



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 113292539 B

(45) 授权公告日 2023. 12. 22

(21) 申请号 202110557164.4

D. 迈博姆 D. 朗

(22) 申请日 2016.07.05

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

(65) 同一申请的已公布的文献号

专利代理师 淳于媛 张广育

申请公布号 CN 113292539 A

(43) 申请公布日 2021.08.24

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

C07D 401/14 (2006.01)

15176099.8 2015.07.09 EP

C07D 413/10 (2006.01)

16157350.6 2016.02.25 EP

C07D 401/10 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

C07D 413/14 (2006.01)

201680052335.5 2016.07.05

A61K 31/4439 (2006.01)

(73) 专利权人 拜耳制药股份公司

A61P 9/00 (2006.01)

地址 德国柏林

A61P 27/02 (2006.01)

(72) 发明人 E. 希门内斯努内斯 J. 阿克施塔夫

(56) 对比文件

W0 2014154794 A1, 2014.10.02

S. 勒里希 A. 希利施 K. 迈尔

W0 2014160592 A2, 2014.10.02

S. 海特迈尔 A. 特施特根

审查员 唐凯翔

J. 施坦普富斯 P. 埃勒布罗克

权利要求书5页 说明书304页

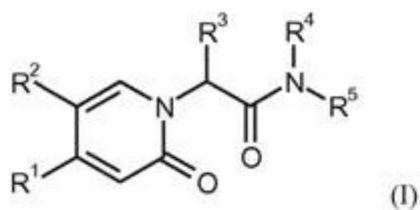
(54) 发明名称

取代的氧代吡啶衍生物

(57) 摘要

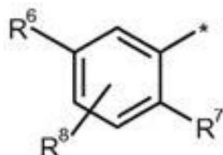
本发明涉及取代的氧代吡啶衍生物并涉及制备它们的方法以及它们用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗 and/或预防疾病, 特别是心血管病症, 优选血栓形成或血栓栓塞病症和水肿以及眼科病症。

1. 下式的化合物或其盐在制备用于治疗动脉和静脉血管系统中的血栓形成或血栓栓塞病症的药物中的用途，



其中

R¹代表下式的基团



其中*是与氧代吡啶环的连接点，

R⁶代表氯，

R⁷代表三唑基，

其中三唑基被选自下列的取代基取代：氯、二氟甲基和三氟甲基，

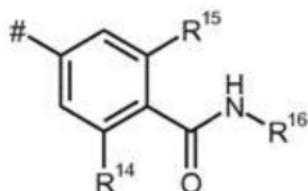
R⁸代表氢，

R²代表甲氧基，

R³代表甲基、乙基或正丙基，

R⁴代表氢，

R⁵代表下式的基团



其中#是与氮原子的连接点，

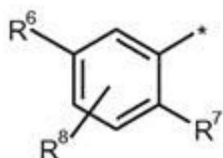
R¹⁴代表氟，

R¹⁵代表氢，

R¹⁶代表氢。

2. 根据权利要求1的用途，其特征在于，

R¹代表下式的基团

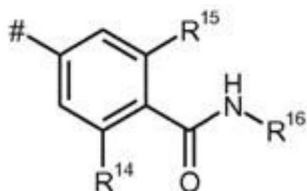


其中*是与氧代吡啶环的连接点，

R⁶代表氯，

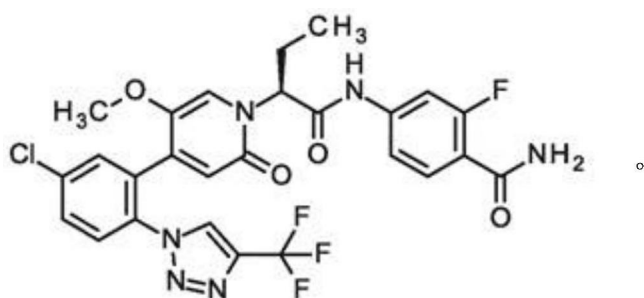
R⁷代表三唑基，

其中三唑基被选自下列的取代基取代:氯和三氟甲基,
 R^8 代表氢,
 R^2 代表甲氧基,
 R^3 代表乙基,
 R^4 代表氢,
 R^5 代表下式的基团

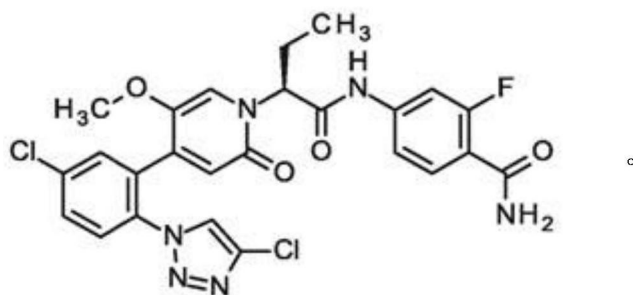


其中#是与氮原子的连接点,
 R^{14} 代表氟,
 R^{15} 代表氢,
 R^{16} 代表氢。

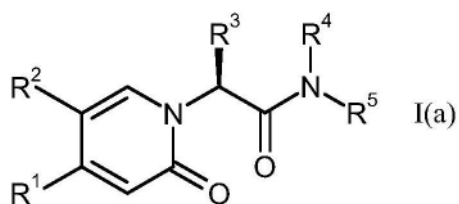
3. 根据权利要求1的用途,所述化合物为下式的4-({(2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺



4. 根据权利要求1的用途,所述化合物为下式的4-{[(2S)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺



5. 根据权利要求1的用途,所述化合物具有下式结构:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如权利要求1所定义。

6. 根据权利要求1-5中任一项的用途,所述动脉和静脉血管系统中的血栓形成或血栓栓塞病症是心脏的冠状动脉中的血栓形成或血栓栓塞病症,和/或其它脉管中的血栓形成或血栓栓塞病症。

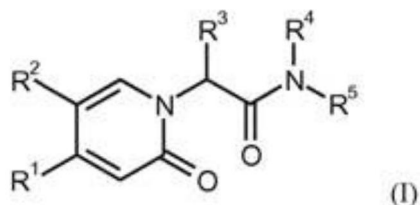
7. 根据权利要求6的用途,其中心脏的冠状动脉中的血栓形成或血栓栓塞病症是急性冠脉综合征、存在ST段抬高和无ST段抬高的心肌梗死、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、在冠状动脉介入术后的再闭塞和再狭窄。

8. 根据权利要求6的用途,其中其它脉管中的血栓形成或血栓栓塞病症是其他脉管中导致外周动脉闭塞性病症、肺栓塞、静脉血栓栓塞、静脉血栓形成、短暂性脑缺血发作、血栓形成性中风和/或血栓栓塞性中风的血栓形成或血栓栓塞病症。

9. 根据权利要求7的用途,所述冠状动脉介入术是血管成形术、支架植入或主动脉冠状动脉搭桥术。

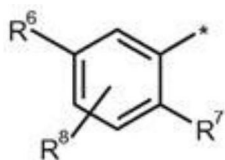
10. 根据权利要求8的用途,所述静脉血栓栓塞和静脉血栓形成是在下肢深静脉和肾静脉中。

11. 药物,其包含下式的化合物或其盐以及选自血小板聚集抑制物质的一种或多种其他活性化合物,



其中

R^1 代表下式的基团



其中*是与氧代吡啶环的连接点,

R^6 代表氯,

R^7 代表三唑基,

其中三唑基被选自下列的取代基取代:氯、二氟甲基和三氟甲基,

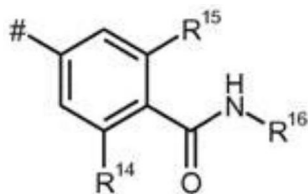
R^8 代表氢,

R^2 代表甲氧基,

R^3 代表甲基、乙基或正丙基,

R^4 代表氢,

R^5 代表下式的基团



其中#是与氮原子的连接点,

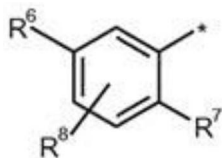
R^{14} 代表氟,

R^{15} 代表氢,

R^{16} 代表氢。

12. 根据权利要求11的药物,其特征在于,

R^1 代表下式的基团



其中*是与氧代吡啶环的连接点,

R^6 代表氯,

R^7 代表三唑基,

其中三唑基被选自下列的取代基取代:氯和三氟甲基,

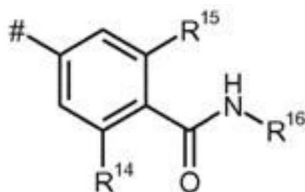
R^8 代表氢,

R^2 代表甲氧基,

R^3 代表乙基,

R^4 代表氢,

R^5 代表下式的基团



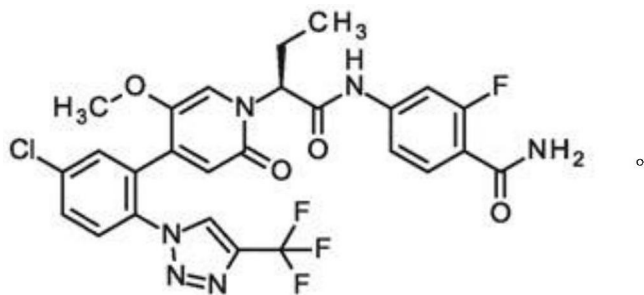
其中#是与氮原子的连接点,

R^{14} 代表氟,

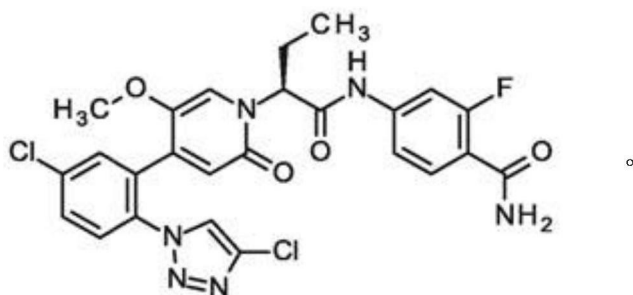
R^{15} 代表氢,

R^{16} 代表氢。

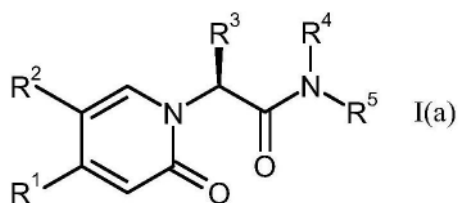
13. 根据权利要求11的药物,所述化合物为下式的4-({(2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺



14. 根据权利要求11的药物,所述化合物为下式的4-{[(2S)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺



15. 根据权利要求11或12的药物,所述化合物具有下式结构:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如权利要求11或12所定义。

16. 根据权利要求11的药物,其中所述的血小板聚集抑制物质是乙酰水杨酸、P2Y₁₂拮抗剂、PAR-1拮抗剂、PAR-4拮抗剂和EP3拮抗剂。

17. 根据权利要求16的药物,其中所述的P2Y₁₂拮抗剂是噻氯匹定、氯吡格雷、普拉格雷、替格瑞洛、坎格瑞洛或依诺格雷。

18. 根据权利要求16的药物,其中所述的PAR-1拮抗剂是沃拉帕沙。

19. 根据权利要求16的药物,其中所述的EP3拮抗剂是DG041。

取代的氧代吡啶衍生物

[0001] 本申请是申请号为201680052335.5,申请日为2016年7月5日,同题的专利申请的
分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及取代的氧代吡啶衍生物并涉及制备它们的方法以及它们用于制备药
物的用途,所述药物用于治疗 and/或预防疾病,特别是心血管病症,优选血栓形成或血栓栓
塞病症和水肿以及眼科病症。

背景技术

[0003] 血液凝固是有机体的保护机制,其有助于迅速地 and 可靠地“封闭”血管壁中的缺
陷。因此,可以避免失血或者保持最小限度失血。血管损伤后的止血主要受凝固体系影响,
其中触发酶催化级联的血浆蛋白质的络合反应。许多凝血因子在这种方法中涉及,每个因
子在活化时将各自下一个非活性的前体转化成为它的活性形式。在级联的结尾出现可溶解
的纤维蛋白原转化成为不溶性血纤维蛋白,导致血块的形成。在血液凝固中,传统上区分内
源性和外源性体系,其导致最终联合反应途径。这里,因子Xa和IIa(凝血酶)起关键作用:因
子Xa包裹两种凝固途径的信号,因为它通过因子X的转化由因子VIIa/组织因子(内源性途
径)和由Tenase复合物(外源性途径)二者形成。激活的丝氨酸蛋白酶Xa将凝血酶原分解成
凝血酶,凝血酶通过一系列反应转换来自级联的脉冲到血液的凝结状态。

[0004] 最近,归功于以下新发现,已经改变了凝固级联的两个分离区域的传统理论(外源
性和内源性途径):在这些模型中,通过激活因子VIIa对组织因子(TF)的结合来启动凝固。
得到的复合物活化因子X,其依次导致凝血酶的产生并随后生成作为止血密封损伤终产物
的血纤维蛋白和血小板活化(通过PAR-1)。与接下来的放大/蔓延阶段相比,在此第一阶段
中,凝血酶产生速率低并且作为TF-FVIIa-FX复合物抑制剂的TFPI发生的结果,该速率及时
受到限制。

[0005] 由启动到凝固的放大和蔓延的过渡的中心组件是因子XIa:在正反馈回路中,除了
因子V和因子VIII之外,凝血酶还将因子XI活化为因子XIa,藉此因子IX被转化为因子IXa,
并且,通过以这种方式产生的因子IXa/因子VIIIa复合物,因子X被活化并因此依次高度刺
激凝血酶形成,从而导致强有力的血栓生长并稳定血栓。

[0006] 此外,变为焦点的是,除了通过组织因子刺激,可以在特别是负电荷表面上激活凝
固体系,所述负电荷表面不仅包括外源细胞(例如细菌)的表面结构,还包括人造表面,例如
人造血管、支架和体外循环。在所述表面上,开始因子XII(FXII)被活化为因子XIIa,所述因
子XIIa随后将附着至细胞表面的因子XI活化为因子XIa。这导致如前所述的凝固级联的进
一步活化。此外,因子XIIa还将结合的血浆激肽释放酶原活化为血浆激肽释放酶(PK),所述
血浆激肽释放酶在增强回路中首先导致另外的因子XII活化,总体上导致凝固级联启动的
扩大。此外,PK是重要的舒缓激肽释放蛋白酶,其特别由此导致增加的内皮通透性。已被描
述的其它底物是肾素原和尿激酶原,它们的活化可以影响肾素-血管紧张素系统和纤维蛋

白溶解的调节过程。因此PK的活化是凝固和炎性过程之间的重要环节。

[0007] 凝固体系的不受控激活或激活过程的缺陷抑制可以导致在脉管(动脉、静脉、淋巴管)或心腔中形成局部血栓或栓塞。此外,全身的高凝状态可以导致全身范围内血栓形成并在弥漫性血管内凝血的背景下最终导致消耗性凝血病。血栓栓塞并发症还可能发生在体外循环系统中,例如在血液透析期间,以及在人造血管或人工心脏瓣膜和支架中。

[0008] 在许多心血管和代谢病症的过程中,由于全身因素,如高脂血症、糖尿病或吸烟,由于伴有瘀滞的血流变化,例如在心房颤动中,或由于血管壁中的病理变化,例如内皮功能紊乱或动脉粥样硬化,导致凝固和血小板活化的倾向提高。这种不想要的和过度的凝血活化可能通过富含血纤维蛋白和血小板的血栓的形成造成具有威胁生命状况的血栓栓塞病症和血栓形成并发症。在此也可能涉及炎性过程。因此,血栓栓塞病症在大多数工业化国家仍是发病和死亡的最常见原因之一。

[0009] 现有技术中已知的抗凝剂,即抑制或防止血液凝固的物质,具有各种缺点。因此,在实践中,发现血栓形成/血栓栓塞病症的有效治疗方法或预防非常困难并且不令人满意。

[0010] 在血栓栓塞病症的治疗和预防中,首先使用肠胃外或皮下给药的肝素。由于更有利的药代动力学性质,现在越来越优选的是低分子量肝素;但是,这种方式无法避免在肝素疗法中遇到的下述已知缺点。因此,肝素口服无效并只有相对短的半衰期。此外,存在高出血危险,特别可能发生脑出血和胃肠道出血,并可能发生血小板减少症、药物性脱发(alopecia medicamentosa)或骨质疏松。低分子量肝素具有较低的导致发生肝素诱导性血小板减少症的可能性;但是,它们也只能皮下给药。这也适用于磺达肝素——一种具有长半衰期的合成制造的选择性因子Xa抑制剂。

[0011] 第二类抗凝剂是维生素K拮抗剂。这些包括例如1,3-茛满二酮,特别是化合物例如华法林、苯丙香豆素、双香豆素和其它香豆素衍生物,其非选择性抑制在肝中合成某些维生素K依赖性凝血因子的各种产物。由于作用机制,起效极慢(起效的潜伏期为36至48小时)。该化合物可以口服给药;但是,由于高出血危险和窄治疗指数,需要对患者的复杂个体调节和监控。此外,已经描述了其它副作用,如肠胃问题、脱发和皮肤坏死。

[0012] 口服抗凝剂的更最近途径是在临床评价的各种阶段中或在临床应用中,并已在各种研究中证实它们的效力。但是,服用这些药剂也会造成出血并发症,特别是在易患病患者中。因此,关于抗血栓形成药剂,治疗窗至关重要:用于凝固抑制的有效活性剂量和可能发生出血的剂量之间的距离应尽可能大,以在最小风险状况下实现最大治疗活性。

[0013] 在使用例如抗体作为因子XIa抑制剂的各种体外和体内模型中以及在因子XIa敲除模型中,证实抗血栓形成作用并且少量/没有延长出血时间或扩大血量。在临床研究中,提高的因子XIa浓度与提高的事件发生率相关联。相反,因子XI缺乏(血友病C)不会造成自发性出血并仅在外科手术和创伤过程中明显,但对某些血栓栓塞事件表现出保护。

[0014] 此外,血浆激肽释放酶(PK)与涉及提高血管通透性或慢性炎性病症的其它病症相关联,如在糖尿病视网膜病变、黄斑水肿和遗传性血管水肿或慢性炎性肠道病症的情况下那样。糖尿病视网膜病变主要由微血管缺失造成,这造成血管的基底膜增厚和血管外周细胞的损失,接着发生血管闭塞和视网膜缺血,其由于如此造成的视网膜缺氧而可能导致提高的血管通透性并随之形成黄斑水肿,和由于存在的所有过程而使患者失明。在遗传性血管水肿(HAE)中,生理激肽释放酶抑制剂C1-酯酶抑制剂的形成降低造成不受控的血浆激肽

释放酶活化,因此造成炎症,伴有暴发性水肿形成和剧痛。由动物实验模型表明,对血浆激肽释放酶的抑制抑制了提高的血管通透性,因此可以防止形成黄斑水肿和/或糖尿病视网膜病变或可以改进HAE的急性症状。口服血浆激肽释放酶抑制剂也可用于HAE的预防。

[0015] 借助血浆激肽释放酶生成的激肽在慢性炎症性肠道病症(CED)的进展中尤其具有成因性作用。它们经由缓激肽受体活化的促炎作用诱发并增强疾病进展。对克罗恩病患者的研究显示肠上皮中的激肽释放酶浓度与肠炎程度之间的相关性。在动物实验研究中同样观察到激肽释放酶-激肽系统的活化。通过激肽释放酶抑制剂抑制缓激肽合成因此也可用于慢性炎症性肠道病症的预防和/或治疗。

[0016] 此外,对许多病症而言,抗血栓形成和抗炎原理的组合对防止凝固和炎症相互增强也特别有吸引力。

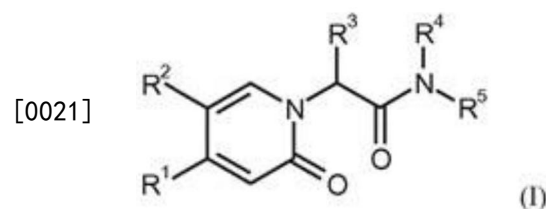
[0017] WO 2006/030032特别描述了作为mGluR2受体别构调节剂的取代的吡啶酮,WO 2008/079787描述了取代的吡啶-2-酮和它们作为葡萄糖激酶激活剂的用途。WO 2014/154794、WO 2014/160592、WO 2015/011087、WO 2015/063093、WO 2016/046158、WO 2016/046157、WO 2016/046159、WO 2016/046164、WO 2016/046166和WO 2016/046156描述了取代的吡啶-2-酮和它们作为因子XIa抑制剂的用途。

发明内容

[0018] 因此本发明的目的是提供用于治疗人和动物中的心血管病症,特别是血栓形成或血栓栓塞病症的新型化合物,所述化合物具有宽治疗窗,此外还具有优秀的药代动力学行为。

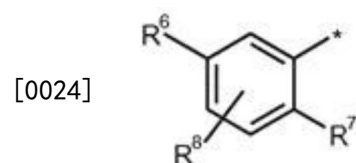
[0019] 令人惊奇的是,现在已经发现,某些取代的氧代吡啶衍生物代表高度有效的因子XIa抑制剂,其表现出显著增强的药代动力学行为,特别是这种化合物在给定的给药间隔内在血液中较长时间暴露在最小有效浓度以上。

[0020] 本发明提供下式的化合物



[0022] 其中

[0023] R¹代表下式的基团



[0025] 其中*是与氧代吡啶环的连接点,

[0026] R⁶代表氯或甲基,

[0027] R⁷代表5-或6-元杂环基,其中杂环基可被选自下列的取代基取代:氧代、氯、氟、羟基、甲基、二氟甲基、三氟甲基和2,2,2-三氟乙基,

[0028] R⁸代表氢或氟,

[0029] R^2 代表氯、甲基或甲氧基,

[0030] R^3 代表氢、 C_1-C_5 -烷基、1,1-二氟乙基、3,3,3-三氟-2-甲氧基丙-1-基或3,3,3-三氟-2-乙氧基丙-1-基,

[0031] 其中烷基可被选自下列的取代基取代:氟、羟基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_3-C_6 -环烷基、4-至6-元氧代杂环基、1,4-二氧杂环己烷基、吡唑基、苯基、吡啶基、 C_3-C_6 -环烷基氧基和4-至6-元氧代杂环基氧基,

[0032] 其中叔丁氧基和异丙氧基可以被1-3个氟取代基取代,

[0033] 和

[0034] 其中环烷基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0035] 和

[0036] 其中氧代杂环基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟、甲基、乙基、二氟甲基和三氟甲基,

[0037] 和

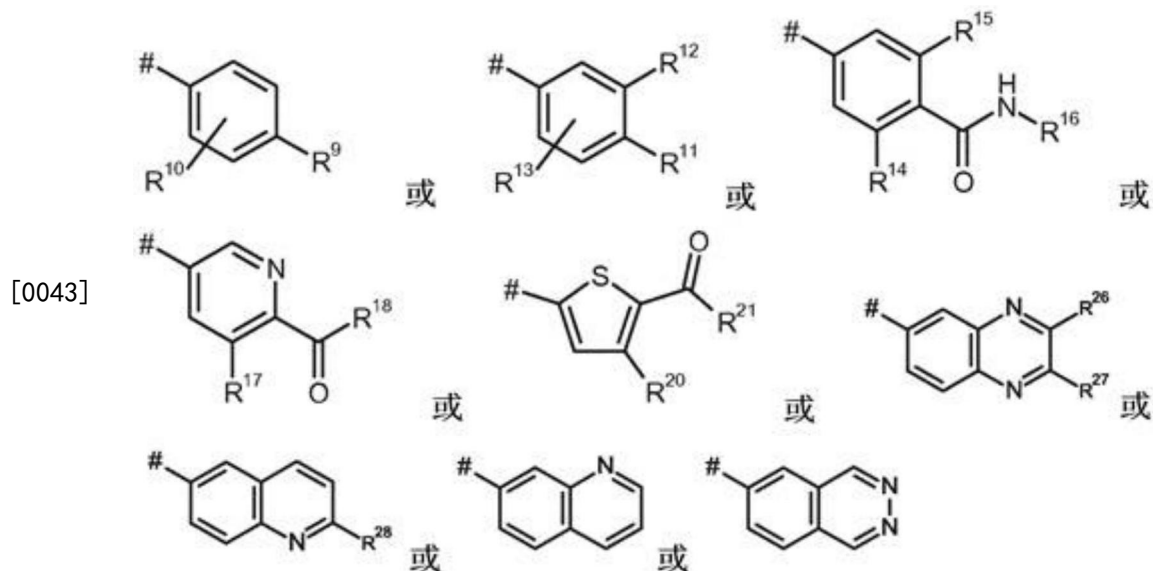
[0038] 其中吡唑基被彼此独立地选自下列的1或2个取代基取代:氟、甲基和乙基,

[0039] 和

[0040] 其中环烷基氧基和氧代杂环基氧基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟和甲基,

[0041] R^4 代表氢,

[0042] R^5 代表下式的基团



[0044] 其中#是与氮原子的连接点,

[0045] R^9 代表羟基羰基或5-元杂环基,

[0046] R^{10} 代表氢或氟,

[0047] R^{11} 和 R^{12} 与他们连接的碳原子一起形成5-元杂环,

[0048] 其中所述杂环可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氧代、羟基、羟基羰基、甲基、乙基、2-羟基乙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基甲基、三氘代甲基、2,2-二氟乙

基和2,2,2-三氟乙基,

[0049] R^{13} 代表氢或氟,

[0050] R^{14} 代表氢或氟,

[0051] R^{15} 代表氢或氟,

[0052] R^{16} 代表氢、 C_1-C_4 -烷基或环丙基,

[0053] R^{17} 代表氢或氟,

[0054] R^{18} 代表羟基或-NHR¹⁹,

[0055] 其中

[0056] R^{19} 代表氢、 C_1-C_4 -烷基或环丙基,

[0057] R^{20} 代表氢或氟,

[0058] R^{21} 代表羟基或-NHR²²,

[0059] 其中

[0060] R^{22} 代表氢、 C_1-C_4 -烷基或环丙基,

[0061] R^{26} 代表氢、甲基或三氟甲基,

[0062] R^{27} 代表氢、甲基或三氟甲基,

[0063] R^{28} 代表氢、氰基、甲基、三氟甲基或氨基,

[0064] 和其盐、其溶剂化物以及其盐的溶剂化物。

[0065] 本发明的化合物为式(I)化合物及其盐、溶剂化物以及盐的溶剂化物,以及由式(I)所涵盖和下文作为工作实施例所详述的化合物,及其盐、溶剂化物以及盐的溶剂化物,在这个意义上由式(I)所涵盖和如下文所详述的化合物并非已经为盐、溶剂化物以及盐的溶剂化物。

[0066] 本发明的化合物可根据其结构以不同的立体异构的形式存在,即,以构型异构体的形式或如果合适的话以构象异构体的形式(对映异构体和/或非对映异构体,包括阻转异构体的情况)存在。因此本发明包括对映异构体和非对映异构体及其各自的混合物。可用已知方法从这样的对映异构体和/或非对映异构体的混合物中分离出立体异构一致的组分;对此优选使用色谱法,特别是在非手性相或手性相上的HPLC色谱。

[0067] 如果本发明的化合物以互变异构的形式存在,则本发明包括所有互变异构形式。

[0068] 在本发明上下文中,术语“对映异构体纯的”应理解为是指所讨论的化合物相对于手性中心的绝对构型以大于95%的对映体过量存在,优选大于97%。此处对映体过量ee通过使用以下公式评估在手性相上的相应的HPLC色谱图来计算:

[0069] $ee = [E^A(\text{面积}\%) - E^B(\text{面积}\%)] \times 100\% / [E^A(\text{面积}\%) + E^B(\text{面积}\%)]$

[0070] (E^A : 主要对映异构体, E^B : 次要对映异构体)。

[0071] 本发明还包括所有合适的本发明化合物的同位素变体。本发明化合物的同位素变体在此应理解为是指其中本发明化合物中至少一个原子被替换为原子序数相同但原子质量与通常或主要在自然界中存在的原子质量不同的另一原子的化合物。可纳入至本发明化合物的同位素的实例为氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的那些,例如²H(氘)、³H(氚)、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁹I及¹³¹I。本发明化合物的特定同位素变体,特别是其中已经纳入一种或多种放射性同位素的那些,可有益于例如考察作用机制或在体内的活性组分分布;由于相对容易的可制备性和可检测性,标记有

^3H 或 ^{14}C 同位素的化合物特别适用于此目的。另外,纳入同位素如氘,由于该化合物具有更好的代谢稳定性,例如延长体内的半衰期或降低所需的有效剂量,可产生特别的治疗益处;因此本发明化合物的这种修饰还可在一些情况下构成本发明的优选实施方案。本发明化合物的同位素变体可通过本领域技术人员已知的方法,例如通过以下描述的方法及工作实施例中描述的程序,通过使用各个试剂和/或起始化合物的相应的同位素修饰物来制备。

[0072] 在本发明上下文中,优选的盐为本发明化合物的生理上可接受的盐。然而,本发明也包括自身不适合药学应用但可用于例如分离或纯化本发明化合物的盐。

[0073] 本发明化合物的生理上可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸和苯甲酸的盐。

[0074] 本发明化合物的生理上可接受的盐还包括常规碱的盐,例如和优选碱金属盐(例如钠和钾盐)、碱土金属盐(例如钙和镁盐)及由氨或具有1至16个碳原子的有机胺衍生的铵盐,例如和优选乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲氨基乙醇、普鲁卡因、二苄基胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺、N-甲基哌啶和胆碱。

[0075] 在本发明上下文中指定为溶剂化物的是那些形式的本发明化合物,其以固态或液态通过与溶剂分子配位而形成络合物。水合物是其中所述配位与水进行的特定形式的溶剂化物。

[0076] 本发明此外还包括本发明化合物的前药。术语“前药”包括本身可在生物学上有活性或无活性但在体内停留期间转化成本发明的化合物(例如通过代谢或水解)的化合物。

[0077] 在本发明的上下文中,术语“治疗(treatment或treating)”包括抑制、延迟、阻碍、缓和、减弱、限制、减轻、阻止、抵御或治愈疾病、疾病状态、病症、损伤或健康问题,或者这类状态和/或这类状态的症状的发展、过程或进展。在本文中使用的术语“疗法(therapy)”与术语“治疗(treatment)”同义。

[0078] 在本发明上下文中,术语“预防(prevention、prophylaxis和preclusion)”作为同义词使用,并且是指避免或减小以下风险:感染、经历、患有或具有疾病、疾病状态、病症、损伤或健康问题,或者这类状态和/或这类状态的症状的发展或进展。

[0079] 疾病、疾病状态、病症、损伤或健康问题的治疗或预防可以是部分的或完全的。

[0080] 在本发明上下文中,除非另有说明,所述取代基如下所定义:

[0081] 烷基代表具有1至5个碳原子,优选1至4个碳原子,特别优选1至3个碳原子的直链或支链烷基基团,例如并且优选:甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基丙-1-基、正丁基、叔丁基和2,2-二甲基丙-1-基。

[0082] 烷氧基代表具有1至4个碳原子,优选1-3个碳原子的直链或支链烷氧基基团,例如并且优选:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、2-甲基丙-1-氧基、正丁氧基和叔丁氧基。

[0083] 环烷基代表具有3至6个碳原子的单环环烷基基团,可以通过示例和优选的方式提及的环烷基是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0084] 在基团 R^3 的定义中的4-至6-元氧代杂环基代表具有4-6个环原子并且其中一个环原子是氧原子的饱和单环基团,例如并且优选氧杂环丁烷基、四氢呋喃基及四氢-2H-吡喃基。

[0085] 在基团 R^3 的定义中的4-至6-元硫代杂环基代表具有4-6个环原子并且其中一个环原子是硫原子的饱和单环基团,例如并且优选硫杂环丁烷基(thientanyl)、四氢噻吩基及四氢-2H-噻喃基。

[0086] 在基团 R^7 的定义中的5-或6-元杂环基代表具有5或6个环原子和至多4个选自S、O和N的杂原子的饱和、部分不饱和或芳族单环基团,其中氮原子也可以形成N-氧化物,例如和优选呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、二氢-1,2-噁唑基、二氢-1,3-噁唑基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二氢噻唑基、二氢吡咯基和二氢二噁嗪基。

[0087] 在基团 R^9 的定义中的5-元杂环基代表具有5个环原子和至多4个选自S、O和N的杂原子的饱和的、部分不饱和或芳族的单环基团,其中氮原子也可以形成N-氧化物,例如和优选噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、二氢噁唑基和二氢咪唑基。

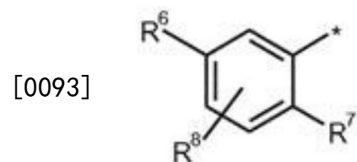
[0088] 在基团 R^{11} 和 R^{12} 的定义中的5-元杂环代表具有5个环原子和至多3个杂原子,优选至多2个杂原子的饱和、部分不饱和或芳族单环基团,所述杂原子选自S、O和N,其中氮原子也可以形成N-氧化物。该5元杂环与其所连接的苯环一起代表,例如和优选,吲哚啉-5-基、异吲哚啉-5-基、2,3-二氢-1H-吲唑-5-基、2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基、1,3-二氢-2,1-苯并噁唑-5-基、2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-二氢-2,1-苯并噻唑-5-基、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-5-基、1H-苯并咪唑-5-基、1H-吲唑-5-基、2H-吲唑-5-基、1,2-苯并噁唑-5-基、苯并三唑-5-基、苯并呋喃-5-基、苯并噻吩-5-基、吲哚啉-6-基、异吲哚啉-6-基、2,3-二氢-1H-吲唑-6-基、2,3-二氢-1H-苯并咪唑-6-基、1,3-二氢-2,1-苯并噁唑-6-基、2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-二氢-2,1-苯并噻唑-6-基、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基、1H-苯并咪唑-6-基、1H-吲唑-6-基、2H-吲唑-6-基、1,2-苯并噁唑-6-基、苯并三唑-6-基、苯并呋喃-6-基和苯并噻吩-6-基。

[0089] 在可以表示 R^1 的基团的化学式中,在每种情况下由*标记的线的端点不表示碳原子或 CH_2 基团,而是与 R^1 所连接的原子的化学键的一部分。

[0090] 在可以表示 R^5 的基团的化学式中,在每种情况下由#标记的线的端点不表示碳原子或 CH_2 基团,而是与 R^5 所连接的原子的化学键的一部分。

[0091] 优选式(I)的化合物,其中

[0092] R^1 代表下式的基团



[0094] 其中*是与氧代吡啶环的连接点,

[0095] R^6 代表氯或甲基,

[0096] R^7 代表5-或6-元杂环基,

[0097] 其中杂环基可被选自下列的取代基取代:氧代、氯、氟、羟基、甲基、二氟甲基、三氟甲基和2,2,2-三氟乙基,

[0098] R^8 代表氢或氟,

[0099] R^2 代表氯、甲基或甲氧基,

[0100] R^3 代表氢、 C_1-C_5 -烷基、1,1-二氟乙基、3,3,3-三氟-2-甲氧基丙-1-基或3,3,3-三氟-2-乙氧基丙-1-基,

[0101] 其中烷基可被选自下列的取代基取代:氟、羟基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_3-C_6 -环烷基、4-至6-元氧代杂环基、1,4-二氧杂环己烷基、吡唑基、苯基、吡啶基、 C_3-C_6 -环烷基氧基和4-至6-元氧代杂环基氧基,

[0102] 其中叔丁氧基和异丙氧基可以被1-3个氟取代基取代,

[0103] 和

[0104] 其中环烷基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0105] 和

[0106] 其中氧代杂环基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟、甲基、乙基、二氟甲基和三氟甲基,

[0107] 和

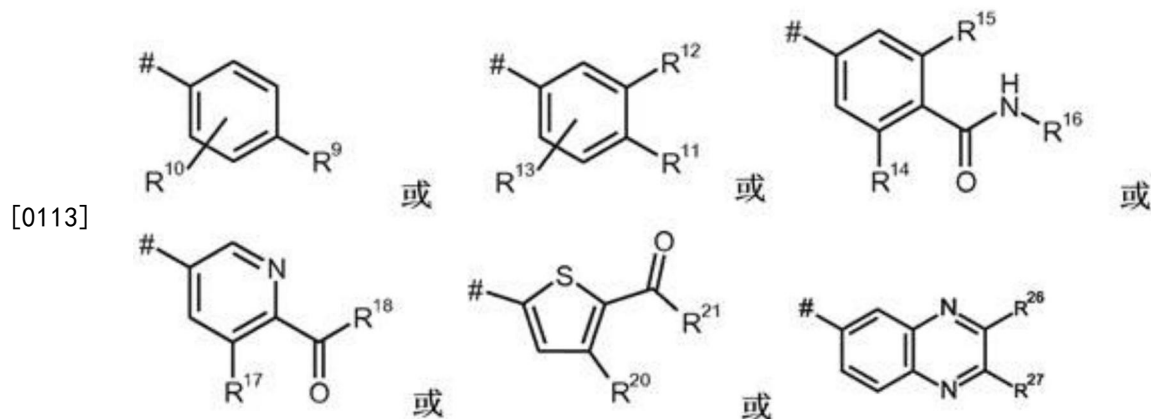
[0108] 其中吡唑基被彼此独立地选自下列的1或2个取代基取代:氟、甲基和乙基,

[0109] 和

[0110] 其中环烷基氧基和氧代杂环基氧基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟和甲基,

[0111] R^4 代表氢,

[0112] R^5 代表下式的基团



[0114] 其中#是与氮原子的连接点,

[0115] R^9 代表羟基羰基或5-元杂环基,

[0116] R^{10} 代表氢或氟,

[0117] R^{11} 和 R^{12} 与他们连接的碳原子一起形成5-元杂环,

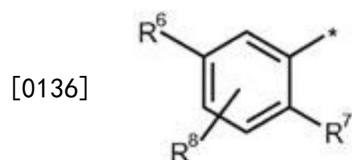
[0118] 其中所述杂环可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氧代、羟基、羟基羰基、甲基、二氟甲基和三氟甲基,

[0119] R^{13} 代表氢或氟,

[0120] R^{14} 代表氢或氟,

[0121] R^{15} 代表氢或氟,

- [0122] R^{16} 代表氢、 C_1 - C_4 -烷基或环丙基，
[0123] R^{17} 代表氢或氟，
[0124] R^{18} 代表羟基或-NHR¹⁹，
[0125] 其中
[0126] R^{19} 代表氢、 C_1 - C_4 -烷基或环丙基，
[0127] R^{20} 代表氢或氟，
[0128] R^{21} 代表羟基或-NHR²²，
[0129] 其中
[0130] R^{22} 代表氢、 C_1 - C_4 -烷基或环丙基，
[0131] R^{26} 代表氢，
[0132] R^{27} 代表氢，
[0133] 和其盐、其溶剂化物以及其盐的溶剂化物。
[0134] 还优选式(I)的化合物，其中
[0135] R^1 代表下式的基团



