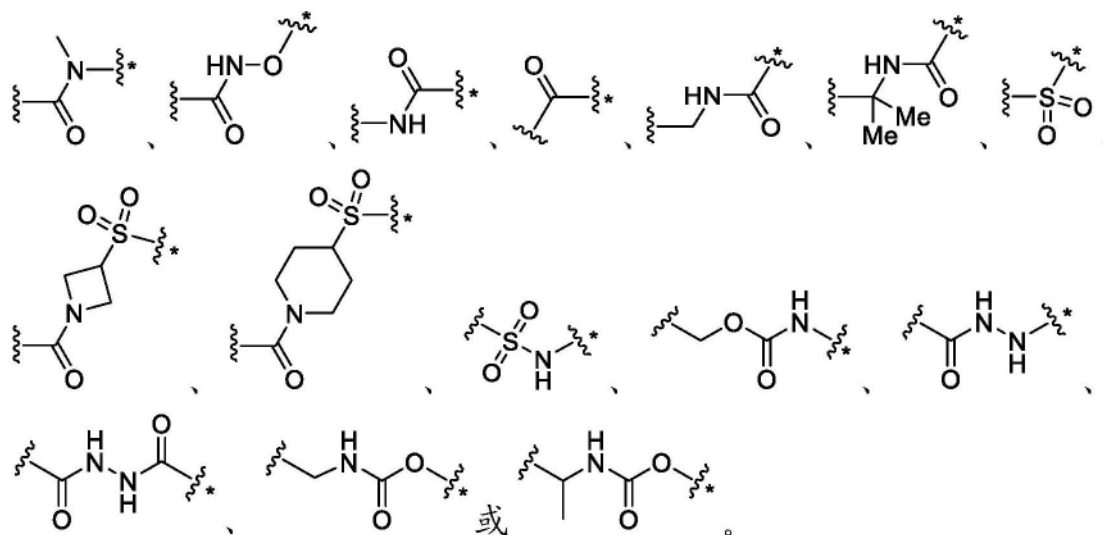
选地被取代的芳基。在一些变化形式中, R^{4C} 为任选地被取代的环烷基。在一些变化形式中, R^{4C} 为任选地被取代的环烯基。在一些变化形式中, R^{4C} 为任选地被取代的杂芳基。在一些变化形式中, R^{4C} 为任选地被取代的杂环基。在一些变化形式中, R^{4C} 为氮杂环丁烷基或哌啶基。

[0118] 应当理解,在L的变化形式中所用的*表示连接至 A^1 的点。例如,当L为 $-C(O)NH-*$

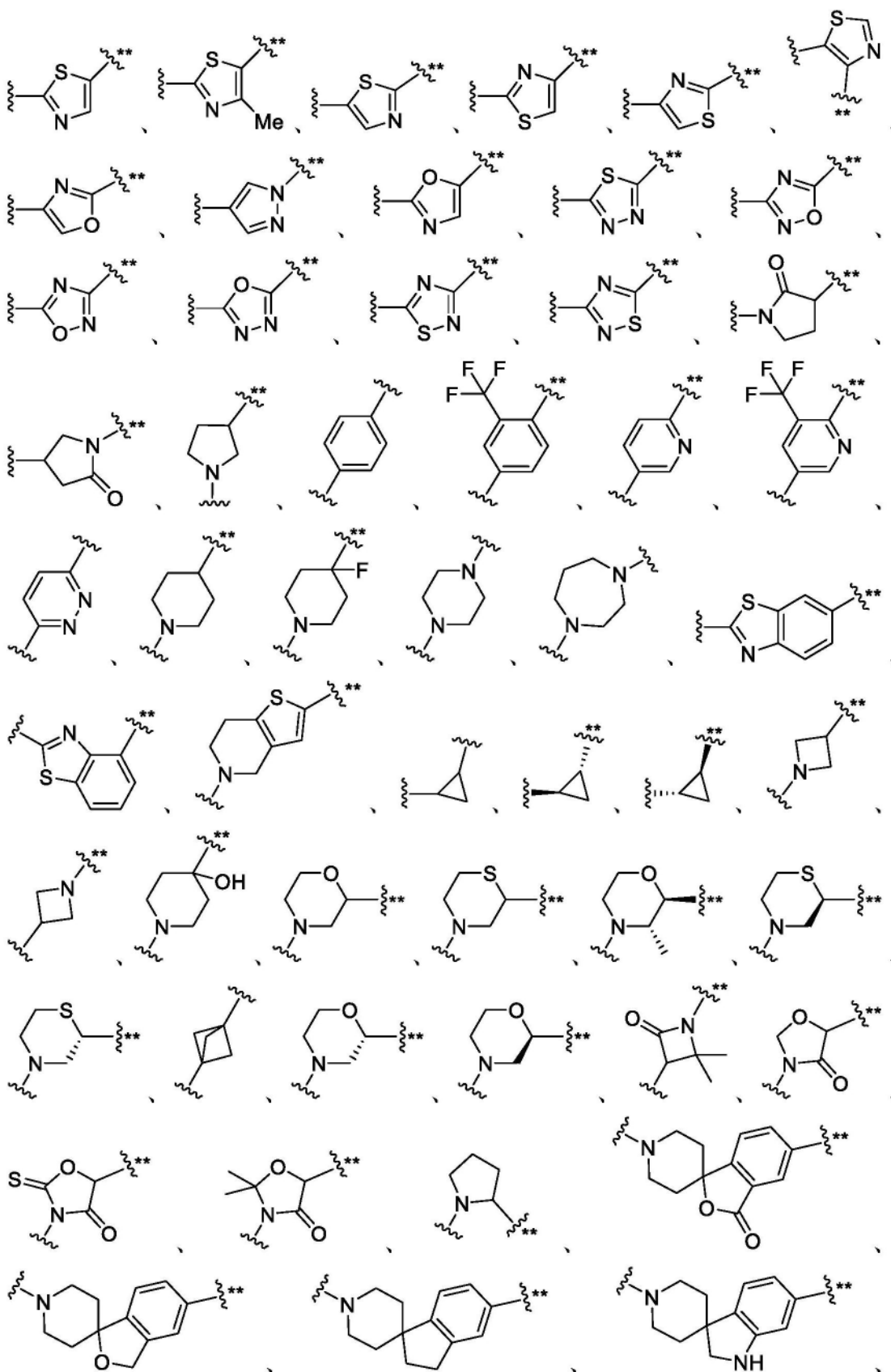


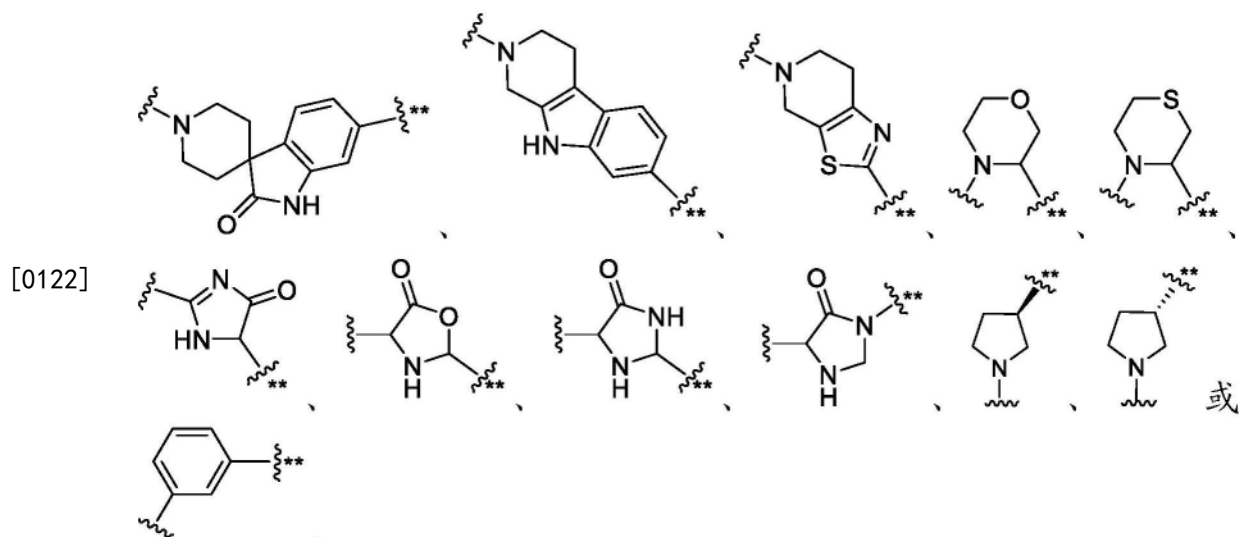
[0119] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案





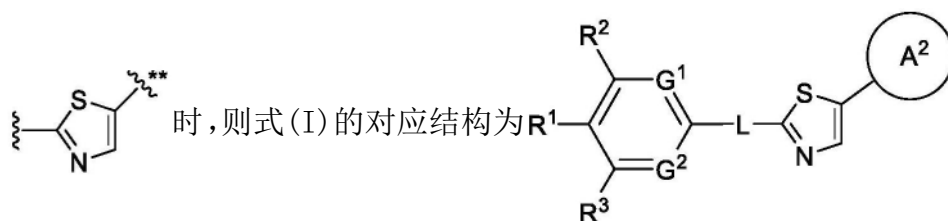
[0120] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案中, A^1 为任选地被取代的芳基。在一些变化形式中, A^1 为任选地被取代的苯基。在一些变化形式中, A^1 为任选地被取代的环烷基。在一些变化形式中, A^1 为环丁基。在一些变化形式中, A^1 为任选地被取代的环烯基。在一些变化形式中, A^1 为任选地被取代的杂芳基。在一些变化形式中, A^1 为噻唑基、噁唑基、吡唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或苯并噻唑基, 所述基团中的每一者都任选地被取代。在一些变化形式中, A^1 为任选地被取代的杂环基。在一些变化形式中, A^1 为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、二氮杂环庚烷或四氢噻吩并吡啶, 所述基团中的每一者都任选地被取代。在一些变化形式中, A^1 为任选地被取代的噻唑基。在一些变化形式中, A^1 为任选地被取代的噻二唑基。在一些变化形式中, A^1 为任选地被取代的吡唑基。在一些变化形式中, A^1 为任选地被取代的哌啶基。在一些变化形式中, A^1 为





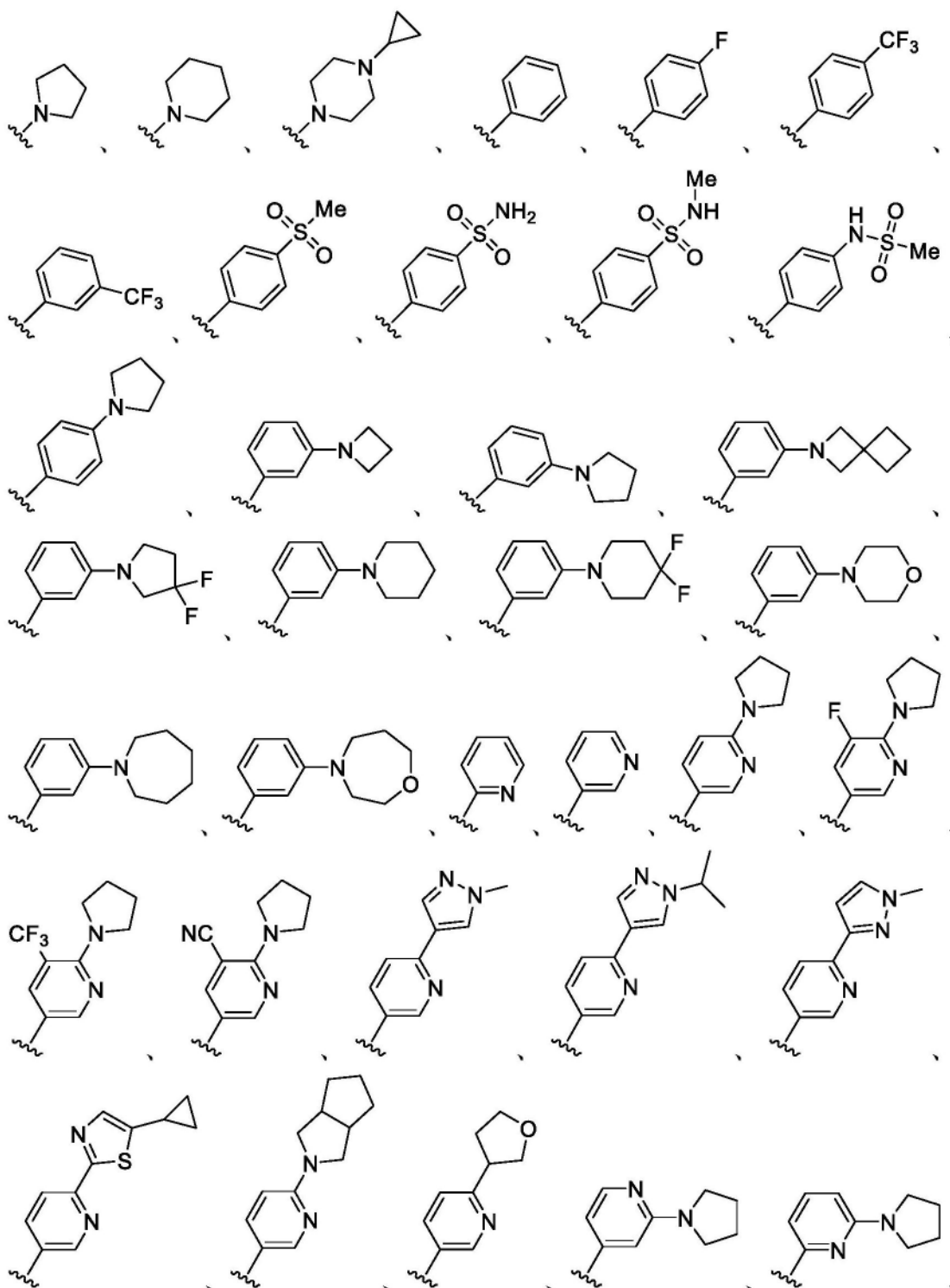
[0123] 在一些实施方案中, A^1 任选地被一个或多个独立地选自以下组成的组的取代基取代: 卤基、氧代基、 $=S$ 、氰基、 $-OH$ 、 $-SO_2$ (C_{1-6} 烷基)、 $-SO_2NH$ (C_{1-6} 烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2$ (C_{1-6} 烷基)、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个卤基取代的 4 元至 14 元杂环基、任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基取代的 4 元至 14 元杂芳基。在一些变化形式中, A^1 任选地被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、4 元至 14 元杂环基或 4 元至 14 元杂芳基取代, 所述基团各自任选地被取代。

[0124] 应当理解, 在 A^1 的变化形式中所用的 ** 表示连接至 A^2 的点。例如, 当 A^1 为

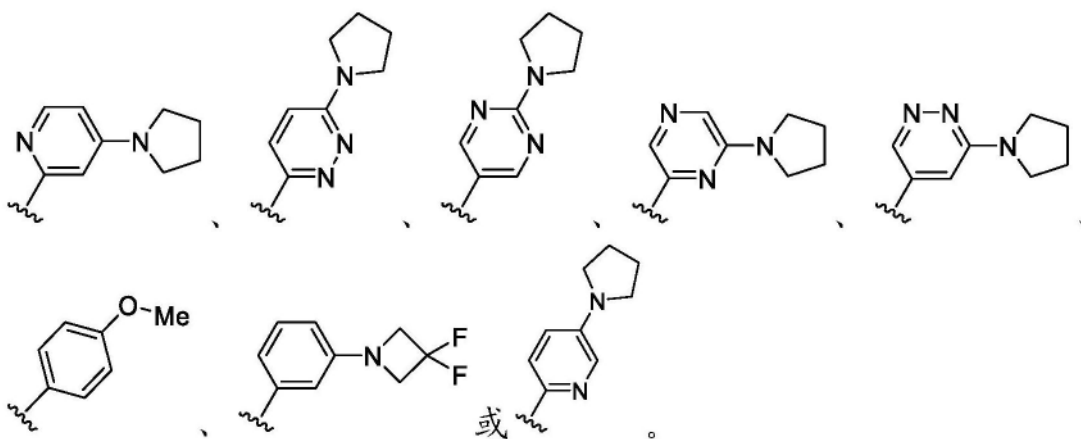


[0125] 在一些变化形式中, A^2 为任选地被取代的芳基。在一些变化形式中, A^2 为任选地被取代的环烷基。在一些变化形式中, A^2 为任选地被取代的环烯基。在一些变化形式中, A^2 为任选地被取代的杂芳基。在一些变化形式中, A^2 为任选地被取代的杂环基。在一些变化形式中, A^2 为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基, 所述基团中的每一者都任选地被取代。在一些变化形式中, A^2 为任选地被取代的哌啶基。在一些变化形式中, A^2 为任选地被取代的苯基。在一些变化形式中, A^2 为任选地被取代的哌嗪基。在一些变化形式中, A^2 为任选地被取代的吡咯烷基。在一些变化形式中, A^2 为任选地被取代的吡啶基。在一些变化形式中, A^2 为

[0126]

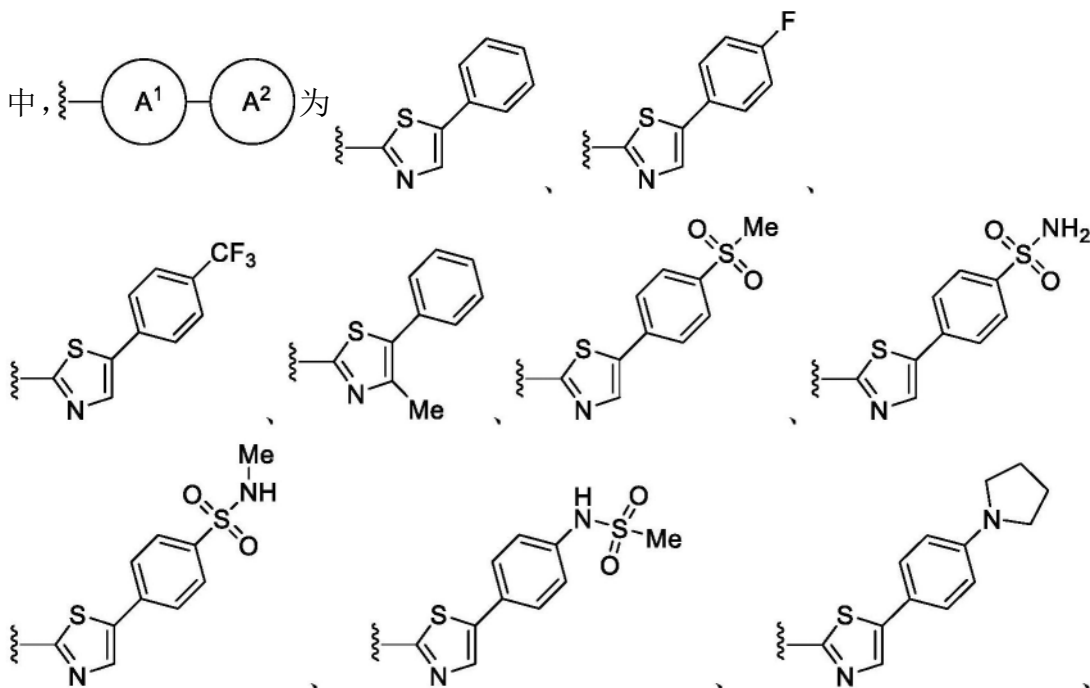


[0127]

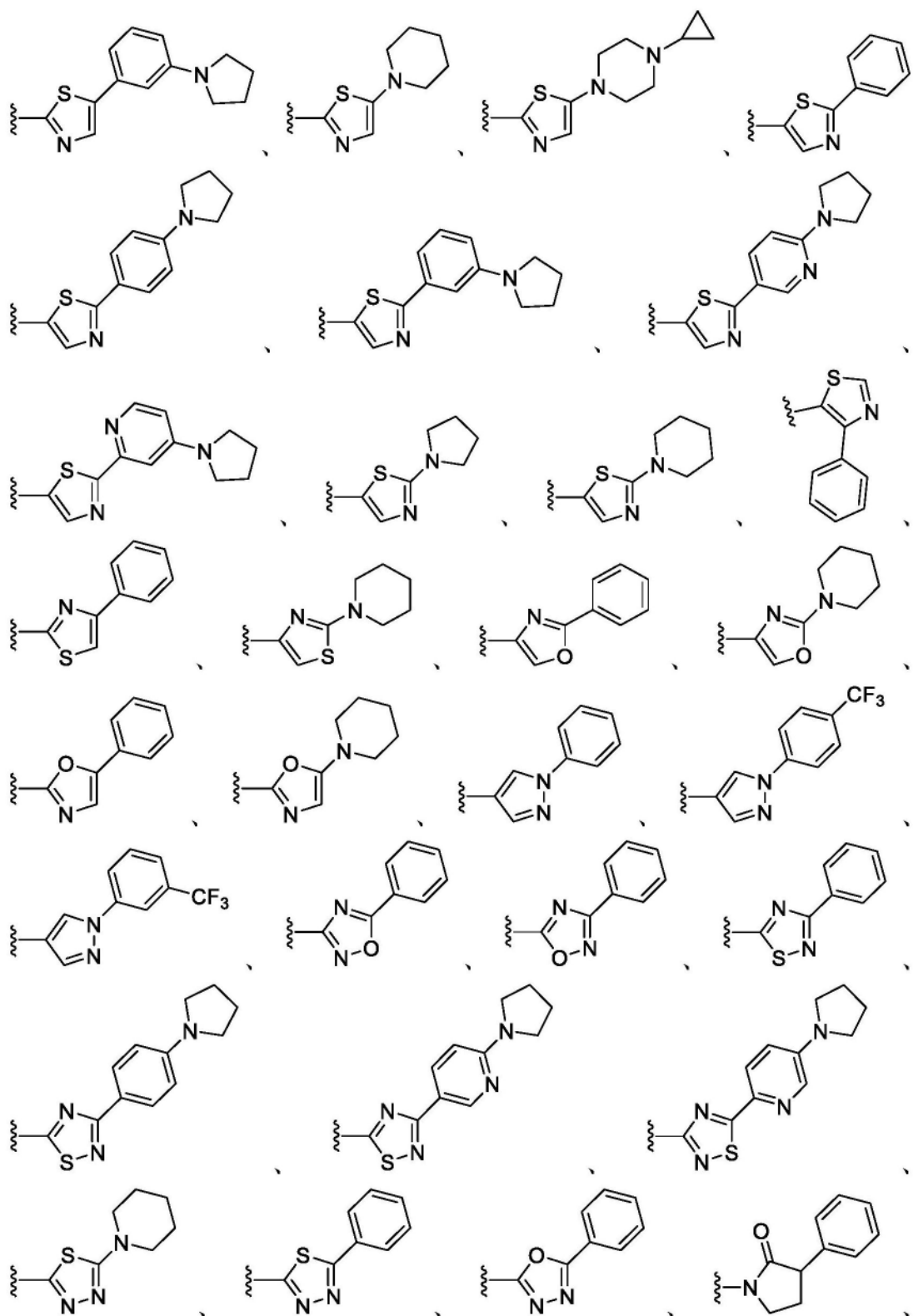


[0128] 在一些实施方案中, A^2 任选地被一个或多个独立地选自以下组成的组的取代基取代: 卤基、氧代基、 $=S$ 、氰基、 $-OH$ 、 $-SO_2$ (C_{1-6} 烷基)、 $-SO_2NH$ (C_{1-6} 烷基)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHSO_2$ (C_{1-6} 烷基)、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、任选地被一个或多个卤基取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个卤基取代的 4 元至 14 元杂环基、任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基或 C_{3-10} 环烷基取代的 4 元至 14 元杂芳基。在一些变化形式中, A^2 任选地被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、4 元至 14 元杂环基或 4 元至 14 元杂芳基取代, 所述基团各自任选地被取代。

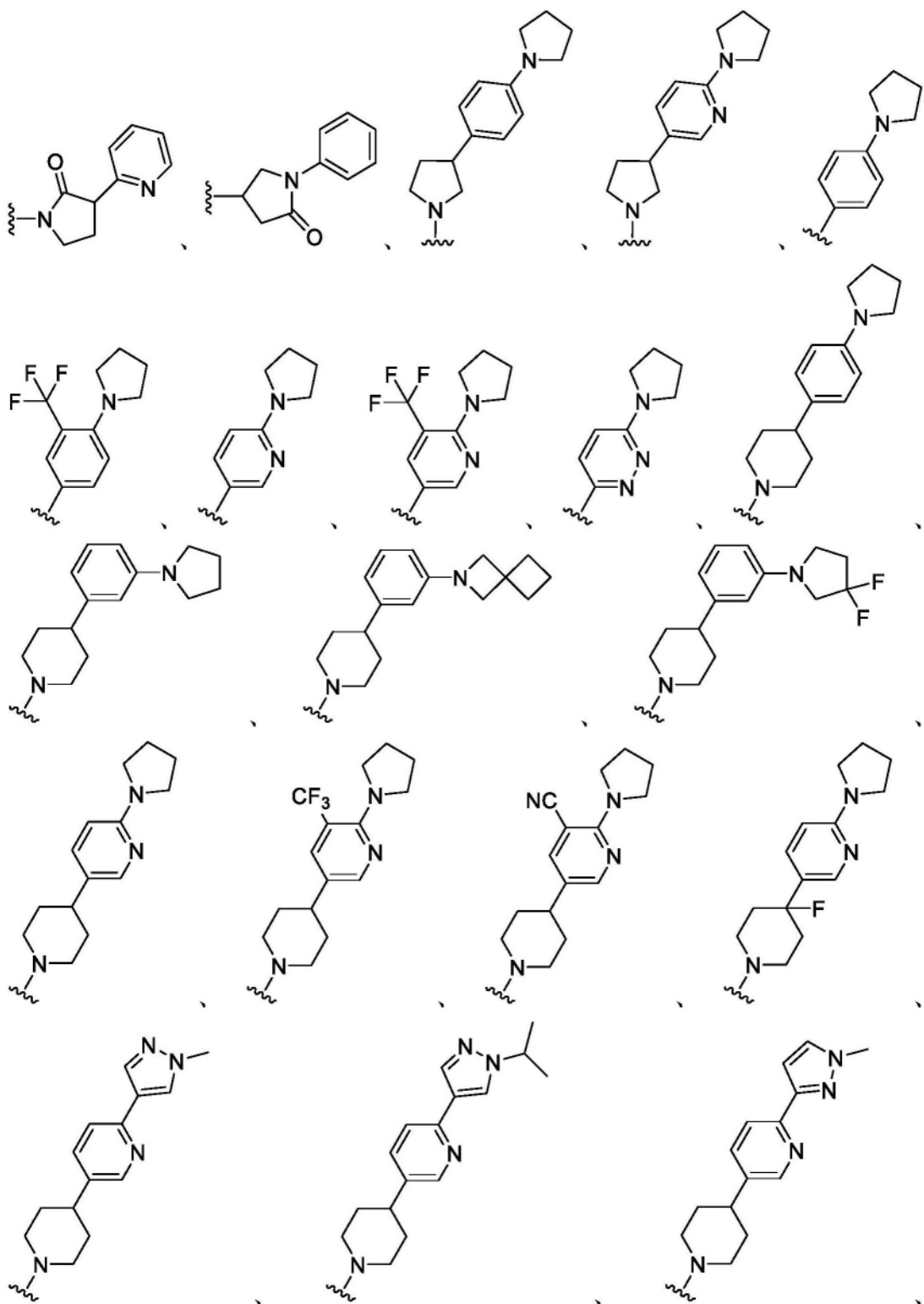
[0129] 在式 (I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案



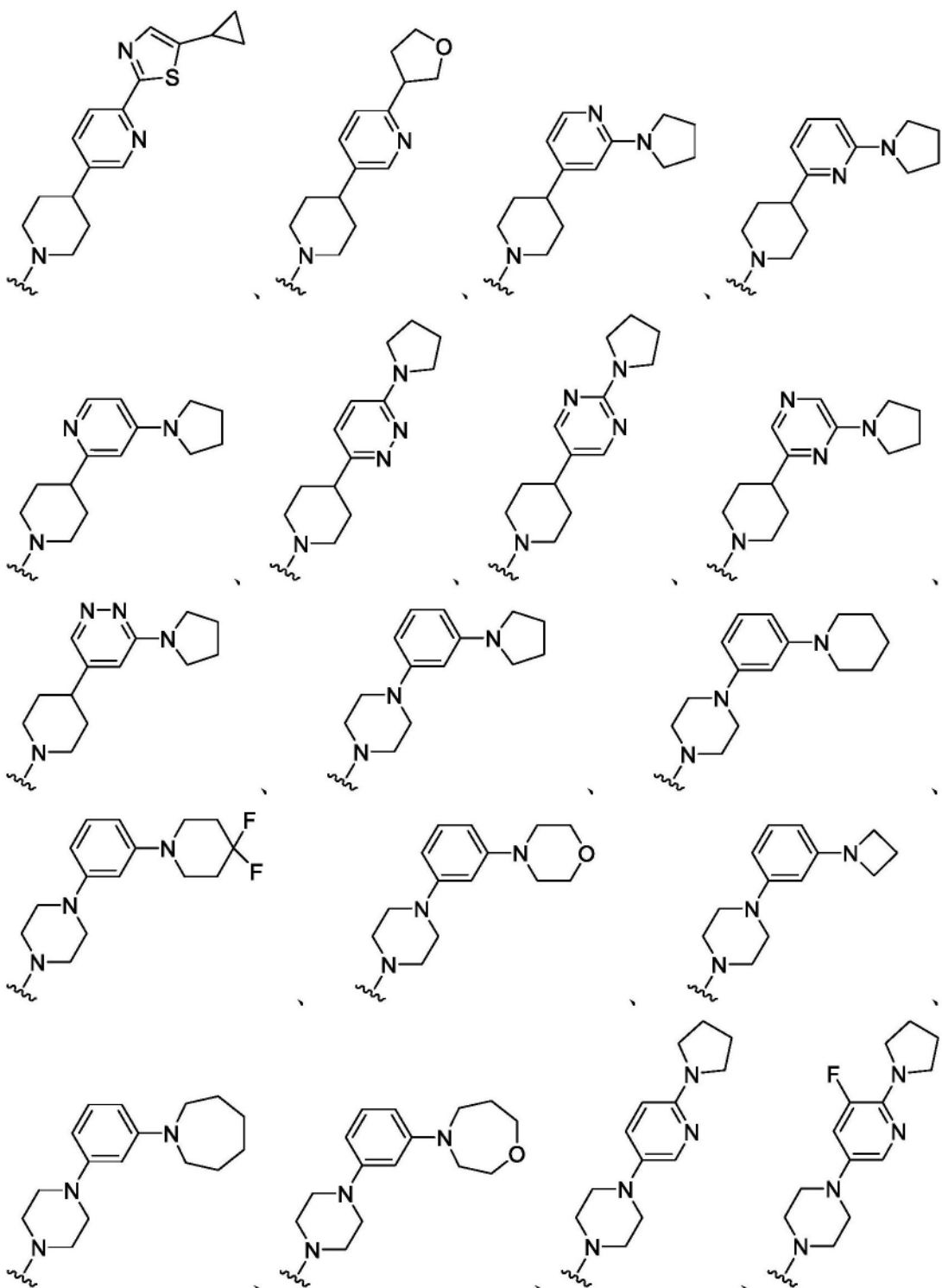
[0130]

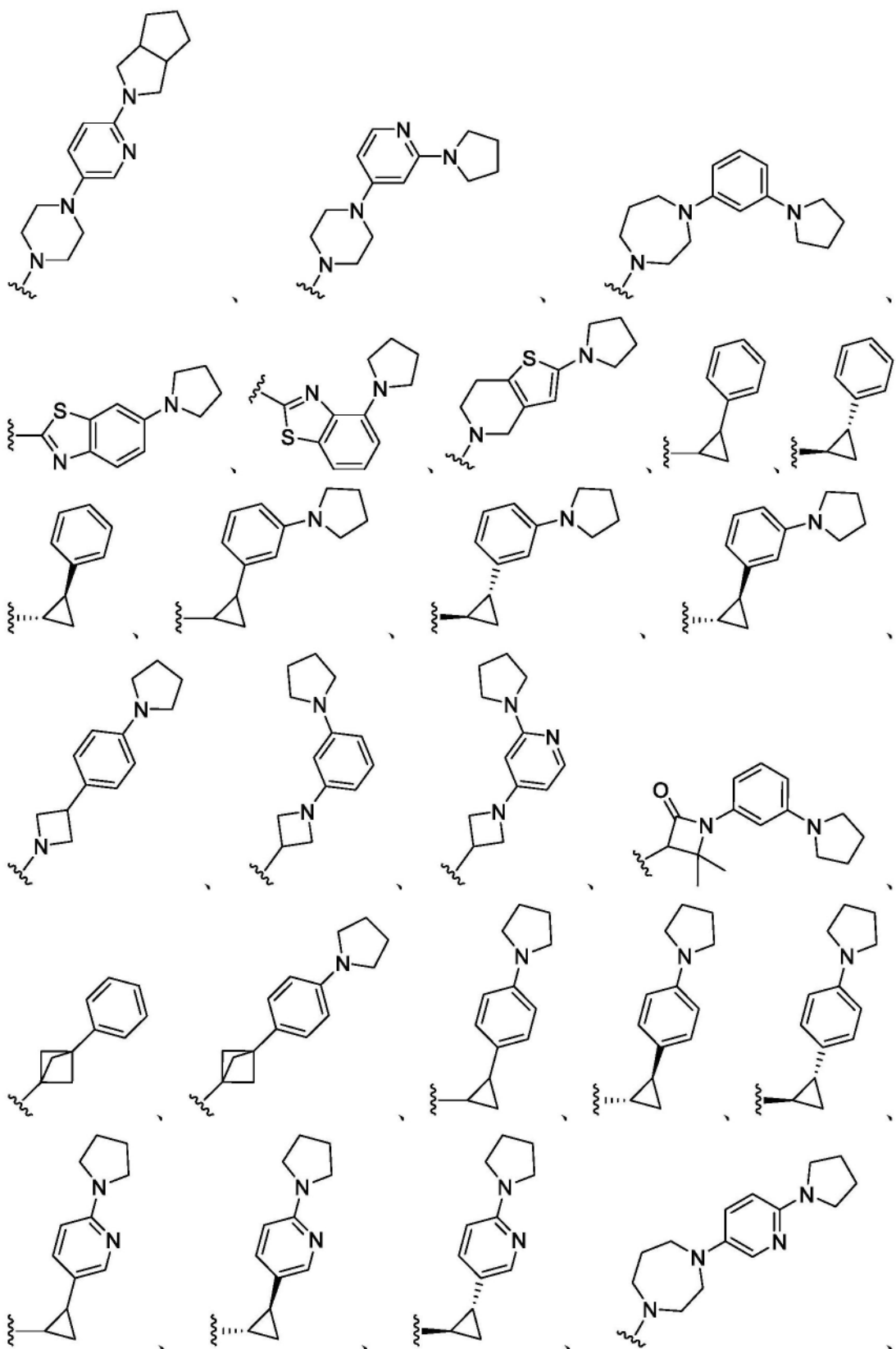


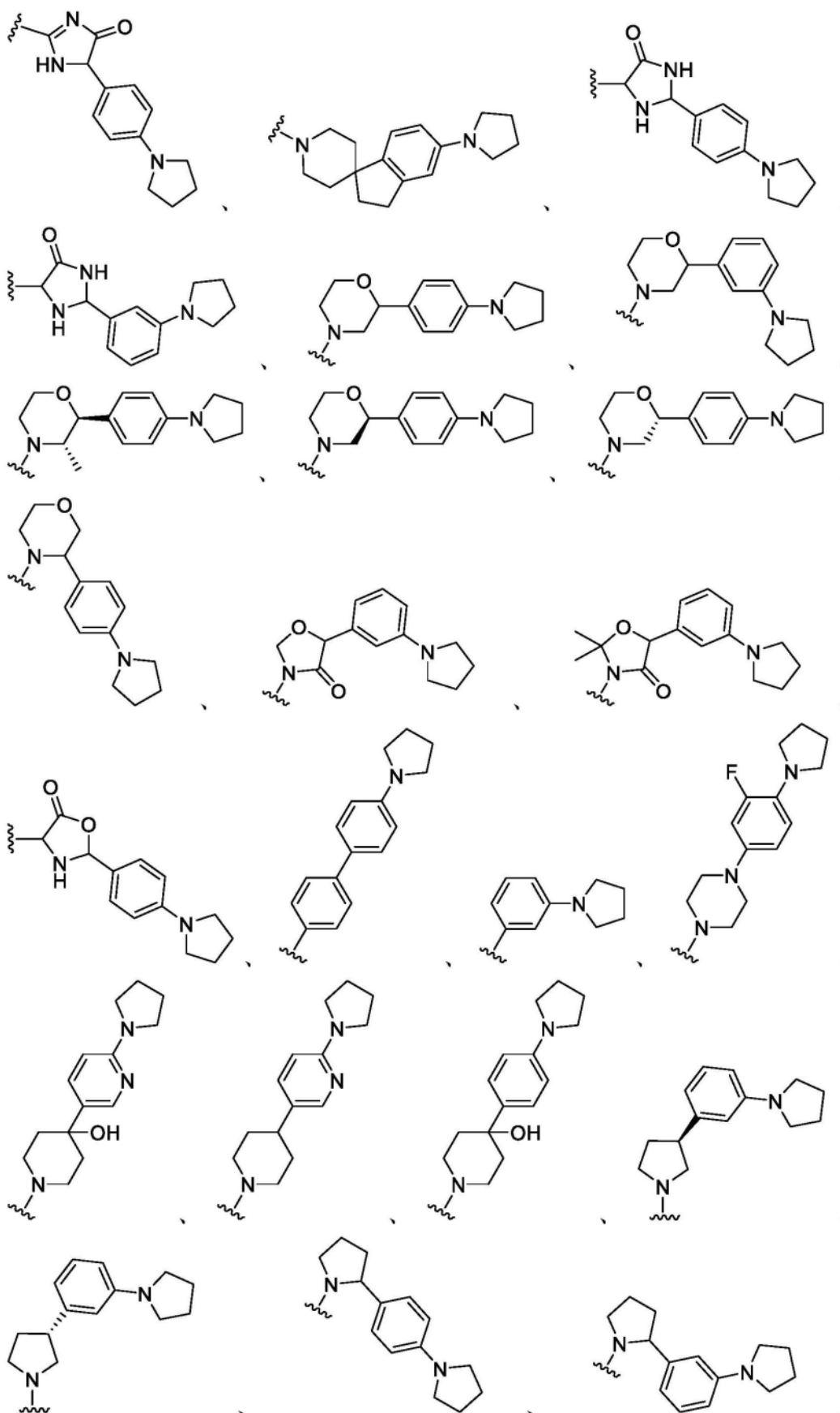
[0131]



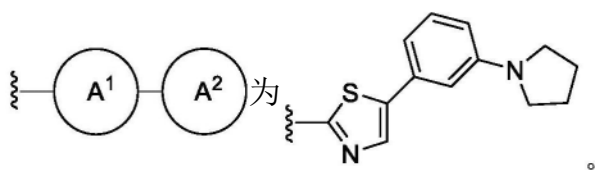
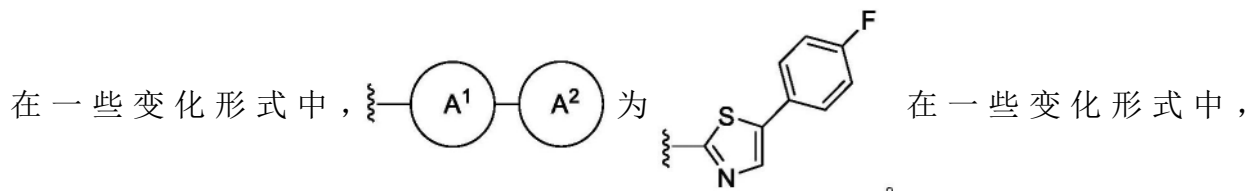
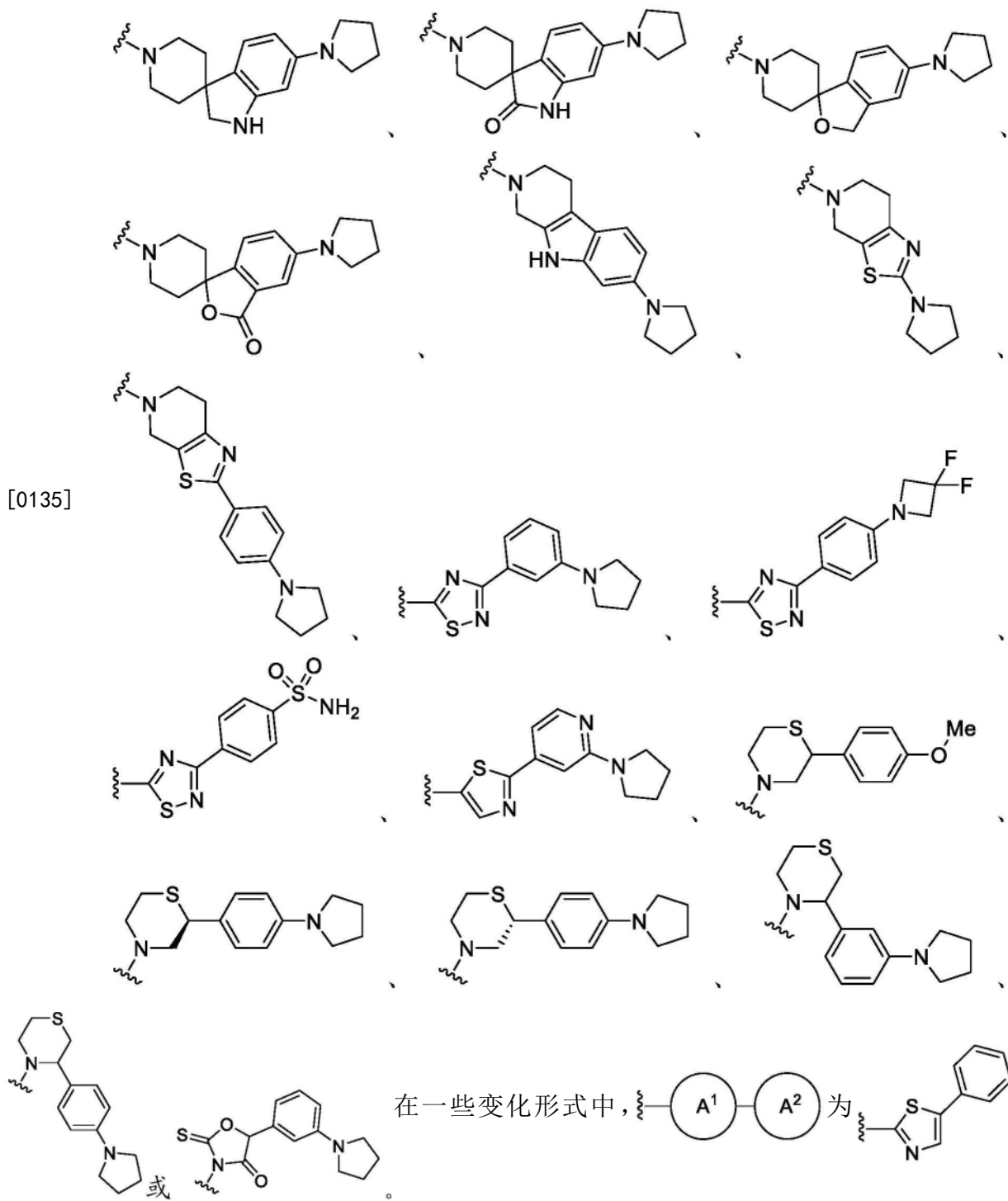
[0132]



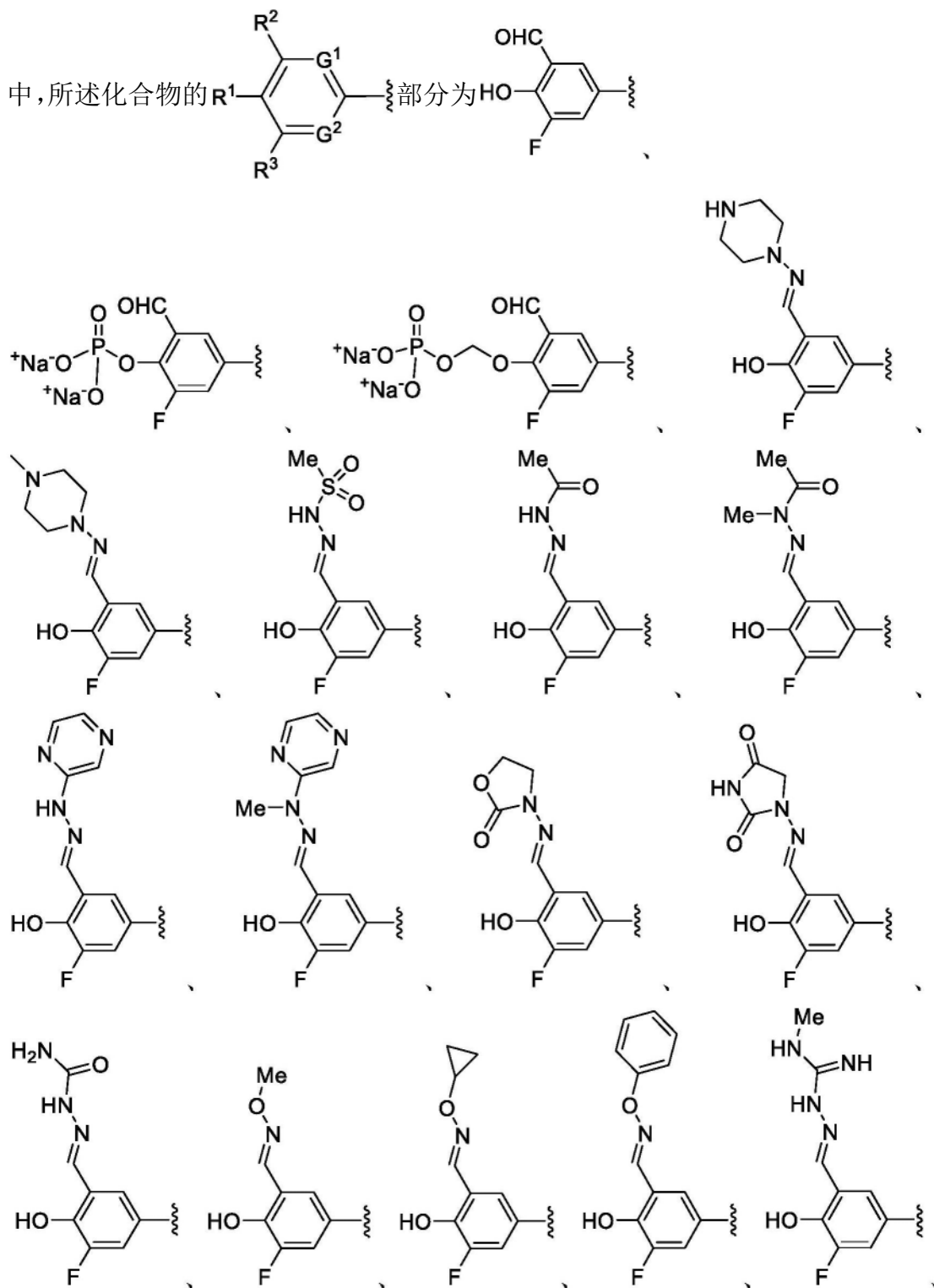




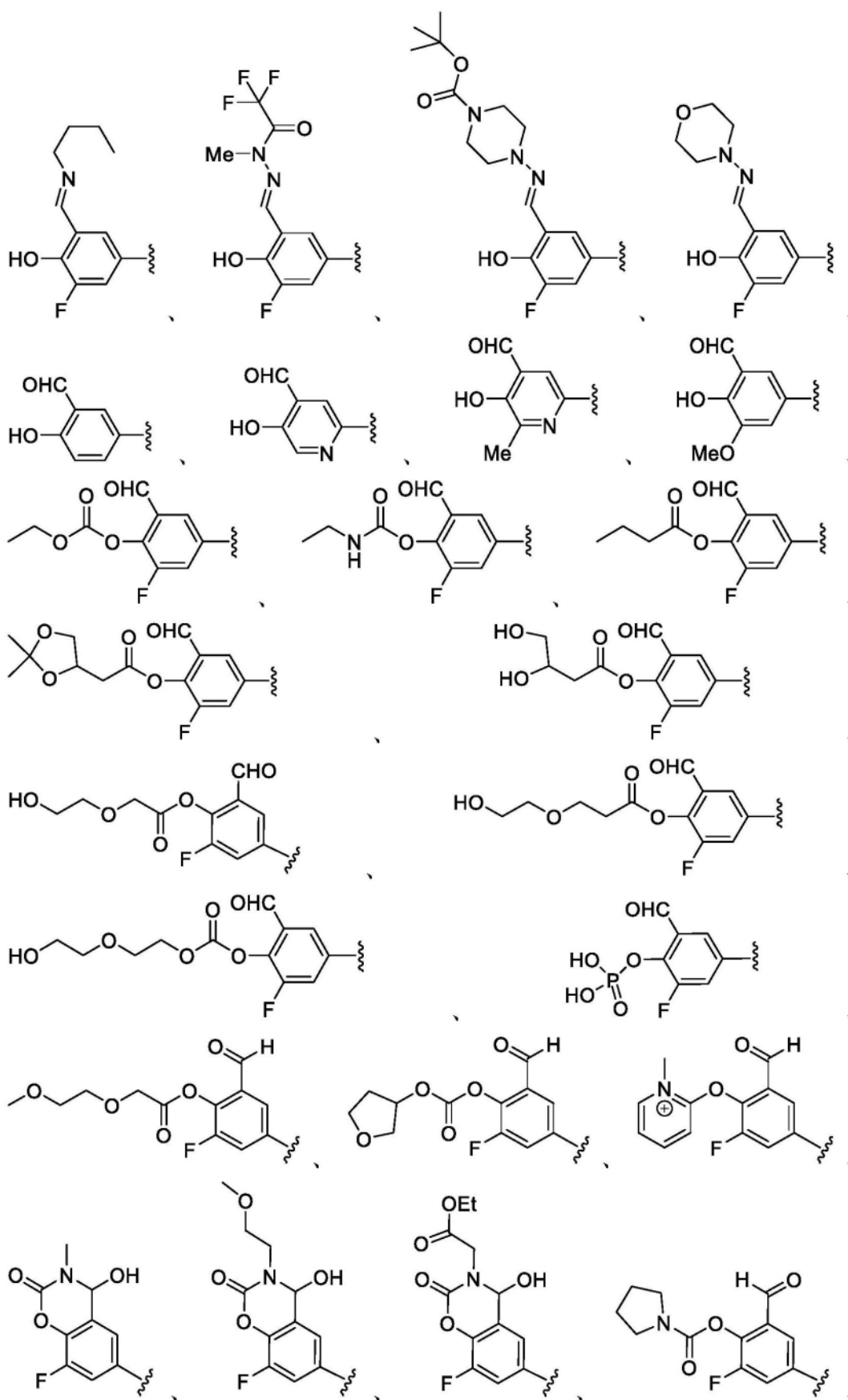
[0135]