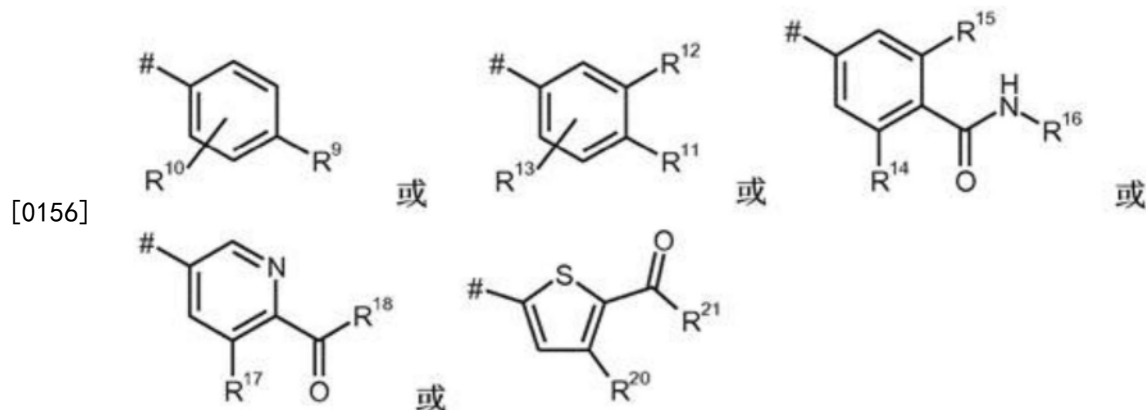
- [0137] 其中*是与氧代吡啶环的连接点，
[0138] R^6 代表氯或甲基，
[0139] R^7 代表5-或6-元杂环基，
[0140] 其中杂环基可被选自下列的取代基取代：氧代、氯、氟和羟基，
[0141] R^8 代表氢或氟，
[0142] R^2 代表氯、甲基或甲氧基，
[0143] R^3 代表 C_1 - C_5 -烷基、1,1-二氟乙基、3,3,3-三氟-2-甲氧基丙-1-基或3,3,3-三氟-2-乙氧基丙-1-基，
[0144] 其中烷基可被选自下列的取代基取代：氟、羟基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_3 - C_6 -环烷基、4-至6-元氧代杂环基、1,4-二氧杂环己烷基、吡唑基、苯基、吡啶基、 C_3 - C_6 -环烷基氧基和4-至6-元氧代杂环基氧基，
[0145] 其中叔丁氧基和异丙氧基可以被1-3个氟取代基取代，
[0146] 和
[0147] 其中环烷基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代：氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基，
[0148] 和
[0149] 其中氧代杂环基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代：氟、甲基、乙基、二氟甲基和三氟甲基，
[0150] 和
[0151] 其中吡唑基被彼此独立地选自下列的1或2个取代基取代：氟、甲基和乙基，

[0152] 和

[0153] 其中环烷基氧基和氧代杂环基氧基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟和甲基,

[0154] R^4 代表氢,

[0155] R^5 代表下式的基团



[0157] 其中#是与氮原子的连接点,

[0158] R^9 代表羟基羰基或5-元杂环基,

[0159] R^{10} 代表氢或氟,

[0160] R^{11} 和 R^{12} 与他们连接的碳原子一起形成5-元杂环,

[0161] 其中所述杂环可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氧代、羟基、羟基羰基、甲基、二氟甲基和三氟甲基,

[0162] R^{13} 代表氢或氟,

[0163] R^{14} 代表氢或氟,

[0164] R^{15} 代表氢或氟,

[0165] R^{16} 代表氢、 C_1-C_4 -烷基或环丙基,

[0166] R^{17} 代表氢或氟,

[0167] R^{18} 代表羟基或 $-NHR^{19}$,

[0168] 其中

[0169] R^{19} 代表氢、 C_1-C_4 -烷基或环丙基,

[0170] R^{20} 代表氢或氟,

[0171] R^{21} 代表羟基或 $-NHR^{22}$,

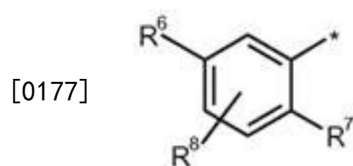
[0172] 其中

[0173] R^{22} 代表氢、 C_1-C_4 -烷基或环丙基,

[0174] 和其盐、其溶剂化物以及其盐的溶剂化物。

[0175] 还优选式(I)的化合物,其中

[0176] R^1 代表下式的基团



[0178] 其中*是与氧代吡啶环的连接点,

[0179] R^6 代表氯,

[0180] R^7 代表呋喃基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二氢-1,2-噁唑基、二氢-1,3-噁唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二氢吡咯基或二氢二噁基,

[0181] 其中呋喃基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二氢-1,2-噁唑基、二氢-1,3-噁唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二氢吡咯基和二氢二噁基可被选自下列的取代基取代:氧代、氯、氟、羟基、甲基、二氟甲基、三氟甲基和2,2,2-三氟乙基,

[0182] R^8 代表氢,

[0183] R^2 代表氯或甲氧基,

[0184] R^3 代表氢或 C_1-C_5 -烷基,其中烷基可被选自下列的取代基取代:二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_3-C_6 -环烷基、4-至6-元氧代杂环基、1,4-二氧杂环己烷基、吡唑基、苯基和 C_3-C_6 -环烷基氧基,

[0185] 其中叔丁氧基和异丙氧基可以被1-3个氟取代基取代,

[0186] 和

[0187] 其中环烷基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0188] 和

[0189] 其中氧代杂环基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟、甲基、乙基、二氟甲基和三氟甲基,

[0190] 和

[0191] 其中吡唑基被彼此独立地选自下列的1或2个取代基取代:甲基和乙基,

[0192] 和

[0193] 其中环烷基氧基被彼此独立地选自下列的1或2个取代基取代:氟和甲基,

[0194] R^4 代表氢,

[0195] R^5 代表下式的基团



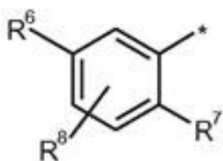
[0197] 其中#是与氮原子的连接点,

[0198] R^9 代表羟基羰基,

[0199] R^{10} 代表氢或氟,

- [0200] R^{14} 代表氢或氟，
 [0201] R^{15} 代表氢，
 [0202] R^{16} 代表氢、甲基或乙基，
 [0203] R^{17} 代表氢或氟，
 [0204] R^{18} 代表-NHR¹⁹，
 [0205] 其中
 [0206] R^{19} 代表氢、甲基或乙基，
 [0207] R^{20} 代表氢或氟，
 [0208] R^{21} 代表-NHR²²，
 [0209] 其中
 [0210] R^{22} 代表氢、甲基、乙基或环丙基，
 [0211] R^{26} 代表氢，
 [0212] R^{27} 代表氢，
 [0213] 或者
 [0214] R^5 代表2H-吡唑-5-基，其中2H-吡唑-5-基中的5-元杂环可被选自下列的取代基取代：甲基、二氟甲基和三氟甲基，和
 [0215] 其中2H-吡唑-5-基中的苯基环可以被氟取代基取代，
 [0216] 和其盐、其溶剂化物以及其盐的溶剂化物。
 [0217] 还优选式(I)的化合物，其中
 [0218] R^1 代表下式的基团

[0219]



- [0220] 其中*是与氧代吡啶环的连接点，
 [0221] R^6 代表氯，
 [0222] R^7 代表呋喃基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二氢-1,2-噁唑基、二氢-1,3-噁唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二氢吡咯基或二氢二噁嗪基，
 [0223] 其中呋喃基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二氢-1,2-噁唑基、二氢-1,3-噁唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二氢吡咯基和二氢二噁嗪基可被选自下列的取代基取代：氧代、氯、氟和羟基，
 [0224] R^8 代表氢，
 [0225] R^2 代表氯或甲氧基，
 [0226] R^3 是 C_1 - C_5 -烷基；
 [0227] 其中烷基可被选自下列的取代基取代：甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_3 - C_6 -环烷基、4-至6-元氧代杂环基、1,4-二氧杂环己烷基、吡唑基、苯基和 C_3 - C_6 -环烷基氧基，
 [0228] 其中叔丁氧基和异丙氧基可以被1-3个氟取代基取代，

[0229] 和

[0230] 其中环烷基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0231] 和

[0232] 其中氧代杂环基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟、甲基、乙基、二氟甲基和三氟甲基,

[0233] 和

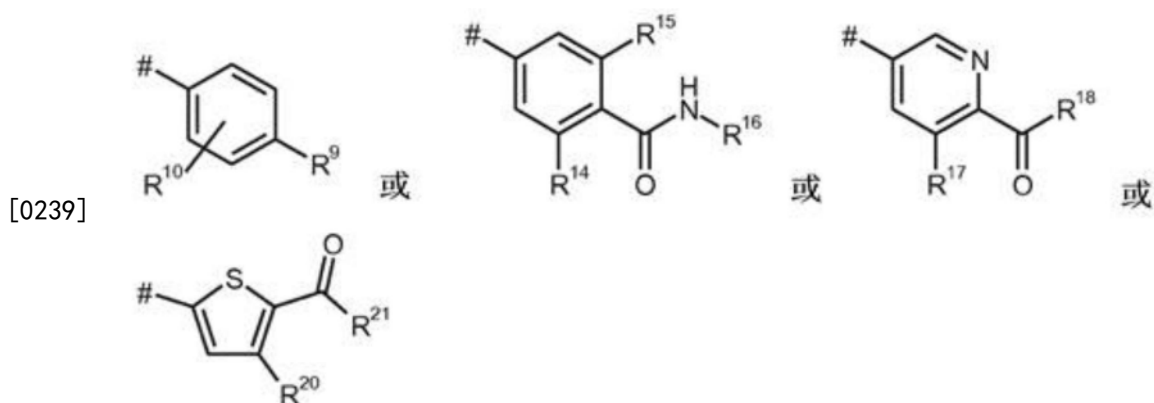
[0234] 其中吡唑基被彼此独立地选自下列的1或2个取代基取代:甲基和乙基,

[0235] 和

[0236] 其中环烷基氧基被彼此独立地选自下列的1或2个取代基取代:氟和甲基,

[0237] R^4 代表氢,

[0238] R^5 代表下式的基团



[0240] 其中#是与氮原子的连接点,

[0241] R^9 代表羟基羰基,

[0242] R^{10} 代表氢或氟,

[0243] R^{14} 代表氢或氟,

[0244] R^{15} 代表氢,

[0245] R^{16} 代表氢、甲基或乙基,

[0246] R^{17} 代表氢或氟,

[0247] R^{18} 代表-NHR¹⁹,

[0248] 其中

[0249] R^{19} 代表氢、甲基或乙基,

[0250] R^{20} 代表氢或氟,

[0251] R^{21} 代表-NHR²²,

[0252] 其中

[0253] R^{22} 代表氢、甲基、乙基或环丙基,

[0254] 或者

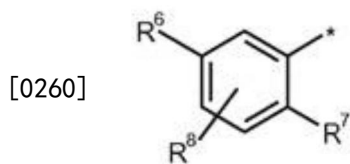
[0255] R^5 代表2H-吡唑-5-基,其中2H-吡唑-5-基中的5-元杂环可被选自下列的取代基取代:甲基、二氟甲基和三氟甲基,和

[0256] 其中2H-吡唑-5-基中的苄基环可以被氟取代基取代,

[0257] 和其盐、其溶剂化物以及其盐的溶剂化物。

[0258] 还优选式(I)的化合物,其中

[0259] R^1 代表下式的基团



[0261] 其中*是与氧代吡啶环的连接点,

[0262] R^6 代表氯,

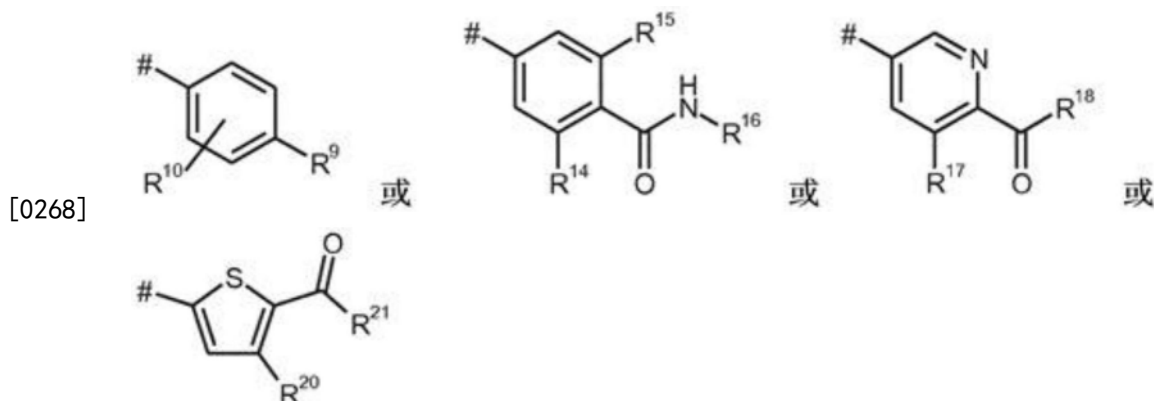
[0263] R^7 代表噁唑基、噁二唑基、二氢-1,2-噁唑基、咪唑基、吡唑基、四唑基或二氢二噁嗪基,其中噁唑基、噁二唑基、二氢-1,2-噁唑基、咪唑基、吡唑基、四唑基和二氢二噁嗪基可以被氟取代基取代,

[0264] R^8 代表氢,

[0265] R^2 代表甲氧基,

[0266] R^3 代表乙基,其中乙基可被选自下列的取代基取代:甲氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基和四氢-2H-吡喃基, R^4 代表氢,

[0267] R^5 代表下式的基团



[0269] 其中#是与氮原子的连接点,

[0270] R^9 代表羟基羰基,

[0271] R^{10} 代表氢,

[0272] R^{14} 代表氟,

[0273] R^{15} 代表氢,

[0274] R^{16} 代表氢或甲基,

[0275] R^{17} 代表氢,

[0276] R^{18} 代表-NHR¹⁹,

[0277] 其中

[0278] R^{19} 代表氢或甲基,

[0279] R^{20} 代表氢,

[0280] R^{21} 代表-NHR²²,

[0281] 其中

[0282] R^{22} 代表环丙基,

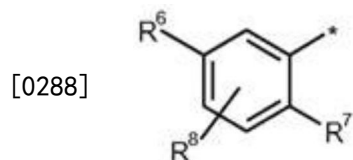
[0283] 或者

[0284] R^5 代表2H-呋唑-5-基,

[0285] 其中2H-呋唑-5-基中的5-元杂环被甲基取代基取代,和其盐、其溶剂化物以及其盐的溶剂化物。

[0286] 还优选式(I)的化合物,其中

[0287] R^1 代表下式的基团



[0289] 其中*是与氧代吡啶环的连接点,

[0290] R^6 代表氯,

[0291] R^7 代表噁唑基、噁二唑基或二氢-1,2-噁唑基,

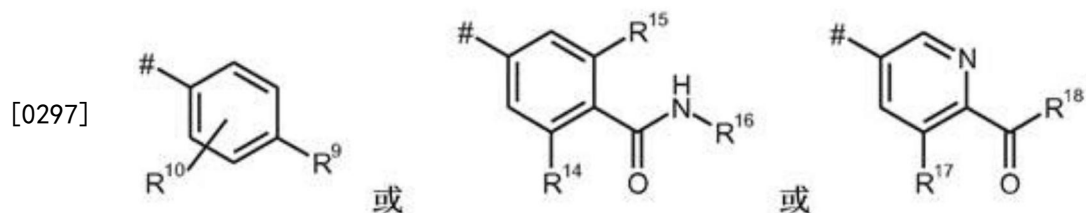
[0292] R^8 代表氢,

[0293] R^2 代表甲氧基,

[0294] R^3 代表乙基,

[0295] 其中乙基可被选自下列的取代基取代:甲氧基和四氢-2H-吡喃基, R^4 代表氢,

[0296] R^5 代表下式的基团



[0298] 其中#是与氮原子的连接点,

[0299] R^9 代表羟基羰基,

[0300] R^{10} 代表氢,

[0301] R^{14} 代表氟,

[0302] R^{15} 代表氢,

[0303] R^{16} 代表氢,

[0304] R^{17} 代表氢,

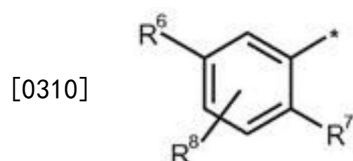
[0305] R^{18} 代表-NHR¹⁹,

[0306] 其中

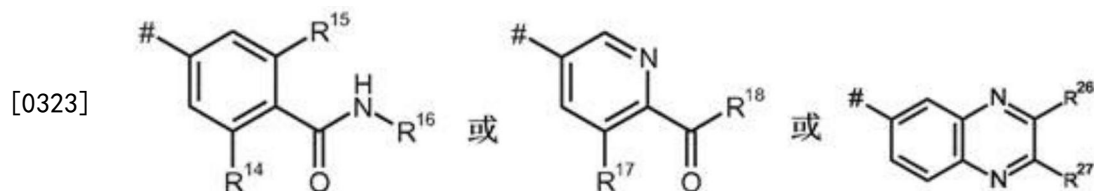
[0307] R^{19} 代表氢或甲基,和其盐、其溶剂化物以及其盐的溶剂化物。

[0308] 还优选式(I)的化合物,其中

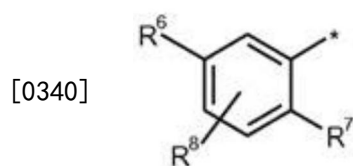
[0309] R^1 代表下式的基团



- [0311] 其中*是与氧代吡啶环的连接点，
 [0312] R^6 代表氯，
 [0313] R^7 代表异噁唑基、噁二唑基或三唑基，
 [0314] 其中异噁唑基、噁二唑基和三唑基可被选自下列的取代基取代：氯、甲基、二氟甲基和三氟甲基，
 [0315] R^8 代表氢，
 [0316] R^2 代表甲氧基，
 [0317] R^3 代表甲基、乙基、n-丙基或n-丁基，
 [0318] 其中甲基可被环丁基取代基取代，
 [0319] 和
 [0320] 其中乙基可被选自下列的取代基取代：甲氧基和叔丁氧基，
 [0321] R^4 代表氢，
 [0322] R^5 代表下式的基团



- [0324] 其中#是与氮原子的连接点，
 [0325] R^{14} 代表氟，
 [0326] R^{15} 代表氢，
 [0327] R^{16} 代表氢，
 [0328] R^{17} 代表氢，
 [0329] R^{18} 代表 $-NHR^{19}$ ，
 [0330] 其中
 [0331] R^{19} 代表甲基，
 [0332] R^{26} 代表氢，
 [0333] R^{27} 代表氢，
 [0334] 或者
 [0335] R^5 代表2H-呋唑-5-基，
 [0336] 其中2H-呋唑-5-基中的5-元杂环被甲基取代基取代，
 [0337] 和其盐、其溶剂化物以及其盐的溶剂化物。
 [0338] 还优选式(I)的化合物，其中
 [0339] R^1 代表下式的基团



- [0341] 其中*是与氧代吡啶环的连接点，
 [0342] R^6 代表氯，

[0343] R^7 代表三唑基,

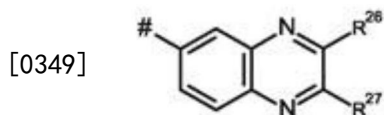
[0344] 其中三唑基被选自下列的取代基取代:氯和二氟甲基, R^8 代表氢,

[0345] R^2 代表甲氧基,

[0346] R^3 代表甲基、乙基、n-丙基或n-丁基,

[0347] R^4 代表氢,

[0348] R^5 代表下式的基团



[0350] 其中#是与氮原子的连接点,

[0351] R^{26} 代表氢,

[0352] R^{27} 代表氢,

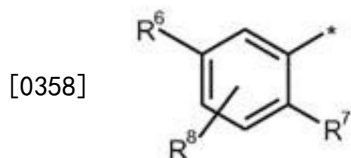
[0353] 或者

[0354] R^5 代表2H-吡唑-5-基,

[0355] 其中2H-吡唑-5-基中的5-元杂环被甲基取代基取代,和其盐、其溶剂化物以及其盐的溶剂化物。

[0356] 特别优选式(I)的化合物,其中

[0357] R^1 代表下式的基团



[0359] 其中*是与氧代吡啶环的连接点,

[0360] R^6 代表氯,

[0361] R^7 代表三唑基,

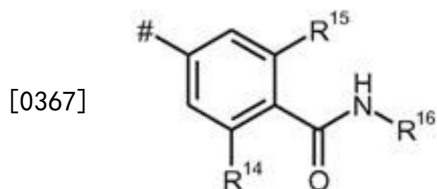
[0362] 其中三唑基被选自下列的取代基取代:氯、二氟甲基和三氟甲基, R^8 代表氢,

[0363] R^2 代表甲氧基,

[0364] R^3 代表甲基、乙基或n-丙基,

[0365] R^4 代表氢,

[0366] R^5 代表下式的基团



[0368] 其中#是与氮原子的连接点,

[0369] R^{14} 代表氟,

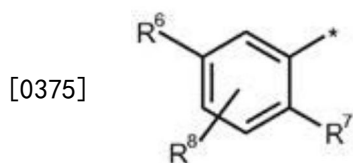
[0370] R^{15} 代表氢,

[0371] R^{16} 代表氢,

[0372] 和其盐、其溶剂化物以及其盐的溶剂化物。

[0373] 还特别优选式(I)的化合物,其中

[0374] R^1 代表下式的基团



[0376] 其中*是与氧代吡啶环的连接点,

[0377] R^6 代表氯,

[0378] R^7 代表三唑基,

[0379] 其中三唑基被选自下列的取代基取代:氯和三氟甲基,

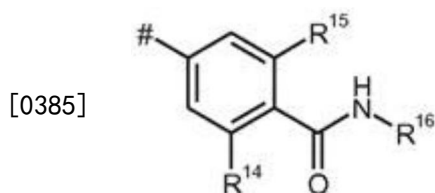
[0380] R^8 代表氢,

[0381] R^2 代表甲氧基,

[0382] R^3 代表乙基,

[0383] R^4 代表氢,

[0384] R^5 代表下式的基团



[0386] 其中#是与氮原子的连接点,

[0387] R^{14} 代表氟,

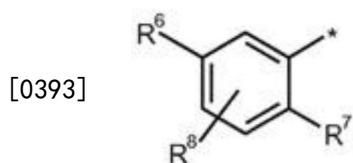
[0388] R^{15} 代表氢,

[0389] R^{16} 代表氢,

[0390] 和其盐、其溶剂化物以及其盐的溶剂化物。

[0391] 还优选式(I)的化合物,其中

[0392] R^1 代表下式的基团



[0394] 其中*是与氧代吡啶环的连接点,

[0395] R^6 代表氯,

[0396] R^7 代表噁唑基、噁二唑基或二氢-1,2-噁唑基,

[0397] R^8 代表氢。

[0398] 还优选式(I)的化合物,其中 R^2 代表甲氧基。

[0399] 还优选式(I)的化合物,其中 R^3 代表乙基。

[0400] 还优选式(I)的化合物,其中 R^3 代表n-丙基。

[0401] 还优选式(I)的化合物,其中

[0402] R^3 代表 C_1 - C_5 -烷基、1,1-二氟乙基、3,3,3-三氟-2-甲氧基丙-1-基或3,3,3-三氟-

2-乙氧基丙-1-基,

[0403] 其中烷基可被选自下列的取代基取代:氟、羟基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_3-C_6 -环烷基、4-至6-元氧代杂环基、1,4-二氧杂环己烷基、吡唑基、苯基、吡啶基、 C_3-C_6 -环烷基氧基和4-至6-元氧代杂环基氧基,

[0404] 其中叔丁氧基和异丙氧基可以被1-3个氟取代基取代,

[0405] 和

[0406] 其中环烷基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0407] 和

[0408] 其中氧代杂环基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟、甲基、乙基、二氟甲基和三氟甲基,

[0409] 和

[0410] 其中吡唑基被彼此独立地选自下列的1或2个取代基取代:氟、甲基和乙基,

[0411] 和

[0412] 其中环烷基氧基和氧代杂环基氧基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟和甲基。

[0413] 还优选式(I)的化合物,其中

[0414] R^3 代表 C_1-C_5 -烷基;

[0415] 其中烷基可被选自下列的取代基取代:二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、叔丁氧基、异丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_3-C_6 -环烷基、4-至6-元氧代杂环基、1,4-二氧杂环己烷基、吡唑基、苯基和 C_3-C_6 -环烷基氧基,

[0416] 其中叔丁氧基和异丙氧基可以被1-3个氟取代基取代,

[0417] 和

[0418] 其中环烷基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟、羟基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0419] 和

[0420] 其中氧代杂环基可以被彼此独立地选自下列的1-2个取代基取代:氟、甲基、乙基、二氟甲基和三氟甲基,

[0421] 和

[0422] 其中吡唑基被彼此独立地选自下列的1或2个取代基取代:甲基和乙基,

[0423] 和

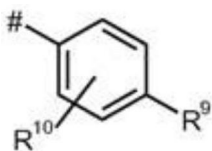
[0424] 其中环烷基氧基可以被彼此独立地选自下列的1或2个取代基取代:氟和甲基。

[0425] 还优选式(I)的化合物,其中 R^3 代表氢。

[0426] 还优选式(I)的化合物,其中

[0427] R^5 代表下式的基团

[0428]

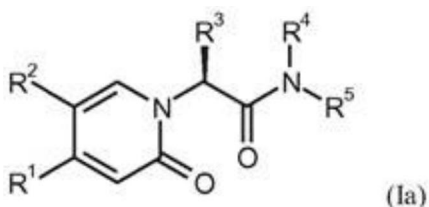


[0429] 其中#是与氮原子的连接点，

[0430] R^9 代表羟基羰基，[0431] R^{10} 代表氢。

[0432] 还优选式 (Ia) 的化合物

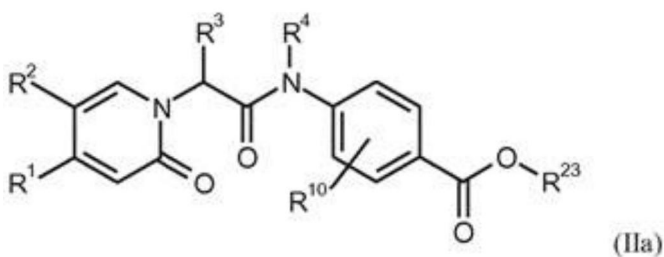
[0433]

[0434] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上所定义。

[0435] 本发明进一步提供用于制备式 (I) 的化合物或其盐、其溶剂化物或其盐的溶剂化物的方法,其中

[0436] [A]使下式的化合物

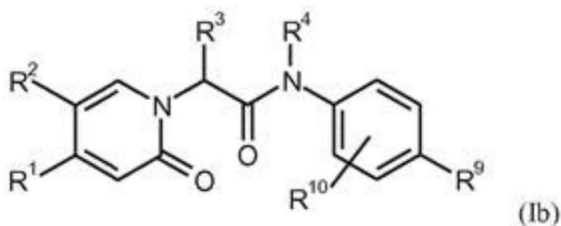
[0437]



[0438] 其中

[0439] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^{10} 具有上面给出的含义,和[0440] R^{23} 代表叔丁基,与酸反应以得到下式的化合物

[0441]

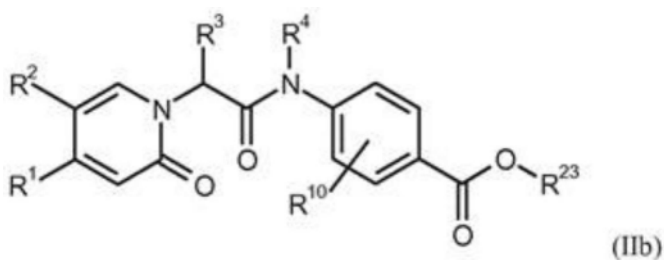


[0442] 其中

[0443] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^{10} 具有上面给出的含义,和 R^9 代表羟基羰基，

[0444] 或者[B]使下式的化合物

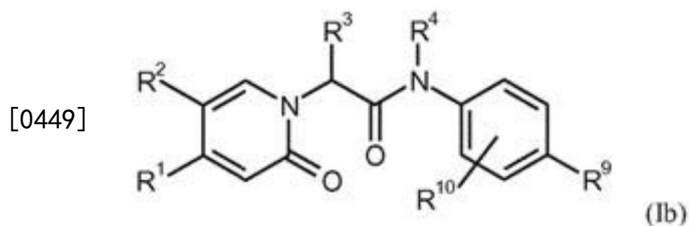
[0445]



[0446] 其中

[0447] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^{10} 具有上面给出的含义,和 R^{23} 代表甲基或乙基,

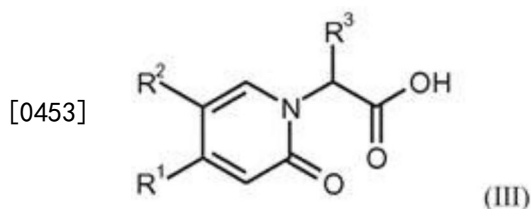
[0448] 与碱反应以得到下式的化合物



[0450] 其中

[0451] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^{10} 具有上面给出的含义,和 R^9 代表羟基羰基,

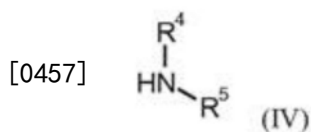
[0452] 或者[C]在脱水剂的存在下使下式的化合物



[0454] 其中

[0455] R^1 、 R^2 和 R^3 具有上面给出的含义

[0456] 与下式的化合物反应



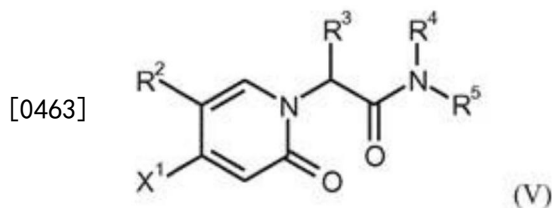
[0458] 其中

[0459] R^4 和 R^5 具有上面给出的含义,

[0460] 以得到式(I)的化合物,

[0461] 或者

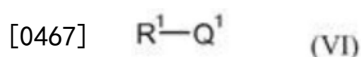
[0462] [D]在Suzuki偶联条件下使下式的化合物



[0464] 其中

[0465] R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 具有上面给出的含义,和

[0466] X^1 代表氯、溴或碘,与下式的化合物反应



[0468] 其中

[0469] R^1 如上所定义,和

[0470] Q^1 代表 $-B(OH)_2$ 、硼酸酯,优选硼酸频哪醇酯或 $-BF_3^-K^+$,

[0471] 以得到式(I)的化合物。

[0472] 式(Ib)的化合物是式(I)的化合物的子集。

[0473] 式(IIa)的化合物和式(IIb)的化合物一起形成式(II)的化合物的组。

[0474] 根据方法[A]的反应通常在惰性溶剂中,优选在室温至60℃的温度范围内,在大气压下进行。

[0475] 惰性溶剂是例如卤代烃如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳或1,2-二氯乙烷,或醚如四氢呋喃或二氧杂环己烷,优选二氯甲烷。

[0476] 酸例如是三氟乙酸或氯化氢/二氧杂环己烷,优选三氟乙酸。

[0477] 根据方法[B]的反应通常在惰性溶剂中,优选在室温高至溶剂回流的温度范围内,在大气压下进行。

[0478] 惰性溶剂是例如卤代烃如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳或1,2-二氯乙烷,醇如甲醇或乙醇,醚如乙醚、甲基叔丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、二氧杂环己烷或四氢呋喃,或其它溶剂如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙腈或吡啶,或溶剂的混合物,或溶剂与水的混合物;优选四氢呋喃和水的混合物或甲醇和水的混合物。

[0479] 碱是例如碱金属氢氧化物如氢氧化钠,氢氧化锂或氢氧化钾,或碱金属碳酸盐如碳酸铯、碳酸钠或碳酸钾,或醇盐如叔丁醇钾或叔丁醇钠,优选氢氧化锂或碳酸铯。

[0480] 根据方法[C]的反应通常在惰性溶剂中,如果合适的话在碱的存在下,优选在0℃至室温的温度范围内,在大气压下进行。

[0481] 本文中合适的脱水剂是,例如,碳二亚胺如N,N'-二乙基-、N,N'-二丙基-、N,N'-二异丙基-、N,N'-二环己基碳二亚胺、N-(3-二甲基氨基异丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)(任选地在五氟苯酚(PFP)的存在下)、N-环己基碳二亚胺-N'-丙氧基甲基-聚苯乙烯(PS-碳二亚胺),或羰基化合物如羰基二咪唑,或1,2-噁唑鎓(oxazolium)化合物诸如2-乙基-5-苯基-1,2-噁唑鎓-3-硫酸盐或2-叔丁基-5-甲基异噁唑鎓高氯酸盐,或酰氨基化合物如2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉,或丙烷膦酸酐,或氯甲酸异丁酯,或双(2-氧代-3-噁唑烷基)磷酰氯或苯并三唑基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐,或0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(uronium)六氟磷酸盐(HBTU)、2-(2-氧代-1-(2H)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TPTU)、(苯并三唑-1-基氧基)双二甲基氨基甲基鎓(methylum)氟硼酸盐(TBTU)或0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU),或1-羟基苯并三唑(HOBt),或苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP),或2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(T3P),或这些物质与碱的混合物。优选使用HATU或T3P进行缩合。

[0482] 碱是例如碱金属碳酸盐如碳酸钠或者碳酸钾,或者碳酸氢钠或者碳酸氢钾,或者有机碱如三烷基胺,例如三乙胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、4-二甲基氨基吡啶或者二异丙基乙胺。优选使用二异丙基乙胺进行缩合。

[0483] 惰性溶剂是,例如,卤代烃如二氯乙烷或三氯乙烷,烃如苯,或其它溶剂如硝基甲烷、二氧杂环己烷、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或乙腈。还可以使用溶剂的混合物。特别优选二甲基甲酰胺。

[0484] 根据方法[D]的反应通常在惰性溶剂中,在催化剂存在下,任选在另外的试剂存在下,任选在微波中,优选在室温至150℃的温度范围内,在大气压至3巴下进行。

[0485] 催化剂是,例如,通常用于Suzuki反应条件的钯催化剂;优选的催化剂是,例如,二氯双(三苯基膦)钯、四(三苯基膦)钯(0)、醋酸钯(II)/三环己基膦、三(二亚苄基丙酮)二钯、双(二苯基膦二茂铁)二氯化钯(II)、1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基(1,4-萘醌)钯二聚物、烯丙基(氯)(1,3-二均三甲苯基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-亚基)钯、醋酸钯(II)/二环己基-(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦、[1,1-双-(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)单二氯甲烷加合物或XPhos预催化剂[(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦烷(1:1)],优选四三苯基膦钯(0)、[1,1-双-(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)单二氯甲烷加合物或XPhos预催化剂[(2'-氨基联苯-2-基)(氯)钯二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦烷(1:1)]。

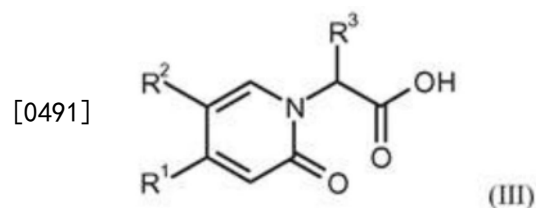
[0486] 附加试剂是,例如,乙酸钾、碳酸铯、碳酸钾或碳酸钠、叔丁醇钾、氟化铯或磷酸钾,其可存在于水溶液中;优选的附加试剂例如是碳酸钾或磷酸钾水溶液。

[0487] 惰性溶剂是,例如,醚如二氧杂环己烷、四氢呋喃或1,2-二甲氧基乙烷,烃如苯、二甲苯或甲苯,或者羧酰胺如二甲基甲酰胺或者二甲基乙酰胺,烷基亚砷如二甲基亚砷,或N-甲基吡咯烷酮或乙腈,或所述溶剂与醇如甲醇或乙醇和/或水的混合物,优选四氢呋喃、二氧杂环己烷或乙腈。

[0488] 式(IV)的化合物是已知的,可以通过已知的方法由相应的起始化合物合成,或者可以类似于实施例部分中所述的方法制备。

[0489] 式(VI)的化合物是已知的或者可以通过已知的方法由相应的起始化合物合成。

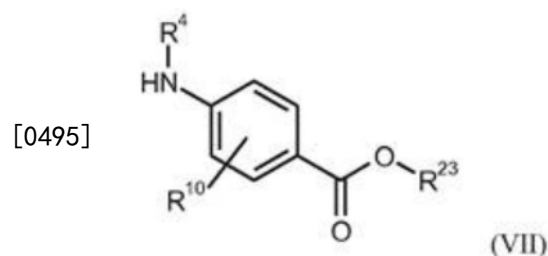
[0490] 式(II)的化合物是已知的或者可以通过在脱水剂的存在下使下式的化合物



[0492] 其中

[0493] R^1 、 R^2 和 R^3 具有上面给出的含义

[0494] 与下式的化合物反应制备



[0496] 其中

[0497] R^4 和 R^{10} 具有上面给出的含义,和

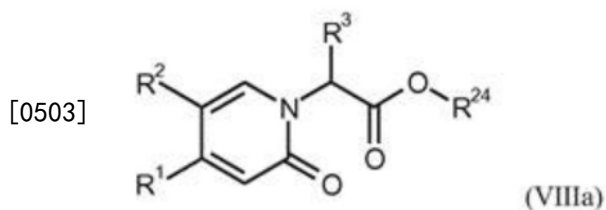
[0498] R^{23} 代表甲基、乙基或叔丁基。

[0499] 如方法[C]所述进行反应。

[0500] 式(VII)的化合物是已知的,可以通过已知的方法由相应的起始化合物合成,或者可以类似于实施例部分中所述的方法制备。

[0501] 式(III)的化合物是已知的,或者可以通过下列方法制备:

[0502] [E]使下式的化合物



[0504] 其中

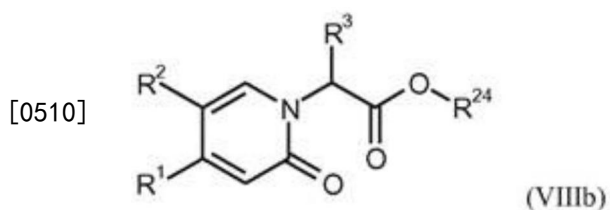
[0505] R^1 、 R^2 和 R^3 具有上面给出的含义和

[0506] R^{24} 代表叔丁基，

[0507] 与酸反应，

[0508] 或者

[0509] [F]使下式的化合物



[0511] 其中

[0512] R^1 、 R^2 和 R^3 具有上面给出的含义，和

[0513] R^{24} 代表甲基、乙基或苄基，

[0514] 与碱反应。

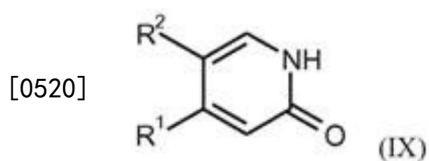
[0515] 式(VIIIa)的化合物和式(VIIIb)的化合物一起形成式(VIII)的化合物的组。

[0516] 根据方法[E]的反应如方法[A]所述进行。

[0517] 方法[F]的反应如方法[B]所述进行。

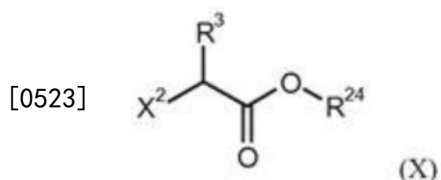
[0518] 式(VIII)的化合物是已知的，或者可以通过下列方法制备：

[0519] [G]使下式的化合物



[0521] 其中

[0522] R^1 和 R^2 具有上面给出的含义，与下式的化合物反应



[0524] 其中

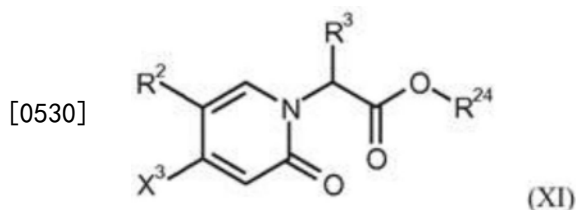
[0525] R^3 具有上面给出的含义，

[0526] R^{24} 代表甲基、乙基、苄基或叔丁基，和

[0527] X^2 代表氯、溴、碘、甲磺酰基氧基或三氟甲磺酰基氧基，

[0528] 或者

[0529] [H]在Suzuki偶联条件下使下式的化合物



[0531] 其中

[0532] R²和R³具有上面给出的含义,

[0533] R²⁴代表甲基、乙基、苄基或叔丁基,和

[0534] X³代表氯、溴或碘,

[0535] 与式(VI)的化合物反应。

[0536] 根据方法[G]的反应通常在惰性溶剂中,任选在碱存在下,优选在室温至溶剂回流的温度范围内,在大气压下进行。

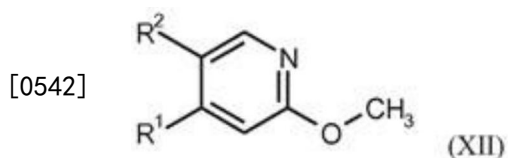
[0537] 惰性溶剂是例如卤代烃如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳或1,2-二氯乙烷,醇如甲醇或乙醇,醚如乙醚、甲基叔丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、二氧杂环己烷或四氢呋喃或其它溶剂如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙腈或吡啶或溶剂的混合物,或溶剂与水的混合物;优选二甲基甲酰胺。

[0538] 碱是例如碱金属氢氧化物如氢氧化钠,氢氧化锂或氢氧化钾,或碱金属碳酸盐如碳酸铯,碳酸钠或碳酸钾,或叔丁醇钾或叔丁醇钠,氢化钠或这些碱的混合物或氢化钠和溴化锂的混合物;优选碳酸钾或氢化钠。

[0539] 式(X)的化合物是已知的或者可以通过已知的方法由适当的起始材料合成。

[0540] 根据方法[H]的反应如方法[D]所述进行。

[0541] 式(IX)的化合物是已知的或者可以通过使下式的化合物



[0543] 其中

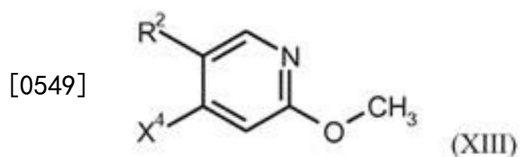
[0544] R¹和R²具有上面给出的含义,

[0545] 与吡啶鎓盐酸盐或吡啶鎓氢溴酸盐反应制备。

[0546] 反应通常在惰性溶剂中,优选在80℃至120℃的温度范围内,在大气压下进行。

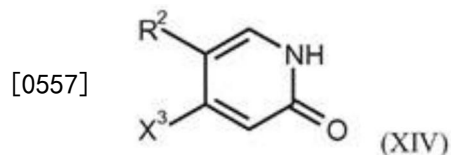
[0547] 惰性溶剂例如是烃如苯,或其它溶剂如硝基甲烷、二氧杂环己烷、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷或乙腈。也可以使用溶剂的混合物。特别优选二甲基甲酰胺。

[0548] 式(XII)的化合物是已知的或者可以通过在Suzuki偶联条件下使下式的化合物

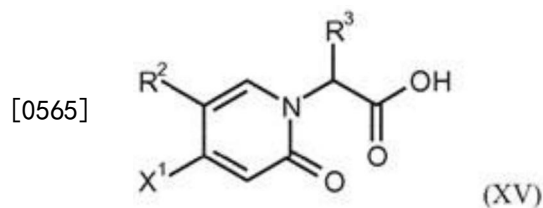


[0550] 其中

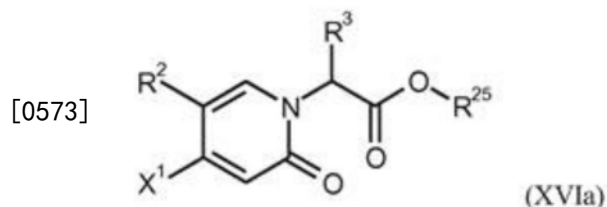
- [0551] R^2 具有上面给出的含义,和
 [0552] X^4 代表氯、溴或碘,
 [0553] 与式(VI)的化合物反应制备。
 [0554] 反应如方法[D]所述进行。
 [0555] 式(XIII)的化合物是已知的或者可以通过已知的方法由适当的起始材料合成。
 [0556] 式(XI)的化合物是已知的或者可以通过使下式的化合物



- [0558] 其中
 [0559] R^2 具有上面给出的含义,和
 [0560] X^3 代表氯、溴或碘,
 [0561] 与式(X)的化合物反应制备。
 [0562] 反应如方法[G]所述进行。
 [0563] 式(XIV)的化合物是已知的或者可以通过已知的方法由适当的起始材料合成。
 [0564] 式(V)的化合物是已知的或者可以通过在脱水剂的存在下使下式的化合物

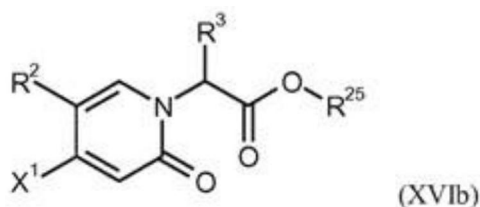


- [0566] 其中
 [0567] R^2 和 R^3 具有上面给出的含义,和
 [0568] X^1 代表氯、溴或碘,
 [0569] 与式(IV)的化合物反应制备。
 [0570] 反应如方法[C]所述进行。
 [0571] 式(XV)的化合物是已知的或者可以通过下列方法制备:
 [0572] [I]使下式的化合物



- [0574] 其中
 [0575] R^2 和 R^3 具有上面给出的含义,
 [0576] R^{25} 代表叔丁基,和
 [0577] X^1 代表氯、溴或碘,
 [0578] 与酸反应,
 [0579] 或者[J]使下式的化合物

[0580]



[0581] 其中

[0582] R²和R³具有上面给出的含义,

[0583] R²⁵代表甲基、乙基或苄基,和

[0584] X¹代表氯、溴或碘,

[0585] 与碱反应。

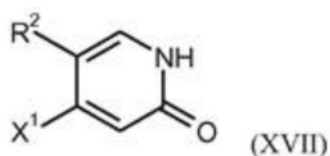
[0586] 式 (XVIa) 的化合物和式 (XVIb) 的化合物一起形成式 (XVI) 的化合物的组。

[0587] 根据方法 [I] 的反应如方法 [A] 所述进行。

[0588] 根据方法 [J] 的反应如方法 [B] 所述进行。

[0589] 式 (XVI) 的化合物是已知的或者可以通过使下式的化合物

[0590]



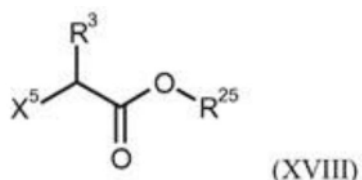
[0591] 其中

[0592] R²具有上面给出的含义,和

[0593] X¹代表氯、溴或碘,

[0594] 与下式的化合物反应制备

[0595]



[0596] 其中

[0597] R³具有上面给出的含义,

[0598] R²⁵代表甲基、乙基、苄基或叔丁基,和

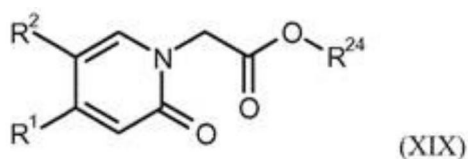
[0599] X⁵代表氯、溴、碘、甲磺酰基氧基或三氟甲磺酰基氧基。

[0600] 反应如方法 [G] 所述进行。

[0601] 式 (XVII) 的化合物和式 (XVIII) 的化合物是已知的或者可以通过已知的方法由适当的起始材料合成。

[0602] 在可替换的方法中,式 (VIII) 的化合物可以通过使下式的化合物

[0603]

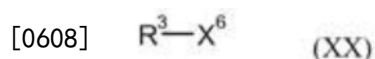


[0604] 其中

[0605] R¹和R²具有上面给出的含义,和

[0606] R^{24} 代表甲基、乙基、苄基或叔丁基,

[0607] 与下式的化合物反应制备



[0609] 其中

[0610] R^3 具有上面给出的含义,和

[0611] X^6 代表氯、溴、碘、甲磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基或对甲苯磺酰基氧基。

[0612] 反应通常在惰性溶剂中,如果合适的话在碱存在下,优选在 -78°C 至室温的温度范围内,在大气压下进行。

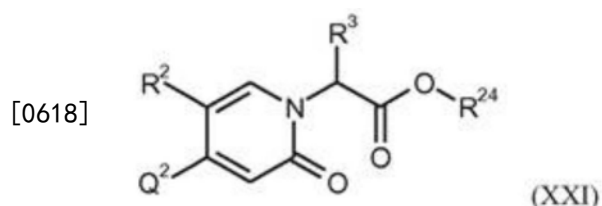
[0613] 惰性溶剂为例如卤代烃,如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳或1,2-二氯乙烷,醇如甲醇或乙醇,醚如乙醚、甲基叔丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、二氧杂环己烷或四氢呋喃,或其它溶剂如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙腈或吡啶,或溶剂的混合物,或溶剂与水的混合物;优选四氢呋喃。

[0614] 碱是例如叔丁醇钾或叔丁醇钠、氢化钠、N-丁基锂或双(三甲基甲硅烷基)氨基锂,优选双(三甲基甲硅烷基)氨基锂。

[0615] 式(XIX)的化合物是已知的或者可以通过上述方法例如方法[G]从合适的起始材料合成。

[0616] 式(XX)的化合物是已知的或者可以通过已知方法从合适的起始材料合成。

[0617] 在可替换的方法中,式(VIII)的化合物可以通过在Suzuki偶联条件下使下式的化合物



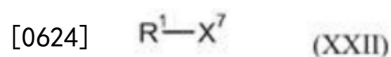
[0619] 其中

[0620] R^2 和 R^3 具有上面给出的含义,

[0621] R^{24} 代表甲基、乙基、苄基或叔丁基,和

[0622] Q^2 代表 $-B(OH)_2$ 、硼酸酯,优选硼酸频哪醇酯,或 $-BF_3^-K^+$,

[0623] 与下式的化合物反应制备



[0625] 其中

[0626] R^1 如上所定义,和

[0627] X^7 代表氯、溴或碘。

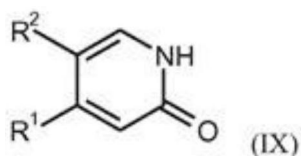
[0628] 如方法[D]所述进行反应。

[0629] 式(XXI)的化合物是已知的或者可以通过已知方法从合适的起始材料例如从式(XI)的化合物合成。

[0630] 式(XXII)的化合物是已知的或者可以通过已知方法从合适的起始材料合成。

[0631] 在可替换的方法中,式(III)的化合物可以通过使下式的化合物

[0632]

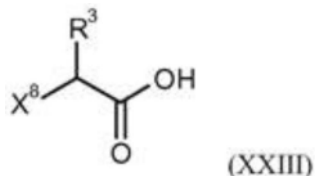


[0633] 其中

[0634] R^1 和 R^2 具有上面给出的含义,

[0635] 与下式的化合物反应制备

[0636]



[0637] 其中

[0638] R^3 具有上面给出的含义,和[0639] X^8 代表氯、溴或碘。

[0640] 反应通常在惰性溶剂中,如果合适的话在碱存在下,优选在-10℃至90℃的温度范围内,在大气压下进行。

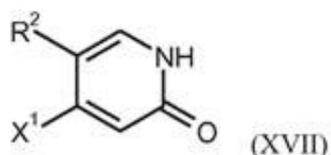
[0641] 惰性溶剂为例如卤代烃,如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳或1,2-二氯乙烷,醇如甲醇或乙醇,醚如乙醚、甲基叔丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、二氧杂环己烷或四氢呋喃,或其它溶剂如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙腈或吡啶,或溶剂的混合物,或溶剂与水的混合物;优选四氢呋喃。

[0642] 碱是例如叔丁醇钾或叔丁醇钠、氢化钠或双(三甲基甲硅烷基)氨基锂,或二叔丁醇镁和叔丁醇钾的混合物,优选二叔丁醇镁和叔丁醇钾的混合物。

[0643] 式(XXIII)的化合物是已知的或者可以通过已知方法从合适的起始材料合成。

[0644] 在可替换的方法中,式(XV)的化合物可以通过使下式的化合物

[0645]

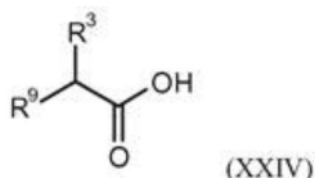


[0646] 其中

[0647] R^2 具有上面给出的含义,和[0648] X^1 代表氯、溴或碘,

[0649] 与下式的化合物反应制备

[0650]



[0651] 其中

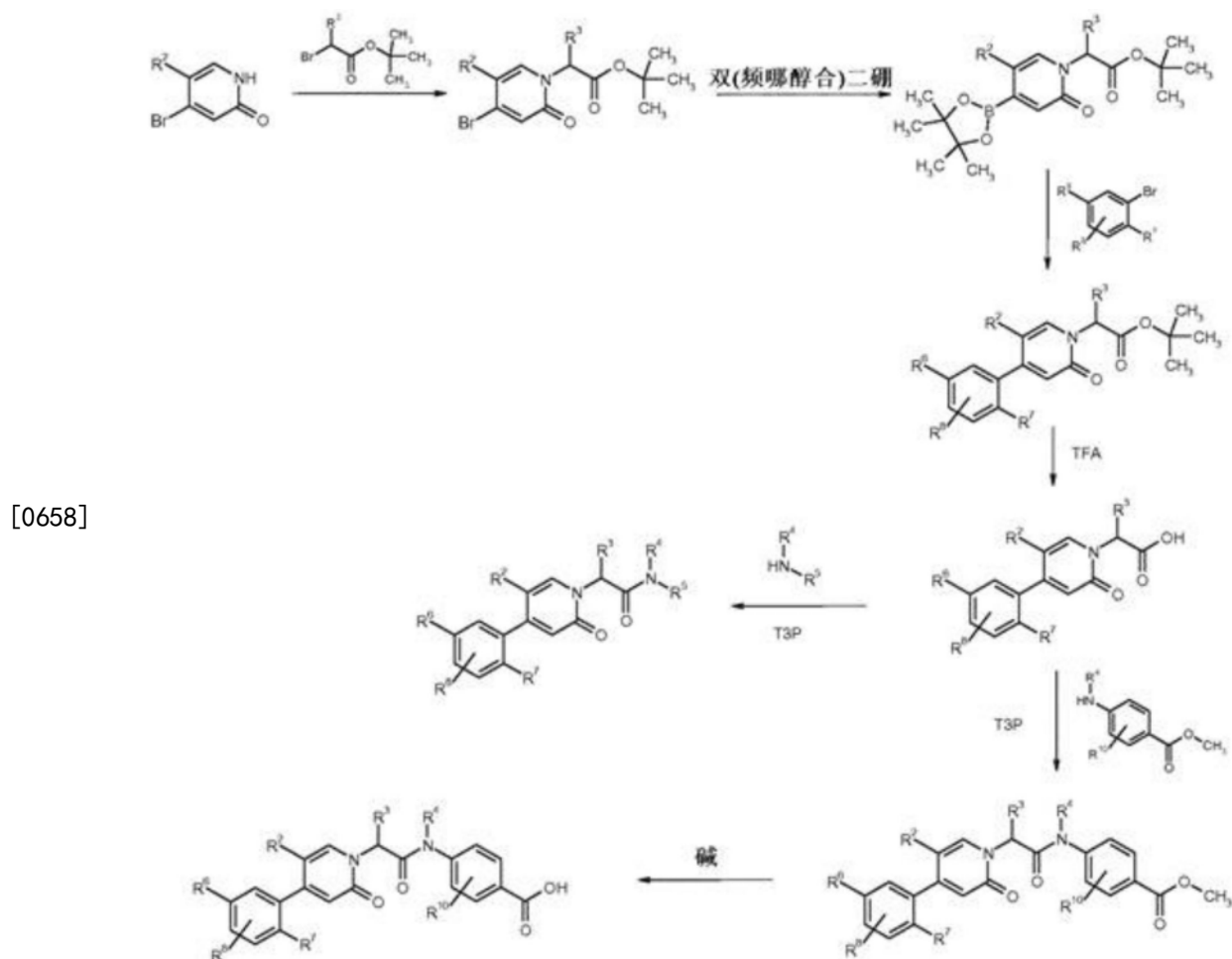
[0652] R^3 具有上面给出的含义,和[0653] X^9 代表氯、溴或碘。

[0654] 如式(IX)的化合物与式(XXIII)的化合物的反应所述进行反应。

[0655] 式(XXIV)的化合物是已知的或者可以通过已知方法从合适的起始材料合成。

[0656] 起始化合物和式(I)的化合物的制备可以通过下面的合成方案例示。

[0657] 方案1:



[0659] 根据本发明的化合物具有不可预见的有用的药理学活性谱和良好的药代动力学行为,特别是这种化合物在给定的给药间隔内在血液中较长时间暴露在最小有效浓度以上。这样的特征导致给定给药间隔内改善的峰谷比(最大与最小浓度的商),其优点是化合物可以以较低的频率并且以显著较低的剂量给药以达到效果。它们是影响丝氨酸蛋白酶因子XIa (FXIa) 和/或丝氨酸蛋白酶血浆激肽释放酶(PK)的蛋白水解活性的化合物。根据本发明的化合物抑制由FXIa和/或PK催化的底物的酶裂解,其在血液凝固的激活中,在血小板聚集中通过减少对血小板的PAR-1激活而言必需的凝血酶,和在炎性过程中起到必不可少的作用,其在血管通透性中特别地涉及增加。

[0660] 因此它们适于用作用于在人和动物中治疗和/或预防疾病的药物。

[0661] 本发明还提供本发明化合物用于治疗 and/或预防病症的用途,特别是心血管病症,优选血栓形成或血栓栓塞病症和/或血栓形成或血栓栓塞并发症,和/或眼科病症,特别是糖尿病视网膜病变或黄斑水肿,和/或炎性病症,特别是与过量血浆激肽释放酶活性相关的那些,例如遗传性血管水肿(HAE),或慢性炎性病症,特别是肠的慢性炎性病症,如克罗恩

病。

[0662] 因子XIa (FXIa) 是凝固背景下一种重要的酶,其可以通过凝血酶和因子XIIa (FXIIa) 二者活化,并因此涉及凝固的两个必不可少的过程:它是从凝固启动到放大和蔓延的过渡的中心组件:在正反馈回路中,除了因子V和因子VIII之外,凝血酶还将因子XI活化为因子XIa,藉此因子IX被转化为因子IXa,通过以这种方式产生的因子IXa/因子VIIIa复合物,因子X被活化并因此依次高度刺激凝血酶形成,从而导致强有力的血栓生长并稳定血栓。

[0663] 此外,因子XIa是凝固的内源性启动的重要组件:除了通过组织因子(TF) 刺激,特别地还可以在负电荷表面上激活凝固体系,所述负电荷表面不仅包括外源细胞(例如细菌)的表面结构,还包括人造表面例如人造血管、支架和体外循环。在所述表面上,最初因子XII (FXII) 被活化为因子XIIa (FXIIa),所述因子XIIa随后将附着在细胞表面的FXI活化为FXIa。这导致如上文所述的凝固级联的进一步活化。

[0664] 相比起来,通过TF/因子VIIa和因子X活化和最终凝血酶形成(血管损伤的生理反应),在最初阶段凝血酶产生保持不受影响。这可以解释为什么在FXIa敲除小鼠,以及在给药FXIa抑制剂的兔和其它物种中发现出血时间没有延长。这种由物质引起的低出血倾向对于在人类中,特别是在出血风险增加的患者中使用非常有利。

[0665] 此外,在内源性活化背景中,因子XIIa也将血浆激肽释放酶原活化成血浆激肽释放酶(PK),这在增强回路中尤其导致进一步的因子XII活化,这总体上导致扩大表面上凝血级联的开始。本发明的化合物的PK抑制活性因此降低经由表面活化的凝固,因此具有抗凝作用。一个优点可在于因子XIa抑制活性和PK抑制活性的组合以实现平衡的抗血栓形成作用。

[0666] 因此,本发明的化合物适用于治疗和/或预防可能由凝块形成引起的病症或并发症。

[0667] 对本发明而言,“血栓形成或血栓栓塞病症”包括在动脉和静脉血管系统中发生并可用本发明的化合物治疗的病症,特别是在心脏的冠状动脉中的病症,如急性冠脉综合征(ACS)、存在ST段抬高(STEMI)和无ST段抬高(非STEMI)的心肌梗死、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、在冠状动脉介入术如血管成形术、支架植入或主动脉冠状动脉搭桥术后的再闭塞和再狭窄,以及其它脉管中的血栓形成或血栓栓塞病症,其导致外周动脉闭塞性病症、肺栓塞、静脉血栓栓塞、静脉血栓形成,特别是在下肢深静脉和肾静脉中,短暂性脑缺血发作以及血栓形成性中风和血栓栓塞性中风。

[0668] 凝固系统的刺激可由各种原因或相关病症造成。尤其在外科手术、不能移动、卧床、感染、炎症或癌症或癌症治疗的背景中,可高度活化凝固系统,并可能发生血栓形成并发症,特别是静脉血栓形成。本发明的化合物因此适用于在癌症患者的外科手术的背景下预防血栓形成。本发明的化合物因此还适用于预防具有活化的凝血系统的患者中,例如在所述刺激情形中的血栓形成。

[0669] 因此,本发明的化合物也适用于预防和治疗具有急性、间歇性或持续性心律失常,例如心房颤动的患者和经受心脏复律的患者,以及具有心瓣膜病症或具有人工心瓣膜的患者的心源性血栓栓塞,例如脑缺血、中风和系统性血栓栓塞和缺血。

[0670] 此外,本发明的化合物适用于治疗和预防弥漫性血管内凝血(DIC),其尤其在败血

症的情况下发生,但也由于外科手术、肿瘤病症、烧伤或其它损伤发生并可通过微血栓形成造成严重器官损伤。

[0671] 此外,在微血管病性溶血性贫血中发生血栓栓塞并发症,和在体外循环,例如血液透析、ECMO(“体外膜氧合”)、LVAD(“左心室辅助装置”)和类似方法、AV瘘管、人造血管和人工心脏瓣膜中通过血液与外来表面的接触发生血栓栓塞并发症。

[0672] 此外,本发明的化合物适用于治疗和/或预防病症,该病症涉及微凝块形成或脑血管中的纤维蛋白沉积物,这可能导致痴呆病症,如血管性痴呆或阿尔茨海默症。在此,凝块可经由闭塞和通过结合其它疾病相关因子来造成该病症。

[0673] 此外,本发明的化合物特别适用于治疗和/或预防除促凝组分外,促炎组分也起到必不可少作用的病症。特别可通过本发明的化合物防止凝固和炎症的相互增强,由此决定性地降低血栓形成并发症的可能性。在这种情况下,因子XIa抑制组分(通过抑制凝血酶产生)和PK抑制组分都有助于抗凝和抗炎作用(例如经由缓激肽)。因此,尤其可考虑在动脉粥样硬化性血管病症、运动系统的风湿病背景中的炎症、肺的炎性病症,如肺纤维化,肾的炎性病症,如肾小球肾炎,肠的炎性病症,如克罗恩病或溃疡性结肠炎,或糖尿病潜在疾病背景中可能存在的病症,如糖尿病视网膜病变或肾病的背景下的治疗和/或预防。

[0674] 借助血浆激肽释放酶生成的激肽在慢性炎性肠道病症(CID)的进展中尤其具有成因作用。它们经由缓激肽受体活化的促炎作用诱发并增强疾病进展。对克罗恩病患者的研究显示肠上皮中的激肽释放酶浓度与肠炎程度之间的相关性。在动物实验研究中同样观察到激肽释放酶-激肽系统的活化。通过激肽释放酶抑制剂抑制缓激肽合成因此也可用于慢性炎性肠道病症的预防和/或治疗。

[0675] 此外,本发明的化合物可用于抑制肿瘤生长和转移形成,以及用于预防和/或治疗肿瘤患者,特别是经历较大型外科手术或化疗或放疗的患者的血栓栓塞并发症,例如静脉血栓栓塞。

[0676] 此外,本发明的化合物也适用于预防和/或治疗肺高压。

[0677] 在本发明的上下文中,术语“肺高压”包括肺动脉高压、与左心病症相关的肺高压、与肺部病症和/或缺氧相关的肺高压和由于慢性血栓栓塞(CTEPH)的肺高压。

[0678] “肺动脉高压”包括特发性肺动脉高压(IPAH,以前也称作原发性肺高压)、家族性肺动脉高压(FPAH)和相关性肺动脉高压(APAH),其与胶原病、先天系统性肺分流缺陷、门脉高压、HIV感染、特定药物和药剂的摄入、与其它病症(甲状腺病症、糖原贮积病症、高雪氏病、遗传性毛细管扩张、血红蛋白病、骨髓增生病症、脾切除)、与具有显著静脉/毛细管影响的病症,如肺静脉闭塞病症和肺毛细血管瘤以及新生儿的持续性肺高压相关。

[0679] 与左心病症相关的肺高压包括患病的左心房或心室和二尖瓣或主动脉瓣缺陷。

[0680] 与肺部病症和/或缺氧相关的肺高压包括慢性阻塞性肺病、间质性肺病、睡眠呼吸暂停综合征、肺泡通气不足、慢性高空病和先天畸形。

[0681] 由于慢性血栓栓塞(CTEPH)的肺高压包含近端肺动脉的血栓栓塞性闭塞、远端肺动脉的血栓栓塞性闭塞和非血栓形成性肺栓塞(肿瘤、寄生虫、异物)。

[0682] 本发明还提供本发明的化合物用于制备治疗和/或预防与类肉瘤病、组织细胞增生症X和淋巴管瘤病相关的肺高压的药物的用途。

[0683] 此外,本发明的物质也可用于治疗肺和肝纤维化。

[0684] 此外,本发明的化合物也适用于治疗和/或预防在传染病和/或全身炎性综合征(SIRS)、败血性器官功能障碍、败血性器官衰竭和多器官衰竭、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肺损伤(ALI)、败血性休克和/或败血性器官衰竭背景中的弥漫性血管内凝血。

[0685] 在感染过程中,可能发生凝固系统的泛发性活化(弥漫性血管内凝血或消耗性凝血病,下文称作“DIC”),伴随着各种器官中的微血栓形成和继发性出血并发症。此外,可能发生内皮损伤,伴有增加的血管通透性,并且体液和蛋白质扩散到血管外空间中。随着感染的进展,可能发生器官衰竭(例如肾衰竭、肝衰竭、呼吸衰竭、中枢神经缺陷和心血管衰竭)或多器官衰竭。

[0686] 在DIC的情况下,在受损内皮细胞的表面、异物表面或交联血管外组织的表面存在凝固系统的大规模活化。因此,凝固存在于各种器官的小血管中,伴随着缺氧和后续器官功能障碍。继发效应是凝血因子(例如因子X、凝血酶原和纤维蛋白原)和血小板消耗,这降低血液的凝固能力并可能导致大出血。

[0687] 抑制单独的血浆激肽释放酶或血浆激肽释放酶与因子XIa的组合的本发明的化合物也可用于治疗/或预防在其进程中涉及血浆激肽释放酶的病症。除抗凝活性外,血浆激肽释放酶是重要的舒缓激肽释放蛋白酶,其因此尤其导致提高的内皮通透性。该化合物因此可用于治疗和/或预防涉及水肿形成的病症,如眼科病症,特别是糖尿病视网膜病变或黄斑水肿或遗传性血管水肿。

[0688] “眼科病症”在本发明上下文中特别包括病症,例如糖尿病视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿(DME)、黄斑水肿、与视网膜静脉闭塞相关的黄斑水肿、年龄相关性黄斑变性(AMD)、脉络膜新生血管(CNV)、脉络膜新生血管膜(CNVM)、囊样黄斑水肿(CME)、视网膜前膜(ERM)和黄斑穿孔、近视相关的脉络膜新生血管、血管样条纹、血管条纹、视网膜脱离、视网膜色素上皮细胞的萎缩性变化、视网膜色素上皮细胞的肥厚性变化、视网膜静脉闭塞、脉络膜视网膜静脉闭塞、视网膜色素变性、Stargardt病、早产儿视网膜病变、青光眼、炎性眼病,如葡萄膜炎、巩膜炎或眼内炎、白内障、折射异常,如近视、远视或散光和圆锥角膜、前眼病症,如作为例如角膜炎、角膜移植或角膜成形术的后遗症的角膜新生血管、作为缺氧(例如由于过度使用隐形眼镜)后遗症的角膜新生血管、翼状胬肉结膜、角膜下水肿和角膜内水肿。

[0689] 本发明的化合物也适用于在基因突变导致提高的酶活性或提高的酶原水平并通过酶活性或酶原浓度的相关试验/测量确定这些的患者中的原发性预防血栓形成或血栓栓塞病症和/或炎性病症和/或具有提高的血管通透性的病症。

[0690] 本发明还提供本发明的化合物用于治疗/或预防病症,尤其是上述病症的用途。

[0691] 本发明还提供本发明的化合物用于制备治疗和/或预防病症,尤其是上述病症的药物的用途。

[0692] 本发明还提供使用治疗有效量的本发明的化合物治疗和/或预防病症,尤其是上述病症的方法。

[0693] 本发明还提供本发明的化合物,其用于使用治疗有效量的本发明的化合物治疗和/或预防病症,尤其是上述病症的方法。

[0694] 本发明特别提供本发明的化合物,其用于使用治疗有效量的本发明的化合物治疗和/或预防血栓形成或血栓栓塞病症的方法。

[0695] 本发明还提供包含本发明的化合物和一种或多种附加活性化合物的药物。

[0696] 此外,本发明的化合物也可用于离体防止凝固,例如用于保护要移植的器官免受到凝块形成造成的器官损伤和用于保护器官接受者免受来自移植器官的血栓栓塞,用于保存血液和血浆产品,用于清洁/预处理导管和其它医疗辅助设备和仪器,用于涂覆体内或离体使用的医疗辅助设备和仪器的合成表面或用于可包含因子XIa或血浆激肽释放酶的生物样品。

[0697] 本发明还提供体外防止血液凝固的方法,特别是在可含有因子XIa或血浆激肽释放酶或这两种酶的库存血液或生物样品中,所述方法的特征在于加入抗凝有效量的本发明的化合物。

[0698] 本发明还提供包含本发明的化合物和一种或多种附加活性化合物的药物,其特别用于治疗 and/或预防上述病症。适合联用的活性化合物的优选实例包括:

[0699] ●降脂物质,尤其是HMG-CoA (3-羟基-3-甲基戊二酰-辅酶A) 还原酶抑制剂,例如洛伐他汀 (Mevacor)、辛伐他汀 (Zocor)、普伐他汀 (Pravachol)、氟伐地汀 (Lescol) 和阿托伐他汀 (Lipitor);

[0700] ●冠状动脉治疗剂/血管舒张剂,尤其是ACE (血管紧张素转换酶) 抑制剂,例如卡托普利、赖诺普利、依那普利、雷米普利、西拉普利、贝那普利、福辛普利、喹那普利和培哚普利,或AII (血管紧张素II) 受体拮抗剂,例如恩布沙坦、氯沙坦、缬沙坦、伊贝沙坦、坎地沙坦、依普罗沙坦和替米沙坦,或 β -肾上腺素受体拮抗剂,例如卡维地洛、阿普洛尔、比索洛尔、醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、卡替洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、心得安和噻吗洛尔,或 α -1-肾上腺素受体拮抗剂,例如哌唑嗪、布那唑嗪、多沙唑嗪和特拉唑嗪,或利尿剂,例如氢氯噻嗪、呋塞米、布美他尼、吡咯他尼、托拉塞米、阿米洛利和双胍酞嗪,或钙通道阻滞剂,例如维拉帕米和地尔硫卓,或二氢吡啶衍生物,例如硝苯地平 (Adalat) 和尼群地平 (Bayotensin),或硝基制剂,例如5-单硝酸异山梨醇酯、二硝酸异山梨醇酯和三硝酸甘油酯,或导致环状单磷酸鸟苷 (cGMP) 增加的物质,例如可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂,例如利奥西呱;

[0701] ●纤溶酶原激活剂 (溶栓剂/纤溶剂) 和促进溶栓/纤维蛋白溶解的化合物,如纤溶酶原激活剂抑制剂的抑制剂 (PAI抑制剂) 或凝血酶活化的纤维蛋白溶解抑制剂的抑制剂 (TAFI抑制剂),例如组织纤溶酶原激活剂 (t-PA, 例如 Actilyse®)、链激酶、瑞替普酶和尿激酶,或导致增加的纤溶酶形成的纤溶酶原调节物质;

[0702] ●抗凝物质 (抗凝剂),例如肝素 (UFH)、低分子量肝素 (LMW),例如亭扎肝素、舍托肝素、帕肝素、那屈肝素、阿地肝素、依诺肝素、瑞维肝素、达肝素、达那肝素、semuloparin (AVE 5026)、adomiparin (M118) 和EP-42675/ORG42675;

[0703] ●直接凝血酶抑制剂 (DTI),例如泰毕全 (达比加群)、atecegatran (AZD-0837)、DP-4088、SSR-182289A、阿加曲班、比伐卢定和tanogitran (BIBT-986和前药BIBT-1011)、水蛭素;

[0704] ●直接因子Xa抑制剂,例如利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班 (DU-176b)、贝曲沙班 (PRT-54021)、R-1663、darexaban (YM-150)、奥米沙班 (FXV-673/RPR-130673)、letaxaban (TAK-442)、雷扎沙班 (DPC-906)、DX-9065a、LY-517717、tanogitran (BIBT-986,前药:BIBT-1011)、艾卓肝素和磺达肝素,

[0705] ●血小板聚集抑制物质(血小板聚集抑制剂、凝血细胞聚集抑制剂),例如乙酰水杨酸(例如阿司匹林)、P2Y₁₂拮抗剂,例如噻氯匹定(Ticlid)、氯吡格雷(Plavix)、普拉格雷、替格瑞洛、坎格瑞洛、依诺格雷,PAR-1拮抗剂,例如沃拉帕沙,PAR-4拮抗剂、EP3拮抗剂,例如DG041;

[0706] ●血小板粘附抑制剂,如GPVI和/或GPIb拮抗剂,例如Revacept或caplacizumab;

[0707] ●纤维蛋白原受体拮抗剂(糖蛋白-IIb/IIIa拮抗剂),例如阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班、拉米非班、来达非班和夫雷非班;

[0708] ●重组人活化蛋白C,例如Xigris或重组血栓调节蛋白;

[0709] ●以及抗心律不齐剂;

[0710] ●VEGF和/或PDGF信号通路的抑制剂,例如阿柏西普、雷珠单抗、贝伐单抗、KH-902、哌加他尼、雷莫芦单抗、角鲨胺或bevasiranib、阿帕替尼、阿西替尼、布立尼布、西地尼布、多韦替尼、lenvatinib、linifanib、莫替沙尼、帕唑帕尼、瑞格非尼、索拉非尼、舒尼替尼、tivozanib、凡德他尼、瓦他拉尼、Vargatef和E-10030;

[0711] ●血管生成素-Tie信号通路的抑制剂,例如AMG386;

[0712] ●Tie2受体酪氨酸激酶的抑制剂;

[0713] ●整合素信号通路的抑制剂,例如volociximab、西仑吉肽和ALG1001;

[0714] ●PI3K-Akt-mTor信号通路的抑制剂,例如XL-147、哌立福辛、MK2206、西罗莫司、西罗莫司脂化物和依维莫司;

[0715] ●皮质类固醇,例如阿奈可他、倍他米松、地塞米松、去炎松、氟轻松和醋酸氟轻松;

[0716] ●ALK1-Smad1/5信号通路的抑制剂,例如ACE041;

[0717] ●环氧合酶抑制剂,例如溴芬酸和奈帕芬胺;

[0718] ●激肽释放酶-激肽系统的抑制剂,例如safotibant和ecallantid;

[0719] ●鞘氨醇1-磷酸信号通路的抑制剂,例如sonopizumab;

[0720] ●补体-C5a受体的抑制剂,例如艾库组单抗;

[0721] ●5HT_{1a}受体的抑制剂,例如坦度螺酮;

[0722] ●Ras-Raf-Mek-Erk信号通路的抑制剂;MAPK信号通路的抑制剂;FGF信号通路的抑制剂;内皮细胞增殖的抑制剂;诱导细胞凋亡的活性物质;

[0723] ●由活性化合物和光的作用构成的光动力疗法,该活性化合物是例如维替泊芬。

[0724] “组合”对本发明而言不仅是指含有所有组分的剂型(所谓的固定组合)和含有彼此分开的组分的组合包装,还是指同时或相继给药的组分,只要它们用于预防和/或治疗相同疾病。同样可以将两种或更多种活性成分互相组合,意味着它们由此各自在双组分或多组分组合中。

[0725] 本发明的化合物可以全身和/或局部作用。为此,它们可以以合适方式给药,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、口腔、直肠、皮肤、透皮、结膜或经耳途径或作为植入物或支架。

[0726] 本发明的化合物可以以适合这些给药途径的给药形式给药。

[0727] 适合口服给药的给药形式是根据现有技术工作并以快速和/或改性方式递送本发明的化合物并含有结晶和/或无定形和/或溶解形式的本发明的化合物的给药形式,例如片

剂(未包衣或包衣片剂,例如具有肠溶包衣或不可溶或延迟溶解的包衣,其控制本发明的化合物的释放)、在口腔中快速崩解的片剂或薄膜剂/圆片、薄膜剂/冻干产物、胶囊剂(例如硬或软明胶胶囊剂)、糖衣片剂、颗粒剂、小丸剂、粉剂、乳剂、混悬剂、气雾剂或溶液剂。

[0728] 肠胃外给药的实现可以避开再吸收步骤(例如通过静脉内、动脉内、心脏内、脊柱内或腰椎内途径)或包括再吸收(例如通过肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内途径)。适合肠胃外给药的给药形式包括溶液剂、混悬剂、乳剂、冻干产物或无菌粉末形式的注射和输注用制剂。

[0729] 适合眼外(局部)给药的是根据现有技术工作、快速和/或以改性或受控方式释放活性化合物并含有结晶和/或无定形和/或溶解形式的活性化合物的给药形式,例如滴眼剂、喷雾剂和洗剂(例如溶液剂、混悬剂、囊泡/胶体体系、乳剂、气雾剂)、用于滴眼剂、喷雾剂和洗剂的粉剂(例如磨碎的活性化合物、混合物、冻干产物、沉淀活性化合物)、半固体眼制剂(例如水凝胶、原位水凝胶、乳膏和软膏)、眼插入物(固体和半固体制剂,例如生物粘附剂、薄膜剂/圆片、片剂、隐形眼镜)。