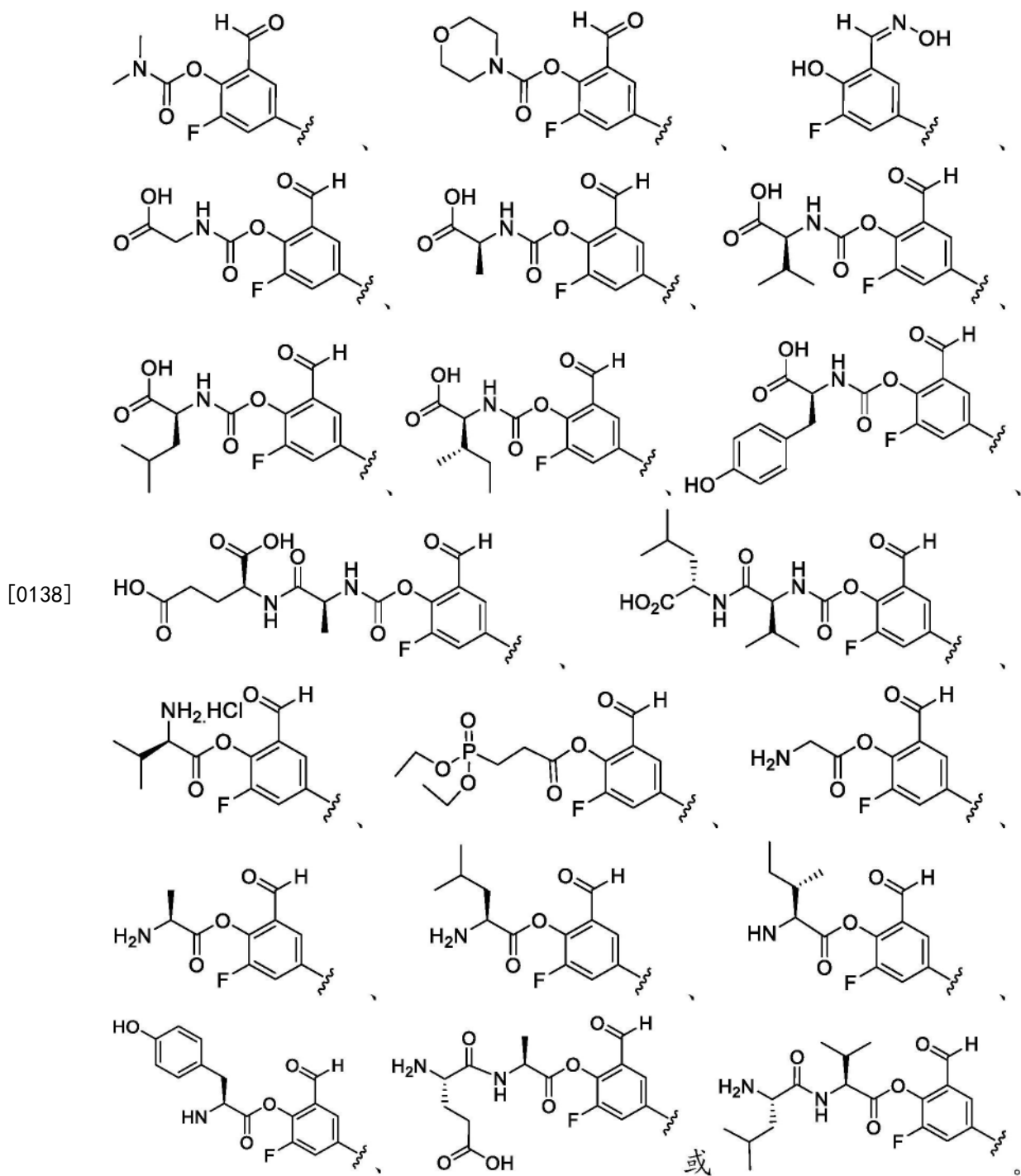


[0136] 在式(I)、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的一些实施方案



[0137]

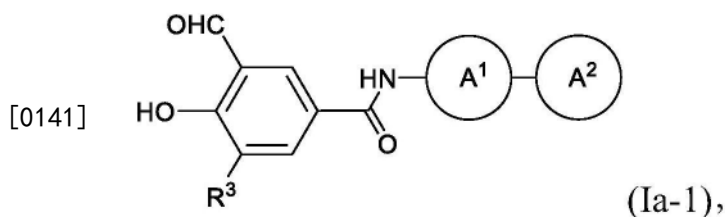




[0139] 在一些变化形式中,所述化合物的R¹-部分为

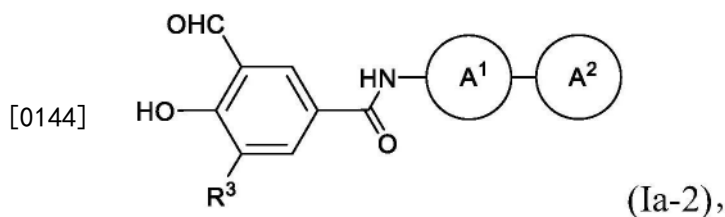



[0140] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物是式(Ia-1)化合物:



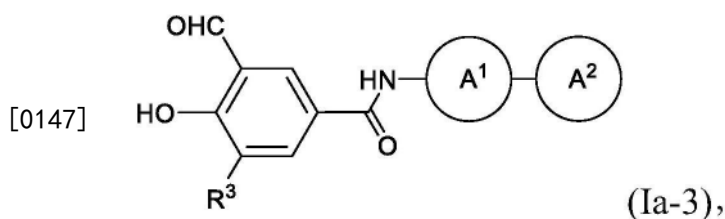
[0142] 或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中 R^3 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)所定义。

[0143] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物是式(Ia-2)化合物:



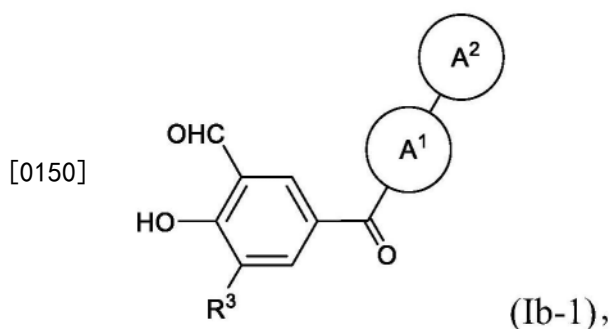
[0145] 或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中 R^3 和 A^2 如针对式(I)所定义;并且 A^1 为5元杂芳基。

[0146] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物是式(Ia-3)化合物:



[0148] 或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中 A^2 如针对式(I)所定义; A^1 为5元杂芳基;并且 R^3 为卤基。

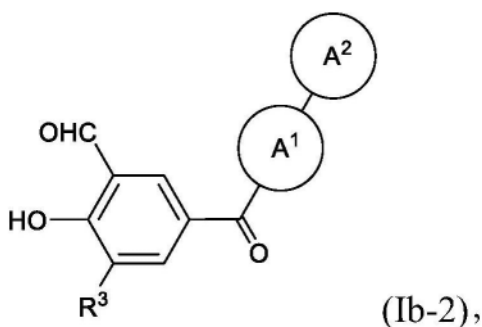
[0149] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物是式(Ib-1)化合物:



[0151] 或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中 R^3 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)所定义。

[0152] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物是式(Ib-2)化合物:

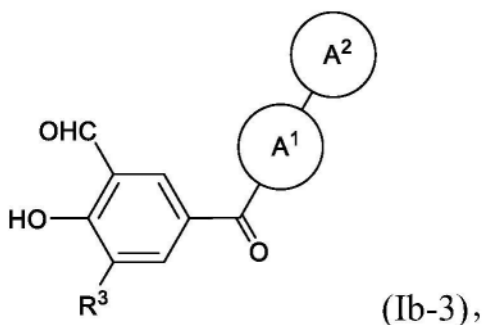
[0153]



[0154] 或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中 A^1 和 A^2 如针对式(I)所定义;并且 R^3 为卤基。

[0155] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物是式(Ib-3)化合物:

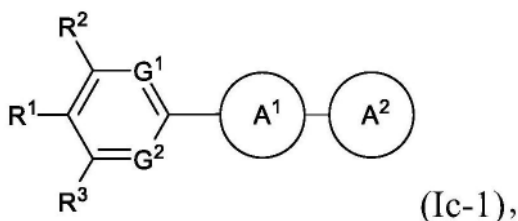
[0156]



[0157] 或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中 A^1 为任选地被取代的杂环基; A^2 为被杂环基取代的苯基;并且 R^3 为卤基。在一些变化形式中, A^1 为哌啶基。在一些变化形式中, A^2 为被吡咯烷基取代的苯基。在一些变化形式中, R^3 为氟。

[0158] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物是式(Ic-1)化合物:

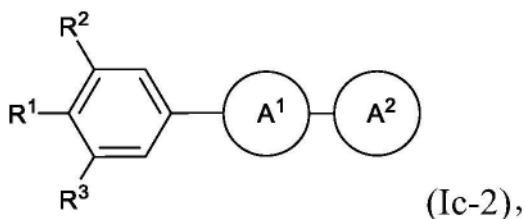
[0159]



[0160] 或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中 R^2 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)所定义;并且 R^1 为 $-OPO_3H_2$ 、 $-OCH_2OPO_3H_2$ 、 $-OC(O)R^{1A1}$ 、 $-OC(O)OR^{1A1}$ 或 $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$,其中 R^{1A1} 和 R^{1A2} 各自独立地为氢、任选地被取代的烷基、任选地被取代的烯基、任选地被取代的炔基、任选地被取代的环烷基、任选地被取代的环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的杂芳基或 $-O_{0-1}(CH_2)_mO(CH_2)_nOH$,并且其中 m 和 n 各自独立地为1或2。

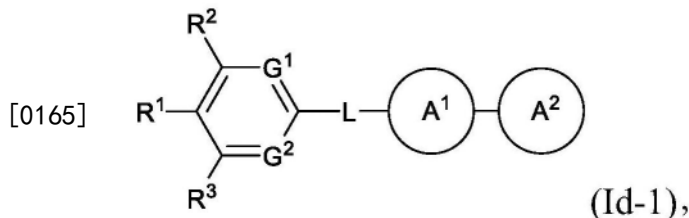
[0161] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物是式(Ic-2)化合物:

[0162]



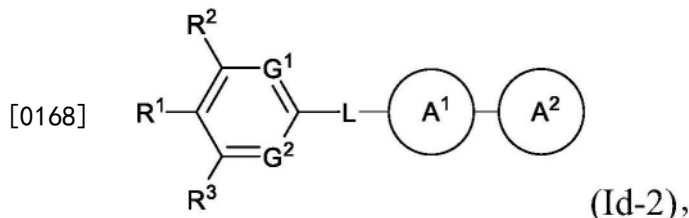
[0163] 或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中 R^1 为 $-OC(O)R^{1A1}$ 或 $-OC(O)NR^{1A1}R^{1A2}$; R^2 为 $-CHO$; R^3 为卤基; A^1 为任选地被取代的5元杂芳基; A^2 为被杂环基取代的苯基; 并且 R^{1A1} 和 R^{1A2} 如针对式(I)所定义。在一些变化形式中, A^1 为1,2,4-噻二唑基。在一些变化形式中, A^2 为被吡咯烷基取代的苯基。在一些变化形式中, R^3 为氟。

[0164] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物是式(Id-1)化合物:



[0166] 或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中 R^1 为 R^{1A} ; R^2 为 R^{2A} ; 并且 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 L 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)所定义。

[0167] 在一些实施方案中,所述式(I)化合物是式(Id-1)化合物:



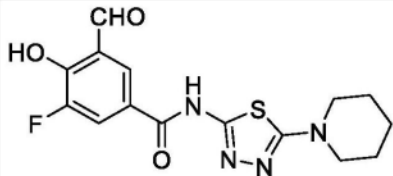
[0169] 或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐,其中 R^1 为 R^{2A} ; R^2 为 R^{1A} ; 并且 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 L 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)所定义。

[0170] 在一些实施方案中,当任何特定基团被取代时,所指示基团被一个或多个选自由以下组成的组的取代基取代:氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-NO_2$ 、 $-C=NH(OR^{A1})$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-OC(O)R^{A1}$ 、 $-C(O)OR^{A1}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-OC(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-NR^{A1}C(O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A1}C(O)OR^{A2}$ 、 $-NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-S(O)R^{A1}$ 、 $-S(O)_2R^{A1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A1}S(O)R^{A2}$ 、 $-NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$ 、 $-S(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-S(O)_2NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})$ 、 C_3 - C_8 环烷基、3至12元杂环基、5至10元杂芳基、 C_6 - C_{14} 芳基、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) CN 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) OR^{A1} 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) SR^{A1} 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) CF_3 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) NO_2 、 $-C=NH(OR^{A1})$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $C(O)R^{A1}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $OC(O)R^{A1}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $C(O)OR^{A1}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $C(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $OC(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $NR^{A1}C(O)R^{A2}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $NR^{A1}C(O)OR^{A2}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $NR^{A1}C(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $S(O)R^{A1}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $S(O)_2R^{A1}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $NR^{A1}S(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)(C_1-C_3$ 亚烷基) $NR^{A1}S(O)R^{A2}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $C(O)NR^{A1}S(O)_2R^{A2}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $S(O)NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $S(O)_2NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $P(O)(OR^{A2})(OR^{A3})$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $(C_3-C_8$ 环烷基)、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基)(3至12元杂环基)、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基)(5至10元杂芳基)和 $-(C_1-C_3$ 亚烷基)(C_6 - C_{14} 芳基),其中所述一个或多个取代基各自独立地未被取代或被一个或多个选自由以下组成的组的其他取代基取代:卤素、氧代基、 $-OR^{A4}$ 、 $-NR^{A4}R^{A5}$ 、 $-C(O)R^{A4}$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R^{A4}$ 、 $-S(O)_2R^{A4}$ 、 $-P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) OR^{A4} 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $NR^{A4}R^{A5}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $C(O)R^{A4}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $S(O)R^{A4}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $S(O)_2R^{A4}$ 、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $P(O)(OR^{A4})(OR^{A5})$ 、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 烷基和被氧代基、 $-OH$ 或卤素取代的 C_1 - C_6 烷基;其中每个 R^{A1} 独立

地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{14} 芳基、5至6元杂芳基或3至6元杂环基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{14} 芳基、5至6元杂芳基和3至6元杂环基独立地未被取代或被以下取代:卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OR^{A6}$ 、 $-NR^{A6}R^{A7}$ 、 $-P(O)(OR^{A6})(OR^{A6})$ 、苯基、被卤素取代的苯基、 C_1-C_6 烷基或被卤素、 $-OH$ 或氧代基取代的 C_1-C_6 烷基; R^{A2} 和 R^{A3} 各自独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{14} 芳基、5至6元杂芳基或3至6元杂环基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{14} 芳基、5至6元杂芳基和3至6元杂环基各自独立地未被取代或被卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OR^{A6}$ 、 $-NR^{A6}R^{A7}$ 、 C_1-C_6 烷基或被卤素、 $-OH$ 或氧代基取代的 C_1-C_6 烷基取代;并且 R^{A4} 、 R^{A5} 、 R^{A6} 和 R^{A7} 各自独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、被一个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_2-C_6 烯基或被一个或多个卤素取代的 C_2-C_6 炔基。

[0171] 在一些实施方案中,本文提供了表1中所述的化合物和其盐。

[0172] 表1.

化合物 编号	化学结构	化学名称
[0173] 1		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(5-(吡啶-1-基)-1,3,4-噻 二唑-2-基)苯甲酰胺

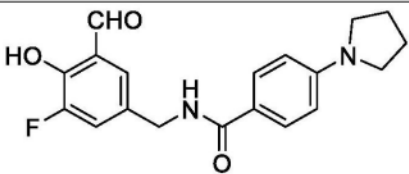
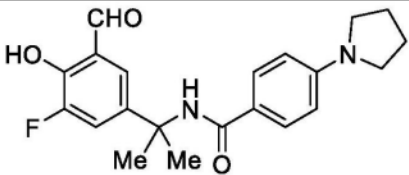
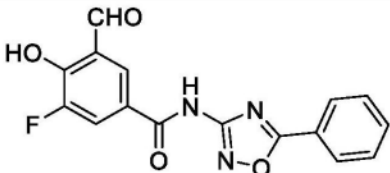
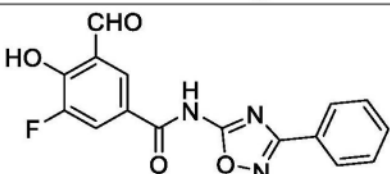
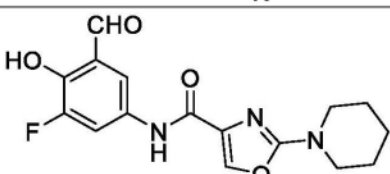
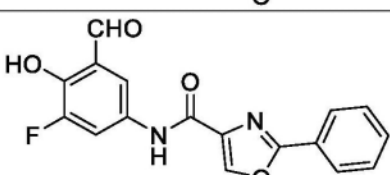
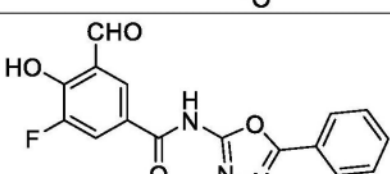
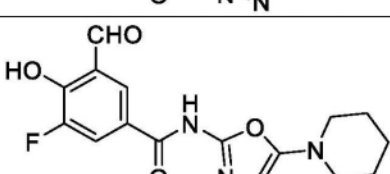
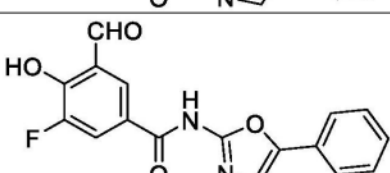
[0174]

2		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺
3		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(5-(吡啶-1-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
4		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
5		N-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基) 噻唑-2-基)-3-氟-5-甲酰基 -4-羟基苯甲酰胺
6		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
7		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(2-(吡啶-1-基)噻唑-5-基)苯甲酰胺
8		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(2-(吡咯烷-1-基)噻唑-5-基)苯甲酰胺
9		N-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯 基)-2-(吡啶-1-基)噻唑-4-甲 酰胺
10		N-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯 基)-5-苯基噻唑-2-甲酰胺

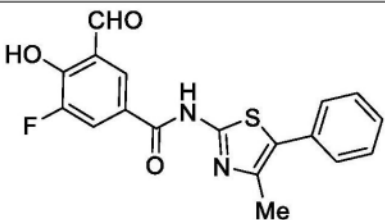
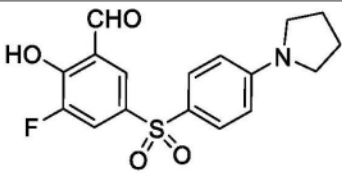
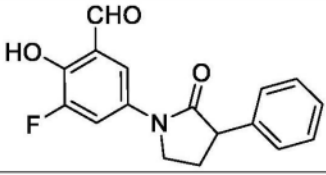
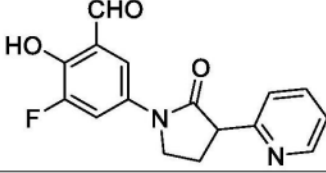
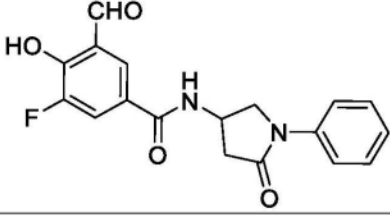
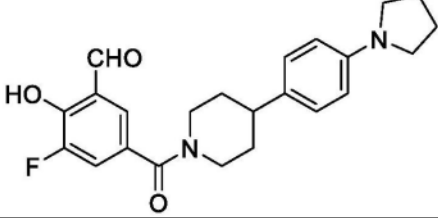
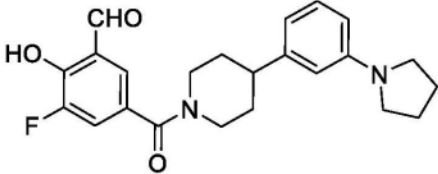
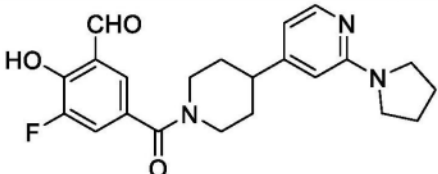
[0175]

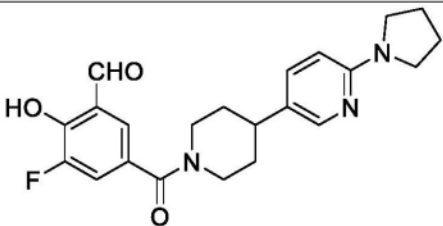
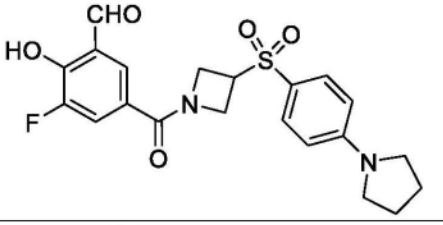
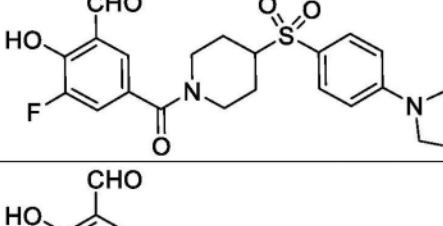
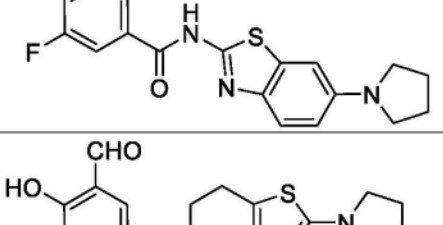
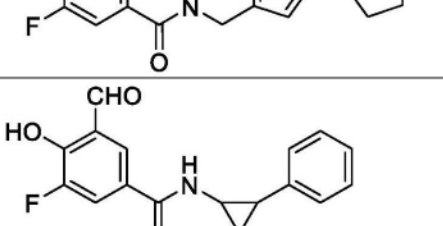
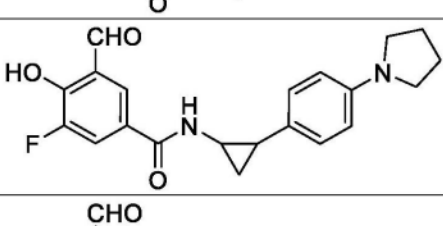
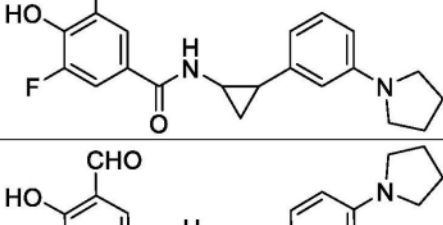
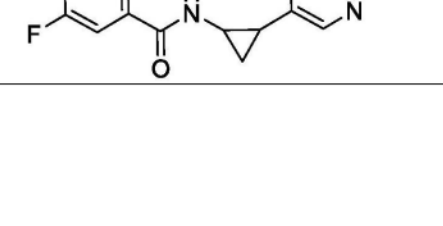
11		3-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-5-甲酰基-4-羟基苯甲酰胺
12		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
13		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
14		3-氟-2-羟基-5-(4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基)苯甲醛
15		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(2-苯基噁唑-4-基)苯甲酰胺
16		磷酸二氢 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
17		乙基氨基甲酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
18		3-氟-2-羟基-5-(4-苯基噻唑-5-基)苯甲醛
19		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(6-(吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[0176]

20		N-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苄基)-4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰胺
21		N-(2-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苄基)丙-2-基)-4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰胺
22		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酰胺
23		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲酰胺
24		N-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苄基)-2-(哌啶-1-基)噁唑-4-甲酰胺
25		N-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苄基)-2-苯基噁唑-4-甲酰胺
26		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯甲酰胺
27		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-(哌啶-1-基)噁唑-2-基)苯甲酰胺
28		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-苯基噁唑-2-基)苯甲酰胺

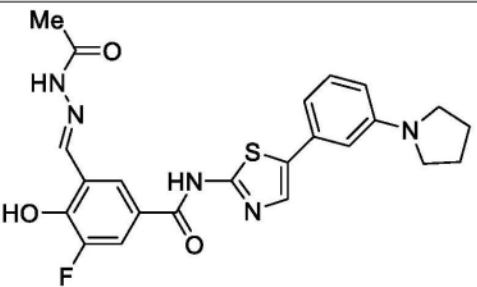
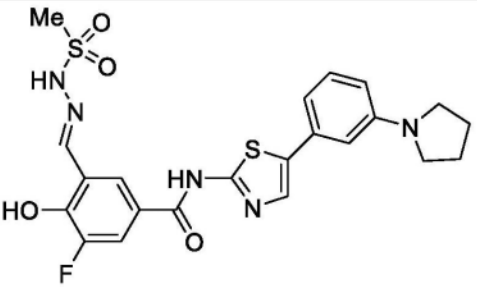
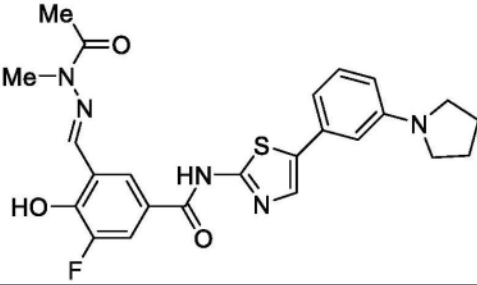
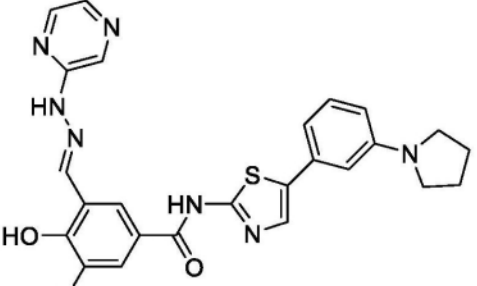
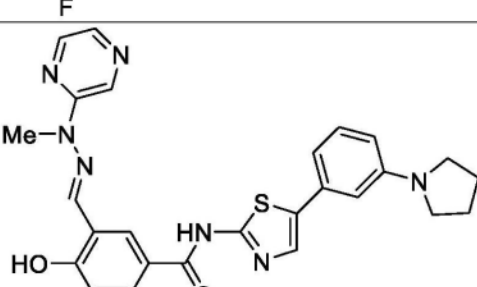
[0177]

29		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(4-甲基-5-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺
30		3-氟-2-羟基-5-((4-(吡咯烷 -1-基)苯基)磺酰基)苯甲醛
31		3-氟-2-羟基-5-(2-氧代-3-苯 基吡咯烷-1-基)苯甲醛
32		3-氟-2-羟基-5-(2-氧代 -3-(吡啶-2-基)吡咯烷-1-基) 苯甲醛
33		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(5-氧代-1-苯基吡咯烷 -3-基)苯甲酰胺
34		3-氟-2-羟基-5-(4-(4-(吡咯 烷-1-基)苯基)哌啶-1-羰基) 苯甲醛
35		3-氟-2-羟基-5-(4-(3-(吡咯 烷-1-基)苯基)哌啶-1-羰基) 苯甲醛
36		3-氟-2-羟基-5-(4-(2-(吡咯 烷-1-基)吡啶-4-基)哌啶-1- 羰基)苯甲醛

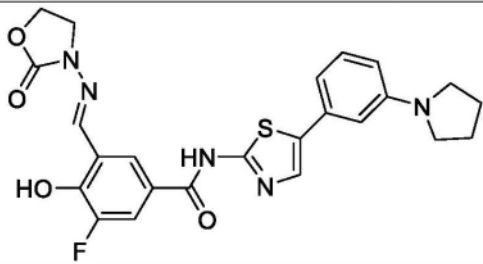
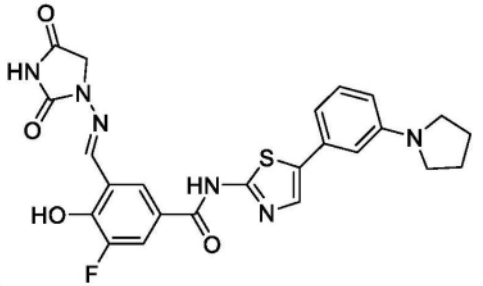
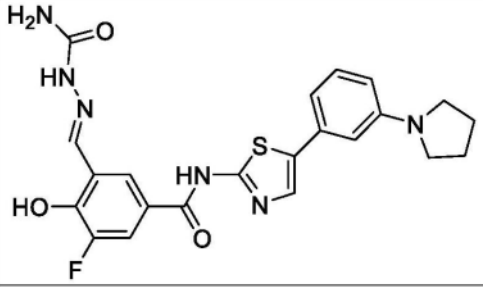
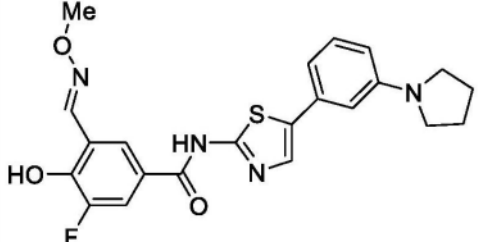
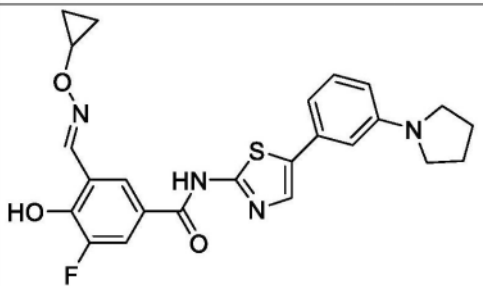
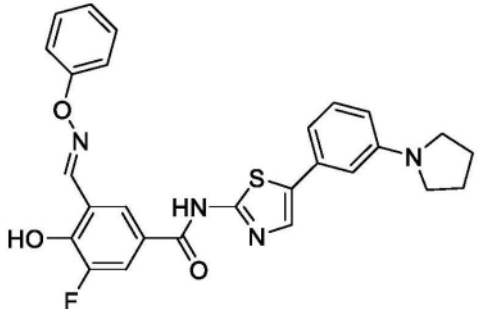
37		3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)苯基)苯甲醛
38		3-氟-2-羟基-5-(3-((4-(吡咯烷-1-基)苯基)磺酰基)氮杂环丁烷-1-羰基)苯甲醛
39		3-氟-2-羟基-5-(4-((4-(吡咯烷-1-基)苯基)磺酰基)哌啶-1-羰基)苯甲醛
40		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(6-(吡咯烷-1-基)苯并[d]噻唑-2-基)苯甲酰胺
41		3-氟-2-羟基-5-(2-(吡咯烷-1-基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5-羰基)苯甲醛
42		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(2-苯基环丙基)苯甲酰胺
43		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)环丙基)苯甲酰胺
44		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(2-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)环丙基)苯甲酰胺
45		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(2-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)环丙基)苯甲酰胺

[0178]

[0180]

54		(E)-3-((2-乙酰基亚肼基)甲基)-5-氟-4-羟基 -N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
55		(E)-3-氟-4-羟基-5-((2-(甲基磺酰基)亚肼基)甲基)- N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
56		(E)-3-((2-乙酰基-2-甲基亚肼基)甲基)-5-氟-4-羟基 -N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
57		(E)-3-氟-4-羟基-5-((2-(吡嗪-2-基)亚肼基)甲基)- N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
58		(E)-3-氟-4-羟基-5-((2-(2-(吡嗪-2-基)亚肼基)甲基)- N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺

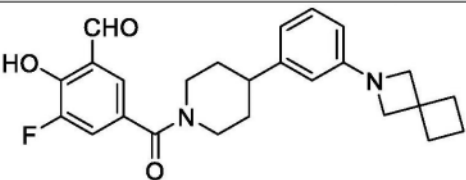
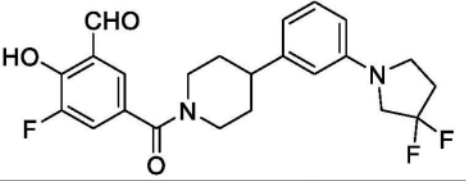
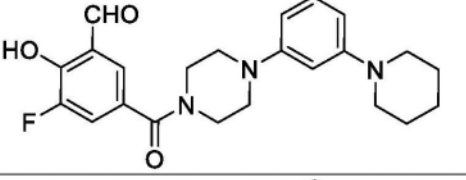
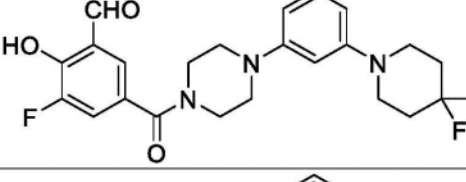
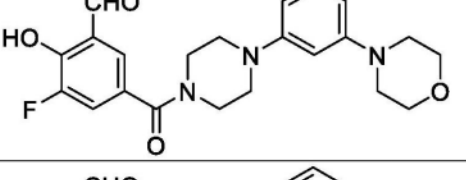
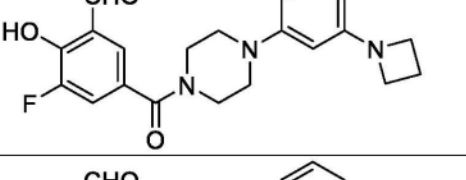
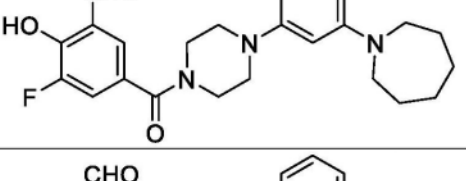
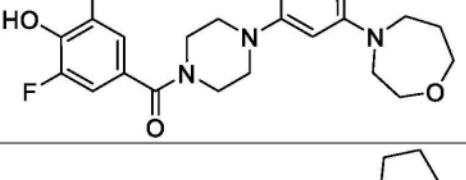
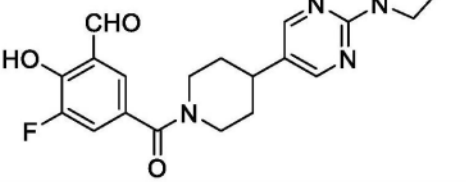
[0181]

59		(E)-3-氟-4-羟基-5-(((2-氧代噁唑烷-3-基)亚氨基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
60		(E)-3-(((2,4-二氧代咪唑烷-1-基)亚氨基)甲基)-5-氟-4-羟基-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
61		(E)-2-(3-氟-2-羟基-5-(((5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)氨基)亚苄基)肼-1-甲酰胺
62		(E)-3-氟-4-羟基-5-((甲氧基亚氨基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
63		(E)-3-((环丙氧基亚氨基)甲基)-5-氟-4-羟基-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
64		(E)-3-氟-4-羟基-5-((苯氧基亚氨基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0182]

65		(E)-3-氟-4-羟基-5-((2-(N-甲基甲脒基(carbamimidoyl))亚胼基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
66		(E)-3-((丁基亚氨基)甲基)-5-氟-4-羟基-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
67		(E)-3-氟-4-羟基-5-((2-甲基-2-(2,2,2-三氟乙酰基)亚胼基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
68		(E)-4-((3-氟-2-羟基-5-((5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)氨基)亚苳基)氨基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯
69		(E)-3-氟-4-羟基-5-((哌嗪-1-基亚氨基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
70		(E)-3-氟-4-羟基-5-((吗啉代亚氨基)甲基)-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0183]

71		5-(4-(3-(2-氟杂螺[3.3]庚-2-基)苯基)哌啶-1-羰基)-3-氟-2-羟基苯甲醛
72		5-(4-(3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-羰基)-3-氟-2-羟基苯甲醛
73		3-氟-2-羟基-5-(4-(3-(哌啶-1-基)苯基)哌嗪-1-羰基)苯甲醛
74		5-(4-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯基)哌嗪-1-羰基)-3-氟-2-羟基苯甲醛
75		3-氟-2-羟基-5-(4-(3-吗啉代苯基)哌嗪-1-羰基)苯甲醛
76		5-(4-(3-(氮杂环丁烷-1-基)苯基)哌嗪-1-羰基)-3-氟-2-羟基苯甲醛
77		5-(4-(3-(氮杂环庚烷-1-基)苯基)哌嗪-1-羰基)-3-氟-2-羟基苯甲醛
78		5-(4-(3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)苯基)哌嗪-1-羰基)-3-氟-2-羟基苯甲醛
79		3-氟-2-羟基-5-(4-(2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛

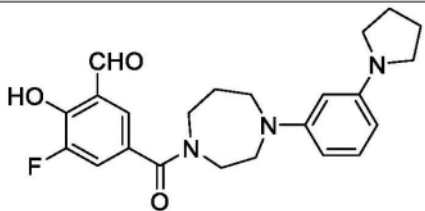
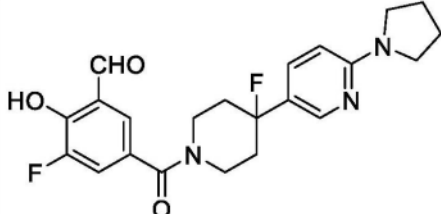
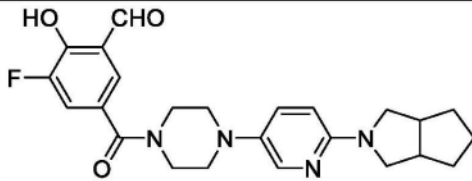
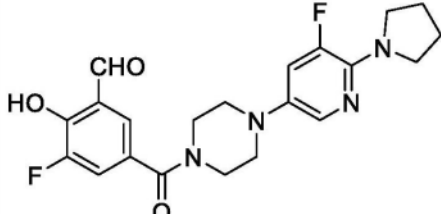
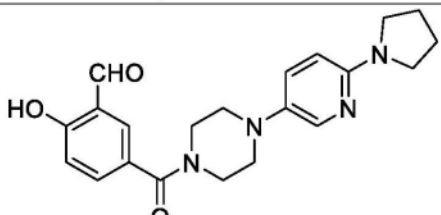
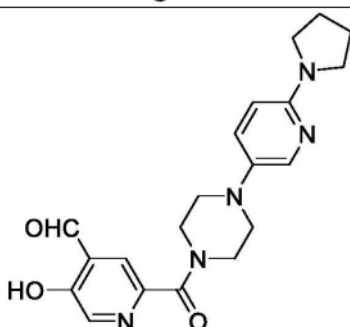
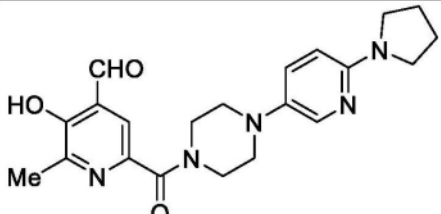
[0184]

80		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(4-(吡咯烷-1-基)苯并[d] 噻唑-2-基)苯甲酰胺
81		3-氟-2-羟基-5-(4-(4-(吡咯 烷-1-基)吡啶-2-基)哌啶-1- 羰基)苯甲醛
82		3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯 烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-羰 基)苯甲醛
83		3-氟-2-羟基-5-(3-(6-(吡咯 烷-1-基)吡啶-3-基)吡咯烷 -1-羰基)苯甲醛
84		3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯 烷-1-基)苯基)氮杂环丁烷 -1-羰基)苯甲醛
85		3-氟-2-羟基-5-((1-(3-(吡咯 烷-1-基)苯基)氮杂环丁烷 -3-基)磺酰基)苯甲醛
86		3-氟-2-羟基-5-((1-(2-(吡咯 烷-1-基)吡啶-4-基)氮杂环 丁烷-3-基)磺酰基)苯甲醛
87		3-氟-2-羟基-5-((2-苯基噻 唑-5-基)磺酰基)苯甲醛
88		-氟-2-羟基-5-((3-苯基 -1,2,4-噻二唑-5-基)磺酰基) 苯甲醛

[0185]

89		3-氟-2-羟基-5-((2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-5-基)磺酰基)苯甲醛
90		3-氟-2-羟基-5-((3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)磺酰基)苯甲醛
91		3-氟-2-羟基-5-((6-(吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)磺酰基)苯甲醛
92		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺
93		3-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-5-甲酰基-4-羟基苯磺酰胺
94		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯磺酰胺
95		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯磺酰胺
96		3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-4-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛
97		3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛

[0186]

98		3-氟-2-羟基-5-(4-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯甲醛
99		3-氟-5-(4-氟-4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)-2-羟基苯甲醛
100		3-氟-5-(4-(6-(六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)-2-羟基苯甲醛
101		3-氟-5-(4-(5-氟-6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)-2-羟基苯甲醛
102		2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛
103		5-羟基-2-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)异烟醛
104		3-羟基-2-甲基-6-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)异烟醛

[0187]

105		3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)吡啶-1-羰基)苯甲醛
106		3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)吡啶-1-羰基)苯甲醛
107		3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-3-基)吡啶-1-羰基)苯甲醛
108		3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(四氢呋喃-3-基)吡啶-3-基)吡啶-1-羰基)苯甲醛
109		5-(4-(6-(5-环丙基噻唑-2-基)吡啶-3-基)吡啶-1-羰基)-3-氟-2-羟基苯甲醛
110		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺
111		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-3-基)苯甲酰胺
112		5-(1-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酰基)吡啶-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)烟腈

[0188]

113		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(2-(3-(吡咯烷-1-基)苯 基)噻唑-5-基)苯甲酰胺
114		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(2-(4-(吡咯烷-1-基)吡啶 -2-基)噻唑-5-基)苯甲酰胺
115		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(5-(4-(三氟甲基)苯基) 噻唑-2-基)苯甲酰胺
116		3-甲酰基-4-羟基-5-甲氧基 -N-(5-(4-(三氟甲基)苯基) 噻唑-2-基)苯甲酰胺
117		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(5-(4-(甲基磺酰基)苯 基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
118		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(5-(4-(氨基磺酰基)苯 基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
119		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(5-(4-(N-甲基氨基磺 酰基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
120		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(5-(4-(甲基磺酰氨基)苯 基)噻唑-2-基)苯甲酰胺
121		3-氟-5-甲酰基-4-羟基 -N-(3-苯基-1,2,4-噻二唑-5- 基)苯甲酰胺

122		碳酸乙酯(2-氟-6-甲酰基-4-((5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基)酯
123		乙基氨基甲酸 2-氟-6-甲酰基-4-((5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基酯
124		丁酸 2-氟-6-甲酰基-4-((5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基酯
125		2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙酸 2-氟-6-甲酰基-4-((5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基酯
126		3,4-二羟基丁酸 2-氟-6-甲酰基-4-((5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基酯
127		3-氟-2-羟基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛
128		2-羟基-3-甲氧基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛
129		5-羟基-2-(2-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)噻唑-5-基)吡啶
130		3-氟-2-羟基-5-(3-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛

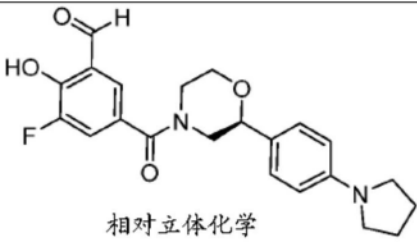
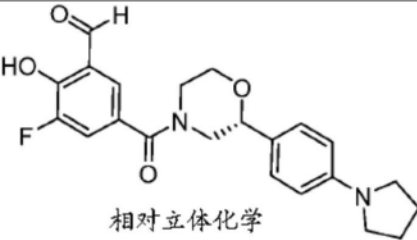
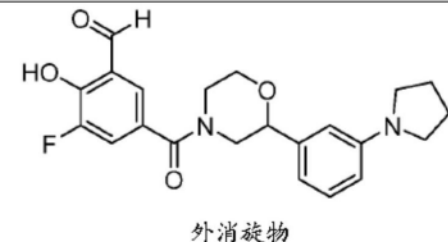
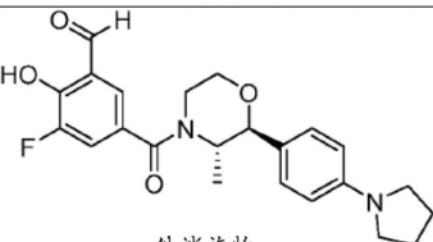
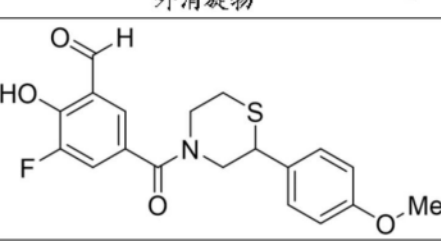
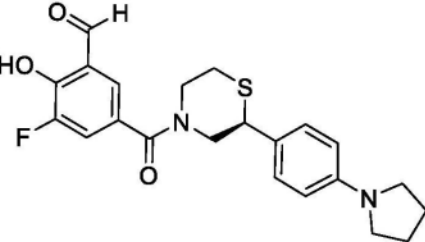
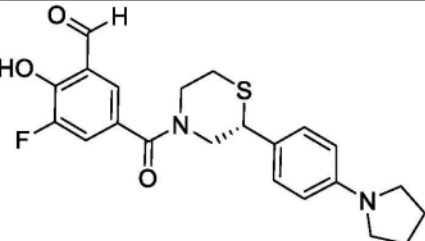
[0190]

131		3-(2-羟基乙氧基)丙酸 2-氟-6-甲酰基-4-((5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基酯
132		碳酸 2-氟-6-甲酰基-4-((5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)氨基甲酰基)苯基酯(2-(2-羟基乙氧基)乙基)酯
133		碳酸乙酯(2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基)酯
134		丁酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
135		2-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)乙酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
136		3,4-二羟基丁酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
137		2-(2-羟基乙氧基)乙酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
138		3-(2-羟基乙氧基)丙酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
139		碳酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(2-(2-羟基乙氧基)乙基)

[0191]

		酯
140		3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羰基)苯甲醛
141		3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯甲醛三氟乙酸盐
142		3-氟-2-羟基-5-(4-羟基-4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛
143		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯乙基)苯甲酰胺
144		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)丙基)苯甲酰胺
145		3-氟-2-羟基-5-(4-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羰基)苯甲醛
146		3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛
147		外消旋-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛

外消旋物

148	 相对立体化学	相对-(S)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛
149	 相对立体化学	相对-(R)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛
150	 外消旋物	外消旋-3-氟-2-羟基-5-(2-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛
151	 外消旋物	外消旋-3-氟-2-羟基-5-((2S,3S)-3-甲基-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛
152	 外消旋-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-甲氧基苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛	外消旋-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-甲氧基苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛
153	 相对-(S)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛	相对-(S)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛
154	 相对-(R)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛	相对-(R)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛

[0192]

[0193]

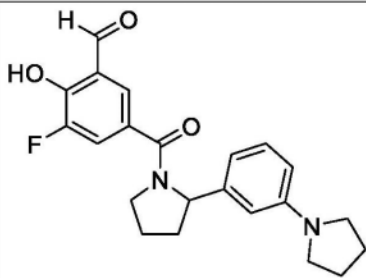
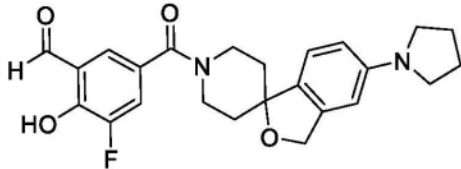
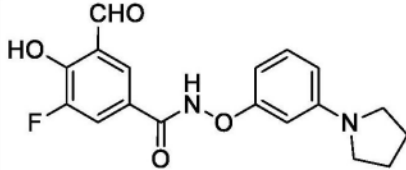
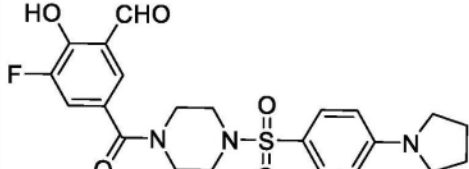
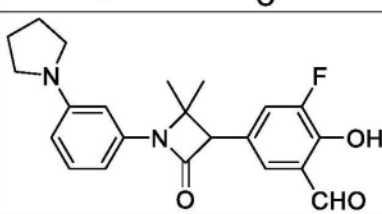
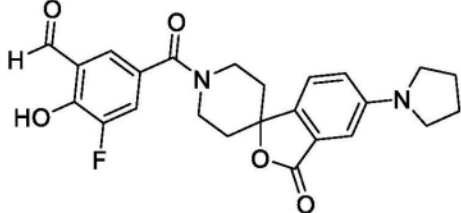
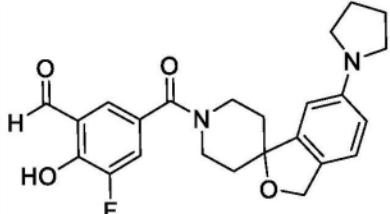
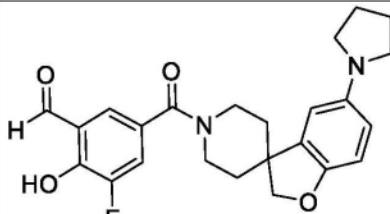
155		3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-羰基)苯甲醛
156	 相对立体化学	相对-(R)-3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-羰基)苯甲醛
157	 相对立体化学	相对-(S)-3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-羰基)苯甲醛
158		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-甲基-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊-1-基)苯甲酰胺
159		(3-(吡咯烷-1-基)苯基)氨基甲酸 3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯基酯
160		N'-(3-溴苯基)-3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酰肼
161		3-氟-2-羟基-5-((4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-基)磺酰基)苯甲醛
162		碳酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(四氢呋喃-3-基)酯

169		5-(3-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-2-羟基苯甲醛
170		4-(5-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯基)-1,2,4-噻二唑-3-基)苯磺酰胺
171		(Z)-3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛肟
172		吡咯烷-1-甲酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
173		二甲基氨基甲酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
174		吗啉-4-甲酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
175		4-甲基哌嗪-1-甲酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
176		2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
177		2-(2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基)-1-甲基吡啶-1-鎓

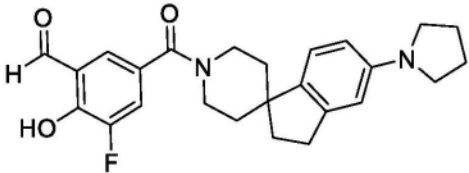
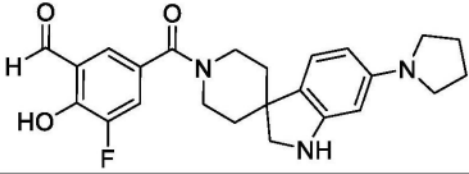
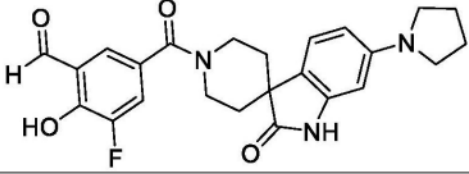
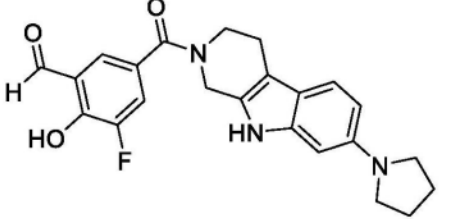
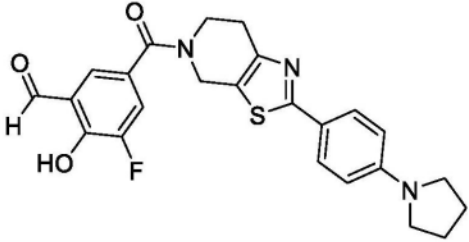
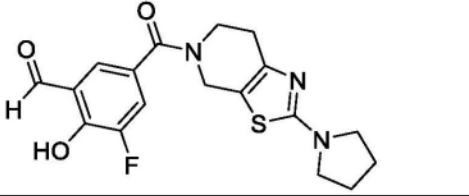
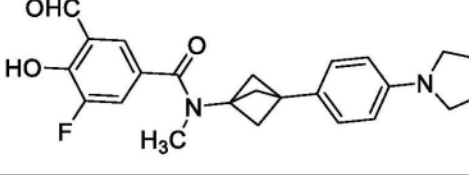
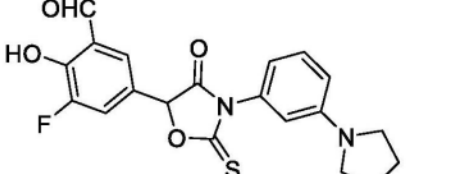
[0196]

178		8-氟-4-羟基-3-甲基-6-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-2-酮
179		8-氟-4-羟基-3-(2-甲氧基乙基)-6-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-2-酮
180		3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛
181		3-氟-2-羟基-5-(3-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛
182		3-氟-2-羟基-5-(3-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛
183		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N'-(4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基)苯甲酰肼

[0197]

184		3-氟-2-羟基-5-(2-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-羰基)苯甲醛
185		3-氟-2-羟基-5-(5-(吡咯烷-1-基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-羰基)苯甲醛
186		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(3-(吡咯烷-1-基)苯氧基)苯甲酰胺
187		3-氟-2-羟基-5-(4-((4-(吡咯烷-1-基)苯基)磺酰基)吡咯烷-1-羰基)苯甲醛
188		5-(2,2-二甲基-4-氧代-1-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)氮杂环丁烷-3-基)-3-氟-2-羟基苯甲醛
189		3-氟-2-羟基-5-(3-氧代-5-(吡咯烷-1-基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-羰基)苯甲醛
190		3-氟-2-羟基-5-(6-(吡咯烷-1-基)-3H-螺[异苯并呋喃-1,4'-吡啶]-1'-羰基)苯甲醛
191		3-氟-2-羟基-5-(5-(吡咯烷-1-基)-2H-螺[苯并呋喃-3,4'-吡啶]-1'-羰基)苯甲醛