[0730] 眼内给药包括例如玻璃体内、视网膜下、巩膜下、脉络膜内、结膜下、眼球后和眼球筋膜囊下(subtenon)给药。适合眼内给药的是根据现有技术工作、快速和/或以改性或受控方式释放活性化合物并含有结晶和/或无定形和/或溶解形式的活性化合物的给药形式,例如注射制剂和注射制剂用浓缩剂(例如溶液剂、混悬剂、囊泡/胶体体系、乳剂)、注射制剂的粉剂(例如磨碎的活性化合物、混合物、冻干产物、沉淀活性物质)、注射制剂用凝胶(半固体制剂,例如水凝胶、原位水凝胶)和植入物(固体制剂,例如可生物降解和不可生物降解的植入物、可植入泵)。

[0731] 优选的是口服给药,或在眼科病症的情况下,眼外和眼内给药。

[0732] 适合其它给药途径的给药形式是例如吸入药物形式(包括粉末吸入器、喷雾器)、滴鼻剂、鼻用溶液剂或喷鼻剂;舌、舌下或口腔给药的片剂、薄膜剂/圆片或胶囊剂、栓剂、耳或眼制剂、阴道胶囊、含水混悬剂(洗剂、振荡混合物)、亲脂混悬剂、软膏、乳膏、透皮治疗系统(例如贴剂)、乳、糊剂、泡沫剂、扑粉剂、植入物或支架。

[0733] 本发明的化合物可以转化成所提到的给药形式。这可以以本身已知的方式通过与惰性、无毒、药学上合适的赋形剂混合实现。这些赋形剂包括载体(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧山梨糖醇酐油酸酯)、粘合剂(例如聚乙烯基吡咯烷酮)、合成和天然聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、着色剂(例如无机颜料,例如氧化铁)和味道和/或气味矫正剂。

[0734] 本发明还提供包含至少一种本发明的化合物,优选以及一种或多种惰性无毒的药学上合适的赋形剂的药物,及其用于上文提到目的的用途。

[0735] 在肠胃外给药的情况下,通常发现有利的是,每24小时给予大约5至250mg的量以实现有效结果。在口服给药的情况下,该量为每24小时大约5至500mg。

[0736] 尽管如此,可能必须酌情偏离规定的量,尤其取决于体重、给药途径、个体对活性成分的反应、制剂类型和给药时间或时间间隔。

具体实施方式

[0737] 除非另行指明,下列试验和实施例中的百分比为重量百分比;份为重量份。在每种情况下,液体/液体溶液的溶剂比、稀释比和浓度数据基于体积。“w/v”是指“重量/体积”。例如,“10%w/v”是指:100ml溶液或悬浮液包含10g物质。

[0738] A) 实施例

[0739] 缩写:

[0740]	Boc	叔丁基氧基羰基
[0741]	brs或br s	宽单峰(在NMR中)
[0742]	Ex.	实施例
[0743]	d	天,双峰(在NMR中)
[0744]	TLC	薄层色谱
[0745]	DCM	二氯甲烷
[0746]	DCI	直接化学电离(在MS中)
[0747]	dd	双二重峰(在NMR中)
[0748]	DIC	N,N'-二异丙基碳二亚胺
[0749]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0750]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0751]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0752]	DMSO	二甲基亚砷
[0753]	eq.	当量
[0754]	ESI	电喷雾电离(在MS中)
[0755]	h	小时
[0756]	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐
[0757]	HPLC	高压高效液相色谱
[0758]	HV	高真空
[0759]	LC/MS	液相色谱-偶联质谱
[0760]	LDA	二异丙基氨基锂
[0761]	m	多重峰(在NMR中)
[0762]	min	分钟
[0763]	MS	质谱
[0764]	NMR	核磁共振光谱
[0765]	Oxima	羟基亚氨基氰基乙酸乙酯
[0766]	q	四重峰(在NMR中)
[0767]	quant.	定量
[0768]	quin	五重峰(在NMR中)
[0769]	RP	反相(在HPLC中)
[0770]	RT	室温
[0771]	R _t	保留时间(在HPLC中)
[0772]	s	单峰(在NMR中)

- [0773] sxt 六重峰(在NMR中)
- [0774] SFC 超临界流体色谱(超临界二氧化碳作为流动相)
- [0775] t 三重峰(在NMR中)
- [0776] THF 四氢呋喃
- [0777] TFA 三氟乙酸
- [0778] T3P 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物。
- [0779] HPLC、LC-MS和GC方法:
- [0780] 方法1:仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50mm x 1mm;流动相A:1l水+0.25ml 99%浓度的甲酸,流动相B:1l乙腈+0.25ml 99%浓度的甲酸;梯度:0.0min 90% A $\rightarrow$ 1.2min 5% A $\rightarrow$ 2.0min 5% A;烘箱:50 $^{\circ}$ C;流速:0.40ml/min;UV检测:208-400nm。
- [0781] 方法2:仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50mm x 1mm;流动相A:1l水+0.25ml 99%浓度的甲酸,流动相B:1l乙腈+0.25ml 99%浓度的甲酸;梯度:0.0min 95% A $\rightarrow$ 6.0min 5% A $\rightarrow$ 7.5min 5% A;烘箱:50 $^{\circ}$ C;流速:0.35ml/min;UV检测:210-400nm。
- [0782] 方法3:仪器:具有Waters UPLC Acquity的Micromass Quattro Premier;柱:Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50mm x 1mm;流动相A:1l水+0.5ml 50%浓度的甲酸,流动相B:1l乙腈+0.5ml 50%浓度的甲酸;梯度:0.0min 97% A $\rightarrow$ 0.5min 97% A $\rightarrow$ 3.2min 5% A $\rightarrow$ 4.0min 5% A;烘箱:50 $^{\circ}$ C;流速:0.3ml/min;UV检测:210nm。
- [0783] 方法4:MS仪器:Waters (Micromass) Quattro Micro;HPLC仪器:Agilent 1100系列;柱:YMC-Triart C18 3 μ 50mm x 3mm;流动相A:1l水+0.01mol碳酸铵,流动相B:1l乙腈;梯度:0.0min 100% A $\rightarrow$ 2.75min 5% A $\rightarrow$ 4.5min 5% A;烘箱:40 $^{\circ}$ C;流速:1.25ml/min;UV检测:210nm。
- [0784] 方法5:MS仪器:Waters (Micromass) QM;HPLC仪器:Agilent 1100系列;柱:Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0mm x 50mm 3.5微米;流动相A:1l水+0.01mol碳酸铵,流动相B:1l乙腈;梯度:0.0min 98% A $\rightarrow$ 0.2min 98% A $\rightarrow$ 3.0min 5% A $\rightarrow$ 4.5min 5% A;烘箱:40 $^{\circ}$ C;流速:1.75ml/min;UV检测:210nm。
- [0785] 方法6:MS仪器:Waters (Micromass) ZQ;HPLC仪器:Agilent 1100系列;柱:Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0mm x 50mm 3.5微米;流动相A:1l水+0.01mol碳酸铵,流动相B:1l乙腈;梯度:0.0min 98% A $\rightarrow$ 0.2min 98% A $\rightarrow$ 3.0min 5% A $\rightarrow$ 4.5min 5% A;烘箱:40 $^{\circ}$ C;流速:1.75ml/min;UV检测:210nm。
- [0786] 方法7:仪器:Thermo DFS, Trace GC Ultra;柱:Restek RTX-35, 15m x 200 μ m x 0.33 μ m;恒定氦气流速:1.20ml/min;烘箱:60 $^{\circ}$ C;入口:220 $^{\circ}$ C;梯度:60 $^{\circ}$ C, 30 $^{\circ}$ C/min $\rightarrow$ 300 $^{\circ}$ C(保持3.33min)。
- [0787] 方法8:仪器:Agilent MS Quad 6150;HPLC:Agilent 1290;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50mm x 2.1mm;流动相A:1l水+0.25ml 99%浓度的甲酸,流动相B:1l乙腈+0.25ml 99%浓度的甲酸;梯度:0.0min 90% A $\rightarrow$ 0.3min 90% A $\rightarrow$ 1.7min 5% A $\rightarrow$ 3.0min 5% A;烘箱:50 $^{\circ}$ C;流速:1.20ml/min;UV检测:205-305nm。
- [0788] 方法9:仪器:Thermo Scientific DSQII, Thermo Scientific Trace GC Ultra;

柱:Restek RTX-35MS,15m x 200 μ m x 0.33 μ m;恒定氮气流速:1.20ml/min;烘箱:60℃;入口:220℃;梯度:60℃,30℃/min→300℃(保持3.33min)。

[0789] 方法10:MS仪器类型:Thermo Scientific FT-MS;仪器类型UHPLC+:Thermo Scientific UltiMate 3000;柱:Waters,HSST3,2.1mm x 75mm,C18 1.8 μ m;流动相A:11水+0.01%甲酸;流动相B:11乙腈+0.01%甲酸;梯度:0.0min 10% B→2.5min 95% B→3.5min 95% B;烘箱:50℃;流速:0.90ml/min;UV检测:210nm/最佳积分路径210-300nm。

[0790] 方法11:MS仪器:Waters (Micromass) Quattro Micro;仪器Waters UPLC Acquity;柱:Waters BEH C18 1.7 μ 50mm x 2.1mm;流动相A:11水+0.01mol甲酸铵,流动相B:11乙腈;梯度:0.0min 95% A→0.1min 95% A→2.0min 15% A→2.5min 15% A→2.51min10% A→3.0min 10% A;烘箱:40℃;流速:0.5ml/min;UV检测:210nm。

[0791] 方法12:仪器:SHIMADZU LCMS:UFLC 20-AD和LCMS2020MS检测器(电喷雾离子源(ESI):在m/z 90-900之间扫描,使用0.7s的扫描时间);柱:Shim-pack XR-ODS,2.2 μ m,3.0mm x 50mm;线性梯度:95% A(A:0.05% TFA/水)至100% B(B:0.05% TFA/乙腈),经2.2min,总运行时间为3.6min;柱温:40℃;流速:1.0ml/min;UV检测:190-400nm。

[0792] 方法13:仪器:SHIMADZU LCMS:UFLC 20-AD和LCMS2020MS检测器(电喷雾离子源(ESI):在m/z 90-900之间扫描,使用0.5-1.0s的扫描时间);柱:Ascentis Express C18,2.7 μ m,2.1mm x 50mm;线性梯度:95% A (A:0.05% TFA/水)至100% B(B:0.05% TFA/乙腈),经1.0min,总运行时间为2.0min;柱温:40℃;流速:1.0ml/min;UV检测:190-400nm。

[0793] 方法14:仪器:SHIMADZU LCMS:UFLC 20-AD和LCMS2020MS检测器(电喷雾离子源(ESI):在m/z 90-900之间扫描,使用0.5-1.0s的扫描时间);柱:Ascentis Express C18,2.7 μ m,2.1mm x 50mm;线性梯度:95% A(A:0.05% TFA/水)至100% B(B:0.05% TFA/乙腈),经2.1min,总运行时间为3.0min;柱温:40℃;流速:1.0ml/min;UV检测:190-400nm。

[0794] 方法15:仪器:SHIMADZU LCMS:UFLC 20-AD和LCMS2020MS检测器(电喷雾离子源(ESI):在m/z 90-900之间扫描,使用0.5-1.0s的扫描时间);柱:Ascentis Express C18,2.7 μ m,2.1mm x 50mm;线性梯度:95% A (A:0.05% TFA/水)至95% B(B:0.05% TFA/乙腈),经2.0min,总运行时间为3.0min;柱温:40℃;流速:1.0ml/min;UV检测:190-400nm。

[0795] 方法16:仪器:SHIMADZU LCMS:UFLC 20-AD和LCMS2020MS检测器(电喷雾离子源(ESI):在m/z 90-900之间扫描,使用0.5-1.0s的扫描时间);柱:CORTECS C18,2.7 μ m,2.1mm x 50mm;线性梯度:95% A(A:0.09%甲酸/水)至100% B(B:0.1%甲酸/乙腈),经1.2min,总运行时间为2.0min;柱温:40℃;流速:1.0ml/min;UV检测:190-400nm。

[0796] 方法17:仪器:SHIMADZU LCMS:UFLC 20-AD和LCMS2020MS检测器(电喷雾离子源(ESI):在m/z 90-900之间扫描,使用0.5-1.0s的扫描时间);柱:CORTECS C18,2.7 μ m,2.1mm x 50mm;线性梯度:95% A(A:0.09%甲酸/水)至95% B(B:0.1%甲酸/乙腈),经2.0min,总运行时间为3.0min;柱温:40℃;流速:1.0ml/min;UV检测:190-400nm。

[0797] 方法18:仪器:SHIMADZU LCMS:UFLC 20-AD和LCMS2020MS检测器(电喷雾离子源(ESI):在m/z 90-900之间扫描,使用0.5-1.0s的扫描时间);柱:Ascentis C18,2.7 μ m,2.1mm x 50mm;线性梯度:95% A (A:0.05% TFA/水)至100% B(B:0.05% TFA/乙腈),经1.1min,总运行时间为2.0min;柱温:45℃;流速:1.0ml/min;UV检测:190-400nm。

[0798] 方法19:仪器:SHIMADZU LCMS:UFLC 20-AD和LCMS2020MS检测器(电喷雾离子源

(ESI):在m/z 90-900之间扫描,使用0.5-1.0s的扫描时间);柱:Ascentis C18,2.7 μ m, 2.1mm x 50mm;线性梯度:95% A(A:0.05% TFA/水)至100% B(B:0.05% TFA/乙腈),经1.2min,总运行时间为2.0min;柱温:40℃;流速:1.0ml/min;UV检测:190-400nm。

[0799] 方法20:柱:Ascentis Express C18,2.7 μ m,2.1mm x 50mm;线性梯度:50% A(A:0.05% TFA/水)至95% B(B:0.05% TFA/乙腈),经3.0min,总运行时间为4.0min;柱温:40℃;流速:1.0ml/min。

[0800] 方法21:仪器:ThermoFisherScientific LTQ-Orbitrap-XL;Gerätetyp HPLC:Agilent1200SL;柱:Agilent,POROSHELL 120,3mm x 150mm,SB-C18 2.7 μ m;流动相A:11水+0.1%三氟乙酸;流动相B:11乙腈+0.1%三氟乙酸;梯度:0.0min 2% B→0.3min 2% B→5.0min 95% B→10.0min 95% B;烘箱:40℃;流速:0.75ml/min;UV-检测:210nm。

[0801] 方法22:仪器:SHIMADZU LCMS:UFLC 20-AD和LCMS2020MS检测器(电喷雾离子源(ESI):在m/z 90-900之间扫描,使用0.5-1.0s的扫描时间);柱:CORTECS-C18,2.7 μ m,2.1mm x 50mm;线性梯度:95% A(A:0.1% TFA/水)至95% B(B:0.1% TFA/乙腈),经2.0min,总运行时间为3.0min;柱温:40℃;流速:1.0ml/min;UV检测:190-400nm。

[0802] 方法23:仪器:SHIMADZU LCMS:UFLC 20-AD和LCMS2020MS检测器(电喷雾离子源(ESI):在m/z 90-900之间扫描,使用0.5-1.0s的扫描时间);柱:Poroshell HPH-C18,2.7 μ m,3.0mm x 50mm;线性梯度:90% A(A:5mM碳酸氢铵/水)至95% B(B:乙腈),经1.1min,总运行时间为1.8min;柱温:45℃;流速:1.2ml/min;UV检测:190-400nm。

[0803] 微波:所使用的微波反应器为Emrys™ Optimizer型的“单模式”仪器。

[0804] 当本发明的化合物通过以上描述的其中洗脱剂含有添加剂(例如三氟乙酸、甲酸或氨)的方法由制备HPLC纯化时,如果本发明的化合物含有足够的碱性或酸性官能团,可以以盐的形式获得本发明的化合物,例如三氟乙酸盐、甲酸盐或铵盐。这样的盐可以通过本领域技术人员已知的各种方法被转化为相应的游离碱或酸。

[0805] 在下文中描述的本发明的合成中间体和工作实施例的情况中,以相应碱或酸的盐的形式指定的任何化合物通常是未知精确化学计量组成的盐,其由各自的制备和/或纯化方法获得。除非更详细地说明,名称和结构式的附加说明,例如“盐酸盐”、“三氟乙酸盐”、“钠盐”或“x HCl”、“x CF₃COOH”、“x Na⁺”因此在这样的盐的情况中不应被理解为化学计量的意思,而仅仅具有与存在于其中的盐形成组分相关的描述特性。

[0806] 如果合成中间体或工作实施例或其盐通过所述制备和/或纯化方法以未知化学计量组成(如果他们是定义的类型)的溶剂化物(例如水合物)的形式获得,这也相应地适用。

[0807] 起始化合物

[0808] 通用方法1A:硼酸的制备

[0809] 在-78℃,将二异丙基氨基锂(2M在四氢呋喃/庚烷/乙基苯中)加入到适当吡啶衍生物的四氢呋喃溶液(约3ml/mmol),将该混合物搅拌2-4h,然后快速加入硼酸三异丙酯。将该反应混合物在-78℃下维持另外2-3h,然后慢慢解冻至室温过夜。在加水之后,在减压下移除四氢呋喃并用乙酸乙酯萃取水相两次。用盐酸水溶液(2M)酸化水相,通常导致沉淀物的形成,将其滤出,用水洗涤并干燥。用乙酸乙酯萃取水相三次。将合并的有机相干燥(硫酸钠或硫酸镁),过滤并在减压下浓缩。

[0810] 通用方法2A:Suzuki偶联

[0811] 在已通过加热干燥和用氩气冲洗的烧瓶中,首先加入1.0eq.的适当硼酸、1.0eq.的芳基溴化物或芳基碘化物、3.0eq.的碳酸钾和0.1eq.的[1,1-双-(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)/单二氯甲烷加合物或四(三苯基膦)钯(0)。然后将烧瓶抽真空三次并在每种情况下用氩气通气。添加二氧杂环己烷(约6ml/mmol),并将反应混合物在110℃下搅拌若干小时直到实质上已经达成完全转化。然后将反应混合物通过Celite过滤并在减压下浓缩滤液。将水加入到残余物中。添加乙酸乙酯并且相分离之后,将有机相用水洗涤一次并用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,干燥(硫酸钠或硫酸镁),过滤并在减压下浓缩。然后通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或者通过制备RP-HPLC(水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)来纯化粗产物。

[0812] 通用方法3A:甲氧基吡啶裂解

[0813] 将20eq.的吡啶鎓盐酸盐或吡啶鎓氢溴酸盐加入到适当甲氧基吡啶的二甲基甲酰胺溶液(10-12.5ml/mmol)并将该混合物在100℃下搅拌若干小时至数天,并可能加入另外的吡啶鎓盐酸盐或吡啶鎓氢溴酸盐,直到实质上已经达成完全转化。接着,在减压下浓缩该反应溶液并用水研磨残余物。滤出所形成的沉淀物,用水洗涤并在减压下干燥。

[0814] 通用方法4A:在碳酸钾的存在下用适当2-溴-或2-氯丙酸酯衍生物N-烷基化2-吡啶酮衍生物

[0815] 在氩气和室温下,将1.2eq.的适当2-溴-或2-氯丙酸酯衍生物和1.5eq.的碳酸钾加入到1.0eq.的适当2-吡啶酮衍生物的二甲基甲酰胺溶液(5-10ml/mmol)并且将混合物在100℃下搅拌。除去二甲基甲酰胺和添加水/乙酸乙酯和相分离之后,将有机相用水和用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥(硫酸钠或硫酸镁),过滤并在减压下浓缩。然后通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或者通过制备RP-HPLC(水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)纯化粗产物。

[0816] 通用方法5A:使用T3P/吡啶的酰胺偶联

[0817] 将适当的羧酸(1eq.)和适当的胺(1.1-1.5eq.)的吡啶溶液(大约0.1M)加热至60℃-80℃,并滴加T3P(50%在乙酸乙酯中,1.5-4eq.)。或者,在室温下加入T3P并然后将该混合物在室温下搅拌或加热至室温至90℃。在1-20h后,将该反应混合物冷却至室温并加入水和乙酸乙酯。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用缓冲水溶液(pH=5)、用饱和的碳酸氢钠水溶液和用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥和在减压下浓缩。然后任选通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或通过制备RP-HPLC(水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)纯化粗产物。

[0818] 通用方法5B:与HATU/DIEA的酰胺偶联

[0819] 在氩气下和室温下,将胺(1.1eq.)、N,N-二异丙基乙胺(2.2eq.)和HATU(1.2eq.)在少量二甲基甲酰胺中的溶液加入到适当羧酸(1.0eq.)的二甲基甲酰胺溶液(7-15ml/mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌。在添加水/乙酸乙酯和相分离之后,将有机相用水和用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥(硫酸钠或硫酸镁),过滤并在减压下浓缩。然后通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或者通过制备RP-HPLC(水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)纯化粗产物。

[0820] 通用方法6A:使用TFA水解叔丁基酯或Boc保护的胺

[0821] 在室温下,将20eq.的TFA加入到1.0eq.的适当叔丁基酯衍生物的二氯甲烷溶液

(约5-10ml/mmol),并将该混合物在室温下搅拌1-8h。然后在减压下浓缩该反应混合物并将残余物与二氯甲烷和甲苯反复共蒸发并在减压下干燥。然后任选地通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或者通过制备RP-HPLC(水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)纯化粗产物。

[0822] 通用方法6B:使用氢氧化锂水解甲基/乙基或苄基酯

[0823] 在室温下,将氢氧化锂(2-4eq.)加入到1.0eq.的适当甲基或乙基酯在四氢呋喃/水中的溶液(3:1,约7-15ml/mmol)。将该反应混合物在室温至60℃下搅拌,然后使用盐酸水溶液(1N)调节至pH 1。在添加水/乙酸乙酯和相分离之后,将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相干燥(硫酸钠或硫酸镁),过滤和在减压下浓缩。然后通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或者通过制备RP-HPLC(水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)纯化粗产物。

[0824] 通用方法6C:使用氢氧化锂水解叔丁基酯

[0825] 在室温下,将氢氧化锂(2-5eq.)加入到1.0eq.的适当叔丁基酯在四氢呋喃/乙醇中的溶液(1:2,15-50ml/mmol)。将该反应混合物在室温至60℃下搅拌,然后加入饱和氯化铵水溶液和将该混合物使用盐酸水溶液(1N)调节至pH 1。在添加水/乙酸乙酯和相分离之后,将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相干燥(硫酸钠或硫酸镁),过滤和在减压下浓缩。然后通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或者通过制备RP-HPLC(水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)纯化粗产物。

[0826] 通用方法6D:使用氯化氢/二氧杂环己烷水解叔丁基酯

[0827] 将1.0eq.的适当叔丁基酯衍生物在4M氯化氢/二氧杂环己烷中的溶液(叔丁基酯衍生物的浓度大约0.1M)在室温下搅拌2-48h或者在超声浴中处理2-5h。然后将该反应混合物在减压下浓缩和将残余物与四氢呋喃反复共蒸发和在减压下干燥。将粗产物转化而不进行进一步纯化。

[0828] 通用方法7A:三氟甲磺酸酯的制备

[0829] 首先将适当醇(1eq.)的溶液放入二氯甲烷(0.1-1M)中,和在-78℃至0℃下依次添加二甲基吡啶(1.1-1.5eq.)或三乙胺(1.1-1.5eq.)或N,N-二异丙基乙胺(1.1-1.5eq.)和三氟甲磺酸酐(1.05-1.5eq.)。将该反应混合物在-78℃至0℃下搅拌另外1h,然后用三倍量(基于反应体积)的甲基叔丁基醚稀释。将有机相用饱和氯化钠水溶液/1N盐酸的3:1混合物洗涤三次和最后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,干燥(硫酸钠或硫酸镁)和过滤,并在减压下移除溶剂。将粗产物用于下一步骤而不进行进一步纯化。

[0830] 通用方法8A:用三氟甲磺酸酯烷基化乙酸酯

[0831] 在氩气和-78℃下,将双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1.0M在THF中,1.1-1.3eq.)滴加入适当乙酸酯(1eq.)的四氢呋喃溶液(0.1-0.2M),和将该混合物搅拌15min。然后将纯的或在THF中的溶液形式的适当三氟甲磺酸烷基酯(1.5-2.0eq.)加入。将获得的反应混合物在-78℃下搅拌另外15min和在室温下搅拌另外1h。将饱和氯化铵水溶液添加到该反应混合物。在相分离之后,将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥(硫酸钠或硫酸镁),过滤和在减压下浓缩。然后通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或通过制备RP-HPLC(水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)纯化粗产物。

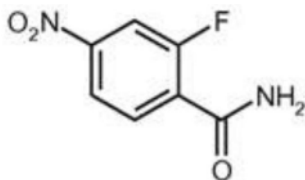
[0832] 通用方法9A:用铁进行硝基还原

[0833] 将适当硝基化合物溶于乙醇/水混合物(5:1)(大约2-3M),和加入浓盐酸(0.5-1eq.)和铁粉(3-8eq.)。将该反应混合物在80-100℃下加热,直至反应完成(大约1-6h)。然后将该热反应混合物通过硅藻土过滤。将滤饼用甲醇洗涤且将滤液减压浓缩。然后通过正相色谱(移动相:环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或通过制备RP-HPLC(水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)纯化粗产物。

[0834] 实施例1.1A

[0835] 2-氟-4-硝基苯甲酰胺

[0836]



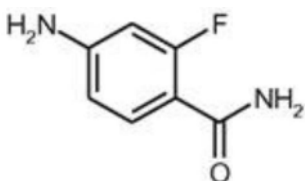
[0837] 根据通用方法5A使5.00g(27mmol)2-氟-4-硝基苯甲酸与2.17g(40.5mmol, 1.5eq.)氯化铵反应。将粗产物通过正相色谱(流动相:二氯甲烷/甲醇2-5%)纯化。产量:2.65g(理论的53%)LC/MS[方法1]: $R_t=0.48\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=185(M+H)^+$,

[0838] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.19(\text{dd},1\text{H}), 8.12(\text{dd},1\text{H}), 8.05(\text{br.s},1\text{H}), 7.91(\text{br.s},1\text{H}), 7.86(\text{dd},1\text{H})$ 。

[0839] 实施例1.1B

[0840] 4-氨基-2-氟苯甲酰胺

[0841]



[0842] 根据通用方法9A使2.65g(14.4mmol)2-氟-4-硝基苯甲酰胺反应。将粗产物通过正相色谱(流动相:二氯甲烷/甲醇5-10%)纯化。产量:1.64g(理论的74%)

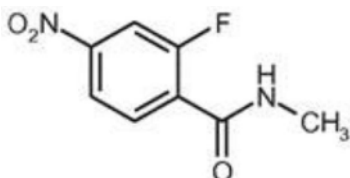
[0843] LC/MS[方法5]: $R_t=0.89\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=155(M+H)^+$,

[0844] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.48(\text{t},1\text{H}), 7.15(\text{br.s},1\text{H}), 6.97(\text{br.s},1\text{H}), 6.38(\text{dd},1\text{H}), 6.27(\text{dd},1\text{H}), 5.93(\text{s},2\text{H})$ 。

[0845] 实施例1.2A

[0846] 2-氟-N-甲基-4-硝基苯甲酰胺

[0847]



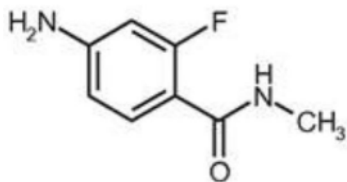
[0848] 根据通用方法5A使1.00g(5.40mmol)2-氟-4-硝基苯甲酸与547mg(8.10mmol, 1.5eq.)甲胺盐酸盐反应。产量:1.07g(94%纯度,理论的94%)。

[0849] LC/MS[方法1]: $R_t=0.56\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=199(M+H)^+$,

[0850] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.58(\text{br.s},1\text{H}), 8.20(\text{dd},1\text{H}), 8.13(\text{dd},1\text{H}), 7.85(\text{dd},1\text{H}), 2.80(\text{d},3\text{H})$ 。

[0851] 实施例1.2B4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺

[0852]



[0853] 根据通用方法9A使1.07g (5.07mmol) 2-氟-N-甲基-4-硝基苯甲酰胺反应。将粗产物通过正相色谱(流动相:二氯甲烷/甲醇5-10%)纯化。产量:624mg(理论的72%)

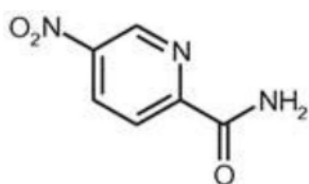
[0854] LC/MS[方法5]: $R_t=1.20\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=169(M+H)^+$,

[0855] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.54(\text{br.s}, 1\text{H}), 7.43(\text{t}, 1\text{H}), 6.38(\text{dd}, 1\text{H}), 6.27(\text{dd}, 1\text{H}), 5.88(\text{s}, 2\text{H}), 2.72(\text{d}, 3\text{H})$ 。

[0856] 实施例1.3A

[0857] 5-硝基吡啶-2-甲酰胺

[0858]



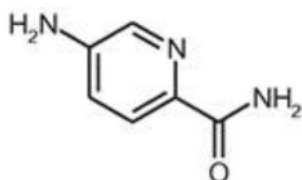
[0859] 根据通用方法5A使4.00g (23.8mmol) 5-硝基吡啶-2-甲酸与1.91g (35.7mmol, 1.5eq.)氯化铵反应。在后处理之后,将粗产物用于下一阶段而不进行进一步纯化。

[0860] LC/MS[方法1]: $R_t=0.39\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=168(M+H)^+$ 。

[0861] 实施例1.3B

[0862] 5-氨基吡啶-2-甲酰胺

[0863]



[0864] 根据通用方法9A使粗产物(约23.8mmol) 5-硝基吡啶-2-甲酰胺反应。将所得产物通过正相色谱(流动相:二氯甲烷/甲醇(9:1),含1.5%浓氨)纯化。产量:1.40g(理论的42%)。

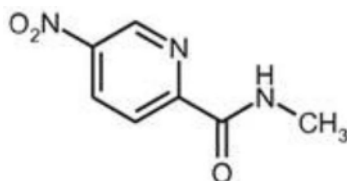
[0865] LC/MS[方法5]: $R_t=0.50\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=138(M+H)^+$,

[0866] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.89(\text{d}, 1\text{H}), 7.70(\text{d}, 1\text{H}), 7.64(\text{br.s}, 1\text{H}), 7.11(\text{br.s}, 1\text{H}), 6.95(\text{dd}, 1\text{H}), 5.90(\text{s}, 2\text{H})$ 。

[0867] 实施例1.4A

[0868] N-甲基-5-硝基吡啶-2-甲酰胺

[0869]



[0870] 根据通用方法5A使500mg (2.97mmol) 5-硝基吡啶-2-甲酸与301mg (4.46mmol,

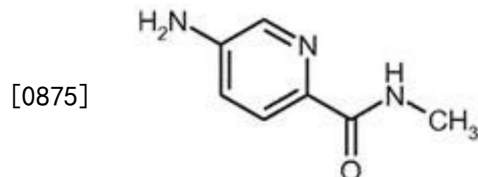
1.5eq.) 甲胺盐酸盐反应。产量:459mg (理论的83%)。

[0871] LC/MS[方法3]: $R_t=1.26\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=181\text{ (M+H)}^+$,

[0872] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=9.36\text{ (d, 1H)}, 9.11\text{--}8.92\text{ (m, 1H)}, 8.75\text{ (dd, 1H)}, 8.26\text{ (d, 1H)}, 2.85\text{ (d, 3H)}$ 。

[0873] 实施例1.4B

[0874] 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺

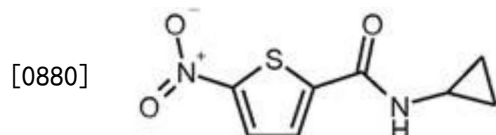


[0876] 根据通用方法9A使487mg (2.55mmol, 1eq.) N-甲基-5-硝基吡啶-2-甲酰胺反应。将粗产物通过正相色谱(流动相:二氯甲烷/甲醇5-10%)纯化。产量:225mg (纯度86%, 理论的50%)。

[0877] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.32\text{--}8.19\text{ (m, 1H)}, 7.89\text{ (d, 1H)}, 7.68\text{ (d, 1H)}, 6.96\text{ (dd, 1H)}, 5.88\text{ (s, 2H)}, 2.75\text{ (d, 3H)}$ 。

[0878] 实施例1.5A

[0879] N-环丙基-5-硝基噻吩-2-甲酰胺



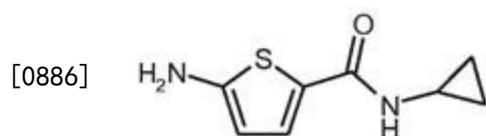
[0881] 根据通用方法5A使2.00g (11.6mmol) 5-硝基噻吩-2-甲酸与1.2ml (17mmol, 1.5eq.) 环丙胺反应。产量:1.67g (理论的68%)。

[0882] LC/MS[方法11]: $R_t=1.32\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=213\text{ (M+H)}^+$,

[0883] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.94\text{ (d, 1H)}, 8.12\text{ (d, 1H)}, 7.74\text{ (d, 1H)}, 2.87\text{--}2.79\text{ (m, 1H)}, 0.79\text{--}0.70\text{ (m, 2H)}, 0.63\text{--}0.54\text{ (m, 2H)}$ 。

[0884] 实施例1.5B

[0885] 5-氨基-N-环丙基噻吩-2-甲酰胺



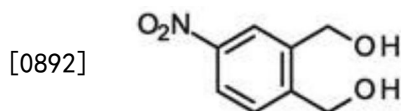
[0887] 根据通用方法9A使1.67g (7.87mmol) N-环丙基-5-硝基噻吩-2-甲酰胺反应。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯50%-100%)纯化。产量:791mg (理论的48%)。

[0888] LC/MS[方法11]: $R_t=0.84\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=183\text{ (M+H)}^+$,

[0889] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.85\text{ (d, 1H)}, 7.23\text{ (d, 1H)}, 6.16\text{ (s, 2H)}, 5.78\text{ (d, 1H)}, 2.72\text{--}2.63\text{ (m, 1H)}, 0.67\text{--}0.55\text{ (m, 2H)}, 0.50\text{--}0.39\text{ (m, 2H)}$ 。

[0890] 实施例1.6A

[0891] (4-硝基-1,2-亚苯基) 二甲醇

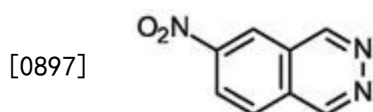


[0893] 在0℃向10.0g (47.4mmol) 4-硝基邻苯二甲酸在300ml四氢呋喃的搅拌溶液中滴加189.5ml (189.5mmol, 4.0eq., 1mmol/1于四氢呋喃中) 硼烷四氢呋喃络合物。室温搅拌2h后, 将反应混合物用200ml甲醇小心淬灭然后在减压下浓缩。将残留物通过硅胶色谱(洗脱剂: 石油醚-乙酸乙酯100:1至2:1)纯化。产量: 6.00g (理论的65%)。

[0894] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.26-8.25 (m, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 5.50-5.43 (m, 2H), 4.61-4.58 (m, 4H)。

[0895] 实施例1.6B

[0896] 6-硝基酞嗪

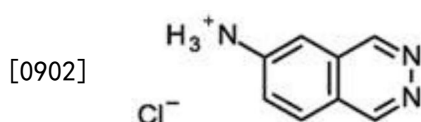


[0898] 在氮气氛下, 在-78℃向6.3ml (72.1mmol, 2.2eq.) 草酰氯的240ml二氯甲烷溶液中滴加9.3ml (131.0mmol, 4.0eq.) 二甲基亚砷的10.0ml二氯甲烷溶液。搅拌所得溶液10min, 然后在-78℃滴加6.00g (32.8mmol) (4-硝基-1,2-亚苯基) 二甲醇的10ml二甲基亚砷和10ml二氯甲烷溶液。在相同温度下搅拌10min后, 缓慢加入57.0ml (327.6mmol, 10.0eq.) N,N-二异丙基乙胺。在-78℃搅拌反应混合物1h, 然后缓慢温热至室温。向混合物中加入冰冷水(200ml), 并用二氯甲烷(2x100ml)萃取水层。将合并的有机相经无水硫酸镁干燥, 过滤并将滤液用于下一步而不进行进一步纯化。用50.0ml乙醇稀释这种32.75mmol粗制4-硝基苯二醛的450ml二氯甲烷溶液并在0℃滴加10.0ml (164mmol, 5.0当量) 80%水合肼。将反应溶液在室温下搅拌1h, 然后在减压下浓缩。将残留物通过硅胶柱色谱(洗脱剂: 石油醚-乙酸乙酯1:1-0:1)纯化。产量: 2.50g (理论的41%)。

[0899] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9.96-9.90 (m, 2H), 9.17-9.16 (m, 1H), 8.76-8.70 (m, 1H), 8.44-8.40 (m, 1H)。

[0900] 实施例1.6C

[0901] 酞嗪-6-铵氯化物

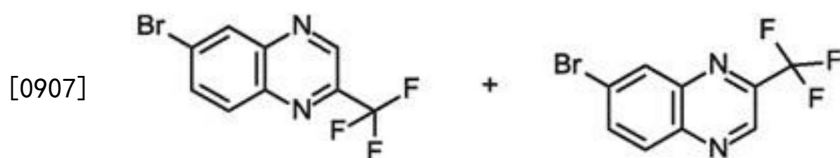


[0903] 向3.70g (21.2mmol) 6-硝基酞嗪的100.0ml甲醇溶液中加入300mg 10%钯炭。将所得混合物抽真空并用氮气冲洗三次, 然后用氢气冲洗。在氢气氛(2atm)下室温搅拌反应混合物24小时。通过Celite过滤后, 在减压下浓缩滤液。将残留物溶于20ml甲醇, 然后将30ml 4mol/l氯化氢的二氧杂环己烷溶液加入到混合物中。将固体通过过滤收集并在真空下干燥。产量: 1.40g (理论的35%)。

[0904] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9.68 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.06 (m, 1H)。

[0905] 实施例1.7A

[0906] 6-溴-2-(三氟甲基)喹喔啉和7-溴-2-(三氟甲基)喹喔啉(区域异构体的混合物)

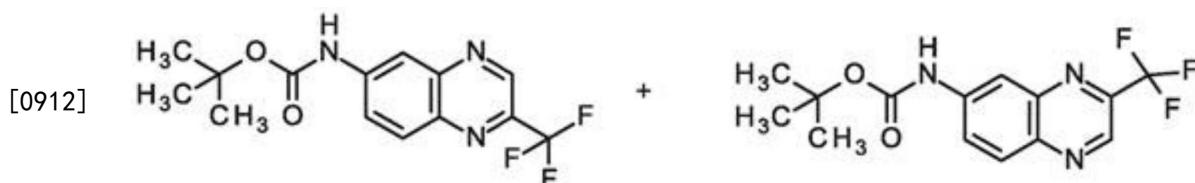


[0908] 加热14.41g (53.40mmol, 2.33eq.) 3,3-二溴-1,1,1-三氟丙酮和17.52g (213.60mmol, 9.3eq.) 乙酸钠的100ml甲醇和100ml水溶液至98℃达30min。在该温度下,加入4.30g (22.96mmol) 4-溴苯-1,2-二胺,将反应混合物冷却至室温并搅拌20h。过滤所得悬浮液并用水洗涤固体。将固体收集并在高真空中干燥。产物可用于后续反应而不进行进一步纯化。产量:6.20g (理论的97%)。