[0198]

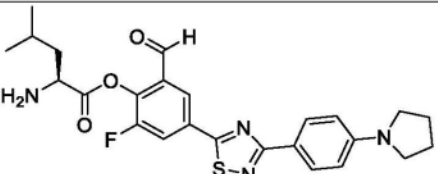
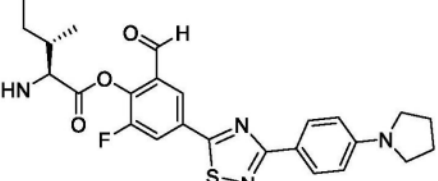
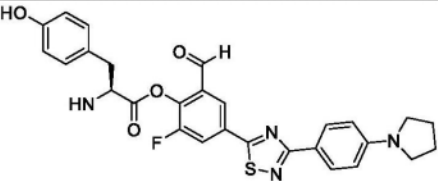
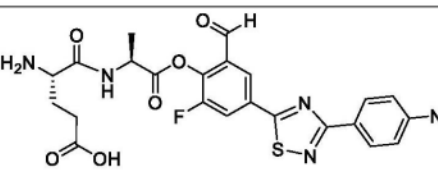
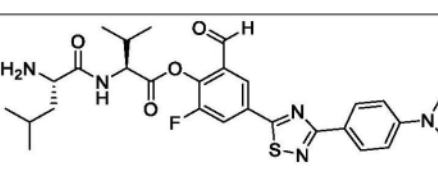
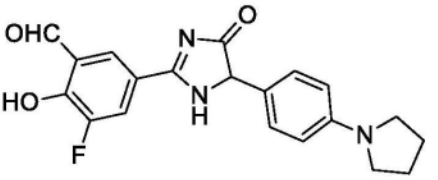
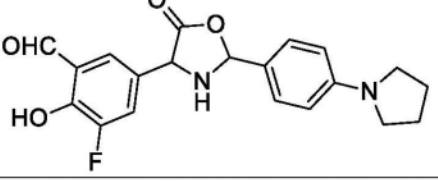
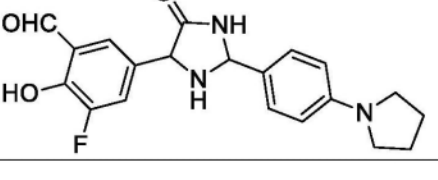
192		3-氟-2-羟基-5-(5-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氢[茚-1,4'-哌啶]-1'-羰基)苯甲醛
193		3-氟-2-羟基-5-(6-(吡咯烷-1-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羰基)苯甲醛
194		3-氟-2-羟基-5-(2-氧代-6-(吡咯烷-1-基)螺[吲哚啉-3,4'-哌啶]-1'-羰基)苯甲醛
195		3-氟-2-羟基-5-(7-(吡咯烷-1-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-羰基)苯甲醛
196		3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5-羰基)苯甲醛
197		3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-5-羰基)苯基)苯甲醛
198		3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-甲基-N-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)双环[1.1.1]戊-1-基)苯甲酰胺
199		3-氟-2-羟基-5-(4-氧代-3-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)-2-硫代噁唑烷-5-基)苯甲醛

200		5-(2,2-二甲基-4-氧代 -3-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噁 唑烷-5-基)-3-氟-2-羟基苯 甲醛
201		(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苄 基)氨基甲酸 3-(吡咯烷-1- 基)苯基酯
202		(1-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基 苯基)乙基)氨基甲酸 3-(吡 咯烷-1-基)苯基酯
203		((2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡 咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二 唑-5-基)苯氧基)羰基)甘氨 酸
204		((2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡 咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二 唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-丙 氨酸
205		((2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡 咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二 唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-缬 氨酸
206		((2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡 咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二 唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-亮 氨酸
207		((2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡 咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二 唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-异 亮氨酸
208		((2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡 咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二 唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-酪 氨酸

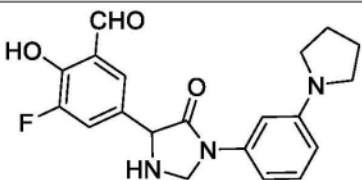
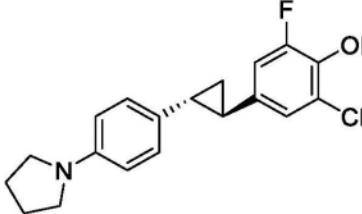
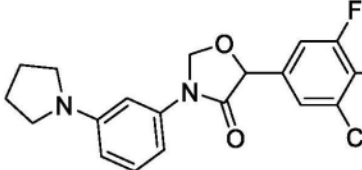
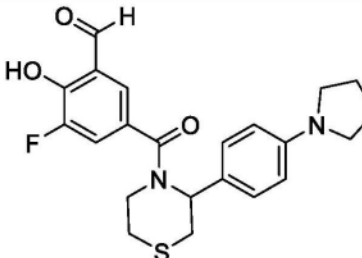
[0199]

209		((2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-酪氨酸
210		((2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)羰基)-L-缬氨酰胺-L-亮氨酸
211		2-(8-氟-4-羟基-2-氧代-6-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-3(4H)-基)乙酸乙酯
212		D-缬氨酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯盐酸盐
213		3-(二乙氧基磷酰基)丙酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
214		3-氟-2-羟基-5-(4-羟基-4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-羰基)苯甲醛
215		甘氨酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
216		L-丙氨酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯

[0201]

217		L-亮氨酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
218		(2S,3S)-2-(12-氮烷基)-3-甲基戊酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
219		(S)-2-(12-氮烷基)-3-(4-羟基苯基)丙酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
220		(S)-4-氨基-5-(((S)-1-(2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)-5-氧代戊酸
221		L-亮氨酸-L-缬氨酸 2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯
222		3-氟-2-羟基-5-(4-氧代-5-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯甲醛
223		3-氟-2-羟基-5-(5-氧代-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)噁唑烷-4-基)苯甲醛
224		3-氟-2-羟基-5-(5-氧代-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)咪唑烷-4-基)苯甲醛

[0202]

225		3-氟-2-羟基-5-(5-氧代-1-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)咪唑烷-4-基)苯甲醛
226		3-氟-2-羟基-5-((1R,2R)-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)环丙基)苯甲醛
227		3-氟-2-羟基-5-(4-氧代-3-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噁唑烷-5-基)苯甲醛
228		3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛

[0203] 本文所给出的任何式或化合物(例如式(I)或表1的化合物)都旨在表示具有由结构式绘示的结构的化合物,以及某些变化形式或形式。特别地,本文所给出的任何式的化合物可含有旋转受限的键,并且因此以不同的几何构型存在。另外,本文所提供的任何式的化合物可具有不对称中心,并且因此以不同的对映异构体或非对映异构体形式存在。通式化合物的所有光学异构体和立体异构体以及其以任何比率的混合物都被视为在所述式的范围内。因此,本文所给出的任何式都旨在表示外消旋物、一种或多种对映异构体形式、一种或多种非对映异构体形式、一种或多种阻转异构体形式(例如,几何异构体形式)和其任何比率的混合物。在用特定立体化学构型绘示表1的化合物的情况下,本文还提供了所述化合物的任何替代立体化学构型,以及所述化合物的任何比率的立体异构体的混合物。表1的任何化合物都旨在表示外消旋物、一种或多种对映异构体形式、一种或多种非对映异构体形式、一种或多种阻转异构体形式(例如,几何异构体形式)和其任何比率的混合物。此外,某些结构可以互变异构体或阻转异构体的形式存在。另外,本文所给出的任何式都旨在是指此类化合物的水合物、溶剂化物和晶形式,以及其混合物,即使此类形式未明确列出。在一些实施方案中,溶剂是水并且溶剂化物是水合物。

[0204] 可将式(I)或表1的化合物制备和/或配制为药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药学上可接受的盐包括酸加成盐,其是由例如以下无机酸形成:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或由例如以下有机酸形成:乙酸、草酸、丙酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸等。这些盐可衍生自无机酸或有机酸。药学上可接受的盐的非限制性实例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、

庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、甲基磺酸盐、丙基磺酸盐、苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、甘醇酸盐、酒石酸盐和苦杏仁酸盐。在一些实施方案中,当存在于母体化合物中的酸性质子由金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)代替或与有机碱配位时,形成药学上可接受的盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括以下的盐:伯胺、仲胺和叔胺、被取代的胺(包括天然存在的被取代的胺)、环胺和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙基氨基乙醇、缓血酸胺(tromethamine/trimethamine)、二环己基胺、咖啡因(caffeine)、普鲁卡因(procaine)、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、N-乙基葡糖胺、N-甲基葡糖胺、可可碱(theobromine)、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂、氨基酸如赖氨酸、精氨酸、组氨酸等。药学上可接受的碱加成盐的实例包括衍生自无机碱的那些,例如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。在一些实施方案中,有机无毒碱是L-氨基酸如L-赖氨酸和L-精氨酸、缓血酸胺、N-乙基葡糖胺和N-甲基葡糖胺。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。其他合适的药学上可接受的盐的列表见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985。

[0205] 对于本文所述含有碱性氮的化合物,药学上可接受的盐可通过本领域中可用的任何合适方法制备,例如用以下酸处理游离碱:无机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸等;或有机酸,例如乙酸、苯基乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、羧乙基磺酸(isethionic acid)、琥珀酸、戊酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月桂酸、吡喃糖苷酸(pyranosidyl acid)(例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羟基酸(例如苦杏仁酸、柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(例如天冬氨酸或谷氨酸)、芳香酸(例如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(例如月桂基磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸或乙磺酸)或酸(例如本文作为实例给出的那些)的任何相容混合物,以及鉴于本技术中的普通技术水平视为等同物或可接受的取代物的任何其他酸和其混合物。

[0206] 本文所绘示化合物可以盐形式存在,即使未绘示盐,并且应理解,本文所提供的组合物和方法涵盖本文所绘示化合物的所有盐和溶剂化物以及所述化合物的非盐和非溶剂化物形式,如本领域技术人员所充分理解。在一些实施方案中,本文所提供的化合物的盐是药学上可接受的盐。

[0207] 本文所详述化合物的代表性实例(包括中间体和最终化合物)绘示于本文的表格中和别处。应理解,在一个方面,所述化合物中的任一者都可用于本文所详述的方法中,包括(适当时)可分离并施用于个体的中间体化合物。

[0208] 在一种变化形式中,本文的化合物是被制备用于向个体施用的合成化合物。在另一种变化形式中,提供了含有呈基本上纯的形式的化合物的组合物。在另一种变化形式中,提供了包含本文所详述的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在另一种变化形式中,提供了施用化合物的方法。化合物的纯化形式、药物组合物和施用方法适于本文所详述

的任何化合物或其形式。

[0209] 本文所提供的 R^1 、 R^{1A} 、 R^2 、 R^{2A} 、 R^{1A1} 、 R^{1A2} 、 R^{1A3} 、 m 、 n 、 R^{2A1} 、 R^{2A1A} 、 R^{2A1B} 、 R^{2A1C} 、 R^{2A1D} 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 L 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{4E} 、 R^{4F} 、 A^1 、 A^2 、 R^{1a1} 、 R^{1a2} 、 Y^1 、 Y^2 、 n^1 、 n^2 、 X 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、 R^{A6} 和 R^{A7} 的任何变化形式或实施方案都可与 R^1 、 R^{1A} 、 R^2 、 R^{2A} 、 R^{1A1} 、 R^{1A2} 、 R^{1A3} 、 m 、 n 、 R^{2A1} 、 R^{2A1A} 、 R^{2A1B} 、 R^{2A1C} 、 R^{2A1D} 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 L 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^{4C} 、 R^{4D} 、 R^{4E} 、 R^{4F} 、 A^1 、 A^2 、 R^{1a1} 、 R^{1a2} 、 Y^1 、 Y^2 、 n^1 、 n^2 、 X 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{A5} 、 R^{A6} 和 R^{A7} 的每一种其他变化形式或实施方案组合,如同已个别地且明确地阐述每个组合一样。

[0210] 实施方案还涉及本文所述化合物的药学上可接受的前药,以及采用此类药学上可接受的前药的治疗方法。术语“前药”意指指定化合物的前体,其在施用于受试者后,经由化学或生理过程(例如溶剂分解或酶促裂解)或在生理条件下在体内产生所述化合物(例如,前药在达到生理pH后转化为式(I)化合物)。“药学上可接受的前药”是无毒、生物学上可耐受并且其他方面在生物学上适合施用于受试者的前药。用于选择和制备合适前药衍生物的说明性程序阐述于例如“Design of Prodrugs”,编辑H.Bundgaard,Elsevier,1985中。

[0211] 实施方案还涉及本文所述化合物的药物活性代谢物,以及此类代谢物在本文所提供的方法中的用途。“药物活性代谢物”意指本文所述化合物或其盐在体内代谢的药理活性产物。化合物的前药和活性代谢物可使用本领域中已知或可用的常规技术来确定。参见例如Bertolini等人,J.Med.Chem.1997,40,2011-2016;Shan等人,J.Pharm.Sci.1997,86(7),765-767;Bagshawe,Drug Dev.Res.1995,34,220-230;Bodor,Adv.Drug Res.1984,13,255-331;Bundgaard,Design of Prodrugs(Elsevier Press,1985);和Larsen,Design and Application of Prodrugs,Drug Design and Development(Krogsgaard-Larsen等人编辑,Harwood Academic Publishers,1991)。

[0212] 化学定义

[0213] 除非另有说明,否则以下术语具有以下含义。任何未定义的术语都具有其本领域中公认的含义。

[0214] 术语“烷基”是指具有指定碳原子数(即, C_1 - C_{10} 意指一至十个碳原子)的直链或支链单价饱和烃基或其组合。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基(tBu)、戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基,以及鉴于本领域的普通技术和本文所提供的教导将视为等同于前述实例中的任一者的基团。

[0215] 术语“烷氧基”是指-O-烷基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0216] 术语“烯基”是指具有指示碳原子数并且具有一个或多个双键的不饱和直链或支链烃基或其组合。烯基的实例包括但不限于乙烯基(ethenyl或vinyl)、烯丙基和丁-3-烯-1-基。此术语内包括顺式和反式异构体和其混合物。

[0217] 术语“炔基”是指具有指示碳原子数(例如,2至8或2至6个碳原子)和至少一个碳碳三键的不饱和直链或支链烃基。炔基的实例包括但不限于乙炔基($-C\equiv CH$)和炔丙基($-CH_2C\equiv CH$)。

[0218] 术语“亚烷基”是指为烷烃基团的二价基团。亚烷基可为直链或支链二价烷基。 C_{1-4} 亚烷基是指具有1至4个碳原子的亚烷基。

[0219] 术语“芳基”是指具有单环(苯基)或多个稠环(例如萘基、蒽基或二氢茚基)的6至

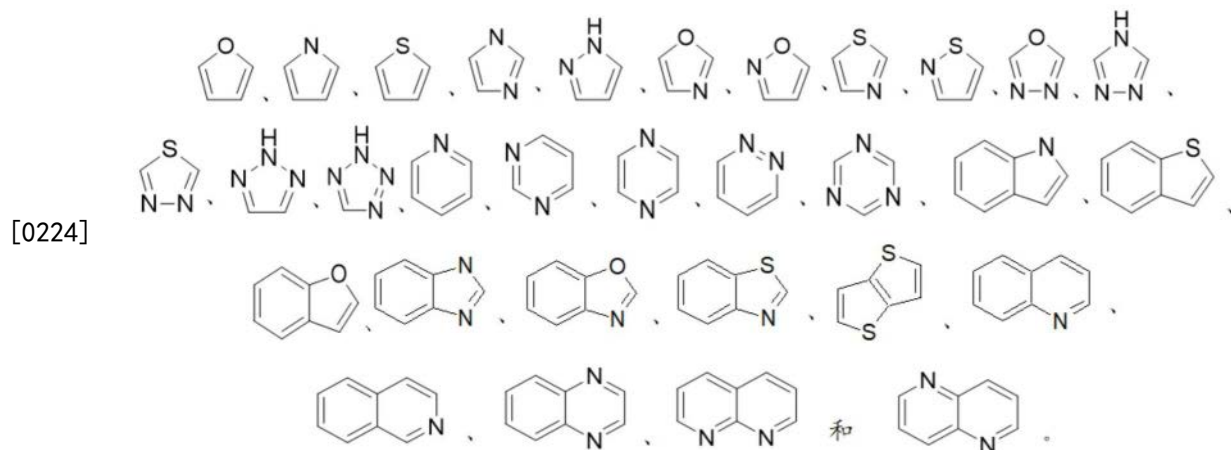
18个环碳原子的单价芳族碳环基团,其中稠环任选地为芳族的,条件是芳基与母体结构的连接点是经由芳环的原子。如本文所定义的“芳基”涵盖例如苯基和茚基的基团。

[0220] 术语“环烷基”是指具有单个或多个环(包括稠合环、桥接环和螺环体系)的3至10个环碳原子的环状烃基。合适的环烷基的实例包括例如金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等。此类环烷基包括例如单环结构如环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等,或多环结构如金刚烷基等。在一些情况下,环烷基是单环。在一些情况下,环烷基是3元至6元环。

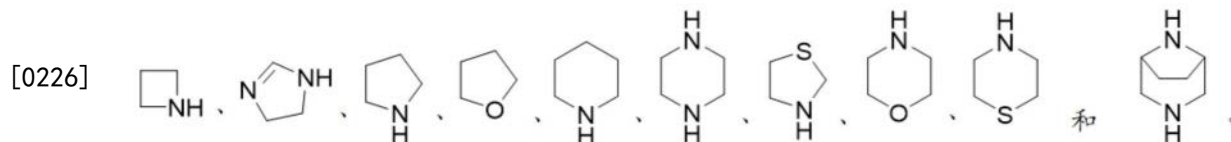
[0221] 术语“环烯基”是指具有单一环和至少一个内部不饱和点的4至10个环碳原子的环状烯基,其可任选地被1至3个烷基取代。合适的环烯基的实例包括例如环戊-3-烯基、环己-2-烯基、环辛-3-烯基等。

[0222] 术语“卤代烷基”是指如上文所述的烷基,其中烷基上的一个或多个氢原子已被卤基代替。此类基团的实例包括但不限于氟烷基,例如氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基等。

[0223] 术语“杂芳基”是指每个杂环具有3至12个环原子的单环、稠合二环或稠合多环芳族杂环(具有选自碳原子和至多四个选自氮、氧和硫的杂原子的环原子的环结构)。杂芳基的说明性实例包括呈适当键结部分的形式以下实体:



[0225] 术语“杂环基”或“杂环烷基”是指具有单环或多个稠环(包括稠合环、桥接环或螺环体系)并且具有3至20个环原子(包括1至10个杂原子)的饱和或部分不饱和基团。这些环原子选自由碳、氮、硫或氧组成的组。在某些实施方案中,杂环基团的一个或多个氮和/或硫原子任选地被氧化以提供N-氧化物、-S(O)-或-SO₂-部分。杂环基团的说明性实例包括呈适当键结部分的形式以下实体:



[0227] 术语“卤素”表示氯、氟、溴或碘。术语“卤基”表示氯、氟、溴或碘。

[0228] 术语“氧代基”表示羰基氧。例如,被氧代基取代的环戊基是环戊酮。

[0229] 本领域技术人员将认识到,上面所列示或说明的种类并非穷尽性的,并且还可选择这些定义的术语范围内的额外种类。

[0230] 术语“被取代”意指指定基团或部分带有一个或多个取代基,包括但不限于例如以下的取代基:烷氧基、酰基、酰基氧基、羰基烷氧基、酰基氨基、氨基、氨基酰基、氨基羰基氨

基、氨基羰基氧基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、芳基氧基、氰基、叠氮基、卤基、羟基、硝基、羧基、巯基、硫代烷基、环烷基、环烯基、烷基、烯基、炔基、杂环基、芳烷基、氨基磺酰基、磺酰基氨基、磺酰基、氧代基、羰基亚烷基烷氧基等。术语“未被取代”意指指定基团不带有取代基。术语“任选地被取代”意指指定基团未被取代或被一个或多个取代基取代。在术语“被取代”用于阐述结构系统的情况下，取代意在发生于系统上的任何价态容许位置。当基团或部分带有超过一个取代基时，应理解所述取代基可彼此相同或不同。在一些实施方案中，被取代的基团或部分带有一至五个取代基。在一些实施方案中，被取代的基团或部分带有一个取代基。在一些实施方案中，被取代的基团或部分带有两个取代基。在一些实施方案中，被取代的基团或部分带有三个取代基。在一些实施方案中，被取代的基团或部分带有四个取代基。在一些实施方案中，被取代的基团或部分带有五个取代基。

[0231] 本文所绘示的任何式都旨在表示所述结构式的化合物，以及某些变化形式或形式。例如，本文所给出的式旨在包括外消旋形式、或一种或多种对映异构体、非对映异构体或几何异构体、或其混合物。另外，本文所给出的任何式还旨在是指这种化合物的水合物、溶剂化物或多晶型物、或其混合物。

[0232] 本文所给出的任何式还旨在表示化合物的未经标记形式，以及经同位素标记形式。经同位素标记的化合物具有由本文所给出式绘示的结构，不同之处在于由具有选定原子质量或质量数的原子代替一个或多个原子。可并入本公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素，分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。此类经同位素标记的化合物可用于代谢研究（优选利用 ^{14}C ）、反应动力学研究（例如，利用 ^2H 或 ^3H ）、检测或成像技术（[例如正电子发射断层扫描术（PET）或单光子发射计算机断层扫描术（SPECT）]，包括药物或底物组织分布测定）或患者的放射性治疗。特别地， ^{18}F 或 ^{11}C 标记化合物对于PET或SPECT研究可能特别优选。PET和SPECT研究可如例如Brooks, D.J., “Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Central Nervous System Drug Development”, NeuroRx2005, 2(2), 226-236和其中所引用的参考文献所述来实施。此外，用例如氘（即 ^2H ）的较重同位素进行取代因具有更大的代谢稳定性而可提供某些治疗优势，例如体内半衰期增加或剂量需求减少。本公开的经同位素标记的化合物和其前药通常可通过实施方案中或下文所述实施例和制备中公开的程序，通过用易于获得的经同位素标记的试剂取代未经同位素标记的试剂来制备。

[0233] 当在本文中应用于一类取代基时，命名法“ C_{i-j} ”（其中 $j>i$ ）意在是指独立地实现 i 至 j （包括 i 和 j ）个碳成员数目中的每一者的本公开的实施方案。举例来说，术语 C_{1-3} 独立地是指具有一个碳成员的实施方案（ C_1 ）、具有两个碳成员的实施方案（ C_2 ）和具有三个碳成员的实施方案（ C_3 ）。

[0234] 本公开还包括由式（I）表示的化合物或表1的化合物的药学上可接受的盐，和包含此类盐的药物组合物，以及使用此类盐的方法。

[0235] “药学上可接受的盐”旨在意指本文所表示的化合物的游离酸或游离碱的盐，其为无毒、生物学上可耐受的或其他方面在生物学上适合施用于受试者。通常参见S.M. Berge等人，“Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19。特定药学上可接受的盐是那些在药理学上有效并且适合与受试者组织接触而不会产生过度的毒性、刺激或过敏反应的

盐。本文所述的化合物可具有足够酸性的基团、足够碱性的基团、两种类型的官能团或每种类型中的超过一种,并且因此与多种无机碱或有机碱以及无机酸和有机酸反应,以形成药学上可接受的盐。

[0236] 药学上可接受的盐的实例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、甲基磺酸盐、丙基磺酸盐、苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、甘醇酸盐、酒石酸盐和苦杏仁酸盐。其他合适的药学上可接受的盐的列表见于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985。

[0237] 对于含有碱性氮的式(I)化合物或表1的化合物,药学上可接受的盐可通过本领域中可用的任何合适方法制备,例如用以下酸处理游离碱:无机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、硼酸、磷酸等;或有机酸,例如乙酸、苯基乙酸、丙酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸、2-羟乙磺酸、琥珀酸、戊酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、油酸、棕榈酸、月桂酸、吡喃糖苷酸(例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α -羟基酸(例如苦杏仁酸、柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(例如天冬氨酸或谷氨酸)、芳香酸(例如苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸)、磺酸(例如月桂基磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或乙磺酸)或酸(例如本文作为实例给出的那些)的任何相容混合物,以及鉴于本技术中的普通技术水平被视为等同物或可接受的取代物的任何其他酸和其混合物。

[0238] 本公开还涉及式(I)化合物或表1的化合物的药学上可接受的前药,以及采用此类药学上可接受的前药的治疗方法。术语“前药”意指指定化合物的前体,其在施用于受试者后,经由化学或生理过程(例如溶剂分解或酶促裂解)或在生理条件下在体内产生所述化合物(例如,前药在达到生理pH后转化为式化合物)。“药学上可接受的前药”是无毒、生物学上可耐受的并且其他方面在生物学上适合施用于受试者的前药。用于选择和制备合适前药衍生物的说明性程序阐述于例如“Design of Prodrugs”,编辑H. Bundgaard, Elsevier, 1985中。

[0239] 本公开还涉及式(I)化合物或表1的化合物的药物活性代谢物,以及此类代谢物在本文所提供的方法中的用途。“药物活性代谢物”意指式(I)化合物、或表1的化合物、或前述中任一者的盐在体内代谢的药理活性产物。化合物的前药和活性代谢物可使用本领域中已知或可用的常规技术来确定。参见例如 Bertolini 等人, J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan 等人, J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); 和 Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen 等人编辑, Harwood Academic Publishers, 1991)。

[0240] 药物组合物

[0241] 出于治疗目的,包含本文所述化合物的药物组合物还可包含一种或多种药学上可

接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂是无毒并且其他方面在生物学上适合施用于受试者的物质。此类赋形剂有助于本文所述化合物的施用并且与活性成分相容。药学上可接受的赋形剂的实例包括稳定剂、润滑剂、表面活性剂、稀释剂、抗氧化剂、粘合剂、着色剂、增积剂、乳化剂或味觉改良剂(taste-modifying agent)。在特定实施方案中,根据本公开的药物组合物是无菌组合物。药物组合物可使用本领域技术人员已知或可用的配混技术来制备。

[0242] 本公开还涵盖无菌组合物,包括符合管理此类组合物的国家和地方法规的组合物。

[0243] 可根据本领域中已知用于制备各种剂型的常规方法,将本文所述的药物组合物和化合物在合适药物溶剂或载体中配制成溶液、乳液、悬浮液或分散液,或连同固体载体配制成丸剂、片剂、糖锭、栓剂、小药囊、糖衣药丸、颗粒剂、散剂、重构用散剂或胶囊。本公开的药物组合物可通过合适递送途径(例如口服、肠胃外、直肠、经鼻、局部或眼部途径,或通过吸入)施用。在一些实施方案中,所述组合物被配制用于静脉内或口服施用。

[0244] 对于口服施用,本公开的化合物可以固体形式(例如片剂或胶囊)或作为溶液、乳液或悬浮液提供。为了制备口服组合物,可将本公开的化合物配制成产生例如每天约0.01至约50mg/kg、或每天约0.05至约20mg/kg、或每天约0.1至约10mg/kg的剂量。额外剂量包括每天约0.1mg至1g、每天约1mg至约10mg、每天约10mg至约50mg、每天约50mg至约250mg、或每天约250mg至1g。口服片剂可包括与相容的药学上可接受的赋形剂(例如稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂)混合的一种或多种活性成分。合适的惰性填充剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙、乳糖、淀粉、糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露糖醇、山梨糖醇等。示例性的液体口服赋形剂包括乙醇、甘油、水等。淀粉、聚乙烯基-吡咯烷酮(PVP)、羟乙酸淀粉钠、微晶纤维素和海藻酸是示例性的崩解剂。粘合剂可包括淀粉和明胶。如果存在,润滑剂可为硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。必要时,片剂可用例如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯的材料包衣以延迟在胃肠道中的吸收,或者可用肠溶包衣来包衣。

[0245] 用于口服施用的胶囊包括硬质明胶胶囊和软质明胶胶囊。为了制备硬质明胶胶囊,可将一种或多种活性成分与固体、半固体或液体稀释剂混合。软质明胶胶囊可通过将活性成分与水、油(例如花生油或橄榄油)、液体石蜡、短链脂肪酸的单甘油酯和二甘油酯的混合物、聚乙二醇400或丙二醇混合来制备。

[0246] 用于口服施用的液体可呈悬浮液、溶液、乳液或糖浆的形式,或者可为冻干的,或呈现为干燥产品,以在使用前用水或其他合适媒介物重构。此类液体组合物可任选地含有:药学上可接受的赋形剂,例如悬浮剂(例如,山梨糖醇、甲基纤维素、海藻酸钠、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶等);非水性媒介物,例如油(例如,杏仁油或分馏椰子油)、丙二醇、乙醇或水;防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸);润湿剂,例如卵磷脂;以及,必要时,调味剂或着色剂。

[0247] 可将本发明组合物以栓剂形式配制用于直肠施用。对于肠胃外使用,包括静脉内、肌内、腹膜内、鼻内或皮下途径,本公开的剂可于无菌水溶液或悬浮液(缓冲至适当pH和等渗)或于肠胃外可接受的油中提供。合适的水性媒介物包括林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠。此类形式可呈现为单位剂量形式,例如安瓿或一次性注射装置;

多剂量形式,例如可从其中抽取适当剂量的小瓶;或可用于制备可注射制剂的固体形式或预浓缩物。说明性输注剂量在以下范围内:在数分钟至数天范围内的时段内,约1至1000 μ g/kg/分钟与药物载体混合的剂。

[0248] 对于经鼻、吸入或口服施用,可使用例如还含有合适载体的喷雾制剂施用本发明的药物组合物。

[0249] 对于局部施加,可将本公开的化合物配制成乳膏或软膏或适于局部施用的类似媒介物。对于局部施用,可将本发明化合物与药物载体以药物对媒介物的约0.1%至约10%的浓度混合。施用本公开的剂的另一种方式可利用贴片制剂来实现透皮递送。

[0250] 如本文所用,“治疗(treatment或treating)”是用于获得有益或期望结果(包括临床结果)的方法。出于本公开的目的,有益或期望的结果包括但不限于:降低疾病、症状或疾患的严重程度或抑制其恶化,缓解症状和/或减小症状的程度和/或预防与疾患相关的症状的恶化,阻止疾病、症状或疾患的发展,减轻疾病、症状或疾患,引起疾病、病症或症状的消退(就负性症状的严重程度或频率而言),或终止疾病或疾患的症状。有益或期望的结果也可为减缓、停止或逆转疾病或疾患的进展过程。例如,有益作用可包括减缓帕金森病从较早期(例如,前驱期或第1、2或3期)至后期(例如,第4或5期)的进展,或在前驱期或早期停止帕金森病。

[0251] 如本文所用,“延迟”疾病或疾患的发展意指推迟、阻碍、减缓、阻止、稳定和/或搁延疾病或疾患的发展。这种延迟可具有不同时长,取决于所治疗疾病和/或个体的病史。如本领域技术人员所显而易见,充分或显著延迟实际上可涵盖预防,这是因为个体不会发生疾病或疾患。例如,“延迟”帕金森病(例如,在有前驱症状的个体中)发展的方法是在与不使用所述方法相比时,降低给定时间范围内疾病发展的概率和/或降低给定时间范围内疾病的程度的方法。

[0252] 术语“受试者”是指需要此种治疗的哺乳动物患者,例如人类。“受试者”可为人类,或者可为猫、狗、牛、大鼠、小鼠、马、兔或其他驯养的哺乳动物。

[0253] 以蛋白聚集为特征的示例性疾病包括阿尔茨海默病、帕金森病、额颞痴呆、路易体痴呆(路易体病)、伴痴呆的帕金森病、多系统萎缩、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿病、进行性核上性麻痹(PSP)和C型尼曼-皮克病、格林-巴利综合征(GBS)、巴雷特食道,以及炎症性疾病,例如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性溃疡、肠易激性疾病、结核病、类风湿性关节炎、骨关节炎、慢性鼻窦炎、肝炎(例如乙型或丙型肝炎)、痛风、狼疮、胸膜炎、湿疹、胃炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、血管炎、喉炎、过敏反应、多发性硬化、克罗恩病、创伤性脑损伤、CIDP(慢性炎症性脱髓鞘型多发性神经病变)、中风、缺血性心脏病、特应性皮炎、寻常痤疮、红斑痤疮、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、角膜伤口、角膜病症、角膜HSV、斯特格病(青少年黄斑变性)、年龄相关性黄斑变性、败血症、糖尿病伤口、单纯疱疹病毒,以及抗真菌、抗细菌、抗病毒和抗肿瘤疾病或疾患。

[0254] 在一个方面,本公开的化合物和药物组合物特异性地靶向TLR2蛋白二聚体。因此,这些化合物和药物组合物可用于阻止、逆转、减缓或抑制TLR2蛋白与其他天然蛋白配体的二聚化,并且在本公开的方法中用于治疗与此二聚化有关或由其引起的神经和炎症性疾病。在一些实施方案中,治疗方法靶向帕金森病、阿尔茨海默病、路易体病、多系统萎缩、特应性皮炎、创伤性脑损伤或多发性硬化。本公开的化合物、组合物和方法还用于减轻继发于蛋白

二聚化和/或错误折叠的有害作用,例如神经元细胞死亡。在另一方面,本公开的化合物和药物组合物是TLR9抑制剂。在一些实施方案中,本公开的化合物和药物组合物用于本公开的方法中以治疗中枢神经系统(CNS)和周围病症。在一些实施方案中,治疗方法靶向帕金森病、肌萎缩侧索硬化、格林-巴利综合征、脊髓损伤、多发性硬化、多种形式的组织损伤、慢性疼痛或牛皮癣。

[0255] 在一些方面,将本公开的化合物、组合物和方法用于抑制TLR2二聚化。在替代方面,将本公开的化合物、组合物和方法用于抑制TLR2与TLR1或与TLR6的二聚化或所述两种情形。

[0256] 在本公开的抑制方法中,“有效量”意指足以减少TLR2二聚化、减缓其进展或逆转TLR2二聚化的量。测量二聚化的量可通过常规分析方法(例如下面阐述的那些)实施。此种调节可用于多种情形,包括体外测定法。在此类方法的一些实施方案中,细胞是神经细胞或HEK或THP细胞。

[0257] 在根据本公开的治疗方法中,“有效量”意指足以在需要此种治疗的受试者中通常引起期望治疗益处的量或剂量。本公开的化合物的有效量或剂量可通过例如建模、剂量递增或临床试验的常规方法,考虑到常规因素(例如,施用或药物递送的方式或途径、药剂的药物动力学、感染的严重程度和病程、受试者的健康状态、状况和体重以及治疗医师的判断)来确定。示例性剂量在每天每公斤受试者体重约1 μ g至2mg的活性剂(例如约0.05至100mg/kg/天、或约1至35mg/kg/天、或约0.1至10mg/kg/天)的范围内。在替代实施方案中,示例性剂量在每天约1mg至约1g、或每天约1-500、1-250、1-100、1-50、50-500或250-500mg范围内。总剂量可以单一或分开的剂量单位(例如,BID、TID、QID)给予。

[0258] 在患者的疾病已发生改善后,可调整剂量以进行预防性或维持性治疗。例如,可根据症状将施用剂量或施用频率或二者降低至维持期望治疗或预防作用的量。当然,如果症状已减轻至适当水平,则可停止治疗。然而,在任何症状复发后,患者可能需要长期间歇治疗。患者还可能需要长期慢性治疗。

[0259] 药物组合

[0260] 本文所述的本发明化合物可与一种或多种额外活性成分在药物组合物或方法中组合用于治疗神经退行性病症。用于癌症应用的其他额外活性成分包括其他癌症治疗剂或减轻癌症化学治疗剂的不良作用的剂。此类组合可用于增加功效、改善其他疾病症状、降低一种或多种副作用或降低本发明化合物的所需剂量。额外活性成分可在与本公开的化合物分开的药物组合物中施用,或者可与本公开的化合物包括在单一药物组合物中。额外活性成分可与本公开的化合物的施用同时、在其之前或之后施用。

[0261] 组合剂包括额外活性成分,所述成分是已知或发现可有效治疗本文所论述的疾病、病症、疾患和症状的那些,包括针对与疾病、病症或症状相关的另一靶标有活性的那些,例如但不限于:a)应对蛋白错误折叠的化合物(例如减少这些蛋白产生、增加其清除或改变其聚集和/或传播的药物);b)治疗此类病症的症状的化合物(例如,多巴胺替代疗法);和c)通过互补机制用作神经保护剂的药物(例如,靶向自噬的那些、作为抗氧化剂的那些以及通过其他机制发挥作用的那些,例如腺苷A2A拮抗剂)。

[0262] 例如,本公开的组合物和制剂以及治疗方法还可包含其他药物或医药剂,例如,可用于治疗或缓和与TLR2二聚化有关或由TLR2二聚化引起的神经或炎症性疾病(例如,帕金森

病、阿尔茨海默病(AD)、路易体病(LBD)和多系统萎缩(MSA))或有关症状或疾患的其他活性剂。例如,本公开的药物组合物可另外包含此类活性剂中的一种或多种,并且治疗方法可另外包括施用有效量的此类活性剂中的一种或多种。在某些实施方案中,额外活性剂可为抗生素(例如,抗细菌或抑菌肽或蛋白)(例如,针对革兰氏阳性或阴性细菌有效的那些)、流体、细胞因子、免疫调节剂、抗炎剂、补体活化剂(例如肽或蛋白,其包含胶原样结构域或纤维蛋白原样结构域(例如,纤维胶凝蛋白(fibrinogen))、碳水化合物结合结构域等)以及其组合。额外活性剂包括可用于此类组合物和方法中的那些,包括多巴胺治疗药物、儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂、单胺氧化酶抑制剂、认知增强剂(例如乙酰胆碱酯酶抑制剂或美金刚)、腺苷2A受体拮抗剂、 β -分泌酶抑制剂或 γ -分泌酶抑制剂。在特定实施方案中,至少一种本公开的化合物可与一种或多种选自以下组成的组的药物在药物组合物或治疗方法中组合:他克林(tacrine)(Cognex)、多奈哌齐(donepezil)(Aricept)、利斯的明(rivastigmine)(Exelon)、加兰他敏(galantamine)(Reminyl)、毒扁豆碱、新斯的明(neostigmine)、艾考哌齐(Icopezil)(CP-118954,5,7-二氢-3-[2-[1-(苯基甲基)-4-哌啶基]乙基]-6H-吡咯并-[4,5-f]-1,2-苯并异噻唑-6-酮马来酸盐)、ER-127528(4-[(5,6-二甲氧基-2-氟-1-二氢茚酮)-2-基]甲基-1-(3-氟苄基)哌啶盐酸盐)、扎那哌齐(zanapezil)(TA K-147;3-[1-(苯基甲基)哌啶-4-基]-1-(2,3,4,5-四氢-1H-1-苯并氮杂环庚三烯-8-基)-1-丙烷富马酸盐)、美曲膦酯(Metrifonate)(T-588;(-)-R-. α .-[[2-(二甲基氨基)乙氧基]甲基]苯并[b]噻吩-5-甲醇盐酸盐)、FK-960(N-(4-乙酰基-1-哌嗪基)-对氟苯甲酰胺水合物)、TCH-346(N-甲基-N-2-丙炔基二苯并[b,f]氧杂环庚三烯-10-甲胺)、SDZ-220-581((S)- α -氨基-5-(膦酰基甲基)-[1,1'-联苯]-3-丙酸)、美金刚(Namenda/Exiba)和1,3,3,5,5-五甲基环己-1-胺(Neramexane)、他氟比尔(tarenflurbil)(Flurizan)、曲普莫酸盐(tramiprosate)(Alzhemed)、克清诺(clioquinol)、PBT-2(8-羟基喹诺酮衍生物)、1-(2-(2-萘基)乙基)-4-(3-三氟甲基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶、石杉碱(Huperzine)A、泊替瑞林(posatirelin)、柳培林(leuprolide)或其衍生物、异普尼克林(ispronidine)、(3-氨基丙基)(正丁基)次膦酸(SGS-742)、N-甲基-5-(3-(5-异丙氧基吡啶基))-4-戊烯-2-胺(异普尼克林)、1-癸胺鎓(1-decanaminium),N-(2-羟基-3-磺丙基)-N-甲基-N-辛基-,内盐(zt-1)、水杨酸盐、阿司匹林(aspirin)、莫西普林(amoxicillin)、贝诺酯(benorilate)、水杨酸胆碱镁、二氟尼柳(diflunisal)、法斯拉胺(faislamine)、水杨酸甲酯、水杨酸镁、双水杨酸酯(salicyl salicylate)、双氯芬酸(diclofenac)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿西美辛(acemetacin)、溴芬酸(bromfenac)、依托度酸(etodolac)、吲哚美辛(indometacin)、萘丁美酮(nabumetone)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)、布洛芬(ibuprofen)、卡洛芬(carprofen)、芬布芬(fenbufen)、非诺洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、酮咯酸(ketorolac)、洛索洛芬(loxoprofen)、萘普生(naproxen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、舒洛芬(suprofen)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、苯基丁氮酮(phenylbutazone)、阿扎丙宗(azapropazone)、安乃近(metamizole)、羟布宗(oxyphenbutazone)、苯磺唑酮(sulfinpyrazone)、吡罗昔康(piroxicam)、氯诺昔康(lornoxicam)、美洛昔康(meloxicam)、替诺昔康(tenoxicam)、塞来昔布(celecoxib)、依托考昔(etoricoxib)、鲁米考昔(lumiracoxib)、帕瑞考昔(parecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、伐地考昔(valdecoxib)、尼美舒利(nimesulide)、芳

基烷酸、2-芳基丙酸(洛芬(profen))、N-芳基邻氨基苯甲酸(芬那酸(fenamicacid))、吡唑烷衍生物、昔康(oxicam)、COX-2抑制剂、磺苯胺、必需脂肪酸和米诺扎(Minozac) (2-(4-(4-甲基-6-苯基吡嗪-3-基)哌嗪-1-基)嘧啶二盐酸盐水合物)或其组合。

[0263] 使用方法

[0264] 本文的化合物和药物组合物可用于治疗或预防个体的疾病或疾患。在一些实施方案中,提供了治疗与TLR2或TLR2异二聚化相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向有需要的个体施用式(I)化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,提供了治疗与TLR2或TLR2异二聚化相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的至少一种如本文所述的化学实体。

[0265] 在一些实施方案中,提供了含有一种或多种式(I)化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的组合物,其用于治疗与TLR2或TLR2异二聚化相关的疾病或疾患。在一些实施方案中,提供了含有至少一种如本文所述的化学实体的组合物,其用于治疗与TLR2或TLR2异二聚化相关的疾病或疾患。

[0266] 本文还提供了式(I)化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗与TLR2或TLR2异二聚化相关的疾病或疾患的药物。在一些实施方案中,提供了至少一种如本文所述的化学实体在制造用于治疗与TLR2或TLR2异二聚化相关的疾病或疾患的药物中的用途。

[0267] 在一些实施方案中,所述疾病或疾患选自阿尔茨海默病、帕金森病、额颞痴呆、路易体痴呆(路易体病)、伴痴呆的帕金森病、多系统萎缩、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿病、进行性核上性麻痹(PSP)、C型尼曼-皮克病、格林-巴利综合征(GBS)、巴雷特食道、炎症性疾病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性溃疡、肠易激性疾病、结核病、类风湿性关节炎、骨关节炎、慢性鼻窦炎、肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、痛风、狼疮、胸膜炎、湿疹、胃炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、血管炎、喉炎、过敏反应、多发性硬化、克罗恩病、创伤性脑损伤、CIDP(慢性炎症性脱髓鞘型多发性神经病变)、中风、缺血性心脏病、特应性皮炎、寻常痤疮、红斑痤疮、非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、角膜伤口、角膜病症、角膜HSV、斯特格病(青少年黄斑变性)、年龄相关性黄斑变性、败血症、糖尿病伤口、单纯疱疹病毒,以及抗真菌、抗细菌、抗病毒和抗肿瘤疾病或疾患。在一些实施方案中,所述疾病或疾患选自阿尔茨海默病、帕金森病、额颞痴呆、路易体痴呆(路易体病)、伴痴呆的帕金森病、多系统萎缩、肌萎缩侧索硬化、亨廷顿病、炎症性疾病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性消化性溃疡、结核病、类风湿性关节炎、慢性鼻窦炎、肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、痛风、狼疮、胸膜炎、湿疹、胃炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、血管炎、喉炎、过敏反应、多发性硬化、克罗恩病和创伤性脑损伤。

[0268] 还提供了用于干扰细胞中的TLR2异二聚化、或调节、阻止、减缓、逆转或抑制细胞中的TLR2异二聚化的方法,所述方法涉及使所述细胞与有效量的至少一种式(I)化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐接触。在一些实施方案中,提供了用于干扰细胞中的TLR2异二聚化、或调节、阻止、减缓、逆转或抑制细胞中的TLR2异二聚化的方法,所述方法涉及使所述细胞与有效量的至少一种如本文所述的化学实体接触。在一些实施方案中,提供了抑制细胞中的TLR2活化的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的至少一种式(I)化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐、或包含前述中任一者的药物组合物接触,其中所述接触是在体外、离体

或体内。

[0269] 本文还提供了含有一种或多种式 (I) 化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的组合物,其用于干扰细胞中的TLR2异二聚化、或调节、阻止、减缓、逆转或抑制细胞中的TLR2异二聚化。在一些实施方案中,提供了包含至少一种如本文所述的化学实体的组合物,其用于干扰细胞中的TLR2异二聚化、或调节、阻止、减缓、逆转或抑制细胞中的TLR2异二聚化。

[0270] 本文另外提供了至少一种如本文所述的化学实体(例如式 (I) 化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐)的用途,其用于制造用以干扰TLR2异二聚化、或调节、阻止、减缓、逆转或抑制TLR2异二聚化的药物。

[0271] 在一些实施方案中,提供了治疗与TLR9抑制相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向有需要的个体施用式 (I) 化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐。

[0272] 在一些实施方案中,提供了含有一种或多种式 (I) 化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的组合物,其用于治疗与TLR9抑制相关的疾病或疾患。在一些实施方案中,提供了含有至少一种如本文所述的化学实体的组合物,其用于治疗与TLR9抑制相关的疾病或疾患。

[0273] 本文还提供了式 (I) 化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗与TLR9抑制相关的疾病或疾患的药物。在一些实施方案中,提供了至少一种如本文所述的化学实体在制造用于治疗与TLR9抑制相关的疾病或疾患的药物中的用途。

[0274] 在一些实施方案中,所述疾病或疾患是中枢神经系统 (CNS) 或周围病症。在一些实施方案中,所述疾病或疾患是帕金森病、肌萎缩侧索硬化、格林-巴利综合征、脊髓损伤、多发性硬化、多种形式的组织损伤、慢性疼痛或牛皮癣。

[0275] 还提供了抑制细胞中的TLR9的方法,所述方法涉及使所述细胞与有效量的至少一种式 (I) 化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐接触。在一些实施方案中,提供了用于抑制细胞中的TLR9的方法,所述方法涉及使所述细胞与有效量的至少一种如本文所述的化学实体接触。在一些实施方案中,提供了抑制细胞中的TLR9活化的方法,所述方法包括使所述细胞与有效量的至少一种式 (I) 化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐、或包含前述中任一者的药物组合物接触,其中所述接触是在体外、离体或体内。

[0276] 本文还提供了含有一种或多种式 (I) 化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的组合物,其用于抑制细胞中的TLR9。在一些实施方案中,提供了含有至少一种如本文所述的化学实体的组合物,其用于抑制细胞中的TLR9。

[0277] 本文另外提供了至少一种如本文所述的化学实体(例如式 (I) 化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐)的用途,其用于制造用以抑制TLR9的药物。

[0278] 在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式 (I) 化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐)抑制TLR2和TLR9二者。在一些实施方案中,提供了治疗与TLR2或TLR2异二聚化和/或TLR9抑制相关的疾病或疾患的方法,所述方法

包括向有需要的个体施用式(I)化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,提供了治疗与TLR2或TLR2异二聚化和/或TLR9抑制相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的至少一种如本文所述的化学实体。

[0279] 在一些实施方案中,提供了含有一种或多种式(I)化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的组合物,其用于治疗与TLR2、TLR2异二聚化和/或TLR9抑制相关的疾病或疾患。在一些实施方案中,提供了含有至少一种如本文所述的化学实体的组合物,其用于治疗与TLR2、TLR2异二聚化和/或TLR9抑制相关的疾病或疾患。

[0280] 本文还提供了式(I)化合物、或表1的化合物、或其互变异构体、或前述中任一者的药学上可接受的盐的用途,其用于制造用以治疗与TLR2、TLR2异二聚化和/或TLR9抑制相关的疾病或疾患的药物。在一些实施方案中,提供了至少一种如本文所述的化学实体在制造用于治疗与TLR2、TLR2异二聚化和/或TLR9抑制相关的疾病或疾患的药物中的用途。

[0281] 药盒

[0282] 还提供了含有本文所提供的任何化合物或药物组合物的制品和药盒。所述制品可包含带有标签的容器。合适容器包括例如瓶、小瓶和试管。所述容器可由例如玻璃或塑料的多种材料形成。容器可容纳本文所提供的药物组合物。容器上的标签可指示所述药物组合物用于预防、治疗或抑制本文所述的疾患,并且还可指示体内或体外使用的指导。

[0283] 在一个方面,本文提供了含有本文所述的化合物或组合物和使用说明的药盒。所述药盒可含有用于治疗有需要的个体的与TLR2或TLR2异二聚化相关的疾病或疾患的说明书和/或用于治疗有需要的个体的与TLR9抑制相关的疾病或疾患的说明书。药盒可另外含有可用于施用所述化合物或组合物的任何材料或设备,例如小瓶、注射器或IV袋。药盒还可含有无菌包装。

[0284] 一般合成方法

[0285] 本公开的化合物可通过如下文一般阐述并且更具体地在下文实施例中(例如在下文实施例中提供的方案)中阐述的多种方法来制备。在以下方法说明中,当在所绘示的式中使用,符号应理解为表示上文关于本文中的式所述的那些基团。

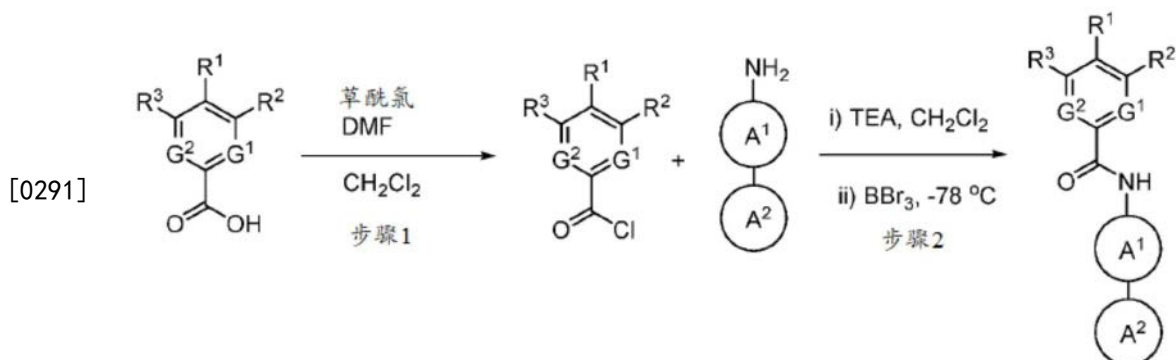
[0286] 在期望获得化合物的特定对映异构体的情况下,这可使用用于分离或拆分对映异构体的任何合适常规程序从对映异构体的对应混合物来完成。因此,例如,非对映异构体衍生物可通过以下方式产生:使对映异构体的混合物(例如外消旋物)与适当手性化合物反应。接着可通过任何便利手段(例如通过结晶)分离非对映异构体,并回收所期望的对映异构体。在另一个拆分过程中,可使用手性高效液相色谱法来分离外消旋物。或者,必要时,可通过在一种所述方法中使用适当手性中间体来获得特定对映异构体。

[0287] 在期望获得化合物的特定异构体或以其他方式纯化反应产物的情况下,还可对中间体或最终产物使用色谱法、重结晶和其他常规分离程序。

[0288] 还涵盖本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐的溶剂化物。溶剂化物含有化学计量或非化学计量量的溶剂,并且经常在结晶过程期间形成。当溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。

[0289] 在一些实施方案中,可根据方案1合成式(I)化合物。

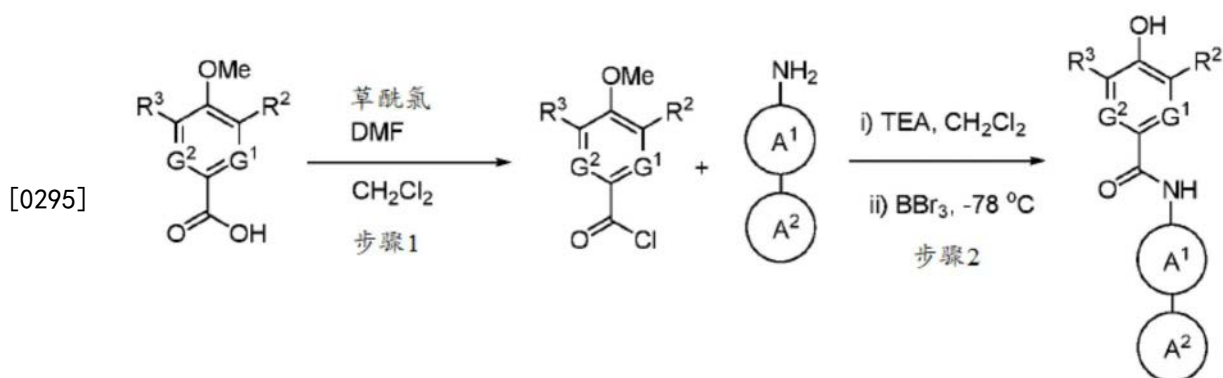
[0290] 方案1.



[0292] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0293] 在前述方案1的一些实施方案中,可根据方案1-1合成式(I)化合物。

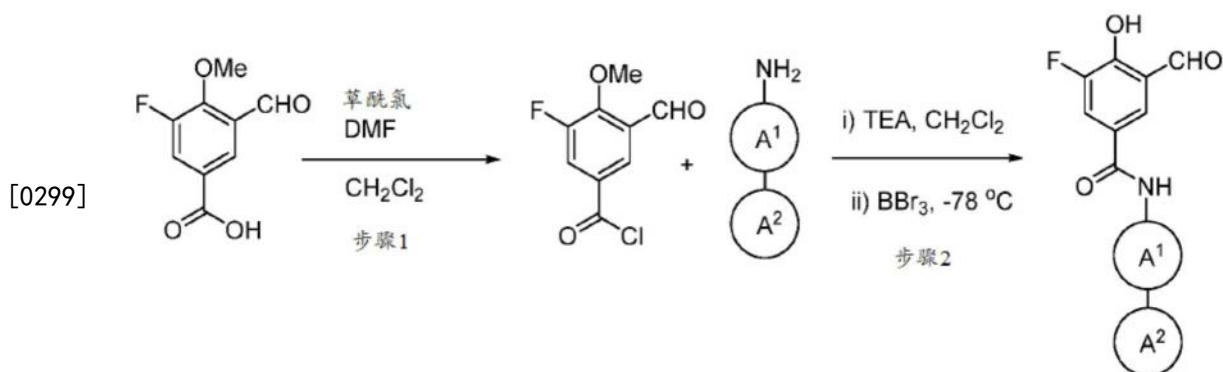
[0294] 方案1-1.



[0296] 其中 R^2 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0297] 在前述方案1的一些变化形式中,可根据方案1-2合成式(I)化合物。

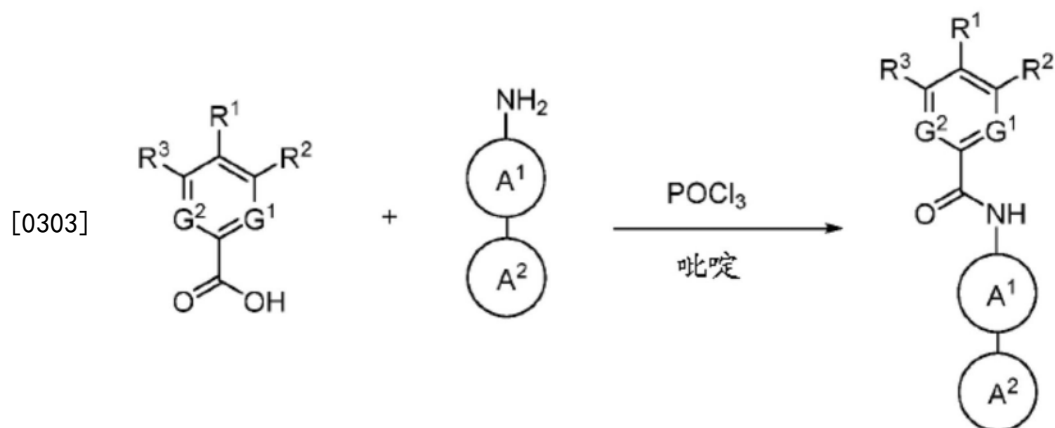
[0298] 方案1-2.



[0300] 其中 A^1 为任选地被取代的5元杂芳基,并且 A^2 为任选地被取代的6元杂环基或任选地被取代的苯基。

[0301] 在一些实施方案中,可根据方案2合成式(I)化合物。

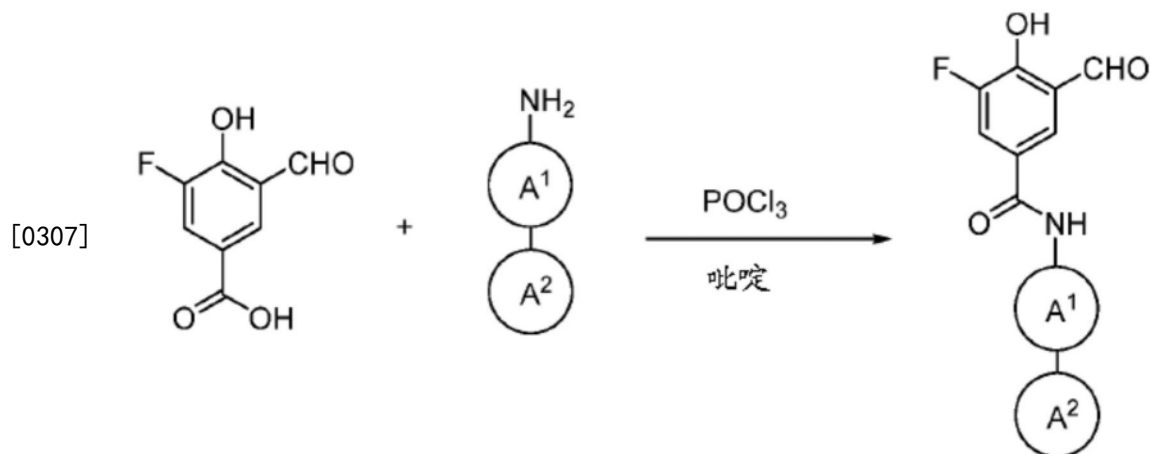
[0302] 方案2.



[0304] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0305] 在前述方案2的一些变化形式中,可根据方案2-1合成式(I)化合物。

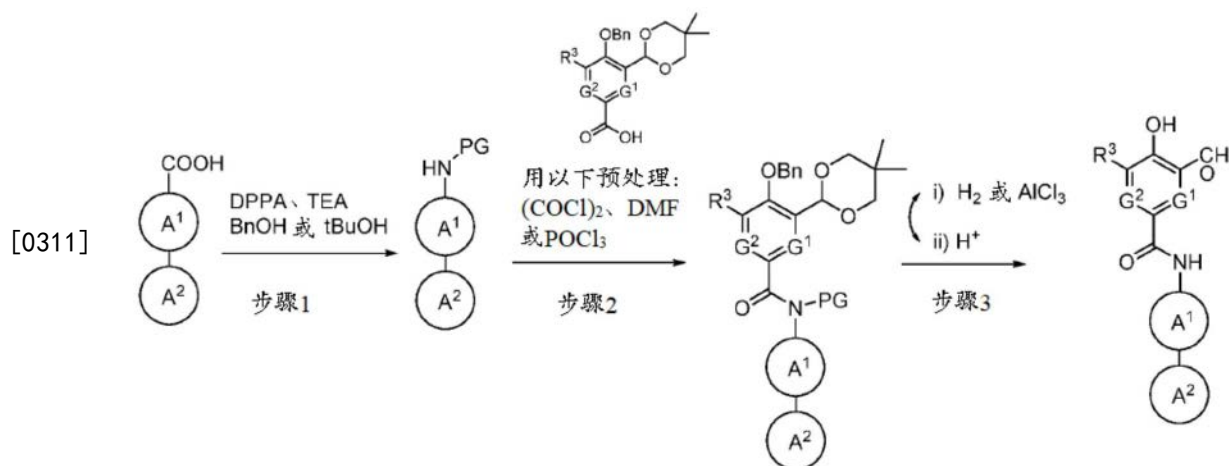
[0306] 方案2-1.



[0308] 其中 A^1 为任选地被取代的5元杂芳基,并且 A^2 为任选地被取代的6元杂环基或任选地被取代的苯基。

[0309] 在一些实施方案中,可根据方案3合成式(I)化合物。

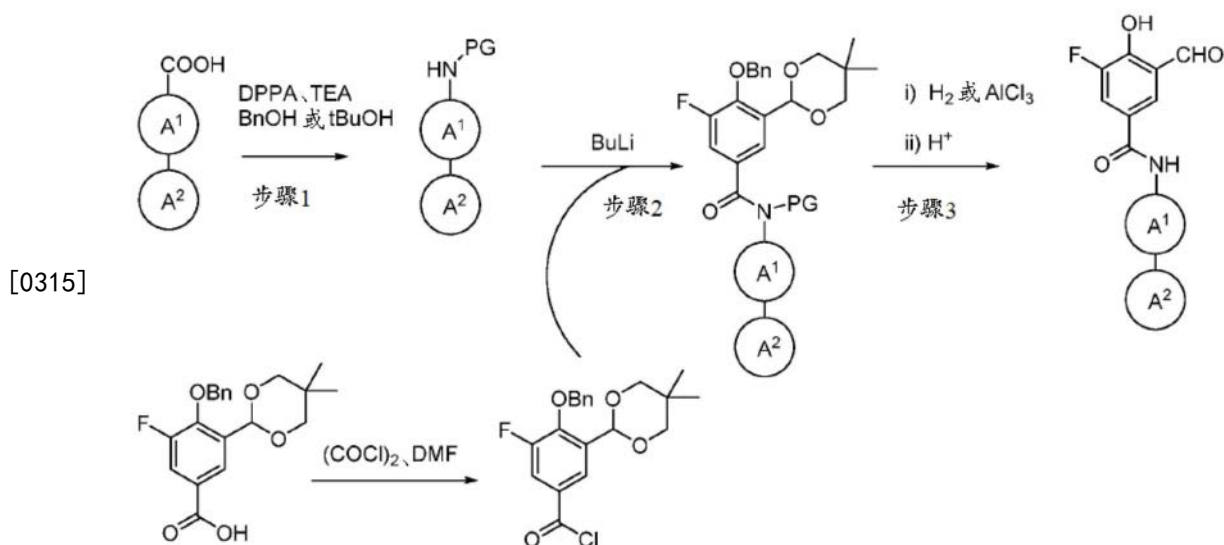
[0310] 方案3.



[0312] 其中 R^3 、 G^1 、 G^2 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义;并且PG为Boc (C(O)OtBu) 或CBZ (C(O)OBn)。

[0313] 在前述方案3的一些变化形式中,可根据方案3-1合成式(I)化合物。

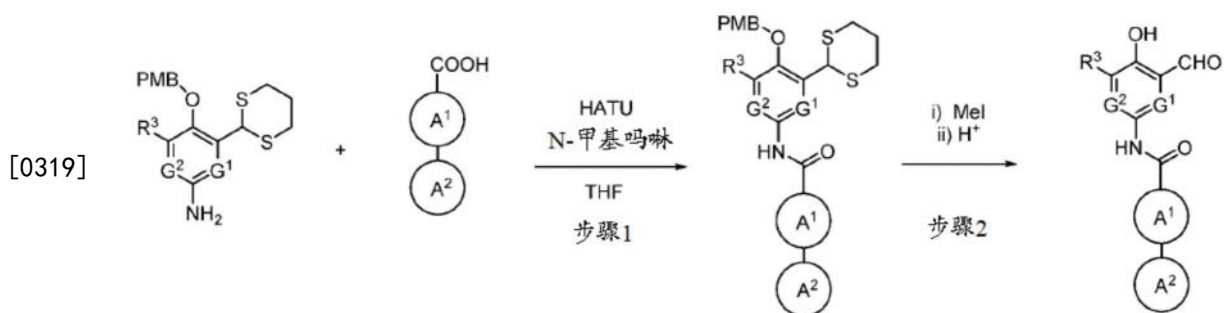
[0314] 方案3-1.



[0316] 其中 A^1 为任选地被取代的5元杂芳基,并且 A^2 为任选地被取代的杂环基或任选地被取代的芳基。

[0317] 在一些实施方案中,可根据方案4合成式(I)化合物。

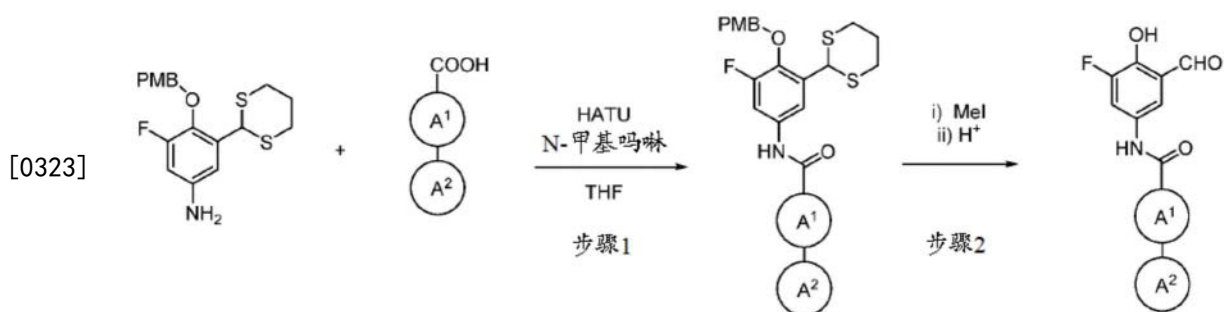
[0318] 方案4.



[0320] 其中 R^3 、 G^1 、 G^2 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0321] 在前述方案4的一些变化形式中,可根据方案4-1合成式(I)化合物。

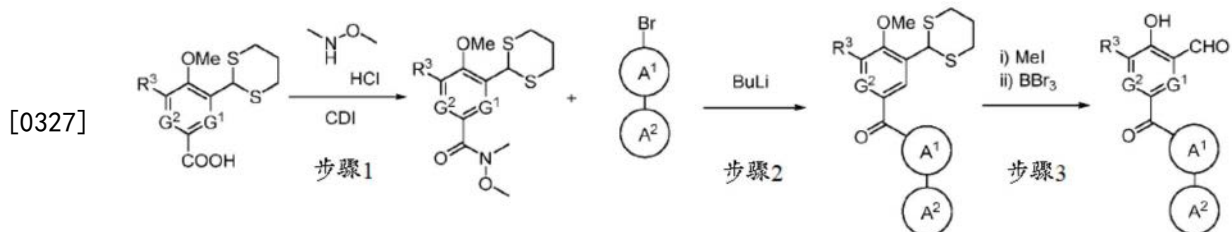
[0322] 方案4-1.



[0324] 其中 A^1 为任选地被取代的5元杂芳基,并且 A^2 为任选地被取代的6元杂环基或任选地被取代的苯基。

[0325] 在一些实施方案中,可根据方案5合成式(I)化合物。

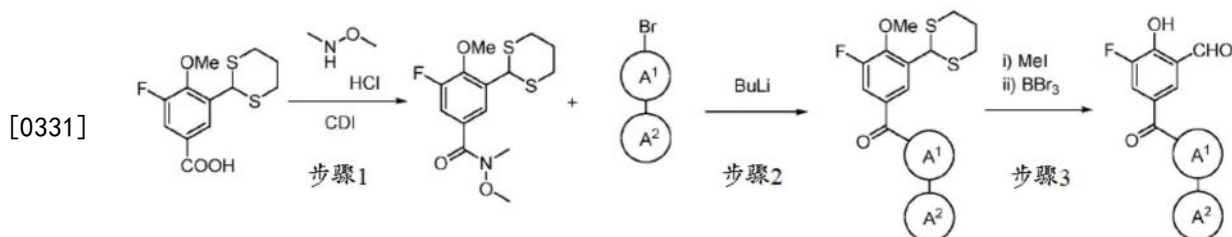
[0326] 方案5.



[0328] 其中 R^3 、 G^1 、 G^2 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0329] 在前述方案5的一些变化形式中,可根据方案5-1合成式(I)化合物。

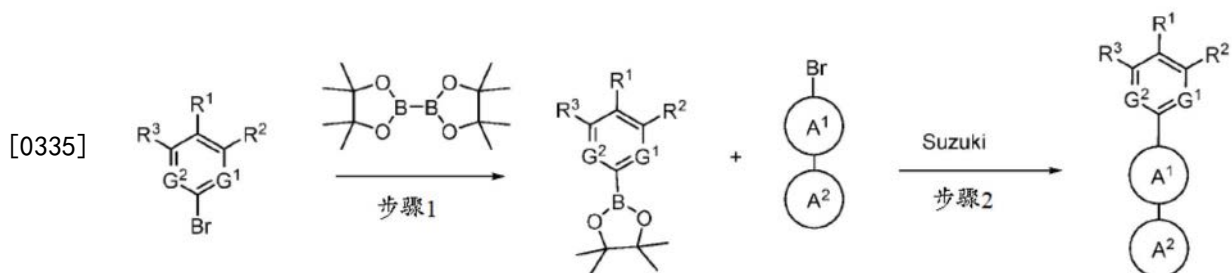
[0330] 方案5-1.



[0332] 其中 A^1 为任选地被取代的苯基,并且 A^2 为任选地被取代的杂环基。

[0333] 在一些实施方案中,可根据方案6合成式(I)化合物。

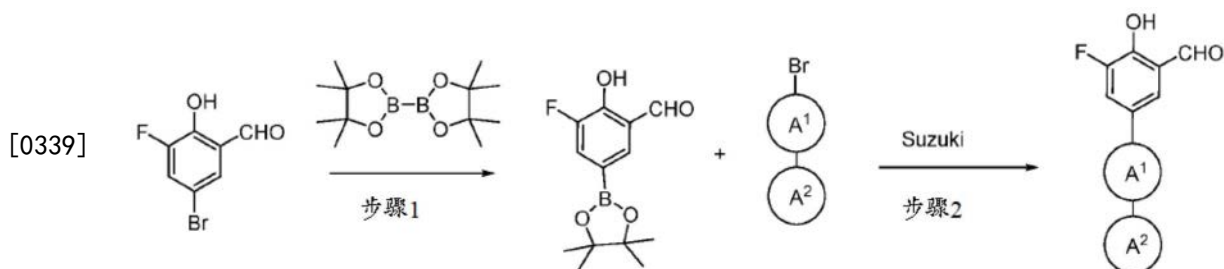
[0334] 方案6.



[0336] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0337] 在前述方案6的一些变化形式中,可根据方案6-1合成式(I)化合物。

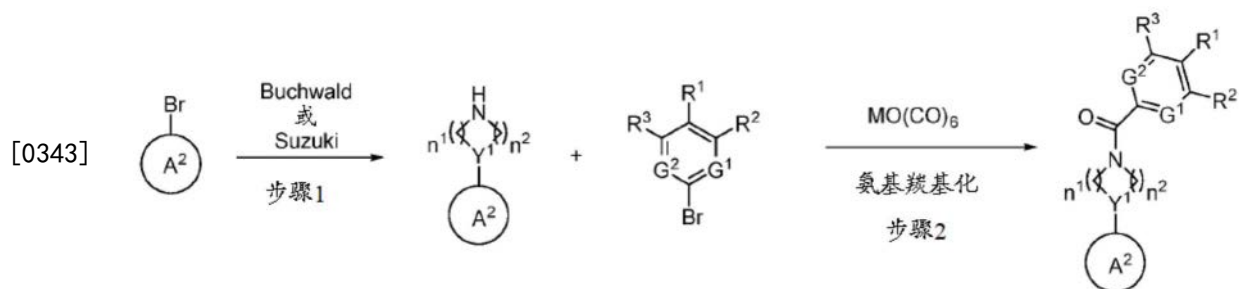
[0338] 方案6-1.



[0340] 其中 A^1 为任选地被取代的5元杂芳基,并且 A^2 为任选地被取代的6元杂环基或任选地被取代的苯基。

[0341] 在一些实施方案中,可根据方案7a合成式(I)化合物。

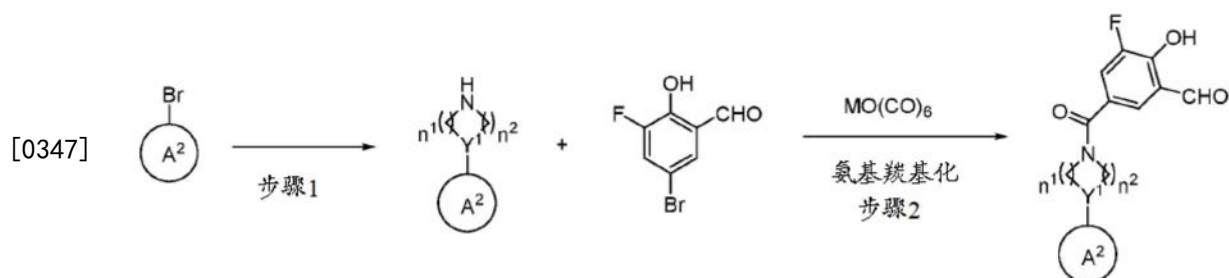
[0342] 方案7a.



[0344] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 G^1 、 G^2 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义； Y^1 为CH或N； n^1 和 n^2 各自独立地为1或2。

[0345] 在前述方案7a的一些变化形式中，可根据方案7a-1合成式(I)化合物。

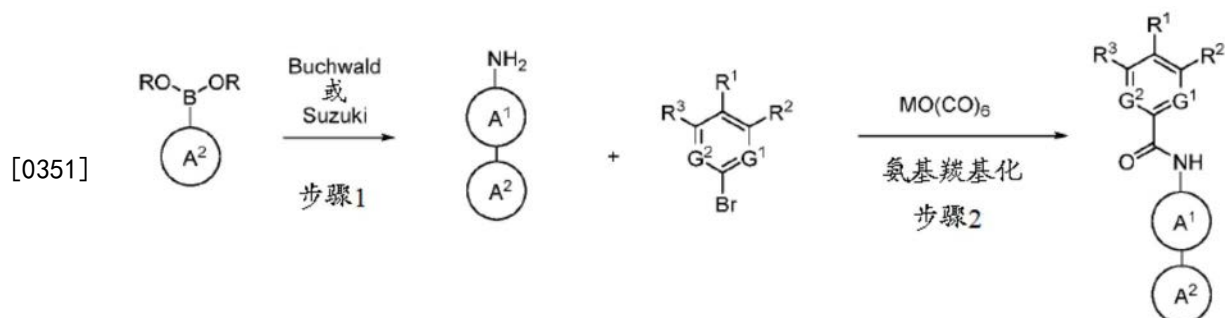
[0346] 方案7a-1.



[0348] 其中 A^2 为任选地被取代的苯基； Y^1 为CH或N； n^1 和 n^2 各自独立地为1或2。

[0349] 在一些实施方案中，可根据方案7b合成式(I)化合物。

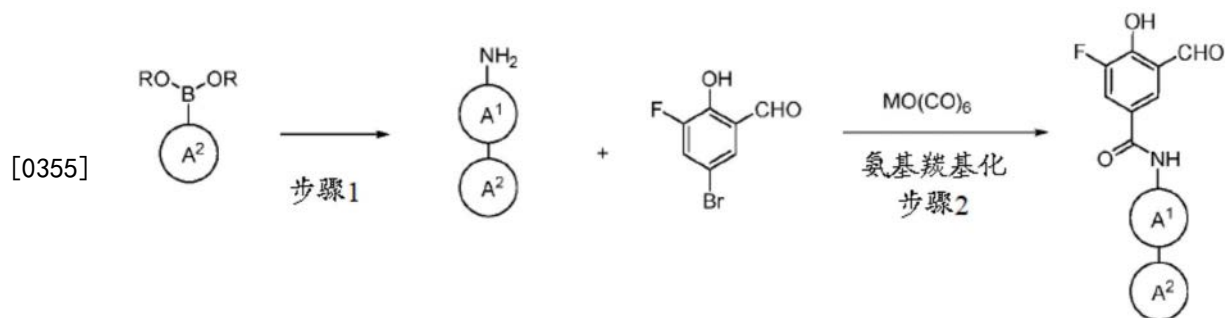
[0350] 方案7b.



[0352] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0353] 在前述方案7b的一些变化形式中，可根据方案7b-1合成式(I)化合物。

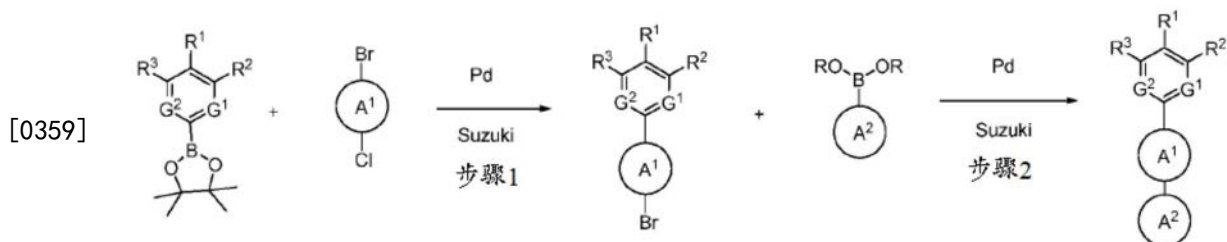
[0354] 方案7b-1.



[0356] 其中 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0357] 在一些实施方案中，可根据方案8合成式(I)化合物。

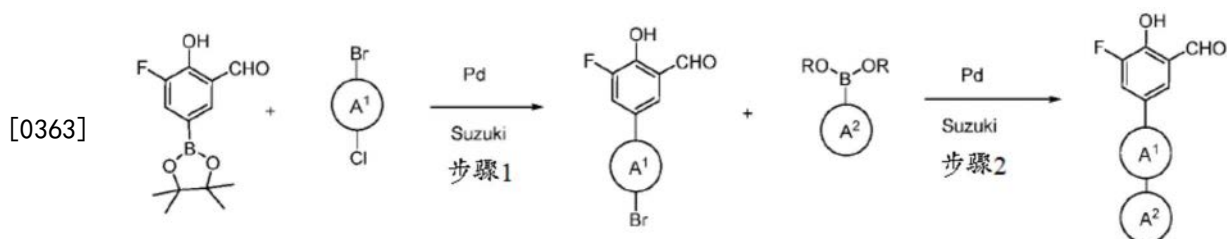
[0358] 方案8.



[0360] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0361] 在前述方案8的一些变化形式中,可根据方案8-1合成式(I)化合物。

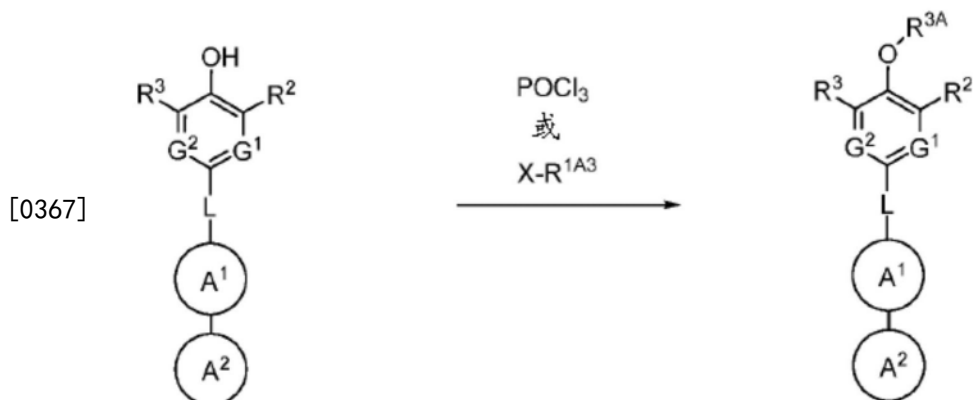
[0362] 方案8-1.



[0364] 其中 A^1 为任选地被取代的5元杂芳基;并且 A^2 为任选地被取代的6元杂环基或任选地被取代的苯基。

[0365] 在一些实施方案中,可根据方案9合成式(I)化合物。

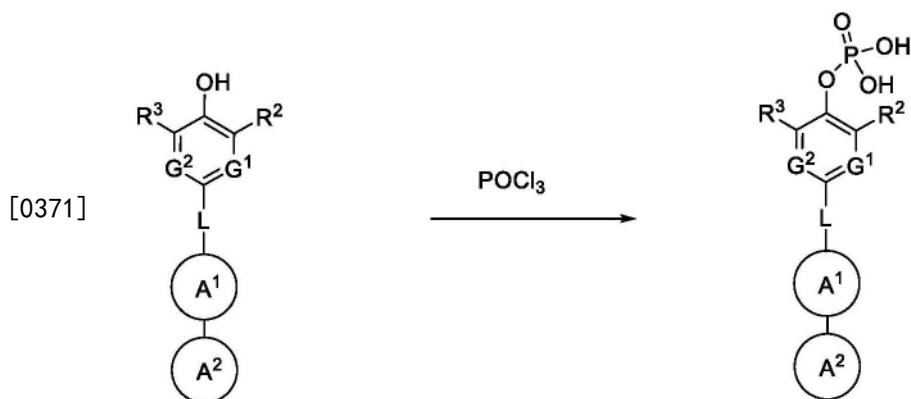
[0366] 方案9.



[0368] 其中 R^2 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 L 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义; X 为氟、溴、氯、 $-SMe$ 或三氟甲磺酸酯基(或 $-OTf$);并且 R^{1A3} 为任选地被取代的杂芳基、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(O)H(OC_{1-6}烷基)$ 或 $-P(O)(OC_{1-6}烷基)(OC_{1-6}烷基)$ 。

[0369] 在前述方案9的一些实施方案中,可根据方案9-1合成式(I)化合物。

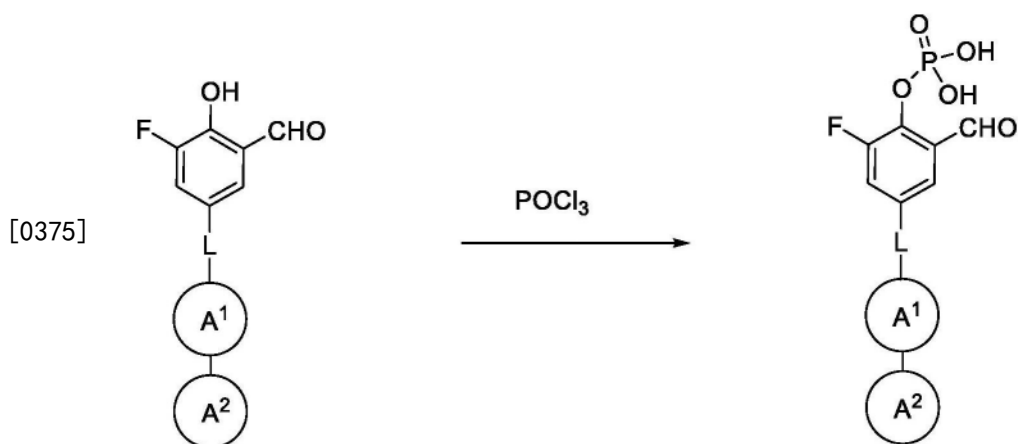
[0370] 方案9-1.



[0372] 其中 R^2 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 L 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0373] 在前述方案9的一些变化形式中,可根据方案9-2合成式(I)化合物。

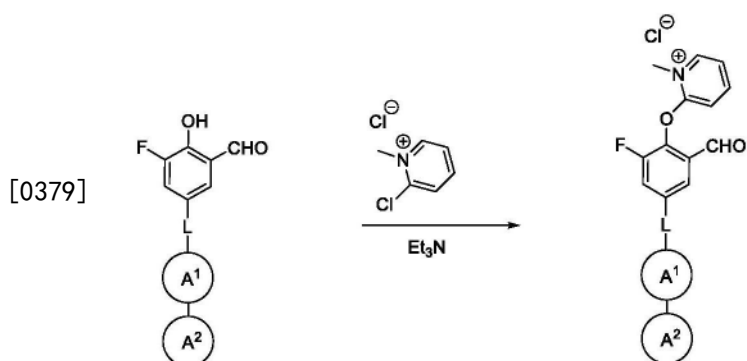
[0374] 方案9-2.



[0376] 其中 L 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义; A^1 为任选地被取代的5元杂芳基;并且 A^2 为任选地被取代的6元杂环基或苯基。

[0377] 在前述方案9的一些实施方案中,可根据方案9-3合成式(I)化合物。

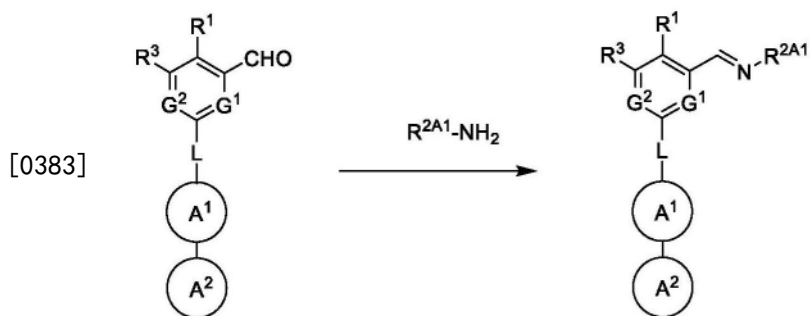
[0378] 方案9-3.



[0380] 其中 L 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0381] 在一些实施方案中,可根据方案10合成式(I)化合物。

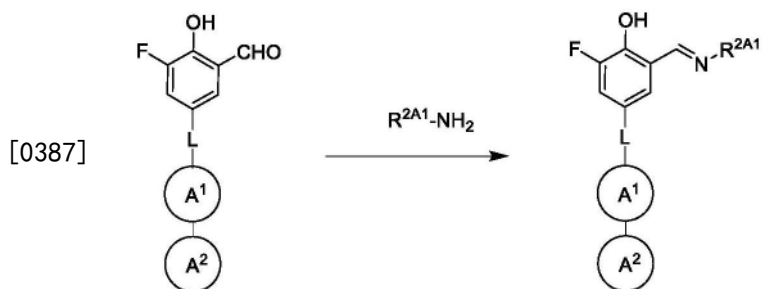
[0382] 方案10.



[0384] 其中 R^1 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 L 、 A^1 、 A^2 和 R^{2A1} 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0385] 在前述方案10的一些变化形式中,可根据方案10-1合成式(I)化合物。

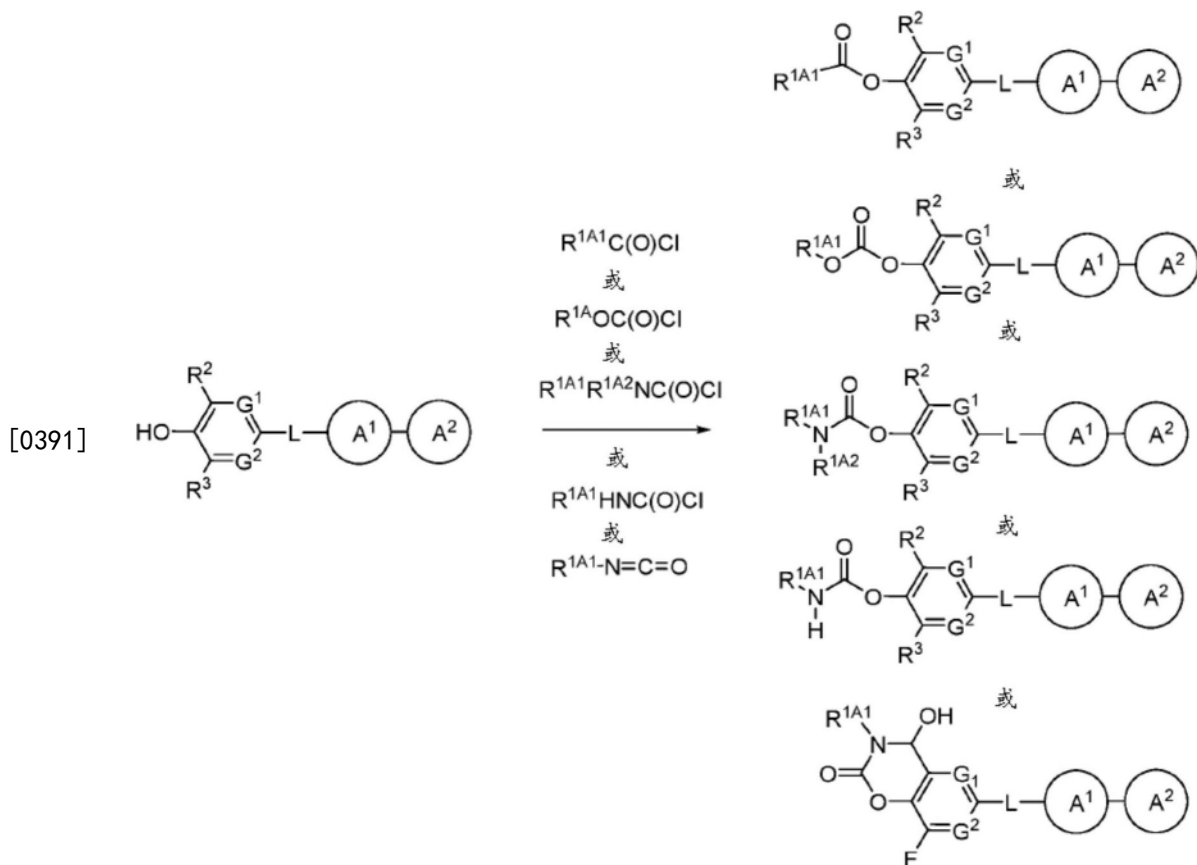
[0386] 方案10-1.



[0388] 其中 L 、 A^1 、 A^2 和 R^{2A1} 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0389] 在一些实施方案中,可根据方案11合成式(I)化合物。

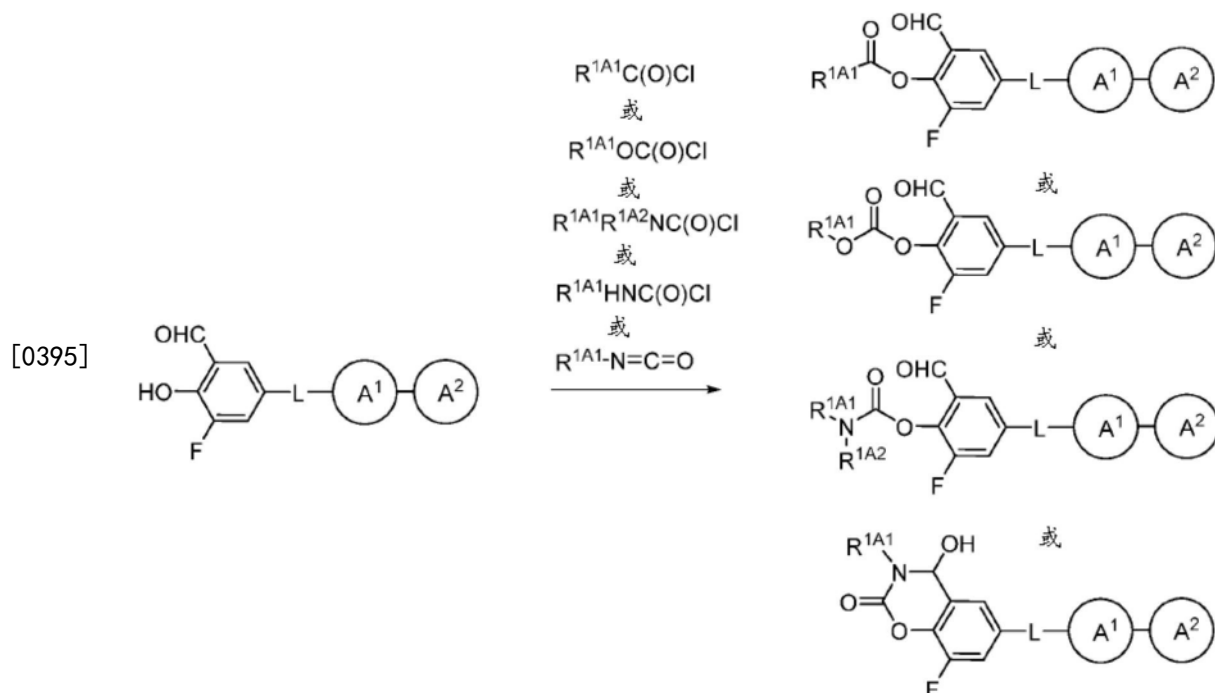
[0390] 方案11.



[0392] 其中 R^2 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 L 、 A^1 、 A^2 、 R^{1A1} 和 R^{1A2} 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0393] 在前述方案11的一些变化形式中,可根据方案11-1合成式(I)化合物。

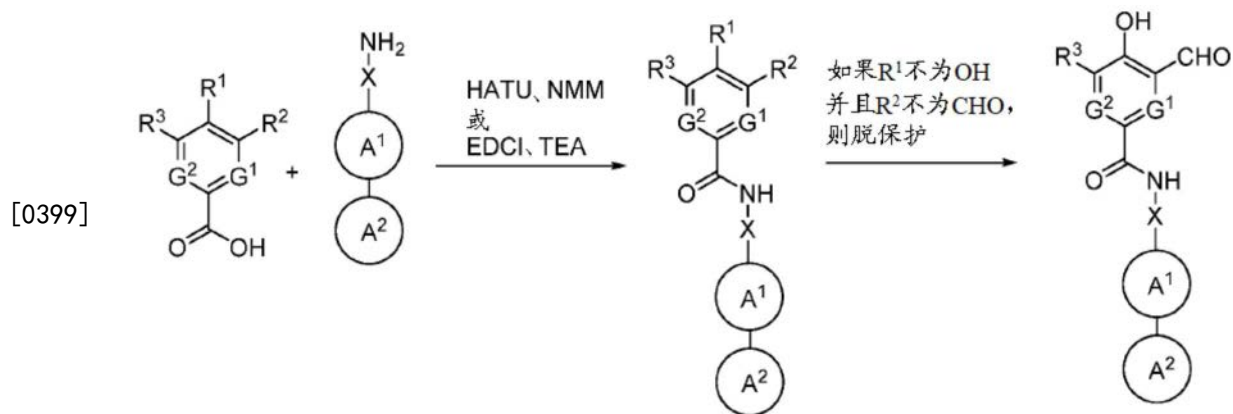
[0394] 方案11-1.



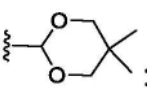
[0396] 其中 L 、 A^1 、 A^2 、 R^{1A1} 和 R^{1A2} 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0397] 在一些实施方案中,可根据方案12合成式(I)化合物。

[0398] 方案12.

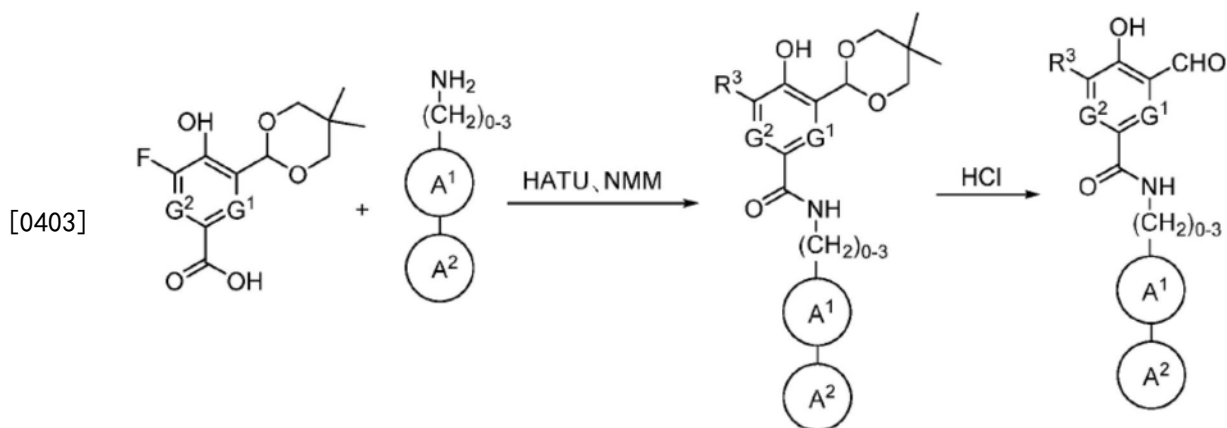


[0400] 其中 R^3 、 A^1 、 A^2 、 G^1 和 G^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义; R^1 为-OH、-O(对甲氧基苄基)(与-OPMB相同)、-O(苄基)(与-OBn相同)或-O(甲基)(与-OMe相同);

R^2 为-CHO或;并且X为键、-NH-、-NHC(O)-*或 $-(CH_2)_{1-3}-$ 。

[0401] 在前述方案12的一些变化形式中,可根据方案12-1合成式(I)化合物。

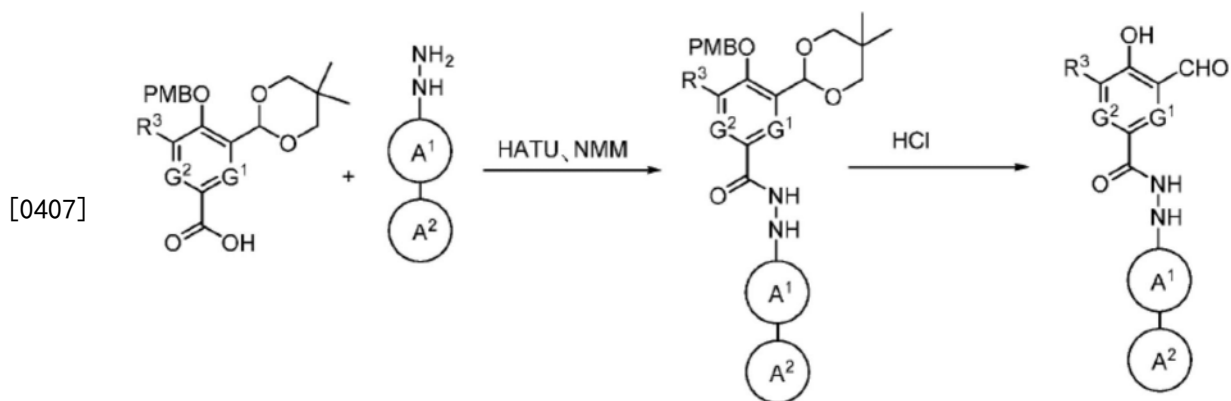
[0402] 方案12-1.



[0404] 其中G¹、G²、A¹、A²和R³如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0405] 在前述方案12的一些变化形式中,可根据方案12-2合成式(I)化合物。

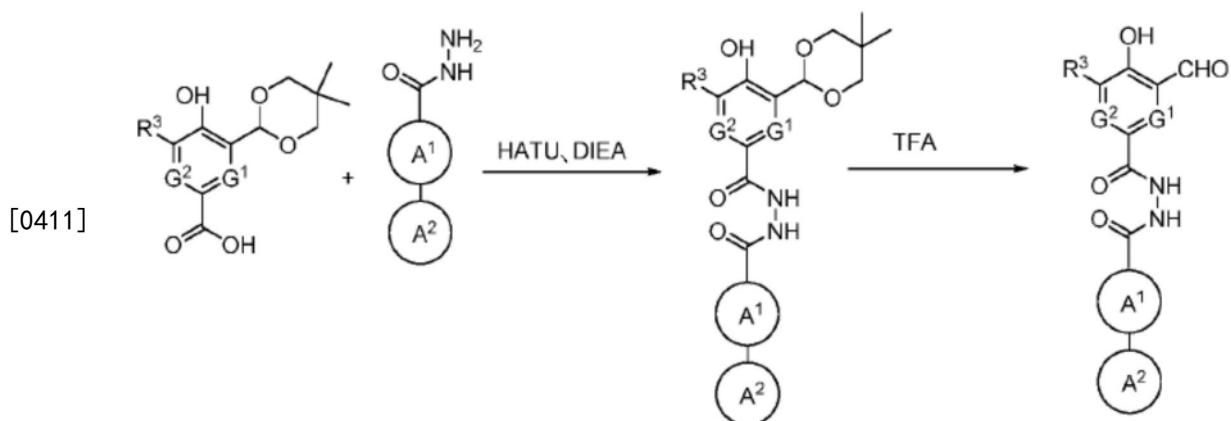
[0406] 方案12-2.



[0408] 其中G¹、G²、A¹、A²和R³如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

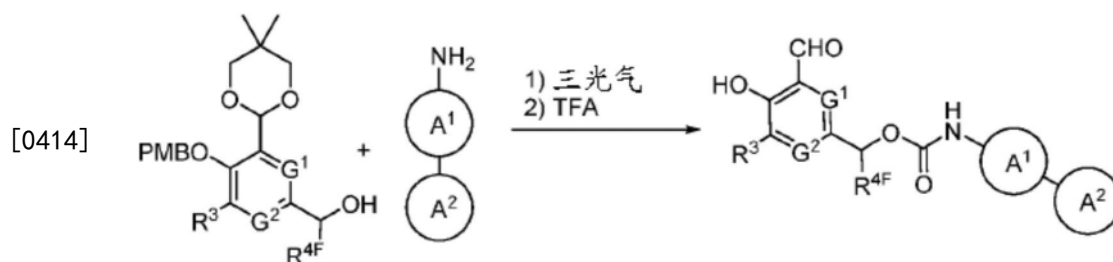
[0409] 在前述方案12的一些变化形式中,可根据方案12-3合成式(I)化合物。

[0410] 方案12-3.



[0412] 其中G¹、G²、A¹、A²和R³如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

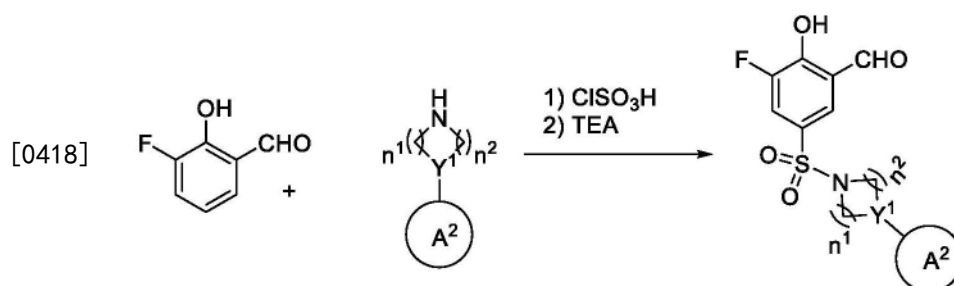
[0413] 方案13.