[0909] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.50-9.47 (m, 1H), 8.60-8.55 (m, 1H), 8.27-8.17 (m, 2H)。

[0910] 实施例1.7B

[0911] [2-(三氟甲基)喹喔啉-6-基]氨基甲酸叔丁酯和[3-(三氟甲基)-喹喔啉-6-基]氨基甲酸叔丁酯(区域异构体的混合物)

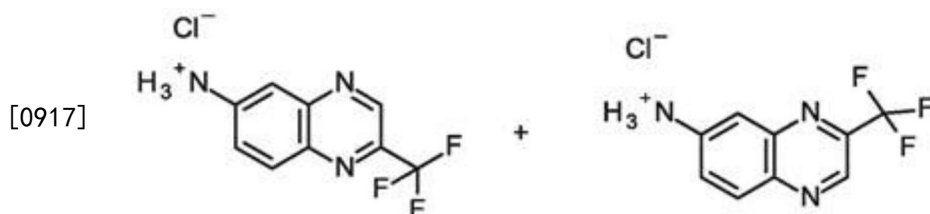


[0913] 用氮气喷射2.0g (7.2mmol) 6-溴-2-(三氟甲基)喹喔啉和7-溴-2-(三氟甲基)喹喔啉(区域异构体的混合物)、1.27g (10.83mmol, 1.5eq.) 氨基甲酸叔丁酯、81mg (0.36mmol, 0.05eq.) 醋酸钨(II)、344mg (0.722mmol, 0.1eq.) 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯和4.70g (14.44mmol, 2.0eq.) 碳酸铯的100ml二氧杂环己烷悬浮液5分钟。然后在100℃在氮气下加热反应混合物5小时。冷却反应混合物至室温。滤出固体并在减压下浓缩滤液。将残留物通过硅胶柱色谱(100-200目, 100g, 环己烷:乙酸乙酯5:1)纯化。产量:2.0g (理论的84%)。

[0914] LC/MS[方法8]: R_t = 1.41min; MS (ESI neg): m/z = 312 (M-H) $^-$ 。

[0915] 实施例1.7C

[0916] 2-(三氟甲基)喹喔啉-6-铵氯化物和3-(三氟甲基)喹喔啉-6-铵氯化物(区域异构体的混合物)

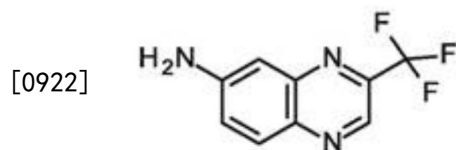


[0918] 将2.0g (6.4mmol) [2-(三氟甲基)喹喔啉-6-基]氨基甲酸叔丁酯和[3-(三氟甲基)喹喔啉-6-基]氨基甲酸叔丁酯(区域异构体的混合物)溶于16.0ml (63.840mmol, 10.0eq.) 4M氯化氢的二氧杂环己烷溶液,并在室温下搅拌反应混合物24h。将反应混合物用乙醚处理并在减压下浓缩。用乙醚洗涤所得残留物。可以使用产物而不进行进一步纯化。产量:1.20g (理论的76%)。

[0919] LC/MS[方法8]: $R_t=1.00\text{min}$;MS (ESI^{neg}): $m/z=212\text{ (M-H)}^-$ 。

[0920] 实施例1.7D

[0921] 3-(三氟甲基)喹喔啉-6-胺



[0923] 2-(三氟甲基)喹喔啉-6-胺氯化物和3-(三氟甲基)喹喔啉-6-胺氯化物(区域异构体的混合物)(300mg)(实施例1.7C)的区域异构体分离得到110mg标题化合物。

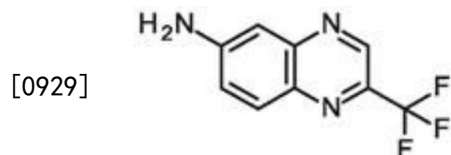
[0924] 分离柱: $R_t=5.06\text{min}$ 。

[0925] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak IF $5\mu\text{m}$ 250mm x 20mm;流动相:n-庚烷80%/乙醇20%;温度:25℃;流速:40ml/min;UV检测:265nm。

[0926] LC/MS[方法10]: $R_t=1.36\text{min}$;MS (ESI^{pos}): $m/z=214\text{ [M+H]}^+$ 。

[0927] 实施例1.7E

[0928] 2-(三氟甲基)喹喔啉-6-胺



[0930] 2-(三氟甲基)喹喔啉-6-胺氯化物和3-(三氟甲基)喹喔啉-6-胺氯化物(区域异构体的混合物)(300mg)(实施例1.7C)的区域异构体分离得到150mg标题化合物。

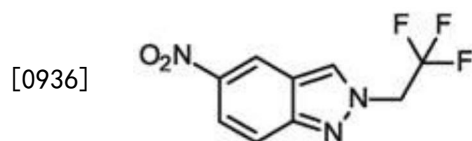
[0931] 分离柱: $R_t=6.91\text{min}$ 。

[0932] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak IF $5\mu\text{m}$ 250mm x 20mm;流动相:n-庚烷80%/乙醇20%;温度:25℃;流速:40ml/min;UV检测:265nm。

[0933] LC/MS[方法10]: $R_t=1.36\text{min}$;MS (ESI^{pos}): $m/z=214\text{ [M+H]}^+$ 。

[0934] 实施例1.8A

[0935] 5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吡唑



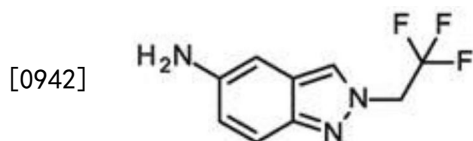
[0937] 将1.00g (6.13mmol) 5-硝基-1H-吡唑溶于15.0ml DMF并加入5.99g (18.39mmol) 碳酸铯以及1.72ml (7.36mmol) 1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸2,2,2-三氟乙基酯。然后将混合物搅拌过夜并用50ml乙酸乙酯和50ml水稀释。将水相用1M盐酸酸化至pH 1并用20ml乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取物用30ml水洗涤,然后用30ml饱和氯化钠水溶液洗涤,接着经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物溶于5ml二氯甲烷并通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯-梯度)纯化。产量:350mg(理论的23%)。

[0938] LC/MS[方法10]: $R_t=1.58\text{min}$;MS (ESI^{pos}): $m/z=246\text{ (M+H)}^+$ 。

[0939] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.82\text{--}8.78(\text{m}, 1\text{H}), 8.72\text{--}8.69(\text{m}, 1\text{H}), 8.07(\text{d}, 1\text{H}), 7.87(\text{dd}, 1\text{H}), 5.68(\text{q}, 2\text{H})$ 。

[0940] 实施例1.8B

[0941] 2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吡唑-5-胺

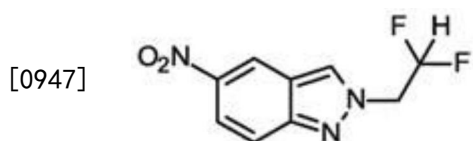


[0943] 将350mg (1.43mmol) 5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吡唑溶于8.7ml乙醇。向该溶液中加入76.0mg钯(10%负载于炭上),并在室温下在1个氢气氛下搅拌混合物4小时。然后通过Celite过滤混合物,用50ml乙醇洗涤残留物并在减压下浓缩合并滤液以得到296mg产物,将该粗产物用于下一步。

[0944] LC/MS[方法1]: $R_t=0.28\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=216\text{ (M+H)}^+$ 。

[0945] 实施例1.9A

[0946] 2-(2,2-二氟乙基)-5-硝基-2H-吡唑



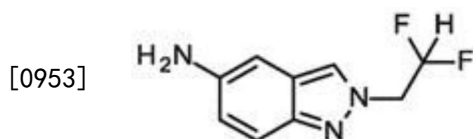
[0948] 将1.00g (6.13mmol) 5-硝基-1H-吡唑溶于15.0ml DMF并加入5.99g (18.39mmol) 碳酸钯以及1.57g (7.36mmol) 三氟甲磺酸2,2-二氟乙基酯。然后将混合物搅拌过夜并用50ml乙酸乙酯和50ml水稀释。将水相用1M盐酸酸化至pH 1并用20ml乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取物用30ml水,然后用30ml饱和氯化钠水溶液洗涤,接着经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯-梯度)纯化。产量:352mg(理论的25%)。

[0949] LC/MS[方法10]: $R_t=1.41\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=228\text{ (M+H)}^+$,

[0950] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.96\text{ (d, 1H)}, 8.89\text{ (s, 1H)}, 8.05\text{ (dd, 1H)}, 7.83\text{ (d, 1H)}, 6.41-6.72\text{ (m, 1H)}, 5.05-5.17\text{ (m, 2H)}$ 。

[0951] 实施例1.9B

[0952] 2-(2,2-二氟乙基)-2H-吡唑-5-胺

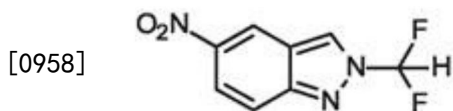


[0954] 将352mg (1.55mmol) 2-(2,2-二氟乙基)-5-硝基-2H-吡唑溶于9.5ml乙醇。向该溶液中加入82.4mg钯(10%负载于炭上),并在1个氢气氛下在室温下搅拌混合物4小时。然后通过Celite过滤混合物,用50ml乙醇洗涤残留物并在减压下浓缩合并滤液以得到307mg产物,将该粗产物用于下一步。

[0955] LC/MS[方法21]: $R_t=3.39\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=198\text{ (M+H)}^+$ 。

[0956] 实施例1.10A

[0957] 2-(二氟甲基)-5-硝基-2H-吡唑

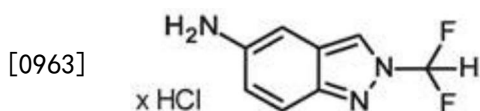


[0959] 将0.75g (4.60mmol) 5-硝基-1H-吡唑溶于22.5ml乙酸乙酯并加入1.27g (9.20mmol) 碳酸钾以及1.64g (9.20mmol) 二氟(氟磺酰基)乙酸。然后将混合物在室温下搅拌2小时(直至气体逸出停止)并用饱和碳酸钠水溶液按份稀释。然后用乙酸乙酯萃取混合物三次并用水然后用水饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机相,然后干燥(硫酸镁),过滤并在减压下浓缩。将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯-梯度)纯化。产量:617mg(理论的63%)。

[0960] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.31 (d, 1H), 8.97-8.99 (m, 1H), 8.14-8.41 (m, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H)。

[0961] 实施例1.10B

[0962] 2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-胺盐酸盐

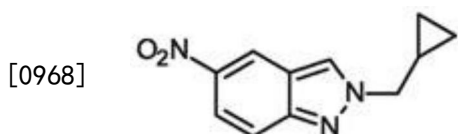


[0964] 将605mg (2.84mmol) 2-(二氟甲基)-5-硝基-2H-吡唑溶于15ml乙醇。向该溶液中加入151mg钯(10%负载于炭上),并在1个氢气氛下在室温下搅拌混合物3小时。然后通过Celite过滤混合物,用100ml乙醇洗涤残留物并在减压下浓缩合并滤液。将残留物溶于10ml二氧杂环己烷,然后加入2ml盐酸(4M)。然后将所得悬浮液用5ml二氧杂环己烷稀释并过滤。将滤出的固体用20ml乙醚洗涤并在减压下干燥以得到369mg产物,将该粗产物用于下一步。

[0965] LC/MS[方法10]: R_t = 0.52min; MS (ESIpos): m/z = 184 (M+H) $^+$ 。

[0966] 实施例1.11A

[0967] 2-(环丙基甲基)-5-硝基-2H-吡唑



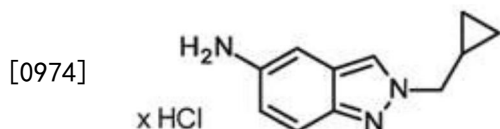
[0969] 将1.50g (9.20mmol) 5-硝基-1H-吡唑溶于22.5ml DMF并加入2.54g (18.39mmol) 碳酸钾以及1.35ml (13.79mmol) (溴甲基)环丙烷。然后将混合物在40℃搅拌1.5小时并用50ml乙酸乙酯和50ml水稀释。将水相用1M盐酸酸化并用20ml乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取物用30ml水洗涤然后用30ml饱和氯化钠水溶液洗涤,接着经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯-梯度)纯化。产量:1.05g(理论的52%)。

[0970] LC/MS[方法10]: R_t = 1.79min; MS (ESIpos): m/z = 218 (M+H) $^+$,

[0971] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.83 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 4.40 (d, 2H), 1.23-1.37 (m, 1H), 0.37-0.56 (m, 4H)。

[0972] 实施例1.11B

[0973] 2-(环丙基甲基)-2H-吡唑-5-胺盐酸盐

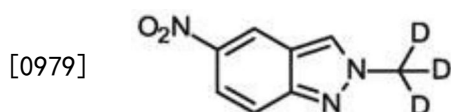


[0975] 将1.05g (4.81mmol) 2-(环丙基甲基)-5-硝基-2H-吡唑溶于25ml乙醇。向该溶液中加入256mg钯(10%负载于炭上),并在1个氢气氛下在室温下搅拌混合物3小时。然后通过Celite过滤混合物,用100ml乙醇洗涤残留物并在减压下浓缩合并滤液。将残留物溶于10ml 二氧杂环己烷,然后加入5ml盐酸(4M)。在减压下浓缩所得悬浮液以得到1.10g产物,将该粗产物用于下一步。

[0976] LC/MS[方法10]: $R_t=0.54\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=188(M+H)^+$ 。

[0977] 实施例1.11A

[0978] 2-(三氘代)甲基-5-硝基-2H-吡唑



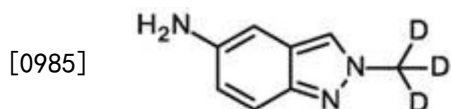
[0980] 将1.00g (6.13mmol) 5-硝基-1H-吡唑溶于15.0ml DMF并加入6.00g (18.39mmol) 碳酸铯以及0.46ml (7.36mmol) 碘甲烷- d_3 。然后将混合物在室温下搅拌过夜,并用50ml乙酸乙酯以及50ml水稀释。将水相用1M盐酸酸化并用20ml乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取物用30ml水洗涤然后用30ml饱和氯化钠水溶液洗涤,接着经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯-梯度)纯化。产量:286mg(理论的26%)。

[0981] LC/MS[方法1]: $R_t=0.64\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=181(M+H)^+$,

[0982] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta[\text{ppm}]=8.88(\text{d}, 1\text{H}), 8.77(\text{d}, 1\text{H}), 8.01(\text{dd}, 1\text{H}), 7.77(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0983] 实施例1.11B

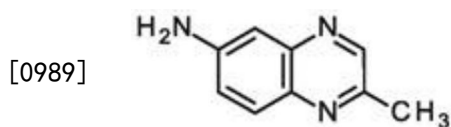
[0984] 2-(三氘代)甲基-2H-吡唑-5-胺



[0986] 将286mg (1.59mmol) 2-(三氘代)甲基-5-硝基-2H-吡唑溶于9.7ml乙醇。向该溶液中加入84mg钯(10%负载于炭上),并在1个氢气氛下在室温下搅拌混合物4小时。然后通过Celite过滤混合物,用50ml乙醇洗涤残留物并在减压下浓缩合并滤液。将所得粗产物直接用于下一步。

[0987] 实施例1.12A

[0988] 2-甲基喹啉-6-胺

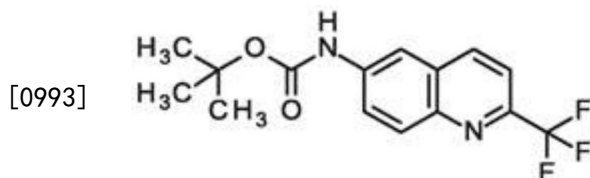


[0990] 将1.16g (6.13mmol) 2-甲基-6-硝基喹啉(根据European Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 467-479合成)溶于32ml乙醇。向该溶液中加入326mg钯(10%

负载于炭上)并在1个氢气氛下在室温下搅拌混合物3小时。然后通过Celite过滤混合物,用100ml乙醇洗涤残留物并在减压下浓缩合并滤液。将所得粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯-梯度)纯化。产量:416mg(理论的38%)。

[0991] 实施例1.13A

[0992] [2-(三氟甲基)喹啉-6-基]氨基甲酸叔丁酯



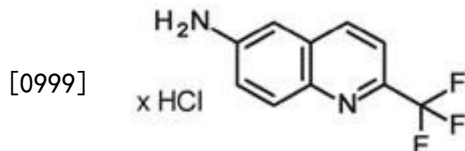
[0994] 将2.00g (7.2mmol, 1.0当量) 16-溴-2-(三氟甲基)喹啉、1.27g (10.8mmol, 1.5当量) 氨基甲酸叔丁酯、81mg (0.4mmol, 0.05当量) 醋酸钨(II)、(0.7mmol, 0.1当量) 2-二环己基磷基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯345mg和4.72g (14.5mmol, 2.0当量) 碳酸铯合并于15.0ml 1,4-二氧杂环己烷中并用氮气净化5分钟。将反应混合物在100℃搅拌半小时然后冷却至室温。通过Celite过滤后,在减压下浓缩滤液。将残留物通过硅胶柱色谱(洗脱剂:石油醚-乙酸乙酯5:1)纯化以得到1.86g(理论的81%)标题化合物。

[0995] LC/MS[方法22]: $R_t=1.21\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=313(M+H)^+$ 。

[0996] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=9.97(\text{s}, 1\text{H}), 8.58(\text{d}, 1\text{H}), 8.35(\text{d}, 1\text{H}), 8.07(\text{d}, 1\text{H}), 7.88-7.82(\text{m}, 2\text{H}), 1.53(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[0997] 实施例1.13B

[0998] 2-(三氟甲基)喹啉-6-胺盐酸盐



[1000] 向2.88g (9.2mmol, 1.0当量) [2-(三氟甲基)喹啉-6-基]氨基甲酸叔丁酯的20ml 1,4-二氧杂环己烷溶液中加入35ml氯化氢的1,4-二氧杂环己烷溶液(4M)。在室温下将所得混合物搅拌16小时。将固体通过过滤收集,用乙腈(2x200ml)洗涤,然后真空干燥以得到1.22g(理论的53%)标题化合物。

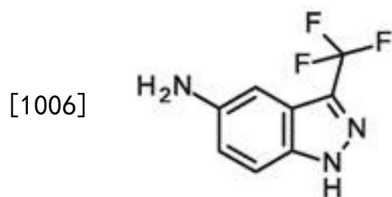
[1001] LC/MS[方法23]: $R_t=1.23\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=213(M+H)^+$ 。

[1002] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.24(\text{d}, 1\text{H}), 7.86(\text{d}, 1\text{H}), 7.74-7.67(\text{m}, 1\text{H}), 7.36-7.32(\text{m}, 1\text{H}), 6.97(\text{d}, 1\text{H}), 5.82(\text{brs}, 2\text{H})$ 。

[1003] $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=-65.51\text{to}-65.79(\text{m}, 3\text{F})$ 。

[1004] 实施例1.14A

[1005] 3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-胺



[1007] 将500mg (2.16mmol) 5-硝基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑溶于10ml乙醇。向该溶液中加入

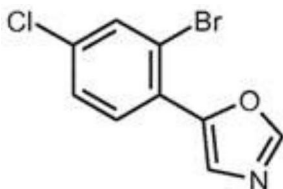
入115mg钯(10%负载于炭上),并在1个氢气氛下在室温下搅拌混合物3小时。然后通过 Celite 过滤混合物,用50ml乙醇洗涤残留物并在减压下浓缩合并滤液以得到标题化合物,使用其而不进行进一步纯化。产量:462mg(80%纯度,理论的85%)。

[1008] LC/MS[方法10]: $R_t=0.86\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=202(M+H)^+$ 。

[1009] 实施例2.1A

[1010] 5-(2-溴-4-氯苯基)-1,3-噁唑

[1011]



[1012] 在室温下,将12.7g(91.8mmol)碳酸钾加入至10.0g(45.9mmol)2-溴-4-氯苯甲醛和9.8g(50.5mmol)异氰基甲基4-甲基苯基砷的100ml甲醇混合物,并在75℃搅拌混合物过夜。冷却至室温后,在减压下浓缩反应混合物。加入水后,搅拌残留物并将沉淀滤出,在减压下干燥并用己烷研磨。产量:9.8g(理论的83%)。

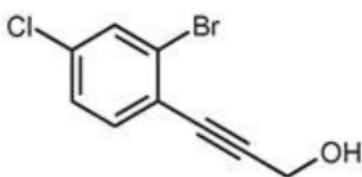
[1013] LC/MS[方法12]: $R_t=2.18\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=259(M+H)^+$,

[1014] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.57(\text{s},1\text{H}),7.91(\text{s},1\text{H}),7.83(\text{s},1\text{H}),7.75(\text{d},1\text{H}),7.58(\text{d},1\text{H})$ 。

[1015] 实施例2.2A

[1016] 3-(2-溴-4-氯苯基)丙-2-炔-1-醇

[1017]



[1018] 将32ml二乙胺加入至2.00g(6.30mmol)2-溴-4-氯-1-碘苯、451 μl (7.56mmol,1.2eq.)丙-2-炔-1-醇、137mg(0.19mmol,0.03eq.)双(三苯基膦)二氯化钯(II)和60mg(0.32mmol,0.05eq.)碘化亚铜(I),并在室温下搅拌混合物过夜。使用冰浴冷却将反应混合物冷却并加入100ml二氯甲烷和100ml水。用二氯甲烷萃取水相两次。将合并的有机相用水洗涤然后用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯20-50%)纯化。产量:1.17g(理论的76%)。

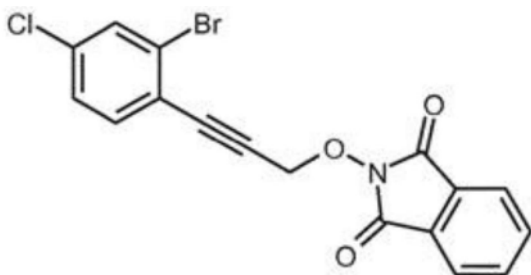
[1019] LC/MS[方法9]: $R_t=5.85\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=245.9(M+H)^+$,

[1020] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.86(\text{d},1\text{H}),7.57-7.53(\text{m},1\text{H}),7.50-7.46(\text{m},1\text{H}),5.42(\text{t},1\text{H}),4.35(\text{d},2\text{H})$ 。

[1021] 实施例2.2B

[1022] 2-{[3-(2-溴-4-氯苯基)丙-2-炔-1-基]氧基}-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮

[1023]



[1024] 冷却1.50g (6.11mmol) 3-(2-溴-4-氯苯基)丙-2-炔-1-醇、1.20g (7.33mmol, 1.2eq.) 2-羟基-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮和2.40g (9.17mmol, 1.5eq.) 三苯基膦的24ml二氯甲烷溶液至0℃,加入1.80ml (9.17mmol, 1.5eq.) (E)-二氮烯1,2-二甲酸二异丙酯,并将混合物在0℃搅拌30min,然后搅拌过夜同时温热至室温。浓缩反应混合物并将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,10-20%)纯化。产量:1.63g(理论的66%)。

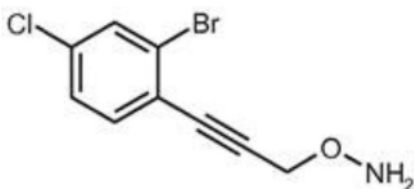
[1025] LC/MS[方法1]: $R_t=1.17\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=390(M+H)^+$,

[1026] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.94-7.84(\text{m}, 5\text{H}), 7.59-7.47(\text{m}, 2\text{H}), 5.20(\text{s}, 2\text{H})$ 。

[1027] 实施例2.2C

[1028] 1-[3-(氨基氧基)丙-1-炔-1-基]-2-溴-4-氯苯

[1029]



[1030] 将1.63g (4.01mmol) 2-[[3-(2-溴-4-氯苯基)丙-2-炔-1-基]氧基]-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮的20ml二氯甲烷溶液冷却至0℃,加入974 μl (20.03mmol, 5eq.) 水合肼并在0℃搅拌混合物10min。将反应混合物在室温下搅拌过夜然后用20ml 5%浓度的碳酸钠水溶液稀释并在每种情况下用20ml乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,等度50%)纯化。产量:997mg(理论的91%)。

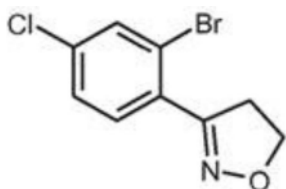
[1031] LC/MS[方法10]: $R_t=1.77\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=262(M+H)^+$,

[1032] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.89-7.87(\text{m}, 1\text{H}), 7.62-7.58(\text{m}, 1\text{H}), 7.52-7.48(\text{m}, 1\text{H}), 6.26(\text{s}, 2\text{H}), 4.47(\text{s}, 2\text{H})$ 。

[1033] 实施例2.2D

[1034] 3-(2-溴-4-氯苯基)-4,5-二氢-1,2-噁唑

[1035]



[1036] 将997mg (3.65mmol) 1-[3-(氨基氧基)丙-1-炔-1-基]-2-溴-4-氯苯溶于39ml二氯甲烷,加入56mg (0.07mmol, 0.02eq.) [(2-联苯)二-叔丁基膦]六氟锑酸金(I)-乙腈单加合物并在室温下搅拌混合物30min。然后加入509 μl (3.65mmol, 1eq.) 三乙胺。将反应混合物通

过硅胶过滤并用二氯甲烷洗涤。将滤液浓缩并将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,10-20%)纯化。产量:705mg(理论的73%)。

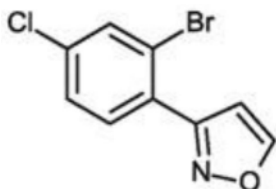
[1037] LC/MS[方法2]: $R_t=2.77\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=262\text{(M+H)}^+$,

[1038] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.91\text{--}7.89\text{(m,1H)},7.60\text{--}7.56\text{(m,2H)},4.42\text{(t,2H)},3.43\text{(t,2H)}$ 。

[1039] 实施例2.2E

[1040] 3-(2-溴-4-氯苯基)-1,2-噁唑

[1041]



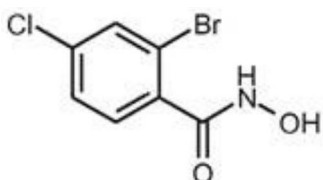
[1042] 将3.34g(38.4mmol)二氧化锰加入至667mg(2.56mmol)3-(2-溴-4-氯苯基)-4,5-二氢-1,2-噁唑在37ml甲苯/二氧杂环己烷(10:1混合物)中的溶液。将Dean-Stark水分离器与反应烧瓶连接并加热反应混合物至回流。回流24小时后,加入900mg二氧化锰并在回流下加热反应混合物另外24小时。然后将反应混合物冷却,用甲醇稀释并通过硅藻土过滤。将滤液浓缩并将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,0-15%)纯化。产量:380mg(纯度95%,理论的55%)。

[1043] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=9.09\text{(d,1H)},7.98\text{(s,1H)},7.69\text{--}7.61\text{(m,2H)},6.98\text{(d,1H)}$ 。

[1044] 实施例2.3A

[1045] 2-溴-4-氯-N-羟基苯甲酰胺

[1046]



[1047] 首先将1.00g(4.25mmol)2-溴-4-氯苯甲酸装在30ml DMF中,加入1.30g(8.49mmol,2eq.)1-羟基-1H-苯并三唑水合物和1.79g(9.34mmol,2.2eq.)1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐并在室温下搅拌混合物1h。然后加入1.48g(21.23mmol,5eq.)羟胺盐酸盐和2.96ml(21.23mmol,5eq)三乙胺,并在室温下搅拌混合物20h。用抽吸滤出反应混合物,用3ml乙腈洗涤滤饼并将滤液通过制备HPLC(RP18柱;流动相:乙腈/水梯度,添加了0.1%甲酸)纯化。产量:815mg(理论的74%)。

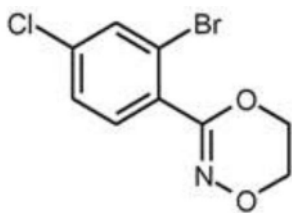
[1048] LC/MS[方法10]: $R_t=0.97\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=252\text{(M+H)}^+$,

[1049] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.98\text{(s,1H)},9.28\text{(s,1H)},7.82\text{(d,1H)},7.52\text{(dd,1H)},7.39\text{(d,1H)}$ 。

[1050] 实施例2.3B

[1051] 3-(2-溴-4-氯苯基)-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪

[1052]



[1053] 首先将0.81g (3.14mmol) 2-溴-4-氯-N-羟基苯甲酰胺和1.01g (7.28mmol, 2.32eq.) 碳酸钾装在20ml乙醇中,加入338 μ l (3.92mmol, 1.25eq.) 1,2-二溴乙烷并在回流下搅拌混合物7h。浓缩反应混合物,并将乙酸乙酯和水加入至残留物中。相分离后,首先将有机相用水洗涤,然后用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥(硫酸钠)并浓缩。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,0-20%)纯化。产量:200mg(理论的23%)。

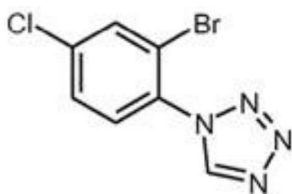
[1054] LC/MS[方法1]: $R_t=0.93\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=278(M+H)^+$,

[1055] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.88(\text{s}, 1\text{H}), 7.56(\text{s}, 2\text{H}), 4.53-4.40(\text{m}, 2\text{H}), 4.22-4.09(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1056] 实施例2.4A

[1057] 1-(2-溴-4-氯苯基)-1H-四唑

[1058]



[1059] 首先将529mg (2.56mmol) 2-溴-4-氯苯胺和500mg (7.69mmol, 3eq.) 叠氮化钠装在26ml乙酸中,加入1.28ml (7.69mmol, 3eq.) 原甲酸三乙酯并在80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌混合物3h。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜并浓缩。在17.5ml饱和碳酸氢钠水溶液中搅拌残留物并在每种情况下用20ml乙醚萃取混合物两次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,浓缩并通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,20-50%)纯化。产量:436mg(81%纯度,理论的53%)。

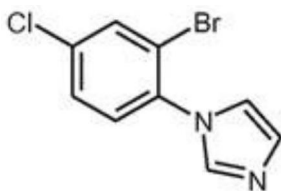
[1060] LC/MS[方法1]: $R_t=0.84\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=261(M+H)^+$,

[1061] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=9.91(\text{s}, 1\text{H}), 8.18(\text{d}, 1\text{H}), 7.86-7.75(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1062] 实施例2.5A

[1063] 1-(2-溴-4-氯苯基)-1H-咪唑

[1064]



[1065] 首先将4.00g (19.4mmol) 2-溴-4-氯苯胺装在11ml甲醇中,加入2.20ml (19.4mmol, 1eq.) 乙二醛并在室温下搅拌混合物3h。然后加入88ml甲醇、2.07g (38.7mmol, 2eq.) 氯化铵和3.05ml (40.7mmol, 2.1eq.) 甲醛(37%的水溶液),并在回流下搅拌混合物1h。在10min的时段内滴加2ml 85%浓度的磷酸,并在回流下搅拌混合物6h。然后减压浓缩反应混合物并将200ml冰水和200ml二氯甲烷加入至残留物中。在大力搅拌下,并使用碳酸钠将反应混合物小心调节至pH 9。然后分离相并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机相干燥(硫酸钠)并

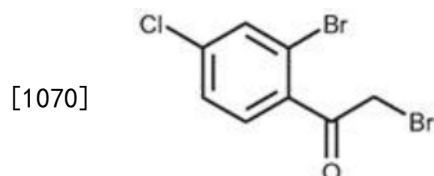
浓缩。将残留物通过正相色谱(流动相:二氯甲烷/甲醇,0-6%)纯化。将产物级分合并并浓缩。将10-15ml乙醚加入至残留物中,将混合物搅拌20min并用抽吸滤出,并将产物用3ml乙醚洗涤并干燥。产量:1.40g(理论的28%)。

[1066] LC/MS[方法11]: $R_t=1.58\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=259(M+H)^+$,

[1067] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.02(\text{d}, 1\text{H}), 7.87(\text{s}, 1\text{H}), 7.64(\text{dd}, 1\text{H}), 7.55(\text{d}, 1\text{H}), 7.41(\text{s}, 1\text{H}), 7.10(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1068] 实施例2.6A

[1069] 2-溴-1-(2-溴-4-氯苯基)乙酮

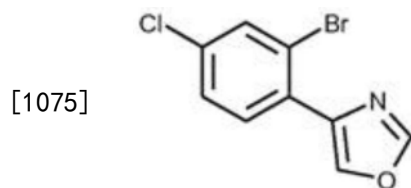


[1071] 首先将5.00g (21.4mmol) 2-溴-4-氯苯乙酮装在21.50ml冰乙酸中。然后滴加1.10ml (21.4mmol) 溴并在室温下搅拌混合物30min。在搅拌下,接着将混合物温热至40℃然后通过冷却保持低于50℃。反应已经完成后,经1.5小时的时段温度回到室温。然后减压浓缩混合物并使残留物反应而不进行进一步纯化。产量:6.60g (80%纯度,理论的79%)。

[1072] LC/MS[方法8]: $R_t=1.38\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=310(M+H)^+$ 。

[1073] 实施例2.6B

[1074] 4-(2-溴-4-氯苯基)-1,3-噁唑



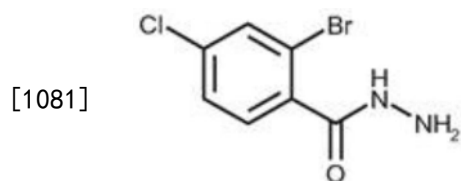
[1076] 首先将6.60g (16.90mmol) 2-溴-1-(2-溴-4-氯苯基)乙酮装在21.0ml甲酸中,然后加入4.26g (67.61mmol) 无水甲酸铵并在回流下加热混合物8小时。然后在减压下除去残留甲酸,并用水和乙酸乙酯稀释残留物。使用碳酸钠使混合物呈碱性,分离开有机相并用乙酸乙酯洗涤水相。将收集的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤并在减压下浓缩。将残留物通过快速正相色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯梯度)分离并将以该方式获得的粗产物通过制备HPLC(RP18柱,流动相:乙腈/水梯度,添加了0.1%甲酸)纯化。产量:0.9g(理论的21%)。

[1077] LC/MS[方法1]: $R_t=1.15\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=258(M+H)^+$,

[1078] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.74-8.79(\text{m}, 1\text{H}), 8.55-8.59(\text{m}, 1\text{H}), 7.96(\text{d}, 1\text{H}), 7.89(\text{d}, 1\text{H}), 7.60(\text{dd}, 1\text{H})$ 。

[1079] 实施例2.7A

[1080] 2-溴-4-氯苯甲酰肼



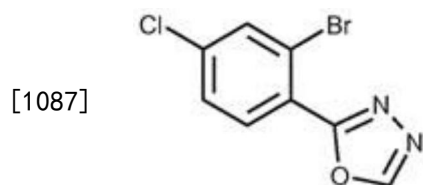
[1082] 在氩气下,首先将1.50g (6.18mmol) 2-溴-4-氯苯甲酸装在58.2ml四氢呋喃中,加入1.50g (9.27mmol) 1,1'-羰基二咪唑和0.38g (3.09mmol) 4-二甲基氨基吡啶并在70℃搅拌混合物3小时。然后冷却反应至室温,接着一次性加入8.03ml (8.03mmol) 肼溶液(1M于四氢呋喃中)。搅拌混合物75min,然后加入另外的8.03ml肼溶液。搅拌另外30min后,加入60ml二氯甲烷和60ml饱和碳酸氢钠水溶液。除去有机相并用二氯甲烷萃取水相两次。将合并的有机相用水洗涤,经硫酸镁干燥并在减压下浓缩。将残留物通过快速正相色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇梯度)纯化。产量:1.30g(理论的82%)。

[1083] LC/MS[方法11]: $R_t=1.11\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=249(M+H)^+$,

[1084] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=9.58(\text{br.s.}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, 1\text{H}), 7.52(\text{dd}, 1\text{H}), 7.37(\text{d}, 1\text{H}), 4.49(\text{br.s.}, 2\text{H})$ 。

[1085] 实施例2.7B

[1086] 2-(2-溴-4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑



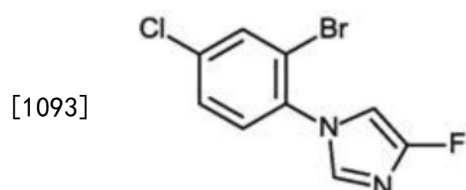
[1088] 首先将1.30g (5.05mmol) 2-溴-4-氯苯甲酰肼装在16.81ml (101.08mmol) 原甲酸三乙酯中,然后加入20mg对甲苯磺酸,并在回流下加热混合物过夜。然后使溶液达到室温,并将形成的晶体用抽吸滤出并用戊烷洗涤。浓缩母液,将残余物与戊烷一起搅拌并将形成的晶体用抽吸滤出,用戊烷洗涤并干燥。总产量:1.11g(理论的80%)。

[1089] LC/MS[方法1]: $R_t=0.85\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=258(M+H)^+$,

[1090] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=9.48(\text{s}, 1\text{H}), 8.07(\text{s}, 1\text{H}), 7.95(\text{d}, 1\text{H}), 7.72(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[1091] 实施例2.8A

[1092] 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氟-1H-咪唑



[1094] 将930 μl (7.3mmol) 2-溴-4-氯-1-氟苯、631mg (7.33mmol) 4-氟-1H-咪唑、3.04g (22.0mmol) 碳酸钾和32ml DMF分入两个微波容器并在微波中在130℃下搅拌3小时。冷却后,合并两个反应混合物并在搅拌下加入200ml水。在0℃搅拌该混合物30min。然后过滤悬浮液并用水洗涤固体。将固体通过快速正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯0-30%梯度)纯化。产量:970mg(理论的48%)。

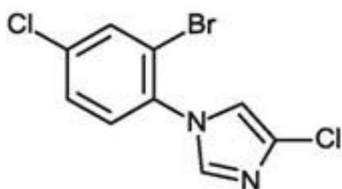
[1095] LC/MS[方法10]: $R_t=1.78\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=274[M+H]^+$,

[1096] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.04(\text{d}, 1\text{H}), 7.68-7.60(\text{m}, 3\text{H}), 7.23(\text{dd}, 1\text{H})$ 。

[1097] 实施例2.9A

[1098] 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氯-1H-咪唑

[1099]



[1100] 将890 μ l (7.0mmol) 2-溴-4-氯-1-氟苯、720mg (7.02mmol) 4-氯-1H-咪唑、2.91g (21.1mmol) 碳酸钾和30ml DMF分入两个微波容器并在微波中在130℃下搅拌3小时。冷却后,合并两个反应混合物并在搅拌下加入150ml冷水。搅拌该混合物5min。然后将悬浮液过滤并将固体用冰水和戊烷洗涤并在高真空下干燥。产量:1.33g (理论的64%)。