[0415] 其中 R^3 、 A^1 、 A^2 、 G^1 和 G^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义;并且 R^{4F} 为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

[0416] 在一些实施方案中,可根据方案14合成式(I)化合物。

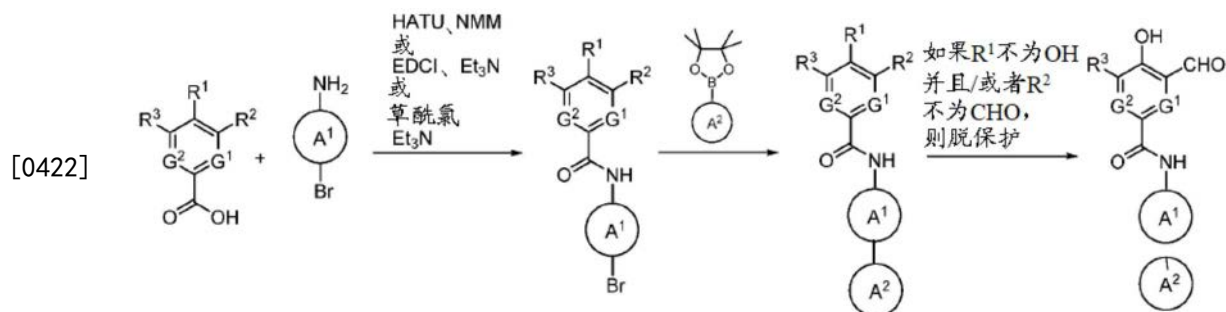
[0417] 方案14.



[0419] 其中 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义;并且 n^1 和 n^2 各自独立地为0、1、2或3;并且 Y^1 为CH或N。

[0420] 在一些实施方案中,可根据方案15合成式(I)化合物。

[0421] 方案15.

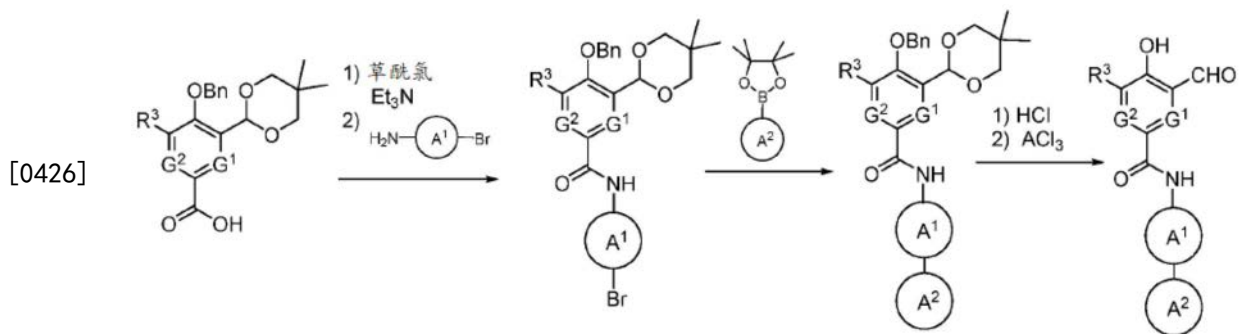


[0423] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 G^1 、 G^2 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义;并且 n^1 和 n^2 各自独立地为0、1、2或3。在一些变化形式中, R^1 为-OH或-OBn。在一些变化形式

中, R^2 为-CHO或

[0424] 在前述方案15的一些变化形式中,可根据方案15-1合成式(I)化合物。

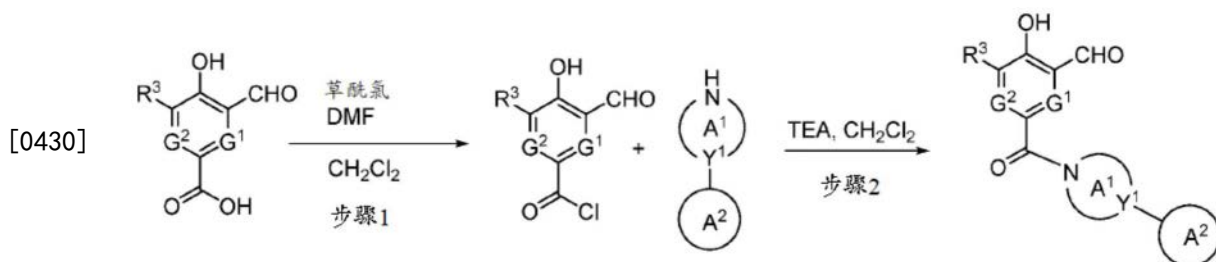
[0425] 方案15-1.



[0427] 其中 R^3 、 G^1 、 G^2 、 A^1 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义。

[0428] 在一些实施方案中、可根据方案16合成式(I)化合物。

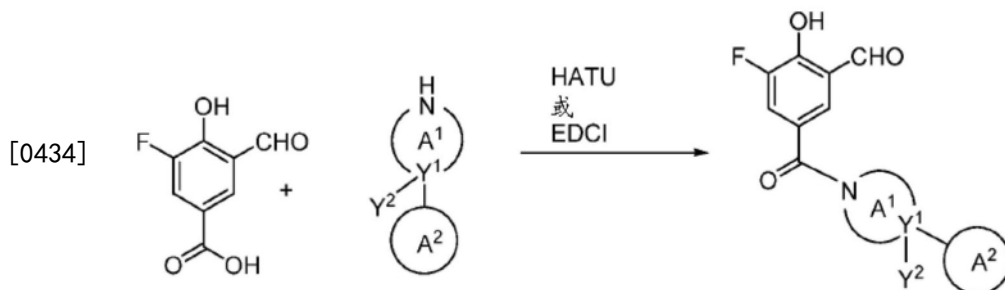
[0429] 方案16.



[0431] 其中 R^3 、 G^1 、 G^2 和 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义; A^1 为含有N和 Y^1 的任选地被取代的杂环基;并且 Y^1 为CH或N。在一些变化形式中, Y^1 为CH。

[0432] 在一些实施方案中、可根据方案17合成式(I)化合物。

[0433] 方案17.



[0435] 其中 A^2 如针对式(I)或本文所详述的其任何变化形式所定义; A^1 为含有N和 Y^1 的任选地被取代的杂环基; Y^1 为C或N;并且 Y^2 为H或-OH。

[0436] 化学合成

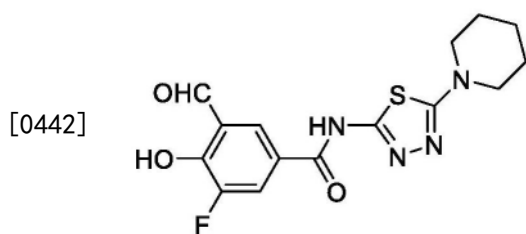
[0437] 现在将参考以下具体实施例来阐述可用于本公开内容的方法中的示例性化学实体。本领域技术人员将认识到,为了获得本文中的各种化合物,可适当地选择起始材料,使得最终期望的取代基将在适当时有或无保护的情况下进行反应方案以得到期望产物。或者,可能有必要或期望采用合适基团代替最终期望的取代基,所述合适基团可进行反应方案并且在适当时用期望取代基代替。此外,本领域技术人员将认识到以下方案中所示的转化可与特定侧基的官能性相容的任何顺序实施。一般方案中所绘示的每个反应都可在约0℃至所用有机溶剂的回流温度的温度下操作。根据下文所述的方法,使用经适当标记的起始材料,制备如本文所述经同位素标记的化合物。此类材料通常可从放射性标记化学试剂的商业供应商获得。

[0438] 实施例

[0439] 提供以下实施例以举例说明而不是限制本公开。本领域技术人员将认识到,可通过选择合适起始材料和试剂来修改以下合成反应和方案以获取其他式(I)化合物。使用上述一般方法制备化合物。

[0440] 在整个实施例中使用以下缩写:ACN或MeCN(乙腈)、AIBN(偶氮二异丁腈)、BINAP(2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘)、BuLi(丁基锂)、BuOH(丁醇)、DBU(1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)、DCM(二氯甲烷)、DIEA或DIPEA(N,N-二异丙基乙胺)、DMF(N,N-二甲基甲酰胺)、DMSO(二甲亚砜)、DPPA(二苯基膦酰叠氮化物)、EA或EtOAc(乙酸乙酯)、EDC1(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺)、HATU六氟磷酸(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物)、MeOH(甲醇)、MsCl(甲磺酰氯)、NBS(N-溴代琥珀酰亚胺)、NMM(N-甲基吗啉)、PdCl₂(dppf)((1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁))二氯化钯(II)、dppf(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(双(三苯基膦)二氯化钯(II))、Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯(0))、PE(石油醚)、PMB(4-甲氧基苄基)、PPh₃(三苯基膦)、rt(室温)、Ruphos(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯)、RuPhos Pd G3(甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II))、TBAF(四丁基氟化铵)、TEA(三乙胺)、TFA(三氟乙酸)、THF(四氢呋喃)、TMS-重氮甲烷(四甲基甲硅烷基重氮甲烷)、TLC(薄层色谱法)、XantPhos(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽)、XantPhos Pd G3(甲磺酸[(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II))、Xphos(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯)和XPhos Pd G3(甲磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II))。

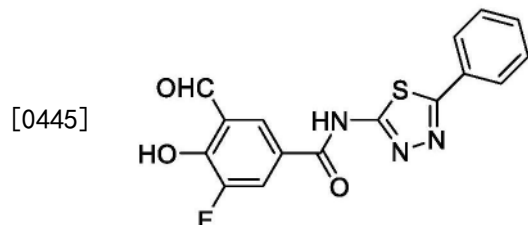
[0441] 实施例1:3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺(化合物1)



[0443] 在50mL玻璃小瓶中,将草酰氯(256mg,2.02mmol,2.0eq.)和DMF(1滴)添加至3-氟-5-甲酰基-4-甲氧基苯甲酸(200mg,1.01mmol,1.0eq.)于CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌1小时。在真空中除去溶剂并且将残余物与CH₂Cl₂共蒸发两次。接着将残余物溶解于CH₂Cl₂(10mL)中。添加5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(280mg,1.52mmol,1.5eq.)和TEA(306mg,3.03mmol,3.0eq.)。将反应物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入水中并用CH₂Cl₂萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈黄色固体的中间体(158mg,43%产率)。将中间体(158mg,0.43mmol,1.0eq.)溶解于CH₂Cl₂(5mL)中并冷却至-78℃。滴加BBr₃(1.07g,4.3mmol,10eq.)。将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入冰冷饱和碳酸氢钠中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法和制备型TLC纯化,得到呈灰白色固体的3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-(哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺(33mg,0.09mmol,9%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,

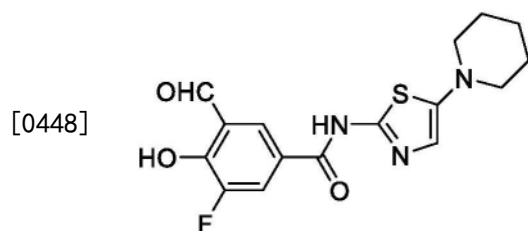
400MHz) δ : 12.00 (br, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.25 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=11.6$ Hz, 1.6Hz, 1H), 3.41 (m, 4H), 1.60 (m, 6H)。C₁₅H₁₅FN₄O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 351; 实测值: 351。

[0444] 实施例2: 3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)苯甲酰胺(化合物2)



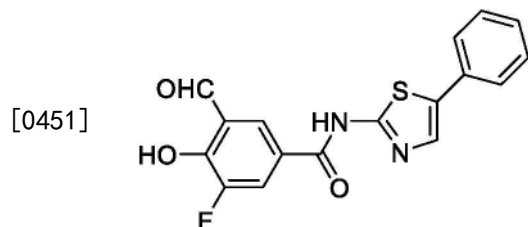
[0446] 使用与如实施例1中所述的方法类似的方法,从3-氟-5-甲酰基-4-甲氧基苯甲酸(200mg, 1.01mmol, 1.0eq.)和5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-胺(268mg, 1.52mmol, 1.5eq.)制备标题化合物,得到呈浅黄色固体的标题化合物(70mg, 0.20mmol, 20%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 12.96 (br, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.29 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J=12.4$ Hz, 2.0Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.55 (m, 3H)。C₁₆H₁₀FN₃O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 344; 实测值: 344。

[0447] 实施例3: 3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-(哌啶-1-基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(化合物3)



[0449] 使用与如实施例1中所述的方法类似的方法,从3-氟-5-甲酰基-4-甲氧基苯甲酸(200mg, 1.01mmol, 1.0eq.)和5-(哌啶-1-基)噻唑-2-胺(277mg, 1.52mmol, 1.5eq.)制备标题化合物,得到呈黄色固体的标题化合物(8mg, 0.02mmol, 2%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 12.26 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=13.6$ Hz, 2.0Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.02 (m, 4H), 1.62 (m, 4H), 1.52 (m, 2H)。C₁₆H₁₆FN₃O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 350; 实测值: 350。

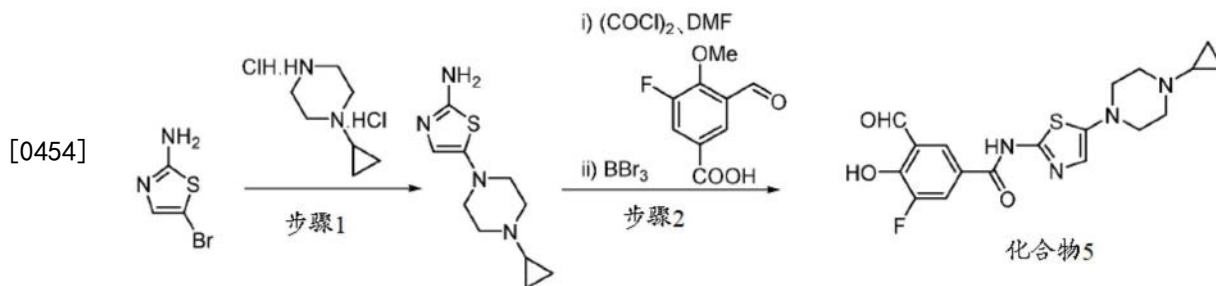
[0450] 实施例4: 3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺(化合物4)



[0452] 使用与如实施例1中所述的方法类似的方法,从3-氟-5-甲酰基-4-甲氧基苯甲酸(200mg, 1.01mmol, 1.0eq.)和5-苯基噻唑-2-胺(268mg, 1.52mmol, 1.5eq.)制备标题化合物,得到呈浅黄色固体的标题化合物(38mg, 0.11mmol, 11%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆,

400MHz) δ : 12.82 (br, 1H), 11.86 (br, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.35 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J=13.2$ Hz, 1.6Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.31 (m, 1H)。C₁₇H₁₁FN₂O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 343; 实测值: 343。

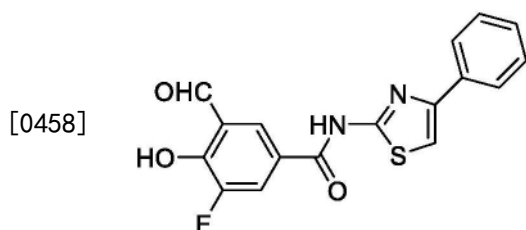
[0453] 实施例5: N-(5-(4-环丙基哌嗪-1-基)噻唑-2-基)-3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酰胺(化合物5)



[0455] 步骤1: 5-(4-环丙基哌嗪-1-基)噻唑-2-胺的合成: 在50mL玻璃小瓶中, 将K₂CO₃ (2.56g, 18.6mmol, 3.0eq.) 添加至5-溴噻唑-2-胺(1.34g, 7.4mmol, 1.2eq.) 和1-环丙基哌嗪二盐酸盐(1.2g, 6.2mmol, 1.0eq.) 于DMF (10mL) 中的混合物中。将反应物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入水(100mL)中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(CH₂Cl₂/MeOH=200:1至150:1) 纯化, 得到5-(4-环丙基哌嗪-1-基)噻唑-2-胺(590mg, 2.63mmol, 42%产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 6.44 (s, 1H), 4.64 (br, 2H), 2.93 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.74 (t, $J=5.0$ Hz, 4H), 1.66 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.44 (m, 2H)。

[0456] 步骤2: 使用与如实施例1中所述的方法类似的方法, 从3-氟-5-甲酰基-4-甲氧基苯甲酸(410mg, 2.07mmol, 1.0eq.) 和5-(4-环丙基哌嗪-1-基)噻唑-2-胺(510mg, 2.28mmol, 1.1eq.) 制备标题化合物, 得到呈黄色固体的最终标题化合物(16mg, 0.04mmol, 14%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 12.22 (br, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.23 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=12.0$ Hz, 2.0Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 0.47 (m, 2H), 0.38 (m, 2H)。C₁₈H₁₉FN₄O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 391; 实测值: 391。

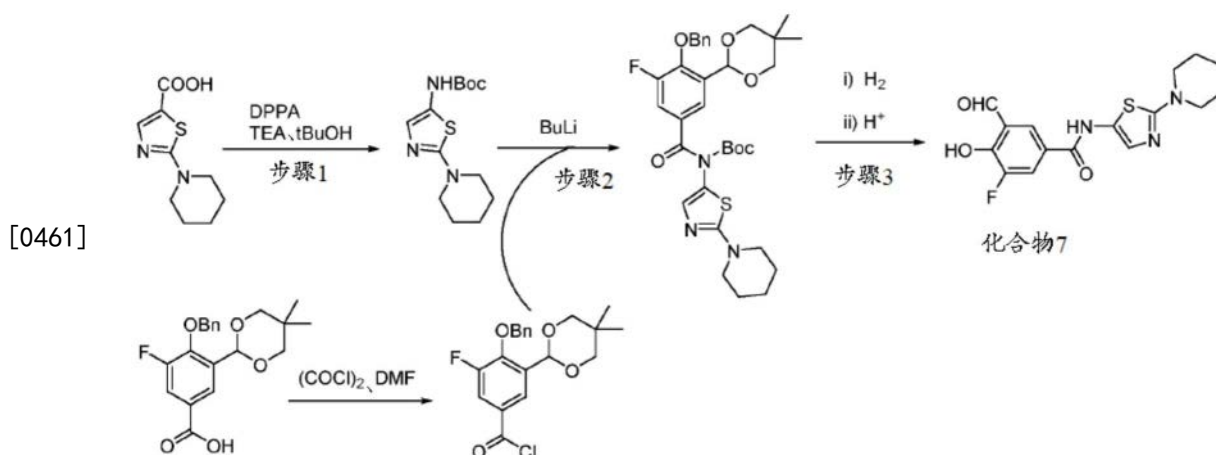
[0457] 实施例6: 3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺(化合物6)



[0459] 在50mL玻璃小瓶中, 在0℃下将POCl₃ (840mg, 5.44mmol, 2.0eq.) 滴加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸(500mg, 2.72mmol, 1.0eq.) 和4-苯基噻唑-2-胺(574mg, 3.26mmol, 1.2eq.) 于吡啶(10mL) 中的溶液中。接着将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并用5%KHSO₄ 将pH调节至4-5。接着将所得混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法和制备型TLC纯化若干次, 得到呈黄色固体的3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(4-苯基噻唑-2-基)苯甲酰胺(7mg, 0.02mmol, 0.8%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 12.86 (br, 1H), 11.86 (br, 1H), 10.34

(s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (dd, $J=11.6\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.34 (m, 1H). $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ 的LC-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值:343;实测值:343。

[0460] 实施例7:3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(2-(哌啶-1-基)噻唑-5-基)苯甲酰胺(化合物7)



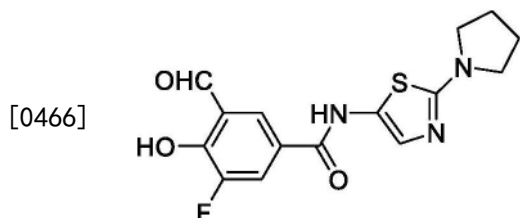
[0462] 步骤1:2-(哌啶-1-基)噻唑-5-基氨基甲酸叔丁酯的合成:在100mL玻璃小瓶中,将2-(哌啶-1-基)噻唑-5-甲酸(2.7g,12.7mmol,1.0eq.)、DPPA(4.54g,16.5mmol,1.3eq.)和TEA(2.05g,20.32mmol,1.6eq.)于tBuOH(30mL)中的溶液在85℃下加热6h。在真空中除去溶剂并且将残余物溶解于水/EtOAc中。接着将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2=20:1:1$ 至5:1:1)纯化,得到呈棕色粉末的2-(哌啶-1-基)噻唑-5-基氨基甲酸叔丁酯(2.47g,8.73mmol,69%产率)。 $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 的LC-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值:284;实测值:284。

[0463] 步骤2:4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酰基(2-(哌啶-1-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯的合成:在50mL玻璃小瓶中,将草酰氯(282mg,2.22mmol,2.0eq.)添加至4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(400mg,1.11mmol,1.0eq.)于 CH_2Cl_2 (10mL)中的溶液中。添加一滴DMF并且将反应物在室温下搅拌2小时。在真空中除去溶剂并且将残余物与 CH_2Cl_2 共蒸发两次。在100mL三颈玻璃瓶中,在氮气保护下将2-(哌啶-1-基)噻唑-5-基氨基甲酸叔丁酯(220mg,0.78mmol,0.7eq.)溶解于THF(10mL)中。将溶液冷却至-78℃并且添加BuLi(0.98mL,1.6M,于THF/己烷中,1.56mmol,1.4eq.)。将反应物在-40℃下搅拌1.5小时。接着滴加小瓶1中的中间体于THF(5mL)中的溶液。接着将反应物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入饱和 NH_4Cl 中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=100:1至30:1)纯化,得到呈黄色油状物的4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酰基(2-(哌啶-1-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(190mg,39%产率)。 $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$ 的LC-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值:626;实测值:626。

[0464] 步骤3:在100mL玻璃小瓶中,将4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酰基(2-(哌啶-1-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(190mg,0.30mmol,1.0eq.)和Pd/C(20mg)于MeOH(10mL)中的混合物在室温下氢化2小时。滤出Pd/C并在真空中浓缩滤液。将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色粉末的中间体(62mg,0.12mmol,39%产率)。将中

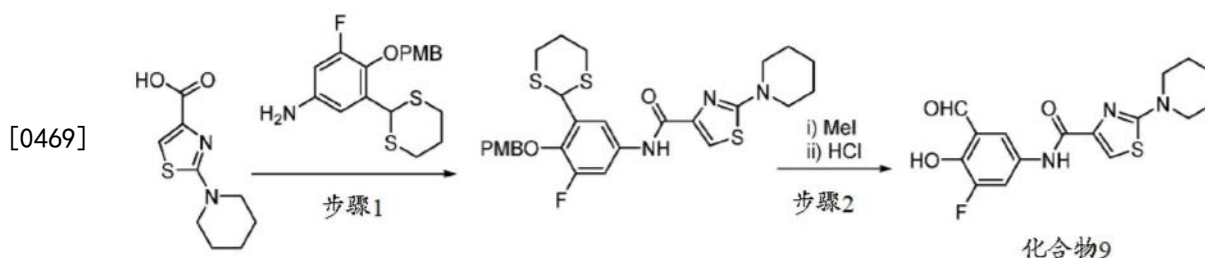
中间体(62mg, 0.12mmol)溶解于THF(5mL)中并且添加4N HCl(5mL)。将反应物在室温下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(2-(哌啶-1-基)噻唑-5-基)苯甲酰胺(30mg, 0.09mmol, 74%产率)。C₁₆H₁₆FN₃O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:350;实测值:350。

[0465] 实施例8:3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(2-(吡咯烷-1-基)噻唑-5-基)苯甲酰胺(化合物8)



[0467] 使用与如实施例7中所述的方法类似的方法,从4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酰基(2-(吡咯烷-1-基)噻唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(0.93g, 1.52mmol, 1.0eq.) (如实施例7中制备)制备标题化合物,得到呈黄色固体的最终标题化合物(45mg, 0.13mmol, 28%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 11.16 (br, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.16 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.01 (dd, J=12.0Hz, 2.0Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.34 (m, 4H), 1.97 (m, 4H)。C₁₅H₁₄FN₃O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:336;实测值:336。

[0468] 实施例9:N-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯基)-2-(哌啶-1-基)噻唑-4-甲酰胺(化合物9)

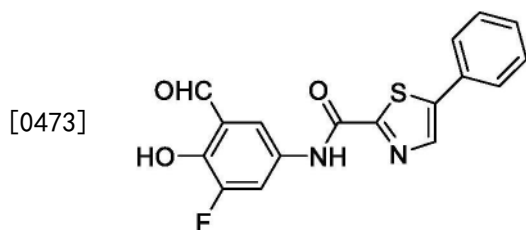


[0470] 步骤1:N-(3-(1,3-二硫杂环己烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-2-(哌啶-1-基)噻唑-4-甲酰胺的合成:在100mL玻璃小瓶中,将HATU(1.04g, 2.74mmol, 2.0eq.)和N-甲基吗啉(553mg, 5.48mmol, 4.0eq.)添加至3-(1,3-二硫杂环己烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯胺(500mg, 1.37mmol, 1.0eq.)和2-(哌啶-1-基)噻唑-4-甲酸(436mg, 2.06mmol, 1.5eq.)于THF(20mL)中的混合物中。将反应物在80℃下加热5小时。将溶液倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将固体在CH₂Cl₂(10mL)中搅拌10min并过滤。将滤液浓缩,溶解于CH₂Cl₂(5mL)中,并且缓慢添加石油醚。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/丙酮=40:1至10:1)纯化,得到N-(3-(1,3-二硫杂环己烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-2-(哌啶-1-基)噻唑-4-甲酰胺(610mg, 1.09mmol, 80%产率)。C₂₇H₃₀FN₃O₃S₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:560;实测值:560。

[0471] 步骤2:在100mL玻璃小瓶中,将MeI(15.6g, 0.11mol, 100eq.)添加至N-(3-(1,3-二硫杂环己烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-2-(哌啶-1-基)噻唑-4-甲酰胺(610mg, 1.09mmol, 1.0eq.)和NaHCO₃(1.83g, 21.82mmol, 20eq.)于CH₃CN/水(30mL/6mL)中的

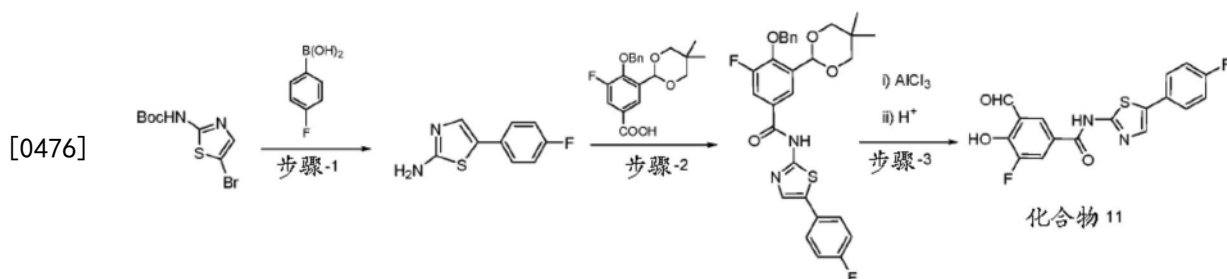
混合物中。将反应物在40℃下加热3小时。将反应混合物冷却至室温,倒入水中,并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/丙酮/ CH_2Cl_2 = 10:1:1至20:1:1)纯化,得到呈白色固体的中间体(330mg, 0.70mmol, 65%产率)。将中间体(150mg, 0.32mmol)溶解于二噁烷(2mL)中并且添加6N HCl/二噁烷(3mL)。将反应物在室温下搅拌1小时。将所得沉淀物通过过滤收集并在真空中干燥,得到呈灰白色固体的N-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯基)-2-(呋喃-1-基)噻唑-4-甲酰胺盐酸盐(80mg, 0.21mmol, 66%产率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.31 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 13.2Hz, 2.8Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.53 (m, 4H), 1.62 (m, 6H)。C₁₆H₁₆FN₃O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 350; 实测值: 350。

[0472] 实施例10: N-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯基)-5-苯基噻唑-2-甲酰胺(化合物10)



[0474] 使用与如实施例9中所述的方法类似的方法,从N-(3-(1,3-二硫杂环己烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)-5-苯基噻唑-2-甲酰胺(480mg, 0.87mmol, 1.0eq.) (如实施例9中制备)制备标题化合物,得到呈浅黄色固体的最终标题化合物盐酸盐(90mg, 0.24mmol, 58%产率)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 11.03 (s, 1H), 10.87 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 12.8Hz, 2.8Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.50 (m, 3H)。C₁₇H₁₁FN₂O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 343; 实测值: 343。

[0475] 实施例11: 3-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-5-甲酰基-4-羟基苯甲酰胺(化合物11)



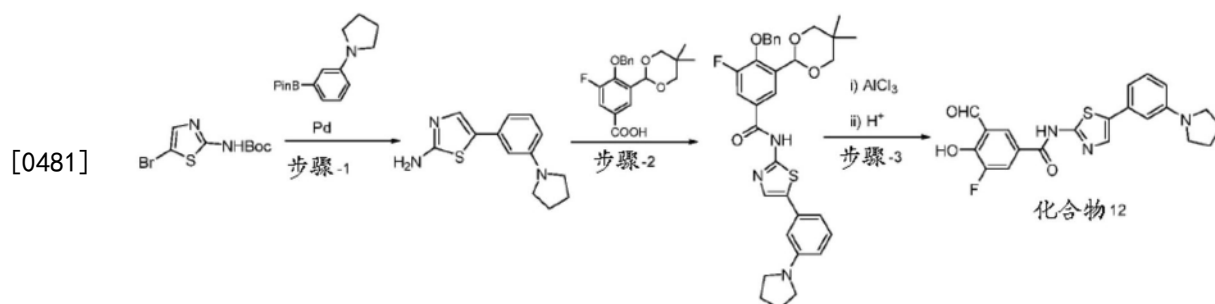
[0477] 步骤1: 5-(4-氟苯基)噻唑-2-胺的合成: 将5-溴噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(1g, 3.6mmol, 1.0eq.)、4-氟苯基硼酸(550mg, 3.9mmol, 1.1eq.)、碳酸钾(1.49g, 10.8mmol, 3eq.)、PdCl₂(dppf)(292mg, 0.36mmol, 0.1eq.)于二噁烷/水(15mL/5mL)中的混合物在N₂保护下在95℃下加热3小时。将混合物冷却至室温并倒入水中。将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc = 10:1至2:1)纯化,得到5-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(220mg, 0.75mmol, 21%产率)。C₉H₇FN₂S的LC-MS m/z [M-tBu+H]⁺计算值: 239; 实测值: 239。将所得5-(4-氟苯基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(220mg, 0.75mmol, 1.0eq.)用于二噁烷中的6N HCl(气体)处理30min。将所得混合物浓缩,悬浮于饱和碳酸氢钠中,接着用乙酸乙酯萃取三次。

将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,得到用于下一步骤中的5-(4-氟苯基)噻唑-2-胺(140mg,0.72mmol,97%产率)。

[0478] 步骤2:4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成:在50mL玻璃小瓶中,将4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(260mg,0.72mmol,1.0eq.)于二氯甲烷(10mL)中的溶液冷却至0℃。添加草酰氯(183mg,1.44mmol,2.0eq.)和1滴DMF。将反应物在室温下搅拌2小时。在真空中除去溶剂并且将残余物与二氯甲烷共蒸发两次。将残余物再溶解于二氯甲烷(2mL)中并且添加至5-(4-氟苯基)噻唑-2-胺(140mg,0.72mmol,1.0eq.)于THF(5mL)中的溶液中。添加三乙胺(219mg,2.16mmol,3.0eq.)并且将反应物在室温下搅拌2小时。将溶液倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1至5:1)纯化,得到4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(220mg,0.41mmol,57%产率)。未进行LCMS。

[0479] 步骤3:将4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(220mg,0.41mmol,1.0eq.)溶解于二氯甲烷(10mL)中。接着添加AlCl₃(110mg,0.82mmol,2.0eq.)。将反应物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1至2:1)纯化,得到中间体(72mg,0.16mmol,39%产率)。将中间体溶解于4N HCl水溶液/THF(10mL/10mL)中并且将反应物在室温下搅拌过夜。接着将体系的pH调节至约7并且将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1至2:1)纯化并在PE/DCM(5mL,10:1)中浆化,得到呈黄色固体的3-氟-N-(5-(4-氟苯基)噻唑-2-基)-5-甲酰基-4-羟基苯甲酰胺(11mg,0.03mmol,19%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ:10.27(br,1H),9.46(br,1H),8.28(s,1H),7.99(m,1H),7.91(s,1H),7.69(m,2H),7.28(m,2H)。C₁₇H₁₀F₂N₂O₃S的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:361;实测值:361。

[0480] 实施例12:3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(化合物12)



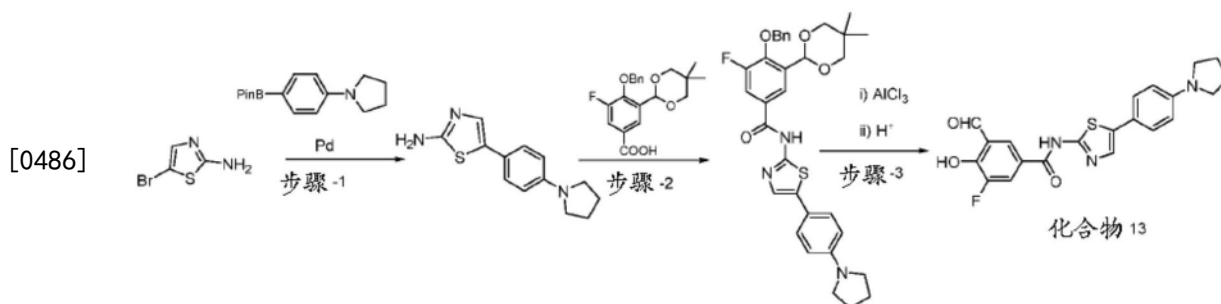
[0482] 步骤1:5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-胺的合成:将5-溴噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(1g,3.6mmol,1.0eq.)、1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷(1.07g,3.9mmol,1.1eq.)、碳酸钾(1.49g,10.8mmol,3eq.)、PdCl₂(dppf)(584mg,0.72mmol,0.2eq.)于二噁烷/水(15mL/5mL)中的混合物在N₂气氛下在95℃下加热过夜。将混合物冷却至室温并倒入水中。将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合

并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1至2:1)纯化,得到5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(280mg,0.8mmol,23%产率)。 $C_{18}H_{23}N_3O_2S$ 的LC-MS m/z [M-tBu+H]⁺计算值:290;实测值:290。将所得5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯(280mg,0.8mmol,1.0eq.)用于二噁烷中的6N HCl(气体)处理30min。将所得混合物浓缩,悬浮于饱和碳酸氢钠中,接着用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,得到5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-胺(153mg,0.62mmol,77%产率)。

[0483] 步骤2:4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成:在50mL玻璃小瓶中,将4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(352mg,0.98mmol,3.0eq.)于二氯甲烷(10mL)中的溶液冷却至0℃。添加草酰氯(746mg,1.96mmol,6.0eq.)和1滴DMF。将反应物在室温下搅拌2小时。在真空中除去溶剂并且将残余物与二氯甲烷共蒸发两次。将残余物再溶解于二氯甲烷(2mL)中并且添加至5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-胺(80mg,0.32mmol,1.0eq.)于THF(5mL)中的溶液中。添加三乙胺(165mg,1.63mmol,5eq.)并且将反应物在室温下搅拌2小时。将溶液倒入水中,酸化至pH=3,并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物在石油醚/二氯甲烷(5mL,10:1)中浆化,得到4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(100mg,0.17mmol,53%产率)。 $C_{33}H_{34}FN_3O_4S$ 的LC-MS m/z [M-tBu+H]⁺计算值:588;实测值:588。

[0484] 步骤3:将4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(90mg,0.15mmol,1.0eq.)溶解于二氯甲烷(10mL)中。接着添加AlCl₃(82mg,0.61mmol,4.0eq.)。将反应物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物(73mg)溶解于4N HCl水溶液/THF(10mL/10mL)中并且将反应物在室温下搅拌2小时。接着将体系的pH调节至约7并且将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物在石油醚/二氯甲烷(5mL,10:1)中浆化,得到呈黄色固体的3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(20mg,0.05mmol,32%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ :12.48 (br,1H),10.30 (s,1H),8.28 (s,1H),8.11 (d,J=12.4Hz,1H),7.90 (s,1H),7.20 (d,J=8.0Hz,1H),6.85 (d,J=7.2Hz,1H),6.72 (s,1H),6.50 (d,J=8.0Hz,1H),3.28 (m,4H),1.97 (m,4H)。 $C_{21}H_{18}FN_3O_3S$ 的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:412;实测值:412。

[0485] 实施例13:3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(化合物13)

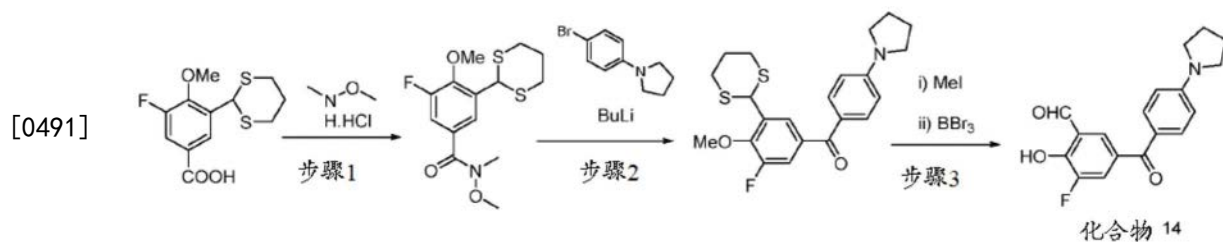


[0487] 步骤1: 5-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-胺的合成: 将5-溴噻唑-2-胺(500mg, 2.8mmol, 1.0eq.)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷(837mg, 3.1mmol, 1.1eq.)、碳酸钾(1.15g, 8.3mmol, 3.0eq.)、PdCl₂(dppf)(205mg, 0.28mmol, 0.1eq.)于二噁烷/水(12mL/4mL)中的混合物在N₂保护下在95℃下加热1.5小时。将混合物冷却至室温并倒入水中。接着将体系的pH调节至4-5并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1至3:1)纯化,得到5-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-胺(310mg, 1.3mmol, 46%产率)。C₁₃H₁₅N₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:246;实测值:246。

[0488] 步骤2: 4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成: 使用与如实施例12的步骤2中所述的方法类似的方法,从4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(220mg, 0.6mmol, 3.0eq.)和5-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-胺(50mg, 0.2mmol, 1.0eq.)制备标题化合物,得到4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(120mg, 0.2mmol, 定量产率)。C₃₃H₃₄FN₃O₄S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:588;实测值:588。

[0489] 步骤3: 将4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(5-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(330mg, 0.56mmol, 1.0eq.)溶解于二氯甲烷(10mL)中。接着添加AlCl₃(742mg, 5.62mmol, 10eq.)。将反应物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物(270mg)溶解于4N HCl水溶液/THF(10mL/10mL)中并且将反应物在室温下搅拌过夜。将体系的pH调节至约7并且将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物在乙腈(3mL)和石油醚/二氯甲烷(5mL, 10:1)中浆化,得到呈红色固体的3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(85mg, 0.21mmol, 37%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 12.40 (br, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.58 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.00 (m, 4H)。C₂₁H₁₈FN₃O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:412;实测值:412。

[0490] 实施例14: 3-氟-2-羟基-5-(4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基)苯甲醛(化合物14)

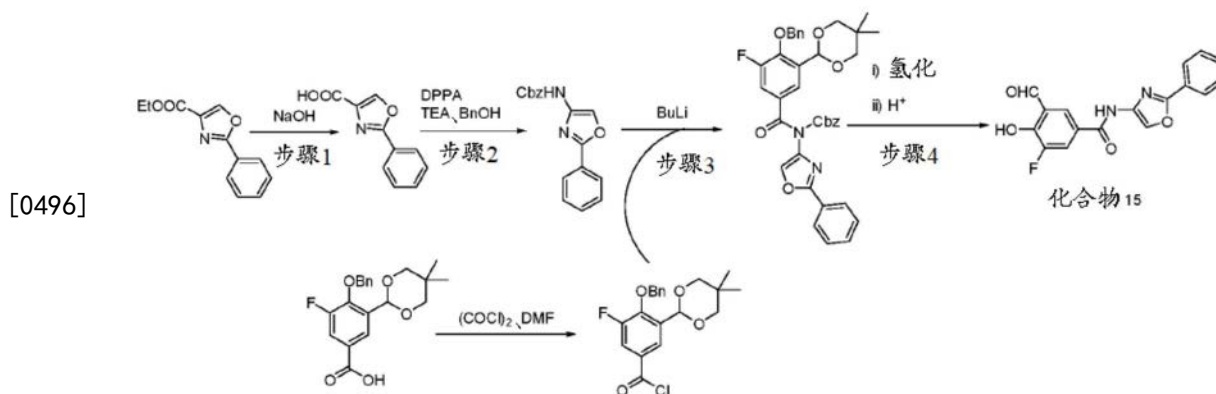


[0492] 步骤1: 3-(1,3-二硫杂环己烷-2-基)-5-氟-N,4-二甲氧基-N-甲基苯甲酰胺的合成: 在100mL玻璃小瓶中, 将CDI (1.88g, 11.6mmol, 1.2eq.) 添加至3-(1,3-二硫杂环己烷-2-基)-5-氟-4-甲氧基苯甲酸 (2.78g, 9.65mmol, 1.0eq.) 于CH₂Cl₂ (20mL) 中的溶液中。将反应物在0℃下搅拌2小时。接着添加N,O-二甲基羟基胺盐酸盐 (1.4g, 14.4mmol, 1.5eq.)。将反应物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入水中并用CH₂Cl₂萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (石油醚/EtOAc=25:1至12:1) 纯化, 得到3-(1,3-二硫杂环己烷-2-基)-5-氟-N,4-二甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (1.57g, 4.74mmol, 49%产率)。C₁₄H₁₈FN₂O₃S₂的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 332; 实测值: 332。

[0493] 步骤2: (3-(1,3-二硫杂环己烷-2-基)-5-氟-4-甲氧基苯基)(4-(吡咯烷-1-基)苯基)甲酮的合成: 在100mL三颈玻璃小瓶中, 在-78℃下将BuLi (3.96mL, 6.34mmol, 1.6M于己烷中, 3.0eq.) 添加至1-(4-溴苯基)吡咯烷 (714mg, 3.17mmol, 1.5eq.) 于THF (20mL) 中的溶液中。将反应物在-78℃下搅拌1.5小时。接着添加3-(1,3-二硫杂环己烷-2-基)-5-氟-N,4-二甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (700mg, 2.11mmol, 1.0eq.) 于THF (5mL) 中的溶液。将反应物在室温下搅拌5小时。将混合物倒入冰冷饱和NH₄Cl中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (石油醚/EtOAc=40:1至30:1) 纯化, 得到(3-(1,3-二硫杂环己烷-2-基)-5-氟-4-甲氧基苯基)(4-(吡咯烷-1-基)苯基)甲酮 (380mg, 0.91mmol, 43%产率)。C₂₂H₂₄FN₂O₂S₂的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 418; 实测值: 418。

[0494] 步骤3: 在100mL玻璃小瓶中, 将MeI (11.9g, 83.8mmol, 100.0eq.) 添加至(3-(1,3-二硫杂环己烷-2-基)-5-氟-4-甲氧基苯基)(4-(吡咯烷-1-基)苯基)甲酮 (350mg, 0.84mmol, 1.0eq.) 和NaHCO₃ (1.41g, 16.8mmol, 20.0eq.) 于CH₃CN/水 (30mL/6mL) 中的混合物中。将反应物在40℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (石油醚/EtOAc/CH₂Cl₂=35:1:1至10:1:1) 纯化, 得到中间体 (205mg, 0.63mmol, 75%产率)。将中间体 (150mg, 0.46mmol) 溶解于CH₂Cl₂ (5mL) 中并冷却至-78℃。接着滴加BBr₃ (1.15g, 4.6mmol, 10eq.)。将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入冰冷饱和碳酸氢钠中并用CH₂Cl₂萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化, 得到呈绿色固体的3-氟-2-羟基-5-(4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基)苯甲酰 (100mg, 0.32mmol, 69%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 11.69 (br, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.63 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.34 (m, 4H), 1.99 (m, 4H)。C₁₈H₁₆FN₂O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 314; 实测值: 314。

[0495] 实施例15: 3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(2-苯基噁唑-4-基)苯甲酰胺 (化合物15)



[0497] 步骤1: 2-苯基噁唑-4-甲酸的合成: 在100mL玻璃小瓶中, 用于水(10mL)中的LiOH·H₂O(2.10g, 50.0mmol, 5.0eq.) 处理2-苯基噁唑-4-甲酸乙酯(2.17g, 10.0mmol, 1.0eq.) 于THF(10mL)中的溶液。将反应物在80℃下加热3小时。接着用5% KHSO₄溶液将体系的pH调节至4-5。接着将所得混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到粗制2-苯基噁唑-4-甲酸(1.93g, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下一反应中。C₁₀H₇N₃O₃的LC-MS m/z [M-H]⁻计算值: 188; 实测值: 188。

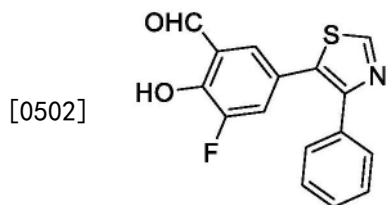
[0498] 步骤2: 2-苯基噁唑-4-基氨基甲酸苄基酯的合成: 在100mL玻璃小瓶中, 将2-苯基噁唑-4-甲酸(1.8g, 9.5mmol, 1.0eq.)、DPPA(3.41g, 12.4mmol, 1.3eq.) 和TEA(1.53g, 15.2mmol, 1.6eq.) 于BnOH(20mL)中的溶液在85℃下加热6小时。在真空中除去溶剂并且将残余物溶解于水/EtOAc中。接着将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=20:1至5:1)纯化, 得到2-苯基噁唑-4-基氨基甲酸苄基酯(2.31g, 8.25mmol, 75%产率)。C₂₇H₂₁N₃O₆的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 295; 实测值: 295。

[0499] 步骤3: (4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酰基)(2-苯基噁唑-4-基)氨基甲酸苄基酯的合成: 在50mL玻璃小瓶中, 将草酰氯(441mg, 3.47mmol, 2.0eq.) 添加至4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(625mg, 1.74mmol, 1.0eq.) 于二氯甲烷(15mL)中的溶液中。添加一滴DMF并且将反应物在室温下搅拌2小时。在真空中除去溶剂并且将残余物与二氯甲烷共蒸发两次。在100mL三颈玻璃瓶中, 在氮气气氛下将2-苯基噁唑-4-基氨基甲酸苄基酯(340mg, 1.16mmol, 0.67eq.) 溶解于THF(10mL)中。将溶液冷却至-78℃并且添加BuLi(1.45mL, 1.6M于THF/己烷中, 2.32mmol, 1.33eq.)。将反应物在-40℃下搅拌1.5小时。接着滴加小瓶1中的中间体于THF(5mL)中的溶液。接着将反应物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入饱和NH₄Cl中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=100:1至20:1)纯化, 得到呈黄色油状物的4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酰基(2-苯基噁唑-4-基)氨基甲酸苄基酯(210mg, 29%产率)。C₃₇H₃₃FN₂O₇的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 637; 实测值: 637。

[0500] 步骤4: 在100mL玻璃小瓶中, 将4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酰基(2-苯基噁唑-4-基)氨基甲酸苄基酯(210mg, 0.33mmol, 1.0eq.) 和Pd/C(100mg) 于THF(10mL)中的混合物在室温下氢化2小时。接着滤出Pd/C并在真空中浓缩滤液, 得到中间体(200mg, 定量产率)。将中间体(粗制物, 200mg, 0.33mmol) 溶解于THF(5mL)中并

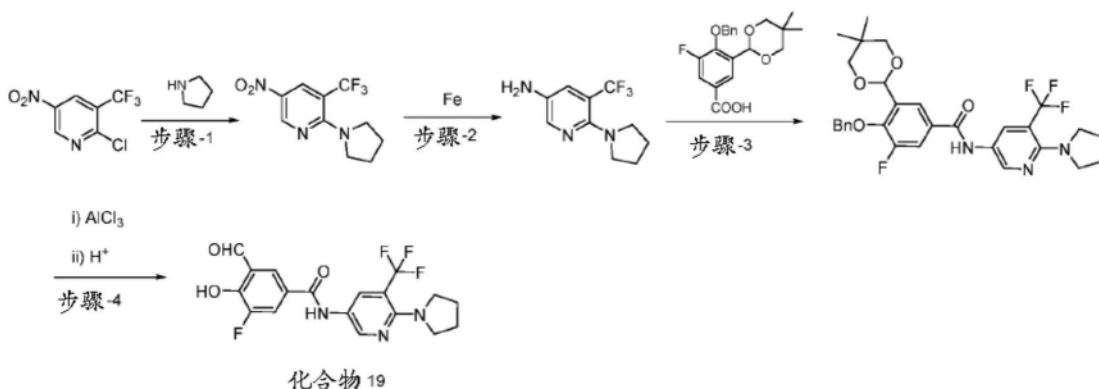
且添加4N HCl (5mL)。将反应物在室温下搅拌过夜。将混合物用碳酸氢钠中和,用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化并在石油醚/二氯甲烷中浆化,得到呈黄色固体的3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(2-苯基噻唑-4-基)苯甲酰胺(2mg,0.006mmol,2%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ:11.42 (br,1H),10.32 (br,1H),8.38 (s,1H),8.28 (s,1H),8.19 (d,J=11.2Hz,1H),7.99 (dd,J=7.6Hz,2.8Hz,2H),7.57 (m,3H)。C₁₇H₁₁FN₂O₄的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:327;实测值:327。

[0501] 实施例16:3-氟-2-羟基-5-(4-苯基噻唑-5-基)苯甲醛(化合物18)



[0503] 使用与如针对实施例16所述的方法类似的方法,使用市售5-溴-4-苯基噻唑制备标题化合物。产率:52%。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ11.29 (s,1H),10.25 (s,1H),9.19 (s,1H),7.52-7.40 (m,4H),7.41-7.29 (m,3H)。C₁₆H₁₀FN₂O₂S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:300;实测值:300。

[0504] 实施例17:3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(6-(吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(化合物19)



[0506] 步骤1:5-硝基-2-(吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶的合成:在100mL玻璃小瓶中,将2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶(1.0g,4.4mmol,1.0eq.)、吡咯烷(317mg,4.4mmol,1.0eq.)和K₂CO₃(1.83g,13.2mmol,3.0eq.)于DMF(10mL)中的混合物在85℃下加热4小时。将反应混合物冷却至室温,倒入水中,并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,得到粗制5-硝基-2-(吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶(1.1g,4.2mmol,96%产率),其不经进一步纯化即用于下一反应中。所述化合物未进行LCMS。

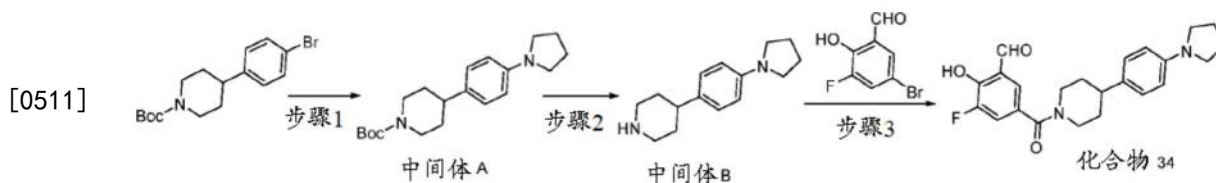
[0507] 步骤2:6-(吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺的合成:在100mL玻璃小瓶中,将铁粉(2.36g,42.1mmol,10eq.)添加至5-硝基-2-(吡咯烷-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶(1.1g,4.2mmol,1.0eq.)于AcOH(30mL)中的溶液中。将反应物在60℃下加热30min。将反应混合物冷却至室温,倒入饱和NaHCO₃中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,得到粗制6-(吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(810mg,3.5mmol,83%产率),其不经进一步纯化即用于下一反应中。C₁₀H₁₂F₃N₃的LC-MS m/z

[M+H]⁺计算值:232;实测值:232。

[0508] 步骤3:4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(6-(吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺的合成:在50mL玻璃小瓶中,将4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(297mg,0.83mmol,1.0eq.)于二氯甲烷(10mL)中的溶液冷却至0℃。添加草酰氯(210mg,1.66mmol,2.0eq.)和1滴DMF。将反应物在室温下搅拌2小时。在真空中除去溶剂并且将残余物与二氯甲烷共蒸发两次。将残余物再溶解于二氯甲烷(2mL)中并且添加至6-(吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺(200mg,0.83mmol,1.0eq.)于THF(5mL)中的溶液中,并且将溶液冷却至0℃。添加三乙胺(250mg,2.5mmol,3eq.)并且将反应物在室温下搅拌30min。将溶液倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1至2:1)纯化,得到4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(6-(吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(370mg,0.65mmol,78%产率)。