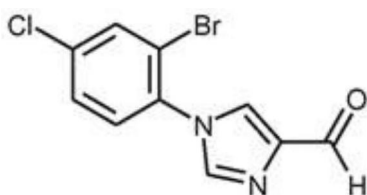
[1101] LC/MS[方法1]: $R_t=0.97\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=293\text{ (M+H)}^+$,

[1102] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=8.05 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.68-7.59 (m, 3H)。

[1103] 实施例2.10A

[1104] 1-(2-溴-4-氯苯基)-1H-咪唑-4-甲醛

[1105]



[1106] 在微波中在130℃下搅拌440 μ l (3.4mmol) 2-溴-4-氯-1-氟苯、337mg (3.44mmol) 1H-咪唑-4-甲醛、1.43g (10.3mmol) 碳酸钾和17ml DMF 3小时。冷却后,加入甲基叔丁基醚并用饱和氯化钠水溶液洗涤有机相三次。将有机相经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。产量:430mg (理论的43%)。

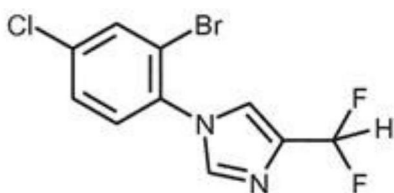
[1107] LC/MS[方法10]: $R_t=1.44\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=287\text{ (M+H)}^+$,

[1108] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=9.83 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H)。

[1109] 实施例2.10B

[1110] 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-咪唑

[1111]



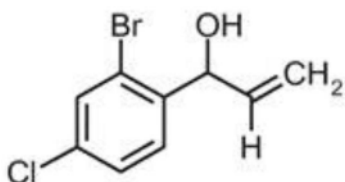
[1112] 在0℃下,将650 μ l (纯度90%, 4.4mmol) N-乙基-N-(三氟- λ 4-硫烷基)乙胺加入至430mg (1.48mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-1H-咪唑-4-甲醛的8.4ml二氯甲烷溶液。在室温下搅拌反应混合物20小时。滴加25ml饱和碳酸氢钠水溶液直至未再观察到二氧化碳逸出。然后用二氯甲烷萃取该混合物两次。将合并的有机相经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残留物通过快速正相色谱(硅胶,环己烷/乙酸乙酯0-50%梯度)纯化。产量:235mg (理论的52%)。

[1113] LC/MS[方法10]: $R_t=1.77\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=307\text{ (M+H)}^+$ 。

[1114] 实施例2.11A

[1115] 1-(2-溴-4-氯苯基)丙-2-烯-1-醇(外消旋体)

[1116]



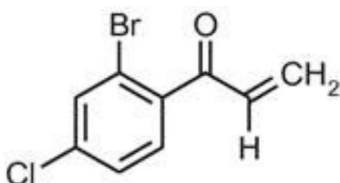
[1117] 将16.0g (72.9mmol) 2-溴-4-氯苯甲醛溶于320ml THF,并在搅拌下在-70℃滴加94.8ml ($c=1\text{mol/l}$, 94.8mmol, 1.3eq) 乙烯基溴化镁的THF溶液。在-70℃达2h后,加入饱和氯化铵水溶液并用乙酸乙酯萃取反应混合物。将合并的有机相用水并用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。产量:19.0g (理论的89%)。

[1118] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.70 (d, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 5.94-5.83 (m, 2H), 5.35-5.32 (m, 1H), 5.28-5.22 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H)。

[1119] 实施例2.11B

[1120] 1-(2-溴-4-氯苯基)丙-2-烯-1-酮

[1121]



[1122] 将19.0g (65.2mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)丙-2-烯-1-醇(外消旋体)溶于600ml乙酸乙酯,并加入54.8g (195.7mmol, 3.0eq.) 2-碘酰基苯甲酸。将反应混合物在100℃搅拌12h然后过滤。减压浓缩滤液,将残留物溶于二氯甲烷并相继用饱和亚硫酸钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机相。然后将有机相经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过HPLC (正相,石油醚:乙酸乙酯50:1) 纯化。产量:13.0g (86%纯度,理论的70%)。

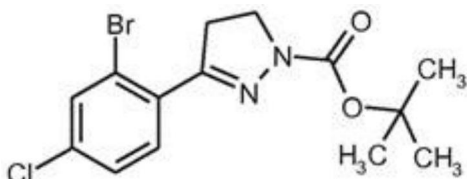
[1123] LC/MS [方法13]: $R_t = 1.13\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 247$ (M+H) $^+$

[1124] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.90 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.69-6.76 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.03 (d, 1H)。

[1125] 实施例2.11C

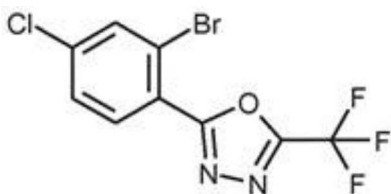
[1126] 3-(2-溴-4-氯苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯

[1127]



[1128] 将4.0g (16.3mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)丙-2-烯-1-酮溶于200ml甲醇,并加入3.1g (48.9mmol, 3.0eq.) 水合肼。将反应混合物在30℃搅拌72h然后在减压下浓缩。将残留物溶于二氯甲烷并相继用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机相。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物 (3.07g, 纯度33%) 溶于40ml二氯甲烷,并加入1.54g (7.06mmol, 0.43eq.) 二碳酸二叔丁酯、0.95g三乙胺 (9.3mmol, 0.57eq.) 和57mg (0.47mmol, 0.03eq.) 4-二甲基氨基吡啶。将反应混合物在30℃搅拌6h然后用二氯甲烷稀释。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和氯化钠水溶液相继洗涤然后经硫酸镁干燥

[1145]



[1146] 将5.00g (20.0mmol) 2-溴-4-氯苯甲酰肼溶于100ml二氯甲烷并在0℃加入5.47g (26.1mmol, 1.3eq.) 三氟乙酸酐。然后在0℃滴加3.45g (34.1mmol, 1.7eq.) 三乙胺并在室温下搅拌反应混合物22h。用二氯甲烷(300ml)稀释反应混合物,并将有机相在每种情况下用300ml饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次并在每种情况下用300ml饱和氯化钠水溶液洗涤两次。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩滤液。将残留物溶于137ml亚硫酸氯并在50℃搅拌反应混合物12h。冷却至室温后,减压浓缩反应混合物并将残留物溶于500ml乙酸乙酯。将有机相用500ml饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次,用500ml水洗涤一次并用500ml饱和氯化钠水溶液洗涤一次。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:石油醚)纯化。产量:1.30g(理论的20%)。

[1147] LC/MS[方法15]: $R_t = 1.80\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 328 (M+H)^+$,

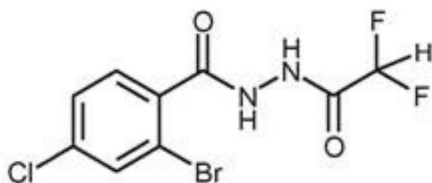
[1148] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.30-7.85 (m, 2H), 7.85-7.59 (m, 1H),

[1149] $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -64.26 (s)。

[1150] 实施例2.14A

[1151] 2-溴-4-氯-N'-(二氟乙酰基)苯甲酰肼

[1152]



[1153] 将11.00g (44.0mmol) 2-溴-4-氯苯甲酰肼溶于400ml二氯甲烷,并在0℃加入9.98g (57.3mmol, 1.3eq.) 二氟乙酸酐。然后在0℃滴加7.58g (74.9mmol, 1.7eq.) 三乙胺,并在室温下搅拌反应混合物22h。用二氯甲烷(500ml)稀释反应混合物并将有机相在每种情况下用500ml饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次,并在每种情况下用500ml饱和氯化钠水溶液洗涤两次。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩滤液。将产物用于下一步而不进行进一步纯化。产量:5.20g(理论的36%)。

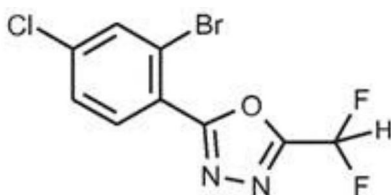
[1154] LC/MS[方法16]: $R_t = 0.81\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 328 (M+H)^+$,

[1155] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.17 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.42 (t, 1H)。

[1156] 实施例2.14B

[1157] 2-(2-溴-4-氯苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑

[1158]



[1159] 将2.60g (7.90mmol) 2-溴-4-氯-N'-(二氟乙酰基)苯甲酰肼溶于75ml亚硫酸氯,并

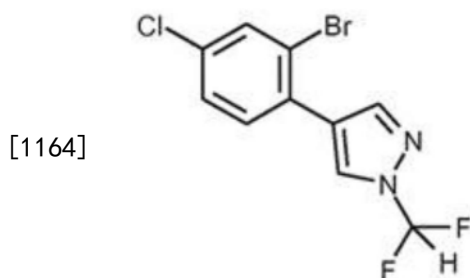
在50℃搅拌反应混合物12h。冷却至室温后,减压浓缩反应混合物并将残留物溶于100ml乙酸乙酯。将有机相用100ml饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次,用100ml水洗涤一次并用100ml饱和氯化钠水溶液洗涤一次。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:石油醚/乙酸乙酯20:1)纯化。产量:1.80g(理论的71%)。

[1160] LC/MS[方法17]: $R_t=1.60\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=310\text{ (M+H)}^+$,

[1161] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.12(\text{s}, 1\text{H}), 8.01-7.98(\text{m}, 1\text{H}), 7.77-7.74(\text{m}, 1\text{H}), 7.60(\text{t}, 1\text{H})$ 。

[1162] 实施例2.15A

[1163] 4-(2-溴-4-氯苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑

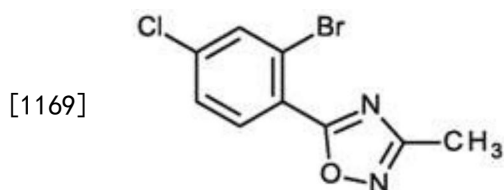


[1165] 在氩气下和在微波容器中,首先将610mg (2.50mmol) 1-(二氟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑[描述于W02014/159218A1,第00218段]、662mg (2.08mmol) 2-溴-4-氯碘苯和663mg (6.25mmol) 碳酸钠装在5.57ml DMF和1.73ml水的混合物中,并用氩气冲洗溶液。然后加入170mg (0.21mmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯/二氯甲烷络合物,并在密闭容器中在85℃摇动混合物过夜。用乙酸乙酯和水稀释反应混合物,分离相,并用乙酸乙酯反萃取水相三次。将收集的有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残留物通过快速硅胶色谱(环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:401mg(理论的52%)。

[1166] LC/MS[方法10]: $R_t=2.15\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=307\text{ (M+H)}^+$ 。

[1167] 实施例2.16A

[1168] 5-(2-溴-4-氯苯基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑



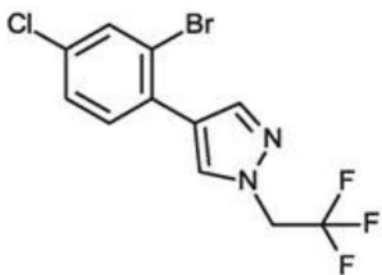
[1170] 首先将1.00g (4.25mmol) 2-溴-4-氯苯甲酸装在20.0ml二氯甲烷中,然后加入0.445ml草酰氯(5.10mmol),接着加入几滴(2-3) DMF。在室温下搅拌反应混合物2h。然后加入另外0.445ml草酰氯,并在室温下搅拌混合物另外2h。浓缩混合物并将0.315g (4.25mmol) N-羟基乙脒的6.0ml吡啶溶液滴加入残留物(放热反应)。添加已结束后,继续在回流下搅拌过夜。浓缩以该方式获得的混合物并将残留物通过快速硅胶色谱(环己烷/乙酸乙酯梯度)分离。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:483mg(理论的42%)。

[1171] LC/MS[方法10]: $R_t=2.05\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=273\text{ (M+H)}^+$ 。

[1172] 实施例2.17A

[1173] 4-(2-溴-4-氯苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑

[1174]



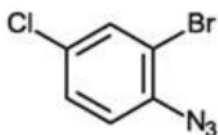
[1175] 类似于实施例2.15A,使242mg (0.88mmol) 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑[描述于W02015/116886]与232mg (0.73mmol) 2-溴-4-氯碘苯反应。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:137mg (理论的46%)。

[1176] LC/MS[方法10]: $R_t=2.16\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=339\text{ (M+H)}^+$ 。

[1177] 实施例2.18A

[1178] 1-叠氮基-2-溴-4-氯苯

[1179]



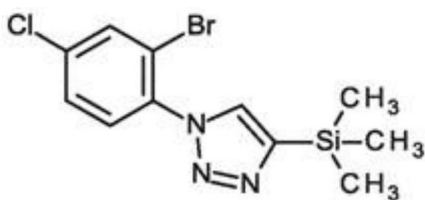
[1180] 在0℃下,将2.75g (26.6mmol) 亚硝酸叔丁酯滴加入5.00g (24.2mmol) 2-溴-4-氯苯胺和3.35g (29.1mmol) 叠氮基三甲基硅烷的120.0ml乙腈溶液。然后使混合物达到室温并再搅拌72小时。然后浓缩混合物并将残留物通过快速硅胶色谱(二氯甲烷)纯化。产量:5.60g (理论的99%)。

[1181] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.80 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H)。

[1182] 实施例2.18B

[1183] 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑

[1184]



[1185] 将7.60g (77.4mmol) 乙炔基(三甲基甲硅烷基)甲硅烷加入至6.00g (25.8mmol) 1-叠氮基-2-溴-4-氯苯的48.0ml甲苯溶液,并在110℃搅拌混合物12小时。使混合物达到室温并浓缩,并将残留物通过快速硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯混合物10:1)纯化。产量:7.80g (理论的91%)。

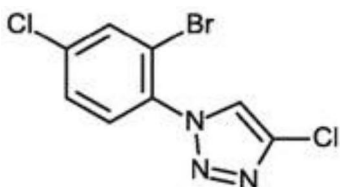
[1186] LC/MS[方法13]: $R_t=1.21\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=332\text{ (M+H)}^+$ 。

[1187] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.54 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 0.31 (s, 9H)。

[1188] 实施例2.18C

[1189] 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氯-1H-1,2,3-三唑

[1190]



[1191] 将38.77g (290.3mmol) N-氯代琥珀酰亚胺和8.43g (145.1mmol) 氟化钾加入至8.0g (24.2mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(三甲基甲硅烷基)-1H-1,2,3-三唑的250.0ml乙腈溶液,并在90℃搅拌混合物40小时。然后在室温下过滤混合物,并将滤液浓缩并通过快速硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯梯度)纯化。产量:5.00g(理论的69%)。

[1192] LC/MS[方法14]: $R_t=1.55\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=294(M+H)^+$ 。

[1193] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.88(\text{s}, 1\text{H}), 8.12(\text{s}, 1\text{H}), 7.77-7.71(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1194] 实施例2.19A

[1195] 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑

[1196]



[1197] 在微波中在130℃下搅拌93 μl (730 μmol) 2-溴-4-氯-1-氟苯、100mg (735 μmol) 4-(三氟甲基)-1H-咪唑、305mg (2.20mmol) 碳酸钾和3.7ml DMF达3小时。冷却后,加入40ml甲基叔丁基醚和15ml水。相分离后,用甲基-叔丁基醚萃取水相。将合并的有机相经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残留物通过制备HPLC(乙腈/水梯度,添加了0.1%甲酸)纯化。产量:58mg(理论的24%)。

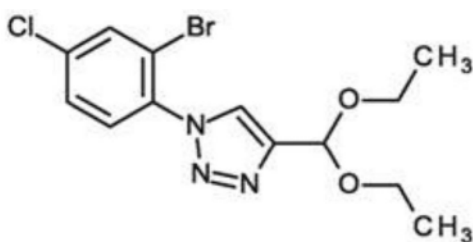
[1198] LC/MS[方法1]: $R_t=1.06\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=327[M+H]^+$,

[1199] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.18(\text{t}, 1\text{H}), 8.13(\text{s}, 1\text{H}), 8.08(\text{t}, 1\text{H}), 7.71-7.66(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1200] 实施例2.20A

[1201] 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二乙氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑

[1202]



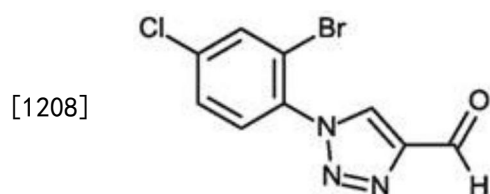
[1203] 将4.96g (38.7mmol) 3,3-二乙氧基丙-1-炔加入至6.00g (25.8mmol) 1-叠氮基-2-溴-4-氯苯的60.0ml甲苯溶液,并在110℃搅拌混合物15小时。使混合物达到室温,浓缩并将残留物通过快速硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯混合物10:1)纯化。产量:8.10g(理论的78%)。

[1204] LC/MS[方法13]: $R_t=1.12\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=362(M+H)^+$ 。

[1205] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.49(\text{s}, 1\text{H}), 8.11(\text{s}, 1\text{H}), 7.72-7.70(\text{m}, 2\text{H}), 5.78-5.77(\text{m}, 1\text{H}), 3.67-3.57(\text{m}, 4\text{H}), 1.17(\text{t}, 6\text{H})$ 。

[1206] 实施例2.20B

[1207] 1-(2-溴-4-氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛



[1209] 将2.00g (5.50mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二乙氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑加入至13.32g (221.8mmol) 乙酸在60ml水中的混合物,并在室温下搅拌反应混合物过夜。然后将混合物用40ml水稀释并用300ml二氯甲烷萃取。将有机相在每种情况下用200ml水洗涤两次并在每种情况下用200ml饱和氯化钠水溶液洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:1.50g (理论的91%)。

[1210] LC/MS[方法13]: $R_t=0.98\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=288(M+H)^+$ 。

[1211] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.12(\text{s}, 1\text{H}), 9.35(\text{s}, 1\text{H}), 8.14(\text{s}, 1\text{H}), 7.80-7.74(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1212] 实施例2.20C

[1213] 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑



[1215] 将3.15g (19.5mmol) 二乙基氨基三氟化硫加入至2.80g (9.8mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲醛的60ml二氯甲烷溶液,并在室温下搅拌反应混合物2小时。然后将混合物加入至200ml冰冷的饱和碳酸氢钠水溶液并在每种情况下用200ml二氯甲烷萃取三次。将收集的有机相在每种情况下用500ml水洗涤并用500ml饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将以该方式获得的粗产物通过快速硅胶色谱(石油醚/乙酸乙酯混合物10:1)纯化。产量:2.07g (理论的68%)。

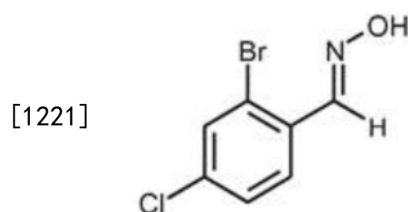
[1216] LC/MS[方法14]: $R_t=1.49\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=310(M+H)^+$ 。

[1217] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=9.01(\text{s}, 1\text{H}), 8.12(\text{s}, 1\text{H}), 7.80-7.72(\text{m}, 2\text{H}), 7.34(\text{t}, 1\text{H})$ 。

[1218] $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=-112.23(\text{s}, 2\text{F})$ 。

[1219] 实施例2.21A

[1220] 1-(2-溴-4-氯苯基)-N-羟基甲亚胺(E/Z混合物)



[1222] 将8.00g (36.4mmol) 2-溴-4-氯苯甲醛溶于80ml甲醇,并加入5.38g (65.6mmol),

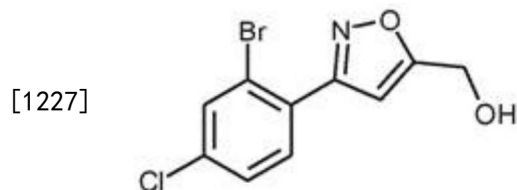
1.8eq.) 乙酸钠。然后每次少量地加入2.79g (40.1mmol) 羟胺盐酸盐,并在室温下搅拌反应混合物2h。减压浓缩反应混合物并将残留物溶于200ml二氯甲烷。将有机相用100ml水和100ml饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。在减压下浓缩滤液。使粗产物在下一步中反应而不进行进一步纯化。产量:6.50g (理论的72%)。

[1223] LC/MS[方法18]: $R_t=0.92\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=236\text{ (M+H)}^+$,

[1224] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=11.74\text{ (s, 1H)}, 8.29\text{ (s, 1H)}, 7.78\text{--}7.72\text{ (m, 2H)}, 7.50\text{--}7.43\text{ (m, 1H)}$ 。

[1225] 实施例2.21B

[1226] [3-(2-溴-4-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]甲醇



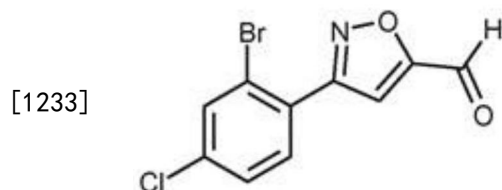
[1228] 将3.00g (12.8mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-N-羟基甲亚胺(E/Z混合物)溶于60ml二氯甲烷,并加入17.9g (19.2mmol, 1.5eq.) 8%浓度的次氯酸钠水溶液和1.44g (25.6mmol, 2.0eq.) 丙-2-炔-1-醇。将反应混合物在室温下搅拌15h然后用100ml二氯甲烷稀释。将有机相在每种情况下用100ml水洗涤两次并在每种情况下用100ml饱和氯化钠水溶液洗涤一次,经硫酸钠干燥并过滤,并在减压下浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:石油醚/乙酸乙酯3:1)纯化。产量:2.74g (理论的74%)。

[1229] LC/MS[方法19]: $R_t=1.05\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=290\text{ (M+H)}^+$,

[1230] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.95\text{ (s, 1H)}, 7.63\text{--}7.57\text{ (m, 2H)}, 6.75\text{ (s, 1H)}, 5.74\text{ (t, 1H)}, 4.63\text{ (d, 2H)}$ 。

[1231] 实施例2.21C

[1232] 3-(2-溴-4-氯苯基)-1,2-噁唑-5-甲醛



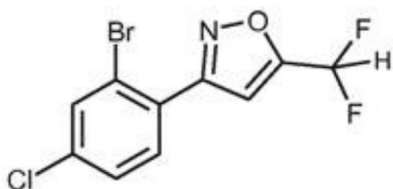
[1234] 将1.20g (4.20mmol) [3-(2-溴-4-氯苯基)-1,2-噁唑-5-基]甲醇溶于15ml二氯甲烷,并在0℃滴加2.3g (5.4mmol, 1.3eq.) Dess-Martin过碘烷的15ml二氯甲烷溶液。将反应混合物在室温下搅拌2h然后用50ml二氯甲烷稀释。将有机相用50ml饱和硫代硫酸钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液的1:1混合物洗涤一次,在每种情况下用50ml水洗涤两次并用50ml饱和氯化钠水溶液洗涤一次。然后将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩滤液。将粗产物用于下一步而不进行进一步纯化。产量:1.20g (理论的99%)。

[1235] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=9.97\text{ (s, 1H)}, 8.02\text{ (s, 1H)}, 7.78\text{ (s, 1H)}, 7.71\text{--}7.64\text{ (m, 2H)}$ 。

[1236] 实施例2.21D

[1237] 3-(2-溴-4-氯苯基)-5-(二氟甲基)-1,2-噁唑

[1238]



[1239] 将1.20g (4.20mmol) 3-(2-溴-4-氯苯基)-1,2-噁唑-5-甲醛溶于24ml二氯甲烷,并加入1.35g (8.4mmol, 2.0eq.) 二乙基氨基三氟化硫。将反应混合物在室温下搅拌15h然后用60ml二氯甲烷稀释。将有机相在每种情况下用60ml水洗涤两次并用60ml饱和氯化钠水溶液洗涤一次,经硫酸钠干燥并过滤,并在减压下浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:石油醚/乙酸乙酯20:1)纯化。产量:1.21g (理论的93%)。

[1240] LC/MS[方法15]: $R_t = 1.78\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 310 (M+H)^+$,

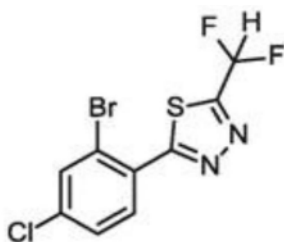
[1241] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.00 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.56-7.30 (m, 2H)。

[1242] $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -118.03 (d)。

[1243] 实施例2.22A

[1244] 2-(2-溴-4-氯苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑

[1245]



[1246] 在130℃加热2.60g (7.9mmol) 2-溴-4-氯-N'-(二氟乙酰基)苯甲酰肼和3.5g (15.9mmol, 2.0eq.) 五硫化二磷的100ml甲苯混合物2h。冷却至室温后,减压浓缩混合物。将残留物在500ml乙酸乙酯和500ml水之间分配。将有机层分离,用100ml 0.78M次氯酸钠水溶液、100ml水洗涤并用100ml盐水洗涤两次,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过快速色谱在硅胶上(洗脱剂:石油醚-乙酸乙酯10:1)纯化。产量:1.28g (理论的49%)。

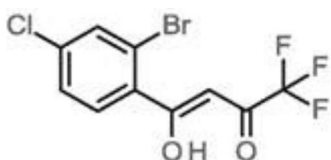
[1247] LC/MS[方法15]: $R_t = 1.80\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 327 (M+H)^+$,

[1248] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8.13-8.10 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.69 (t, 1H)。

[1249] 实施例2.23A

[1250] 4-(2-溴-4-氯苯基)-1,1,1-三氟-4-羟基丁-3-烯-2-酮(E/Z混合物)

[1251]



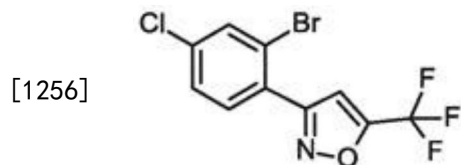
[1252] 向1.34g (9.4mmol, 1.1当量) 三氟乙酸乙酯的15ml甲基叔丁基醚溶液中滴加2.22g (10.3mmol, 1.2当量) 25%甲醇钠/甲醇,然后加入2.00g (8.6mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)乙酮的5ml甲基叔丁基醚溶液。在室温下搅拌15h后,将混合物用50ml甲基叔丁基醚稀释,用饱和

碳酸氢钠水溶液 (30ml)、水 (30ml) 和盐水 (30ml) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发。产量: 2.57g (理论的91%)。

[1253] LC/MS[方法19]: $R_t = 1.09\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 330 (M+H)^+$ 。

[1254] 实施例2.23B

[1255] 3-(2-溴-4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1,2-噁唑

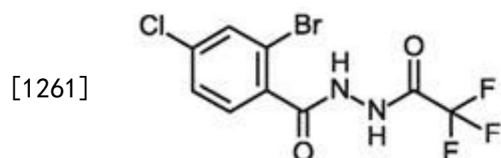


[1257] 向2.37g (7.2mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二酮的10ml乙酸溶液中加入0.60g (8.6mmol, 1.2当量) 羟胺盐酸盐。在90℃搅拌15h后, 将混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残留物通过快速色谱在硅胶上 (洗脱剂: 石油醚-乙酸乙酯20:1) 纯化。产量: 2.20g (94%纯度, 理论的88%)。

[1258] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta[\text{ppm}] = 8.06 (\text{s}, 1\text{H}), 7.93 (\text{s}, 1\text{H}), 7.77-7.67 (\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1259] 实施例2.24A

[1260] 2-溴-4-氯-N'-(三氟乙酰基)苯甲酰肼



[1262] 在0℃下, 向5.00g (20.0mmol) 2-溴-4-氯苯甲酰肼的二氯甲烷 (100ml) 溶液中加入5.47g (26.1mmol) 三氟乙酸酐, 然后在相同温度下加入3.45g (34.1mmol) 三乙胺。在室温下搅拌22小时后, 将混合物用二氯甲烷 (300ml) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (2x300ml) 和盐水 (2x300ml) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下蒸发以得到5.00g (理论的69%) 标题化合物。

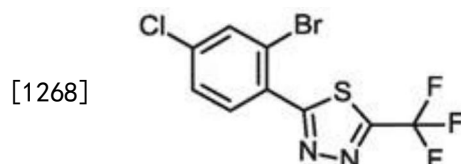
[1263] LC/MS[方法19]: $R_t = 0.94\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 345 (M+H)^+$ 。

[1264] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta[\text{ppm}] = 11.85 (\text{brs}, 1\text{H}), 10.84 (\text{s}, 1\text{H}), 7.89 (\text{s}, 1\text{H}), 7.62-7.59 (\text{m}, 1\text{H}), 7.49-7.46 (\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1265] $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta[\text{ppm}] = -73.73 (\text{s}, 3\text{F})$ 。

[1266] 实施例2.24B

[1267] 2-(2-溴-4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑



[1269] 在130℃加热2.00g (5.8mmol) 2-溴-4-氯-N'-(三氟乙酰基)苯甲酰肼和2.57g (11.6mmol) 五硫化二磷的甲苯 (100ml) 混合物2h。冷却至室温后, 减压浓缩混合物。将残留物在乙酸乙酯 (500ml) 和水 (500ml) 之间分配。将有机层分离, 用0.78M次氯酸钠 (200ml)、水 (200ml) 和盐水 (2x200ml) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过快速色谱在硅胶上 (洗脱剂: 石油醚) 纯化以得到1.29g (理论的60%) 标题化合物。

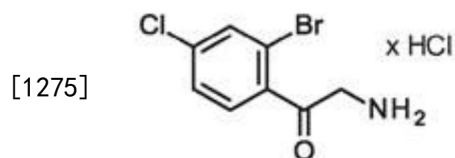
[1270] LC/MS[方法20]: $R_t=1.37\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=345\text{ (M+H)}^+$ 。

[1271] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.34-8.12\text{ (m, 2H)}$, $7.75-7.72\text{ (m, 1H)}$ 。

[1272] $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=-57.92\text{ (s, 3F)}$ 。

[1273] 实施例2.25A

[1274] 2-氨基-1-(2-溴-4-氯苯基)乙酮盐酸盐



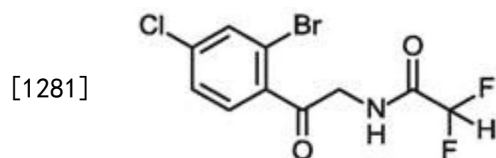
[1276] 在室温下向5.00g (16.0mmol, 1.0当量) 2-溴-1-(2-溴-4-氯苯基)乙酮的氯仿(50ml)溶液中加入2.29g (16.3mmol, 1.02当量) 六亚甲基四胺。在室温下搅拌4小时后,将固体通过过滤收集,用水(50ml)洗涤,真空干燥以得到固体,将其溶于甲醇(50ml),然后将20ml浓盐酸加入至混合物并回流3小时。冷却至室温后,在减压下蒸发反应混合物以得到7.00g标题化合物,将其直接用于下一步而不进行进一步纯化。

[1277] LC-MS[方法13]: $R_t=0.71\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=250\text{ [M+H]}^+$

[1278] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.43\text{ (br s, 3H)}$, $7.97-7.94\text{ (m, 2H)}$, $7.70-7.67\text{ (m, 1H)}$, 4.49 (s, 2H) 。

[1279] 实施例2.25B

[1280] N-[2-(2-溴-4-氯苯基)-2-氧代乙基]-2,2-二氟乙酰胺



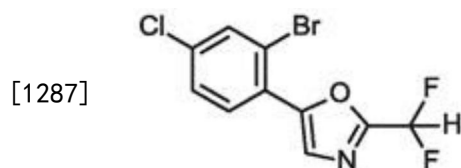
[1282] 在0℃向6.00g (21.0mmol, 1.0当量) 2-氨基-1-(2-溴-4-氯苯基)乙酮盐酸盐的二氯甲烷(200ml)溶液中加入4.76g (27.3mmol, 1.3当量) 二氟乙酸酐和3.62g (35.7mmol, 1.7当量) 三乙胺。在室温下搅拌22小时后,将反应混合物用二氯甲烷(300ml)稀释,用饱和碳酸氢钠溶液(2x300ml)和盐水(2x300ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过快速色谱在硅胶上(洗脱剂:石油醚-乙酸乙酯3:1)纯化以得到标题化合物。产量:3.00g (95%纯度,理论的41%)。

[1283] LC-MS[方法13]: $R_t=1.02\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=327\text{ [M+H]}^+$

[1284] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=9.29\text{ (br s, 1H)}$, 7.91 (s, 1H) , $7.79-7.75\text{ (m, 1H)}$, $7.64-7.61\text{ (m, 1H)}$, 6.34 (t, 1H) , 4.53 (d, 2H) 。

[1285] 实施例2.25C

[1286] 5-(2-溴-4-氯苯基)-2-(二氟甲基)-1,3-噁唑



[1288] 向3.00g (9.2mmol, 1.0当量) N-[2-(2-溴-4-氯苯基)-2-氧代乙基]-2,2-二氟乙酰胺的氯仿(300ml)溶液中加入3.91g (27.5mmol, 3.0当量) 五氧化二磷。在60℃加热所得混合

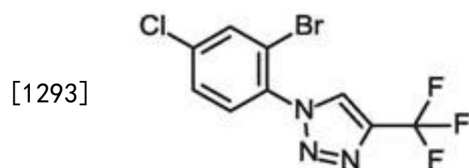
物24小时。冷却至室温后,将反应混合物用水(500ml)稀释并用乙酸乙酯(500ml)萃取。用碳酸钠将水层调节至pH=7并用乙酸乙酯(2x500ml)萃取。将合并的有机层用盐水(2x500ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过快速色谱在硅胶上(洗脱剂:石油醚-乙酸乙酯50:1)纯化以得到标题化合物。产量:1.21g(理论的42%)。

[1289] LC-MS[方法15]: $R_t=1.77\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=310[M+H]^+$

[1290] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.00-7.98(\text{m}, 2\text{H}), 7.80-7.78(\text{m}, 1\text{H}), 7.66-7.63(\text{m}, 1\text{H}), 7.31(\text{t}, 1\text{H})$ 。

[1291] 实施例2.26A

[1292] 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑



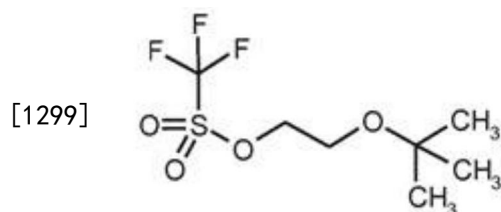
[1294] 在3颈烧瓶(装备有空气球以捕捉过量的气体并避免压力增大:但在反应过程中它仍然是空的)中将(10.4g, 44.7mmol) 1-叠氮基-2-溴-4-氯苯溶于乙腈(600ml)并加入(690mg, 4.8mmol)氧化亚铜(I)。使三氟丙炔(5g圆筒)轻轻鼓泡通过溶液达10-15分钟直至圆筒变空。给烧瓶盖上盖子并搅拌3天后,观察到约80%转化为产物,从第二个5g圆筒加入另外1g气体并搅拌溶液过夜。浓缩溶液并经二氧化硅塞用庚烷/DCM 1:1过滤残留物。从庚烷结晶洗脱的物质以得到第一批9.5g,从母液沉淀出另外0.9g。合并批次。产量:10.4g(理论的71%)。

[1295] LC-MS[方法10]: $R_t=2.04\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=328[M+H]^+$

[1296] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=9.42(\text{s}, 1\text{H}), 8.17(\text{d}, 1\text{H}), 7.87-7.81(\text{m}, 1\text{H}), 7.81-7.76(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1297] 实施例3.1A

[1298] 三氟甲磺酸2-叔丁氧基乙基酯



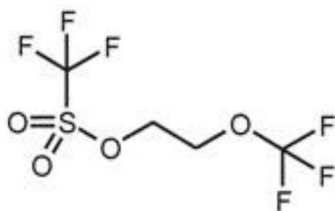
[1300] 在-78℃下,根据通用方法7A,使473mg(4.00mmol) 2-叔丁氧基乙醇与0.75ml(4.40mmol, 1.1eq.)三氟甲磺酸酐在0.61ml(4.4mmol, 1.1eq.)三乙胺的存在下反应。使粗产物在下一步中反应而不进行进一步纯化。

[1301] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=4.38(\text{t}, 2\text{H}), 3.57(\text{t}, 2\text{H}), 1.19(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[1302] 实施例3.2A

[1303] 三氟甲磺酸2-(三氟甲氧基)乙基酯

[1304]



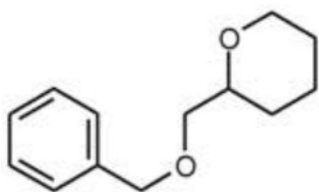
[1305] 在-78℃下,根据通用方法7A,使200mg (1.54mmol) 2-(三氟甲氧基)乙醇与0.29ml (1.69mmol, 1.1eq.) 三氟甲磺酸酐在0.24ml (1.69mmol, 1.1eq.) 三乙胺的存在下反应。使粗产物在下一步中反应而不进行进一步纯化。

[1306] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4.59-4.52 (m, 2H), 4.41-4.35 (m, 2H)。

[1307] 实施例3.3A

[1308] 2-[(苄基氧基)甲基]四氢-2H-吡喃(外消旋体)

[1309]



[1310] 在0℃下,将25.0g (215mmol) 四氢-2H-吡喃-2-基甲醇(外消旋体)的500ml THF溶液缓慢滴加入9.47g (237mmol, 60%于矿物油中) 氢化钠的500ml THF悬浮液,在添加已结束后,在0℃搅拌混合物另外30min。然后加入25.7ml (215mmol) 苄基溴,将混合物在0℃搅拌另外30min并在室温下搅拌另外1h。通过加入200ml饱和氯化铵水溶液终止反应并分离相。用200ml甲基叔丁基醚萃取水相两次。将合并的有机相经硫酸镁干燥并过滤,并在减压下除去溶剂。将粗产物通过柱色谱(乙酸乙酯/环己烷梯度,340g二氧化硅小柱,流速1000ml/min)纯化,得到标题化合物。产量:41.9g(理论的94%)。

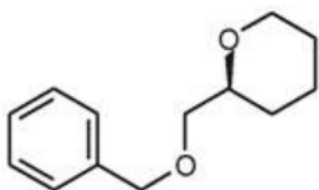
[1311] LC/MS[方法3]: R_t = 2.18min; MS (ESIpos): m/z = 207 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,

[1312] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.37-7.25 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.47-3.28 (m, 4H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.58-1.37 (m, 4H), 1.25-1.13 (m, 1H)。

[1313] 实施例3.3B

[1314] (S)-2-[(苄基氧基)甲基]四氢-2H-吡喃

[1315]



[1316] 来自实施例3.3A的41.9g外消旋体的对映异构体分离得到[除了16.7g (R) 对映异构体(对映异构体1):手性HPLC: R_t = 5.28min; 99% ee, 纯度93%, 旋光度: $[\alpha]_{589}^{20.0} = +14.9^\circ$ (c 0.43g/100cm³, 氯仿)] 17.0g标题化合物, 实施例3.3B(对映异构体2):手性HPLC: R_t = 7.36min; 96% ee。