[0509] 步骤4:将4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(6-(吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(360mg,0.63mmol,1.0eq.)溶解于二氯甲烷(10mL)中。接着添加AlCl₃(334mg,2.51mmol,4eq.)。将反应物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1至2:1)纯化,得到中间体(130mg,0.27mmol,42%产率)。将中间体(130mg,0.27mmol)溶解于4N HCl水溶液/THF(10mL/10mL)中并且将反应物在室温下搅拌过夜。接着将体系的pH调节至约7并且将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1至1:1)纯化,得到呈黄色固体的3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(6-(吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(30mg,0.08mmol,28%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ:11.74(br,1H),10.39(s,1H),10.36(s,1H),8.67(s,1H),8.21(s,1H),8.08(dd,J=12.0Hz,2.0Hz,1H),3.54(m,4H),1.89(m,4H)。C₁₈H₁₅F₄N₃O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:398;实测值:398。

[0510] 实施例18:3-氟-2-羟基-5-(4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-羰基)苯甲醛(化合物34)



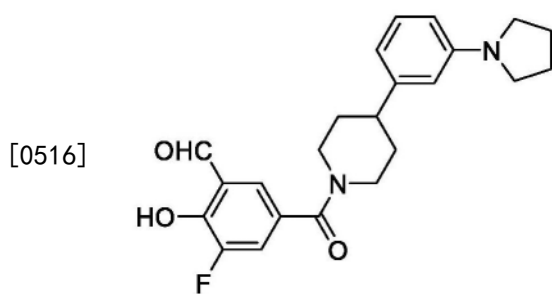
[0512] 步骤1:4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成:用于制备4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的程序与由Watanabe等人(PTC国际申请2004085405,2004年10月07日)所用者类似。将4-(4-溴苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(255mg,0.75mmol)、乙酸钯(8.42mg)、Xphos(35.8mg)和叔丁醇钾(126mg)、吡咯烷(86mL,1.05mmol)于甲苯(5mL)中的悬浮液在氮气气氛下在90℃下加热4小时。使所得悬浮液通过硅藻土柱并且在乙酸乙酯与水之间分配。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。快速柱色谱法(0-3% MeOH/DCM)纯化残余物得到4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,40%产率)。¹H NMR(499MHz,氯仿-d) δ7.15-6.91(m,2H),6.54

(s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.26 (d, J=6.2Hz, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.56-2.40 (m, 1H), 2.09-1.90 (m, 4H), 1.79 (d, J=13.4Hz, 2H), 1.68-1.49 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0513] 步骤2: 4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶的合成: 将4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-甲酸酯(100mg, 0.3mmol)溶解于0.3mL二噁烷中并冷却至0℃, 接着添加0.6mL于二噁烷中的4N HCl。使反应混合物达到室温并搅拌1小时, 直至通过TLC确定无起始材料可见。将溶剂蒸发并且将残余物吸收于水中, 并用乙酸乙酯洗涤。丢弃有机层并且将水层用1M NaOH碱化至pH=10。将水层用EtOAc萃取3次。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶按原样用于下一反应中。

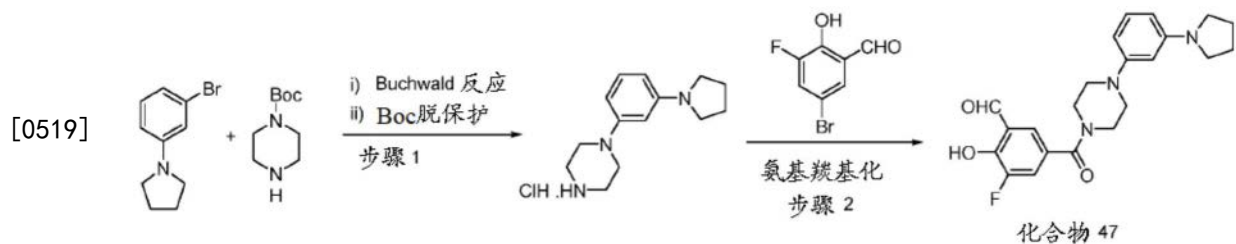
[0514] 步骤3: 以由Nordeman等人(J.Org.Chem. 2012, 77, 11393-11398.)所述的相同方式, 使用密封2室C0ware气体反应器(Sigma Aldrich)完成氨基羰基化。向室一(C-1)中添加Mo(CO)₆(47mg, 0.18mmol)。向室二(C-2)中添加5-溴-3-氟-水杨醛(39mg, 0.18mmol)、Pd(dppf)Cl₂(8.3mg)、4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶(41mg, 0.18mmol)和DMAP(23mg)。将二噁烷(各0.6mL)添加至C-1和C-2二者中。将三乙胺(74μL)添加至C-2中, 接着将两个室侧封盖。用氮气吹扫反应器。将DBU(80μL, 0.54mmol)添加至C-1中。将反应器在90℃的加热块中在剧烈搅拌下加热过夜。在将室小心地脱气后, 将来自C2的粗制混合物用DCM稀释, 转移至分液漏斗, 用10%柠檬酸酸化至pH 3并用DCM萃取三次。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。通过柱色谱法(0-10% MeOH/DCM)纯化残余物。一些杂质残留, 因此将产物吸收于DCM中并且添加己烷, 直至沉淀物开始形成。产物保留在上清液中。将混合物离心, 将上清液转移至圆底烧瓶并在真空中除去溶剂, 得到3-氟-2-羟基-5-(4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-羰基)苯甲醛(16.5mg, 23%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.63 (dd, J=11.1, 2.1Hz, 1H), 7.57-7.45 (m, 1H), 7.17-7.00 (m, 2H), 6.52-6.38 (m, 2H), 3.33 (bs, 2H), 3.20-3.09 (m, 4H), 3.00 (bs, 2H), 2.76-2.61 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 4H), 1.73 (s, 2H), 1.59-1.42 (m, 2H)。C₂₃H₂₅FN₂O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 397; 实测值: 397。

[0515] 实施例19: 3-氟-2-羟基-5-(4-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-羰基)苯甲醛(化合物35)



[0517] 使用与如实施例20中所述的方法类似的方法, 从4-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯和5-溴-3-氟-水杨醛合成3-氟-2-羟基-5-(4-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-羰基)苯甲醛, 历经3个步骤以9.5%产率提供32mg期望产物。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 11.13 (s, 1H), 9.95 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.57 (dd, J=2.1, 1.0Hz, 1H), 7.48 (dd, J=10.6, 2.0Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.45 (dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 6.39 (t, J=2.0Hz, 1H), 3.32-3.05 (m, 8H), 2.80-2.69 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 8H)。C₂₃H₂₅FN₂O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 397; 实测值: 397。

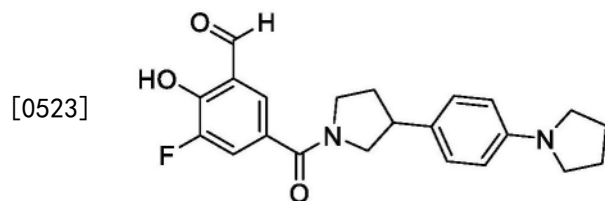
[0518] 实施例20:3-氟-2-羟基-5-(4-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-羰基)苯甲醛(化合物47)



[0520] 步骤1:1-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)哌嗪盐酸盐的合成:在100mL密封盖玻璃小瓶中,将1-(3-溴苯基)吡咯烷(904mg,4.0mmol,1.0eq.)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(744mg,4.0mmol,1.0eq.)、乙酸钡(88mg,0.4mmol,0.1eq.)、BINAP(496mg,0.8mmol,0.2eq.)和t-BuOK(672mg,6.0mmol,1.5eq.)悬浮于甲苯(25mL)中。接着,在105℃下搅拌加热16小时。冷却至室温并添加水(50mL)并且使用分液漏斗用EtOAc(2×60mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并蒸发。将所得粗制混合物通过硅胶柱色谱法使用石油醚-EtOAc(0-80%)纯化。将纯产物级分合并并且蒸发,得到呈灰白色固体的4-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.05g,3.17mmol,79%产率)。将所得产物在室温下溶解于用二噁烷中的4N HCl(15mL)处理的二氯甲烷(15mL)中,以定量产率得到期望的盐酸盐中间体。

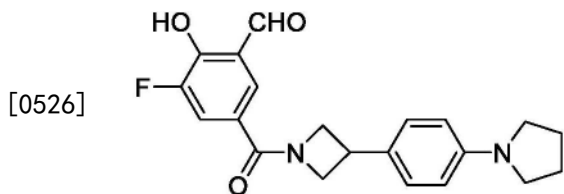
[0521] 步骤2:使用与如实施例20的步骤3中所述的方法类似的方法,从5-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛(110mg,0.5mmol,1.0eq.)和1-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)哌嗪盐酸盐(134mg,0.5mmol,1.0eq.)制备标题化合物。获得呈浅黄色固体的期望产物(21mg,11%产率)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 11.16(s,1H),9.97(s,1H),7.64-7.54(m,1H),7.48(dd,J=10.4,2.0Hz,1H),7.14(t,J=8.1Hz,1H),6.40-5.96(m,3H),4.28-3.37(m,4H),3.36-3.03(m,8H),2.12-1.85(m,4H)。C₂₂H₂₄FN₃O₃的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:398;实测值:398。

[0522] 实施例21:3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-羰基)苯甲醛(化合物82)



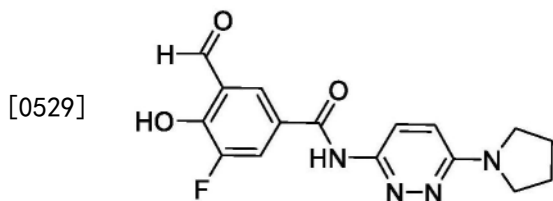
[0524] 以与实施例20类似的方式,从3-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯和5-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛开始制备标题化合物,历经3个步骤以32%产率提供40mg期望化合物。¹H NMR(499MHz,氯仿-d) δ 11.15(s,1H),10.05-9.84(m,1H),7.69(d,J=16.9Hz,1H),7.66-7.56(m,1H),7.16-7.02(m,2H),6.54(dd,J=15.3,8.0Hz,2H),4.10-3.30(m,4H),3.30-3.23(m,5H),2.41-2.19(m,1H),2.18-1.91(m,5H)。C₂₂H₂₃FN₂O₃的MS m/z[M+H]⁺计算值:383;实测值:383。

[0525] 实施例22:3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)氮杂环丁烷-1-羰基)苯甲醛(化合物84)



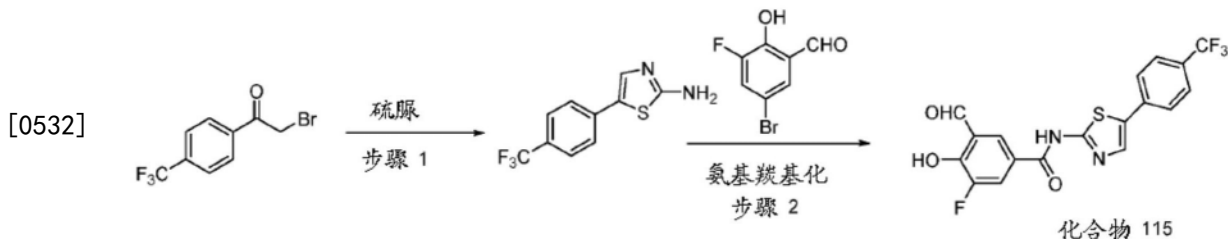
[0527] 以与实施例20类似的方式,从3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯和5-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛开始制备标题化合物,历经3个步骤以12%总产率提供21mg期望化合物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 11.22 (s, 1H), 10.06-9.72 (m, 1H), 7.88-7.77 (m, 1H), 7.71 (dd, J=10.9, 2.0Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 2H), 6.72-6.25 (m, 2H), 4.65 (d, J=57.5Hz, 2H), 4.30 (d, J=32.1Hz, 2H), 3.84 (tt, J=9.0, 6.3Hz, 1H), 3.38-3.18 (m, 4H), 2.09-1.94 (m, 4H)。C₂₁H₂₁FN₂O₃的MS m/z [M+H]⁺计算值:369;实测值:369。

[0528] 实施例23:3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺(化合物92)



[0530] 如实施例20中所述合成3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺。以由Finlay等人(Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 62(14), 6540-6560)所述的类似方式合成当量中间体B(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-胺)。将6-氯哒嗪-3-胺(320mg, 2.5mmol)、吡咯烷(615 μ L, 7.5mmol)、三乙胺(0.7mL, 5mmol)和n-BuOH(2mL)组合并在微波反应器中加热至165℃保持100分钟。将残余物在真空中浓缩并通过柱色谱法(含0.1% NH₄OH的10% MeOH/DCM)纯化,以73%产率得到中间体6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-胺(302mg)。用5-溴-3-氟-水杨醛(200mg, 0.9mmol)将所得6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-胺(150mg, 0.9mmol)进行氨基羰基化,得到3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺(20mg, 6.5%产率)。对于这个反应,DCM和己烷中的沉淀在沉淀物而非上清液中产生产物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.25 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.17 (dd, J=11.8, 2.3Hz, 1H), 7.94 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.99 (d, J=9.7Hz, 1H), 3.51-3.43 (m, 4H), 2.03-1.93 (m, 4H)。C₁₆H₁₅FN₄O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:331;实测值:331。

[0531] 实施例24:3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺(化合物115)

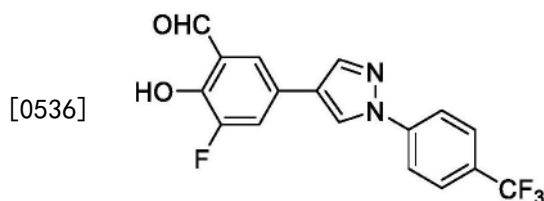


[0533] 步骤1:5-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺的合成:在50mL圆底烧瓶中,将2-溴-1-

(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(801mg, 3.0mmol, 1.0eq.)和硫脲(297mg, 3.9mmol, 1.3eq.)悬浮于EtOH(15mL)中。接着在90℃下回流过夜。接着将反应混合物冷却至室温并添加至饱和NaHCO₃水溶液中。将水层用乙酸乙酯(2×50mL)萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤并且经Na₂SO₄干燥并蒸发,得到呈灰白色固体的期望产物5-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺(732mg, 定量产率)。C₁₀H₇F₃N₂S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:245;实测值:245。

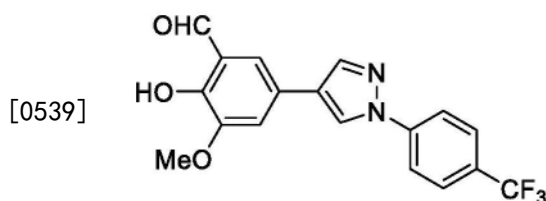
[0534] 步骤2:使用与如实施例20的步骤3中所述的方法类似的方法,从5-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛(110mg, 0.5mmol, 1.0eq.)和5-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-2-胺(123mg, 0.5mmol, 1.0eq.)制备标题化合物。获得呈黄色固体的期望产物(25mg, 12%产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ11.19(br s, 2H), 9.92(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.84(m, 3H), 7.61(d, J=7.7Hz, 2H), 7.34(s, 1H)。C₁₈H₁₀F₄N₂O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:411;实测值:411。

[0535] 实施例25:3-氟-2-羟基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(化合物127)



[0537] 在30mL密封盖玻璃小瓶中,将5-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛(219mg, 1.0mmol, 1.0eq.)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑(372mg, 1.1mmol, 1.1eq.)和Na₂CO₃(666, 6.0mmol, 6.0eq.)组合于二噁烷-水(1:1)(20mL)中。接着将氩气通入混合物中达2min,接着将Pd(PPh₃)₄(63mg, 0.05mmol, 0.05eq)添加至反应混合物中。将反应小瓶用密封盖封闭并且在105℃下加热16小时。接着冷却至室温,将水(20mL)添加至反应混合物中,用10%柠檬酸酸化并萃取至EtOAc中两次(2×60mL)。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到粗制混合物。接着使用硅胶柱色谱法以己烷-EtOAc(0-80%)作为溶剂体系进行纯化。将纯产物级分合并并且蒸发,得到呈灰白色固体的期望标题产物(135mg, 0.38mmol, 38%产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ10.92(s, 1H), 10.00(d, J=1.9Hz, 1H), 8.19(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.87(d, J=8.6Hz, 2H), 7.76(d, J=8.5Hz, 2H), 7.59-7.49(m, 2H)。C₁₇H₁₀F₄N₂O₂的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:351;实测值:351。

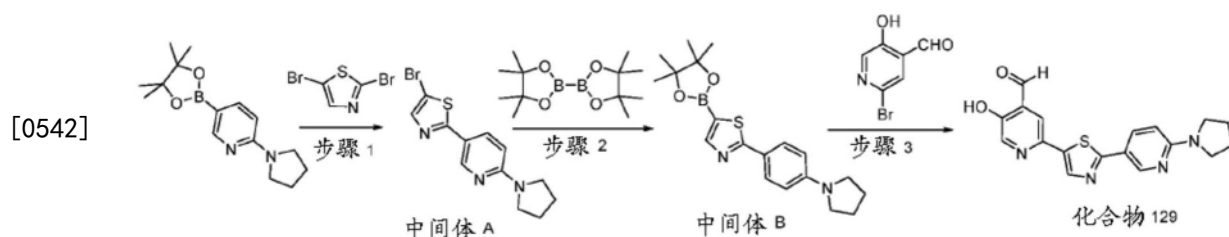
[0538] 实施例26:2-羟基-3-甲氧基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(化合物128)



[0540] 使用与如实施例27中所述的方法类似的方法,从5-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛(219mg, 1.0mmol, 1.0eq.)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑(372mg, 1.1mmol, 1.1eq.)制备标题化合物,得到2-羟基-3-甲氧基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-4-基)苯甲醛(165mg, 0.46mmol, 46%产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ11.02(s, 1H), 9.99(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.88(d, J=

8.5Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.36 (d, J=1.9Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。C₁₈H₁₃F₃N₂O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:363;实测值:363。

[0541] 实施例27:5-羟基-2-(2-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)噻唑-5-基)异烟醛(化合物129)

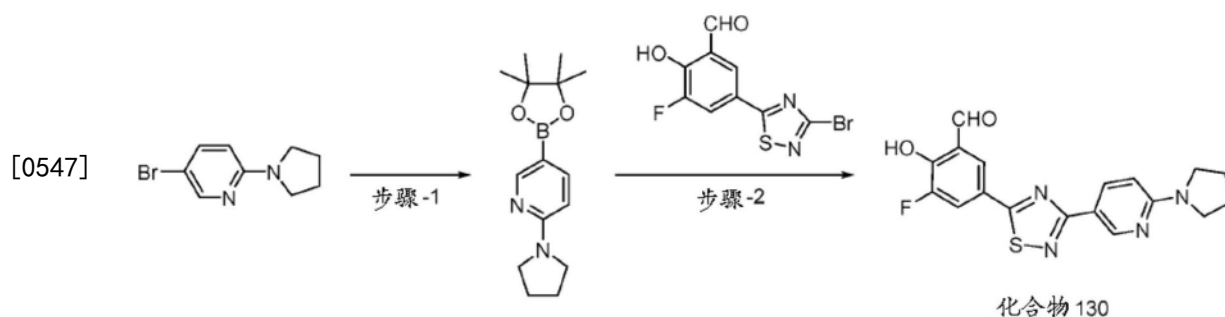


[0543] 步骤1:5-溴-2-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)噻唑的合成:通过将2-(吡咯烷-1-基)-5-(3,3,4,4-四甲基硼杂环戊烷-1-基)吡啶(150mg, 0.55mmol)、2,5-二溴噻唑(199mg, 0.82mmol)、G3-Pd Xantphos(25.9mg, 0.03mmol)和Xantphos(15.8mg, 0.03mmol)添加至微波小瓶中来获得5-溴-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)噻唑。添加二噁烷(2.7mL)和经脱气的0.5M K₃PO₄(2.7mL)并用氩气将小瓶脱气。将密封反应器皿在微波反应器中加热至140℃保持1小时。将混合物冷却,用二氯甲烷(DCM)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液萃取。将合并的水层用DCM再萃取2次。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将残余物使用0-70% DCM/己烷纯化,得到5-溴-2-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)噻唑(69mg, 41%产率)。C₁₂H₁₂BrN₃S的MS m/z [M+H]⁺计算值:310;实测值:310。

[0544] 步骤2:2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噻唑的合成:向5mL微波小瓶中添加5-溴-2-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)噻唑(329mg, 1.5mmol)、双(频哪醇合)二硼(69mg, 0.22mmol)、乙酸钾(65.5mg, 0.67mmol)和Pd(dppf)Cl₂(8.1mg),接着添加0.5mL二噁烷。将混合物用氩气吹扫并在微波中在140℃下加热45分钟。将混合物冷却,吸收于DCM中,经由硅藻土过滤并浓缩至干燥。将粗制反应混合物按原样用于下一反应中。

[0545] 步骤3:向2mL微波小瓶中添加来自步骤2的2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噻唑、2-溴-5-羟基异烟醛(45mg, 0.22mmol)、XPhos Pd G3(9.4mg)和XPhos(5.3mg)、二噁烷(0.9mL)以及经脱气的0.5M K₃PO₄(0.9mL)。将微波器皿用氩气吹扫并在微波中加热至130℃保持30分钟。将反应混合物用DCM稀释,用柠檬酸酸化至pH=3并用DCM萃取3次。将合并的有机相用盐水洗涤,并经无水Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将粗制产物通过PTLC 7% MeOH/DCM纯化。产率(19mg, 24%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ11.31 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.68 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.9Hz, 1H), 3.47 (d, J=6.4Hz, 4H), 2.08-1.90 (m, 4H)。C₁₈H₁₆N₄O₂S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:353;实测值:353。

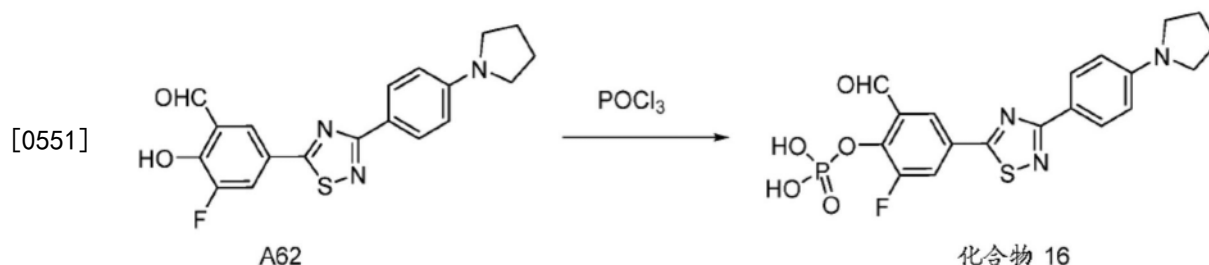
[0546] 实施例28:3-氟-2-羟基-5-(3-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(化合物130)



[0548] 步骤1: 2-(吡咯烷-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶的合成: 将5-溴-2-(吡咯烷-1-基)吡啶 (2g, 8.8mmol, 1.0eq.) 溶解于二噁烷 (30mL) 中。添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (3.37g, 13.2mmol, 1.5eq.)、乙酸钾 (2.6g, 26.4mmol, 3.0eq.) 和PdCl₂(dppf) (430mg, 0.5mmol, 0.06eq.)。将反应物在110℃下在N₂气氛下加热3小时。在真空中除去溶剂。将残余物悬浮于水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1至1:1)纯化,得到呈黄色油状物的2-(吡咯烷-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (2.7g, 定量产率)。C₁₅H₂₃BN₂O₂的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:275;实测值:275。

[0549] 步骤2: 将2-(吡咯烷-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (297mg, 1.08mmol, 1.5eq) 与5-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-2-羟基苯甲醛 (220mg, 0.72mmol, 1.0eq.)、碳酸钾 (300mg, 2.17mmol, 3.0eq.)、PdCl₂(dppf) (60mg, 0.07mmol, 0.1eq.) 于二噁烷/水 (10mL/3mL) 中混合, 在N₂气氛下在95℃下加热1小时。将混合物冷却至室温并倒入水中。接着将体系的pH调节至3-4并用乙酸乙酯洗涤。丢弃有机层。将水相中和至pH 7-8并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物溶解于THF中并用石油醚研磨。收集所得沉淀物并且再次用THF/石油醚处理直至清洁。接着将沉淀物收集并干燥,得到呈黄色固体的3-氟-2-羟基-5-(3-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛 (60mg, 0.16mmol, 15% 产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 10.33 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.23 (dd, J=11.6Hz, 2.4Hz, 1H), 8.16 (dd, J=9.6Hz, 2.0Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.55 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.48 (m, 4H), 1.97 (m, 4H)。C₁₈H₁₅FN₄O₂S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:371;实测值:371。

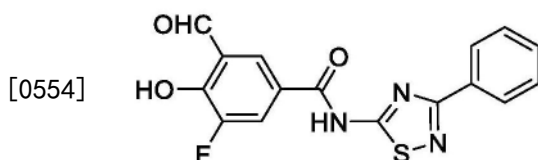
[0550] 实施例29: 磷酸二氢2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(化合物16)



[0552] 将3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛 [A62] (250mg, 0.68mmol, 1.0eq.) 和TEA (615mg, 6.1mmol, 9.0eq.) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液冷却至0℃。接着滴加POCl₃ (228mg, 1.5mmol, 2.2eq.)。将反应物在室温下搅拌30min。接

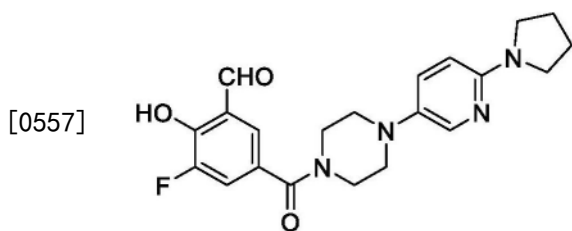
着将反应混合物倒入冰-水中,并用KHSO₄将体系的pH调节至3-4。将混合物用二氯甲烷萃取三次。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将固体溶解于二氯甲烷中并且添加10%石油醚。接着将溶液浓缩,直至发生沉淀。将所得沉淀物收集并干燥,得到呈浅黄色固体的磷酸二氢2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(100mg,0.15mmol,56%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆,400MHz) δ :10.42 (br,1H),8.13 (m,4H),6.65 (m,2H),3.32 (m,4H),1.98 (m,4H)。³¹P NMR (DMSO-d₆,162MHz) δ :-9.58 (s,1H)。

[0553] 实施例30:3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺(化合物121)



[0555] 使用与如实施例20的步骤3中所述的方法类似的方法,从5-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛(100mg,0.46mmol,1.6eq.)和3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-胺(50mg,0.28mmol,1.0eq.)制备标题化合物。获得期望产物(14mg,8%产率)。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ 15.56 (bs,1H),13.60 (bs,1H),10.53-10.19 (m,1H),8.41 (d,J=2.2Hz,1H),8.25 (dd,J=11.8,2.3Hz,1H),8.23-8.19 (m,2H),7.57-7.50 (m,3H)。C₁₆H₁₀FN₃O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:344。实测值:344。

[0556] 实施例31:3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羰基)苯甲醛(化合物140)



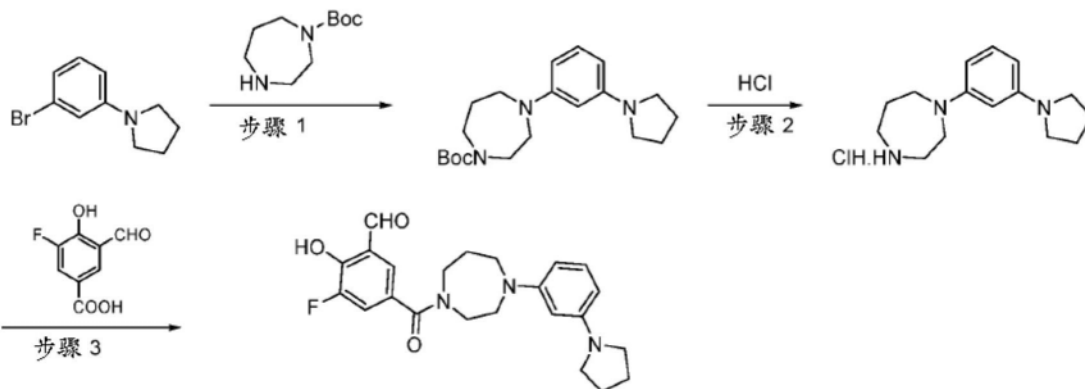
[0558] 步骤1:在50mL玻璃小瓶中,将Pd₂(dba)₃(220mg,0.24mmol,0.1eq.)添加至5-溴-2-(吡咯烷-1-基)吡啶(550mg,2.43mmol,1eq.)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(905mg,4.87mmol,2eq.)、tBuONa(467mg,4.86mmol,2eq.)和Xphos(139mg,0.24mmol,0.1eq.)于甲苯(10mL)中的混合物中。将反应混合物在100℃下加热5h,接着冷却至室温,倒入水中,并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=20:1至5:1)纯化,得到4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(210mg,0.63mmol,26%产率)。C₁₈H₂₉N₄O₂的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:333,实测值:333。

[0559] 步骤2:在50mL玻璃小瓶中,在室温下用8N HCl(气体)/二噁烷(5mL)处理4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(210mg,0.63mmol,1eq.)持续1h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次,得到粗制1-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌嗪二盐酸盐(161mg,0.53mmol,84%产率),其不经进一步纯化即用于下一反应中。C₁₃H₂₁N₄的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:233,实测值:233。

[0560] 步骤3:在50mL玻璃小瓶中,将HATU(309mg,0.81mmol,1.5eq.)添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸(146mg,0.54mmol,1eq.)、NMM(219mg,2.17mmol,4eq.)和1-(6-(吡咯烷-

1-基)吡啶-3-基)哌嗪二盐酸盐(161mg, 0.53mmol, 1eq.)于DCM(5mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物在PE/DCM(10mL, 5:1)中浆化,并且浓缩滤液。所得残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=5:1至1:1)纯化并在PE/DCM(5mL, 10:1)中浆化,得到呈黄色固体的3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羰基)苯甲醛(30mg, 0.08mmol, 14%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 10.29 (s, 1H), 7.79 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.63 (dd, J=10.8Hz, 1.6Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.32 (dd, J=8.4Hz, 2.8Hz, 1H), 6.42 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 1.91 (m, 4H)。C₂₁H₂₄FN₄O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:399, 实测值:399。

[0561] 实施例32:3-氟-2-羟基-5-(4-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯甲醛(化合物98)



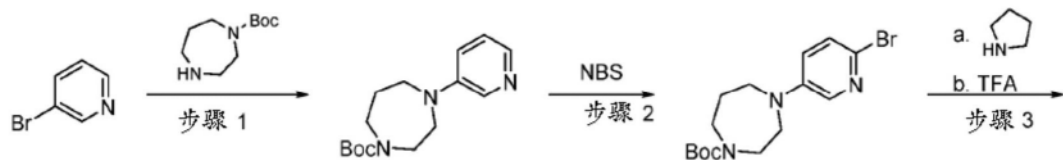
[0563] 步骤1:在50mL玻璃小瓶中,将Pd₂(dba)₃ (407mg, 0.44mmol, 0.1eq.)添加至1-(3-溴苯基)吡咯烷(1g, 4.44mmol, 1eq.)、1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1.78g, 8.88mmol, 2eq.)、tBuONa (996mg, 8.88mmol, 2eq.)和Xphos (257mg, 0.44mmol, 0.1eq.)于甲苯(50mL)中的混合物中。将反应物在100℃下加热5h。将反应混合物冷却至室温,倒入水中,并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=20:1至5:1)纯化,得到粗制4-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1.3g, 3.76mmol, 85%产率),其不经进一步纯化即用于下一反应中。C₂₀H₃₂N₃O₂的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:346, 实测值:346。

[0564] 步骤2:在50mL玻璃小瓶中,在室温下用8N HCl(气体)/二噁烷(5mL)处理4-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(400mg, 1.16mmol, 1eq.)持续1h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次,得到粗制1-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐(327mg, 1.16mmol, 定量产率),其不经进一步纯化即用于下一反应中。

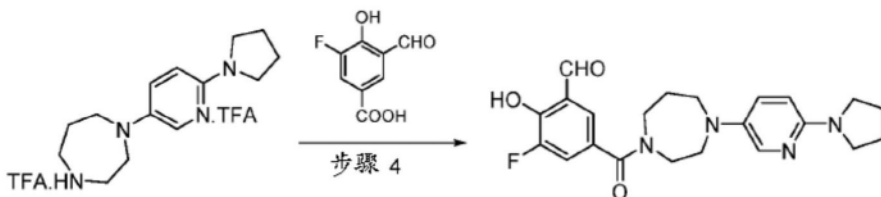
[0565] 步骤3:在50mL玻璃小瓶中,将HATU(661mg, 1.74mmol, 1.5eq.)添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸(235mg, 1.28mmol, 1.1eq.)、NMM(468mg, 4.63mmol, 4eq.)和1-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷盐酸盐(327mg, 1.16mmol, 1eq.)于DCM(5mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。残余物在PE/DCM(10mL, 5:1)中浆化并且浓缩滤液。所得残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=5:1至1:1)纯化并在PE/DCM(5mL, 10:1)中浆化,得到呈黄色固体的3-氟-2-羟基-5-(4-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-

羰基)苯甲醛(16mg, 0.04mmol, 3%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ: 11.17 (br, 1H), 10.10 (br, 1H), 6.93 (m, 2H), 5.93 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 3.62 (m, 8H), 2.92 (m, 4H), 1.84 (m, 6H)。C₂₄H₂₆N₃O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 412, 实测值: 412。

[0566] 实施例33: 3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯甲醛(化合物141)



[0567]



[0568] 步骤1: 在100mL玻璃小瓶中, 将Pd₂(dba)₃ (583mg, 0.64mmol, 0.1eq.) 添加至3-溴吡啶 (1g, 6.37mmol, 1eq.)、1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1.27g, 6.37mmol, 1eq.)、tBuONa (1.2g, 12.74mmol, 2eq.) 和Xphos (367mg, 0.64mmol, 0.1eq.) 于甲苯 (50mL) 中的混合物中。将反应物在100℃下加热5h。将反应混合物冷却至室温, 酸化至pH 3-4, 用乙酸乙酯稀释, 并过滤。将乙酸乙酯相分离, 中和至pH 7-8, 并分离。有机相经无水硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到呈油状物的粗制4-(吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1.3g, 4.69mmol, 74%产率), 其不经进一步纯化即用于下一反应中。C₁₅H₂₄N₃O₂的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 278, 实测值: 278。

[0569] 步骤2: 将NBS (752mg, 4.22mmol, 0.9eq.) 添加至4-(吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1.3g, 4.69mmol, 1eq.) 于乙腈 (20mL) 中的溶液中。将反应物在室温下搅拌1h。将溶液倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=10:1至5:1) 纯化, 得到呈油状物的4-(6-溴吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1.6g, 4.50mmol, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下一反应中。C₁₅H₂₃BrN₃O₂的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 356, 实测值: 356。

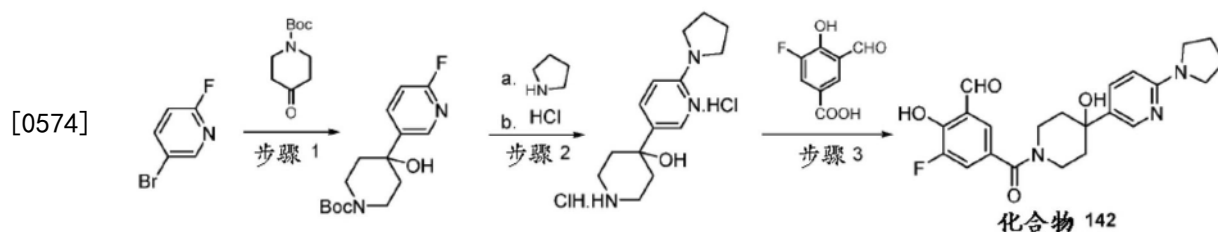
[0570] 步骤3a: 在100mL玻璃小瓶中, 将Pd₂(dba)₃ (413mg, 0.45mmol, 0.1eq.) 添加至4-(6-溴吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1.6g, 4.50mmol, 1eq.)、吡咯烷 (640mg, 9.00mmol, 2eq.)、tBuONa (865mg, 9.00mmol, 2eq.) 和Xphos (260mg, 0.45mmol, 0.1eq.) 于甲苯 (50mL) 中的混合物中。将反应物在100℃下加热5h。将反应混合物冷却至室温, 酸化至pH 3-4, 并用乙酸乙酯洗涤。将水相分离, 中和至pH 7-8, 并用乙酸乙酯萃取三次。将有机相合并, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=10:1至2:1) 纯化, 得到呈固体的4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1.1g, 3.18mmol, 71%产率)。C₁₉H₃₁N₄O₂的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 347, 实测值: 347。

[0571] 步骤3b: 在50mL玻璃小瓶中, 在室温下用TFA/DCM (1:3, 10mL) 处理4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.58mmol, 1eq.) 持续1h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次, 得到粗制1-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-2TFA (283mg, 0.58mmol, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下一反应。

中。

[0572] 步骤4: 在50mL玻璃小瓶中, 将EDCI (110mg, 0.58mmol, 1eq.) 添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸 (107mg, 0.58mmol, 1.1eq.)、TEA (176mg, 1.74mmol, 3eq.) 和1-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-2-TFA (283mg, 0.58mmol, 1eq.) 于DCM (5mL) 中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。所得残余物通过制备型HPLC纯化, 得到呈黄色固体的3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)苯甲醛。TFA (35mg, 0.07mmol, 11% 产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 12.60 (br, 1H), 11.40 (br, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=10.8Hz, 1H), 6.88 (m, 3H), 3.85-3.44 (m, 12H), 2.02 (m, 4H), 1.90 (m, 2H)。C₂₄H₂₇F₄N₄O₅的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 413, 实测值: 413。

[0573] 实施例34: 3-氟-2-羟基-5-(4-羟基-4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛 (化合物142)



[0575] 步骤1: 在-78℃下在氮气保护下将BuLi (6.8mL, 0.5M于THF/己烷中, 1.5eq.) 添加至5-溴-2-氟吡啶 (2g, 11.4mmol, 1eq.) 于二乙醚 (20mL) 中的溶液中。将反应物在-78℃下搅拌30min并且滴加4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.26g, 11.4mmol, 1eq.) 于THF (5mL) 中的溶液。移除冷却系统并且将反应再搅拌40min。将混合物倒入饱和NH₄Cl溶液中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=20:1至5:1) 纯化, 得到呈黄色油状物的4-(6-氟吡啶-3-基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.3g, 4.39mmol, 39% 产率)。C₁₅H₂₂FN₂O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 297.3, 实测值: 297。

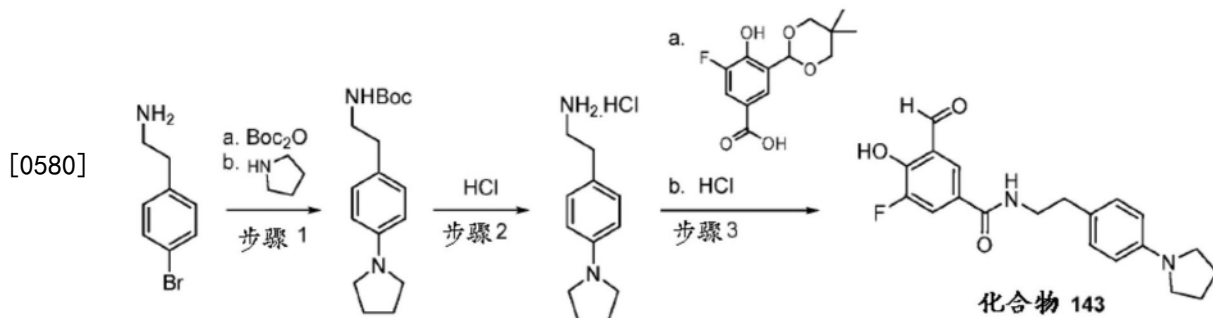
[0576] 步骤2a: 将4-(6-氟吡啶-3-基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.3g, 4.39mmol, 1eq.) 和吡咯烷 (1.25g, 17.56mmol, 4eq.) 于MeOH (30mL) 中的溶液回流过夜。在真空中除去溶剂。将残余物悬浮于水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/丙酮=10:1至5:1) 纯化, 得到呈黄色油状物的4-羟基-4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (380mg, 1.10mmol, 23% 产率)。C₁₉H₃₀N₃O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 348, 实测值: 348。

[0577] 步骤2b: 在50mL玻璃小瓶中, 在室温下用TFA/DCM (1:3, 10mL) 处理4-羟基-4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.58mmol, 1eq.) 持续1h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次, 得到粗制4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇。2TFA (285mg, 0.58mmol, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下一反应中。

[0578] 步骤3: 在50mL玻璃小瓶中, 将EDCI (110mg, 0.58mmol, 1eq.) 添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸 (107mg, 0.58mmol, 1.1eq.)、NMM (234mg, 2.32mmol, 4eq.) 和4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-4-醇。2TFA (285mg, 0.58mmol, 1eq.) 于DCM (5mL) 中的溶液中。将

反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。所得残余物通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的3-氟-2-羟基-5-(4-羟基-4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛.TFA (6mg, 0.01mmol, 3%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 11.41 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (dd, J=11.2Hz, 2.0Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.10 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.44 (m, 8H), 2.01 (m, 6H), 1.59 (m, 2H)。C₂₂H₂₅FN₃O₄的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 414.0, 实测值: 414。

[0579] 实施例35: 3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯乙基)苯甲酰胺(化合物143)



[0581] 步骤1a: 在100mL玻璃小瓶中, 将Boc₂O (1.2g, 5.50mmol, 1.1eq.) 添加至2-(4-溴苯基)乙胺(1g, 5.03mmol, 1eq.) 和NaHCO₃ (1.27g, 15.0mmol, 3eq.) 于THF/水(5mL/5mL)中的混合物中。将反应物在室温下搅拌2h。将溶液用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到粗制4-溴苯乙基氨基甲酸叔丁酯(1.53g, 5.03mmol, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下一反应中。

[0582] 步骤1b: 在100mL玻璃小瓶中, 将Pd₂(dba)₃ (245mg, 0.27mmol, 0.1eq.) 添加至4-溴苯乙基氨基甲酸叔丁酯(800mg, 2.68mmol, 1eq.)、吡咯烷(380mg, 5.36mmol, 2eq.)、Cs₂CO₃ (1.74g, 5.36mmol, 2eq.) 和Xphos (155mg, 0.27mmol, 0.1eq.) 于甲苯(30mL)中的混合物中, 在95℃下加热2h。将反应混合物冷却至室温, 倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机相经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=50:1至20:1)纯化, 得到4-(吡咯烷-1-基)苯乙基氨基甲酸叔丁酯(210mg, 0.72mmol, 27%产率)。正LC-MS: 291.2 (M+H)⁺, C₁₇H₂₆N₂O₂。

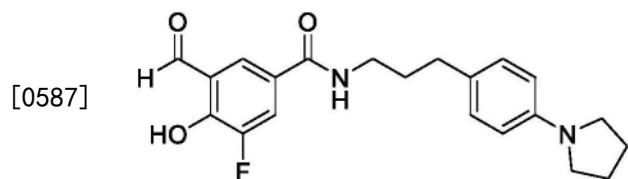
[0583] 步骤2: 在50mL玻璃小瓶中, 在室温下用8N HCl(气体)/二噁烷(5mL)处理3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)丙基氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.69mmol, 1eq.) 持续1h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次, 得到粗制2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)乙胺盐酸盐(163mg, 0.69mmol, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下一反应中。未对其进行LCMS。

[0584] 步骤3a: 在50mL玻璃小瓶中, 将HATU(262mg, 0.69mmol, 1.3eq.) 添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸(171mg, 0.63mmol, 1.2eq.)、NMM(268mg, 2.65mmol, 5eq.) 和2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)乙胺盐酸盐(120mg, 0.53mmol, 1eq.) 于DCM(5mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。所得残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA/DCM=10:1至2:1:0.2)纯化, 得到3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-羟基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯乙基)苯甲酰胺(95mg, 0.21mmol, 41%产率)。C₂₅H₃₂FN₂O₄的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 443, 实测值:

443。

[0585] 步骤3b: 用4N HCl/THF (10mL/10mL) 处理3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-羟基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯乙基)苯甲酰胺(95mg, 0.21mmol, 1eq.) 持续2h。将溶液用碳酸氢钠中和至pH 7-8并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法和制备型HPLC纯化, 得到呈白色固体的3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯乙基)苯甲酰胺(18mg, 0.05mmol, 24%产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 11.22 (s, 1H), 9.95 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (dd, J=11.2Hz, 2.0Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.83 (m, 2H), 6.14 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.09 (m, 4H)。C₂₀H₂₂FN₂O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 357, 实测值: 357。

[0586] 实施例36: 3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)丙基)苯甲酰胺(化合物144)



[0588] 使用与实施例35中所述的方法类似的方法, 从3-(4-溴苯基)丙-1-胺开始制备3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)丙基)苯甲酰胺。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 11.52 (br, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d, J=11.6Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.45 (d, J=7.6Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.17 (m, 4H), 1.93 (m, 4H), 1.75 (m, 2H)。C₂₁H₂₄FN₂O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 371, 实测值: 371。

[0589] 实施例37: 3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛(化合物37)



[0591] 步骤1: 在0℃下将POCl₃ (264mg, 1.73mmol, 2eq.) 滴加至4-羟基-4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.86mmol, 1eq.) 和DBU(263mg, 1.73mmol, 2eq.) 于吡啶(3mL)中的溶液中。将反应物在80℃下搅拌2h。将溶液冷却至室温, 倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物在PE中浆化并过滤, 得到呈固体的粗制4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(250mg, 0.76mmol, 88%产率)。

[0592] 步骤2: 在室温下将4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(250mg, 0.76mmol, 1eq.) 于MeOH(10mL)中的溶液用Pd/C(100mg)氢化2h。滤出Pd/C并在真空中浓缩滤液, 得到4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(230mg, 0.69mmol, 91%产率)。正LC-MS: 332.2 (M+H)⁺, C₁₉H₂₉N₃O₂。

[0593] 步骤3: 在50mL玻璃小瓶中, 在室温下用8N HCl(气体)/二噁烷(10mL)处理4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(230mg, 0.69mmol, 1eq.) 持续1h。将反应混

合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次,得到粗制5-(哌啶-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)吡啶二盐酸盐(223mg, 0.69mmol, 定量产率),其不经进一步纯化即用于下一反应中。正LC-MS: $231.9(M+H)^+$, $C_{14}H_{23}Cl_2N_3$ 。

[0594] 步骤4:在50mL玻璃小瓶中,将EDCI (69mg, 0.36mmol, 1.2eq.)添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸(60mg, 0.33mmol, 1.1eq.)、TEA(91mg, 0.90mmol, 3eq.)和5-(哌啶-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)吡啶二盐酸盐(90mg, 0.30mmol, 1eq.)于DCM(5mL)中的溶液中。将反应物在30℃下搅拌过夜。将溶液倒入水中并用DCM萃取三次。将有机萃取物合并并在真空中浓缩。将残余物悬浮于水中并将pH调节至3-4。用乙酸乙酯洗涤混合物三次。将水相中和至pH 7-8并用乙酸乙酯萃取三次和DCM萃取三次。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,并通过短硅胶垫过滤。将滤液浓缩,得到呈灰白色固体的3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛(44mg, 0.11mmol, 37%产率)。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 9.96 (s, 1H), 8.01 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (dd, $J=10.8$ Hz, 2.0Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.8$ Hz, 2.4Hz, 1H), 6.37 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.06 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)。 $C_{22}H_{25}FN_3O_3$ 的LC-MS m/z [M+H]⁺ + 计算值: 398, 实测值: 398。

[0595] 实施例38: 3-氟-2-羟基-5-(4-(2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛(化合物36)



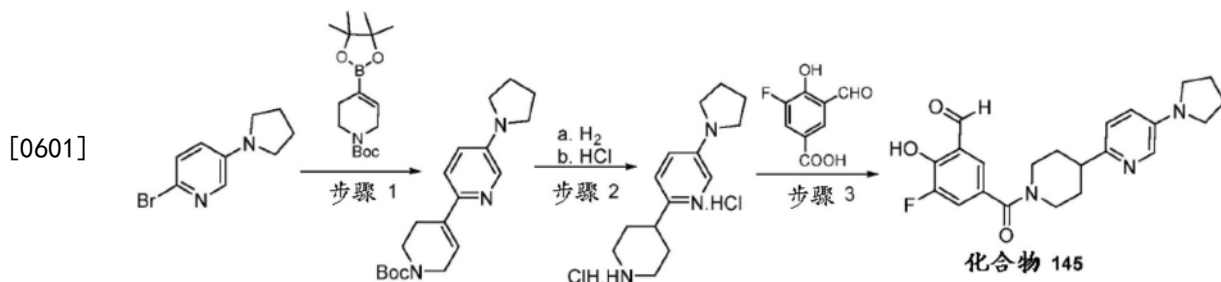
[0597] 步骤1:滴加BuLi (2.7mL, 2.5M于THF/己烷中, 6.64mmol, 1.5eq.)和4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(880mg, 4.42mmol, 1eq.)于THF (5mL)中的溶液。移除冷却系统并将反应再搅拌40min。将混合物倒入饱和 NH_4Cl 溶液中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=10:1至1:4)纯化,得到4-羟基-4-(2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.02g, 2.94mmol, 67%产率)。 $C_{19}H_{30}N_3O_3$ 的LC-MS m/z [M+H]⁺ + 计算值: 348, 实测值: 348。

[0598] 步骤2:在0℃下将MsCl (989mg, 8.64mmol, 3eq.)滴加至4-羟基-4-(2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g, 2.88mmol, 1eq.)和TEA(1.45g, 14.41mmol, 5eq.)于DCM(20mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=10:1至3:1)纯化,得到4-(2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(701mg, 2.13mmol, 74%产率)。 $C_{19}H_{27}N_3O_2$ 的LC-MS m/z [M+H]⁺ + 计算值: 330, 实测值: 330。

[0599] 步骤3-5:遵循如针对实施例37所述的类似程序,得到3-氟-2-羟基-5-(4-(2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 9.97 (s, 1H), 8.08 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (dd, $J=10.4$ Hz, 2.0Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.01 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。 $C_{22}H_{24}FN_3O_3$ 的

LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:398,实测值:398。

[0600] 实施例39:3-氟-2-羟基-5-(4-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛(化合物145)



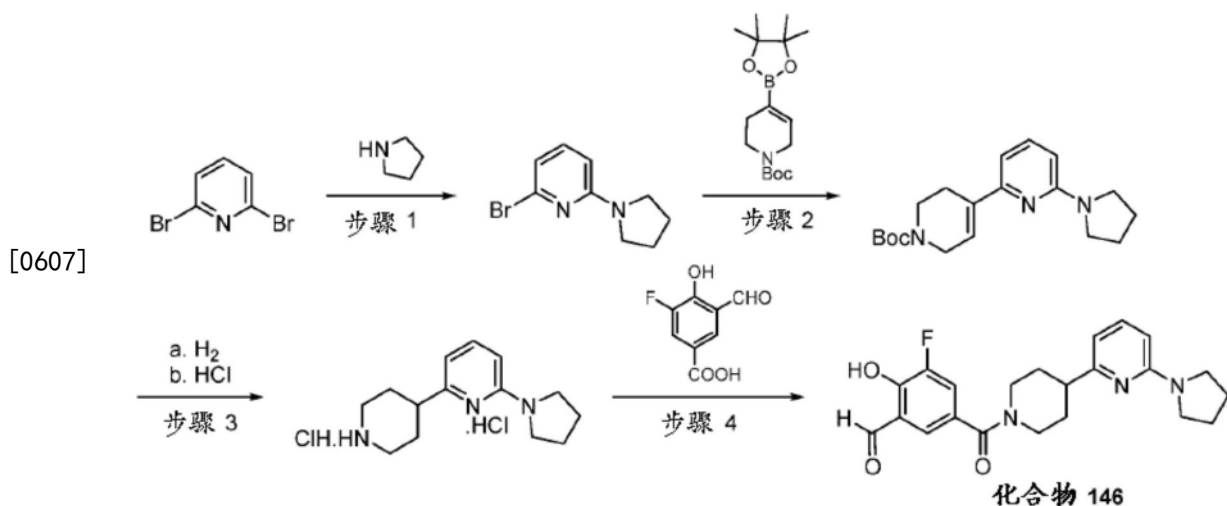
[0602] 步骤1:在100mL玻璃小瓶中,将Pd(dppf)₂Cl₂(180mg,0.22mmol,0.1eq.)添加至2-溴-5-(吡咯烷-1-基)吡啶(500mg,2.21mmol,1eq.)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(750mg,2.43mmol,1.1eq.)、Na₂CO₃(586mg,5.53mmol,2.5eq.)于二噁烷/水(18mL/6mL)中的混合物中。将反应物在95℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机相经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA/DCM=50:1:1至5:1:1)纯化,得到4-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(650mg,1.98mmol,89%产率)。正LC-MS:330.0(M+H)⁺,C₁₉H₂₇N₃O₂。

[0603] 步骤2a:在室温下将4-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(650mg,1.98mmol,1eq.)于MeOH(10mL)中的溶液用Pd/C(200mg)氢化2h。滤出Pd/C并在真空中浓缩滤液,得到4-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(650mg,1.98mmol,定量产率)。C₁₉H₃₀N₃O₂的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值332,实测值:332。

[0604] 步骤2b:在50mL玻璃小瓶中,在室温下用8N HCl(气体)/二噁烷(15mL)处理4-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(650mg,1.98mmol,1eq.)持续2h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次,得到粗制2-(哌啶-4-基)-5-(吡咯烷-1-基)吡啶二盐酸盐(603mg,1.98mmol,定量产率),其不经进一步纯化即用于下个反应。

[0605] 步骤3:在50mL玻璃小瓶中,将EDCI(128mg,0.67mmol,1.2eq.)添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸(114mg,0.62mmol,1.1eq.)、TEA(283mg,2.80mmol,5eq.)和5-(哌啶-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)吡啶二盐酸盐(171mg,0.56mmol,1eq.)于DCM(5mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并用DCM萃取三次。将有机萃取物合并并在真空中浓缩。将残余物悬浮于水中并将pH调节至3-4。用乙酸乙酯洗涤混合物三次。将水相中和至pH 7-8并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,并通过短硅胶垫过滤。将滤液浓缩,得到呈白色固体的3-氟-2-羟基-5-(4-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛(40mg,0.10mmol,18%产率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ:9.96(s,1H),7.92(s,1H),7.57(s,1H),7.48(dd,J=10.8Hz,1.6Hz,1H),7.01(d,J=8.4Hz,1H),6.82(m,1H),4.74(m,1H),3.92(m,1H),3.29(m,4H),3.17-2.86(m,3H),2.02-1.93(m,6H),1.81(m,2H)。C₂₂H₂₄FN₃O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:398,实测值:398。

[0606] 实施例40:3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)哌啶-1-羰基)苯甲醛(化合物146)的合成



[0608] **步骤1**: 将2,6-二溴吡啶 (500mg, 2.11mmol, 1eq.)、吡咯烷 (165mg, 2.32mmol, 1.1eq.) 和 K_2CO_3 (915mg, 6.63mmol, 3eq.) 于DMF (10mL) 中的混合物在80℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到粗制2-溴-6-(吡咯烷-1-基)吡啶 (620mg, 2.11mmol, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下一反应中。 $C_9H_{12}BrN_2$ 的LC-MS m/z [M+H]⁺ 计算值: 227, 实测值: 227。

[0609] **步骤2**: 在100mL玻璃小瓶中, 将 $Pd(dppf)_2Cl_2$ (185mg, 0.23mmol, 0.1eq.) 添加至2-溴-5-(吡咯烷-1-基)吡啶 (512mg, 2.27mmol, 1eq.)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (840mg, 2.72mmol, 1.2eq.)、 Na_2CO_3 (722mg, 6.81mmol, 3eq.) 于二噁烷/水 (18mL/6mL) 中的混合物中。将反应物在95℃下加热2h。将反应混合物冷却至室温, 倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机相经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA/DCM=50:1:1至30:1:1) 纯化, 得到4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (503mg, 1.53mmol, 67% 产率)。 $C_{19}H_{28}N_3O_2$ 的LC-MS m/z [M+H]⁺ 计算值: 330, 实测值: 330。

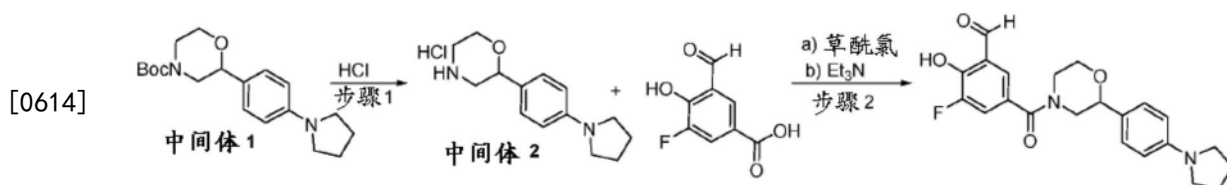
[0610] **步骤3a**: 在室温下将4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (503mg, 1.53mmol, 1eq.) 于MeOH (10mL) 中的溶液中用Pd/C (200mg) 氢化2h。滤出Pd/C 并在真空中浓缩滤液, 得到4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (510mg, 1.53mmol, 定量产率)。 $C_{19}H_{30}N_3O_2$ 的LC-MS m/z [M+H]⁺ 计算值: 332, 实测值: 332。

[0611] **步骤3b**: 在50mL玻璃小瓶中, 在室温下用8N HCl (气体)/二噁烷 (10mL) 处理4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (280mg, 0.85mmol, 1eq.) 持续2h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次, 得到粗制2-(哌啶-4-基)-6-(吡咯烷-1-基)吡啶二盐酸盐 (263mg, 0.85mmol, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下一反应中。

[0612] **步骤4**: 在50mL玻璃小瓶中, 将EDCI (195mg, 1.02mmol, 1.2eq.) 添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸 (188mg, 1.02mmol, 1.2eq.)、TEA (429mg, 4.25mmol, 5eq.) 和5-(哌啶-4-基)-2-(吡咯烷-1-基)吡啶二盐酸盐 (263mg, 0.85mmol, 1eq.) 于DCM (5mL) 中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并用DCM萃取三次。将有机萃取物合并并且在真空中浓缩。将残余物悬浮于水并将pH调节至3-4。用乙酸乙酯洗涤混合物三次。将水相中和至pH 7-8并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 经无水硫酸钠干燥, 并通过短硅胶垫过滤。将滤液浓缩, 得到呈白色固体的3-氟-2-羟基-5-(4-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-2-基)哌啶-1-

羰基) 苯甲醛 (90mg, 0.23mmol, 27% 产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 11.13 (br, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (dd, J=10.4Hz, 2.0Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.37 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.23-1.75 (m, 8H)。C₂₂H₂₅FN₃O₃ 的 LC-MS m/z [M+H]⁺ 计算值: 398, 实测值: 398。

[0613] 实施例41: 3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基) 苯基) 吗啉-4-羰基) 苯甲醛 (化合物147)

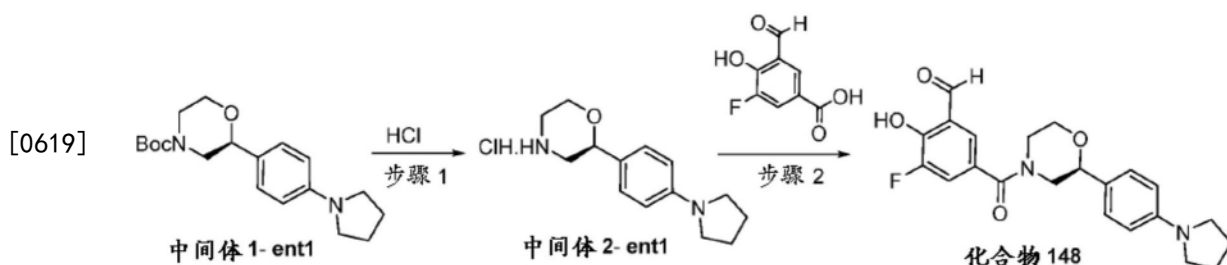


[0615] 步骤1: 如针对实施例18所述从2-(4-溴苯基) 吗啉合成中间体1。将2-(4-溴苯基) 吗啉-4-甲酸叔丁酯 (79.4mg, 0.24mmol) 溶解于0.5mL DCM中并且添加0.5mL的4N HCl的二噁烷溶液。将反应混合物在室温下搅拌3小时。在真空中除去溶剂并且将残余物Int 2原样用于下个反应中。

[0616] 步骤2a: 在0℃下在氩气下将草酰氯 (0.97mL的2M DCM溶液, 1.94mmol, 1.2eq.) 和 DMF (13.2 μ L) 添加至3-氟-5-甲酰基-4-甲氧基苯甲酸 (307mg, 1.62mmol, 1.0eq.) 于DCM (3.2mL) 中的溶液中。使反应物升温至室温并搅拌3小时。在真空中除去溶剂并原样用于下个反应中。

[0617] 步骤2b: 将粗制3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酰氯 (53mg, 0.26mmol) 溶解于DCM (0.5mL) 中。添加2-(4-(吡咯烷-1-基) 苯基) 吗啉盐酸盐 (Int2, 161mg, 0.24mmol) 和三乙胺 (147 μ L)。将反应物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入水中并用DCM萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (0-6% MeOH的DCM溶液) 纯化。将不纯的混合物从DCM和己烷中沉淀, 过滤并干燥, 得到外消旋-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基) 苯基) 吗啉-4-羰基) 苯甲醛 (41.2mg, 39% 产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 11.15 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.26 (bs, 2H), 6.53 (bs, 2H), 4.75-4.42 (bs, 2H), 4.09 (bs, 1H), 3.86-3.60 (m, 2H), 3.34 (m, 6H), 1.50 (m, 4H)。C₂₂H₂₄FN₂O₄ 的 LC-MS m/z [M+H]⁺ 计算值: 399, 实测值: 399。

[0618] 实施例42: 相对-(S)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基) 苯基) 吗啉-4-羰基) 苯甲醛 (化合物148)

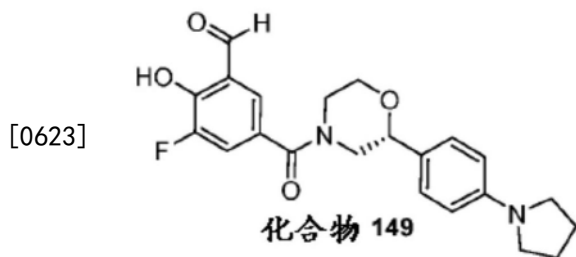


[0620] 步骤1: 将2-(4-(吡咯烷-1-基) 苯基) 吗啉-4-甲酸叔丁酯 (1.2g, 3.61mmol) 通过手性制备型HPLC使用Superchiral R-AD柱 (Chiralway Biotech, 5 μ m, 2.1x25cm) 用15ml/min的50/50MeOH/ACN洗脱剂、35℃和220nm的波长纯化。第一洗脱峰为Int 1-ent1并且第二洗脱峰为Int 1-ent2。(两种对映异构体被随机分配为相对-S和相对-R)。在50mL玻璃小瓶中,

在室温下用8N HCl(气体)/二噁烷(5mL)处理Int1-ent1(100mg,0.30mmol,1eq.)持续2h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次,得到粗制Int2-ent1(85mg,0.30mmol,定量产率),其不经进一步纯化即用于下个反应。

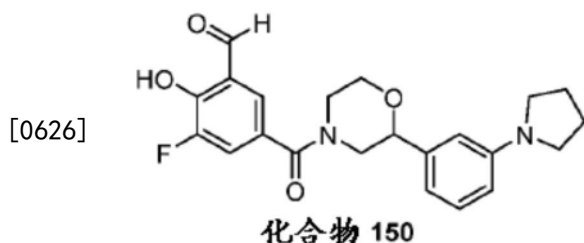
[0621] 步骤2:在50mL玻璃小瓶中,将HATU(148mg,0.39mmol,1.5eq.)添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸(48mg,0.26mmol,1eq.)、DIEA(101mg,0.78mmol,3eq.)和Int2-ent1(85mg,0.30mmol,1.15eq.)于DMF(5mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=10:1至3:1)纯化并在PE/DCM(10:1)中浆化若干次。最后将饼在异丙醚中浆化若干次,得到呈黄色固体的相对-(S)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛(9.7mg,0.02mmol,9%产率)。¹H NMR(CDC13,400MHz) δ :11.16(s,1H),9.94(s,1H),7.55(s,1H),7.47(dd,J=10.4Hz,1.2Hz,1H),7.21(br,2H),6.61(br,2H),4.75-4.27(br,2H),4.09(br,1H),3.73(br,2H),3.30(m,6H),2.02(m,4H)。C₂₂H₂₄FN₂O₄的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:399,实测值:399。

[0622] 实施例43:相对-(R)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛(化合物149)



[0624] 使用与实施例42中所述的方法类似的方法,从Int 1-ent2开始制备标题化合物,得到呈黄色固体的相对-(R)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛(18.1mg,0.05mmol,17%产率)。¹H NMR(CDC13,400MHz) δ :11.17(s,1H),9.94(s,1H),7.56(s,1H),7.47(d,J=10.4Hz,1H),7.26(br,2H),6.71(br,2H),4.75-4.27(br,2H),4.09(br,1H),3.68(br,2H),3.34(m,6H),2.07(m,4H)。C₂₂H₂₄FN₂O₄的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:399,实测值:399。

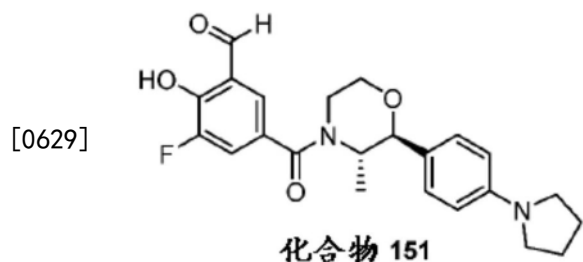
[0625] 实施例44:外消旋-3-氟-2-羟基-5-(2-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛(化合物150)



[0627] 使用与实施例41中所述的方法类似的方法来制备标题化合物,得到32.3mg的外消旋-3-氟-2-羟基-5-(2-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛,对于最终偶联步骤为28%产率。¹H NMR(500MHz,CDC13) δ :11.16(s,1H),9.94(dd,J=5.4,1.7Hz,1H),7.56(d,J=7.5Hz,1H),7.48(dd,J=10.4,2.0Hz,1H),7.34(d,J=17.2Hz,2H),7.20(t,J=7.9Hz,1H),6.51(d,J=8.5Hz,2H),4.97-3.90(m,4H),3.74(s,2H),3.27(d,J=6.2Hz,4H),2.05-

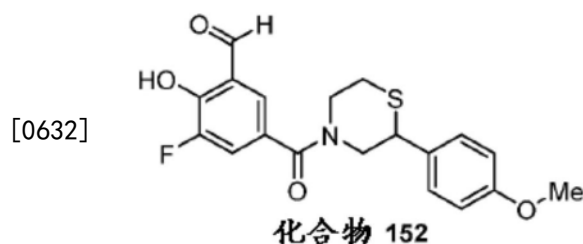
1.93 (m, 4H)。C₂₂H₂₄FN₂O₄的LC-MS m/z [M+H]⁺ + 计算值: 399, 实测值: 399。

[0628] 实施例45: 外消旋-3-氟-2-羟基-5-((2S,3S)-3-甲基-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛(化合物151)



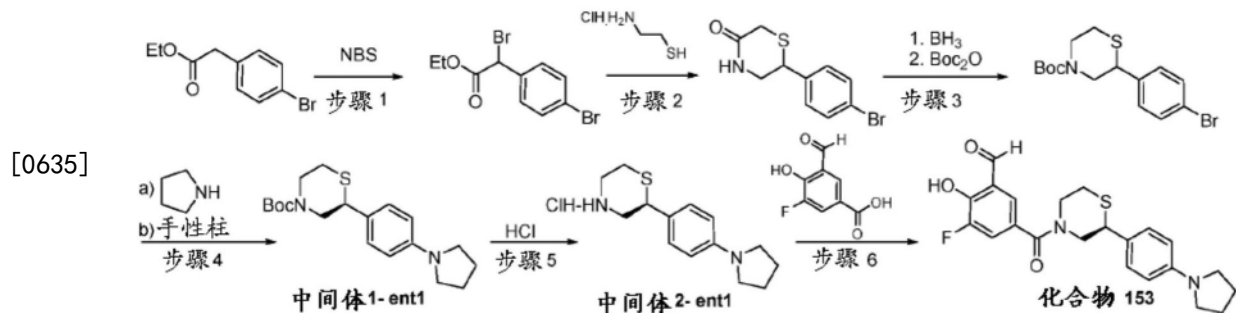
[0630] 使用与实施例41中所述的方法类似的方法来制备标题化合物, 得到10.4mg的外消旋-3-氟-2-羟基-5-((2S,3S)-3-甲基-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛, 对于最终偶联步骤为11%产率。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 11.12 (d, J=3.7Hz, 1H), 9.90 (dd, J=2.6, 1.7Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 4H), 7.24 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.58-6.53 (m, 1H), 4.97 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.85-4.53 (m, 1H), 3.81-3.39 (m, 4H), 3.36-3.02 (m, 4H), 2.20-1.83 (m, 4H), 1.55 (s, 3H)。C₂₃H₂₆FN₂O₄的LC-MS m/z [M+H]⁺ + 计算值: 413, 实测值: 413。

[0631] 实施例46: 外消旋-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-甲氧基苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛(化合物152)



[0633] 使用与实施例41中所述的方法类似的方法来制备标题化合物, 得到27.2mg的外消旋-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-甲氧基苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛, 对于最终偶联步骤为26%产率。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 11.13 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.48 (d, J=13.4Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.33-7.16 (m, 2H), 6.93-6.76 (m, 2H), 4.73 (bs, 1H), 3.93 (bs, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.35 (bs, 2H), 2.97 (bs, 1H), 2.67 (bs, 1H)。C₁₉H₁₉FO₄S的LC-MS m/z [M+H]⁺ + 计算值: 376, 实测值: 376。

[0634] 实施例47: (S)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛(化合物153)



[0636] 步骤1: 在0℃下在氮气保护下将NBS (8.0g, 45.27mmol, 1.1eq.) 和AIBN (675mg, 4.12mmol, 0.1eq.) 添加至2-(4-溴苯基)乙酸乙酯(10g, 41.15mmol, 1eq.) 于CCl₄ (50mL) 中

的溶液中。将反应物在80℃加热下搅拌4h。将混合物倒入冰水中并用DCM萃取三次。将有机萃取物合并,用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,得到呈油状物的粗制2-溴-2-(4-溴苯基)乙酸乙酯(14.9g,41.15mmol,定量产率)。

[0637] 步骤2:将2-氨基乙烷硫醇盐酸盐(5.26g,46.34mmol,1.1eq.)和 K_2CO_3 (12.8g,92.75mmol,2.3eq.)于乙醇(50mL)中的混合物在30℃下搅拌15min。添加2-溴-2-(4-溴苯基)乙酸叔丁基乙酯溶液(14.9g,41.15mmol,1eq.)。将反应物在30℃下搅拌过夜。在真空中除去乙醇。将残余物用水稀释并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=30:1至10:1)纯化,得到6-(4-溴苯基)硫代吗啉-3-酮(6.5g,23.81mmol,58%产率)。C₁₀H₁₁BrNOS的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:273,实测值:273.7。

[0638] 步骤3a:在0℃下将BH₃·Me₂S(22mL,1M于THF中,21.98mmol,3eq.)添加至6-(4-溴苯基)硫代吗啉-3-酮(2g,7.33mmol,1eq.)于THF(30mL)中的溶液中。将反应物在75℃下加热2h。将系统冷却至室温,用水淬灭,并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物在50℃下在4N HCl/THF(12mL/12mL)中加热过夜。将系统冷却至室温,用碳酸钠中和至pH=8,并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,得到胺(1.7g,6.56mmol,90%产率)。C₁₀H₁₃BrNS的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:359,实测值:359.7。

[0639] 步骤3b:将胺((1.7g,6.56mmol,1eq.)溶解于THF/水(10mL/10mL)中。添加碳酸氢钠(1.38g,16.40mmol,2.5eq.)和Boc2O(1.57g,7.20mmol,1.1eq.)。将反应物在室温下搅拌过夜。溶液用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,得到粗制2-(4-溴苯基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯(2.61g,7.27mmol,定量产率),其不经进一步纯化即用于下一反应中。

[0640] 步骤4a:将2-(4-溴苯基)硫代吗啉-4-甲酸酯(2.5g,6.96mmol,1eq.)、吡咯烷(593mg,8.36mmol,1.2eq.)、tBuONa(1.47g,15.31mmol,2.2eq.)、BINAP(430mg,0.70mmol,0.1eq.)和Pd₂(dba)₃(320mg,0.70mmol,0.1eq.)于甲苯(30mL)中的混合物在85℃下加热5h。将反应混合物冷却至室温,倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=200:1至50:1)纯化,得到2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.1g,3.16mmol,45%产率)。C₁₉H₂₈N₂O₂S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:349,实测值:349。

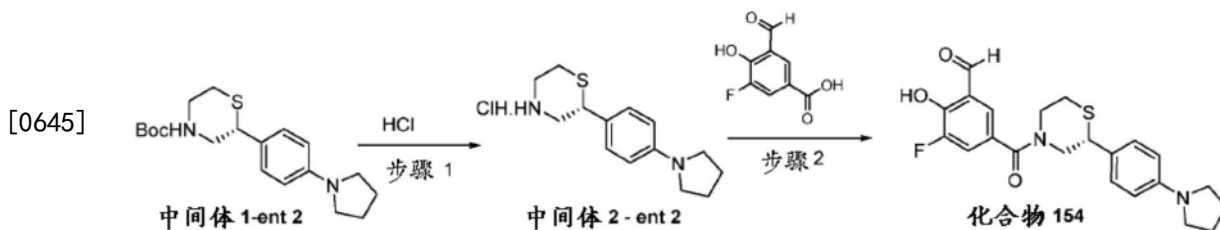
[0641] 步骤4b:2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.1g,3.16mmol,1eq.)通过手性制备型HPLC使用Superchiral R-AD柱(Chiralway Biotech,5μm,2.1x25cm)用15ml/min的50/80MeOH/ACN洗脱剂、35℃和220nm的波长纯化。第一洗脱峰为Int 1-ent1(412mg,1.18mmol)并且第二洗脱峰为Int 1-ent 2(403mg,1.16mmol)。两种对映异构体随机分配为相对-(S)和相对-(R)。

[0642] 步骤5:在50mL玻璃小瓶中,在室温下用8N HCl(气体)/二噁烷(5mL)处理Int 1-ent 1(100mg,0.29mmol,1eq.)持续2h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次,得到粗制Int 2-ent 1(87mg,0.29mmol,定量产率),其不经进一步纯化即用于下一反应中。

[0643] 步骤6:在50mL玻璃小瓶中,将HATU(120mg,0.32mmol,1.2eq.)添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸(48mg,0.26mmol,1eq.)、TEA(79mg,0.78mmol,3eq.)和Int 2-ent 1

(87mg, 0.29mmol, 1.1eq.) 于DCM(5mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并将pH调节至3-4。混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA/DCM=15:1:1至4:1:1)和制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的标题化合物相对-(S)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛(50mg, 0.12mmol, 46%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 11.37(s, 1H), 10.28(s, 1H), 7.64(d, J=10.8Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.12(br, 2H), 6.47(br, 2H), 4.70(br, 1H), 3.99(m, 2H), 3.38(m, 1H), 3.18(m, 4H), 2.92(m, 2H), 2.65(m, 1H), 1.93(m, 4H)。C₂₂H₂₄FN₂O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 415, 实测值: 415。

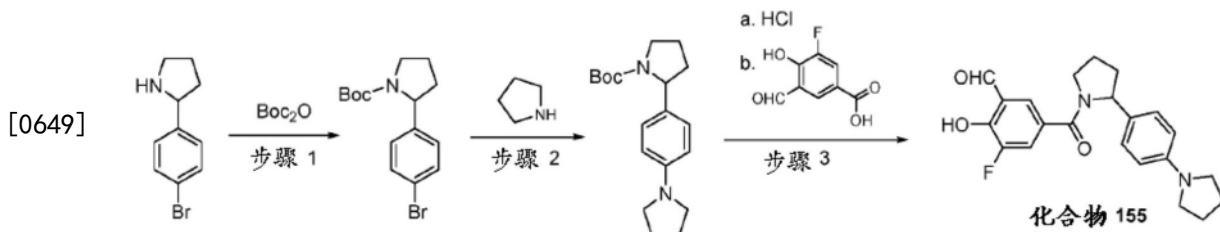
[0644] 实施例48: 相对-(R)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛(化合物154)



[0646] 步骤1: 在50mL玻璃小瓶中, 在室温下用8N HCl(气体)/二噁烷(5mL)处理Int 1-ent 2(140mg, 0.40mmol, 1eq.)持续2h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次, 得到粗制Int 2-ent 2(123mg, 0.40mmol, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下一反应中。

[0647] 步骤2: 在50mL玻璃小瓶中, 将HATU(166mg, 0.44mmol, 1.2eq.)添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸(67mg, 0.36mmol, 1eq.)、TEA(110mg, 1.09mmol, 3eq.)和Int 2-ent 2(123mg, 0.40mmol, 1.1eq.)于DCM(5mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并将pH调节至3-4。混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA/DCM=15:1:1至4:1:1)纯化并在PE/DCM(10:1, 5mL)中浆化, 得到呈黄色固体的标题化合物相对-(R)-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛(70mg, 0.17mmol, 47%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 11.37(s, 1H), 10.28(s, 1H), 7.64(d, J=10.8Hz, 1H), 7.55(s, 1H), 7.14(br, 2H), 6.47(br, 2H), 4.70(br, 1H), 3.99(m, 2H), 3.38(m, 1H), 3.18(m, 4H), 2.92(m, 2H), 2.68(m, 1H), 1.93(m, 4H)。C₂₂H₂₄FN₂O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 415, 实测值: 415。

[0648] 实施例49: 外消旋-3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-羰基)苯甲醛(化合物155)



[0650] 步骤1: 将2-(4-溴苯基)吡咯烷(400mg, 1.77mmol, 1eq.)溶解于DCM(5mL)中。添加TEA(537mg, 5.31mmol, 3eq.)和Boc₂O(386mg, 1.77mmol, 1eq.)。将反应物在室温下搅拌2h。溶液用DCM萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到粗

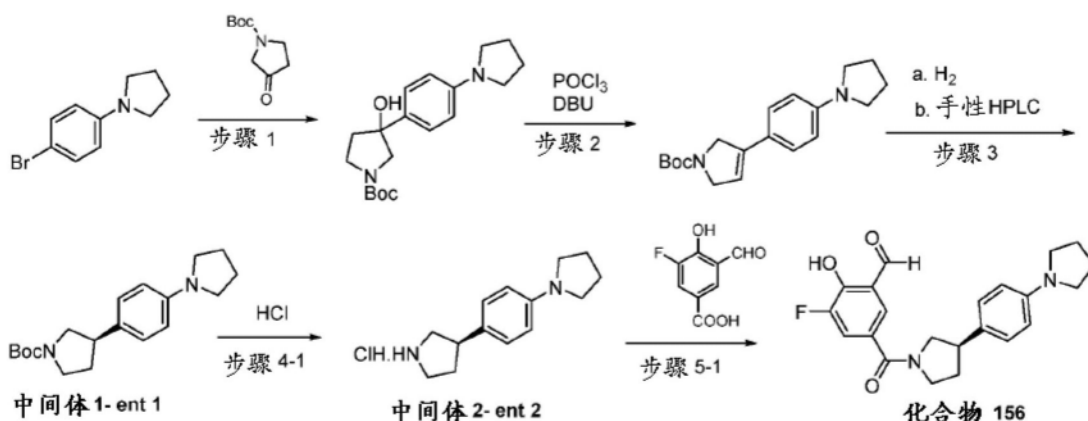
制2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(790mg, 1.77mmol, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下一反应中。

[0651] **步骤2**: 将2-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg, 1.07mmol, 1eq.)、吡咯烷(305mg, 4.29mmol, 4eq.)、 Cs_2CO_3 (700mg, 2.15mmol, 2.0eq.)、X-Phos(63mg, 0.11mmol, 0.1eq.)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (98mg, 0.11mmol, 0.1eq.)于甲苯(5mL)中的混合物在95℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温, 倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=200:1至100:1)纯化, 得到2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(173mg, 0.55mmol, 51.1%产率)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ 的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 317, 实测值: 317

[0652] **步骤3a**: 在50mL玻璃小瓶中, 在室温下用8N HCl(气体)/二噁烷(5mL)处理2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(173mg, 0.55mmol, 1eq.)持续2h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次, 得到粗制2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷盐酸盐(147mg, 0.55mmol, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下一反应中。

[0653] **步骤3b**: 在50mL玻璃小瓶中, 将HATU(263mg, 0.69mmol, 1.2eq.)添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸(106mg, 0.58mmol, 1.1eq.)、DIEA(223mg, 1.73mmol, 3eq.)和2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷盐酸盐(147mg, 0.55mmol, 1eq.)于DMF(6mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌3h。将溶液倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=10:1至5:1)和制备型TLC纯化, 得到呈黄色固体的3-氟-2-羟基-5-(2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-羰基)苯甲醛(22.6mg, 0.06mmol, 10.8%产率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 11.19+11.00 (br, 1H), 9.96+9.52 (br, 1H), 7.72+7.62 (m, 1H), 7.52-7.25 (m, 3H), 7.01-6.90 (m, 1H), 6.55 (br, 1H), 5.24+4.78 (m, 1H), 3.95-3.71 (m, 2H), 3.29 (br, 4H), 2.41-1.83 (m, 8H)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$ 的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 383, 实测值: 383。

[0654] **实施例50**: 相对-(R)-3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-羰基)苯甲醛(化合物156)



[0656] **步骤1**: 在-78℃下在氮气保护下将BuLi(5.7mL, 2.5M于THF/己烷中, 14.22mmol, 1.6eq.)添加至1-(4-溴苯基)吡咯烷(2g, 8.89mmol, 1eq.)于THF(20mL)中的溶液中。将反应物在-78℃下搅拌30min并且滴加3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.47g, 13.33mmol, 1.5eq.)于THF(5mL)中的溶液。移除冷却系统并将反应再搅拌40min。将混合物倒入饱和 NH_4Cl 溶液中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将

残余物在PE/DCM(10:1,10mL)中浆化,得到呈固体的3-羟基-3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.85g,2.56mmol,29%产率)。C₁₉H₂₉N₂O₃的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:333,实测值:333。

[0657] 步骤2:在0℃下将POCl₃(1.71g,11.20mmol,3eq.)滴加至3-羟基-3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.24g,3.73mmol,1eq.)和DBU(1.70g,11.20mmol,5eq.)于吡啶(5mL)中的溶液中。将反应物在80℃下加热2h。将溶液冷却至室温,倒入水中,并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=20:1至5:1)纯化,得到3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(1.01g,3.22mmol,86%产率)。C₁₉H₂₇N₂O₂的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:315,实测值:315

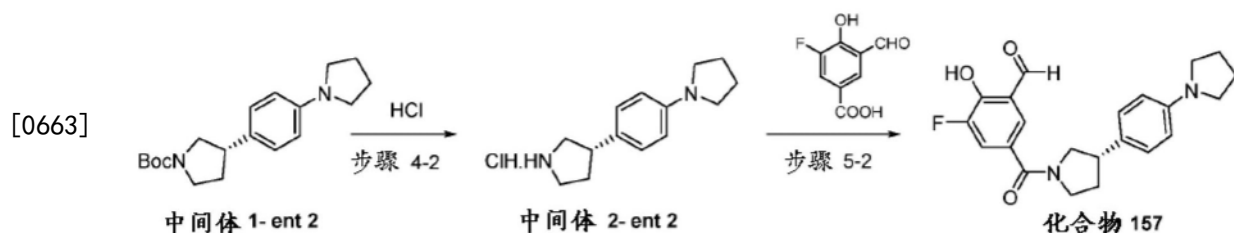
[0658] 步骤3a:在室温下将3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(1.01g,3.22mmol,1eq.)于MeOH(10mL)中的溶液用Pd/C(200mg)氢化2h。滤出Pd/C并在真空中浓缩滤液,得到3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.02g,3.22mmol,定量产率)。C₁₉H₂₈N₂O₂的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:317,实测值:317。

[0659] 步骤3b:将部分粗制物通过手性HPLC使用Superchiral R-AD柱(Chiralway Biotech,5μm,2.1x25cm)用15ml/min的50/50/0.05MeOH/ACN/二乙胺洗脱剂、35℃和220nm的波长分离。峰1对应于Int 1-ent 1相对-(R)-3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(134mg,峰1)并且峰2对应于Int 1-ent 2相对-(S)-3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(145mg,峰2)。随机分配相对-(R)和相对-(S)-对映异构体。

[0660] 步骤4-1:在50mL玻璃小瓶中,在室温下用8N HCl(气体)/二噁烷(5mL)处理Int 1-ent 1(134mg,0.42mmol,1eq.)持续2h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次,得到粗制Int 2-ent 1(145mg,0.42mmol,定量产率),其不经进一步纯化即用于下一反应中。

[0661] 步骤5-1:在50mL玻璃小瓶中,将EDCI(96mg,0.50mmol,1.2eq.)添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸(93mg,0.50mmol,1.2eq.)、TEA(212mg,2.10mmol,5eq.)和Int 2-ent 1(145mg,0.42mmol,1eq.)于DCM(5mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并用DCM萃取三次。将有机萃取物合并并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/丙酮=50:1至15:1)纯化,得到呈黄色固体的相对-(R)-3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-羰基)苯甲醛(15mg,0.04mmol,9%产率)。正LC-MS:383.0(M+H)⁺, C₂₂H₂₃FN₂O₃。¹H NMR(CDCl₃,400MHz)δ:11.17-11.15(m,1H),9.96-9.92(m,1H),7.72-7.67(m,1H),7.63-7.59(m,1H),7.16(m,1H),7.09(m,1H),6.60(br,2H),4.06-3.86(m,2H),3.78-3.62(m,2H),3.49-3.38(m,2H),3.29(m,4H),2.35(m,1H),2.26-2.10(m,2H),2.02(m,4H)。

[0662] 实施例51:相对-(S)-3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-羰基)苯甲醛(化合物157)

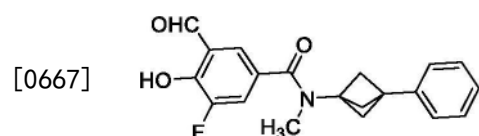


[0664] 步骤4-2:在50mL玻璃小瓶中,在室温下用8N HCl(气体)/二噁烷(5mL)处理Int 1-

ent 2 (145mg, 0.46mmol, 1eq.) 持续2h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次, 得到粗制Int 2-ent 2 (153mg, 0.46mmol, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下个反应。

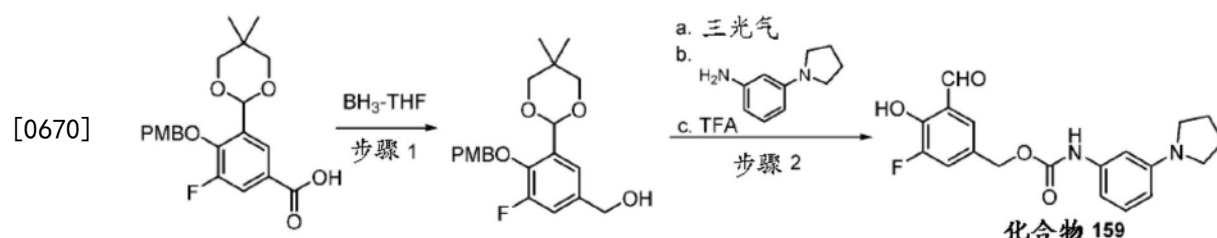
[0665] 步骤5-2: 在50mL玻璃小瓶中, 将EDCI (105mg, 0.55mmol, 1.2eq.) 添加至3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸 (102mg, 0.55mmol, 1.2eq.)、TEA (212mg, 2.10mmol, 5eq.) 和Int 2-ent 2 (153mg, 0.46mmol, 1eq.) 于DCM (5mL) 中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入水中并用DCM萃取三次。将有机萃取物合并并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (DCM/丙酮=50:1至15:1) 纯化, 得到呈黄色固体的相对-(S)-3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吡咯烷-1-羰基)苯甲醛 (17mg, 0.04mmol, 10%产率)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 11.17-11.15 (m, 1H), 9.96-9.92 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.67 (br, 2H), 4.08-3.82 (m, 2H), 3.82-3.59 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.33 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.05 (m, 4H)。C₂₂H₂₃FN₂O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 383, 实测值: 383。

[0666] 实施例52: 3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-甲基-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊-1-基)苯甲酰胺 (化合物158)



[0668] 以与实施例41类似的方式从N-甲基-3-苯基双环[1.1.1]戊-1-胺氢溴酸盐开始合成标题化合物, 得到3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-甲基-N-(3-苯基双环[1.1.1]戊-1-基)苯甲酰胺 (9mg, 9%产率)。C₂₀H₁₉FN₂O₃的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 340, 实测值: 340。

[0669] 实施例53: (3-(吡咯烷-1-基)苯基)氨基甲酸3-氟-5-甲酰基-4-羟基苄基酯 (化合物159)



[0671] 步骤1: 将4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸 (1.3g, 3.33mmol, 1eq.) 和BH₃·THF (10mL, 10.0mmol, 1M于THF中, 3eq.) 于THF (20mL) 中的溶液在75℃下加热2h。将溶液冷却至室温并用冰-水淬灭。在真空中除去THF并用乙酸乙酯萃取混合物三次。将有机萃取物合并, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=20:1至5:1) 纯化, 得到(3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)甲醇 (890mg, 2.37mmol, 71%产率)。C₂₁H₂₆FO₅的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 399, 实测值: 399。

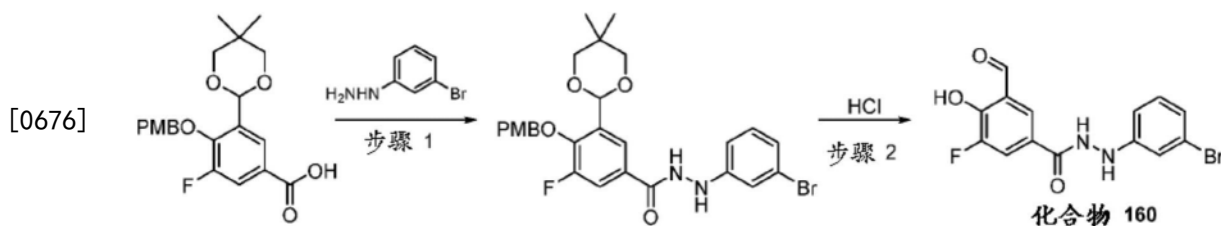
[0672] 步骤2a: 在0℃下将三光气 (526mg, 1.77mmol, 0.75eq.) 的溶液滴加至(3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯基)甲醇 (890mg, 2.37mmol, 1eq.) 于THF (10mL) 中的溶液中。将反应物在0℃下搅拌1h。

[0673] 步骤2b: 添加3-(吡咯烷-1-基)苯胺 (364mg, 2.25mmol, 0.95eq.) 于THF (2mL) 中的

溶液,接着添加TEA(720mg,7.11mmol,3eq.)。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入冰-水中并用乙酸乙酯萃取三次。有机相经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=20:1至5:1)纯化,得到3-(吡咯烷-1-基)苯基氨基甲酸3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苄基酯(434mg,0.77mmol,32%产率)。C₃₂H₃₈FN₂O₆的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:565,实测值:565。

[0674] 步骤2c:将3-(吡咯烷-1-基)苯基氨基甲酸3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苄基酯(150mg,0.27mmol,1eq.)添加至TFA(6mL)于DCM/水(6mL/3mL)中的混合物中。将反应物在室温下搅拌30min。将混合物缓慢倒入冰冷的碳酸氢钠中并用DCM萃取三次。将有机萃取物合并,用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空中浓缩。将残余物溶解于PE/DCM(10:1)中并浓缩。在浓缩期间,形成沉淀物。收集沉淀物并用PE/DCM再处理,得到呈黄色固体的标题化合物3-(吡咯烷-1-基)苯基氨基甲酸3-氟-5-甲酰基-4-羟基苄基酯(27mg,0.08mmol,28%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ:11.05(s,1H),10.30(s,1H),9.54(br,1H),7.63-7.56(m,2H),7.02(t,J=8.0Hz,1H),6.74(s,1H),6.69(d,J=7.6Hz,1H),6.18(dd,J=8.0Hz,2.0Hz,1H),5.07(s,2H),3.16(m,4H),1.93(m,4H)。C₁₉H₂₀FN₂O₄的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:359,实测值:359。

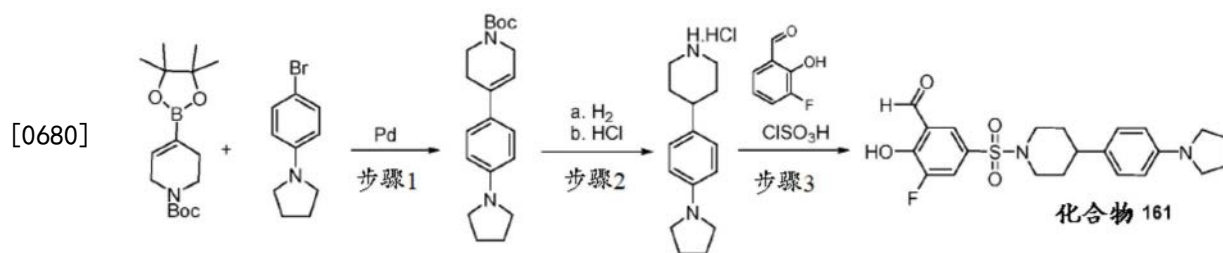
[0675] 实施例54:N'-(3-溴苯基)-3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酰肼(化合物160)



[0677] 步骤1:在100mL玻璃小瓶中,将3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯甲酸(175mg,0.45mmol,1eq.)、(3-溴苯基)肼(88mg,0.47mmol,1.05eq.)、HATU(204mg,0.54mmol,1.2eq.)和DIEA(174mg,1.35mmol,3eq.)于DMF(5mL)中的溶液在室温下搅拌4h。将溶液倒入饱和NaHCO₃中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=20:1至5:1)纯化并在PE/DCM(10:1)中浆化,得到N'-(3-溴苯基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯甲酰肼(120mg,0.21mmol,47.7%产率)。

[0678] 步骤2:将N'-(3-溴苯基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-4-(4-甲氧基苄氧基)苯甲酰肼(110mg,0.20mmol,1eq.)溶解于二噁烷(2mL)中并且添加6N HCl(气体)/二噁烷溶液(7mL)。将反应物在室温下搅拌4h。除去溶剂,并且用10%碳酸氢钠溶液稀释残余物。混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈棕色固体的N'-(3-溴苯基)-3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酰肼(130mg,0.37mmol,74%产率)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ:11.35(s,1H),10.00(s,1H),8.03(br,1H),7.99(s,1H),7.86(d,J=10.8Hz,1H),7.28(m,1H),7.13-6.99(m,3H),6.84(d,J=8.0Hz,1H)。正LC-MS:351.0(M-H)⁻。C₁₄H₉BrFN₂O₃的LC-MS m/z[M-H]⁻计算值:351,实测值:351。

[0679] 实施例55:3-氟-2-羟基-5-(4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-基磺酰基)苯甲醛(化合物161)



[0681] 步骤1: 在 N_2 保护下将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(7.52g, 24.3mmol, 1.1eq.)、1-(4-溴苯基)吡咯烷(5g, 22.1mmol, 1eq.)、碳酸钠(4.69g, 44.2mmol, 2eq.)和 $PdCl_2(dppf)$ (1.62g, 2.21mmol, 0.1eq.)于DMF/水(25mL/10mL)中的混合物在80℃下加热2h。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,并用硅藻土过滤。用乙酸乙酯洗涤饼。将滤液和洗涤液组合,用水洗涤,无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE/EA=200:1至50:1)纯化,得到4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(4.1g, 12.5mmol, 56.5%产率)。C₂₀H₂₉N₂O₂的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:329,实测值:329。

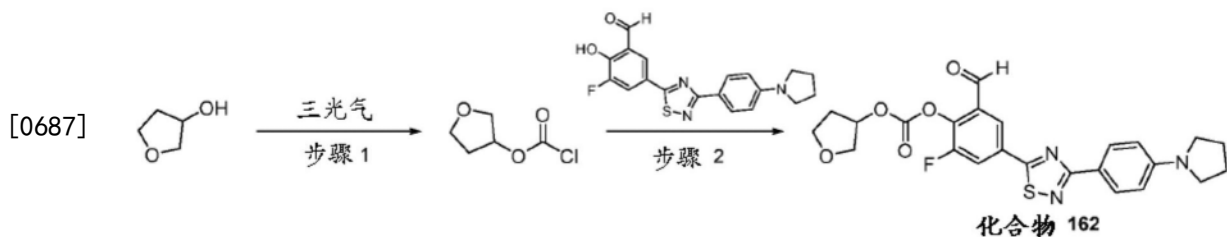
[0682] 步骤2a: 在100mL玻璃小瓶中,将4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(4.1g, 12.5mmol, 1eq.)在甲醇(45mL)中用Pd/C(0.8g)氢化2h。用硅藻土滤出Pd/C并在真空中浓缩滤液,得到呈白色固体的中间体(4.2g, 12.5mmol, 定量产率)。

[0683] 步骤2b: 将中间体(4.2g, 12.5mmol, 1eq.)溶解于DCM(10mL)中并且添加6N HCl(气体)/二噁烷(12mL)。将反应物搅拌2h。在真空中除去溶剂并且将残余物与DCM共蒸发两次,得到粗制4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶盐酸盐(4.8g, 12.5mmol, 定量产率),其不经进一步纯化即用于下一反应中。C₁₅H₂₄ClN₂的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:231,实测值:231。

[0684] 步骤3: 在100mL玻璃小瓶中,在0℃下将ClSO₃H(8.3g, 71.3mmol, 10eq.)滴加至3-氟-2-羟基苯甲醛(1g, 7.13mmol, 1eq.)于DCM(30mL)中的溶液中。将反应物在0-5℃下搅拌7h。将反应混合物倒入冰-水(50mL)中并用DCM萃取三次。将有机萃取物合并,用6N H₂SO₄洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩,得到粗制3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯-1-磺酰氯(1g, 58.8%产率),其不经进一步纯化即用于下一反应中。负LC-MS:219.26(M-Cl+OH-H)⁻, C₇H₄ClFO₄S的LC-MS m/z [M-H]⁻计算值。

[0685] 在100mL玻璃小瓶中,将3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯-1-磺酰氯(1g, 4.19mmol, 1eq.)、4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶盐酸盐(1.2g, 4.50mmol, 1.1eq.)和TEA(4.23g, 41.9mmol, 10eq.)于DCM(20mL)中的溶液搅拌5h。将反应混合物倒入水中,酸化至pH 3-4,并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/DCM=2:1至1:2)纯化,得到呈白色固体的3-氟-2-羟基-5-(4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-基磺酰基)苯甲醛(90mg, 0.21mmol, 49.7%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 12.13 (br, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.87 (dd, J=10.4Hz, 2.4Hz, 1H), 7.80 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.45 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.33 (m, 3H), 1.91 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。C₂₂H₂₆FN₂O₄S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:433,实测值:433。

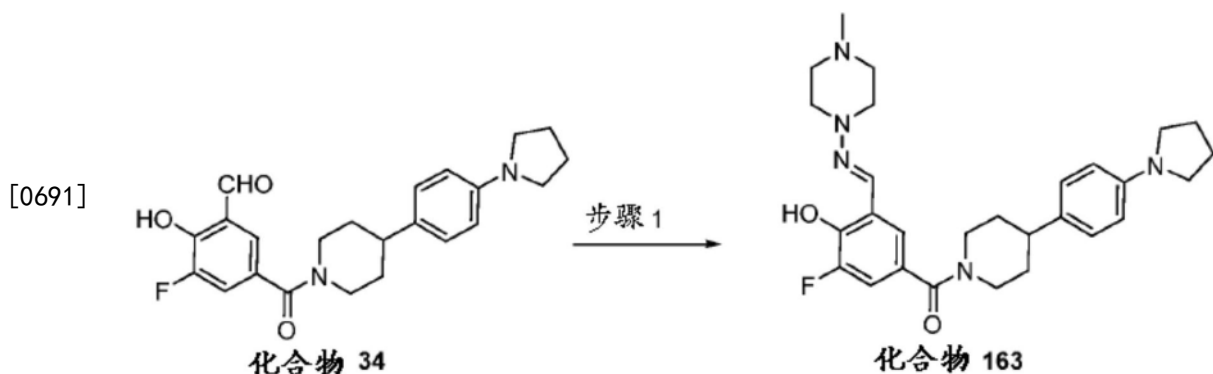
[0686] 实施例56: 碳酸2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯四氢呋喃-3-基酯(化合物162)



[0688] 步骤1: 在0℃下将 Na_2CO_3 (361mg, 3.41mmol, 1eq.) 和DMF (2.5mg, 0.03mmol, 0.01eq.) 添加至三光气 (505mg, 1.71mmol, 0.5eq.) 于甲苯 (5mL) 中的溶液中。将反应物在0℃下搅拌30min。接着添加四氢呋喃-3-醇 (300mg, 3.41mmol, 1eq.) 于甲苯 (2mL) 中的溶液。将反应物在室温下搅拌过夜。滤出固体并在真空中浓缩滤液。残余物氯甲酸四氢呋喃-3-基酯 (263mg, 1.75mmol, 51% 产率) 不经进一步纯化即用于下一反应。

[0689] 步骤2: 在0℃下将步骤1中的残余物 (263mg, 1.75mmol, 4.0eq.) 于DCM (2mL) 中的溶液添加至3-氟-2-羟基-5-((4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲醛 (162mg, 0.44mmol, 1eq.) 于DCM (10mL) 和TEA (111mg, 1.10mmol, 2.5eq.) 中的溶液中。将反应物在40℃加热下搅拌1h。将体系倒入冷却的酸性 (KHSO_4) 水中并用DCM萃取两次。用PE稀释溶液并且过滤所得沉淀物。将饼在PE/DCM (10:1) 中浆化3次, 得到呈黄色固体的碳酸2-氟-6-甲酰基-4-((3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)酯四氢呋喃-3-基酯 (55mg, 0.11mmol, 26% 产率)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ 的LC-MS m/z [M+H]⁺ 计算值: 484, 实测值: 484。

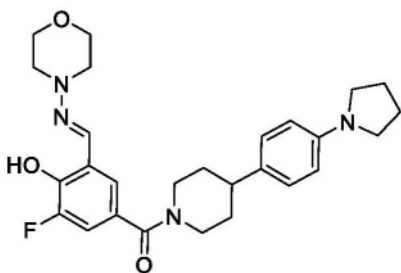
[0690] 实施例57: 3-氟-4-羟基-5-(((4-甲基哌嗪-1-基)亚氨基)甲基)苯基 (4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮 (化合物163)



[0692] 步骤1: 将(3-氟-2-羟基-5-(4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-羰基)苯基)苯甲醛 (化合物34, 50mg, 0.126mmol) 和4-甲基哌嗪-1-胺 (45.5μL, 0.38mmol) 溶解于乙醇 (3.8mL) 中。将反应物回流1h。将所得沉淀物过滤, 用乙醇洗涤, 并在真空中干燥, 得到(3-氟-4-羟基-5-(((4-甲基哌嗪-1-基)亚氨基)甲基)苯基 (4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮 (42.4mg, 0.086mmol), 62% 产率。¹H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) 11.87 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.31 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=11.1, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.54-6.38 (m, 2H), 3.16 (dt, $J=9.4, 5.6\text{Hz}$, 8H), 2.99 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 2.51 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.97-1.89 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FN}_5\text{O}_2$ 的LC-MS m/z [M+H]⁺ 计算值: 494; 实测值: 494。