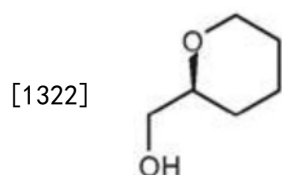
[1317] 旋光度: $[\alpha]_{589}^{20.0} = -13.9^\circ$ (c 0.61g/100cm³, 氯仿)

[1318] 分离方法:柱:OD-H 5 μm 250mm x 20mm;流动相:95%异己烷, 5% 2-丙醇;温度:25℃;流速:25ml/min;UV检测:210nm。

[1319] 分析:柱:OD-H 5 μ m 250mm x 4.6mm;流动相:95%异己烷,5%2-丙醇;流速:1ml/min;UV检测:220nm。

[1320] 实施例3.3C

[1321] (2S)-四氢-2H-吡喃-2-基甲醇



[1323] 将3.51g (3.30mmol) 钯炭(10%)加入至17.0g (82.4mmol) (S)-2-[(苄基氧基)甲基]四氢-2H-吡喃(96% ee,纯度96%)的120ml乙醇溶液,并在室温下和在标准压力下氢化混合物过夜。然后加入另外1.75g (1.65mmol) 钯炭(10%),并在室温下氢化混合物另外72h。然后,通过Celite过滤反应混合物并浓缩滤液。将残留物通过色谱(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度)纯化,并在<25℃和>50mbar下从产物级分除去溶剂。产量:8.23g(理论的86%)。

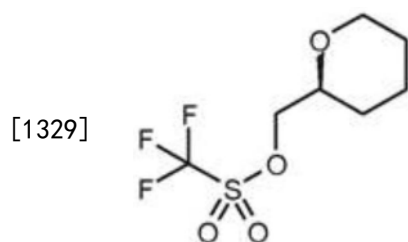
[1324] 旋光度:[α]₅₈₉^{20.0}=+9.1°(c 0.36g/100cm³,氯仿),参阅A.Aponick,B.Biannic,Org.Lett.2011,13,1330-1333。

[1325] GC/MS[方法7]:R_t=1.82min;MS:m/z=116(M)⁺,

[1326] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=4.51(t,1H),3.87-3.81(m,1H),3.37-3.18(m,4H),1.80-1.71(m,1H),1.59-1.50(m,1H),1.49-1.36(m,3H),1.19-1.05(m,1H)。

[1327] 实施例3.3D

[1328] (2S)-三氟甲磺酸四氢-2H-吡喃-2-基甲基酯

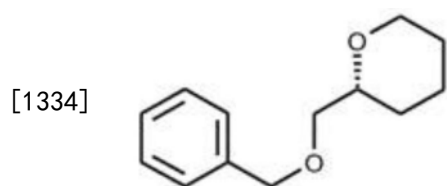


[1330] 根据通用方法7A使330mg (2.84mmol) (2S)-四氢-2H-吡喃-2-基甲醇与0.57ml (3.41mmol,1.2eq.)三氟甲磺酸酐在0.48ml (3.41mmol,1.2eq.)三乙胺的存在下反应。使粗产物在下一步中反应而不进行进一步纯化。

[1331] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=4.32(dd,1H),4.18(dd,1H),4.00-3.92(m,1H),3.60-3.52(m,1H),3.48-3.39(m,1H),1.85-1.74(m,1H),1.56-1.41(m,4H),1.28-1.14(m,1H)。

[1332] 实施例3.4A

[1333] (R)-2-[(苄基氧基)甲基]四氢-2H-吡喃



[1335] 来自实施例3.3A的41.9g外消旋体的对映异构体分离得到16.7g标题化合物,实施

例3.4A (对映异构体1): 手性HPLC: $R_t = 5.28\text{min}$; 99% ee, 纯度93%。

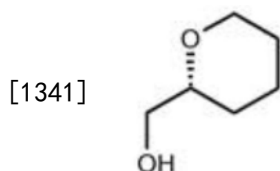
[1336] 旋光度: $[\alpha]_{589}^{20.0} = +14.9^\circ$ (c 0.43g/100cm³, 氯仿)

[1337] 分离方法: 柱: OD-H 5 μm 250mm x 20mm; 流动相: 95% 异己烷, 5% 2-丙醇; 温度: 25 $^\circ\text{C}$; 流速: 25ml/min; UV检测: 210nm。

[1338] 分析: 柱: OD-H 5 μm 250mm x 4.6mm; 流动相: 95% 异己烷, 5% 2-丙醇; 流速: 1ml/min; UV检测: 220nm。

[1339] 实施例3.4B

[1340] (2R)-四氢-2H-吡喃-2-基甲醇

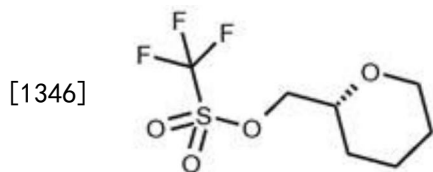


[1342] 将2.06g (1.94mmol) 钯炭 (10%) 加入至10.0g (48.5mmol) (R)-2-[(苄基氧基)甲基]四氢-2H-吡喃 (99% ee) 的70ml乙醇溶液, 并在室温下和在标准压力下氢化混合物过夜。然后加入另外1.03g (0.97mmol) 钯炭 (10%), 并在室温下氢化混合物另外72h。然后, 通过Celite过滤反应混合物并浓缩滤液。将残留物用于下一阶段而不进行进一步纯化。产量: 5.36g (理论的95%)。

[1343] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.51 (t, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.37-3.18 (m, 4H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 3H), 1.19-1.05 (m, 1H)。

[1344] 实施例3.4C

[1345] (2R)-三氟甲磺酸四氢-2H-吡喃-2-基甲基酯

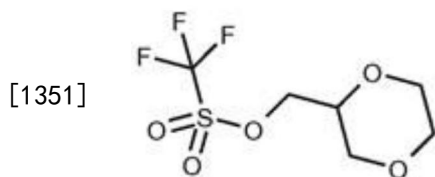


[1347] 根据通用方法7A使2.50g (21.5mmol) (2R)-四氢-2H-吡喃-2-基甲醇与3.98ml (23.7mmol, 1.1eq.) 三氟甲磺酸酐在3.3ml (23.7mmol, 1.1eq.) 三乙胺的存在下反应。使粗产物在下一步中反应而不进行进一步纯化。产量: 5.4g (理论的99%)。

[1348] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.32 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.56-1.41 (m, 4H), 1.28-1.14 (m, 1H)。

[1349] 实施例3.5A

[1350] 三氟甲磺酸1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基酯 (外消旋体)



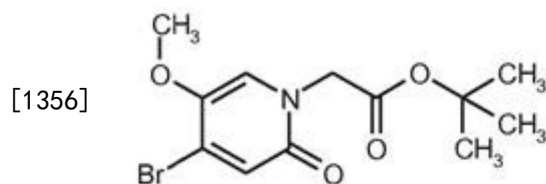
[1352] 根据通用方法7A使1.0g (8.04mmol) 1,4-二氧杂环己烷-2-基甲醇与1.42ml (8.44mmol, 1.05eq.) 三氟甲磺酸酐在1.34ml (9.65mmol, 1.2eq.) 三乙胺的存在下反应。使

粗产物在下一步中反应而不进行进一步纯化。

[1353] GC/MS[方法9]: $R_t=2.91\text{min}$;MS: $m/z=250\text{ (M)}^+$ 。

[1354] 实施例4.1A

[1355] (4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯



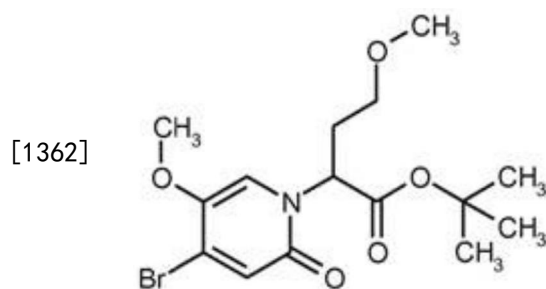
[1357] 首先将12.0g (58.8mmol) 4-溴-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮[描述于WO 2014/154794]和12.2g (88.2mmol, 1.5eq.) 碳酸钾装在267ml DMF中,加入10.6ml (70.6mmol, 1.2eq.) 溴乙酸叔丁酯并在50℃搅拌混合物80min。然后浓缩反应混合物。加入120ml水,将混合物搅拌5min并用抽吸滤出并将产物用水洗涤,悬浮于乙腈并浓缩。将粗产物通过正相色谱(流动相:二氯甲烷/甲醇,0-12%)纯化。产量:15.0g(理论的80%)。

[1358] LC/MS[方法10]: $R_t=1.49\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=318\text{ (M+H)}^+$,

[1359] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.53\text{ (s, 1H)}, 6.85\text{ (s, 1H)}, 4.53\text{ (s, 2H)}, 3.69\text{ (s, 3H)}, 1.42\text{ (s, 9H)}$ 。

[1360] 实施例4.1B

[1361] 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)



[1363] 在氩气和-70℃下,将15ml (1.0M于THF中,1.35eq.) 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂滴加入3.6g (10.9mmol) (4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯的138ml四氢呋喃溶液,并搅拌混合物20min。滴加1.93ml (12.5mmol, 1.15eq.) 三氟甲磺酸2-甲氧基乙基酯,并将混合物在-70℃搅拌15min并在室温搅拌1.5h。再次冷却反应混合物至-70℃,滴加4.9ml (1.0M于THF中,0.45eq.) 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂,15min后,滴加0.65ml (4.2mmol, 0.39eq.) 三氟甲磺酸2-甲氧基乙基酯,并将混合物在-70℃搅拌15min并在室温搅拌3h。首先将40ml饱和氯化铵水溶液然后将40ml水和350ml乙酸乙酯加入至反应混合物。相分离后,将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥(硫酸钠)并浓缩。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,0-60%)纯化。产量3.09g(95%纯度,理论的72%)。

[1364] LC/MS[方法1]: $R_t=0.94\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=376\text{ (M+H)}^+$,

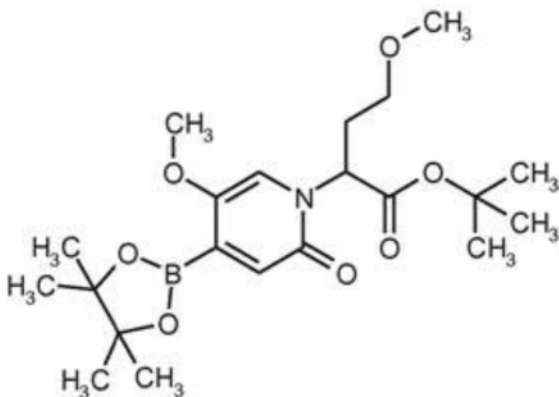
[1365] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.36\text{ (s, 1H)}, 6.85\text{ (s, 1H)}, 5.04\text{ (dd, 1H)}, 3.71\text{ (s, 3H)}, 3.39\text{--}3.29\text{ (m, 1H)}, 3.20\text{--}3.03\text{ (m, 4H)}, 2.35\text{--}2.20\text{ (m, 2H)}, 1.38\text{ (s, 9H)}$ 。

[1366] 实施例4.1C

[1367] 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-

2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1368]



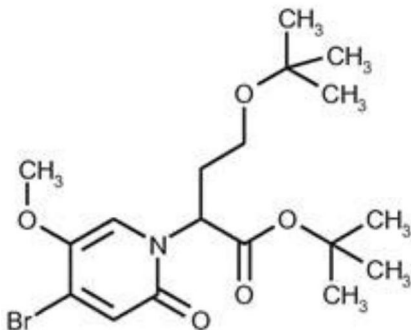
[1369] 在氩气下,首先将6.00g (15.5mmol) 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)、4.32g (17.0mmol, 1.1eq.) 双(频哪醇合)二硼和4.55g (46.4mmol, 3eq.) 乙酸钾装入84ml 二氧杂环己烷,加入379mg (0.464mmol, 0.03eq) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物并在80℃搅拌混合物6h。将反应混合物冷却并通过硅藻土过滤,并用二氧杂环己烷洗涤滤饼。将滤液浓缩并在40℃在高真空下干燥。产量:9.90g(纯度66%,定量)。

[1370] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.09(s, 1H), 6.49(s, 1H), 5.00(dd, 1H), 3.60(s, 3H), 3.36-3.27(m, 3H), 3.17(s, 3H), 3.14-3.05(m, 1H), 2.30-2.21(m, 2H), 1.37(s, 9H), 1.27(s, 12H)。

[1371] 实施例4.2A

[1372] 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-叔丁氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1373]



[1374] 在氩气和-70℃下,将22.9ml (1.0M于THF中, 1.35eq.) 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂滴加入5.4g (16.9mmol) (4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯的250ml四氢呋喃溶液,并搅拌混合物20min。滴加5.3g (纯度92%, 19.5mmol, 1.15eq.) 三氟甲磺酸2-叔丁氧基乙基酯,并将混合物在-70℃搅拌15min并在室温搅拌1.5h。首先将100ml饱和氯化铵水溶液,然后将100ml水和300ml乙酸乙酯加入至反应混合物。相分离后,将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥(硫酸钠)并浓缩。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯, 0-50%)纯化。产量:4.73g(理论的65%)。

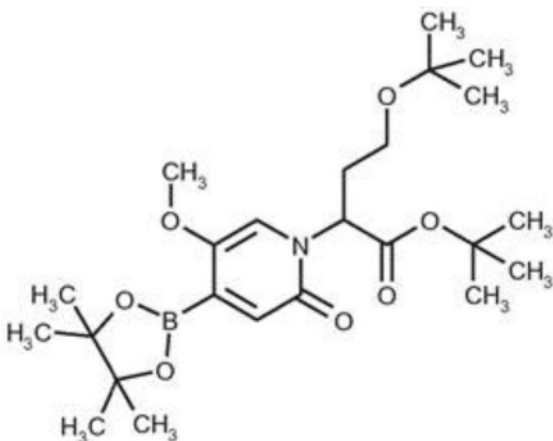
[1375] LC/MS[方法1]: R_t = 1.14min; MS (ESIpos): m/z = 418 (M+H) $^+$,

[1376] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.36(s, 1H), 6.83(s, 1H), 5.08(dd, 1H), 3.72(s, 3H), 3.37-3.22(m, 1H), 3.15-3.06(m, 1H), 2.37-2.15(m, 2H), 1.38(s, 9H), 1.04(s, 9H)。

[1377] 实施例4.2B

[1378] 4-叔丁氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1379]



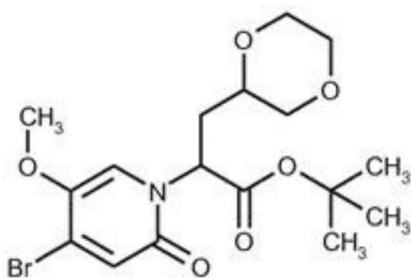
[1380] 在氩气下,首先将4.7g (11.3mmol) 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4-叔丁氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)、3.15g (12.4mmol, 1.1eq.) 双(频哪醇合)二硼和3.32g (33.9mmol, 3eq.) 乙酸钾装在110ml 二氧杂环己烷中,加入277mg (0.339mmol, 0.03eq) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物并在80℃搅拌混合物16h。将反应混合物冷却并通过硅藻土过滤,并用二氯甲烷和乙腈洗涤滤饼。将滤液浓缩并在40℃在高真空下干燥。产量:7.68g (纯度68%, 定量)。

[1381] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7.08 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.03 (dd, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.31-2.13 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.26 (s, 12H), 1.05 (s, 9H)。

[1382] 实施例4.3A

[1383] 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-(1,4-二氧杂环己烷-2-基)丙酸叔丁酯(非对映异构体混合物)

[1384]

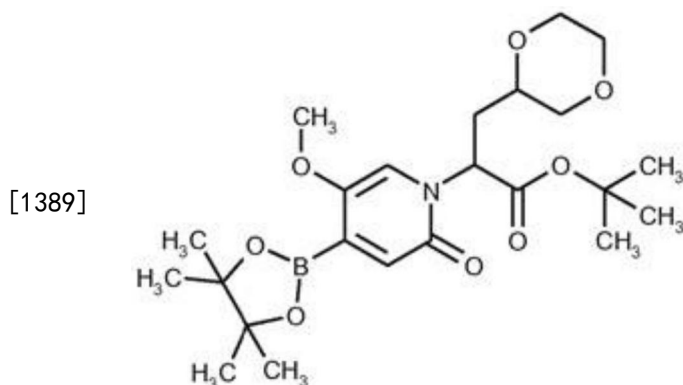


[1385] 在氩气和-70℃下,将6.7ml (1.0M于THF中, 1.35eq.) 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂滴加入1.64g (4.95mmol) (4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯的63ml四氢呋喃溶液,并搅拌混合物20min。滴加1.5g (5.7mmol, 1.15eq.) 三氟甲磺酸1,4-二氧杂环己烷-2-基甲基酯,并将混合物在-70℃搅拌15min并在室温搅拌1.5h。首先将30ml饱和氯化铵水溶液,然后将30ml水和150ml乙酸乙酯加入至反应混合物。相分离后,将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥(硫酸钠)并浓缩。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯, 0-65%)纯化。产量:1.59g (理论的73%)。

[1386] LC/MS [方法10]: R_t = 1.64min; MS (ESIpos): m/z = 420 ($M+H$) $^+$ 。

[1387] 实施例4.3B

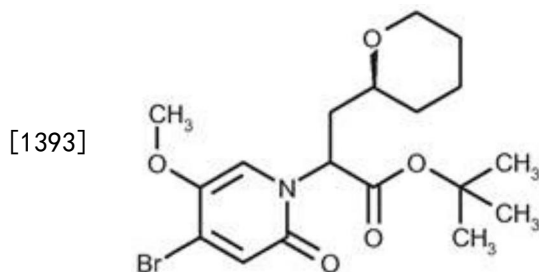
[1388] 3-(1,4-二氧杂环己烷-2-基)-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丙酸叔丁酯(非对映异构体混合物)



[1390] 在氩气下,首先将560mg (1.3mmol) 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-(1,4-二氧杂环己烷-2-基)丙酸叔丁酯(非对映异构体混合物)、366mg (1.44mmol, 1.1eq.) 双(频哪醇合)二硼和386mg (3.9mmol, 3eq.) 乙酸钾装在13.6ml 二氧杂环己烷中,加入32mg (39 μ mol, 0.03eq) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物4.5h。将反应混合物冷却并通过硅藻土过滤,并用二氧杂环己烷洗涤滤饼。将滤液浓缩并在40℃在高真空下干燥。将粗产物用于下一步而不进行进一步纯化。产量:1.13g (53% 纯度,理论的98%)。

[1391] 实施例4.4A

[1392] 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸叔丁酯(非对映异构体混合物)



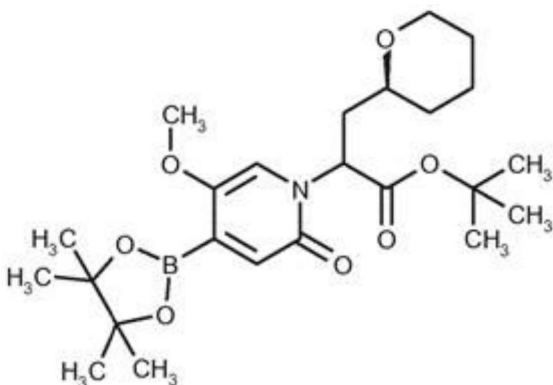
[1394] 在氩气和-70℃下,将7.4ml (1.0M于THF中, 1.35eq.) 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂滴加入1.75g (5.50mmol) (4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯的80ml四氢呋喃溶液,并搅拌混合物20min。滴加1.62g (6.33mmol, 1.15eq.) (2S)-三氟甲磺酸四氢-2H-吡喃-2-基甲基酯,并将混合物在-70℃搅拌15min并在室温搅拌1.5h。首先将30ml饱和氯化铵水溶液然后将30ml水和100ml乙酸乙酯加入至反应混合物。相分离后,将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥(硫酸钠)并浓缩。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯, 20-35%)纯化。产量1.77g (94% 纯度,理论的72%)。

[1395] LC/MS[方法1]: R_t = 1.04min; MS (ESIpos): m/z = 416 (M+H)⁺。

[1396] 实施例4.4B

[1397] 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸叔丁酯(非对映异构体混合物)

[1398]

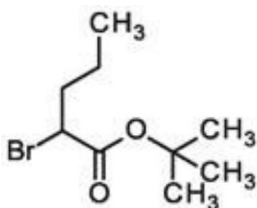


[1399] 在氩气下,首先将1.77g (3.98mmol,纯度94%) 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸叔丁酯(非对映异构体混合物)、1.11g (4.37mmol,1.1eq.)双(频哪醇合)二硼和1.17g (11.9mmol,3eq.)乙酸钾装在40ml二氧杂环己烷中,加入97.4mg (119 μ mol,0.03eq) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物18h。将反应混合物冷却并通过硅藻土过滤,并用二氧杂环己烷洗涤滤饼。将滤液浓缩并在40℃在高真空下干燥。将粗产物用于下一步而不进行进一步纯化。产量:2.74g (67%纯度,理论的100%)。

[1400] 实施例4.5A

[1401] 2-溴戊酸叔丁酯(外消旋体)

[1402]



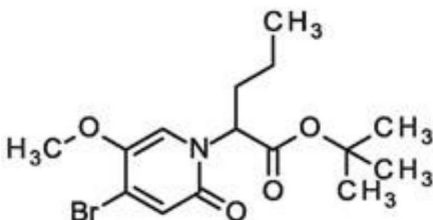
[1403] 将2-溴戊酸(3.00g,16.6mmol)溶于乙酸叔丁酯(56ml,410mmol),并在室温下加入高氯酸(71 μ l,纯度70%,830 μ mol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。然后加入75ml水。将有机相分离并用50ml 5%浓度的碳酸钠水溶液和20ml水洗涤。然后将有机相经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗产物用于下一步而不进行进一步纯化。产量:3.40g (94%纯度,理论的81%)。

[1404] LC/MS[方法9]: $R_t=2.89\text{min}$;MS(EIpos): $m/z=221[M-15]^+$ 。

[1405] 实施例4.5B

[1406] 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸叔丁酯(外消旋体)

[1407]



[1408] 在氩气和室温下,将(3.28g,23.7mmol)碳酸钾和2-溴戊酸叔丁酯(外消旋体)(5.00g,纯度90%,19.0mmol)加入至4-溴-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮(3.40g,纯度95%,15.8mmol)[描述于WO 2014/154794]的70ml二甲基甲酰胺溶液,然后在50℃搅拌混合物70min。除去二甲基甲酰胺,添加120ml水和120ml乙酸乙酯和相分离后,将有机相用水洗涤

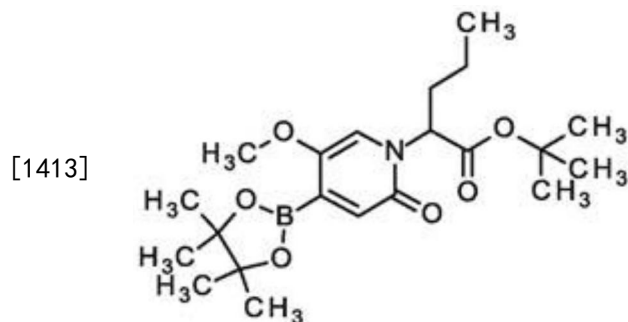
和用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并在减压下浓缩。然后将粗产物通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯梯度0-50%)纯化。产量:3.10g(理论的53%)。

[1409] LC/MS[方法10]: $R_t=1.93\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=360[M+H]^+$,

[1410] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.36(\text{s}, 1\text{H}), 6.85(\text{s}, 1\text{H}), 5.05(\text{dd}, 1\text{H}), 3.72(\text{s}, 3\text{H}), 2.13-1.94(\text{m}, 2\text{H}), 1.38(\text{s}, 9\text{H}), 1.27-1.09(\text{m}, 2\text{H}), 0.86(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[1411] 实施例4.5C

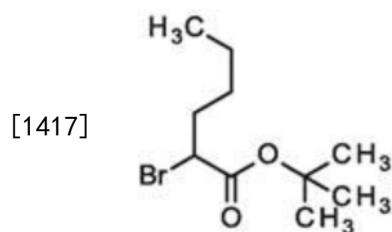
[1412] 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]戊酸叔丁酯(外消旋体)



[1414] 在氩气下,首先将1.55g (4.22mmol) 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)戊酸叔丁酯(外消旋体)、1.18g (4.64mmol, 1.1eq.) 双(频哪醇合)二硼和1.24g (12.7mmol, 3eq.) 乙酸钾装在42ml 二氧杂环己烷中,加入207mg (0.253mmol, 0.03eq) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物并在80℃搅拌混合物16h。将反应混合物冷却并通过硅藻土过滤,并用二氧杂环己烷洗涤滤饼。将滤液浓缩并在40℃在高真空下干燥。产量:3.02g (57%纯度,理论的100%)。将粗产物用于下一步而不进行进一步纯化。

[1415] 实施例4.6A

[1416] 2-溴己酸叔丁酯(外消旋体)



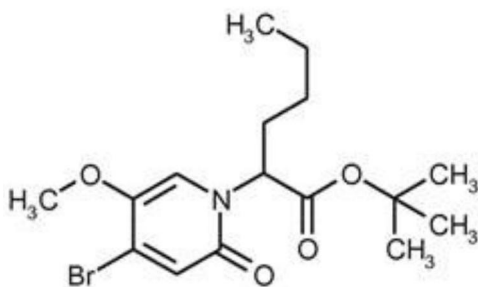
[1418] 将2-溴己酸(2.9ml, 21mmol)溶于乙酸叔丁酯(69ml, 510mmol),并在室温下加入高氯酸(88 μl , 纯度70%, 1.0mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。然后加入100ml水。将有机相分离并用70ml 5%浓度的碳酸钠水溶液和20ml水洗涤。然后将有机相经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗产物用于下一步而不进行进一步纯化。产量:5.22g (95%纯度,理论的96%)。

[1419] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=4.35(\text{t}, 1\text{H}), 2.00-1.89(\text{m}, 1\text{H}), 1.88-1.78(\text{m}, 1\text{H}), 1.43(\text{s}, 9\text{H}), 1.38-1.22(\text{m}, 4\text{H}), 0.89-0.84(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[1420] 实施例4.6B

[1421] 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)己酸叔丁酯(外消旋体)

[1422]



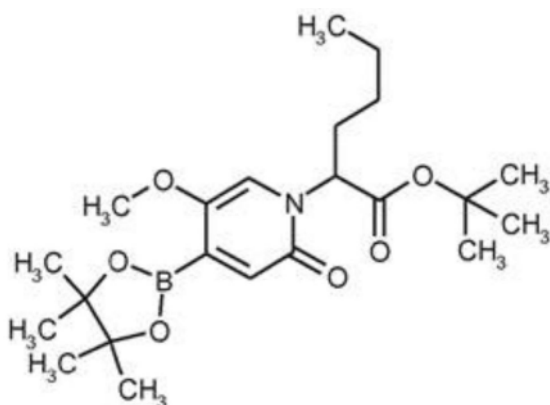
[1423] 在氩气和室温下,将(196mg,60%于矿物油中,4.89mmol)氢化钠加入至4-溴-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮(1.00g,纯度95%,4.66mmol)[描述于W0 2014/154794]的2.4ml二甲基甲酰胺和9.4ml 1,2-二甲氧基乙烷溶液,并搅拌混合物5min。然后加入(809mg,9.31mmol)溴化锂并在超声浴中处理反应混合物10min。然后滴加(1.72g,纯度95%,6.52mmol)2-溴己酸叔丁酯(外消旋体)的1.8ml 1,2-二甲氧基乙烷溶液,并在65℃搅拌混合物4小时。冷却后,在减压下除去二甲基甲酰胺然后将残留物通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯梯度20-50%)纯化。产量:1.25g(理论的72%)。

[1424] LC/MS[方法1]: $R_t=1.08\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=374[M+H]^+$ 。

[1425] 实施例4.6.C

[1426] 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]己酸叔丁酯(外消旋体)

[1427]

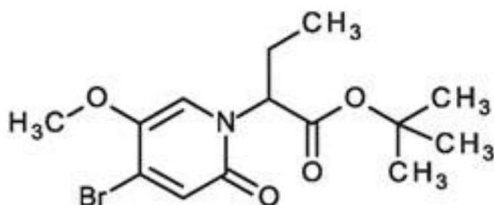


[1428] 在氩气下,首先将600mg(1.60mmol)2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)己酸叔丁酯(外消旋体)、448mg(1.76mmol,1.1eq.)双(频哪醇合)二硼和472mg(4.81mmol,3eq.)乙酸钾装在16ml二氧杂环己烷中,加入78.5mg(96.2μmol,0.06eq)[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物并在80℃搅拌混合物16h。将反应混合物冷却并通过硅藻土过滤,并用二氧杂环己烷洗涤滤饼。将滤液浓缩并在40℃在高真空下干燥。产量:1.16g(57%纯度,理论的98%)。将粗产物用于下一步而不进行进一步纯化。

[1429] 实施例4.7A

[1430] 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1431]

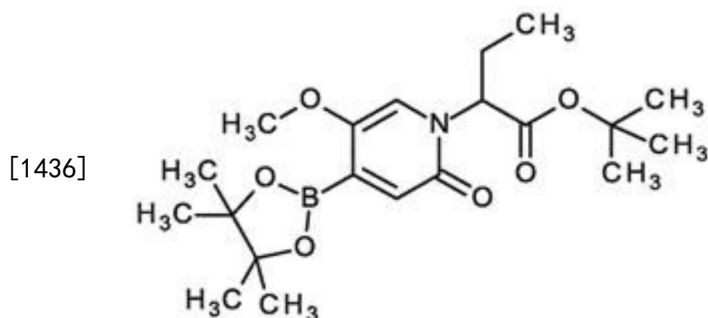


[1432] 在氩气和 -78°C 下,将21.22ml (1.0M于THF中,1.35eq.)双(三甲基甲硅烷基)氨基锂滴加入5.00g (15.72mmol) (4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯的295ml四氢呋喃溶液,并搅拌混合物15min。滴加2.14ml (16.50mmol,1.05eq.)三氟甲磺酸乙酯,并将混合物在 -70°C 下搅拌15min并在室温下搅拌过夜。首先加入30ml饱和氯化铵水溶液,然后在每种情况下用20ml叔丁基甲基醚萃取反应混合物两次。将收集的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。产量:3.26g (理论的60%)。

[1433] LC/MS[方法1]: $R_t=0.99\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=346(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1434] 实施例4.7B

[1435] 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)

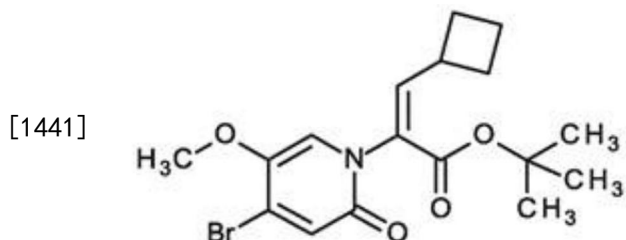


[1437] 在氩气下,首先将5.00g (14.4mmol) 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丁酸叔丁酯(外消旋体)、4.03g (15.9mmol)双(频哪醇合)二硼和4.25g (43.32mmol)乙酸钾装在105ml二氧杂环己烷中,加入354mg (0.433mmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物并在 80°C 搅拌混合物1.5h。将反应混合物冷却并通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼。将滤液浓缩并在高真空下干燥。产量:9.69g (纯度50%,理论的58%)。使用产物而不进行进一步纯化。

[1438] LC/MS[方法10]: $R_t=1.24\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=312(\text{M}+\text{H})^+$ [硼酸片段]。

[1439] 实施例4.8A

[1440] (2E)-2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-环丁基丙烯酸叔丁酯(外消旋体)



[1442] 首先将3.00g (9.43mmol) (4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯装在60.0ml THF中,冷却混合物至 -78°C ,然后在 -78°C 滴加13.20ml (13.20mmol)双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1M于THF中)。将反应混合物在 -78°C 搅拌15min,然后使其达到室温并在室温下搅拌过夜。加入180ml饱和氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取反应混合物三次。将收集的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残留物通过正相色谱

(流动相:环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。产量:2.27g(理论的62%)。

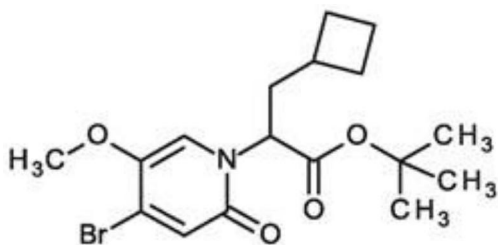
[1443] LC/MS[方法10]: $R_t=1.95\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=384(M+H)^+$ 。

[1444] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.15(\text{s}, 1\text{H}), 6.98(\text{d}, 1\text{H}), 6.88(\text{s}, 1\text{H}), 3.68(\text{s}, 3\text{H}), 3.02-2.90(\text{m}, 1\text{H}), 2.15-1.70(\text{m}, 6\text{H}), 1.41(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[1445] 实施例4.8B

[1446] 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-环丁基丙酸叔丁酯(外消旋体)

[1447]



[1448] 在室温下,将5.93ml 1,2-亚苯基双(二苯基膦)-氢化铜络合物(1:1)的甲苯溶液[“Hot Stryker’s”反应物溶液,类似于B.A.Baker等人Org.Lett.2008,10,289-292制备]加入至318mg(0.83mmol) (2E)-2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-环丁基丙烯酸叔丁酯,并在室温下搅拌反应混合物1h。然后将饱和氯化铵水溶液加入至混合物,分离相并用乙酸乙酯萃取水相三次。将收集的有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。产量:271mg(理论的85%)。

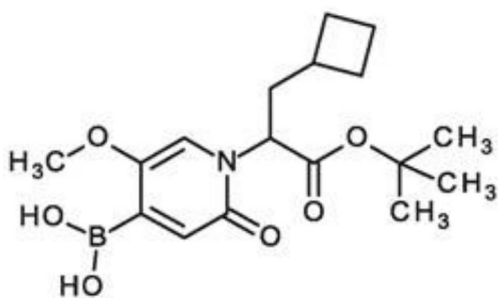
[1449] LC/MS[方法1]: $R_t=1.16\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=386(M+H)^+$ 。

[1450] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.35(\text{s}, 1\text{H}), 6.84(\text{s}, 1\text{H}), 5.03-4.88(\text{m}, 1\text{H}), 3.72(\text{s}, 3\text{H}), 2.29-2.16(\text{m}, 1\text{H}), 2.16-2.01(\text{m}, 2\text{H}), 1.99-1.88(\text{m}, 1\text{H}), 1.84-1.58(\text{m}, 4\text{H}), 1.56-1.44(\text{m}, 1\text{H}), 1.38(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[1451] 实施例4.8C

[1452] [1-(1-叔丁氧基-3-环丁基-1-氧代丙-2-基)-5-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]硼酸(外消旋体)

[1453]

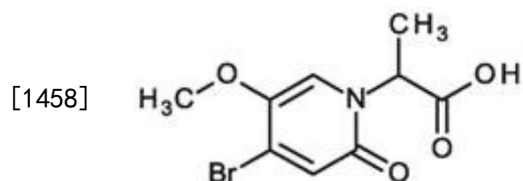


[1454] 在氩气下,首先将1.00g(2.59mmol) 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-3-环丁基丙酸叔丁酯(外消旋体)、723mg(2.85mmol)双(频哪醇合)二硼和762mg(7.77mmol)乙酸钾装在27ml二氧杂环己烷中,加入63.4mg(0.078mmol)[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物并在80℃搅拌混合物2h。将反应混合物冷却并通过硅藻土过滤,并用二氯甲烷和乙腈洗涤滤饼。将滤液浓缩并在高真空下干燥。产量:1.77g(纯度51%,定量)。使用产物而不进行进一步纯化。

[1455] LC/MS[方法10]: $R_t=1.56\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=352(M+H)^+$ 。

[1456] 实施例4.9A

[1457] 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸(外消旋体)



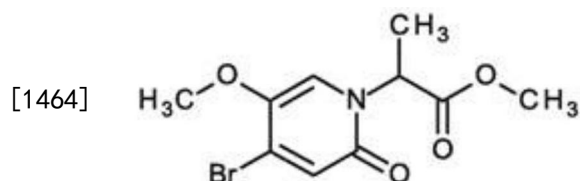
[1459] 首先将500mg (2.45mmol) 4-溴-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮[描述于W0 2014/154794]、289mg (2.57mmol) 叔丁醇钾和836mg (4.90mmol) 二叔丁醇镁装在10.0ml THF中,并在室温下搅拌混合物10min。然后在0℃下滴加375mg (2.45mmol) 2-溴丙酸并将反应混合物在室温下搅拌1h和在50℃搅拌2天。将混合物通过加入4M盐酸酸化并用20ml乙酸乙酯和20ml水稀释。分离有机相并用20ml乙酸乙酯反萃取水相。将收集的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残留物通过制备RP-HPLC(水/乙腈梯度)纯化。在浓缩含有产物的级分期间,将形成的晶体滤出,用水洗涤,然后在减压下在40℃干燥。产量:188mg(理论的28%)。

[1460] LC/MS[方法1]: $R_t=0.52\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=276(M+H)^+$ 。

[1461] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.93(\text{s}, 1\text{H}), 7.43(\text{s}, 1\text{H}), 6.83(\text{s}, 1\text{H}), 5.16-5.05(\text{m}, 1\text{H}), 3.73(\text{s}, 3\text{H}), 1.56(\text{d}, 3\text{H})$ 。

[1462] 实施例4.9B

[1463] 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸甲酯(外消旋体)



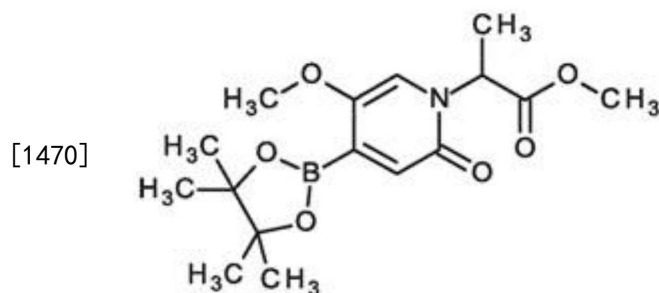
[1465] 首先将236mg (0.86mmol) 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸(外消旋体)装在6.00ml甲苯和3.00ml甲醇的混合物中。然后加入0.86ml(二偶氮甲基)(三甲基)甲硅烷(2.0M于乙醚中)并在室温下搅拌反应混合物30min。然后浓缩混合物并将残留物通过快速硅胶色谱(环己烷/乙酸乙酯混合物)纯化。产量:210mg(理论的85%)。

[1466] LC/MS[方法10]: $R_t=1.14\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=290(M+H)^+$ 。

[1467] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.47(\text{s}, 1\text{H}), 6.85(\text{s}, 1\text{H}), 5.16-5.06(\text{m}, 1\text{H}), 3.73(\text{s}, 3\text{H}), 3.63(\text{s}, 3\text{H}), 1.55(\text{d}, 3\text{H})$ 。