[0693] 实施例58: (3-氟-4-羟基-5-((吗啉代亚氨基)甲基)苯基 (4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮 (化合物164)

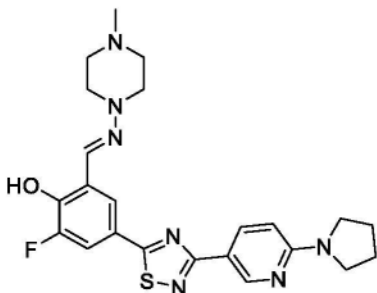
[0694]



[0695] 使用与实施例57中所述的方法类似的方法,从化合物34(33.5mg,0.084mmol)和吗啉-4-胺(25 μ L,0.25mmol)制备标题化合物,得到(3-氟-4-羟基-5-((吗啉代亚氨基)甲基)苯基)(4-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)哌啶-1-基)甲酮(16.3mg,0.034mmol,40%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 11.76(s,1H),8.03(s,1H),7.33(dd,J=1.9,0.9Hz,1H),7.25(dd,J=11.1,1.9Hz,1H),7.10-7.00(m,2H),6.52-6.42(m,2H),3.85-3.73(m,4H),3.23-3.11(m,8H),3.00(m,4H),2.72-2.56(m,1H),1.95-1.89(m,4H),1.74(m,2H),1.54(qd,J=12.6,4.2Hz,2H)。C₂₇H₃₄FN₄O₃的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:481,实测值:481。

[0696] 实施例59:2-氟-6-(((4-甲基哌嗪-1-基)亚氨基)甲基)-4-(3-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯酚(化合物165)

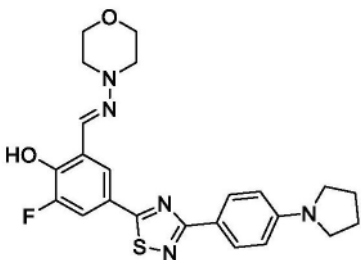
[0697]



[0698] 使用与实施例57中所述的方法类似的方法,从化合物130(15.5mg,0.042mmol)和4-甲基哌嗪-1-胺(15 μ L,0.125mmol)制备标题化合物,得到2-氟-6-(((4-甲基哌嗪-1-基)亚氨基)甲基)-4-(3-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯酚(12.3mg,0.026mmol,63%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 12.25(s,1H),8.99(d,J=2.3Hz,1H),8.27(dd,J=8.9,2.4Hz,1H),8.07(s,1H),8.01(d,J=2.2Hz,1H),7.86(d,J=11.3Hz,1H),6.59(d,J=8.9Hz,1H),3.48(s,4H),3.19(t,J=5.1Hz,4H),2.53(t,J=5.2Hz,4H),2.25(s,3H),2.00-1.93(m,4H)。C₂₃H₂₇FN₇O₃的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:468;实测值:468。

[0699] 实施例60:2-氟-6-((吗啉代亚氨基)甲基)-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯酚(化合物166)

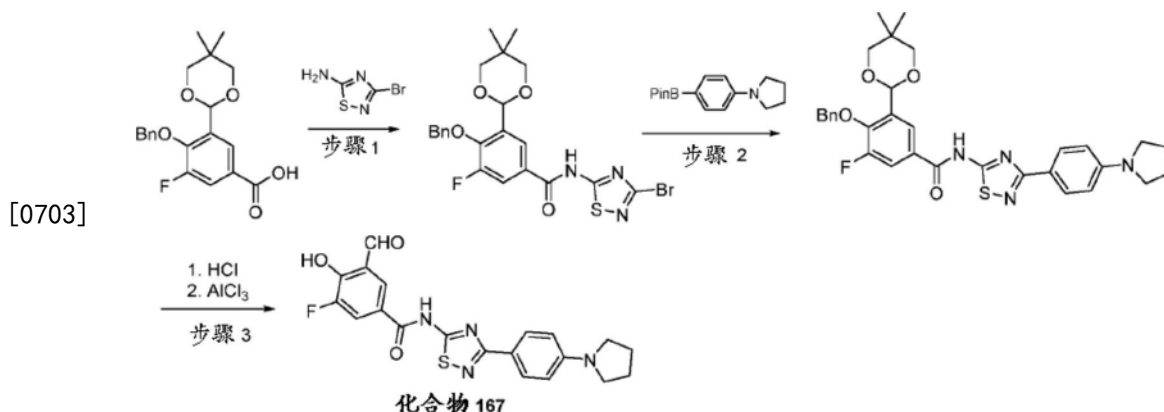
[0700]



[0701] 使用与实施例57中所述的方法类似的方法,从3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(28.9mg,0.078mmol)和吗啉-4-胺(23 μ L,0.23mmol)

制备标题化合物,得到2-氟-6-((吗啉代亚氨基)甲基)-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯酚(30.3mg,0.067mmol,85%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ12.15(s,1H),8.13(s,1H),8.10(d,J=8.5Hz,2H),8.01(d,J=2.1Hz,1H),7.87(dd,J=11.2,2.2Hz,1H),6.64(d,J=8.5Hz,2H),3.81(t,J=4.8Hz,4H),3.31(s,4H),3.19(t,J=4.9Hz,4H),2.05-1.86(m,4H)。C₂₃H₂₄FN₅O₂S的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:454,实测值:454。

[0702] 实施例61:3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺(化合物167)



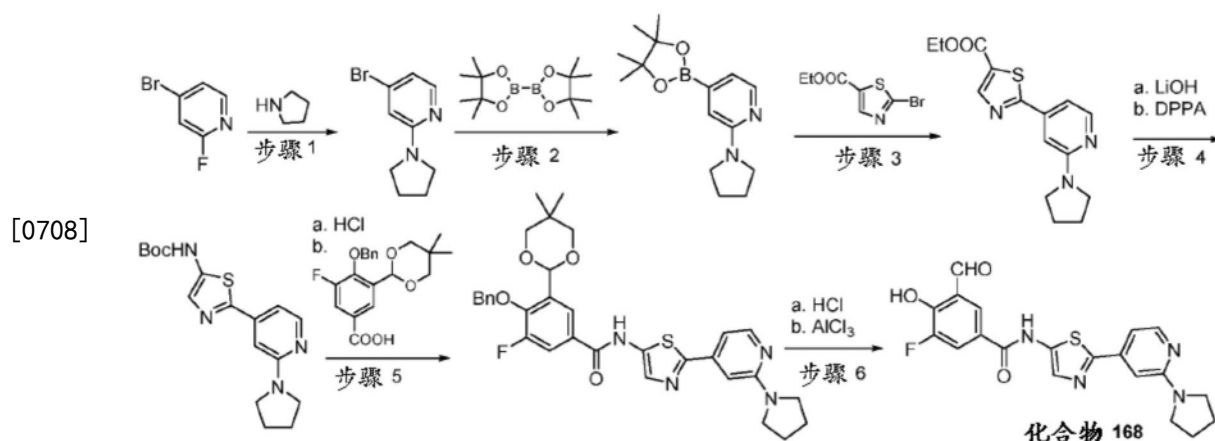
[0704] 步骤1:在0℃下将DMF(1滴)添加至4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(480mg,1.33mmol,1.2eq.)和草酰氯(500mg,3.94mmol,3eq.)于DCM(5mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌2h。除去溶剂并且将残余物与DCM共蒸发两次。在0℃下将残余物溶解于DCM(2mL)中并添加至3-溴-1,2,4-噻二唑-5-胺(200mg,1.10mmol,1eq.)和TEA(560mg,5.54mmol,5eq.)于DCM(5mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌1h。将溶液倒入饱和碳酸氢钠溶液中并用DCM萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=20:1至5:1)纯化,得到呈白色固体的4-(苄氧基)-N-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酰胺(302mg,0.58mmol,52%产率)。C₂₂H₂₂BrFN₃O₄S的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:523,实测值:523。

[0705] 步骤2:在100mL玻璃小瓶中,将Pd(dppf)2Cl₂(80mg,0.05mmol,0.1eq.)添加至4-(苄氧基)-N-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酰胺(250mg,0.48mmol,1eq.)、1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷(261mg,0.96mmol,2eq.)、K₂CO₃(264mg,1.91mmol,4eq.)于二噁烷/水(5mL/15mL)中的混合物中。将反应物在95℃下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,倒入水中,并用乙酸乙酯萃取。有机相经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=10:1至3:1)纯化,得到4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺(103mg,0.18mmol,36%产率)。C₃₂H₃₄FN₄O₄S的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:589,实测值:589。

[0706] 步骤3:在50mL玻璃小瓶中,用6N HCl/THF(3mL/3mL)处理4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺(103mg,0.18mmol,1eq.)持续2h。将溶液用乙酸乙酯萃取三次和用DCM萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物溶解于DCM(5mL)中并冷

却至0℃。添加AlCl₃(120mg, 0.90mmol, 5eq.)并且将反应物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入水中并将pH调节至3-4。接着将混合物用DCM萃取三次和用乙酸乙酯萃取两次。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=10:1至2:1)纯化并在PE/DCM(10:1, 5mL)中浆化,得到呈黄色固体的3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲酰胺(15mg, 0.04mmol, 20%产率)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 9.79(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.95(d, J=11.6Hz, 1H), 7.88(d, J=8.8Hz, 2H), 6.55(d, J=7.6Hz, 2H), 3.34(m, 4H), 2.08(m, 4H)。C₂₀H₁₈FN₄O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:413, 实测值:413。

[0707] 实施例62:3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(2-(2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-基)苯甲酰胺(化合物168)



[0709] 步骤1:将4-溴-2-氟吡啶(5g, 28.57mmol, 1eq.)、吡咯烷(2.2g, 30.98mmol, 1.1eq.)和K₂CO₃(11.8g, 85.51mmol, 3eq.)于DMF(20mL)中的混合物在80℃下加热3h。将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=200:1至100:1)纯化,得到4-溴-2-(吡咯烷-1-基)吡啶(5.03g, 22.16mmol, 78%产率)。C₉H₁₁BrN₂的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:227。实测值:227。

[0710] 步骤2:将4-溴-2-(吡咯烷-1-基)吡啶(5g, 22.12mmol, 1eq.)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(8.4g, 33.19mmol, 1.1eq.)、乙酸钾(6.5g, 66.33mmol, 3eq.)和Pd(dppf)Cl₂(1.62g, 2.22mmol, 0.1eq.)于二噁烷(30mL)中的溶液在110℃下加热2h。将溶液冷却至室温并且不经处理和纯化即用于下一反应。

[0711] 步骤3:向步骤-2的反应溶液中添加2-溴噻唑-5-甲酸乙酯(7.8g, 33.18mmol, 1.5eq.)、K₂CO₃(9.2g, 66.38mmol, 3eq.)和Pd(dppf)Cl₂(1.62g, 2.22mmol, 0.1eq.)。将反应物在95℃下加热3h。将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=100:1至10:1)纯化,得到2-(2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(1.36g, 4.49mmol, 20%产率)。C₁₅H₁₇N₃O₂S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:304, 实测值:304。

[0712] 步骤4a:将2-(2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-甲酸乙酯(1.36g, 4.49mmol, 1eq.)和LiOH·H₂O(566mg, 13.48mmol, 3eq.)于THF/水(5mL/5mL)中的溶液在室温下搅拌2h。用PE洗涤反应混合物。将水相酸化至pH=3并且收集所得沉淀物并与甲醇共蒸发,得到呈黄

色固体的酸(1.2g, 4.36mmol, 97%产率)。

[0713] 步骤4b:将黄色固体溶解于t-BuOH(20mL)中。添加DPPA(1.56g, 5.67mmol, 1.3eq.)和TEA(705mg, 6.98mmol, 1.6eq.)。将反应物在75℃下加热过夜。将溶液冷却至室温, 倒入水中, 酸化至pH=3, 并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=50:1至30:1)纯化, 得到2-(2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-基氨基甲酸叔丁酯(509mg, 1.47mmol, 34%产率)。C₁₇H₂₂N₄O₂S的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:347, 实测值:347。

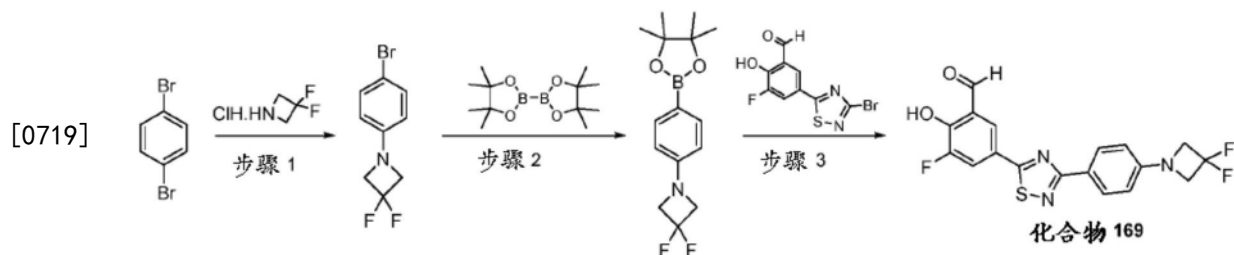
[0714] 步骤5a:在50mL玻璃小瓶中, 在室温下用8N HCl(气体)/二噁烷(10mL)处理2-(2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-基氨基甲酸叔丁酯(509mg, 1.47mmol, 1eq.)持续2h。将反应混合物在真空中浓缩并与DCM共蒸发两次, 得到粗制胺, 其不经进一步纯化即用于下一反应中。

[0715] 步骤5b:在另一个小瓶中, 将4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟苯甲酸(189mg, 0.53mmol, 1.1eq.)与TEA(53mg, 0.53mmol, 1.1eq.)混合于DCM(10mL)中。将溶液冷却至0℃并且添加POCl₃(81mg, 0.53mmol, 1.1eq.)。将反应物搅拌30min并且添加胺(135mg, 0.48mmol, 1eq.)。将反应物在室温下再搅拌2h。将混合物倒入水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=50:1至20:1)纯化, 得到4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(2-(2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-基)苯甲酰胺(163mg, 0.28mmol, 58%产率)。C₃₂H₃₄FN₄O₄S的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:589, 实测值:589。

[0716] 步骤6a:在50℃下用THF/4N HCl(5mL/5mL)处理4-(苄氧基)-3-(5,5-二甲基-1,3-二噁烷-2-基)-5-氟-N-(2-(2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-基)苯甲酰胺(163mg, 0.28mmol, 1eq.)持续1h。将体系冷却至室温, 用碳酸氢钠中和, 并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。

[0717] 步骤6b:将残余物溶解于DCM(10mL)中并且添加无水AlCl₃(112mg, 0.84mmol, 3eq.)。将反应物在室温下搅拌2h。将混合物倒入水中并酸化至pH=3。接着用乙酸乙酯萃取混合物三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物在PE/DCM(10:1, 5mL)中浆化三次, 得到呈浅黄色固体的3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N-(2-(2-(吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)噻唑-5-基)苯甲酰胺(14mg, 0.03mmol, 12%产率)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ:11.42(br, 1H), 10.14(s, 1H), 8.11(d, J=4.8Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.49(d, J=12.8Hz, 1H), 6.97(d, J=4.8Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 6.80(s, 1H), 3.44(m, 4H), 1.97(m, 4H)。C₂₀H₁₈FN₄O₃S的LC-MS m/z[M+H]⁺计算值:413, 实测值:413。

[0718] 实施例63:5-(3-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-2-羟基苯甲醛(化合物169)

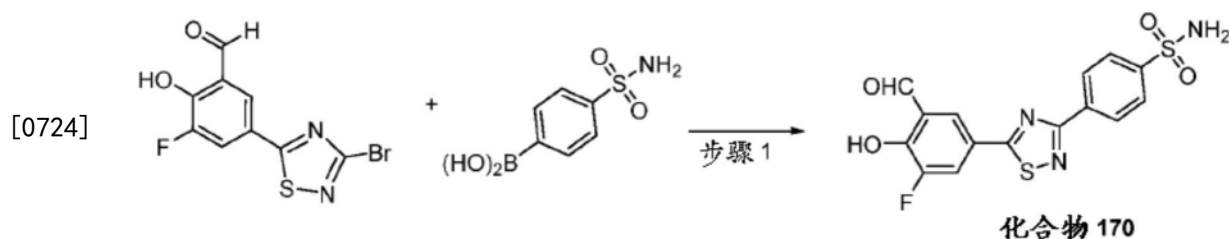


[0720] 步骤1:在N₂保护下将1,4-二溴苯(1g,4.24mmol,1eq.)、3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐(604mg,4.66mmol,1.1eq.)、tBuONa(895mg,9.32mmol,2.2eq.)、Pd₂(dba)₃(194mg,0.21mmol,0.05eq.)和BINAP(263mg,0.42mmol,0.1eq.)于甲苯(20mL)中的混合物在85℃下加热3h。在真空中除去二噁烷。将残余物溶解于乙酸乙酯/水(20mL/20mL)中。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE)纯化,得到1-(4-溴苯基)-3,3-二氟氮杂环丁烷(344mg,1.39mmol,33%产率)。

[0721] 步骤2:在N₂保护下将1-(4-溴苯基)-3,3-二氟氮杂环丁烷(319mg,1.29mmol,1eq.)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(361mg,1.42mmol,1.1eq.)、乙酸钾(380mg,3.87mmol,3eq.)、PdCl₂(dppf)(94mg,0.13mmol,0.1eq.)于二噁烷(20mL)中的混合物在110℃下加热3h。溶液未经处理和纯化即用于下一反应。

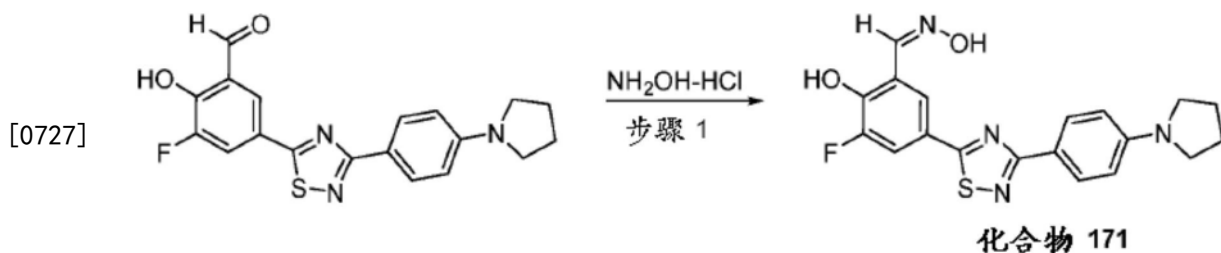
[0722] 步骤3:将5-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-2-羟基苯甲醛(302mg,0.99mmol,1eq.)、碳酸钾(411mg,2.98mmol,3eq.)、PdCl₂(dppf)(73mg,0.10mmol,0.1eq.)和水(6mL)添加至步骤2的反应溶液(1.38mmol,1.3eq.)中。将体系脱气并在N₂保护下在95℃下加热2h。在真空中除去二噁烷。将水相的pH调节至4-5并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物在PE/DCM(10:1,10mL)中浆化三次,得到呈黄色固体的5-(3-(4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-2-羟基苯甲醛(80mg,0.20mmol,21%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)δ:10.33(s,1H),8.17(d,J=8.4Hz,2H),8.11(s,1H),6.69(d,J=8.8Hz,2H),4.39(t,J=12.4Hz,4H)。C₁₈H₁₁F₃N₃O₂S的LC-MS m/z[M-H]⁻-计算值:390,实测值:390.0(M-H)⁻。

[0723] 实施例64:4-(5-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯基)-1,2,4-噻二唑-3-基)苯磺酰胺(化合物170)



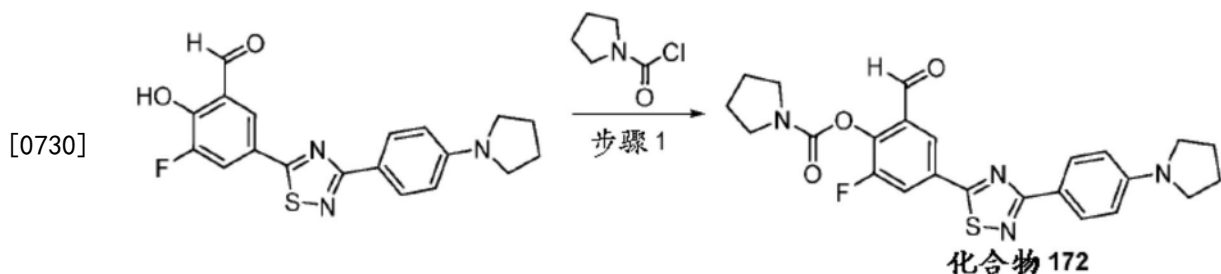
[0725] 步骤1:在N₂保护下将5-(3-溴-1,2,4-噻二唑-5-基)-3-氟-2-羟基苯甲醛(56mg,0.18mmol,1eq.)、碳酸钾(76mg,0.55mmol,3eq.)、PdCl₂(dppf)(14mg,0.02mmol,0.1eq.)和4-氨磺酰基苯基硼酸(40mg,0.20mmol,1.1eq.)于二噁烷/水(10mL/3mL)中的混合物在95℃下加热2h。将体系冷却至室温并过滤所得沉淀物。将饼在乙腈中浆化,得到呈黄色固体的4-(5-(3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯基)-1,2,4-噻二唑-3-基)苯磺酰胺(23mg,0.06mmol,31%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)δ:10.18(s,1H),8.41(d,J=8.4Hz,2H),7.96(d,J=8.4Hz,2H),7.84(d,J=2.4Hz,1H),7.52(dd,J=12.8Hz,2.0Hz,1H),7.34(br,2H)。C₁₅H₁₁FN₃O₄S₂的LC-MS m/z[M+H]⁺-计算值:380,实测值:380。

[0726] 实施例65:3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛肟(化合物171)



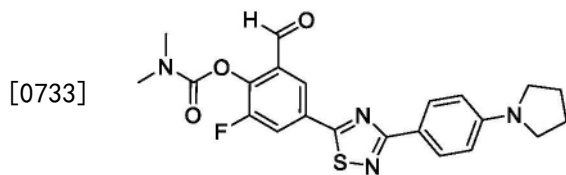
[0728] 步骤1:将含3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(200mg,0.54mmol)与羟胺盐酸盐(53mg)和乙酸钾(53mg)的70% EtOH/水加热至80℃持续2-3h。将反应物冷却并搅拌过夜。滤出固体并依次用己烷、70% EtOH的水溶液和己烷洗涤。将固体冷冻并置于高真空下,得到呈黄色固体的标题化合物3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛肟(194.4mg,0.5mmol,94%产率)。C₁₉H₁₈FN₄O₂S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:385,实测值:385。

[0729] 实施例66:吡咯烷-1-甲酸2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(化合物172)



[0731] 步骤1:将3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(200mg,0.54mmol,1.0当量)溶解于DCM中。添加三乙胺(0.754mL)和4-二甲基氨基吡啶(83mg)并且将混合物在室温下搅拌数分钟,此后滴加吡咯烷-1-羧基氯(0.3mL,2.7mmol,5eq.)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物通过H₂O(10mL)淬灭并稀释于100mL DCM中。将混合物依次用饱和碳酸氢钠、0.5N HCl和盐水洗涤,接着经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,在减压下浓缩溶液。将残余物通过硅胶柱色谱法(0-5% MeOH/DCM)纯化,得到标题化合物吡咯烷-1-甲酸2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(156.4mg,0.33mmol,62%产率)。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ10.25(s,1H),8.28-8.19(m,3H),8.15(dd,J=9.9,2.1Hz,1H),6.68-6.53(m,2H),3.69(t,J=6.7Hz,2H),3.55(t,J=6.7Hz,2H),3.44-3.32(m,4H),2.08-1.97(m,8H)。C₂₄H₂₄FN₄O₃S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值:467,实测值:467。

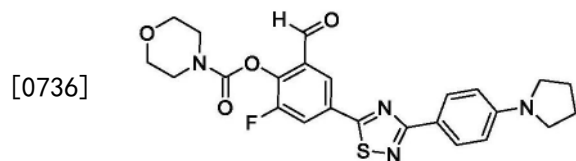
[0732] 实施例67:二甲基氨基甲酸2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(化合物173)



[0734] 以与实施例66相同的方式使用二甲基氨基甲酰氯合成标题化合物,得到二甲基氨基甲酸2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯

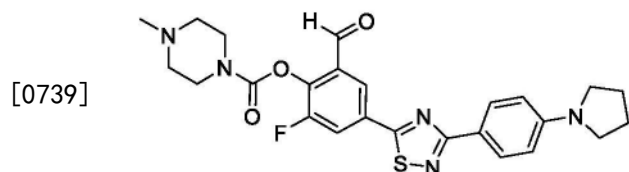
(200.3mg, 84% 产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ10.23 (s, 1H), 8.27-8.19 (m, 3H), 8.15 (dd, J=9.9, 2.1Hz, 1H), 6.66-6.59 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 4H)。C₂₂H₂₂FN₄O₃S 的 LC-MS m/z [M+H]⁺ 计算值: 441, 实测值: 441。

[0735] 实施例68: 吗啉-4-甲酸2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(化合物174)



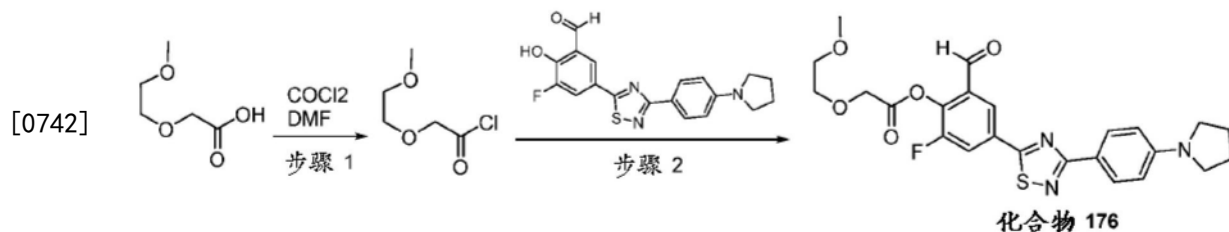
[0737] 使用与实施例67中所述的方法类似的方法使用吗啉-4-羧基氯来制备标题化合物, 得到吗啉-4-甲酸2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(242mg, 90% 产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ10.20 (s, 1H), 8.28-8.18 (m, 3H), 8.15 (dd, J=9.8, 2.1Hz, 1H), 6.66-6.59 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 6H), 3.63 (t, J=4.6Hz, 2H), 3.43-3.35 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 4H)。C₂₄H₂₄FN₄O₄S 的 LC-MS m/z [M+H]⁺ 计算值: 483, 实测值: 483。

[0738] 实施例69: 4-甲基哌嗪-1-甲酸2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(化合物175)



[0740] 使用与实施例67中所述的方法类似的方法使用4-甲基哌嗪-1-羧基氯来制备标题化合物, 得到4-甲基哌嗪-1-甲酸2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(220mg, 86% 产率)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ10.22 (s, 1H), 8.29-8.18 (m, 3H), 8.15 (dd, J=9.8, 2.1Hz, 1H), 6.73-6.50 (m, 2H), 3.81 (d, J=5.4Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.49-3.28 (m, 4H), 2.64-2.45 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.15-1.94 (m, 4H)。C₂₅H₂₇FN₅O₃S 的 LC-MS m/z [M+H]⁺ 计算值: 496, 实测值: 496。

[0741] 实施例70: 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(化合物176)

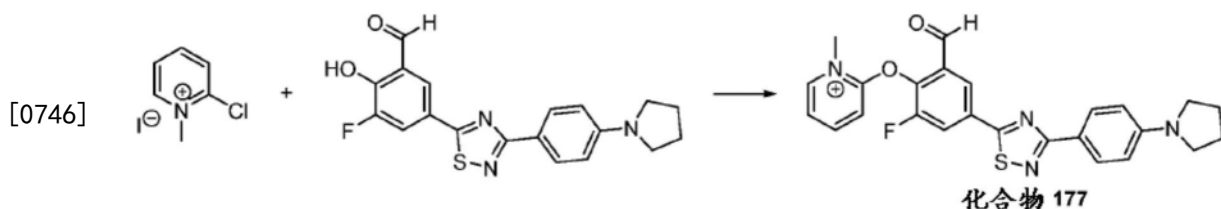


[0743] 步骤1: 在0℃下将DMF (1滴) 添加至2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸(182mg, 1.36mmol, 1eq.) 和草酰氯(344mg, 2.71mmol, 2eq.) 于DCM (5mL) 中的溶液中。将反应物在室温下搅拌2h。除去溶剂并且将残余物与DCM共蒸发两次。残余物2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰氯(1.36mmol, 定量产率) 不经进一步纯化即用于下一反应。

[0744] 步骤2: 将步骤1中的残余物(1.36mmol, 5.0eq.) 溶解于DCM (10mL) 中。将溶液冷却

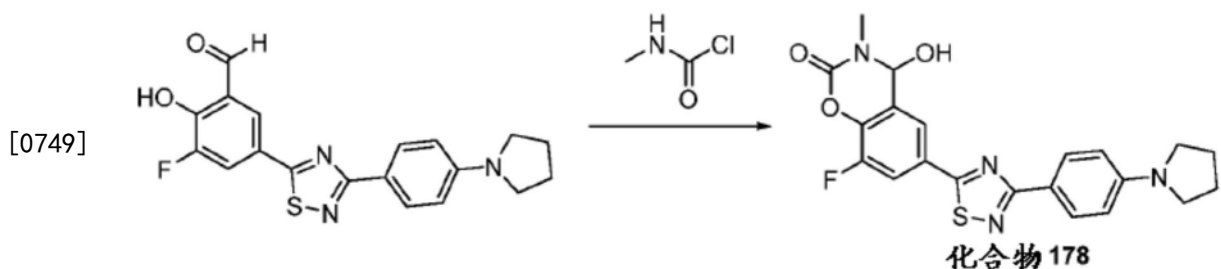
至0℃。依次添加3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(100mg, 0.27mmol, 1eq.)于DCM(2mL)中的溶液和TEA(219mg, 2.17mmol, 8eq.)。将反应物在室温下搅拌过夜。将体系倒入冷却的酸性(KHSO_4)水中并用DCM萃取两次。将有机萃取物合并,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物在PE/DCM(10:1, 5mL)中浆化三次,得到呈黄色固体的2-(2-(甲氧基乙氧基)乙酸2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯基酯(20mg, 0.04mmol, 15%产率)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 10.16(s, 1H), 8.24(m, 3H), 8.17(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.71(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.62(s, 2H), 3.88(m, 2H), 3.65(m, 2H), 3.45(m, 4H), 2.08(m, 4H)。C₂₄H₂₄FN₃O₅S的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 486, 实测值: 486。

[0745] 实施例71: 2-(2-(2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(化合物177)



[0747] 将2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物(138mg, 0.54mmol, 2eq.)、TEA(82mg, 0.81mmol, 3eq.)和3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(100mg, 0.27mmol, 1eq.)于ACN/DMSO(10mL/1mL)中的溶液在40℃下加热30min。滤出所得沉淀物并在真空中浓缩滤液。将残余物在ACN中浆化两次,得到呈黄色固体的2-(2-(2-氟-6-甲酰基-4-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯氧基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(50mg, 0.09mmol, 32%产率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 10.18(s, 1H), 8.99(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.71(dd, $J=10.4\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 8.65(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.15(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.86(m, 1H), 7.66(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.68(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.36(s, 3H), 3.34(m, 4H), 1.99(m, 4H)。C₂₅H₂₃FN₄O₂S⁺I⁻的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 462, 实测值: 462。

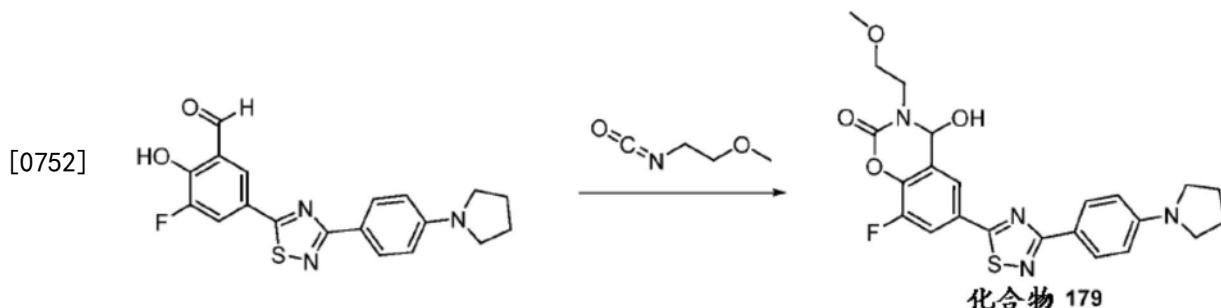
[0748] 实施例72: 8-氟-4-羟基-3-甲基-6-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-2-酮(化合物178)



[0750] 将甲基氨基甲酰氯(1.01g, 10.80mmol, 10.0eq.)添加至3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(400mg, 1.08mmol, 1eq.)和DIEA(1.68g, 13.02mmol, 12eq.)于DCM(20mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌1h。在真空中浓缩溶液。将残余物在THF(约20mL)中浆化并且滤出所得沉淀物。在真空中浓缩滤液并且将残余物在PE/DCM(2:1, 约15mL)中搅拌。形成两层。收集下层并在DCM(约5mL)中搅拌。通过过滤收集所得沉淀物并在DCM(约5mL)中再次浆化,得到呈黄色固体的8-氟-4-羟基-3-甲基-6-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-2-酮

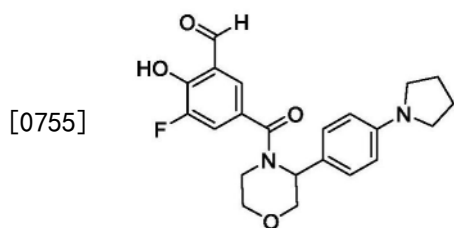
(75mg, 0.18mmol, 16% 产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 8.11 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.32 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 1.99 (m, 4H)。C₂₁H₂₀FN₄O₃S 的 LC-MS m/z [M+H]⁺ 计算值: 427, 实测值: 427。

[0751] 实施例73: 8-氟-4-羟基-3-(2-甲氧基乙基)-6-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-2-酮(化合物179)



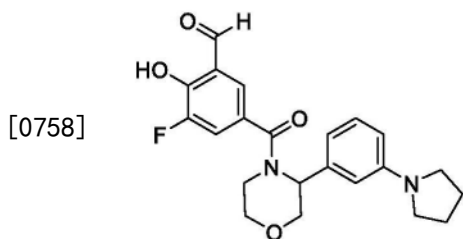
[0753] 步骤1: 将3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)苯甲醛(200mg, 0.54mmol, 1.0当量)溶解于DCM中。添加三乙胺(0.226mL)并且将混合物在室温下搅拌数分钟, 此后滴加1-异氰酸-2-甲氧基乙烷(0.3mL, 2.7mmol, 5eq.)。将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用水(10mL)淬灭并稀释于100mL DCM中。将混合物依次用饱和碳酸氢钠、0.5N HCl和盐水洗涤, 接着经无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 在减压下浓缩溶液。使残余物从DCM/己烷1:1中沉淀, 得到19.6mg的8-氟-4-羟基-3-(2-甲氧基乙基)-6-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-3,4-二氢-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-2-酮, 8% 产率。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.24-8.17 (m, 2H), 7.89 (dd, J=10.2, 1.9Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.65-6.58 (m, 2H), 5.80 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.70 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.28 (ddd, J=15.2, 3.1, 1.7Hz, 1H), 3.93 (td, J=10.4, 1.7Hz, 1H), 3.63 (dt, J=10.4, 2.7Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 4H), 3.31 (ddd, J=15.2, 10.4, 2.4Hz, 1H), 2.09-2.00 (m, 4H)。C₂₃H₂₄FN₄O₄S 的 LC-MS m/z [M+H]⁺ 计算值: 471, 实测值: 471。

[0754] 实施例74: 3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛(化合物180)



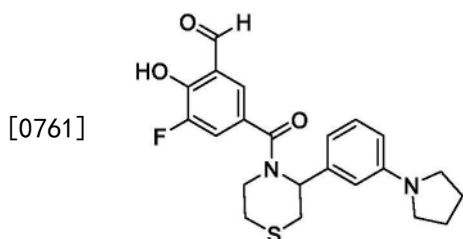
[0756] 使用与实施例41中所述的方法类似的方法, 从3-(4-溴苯基)吗啉盐酸盐和3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸开始制备标题化合物, 得到3-氟-2-羟基-5-(3-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛。C₂₂H₂₄FN₂O₄的 LCMS m/z [M+H]⁺ 计算值: 399, 实测值: 399。

[0757] 实施例75: 3-氟-2-羟基-5-(3-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛(化合物181)



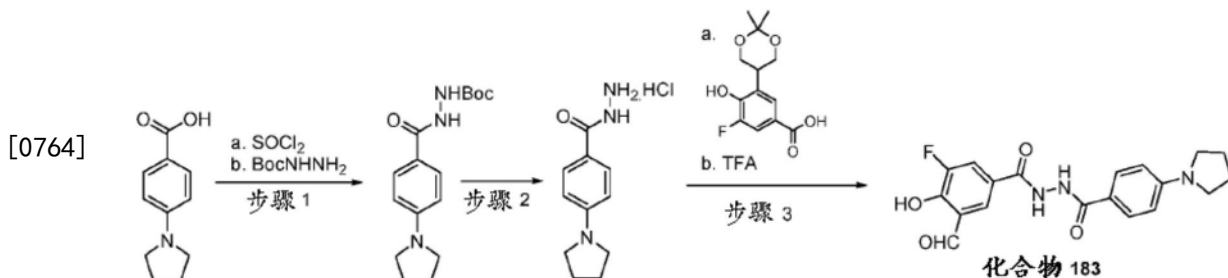
[0759] 使用与实施例41中所述的方法类似的方法,从3-(3-溴苯基)吗啉盐酸盐和3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸开始制备标题化合物,得到3-氟-2-羟基-5-(3-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-羰基)苯甲醛。 $C_{22}H_{24}FN_2O_4$ 的LCMS m/z [M+H]⁺ + 计算值:399,实测值:399。

[0760] 实施例76:3-氟-2-羟基-5-(3-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛(化合物182)



[0762] 使用与实施例41中所述的方法类似的方法,从3-(3-氯苯基)硫代吗啉和3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸开始制备标题化合物,得到3-氟-2-羟基-5-(3-(3-(吡咯烷-1-基)苯基)硫代吗啉-4-羰基)苯甲醛。 $C_{22}H_{24}FN_2O_3S$ 的LCMS m/z [M+H]⁺ + 计算值:415,实测值:415。

[0763] 实施例77:3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N'-(4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基)苯甲酰肼(化合物183)



[0765] 步骤1a:在 N_2 保护下将4-(吡咯烷-1-基)苯甲酸(1g,5.24mmol,1eq.)和亚硫酰氯(2mL)于DCM(10mL)中的溶液在40℃下加热2h。在真空中除去溶剂并且将残余物与DCM共蒸发两次。

[0766] 步骤1b:将残余物溶解于THF(10mL)中并冷却至0℃。添加Boc-肼(690mg,5.23mmol)和TEA(1.06g,10.46mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。将溶液倒入饱和碳酸氢钠(30mL)中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE/EA=200:1至4:1)纯化,得到2-(4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基)肼甲酸叔丁酯(710mg,2.33mmol,44.5%产率)。 $C_{16}H_{24}N_3O_3$ 的LC-MS m/z [M+H]⁺ + 计算值:306,实测值:306。

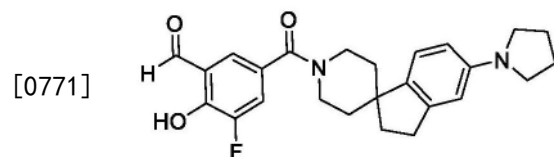
[0767] 步骤2:在100mL玻璃小瓶中,将2-(4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基)肼甲酸叔丁酯(710g,2.33mmol,1eq.)溶解于DCM(5mL)中并且添加6N HCl(气体)/二噁烷(1.5mL)。将反应物搅拌2h。在真空中除去溶剂并且将残余物与DCM共蒸发两次,得到粗制4-(吡咯烷-1-基)

苯甲酰肼盐酸盐(680mg, 2.33mmol, 定量产率), 其不经进一步纯化即用于下一反应中。

[0768] 步骤3a: 在100mL玻璃小瓶中, 将HATU(1.06g, 2.78mmol, 1.2eq.)添加至4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰肼盐酸盐(680mg, 2.33mmol, 1eq.)、3-(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)-5-氟-4-羟基苯甲酸(661g, 2.45mmol, 1.05eq.)和DIEA(897mg, 6.96mmol, 3eq.)于DMF(10mL)中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将反应溶液倒入饱和碳酸氢钠中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/THF=100:1至80:1)纯化, 得到中间体(粗制物, 330mg, 0.72mmol, 31.0%产率)。

[0769] 步骤3b: 将中间体(160mg, 0.35mmol, 1eq.)与TFA(6mL)混合于DCM/THF/水(8mL/1mL/4mL)中。将反应物搅拌1.5h。将体系缓慢倒入冰冷的饱和碳酸氢钠溶液中并且将混合物搅拌30min。将所得沉淀物过滤, 在DCM中浆化两次。通过过滤收集固体, 得到呈黄绿色固体的3-氟-5-甲酰基-4-羟基-N'-(4-(吡咯烷-1-基)苯甲酰基)苯甲酰肼(80.7mg, 0.19mmol, 54.8%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 11.17(br, 1H), 10.43(s, 1H), 10.34(s, 1H), 10.11(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.00(d, J=11.2Hz, 1H), 7.79(d, J=8.4Hz, 2H), 6.57(d, J=8.4Hz, 2H), 3.30(m, 4H), 1.97(m, 4H)。C₁₉H₁₉FN₃O₄的LC-MS m/z [M+H]⁺计算值: 372, 实测值: 372。

[0770] 实施例78: 3-氟-2-羟基-5-(5-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氢螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-羰基)苯甲醛(化合物192)



[0772] 使用与实施例49中所述的方法类似的方法, 从5-溴-2,3-二氢螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁酯和3-氟-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸开始制备标题化合物, 得到3-氟-2-羟基-5-(5-(吡咯烷-1-基)-2,3-二氢螺[茚-1,4'-哌啶]-1'-羰基)苯甲醛。C₂₅H₂₈FN₂O₃的LCMS m/z [M+H]⁺计算值: 423, 实测值: 423。

[0773] 生物实施例1: 体外测定

[0774] i. TLR2测定

[0775] 从InvivoGen获得合成的二酰基化脂蛋白(Pam2CSK4, TLR2/6激动剂)和合成的三酰基化脂蛋白(Pam3CSK4, TLR1/2激动剂), 并且将其于无内毒素的水中溶解至1mg/mL浓度, 涡旋直至完全溶解, 并且在-20℃下以等分试样储存。在添加至细胞中之前, 将经溶解配体的等分试样短暂涡旋, 接着在培养基中稀释至25ng/mL Pam2CSK4或1000ng/mL Pam3CSK4。用于每个测定操作的激动剂的EC₅₀是通过使用每个激动剂从以下起始浓度的3倍稀释物来确定: Pam2CSK4为5ng/mL, 并且Pam3CSK4为200ng/mL。

[0776] 将测试化合物新鲜溶解至10-20mM于DMSO中的储备液, 并且在水浴超声波振荡器中超声波处理5-10分钟。在DMSO中制备连续稀释物, 接着在培养基中稀释。用于测定中的DMSO的最终浓度为1%。

[0777] HEK-Blue hTLR2报告细胞(InvivoGen)是HEK-293细胞, 其可稳定地表达人类TLR2基因和位于NFκB启动子位点下游的分泌性胚胎碱性磷酸酶(SEAP)报告构建体二者。根据制

造商的方案,使用含有1X GlutaMax(Gibco)、10%热灭活胎牛血清(Gibco)、青霉素-链霉素(50U/mL青霉素、50μg/mL链霉素,Gibco)、100μg/mL Normocin(InvivoGen)和选择性抗生素(1x HEK-Blue Selection(InvivoGen))的杜尔贝科改良伊格尔培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)(DMEM;Gibco)培养HEK-Blue hTLR2报告基因。将用于检测和定量分泌性碱性磷酸酶的Quanti-Blue试剂(InvivoGen)溶解于100mL无内毒素的水中,升温至37℃持续30分钟,接着使用0.2μm膜过滤。

[0778] ii.TLR9测定

[0779] 从InvivoGen获得合成的ODN(ODN 2006(ODN 7909),B类CpG寡核苷酸,TLR9激动剂),并且将其于无内毒素的水中溶解至500μM浓度,涡旋直至完全溶解,并且在-20℃下以等分试样储存。在添加至细胞中之前,将经溶解配体的等分试样短暂涡旋,接着在培养基中稀释至50μM。用于每个测定操作的激动剂的EC₅₀是通过使用从起始浓度10μM的3倍稀释物来确定。

[0780] 将测试化合物新鲜溶解至10-20mM于DMSO中的储备液,并且在水浴超声波振荡器中超声波处理5-10分钟。在DMSO中制备连续稀释物,接着在培养基中稀释。用于测定中的DMSO的最终浓度为1%。

[0781] HEK-Blue hTLR9报告细胞(InvivoGen)是HEK-293细胞,其可稳定地表达人类TLR9基因和位于NFκB启动子位点下游的分泌性胚胎碱性磷酸酶(SEAP)报告构建体二者。根据制造商的方案,使用含有1X GlutaMax(Gibco)、10%热灭活胎牛血清(Gibco)、青霉素-链霉素(50U/mL青霉素、50μg/mL链霉素,Gibco)、100μg/mL Normocin(InvivoGen)和选择性抗生素(10μg/mL杀稻瘟菌素(Blasticidin)(InvivoGen)和100μg/mL吉欧霉素(Zeocin)(InvivoGen))的杜尔贝科改良伊格尔培养基(DMEM;Gibco)培养HEK-Blue hTLR9细胞。将用于检测和定量分泌性碱性磷酸酶的Quanti-Blue试剂(InvivoGen)溶解于100mL无内毒素的水中,升温至37℃持续30分钟,接着使用0.2μm膜过滤。

[0782] 生物实施例2:HEK-BluehTLR2拮抗作用测定

[0783] i.TLR2测定

[0784] 在第1天,将50μL每个测试化合物稀释物以一式两份或媒介物对照添加至96孔板的每个孔中,接着添加150μL HEK-Blue hTLR2细胞悬浮液(1x10⁵个细胞/孔),并在37℃/5% CO₂下温育2h。接着,将50μL大约3x EC₅₀浓度的每个激动剂(Pam2CSK4或Pam3CSK4)添加至含有测试化合物或媒介物对照的孔中。接着将板在37℃/5%CO₂下温育18h。对于每个测定操作,将未经处理的HEK-Blue hTLR2细胞用激动剂的连续稀释物处理,以确定各个操作的EC₅₀值。

[0785] 在第2天,在细胞培养上清液中检测分泌性碱性磷酸酶(SEAP)活性。简言之,从每个孔收集20μL并将其转移至96孔板中。接着,向每个孔中添加200μL Quanti-Blue检测试剂。将板在室温下温育15min,并且通过在655nm处的分光光度计OD读数评估SEAP活性。表A显示使用Pam2CSK4和Pam3CSK4作为激动剂在HEK细胞中测试的化合物的活性。化合物针对Pam2CSK4和Pam3CSK4的活性呈现为IC₅₀值,其定义为对由激动剂诱导的信号抑制百分比等于50%的化合物浓度。基于每个化合物的8点稀释计算IC₅₀值。

[0786] ii.TLR9测定

[0787] 在第1天,将50μL每个测试化合物稀释物以一式两份或媒介物对照添加至96孔板

的每个孔中,接着添加150 μ L HEK-Blue hTLR9细胞悬浮液(1×10^5 个细胞/孔),并在37 $^{\circ}$ C/5% CO₂下温育2h。接着,将50 μ L大约3x EC₅₀浓度的TLR9激动剂(ODN 2006)添加至含有测试化合物或媒介物对照的孔中。接着将板在37 $^{\circ}$ C/5% CO₂下温育18h。对于每个测定操作,将经媒介物处理的HEK-Blue hTLR9细胞用激动剂的连续稀释物处理,以确定各个操作的EC₅₀值。

[0788] 在第2天,在细胞培养上清液中检测分泌性碱性磷酸酶(SEAP)活性。简言之,从每个孔收集30 μ L并将其转移至96孔板中。接着,向每个孔中添加200 μ L Quanti-Blue检测试剂。将板在37 $^{\circ}$ C下温育60min,并且通过在655nm处的分光光度计OD读数评估SEAP活性。表A显示在HEK-Blue hTLR9细胞中测试的化合物针对ODN 2006的活性。化合物针对ODN 2006的活性呈现为IC₅₀值,其定义为对由激动剂诱导的信号抑制百分比等于50%的化合物浓度。基于每个化合物的8点稀释计算精确IC₅₀值。基于每个化合物的4点稀释计算近似IC₅₀值(约或<)。

[0789] 表A.

[0790]

实施例 编号	化合物 编号	对于 Pam2CSK4 的 IC ₅₀ (μ M)	对于 Pam3CSK4 的 IC ₅₀ (μ M)	对于 ODN2006 的 IC ₅₀ (μ M)
1	1	45.8	21.8	ND
2	2	6.7	2.2	约 0.5
3	3	2.3	1.7	ND
4	4	0.9	0.5	0.2

[0791]

5	5	5.3	2.7	ND
6	6	5.1	3.3	ND
7	7	>100	>100	>33
8	8	17.7	12.9	ND
9	9	5.2	5.2	ND
10	10	1.6	0.9	约 1
11	11	1.0	0.7	0.4
12	12	0.6	0.6	0.2
13	13	1.5	1.0	ND
14	14	18.2	18.7	ND
15	15	4.1	0.9	ND
16	18	22.2	20.3	ND
17	19	0.4	0.3	0.6
18	34	0.9	0.4	ND
19	35	13.8	8	ND
38	36	17.40	15.10	ND
37	37	6.20	4.80	ND
20	47	ND	ND	ND
21	82	8.4	3.5	ND
22	84	6.2	3.8	ND
23	92	59	39	ND
32	98	15.10	18.10	ND
24	115	1	0.6	ND
30	121	15.9	7.9	ND
25	127	0.5	0.5	0.1
26	128	0.7	0.8	ND
27	129	0.7	0.4	ND
28	130	1.3	0.8	ND
31	140	14.00	7.20	ND
33	141	50.40	40.10	ND
34	142	34.20	34.80	ND
35	143	17.00	12.30	ND
36	144	9.30	5.30	ND
39	145	6.00	4.60	ND
40	146	14.10	10.10	ND
41	147	4.70	1.60	ND
42	148	4.99	1.88	ND
43	149	4.34	1.74	ND
44	150	7.50	3.10	ND
45	151	16.90	7.00	ND
46	152	14.20	5.70	ND

[0792]

47	153	4.80	1.30	ND
48	154	4.30	1.30	ND
49	155	15.69	9.62	ND
50	156	3.70	3.20	ND
51	157	3.00	2.20	ND
52	158	5.90	2.25	ND
53	159	9.29	4.39	ND
54	160	38.39	26.49	ND
56	162	11.50	4.30	ND
57	163	0.60	0.40	0.26
58	164	1.10	0.50	0.26
59	165	1.10	0.90	0.41
60	166	2.80	1.00	0.14、0.18
61	167	1.50	0.60	0.50
62	168	15.80	9.60	ND
63	169	2.50	1.30	ND
64	170	17.71	5.36	ND
65	171	2.52	1.03	ND
66	172	1.00	0.50	ND
67	173	0.90	0.50	ND
68	174	1.50	0.60	ND
69	175	1.20	0.30	ND
70	176	2.00	0.60	ND
71	177	1.60	0.60	ND
72	178	1.20	0.43	ND
73	179	0.80	0.20	ND

[0793] ND=未确定