[1468] 实施例4.9C

[1469] 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丙酸甲酯



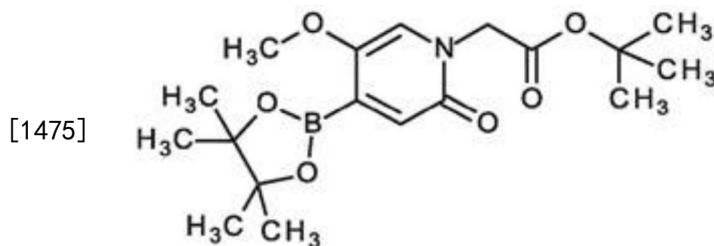
[1471] 在氩气下,首先将210.0mg (0.72mmol) 4-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)

丙酸甲酯(外消旋体)、201.2mg (0.80mmol) 双(频哪醇合)二硼和213.2mg (2.17mmol) 乙酸钾装在6.91ml 二氧杂环己烷中,加入17.7mg (0.022mmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物4h。将反应混合物冷却并通过硅藻土过滤,并用二氯甲烷和乙腈洗涤滤饼。将滤液浓缩并在高真空下干燥。产量:399mg (纯度61%,定量)。使用粗产物而不进行进一步纯化。

[1472] LC/MS[方法10]: $R_t=0.95\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=256\text{ (M+H)}^+$ [硼酸片段]。

[1473] 实施例4.10A

[1474] [5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]乙酸叔丁酯

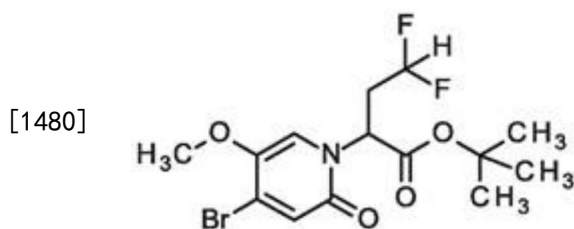


[1476] 在氩气下,首先将800.0mg (2.51mmol) (4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯、702.4mg (2.77mmol) 双(频哪醇合)二硼和740.3mg (7.54mmol) 乙酸钾装在24.0ml 二氧杂环己烷中,加入61.6mg (0.075mmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物4h。将反应混合物冷却并通过硅藻土过滤,并用二氯甲烷和乙腈洗涤滤饼。将滤液浓缩并在高真空下干燥。产量:1.40g (纯度51%,定量)。使用粗产物而不进行进一步纯化。

[1477] LC/MS[方法10]: $R_t=0.95\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=284\text{ (M+H)}^+$ 。

[1478] 实施例4.11A

[1479] 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4,4-二氟丁酸叔丁酯(外消旋体)



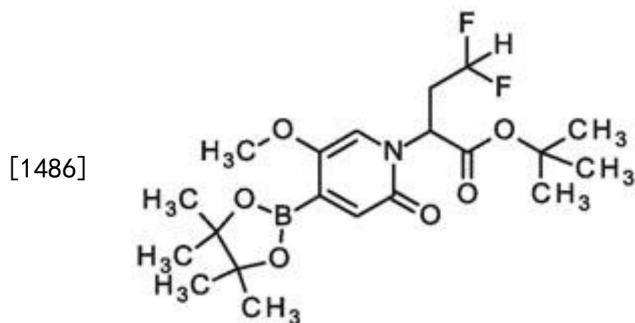
[1481] 在氩气和-78℃下,将6.20ml (1.0M于四氢呋喃中,1.1eq.) 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂滴加入1.79g (5.64mmol) (4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸叔丁酯的43.6ml 四氢呋喃溶液,并搅拌混合物15min。滴加1.81g (8.46mmol, 1.5eq.) 三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(根据US6867284,第29页合成),并将混合物在-78℃搅拌45min并在室温搅拌过夜。然后加入50ml 饱和氯化铵水溶液,接着在每种情况下用100ml 乙酸乙酯萃取反应混合物两次。将收集的有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。产量:1.06g (理论的49%)。

[1482] LC/MS[方法10]: $R_t=1.76\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=382\text{ (M+H)}^+$ 。

[1483] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.48 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.32-5.98 (m, 1H), 5.20-5.12 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.76-2.60 (m, 2H), 1.37 (s, 9H)。

[1484] 实施例4.11B

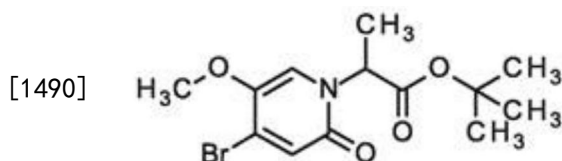
[1485] 4,4-二氟-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)



[1487] 在氩气下,首先将1.06g (2.76mmol) 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4,4-二氟丁酸叔丁酯(外消旋体)、0.77g (3.04mmol) 双(频哪醇合)二硼和0.81g (8.28mmol) 乙酸钾装在26ml二氧杂环己烷中,加入67.6mg (0.08mmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物2h。将反应混合物冷却并通过Celite过滤,并用二氯甲烷和乙腈洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩并在真空下干燥以得到1.94g粗产物(61%纯度),使用其而不进行进一步纯化。

[1488] 实施例4.12A

[1489] 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)丙酸叔丁酯(外消旋体)

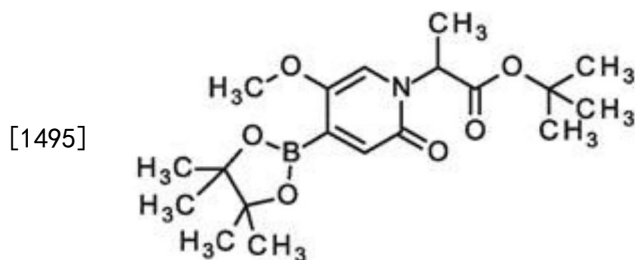


[1491] 在氩气下,在210ml DMF中将12.00g (58.82mmol) 4-溴-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮[描述于W0 2014/154794]与20.32g (147.04mmol) 碳酸钾混合。向该悬浮液中加入11.71ml (7.058mmol) 2-溴丙酸叔丁酯(外消旋体)并在50℃搅拌混合物2小时。然后将反应混合物用1080ml 10%氯化钠水溶液稀释并用480ml乙酸乙酯萃取。分离相并再次用480ml乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相用10%氯化钠水溶液再次洗涤,干燥并在减压下浓缩。将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯-梯度)纯化。产量:8.70g(理论的45%)。

[1492] LC/MS[方法10]: $R_t=2.26\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=332(M+H)^+$ 。

[1493] 实施例4.12B

[1494] 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丙酸叔丁酯(外消旋体)



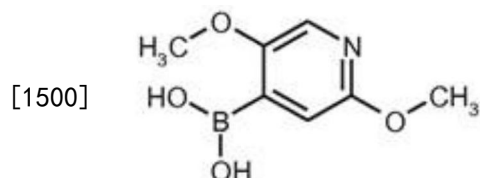
[1496] 在氩气下,首先将13.0g (39.13mmol) 2-(4-溴-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)

丙酸叔丁酯(外消旋体)、10.93g (43.05mmol) 双(频哪醇合)二硼和11.42g (117.40mmol) 乙酸钾装在284ml 二氧杂环己烷中。向该悬浮液中加入0.96g (1.17mmol) [1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物1.5h。将反应混合物冷却并通过Celite过滤,并用90ml 乙酸乙酯洗涤滤饼。将滤液在减压下浓缩并在高真空下干燥以得到1.94g粗产物(50%纯度),使用其而不进行进一步纯化。

[1497] LC/MS[方法1]: $R_t=0.61\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=298\text{ (M+H)}^+$ [硼酸片段]。

[1498] 实施例5.1A

[1499] 2,5-二甲氧基吡啶-4-基硼酸

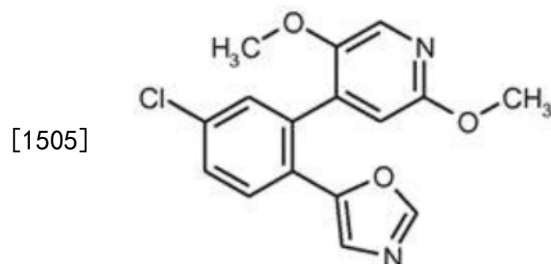


[1501] 根据通用方法1A使11.53g (82.9mmol) 2,5-二甲氧基吡啶反应。酸化水相后沉淀出期望产物。产量:9.53g (理论的61%)。

[1502] LC/MS[方法1]: $R_t=0.47\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=184\text{ (M+H)}^+$ 。

[1503] 实施例5.1B

[1504] 4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-2,5-二甲氧基吡啶

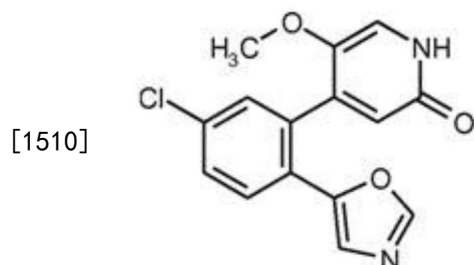


[1506] 根据通用方法2A使2.59g (10.0mmol) 5-(2-溴-4-氯苯基)-1,3-噁唑与2.38g (13.0mmol) 2,5-二甲氧基吡啶-4-基硼酸在0.08eq. [1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)/二氯甲烷单加合物和3.0eq. 碳酸钾的存在下在二氧杂环己烷中反应。产量:1.92g (理论的61%)。

[1507] LC/MS[方法1]: $R_t=1.00\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=317\text{ (M+H)}^+$ 。

[1508] 实施例5.1C

[1509] 4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮



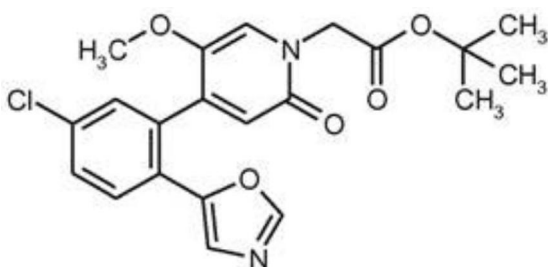
[1511] 根据通用方法3A在100℃使1.92g (6.07mmol) 4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-2,5-二甲氧基吡啶与20eq. 吡啶鎓盐酸盐在二甲基甲酰胺中反应。产量:1.67g (理论的94%)。

[1512] LC/MS[方法1]: $R_t=0.68\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=303(M+H)^+$ 。

[1513] 实施例5.1D

[1514] {4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}乙酸叔丁酯

[1515]



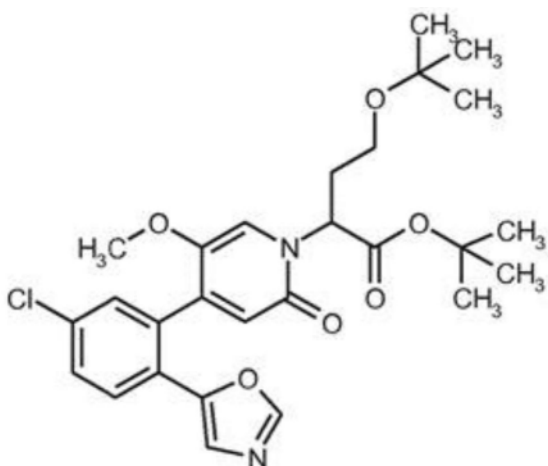
[1516] 根据通用方法4A在100℃使1.16g (3.75mmol) 4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基吡啶-2(1H)-酮与1.2eq.溴乙酸叔丁酯在1.5eq.碳酸钾的存在下在11ml二甲基甲酰胺中反应。将粗产物通过快速色谱(二氧化硅小柱,二氯甲烷/甲醇混合物)纯化。产量:1.19g(理论的76%)。

[1517] LC/MS[方法10]: $R_t=1.75\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=417(M+H)^+$ 。

[1518] 实施例6.1A

[1519] 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1520]



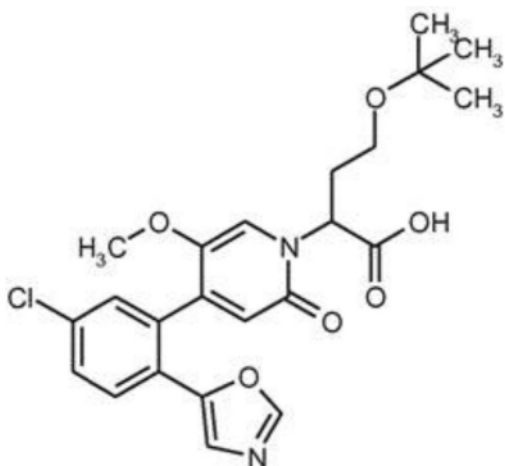
[1521] 根据通用方法8A使333mg (0.80mmol) {4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}乙酸叔丁酯、320mg (1.28mmol, 1.6eq.)三氟甲磺酸2-叔丁氧基乙酯和0.96ml (0.96mmol, 1.2eq.)双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1M于THF中)在8ml THF中反应。水性后处理后,将粗产物通过快速色谱(二氧化硅小柱,环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。产量:270mg(理论的65%)。

[1522] LC/MS[方法1]: $R_t=1.18\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=517(M+H)^+$ 。

[1523] 实施例6.1B

[1524] 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)

[1525]



[1526] 根据通用方法6C使270mg (0.52mmol) 4-叔丁氧基-2- {4- [5-氯-2- (1,3-噁唑-5-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基} 丁酸叔丁酯(外消旋体) 在15ml乙醇和7.5ml四氢呋喃中在63mg (2.61mmol, 5.0eq.) 氢氧化锂的存在下反应。产量: 217mg (理论的90%)。

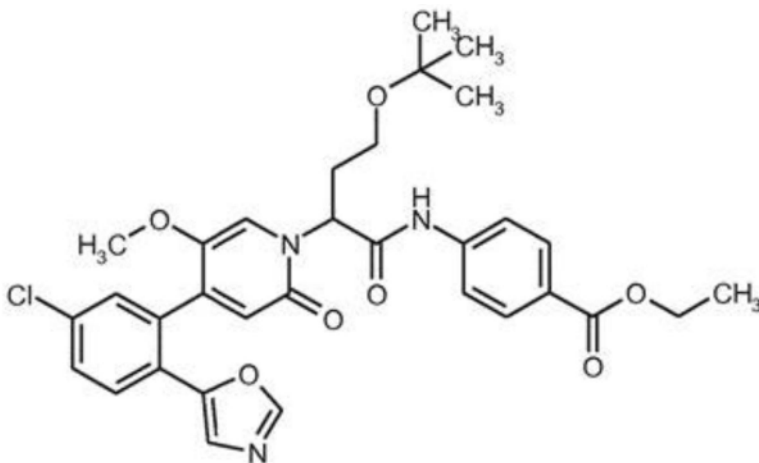
[1527] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.71\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 461 (M+H)^+$,

[1528] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12.94 (br. s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.20 (br. s, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.10 (s, 9H)。

[1529] 实施例6.1C

[1530] 4- [(4-叔丁氧基-2- {4- [5-氯-2- (1,3-噁唑-5-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基} 丁酰基) 氨基] 苯甲酸乙酯 (外消旋体)

[1531]



[1532] 根据通用方法5B在室温下使217mg (0.47mmol) 4-叔丁氧基-2- {4- [5-氯-2- (1,3-噁唑-5-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基} 丁酸 (外消旋体) 与86mg (0.52mmol, 1.1eq.) 4-氨基苯甲酸乙酯在8ml二甲基甲酰胺中在2.2eq. N,N -二异丙基乙胺和1.2eq. HATU的存在下反应。将粗产物通过快速色谱 (二氧化硅小柱, 环己烷/乙酸乙酯混合物) 纯化。产量: 145mg (理论的49%)。

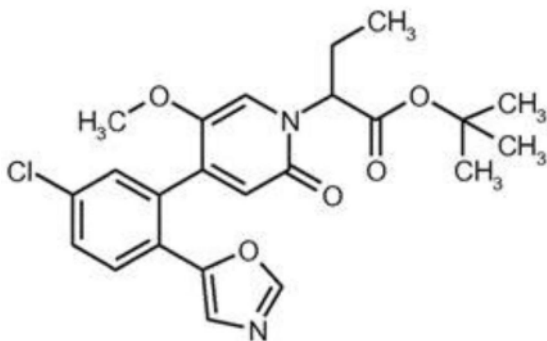
[1533] LC/MS[方法10]: $R_t = 2.22\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 608 (M+H)^+$ 。

[1534] 实施例6.2A

[1535] 2- {4- [5-氯-2- (1,3-噁唑-5-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基} 丁酸叔

丁酯(外消旋体)

[1536]



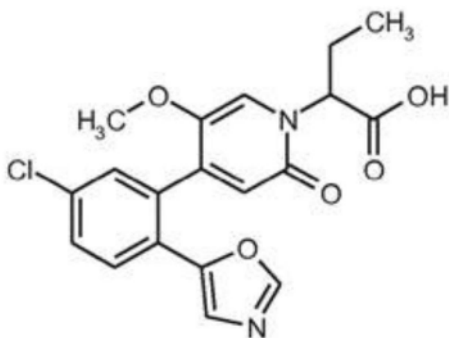
[1537] 根据通用方法8A使292mg (0.70mmol) {4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}乙酸叔丁酯、187mg (1.05mmol, 1.5eq.) 三氟甲磺酸乙酯和0.84ml (0.84mmol, 1.2eq.) 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1M于THF中)在7ml THF中反应。水性后处理后,将粗产物通过快速色谱(二氧化硅小柱,环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。产量:137mg(理论的43%)。

[1538] LC/MS[方法1]: $R_t=1.06\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=445(M+H)^+$ 。

[1539] 实施例6.2B

[1540] 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)

[1541]



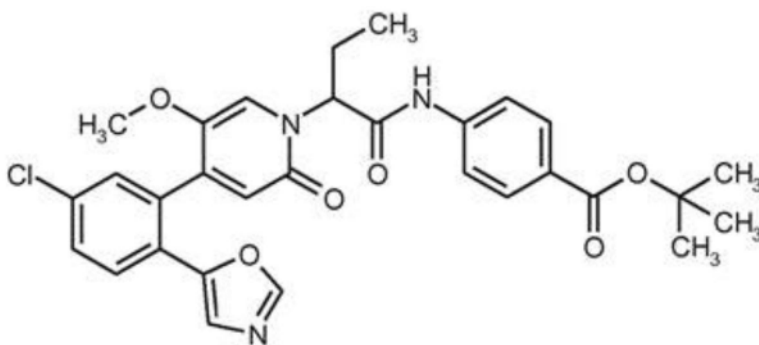
[1542] 根据通用方法6A使137mg (0.30mmol) 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸叔丁酯(外消旋体)在5ml二氯甲烷中在0.47ml (6.04mmol, 20eq.) 三氟乙酸的存在下反应。产量:150mg(纯度85%,定量)。

[1543] LC/MS[方法10]: $R_t=1.45\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=389(M+H)^+$ 。

[1544] 实施例6.2C

[1545] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基]苯甲酸叔丁酯(外消旋体)

[1546]



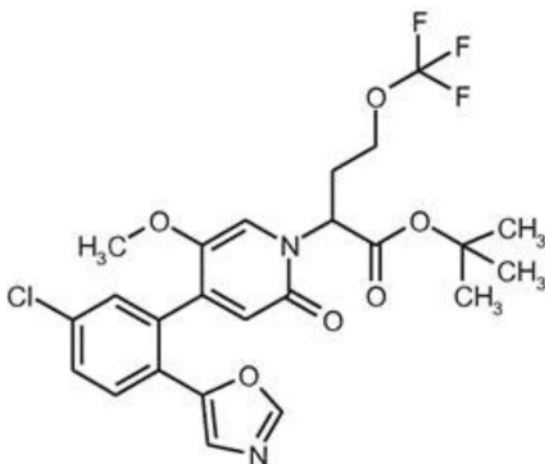
[1547] 根据通用方法5B在室温下使150mg (纯度85%, 0.33mmol) 2- {4- [5-氯-2- (1,3-噁唑-5-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} 丁酸 (外消旋体) 与69mg (0.36mmol, 1.1eq.) 4-氨基苯甲酸叔丁酯在5ml二甲基甲酰胺中在2.2eq. N,N-二异丙基乙胺和1.2eq. HATU的存在下反应。将粗产物通过RP-HPLC (Reprosil C18, 乙腈/水梯度) 纯化。产量: 138mg (理论的75%)。

[1548] LC/MS [方法10]: $R_t = 2.23\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 564 (M+H)^+$ 。

[1549] 实施例6.3A

[1550] 2- {4- [5-氯-2- (1,3-噁唑-5-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基}-4- (三氟甲氧基) 丁酸叔丁酯 (外消旋体)

[1551]



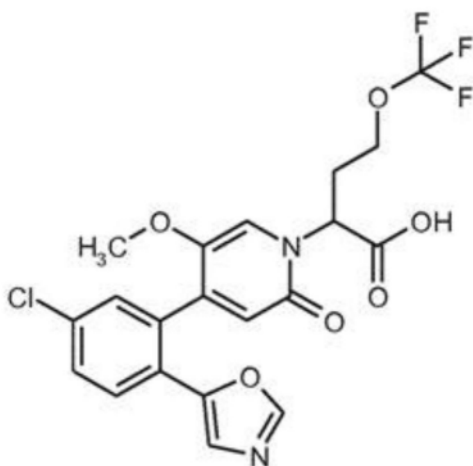
[1552] 在三个批次中,根据通用方法8A使总计633mg (1.52mmol) {4- [5-氯-2- (1,3-噁唑-5-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} 乙酸叔丁酯与617mg (2.35mmol, 1.5eq.) 三氟甲磺酸2- (三氟甲氧基) 乙酯在1.2eq. 双 (三甲基甲硅烷基) 氨基锂 (1M于THF中) 的存在下反应。水性后处理后,将合并的粗产物通过快速色谱 (二氧化硅小柱, 环己烷/乙酸乙酯梯度) 纯化。产量: 231mg (理论的28%)。

[1553] LC/MS [方法1]: $R_t = 1.12\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 529 (M+H)^+$ 。

[1554] 实施例6.3B

[1555] 2- {4- [5-氯-2- (1,3-噁唑-5-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基}-4- (三氟甲氧基) 丁酸 (外消旋体)

[1556]



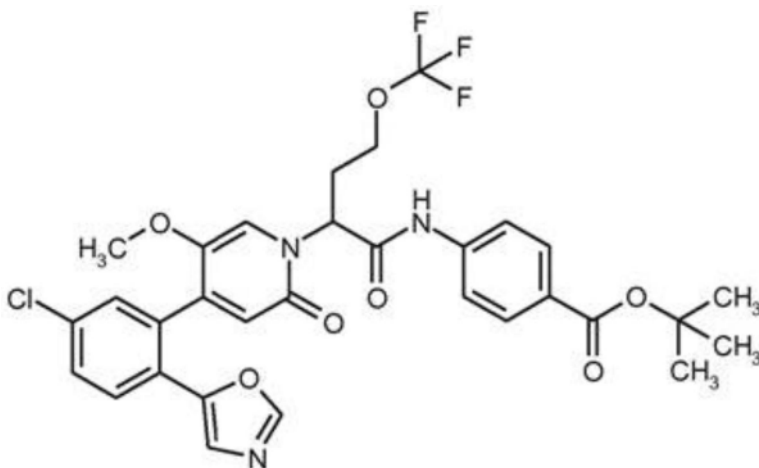
[1557] 根据通用方法6A,使231mg (0.42mmol) 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-(三氟甲氧基)丁酸叔丁酯(外消旋体)在5ml二氯甲烷中在0.65ml (8.39mmol, 20eq.) 三氟乙酸的存在下反应。产量:266mg (定量)。

[1558] LC/MS[方法10]: $R_t=1.70\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=473\text{ (M+H)}^+$ 。

[1559] 实施例6.3C

[1560] 4-{[2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-(三氟甲氧基)丁酰基}氨基}苯甲酸叔丁酯(外消旋体)

[1561]



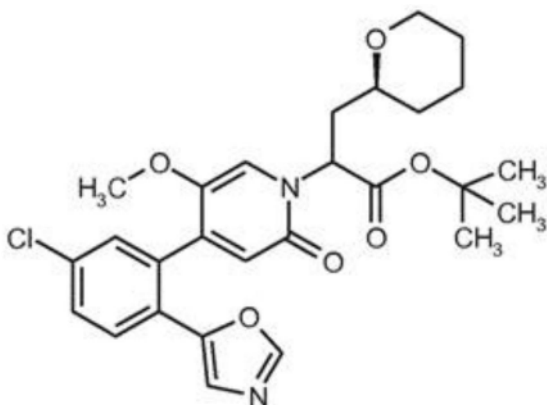
[1562] 根据通用方法5A,在室温下使266mg (0.56mmol) 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-(三氟甲氧基)丁酸(外消旋体)与120mg (0.62mmol, 1.1eq.) 4-氨基苯甲酸叔丁酯在8ml二甲基甲酰胺中在2.2eq. N,N-二异丙基乙胺和1.2eq. HATU的存在下反应。将粗产物通过快速色谱(二氧化硅小柱,环己烷/乙酸乙酯混合物)纯化。产量:172mg (纯度94%,理论的44%)。

[1563] LC/MS[方法10]: $R_t=2.34\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=648\text{ (M+H)}^+$ 。

[1564] 实施例6.4A

[1565] 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸叔丁酯(对映异构体纯的非对映异构体混合物)

[1566]



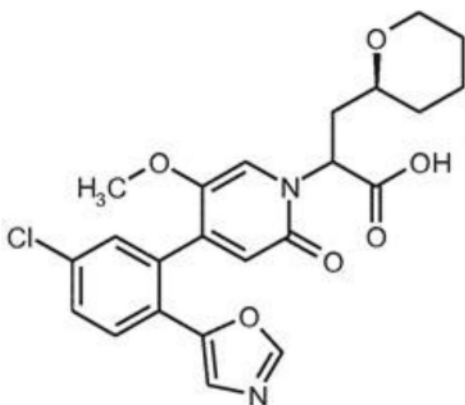
[1567] 根据通用方法8A,使365mg (0.88mmol) {4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}乙酸叔丁酯、386mg (纯度90%,1.40mmol,1.6eq.) (2S)-三氟甲磺酸四氢-2H-吡喃-2-基甲基酯和1.05ml (1.05mmol,1.2eq.) 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1M于THF中)在10ml THF中反应。水性后处理后,将粗产物通过快速色谱(二氧化硅小柱,环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。产量:198mg (理论的43%)。

[1568] LC/MS[方法10]: $R_t=2.17\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=515(M+H)^+$ 。

[1569] 实施例6.4B

[1570] 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸(对映异构体纯的非对映异构体混合物)

[1571]



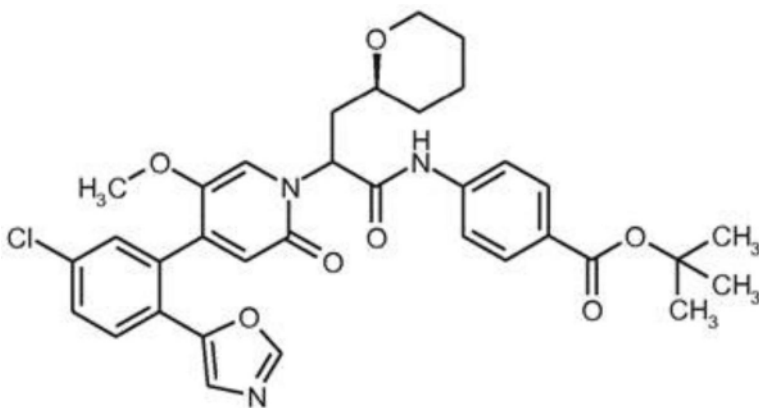
[1572] 根据通用方法6A,使198mg (0.37mmol) 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸叔丁酯(对映异构体纯的非对映异构体混合物)在5ml二氯甲烷中在0.58ml (7.46mmol,20eq.) 三氟乙酸的存在下反应。产量:222mg (纯度88%,定量)。

[1573] LC/MS[方法10]: $R_t=1.61\text{min}/1.64\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=459(M+H)^+/459(M+H)^+$ 。

[1574] 实施例6.4C

[1575] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰基)氨基]苯甲酸叔丁酯(对映异构体纯的非对映异构体混合物)

[1576]



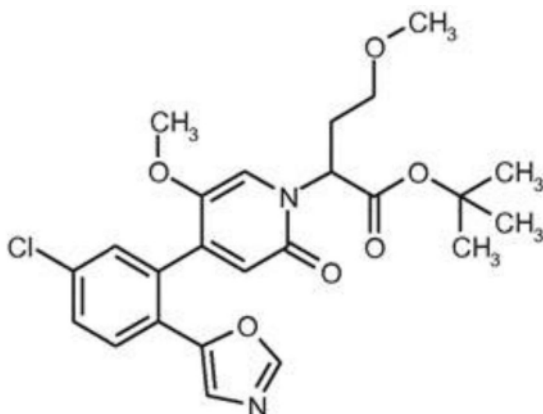
[1577] 根据通用方法5A,在室温下使222mg (纯度88%,0.43mmol) 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸(对映异构体纯的非对映异构体混合物)与90mg (0.47mmol,1.1eq.) 4-氨基苯甲酸叔丁酯在10ml二甲基甲酰胺中在2.2eq.N,N-二异丙基乙胺和1.2eq.HATU的存在下反应。将粗产物通过快速色谱(二氧化硅小柱,环己烷/乙酸乙酯混合物)纯化。产量:241mg (纯度86%,理论的77%)。

[1578] LC/MS[方法10]: $R_t=2.38\text{min}/2.42\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=634(M+H)^+/634(M+H)^+$ 。

[1579] 实施例6.5A

[1580] 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1581]



[1582] 将20ml二氧杂环己烷加入至1270mg (1.95mmol,纯度65%) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、504mg (1.95mmol,1eq.) 5-(2-溴-4-氯苯基)-1,3-噁唑和808mg (5.85mmol,3eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入48mg (0.06mmol,0.03eq) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物1天。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷/乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:二氯甲烷/甲醇,0-6%)纯化。将产物级分合并并通过制备HPLC(RP18柱,流动相:乙腈/水梯度,添加了0.1%甲酸)纯化。产量:660mg (理论的71%)。

[1583] LC/MS[方法1]: $R_t=1.02\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=475(M+H)^+$,

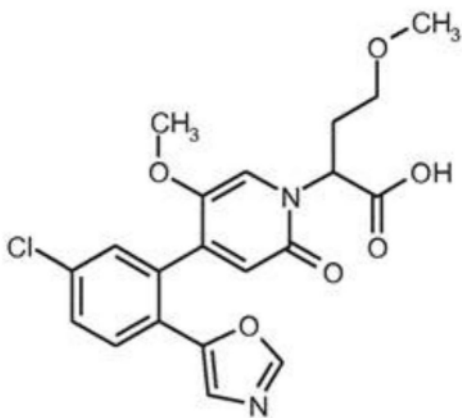
[1584] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=8.38(s,1H),7.77(d,1H),7.62(dd,1H),7.46(d,1H),7.27(s,1H),6.79(s,1H),6.39(s,1H),5.18-4.95(m,1H),3.45-3.33(m,4H),3.24-

3.13 (m, 4H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[1585] 实施例6.5B

[1586] 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)

[1587]



[1588] 根据通用方法6D,使660mg (1.38mmol) 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在13.4ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:700mg(纯度80%,理论的97%)。

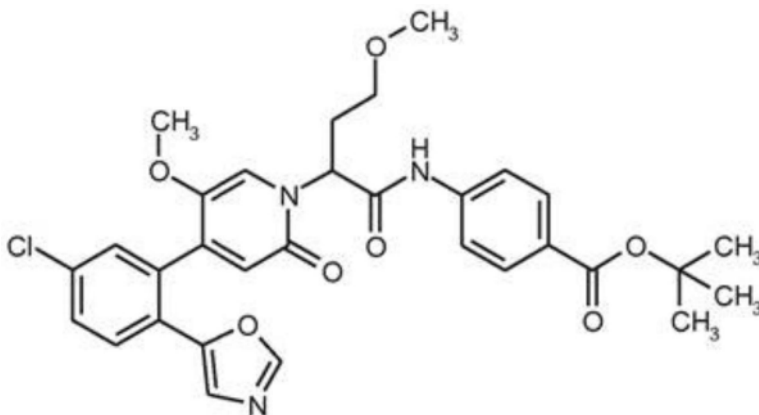
[1589] LC/MS[方法10]: $R_t=1.39\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=419(M+H)^+$,

[1590] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=8.38(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.62(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.30(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.37(s, 1H), 5.14(br.s, 1H), 4.82(br.s, 1H), 3.57(s, 1H), 3.45-3.35(m, 1H), 3.25-3.11(m, 4H), 2.45-2.27(m, 2H)。

[1591] 实施例6.5C

[1592] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸叔丁酯(外消旋体)

[1593]



[1594] 根据通用方法5A,使209mg(纯度80%,0.400mmol) 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与116mg (0.600mmol) 4-氨基苯甲酸叔丁酯在3.3ml吡啶中反应。产量:210mg(理论的88%)。

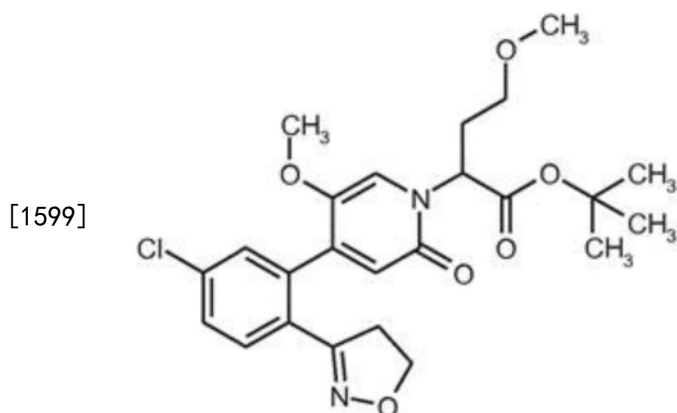
[1595] LC/MS[方法1]: $R_t=1.15\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=594(M+H)^+$,

[1596] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.71(br.s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.90-7.84(m, 2H), 7.80-7.73(m, 3H), 7.62(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.38(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.41(s, 1H), 5.76(br.s, 1H), 3.46-3.38(m, 4H), 3.34-3.26(m, 1H), 3.23(s, 3H), 2.46-2.38(m, 2H), 1.54

(s, 9H)。

[1597] 实施例6.6A

[1598] 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)



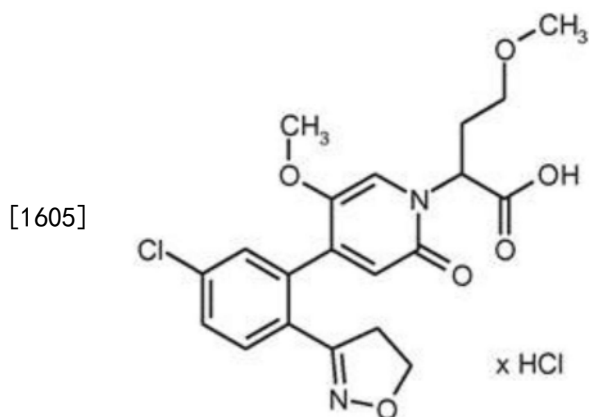
[1600] 将5.5ml二氧杂环己烷加入至150mg (0.58mmol) 3-(2-溴-4-氯苯基)-4,5-二氢-1,2-噁唑、343mg (0.58mmol, 纯度70%, 1eq.) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和235mg (1.70mmol, 3eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入14mg (0.02mmol, 0.03eq) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,50-100%)纯化。产量:166mg (95%纯度,理论的58%)。

[1601] LC/MS[方法1]: $R_t=1.02\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=477(M+H)^+$,

[1602] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=7.64(d, 1H), 7.58(dd, 1H), 7.43(d, 1H), 7.16(s, 1H), 6.32(s, 1H), 5.09-4.98(m, 1H), 4.33-4.16(m, 2H), 3.53(s, 3H), 3.39-3.08(m, 7H), 2.36-2.18(m, 2H), 1.40(s, 9H)。

[1603] 实施例6.6B

[1604] 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)



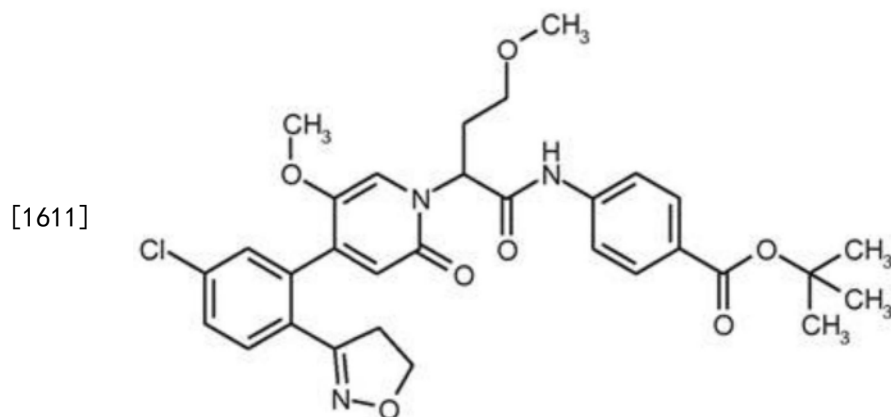
[1606] 根据通用方法6D,使149mg (0.297mmol, 纯度95%) 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在3.0ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:134mg (纯度95%, 理论的94%)。

[1607] LC/MS[方法10]: $R_t=1.33\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=421(\text{M}+\text{H})^+$,

[1608] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.64(\text{d}, 1\text{H})$, $7.58(\text{dd}, 1\text{H})$, $7.45(\text{d}, 1\text{H})$, $7.20(\text{s}, 1\text{H})$, $6.31(\text{s}, 1\text{H})$, $5.21-4.92(\text{m}, 1\text{H})$, $4.33-4.20(\text{m}, 2\text{H})$, $3.53(\text{s}, 3\text{H})$, $3.40-3.04(\text{m}, 7\text{H})$, $2.38-2.25(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1609] 实施例6.6C

[1610] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸叔丁酯(外消旋体)



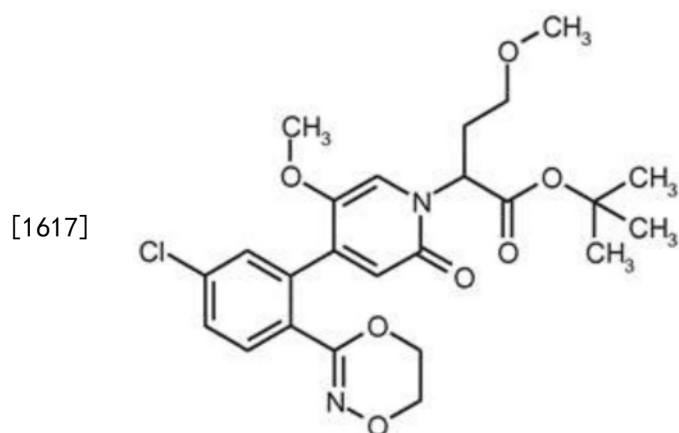
[1612] 根据通用方法5A,使66mg (0.137mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)与39.7mg (0.206mmol) 4-氨基苯甲酸叔丁酯在1ml吡啶中反应。产量:69.7mg(理论的84%)。

[1613] LC/MS[方法10]: $R_t=2.17\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=596(\text{M}+\text{H})^+$,

[1614] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.70(\text{br. s}, 1\text{H})$, $7.90-7.81(\text{m}, 2\text{H})$, $7.78-7.73(\text{m}, 2\text{H})$, $7.67-7.57(\text{m}, 2\text{H})$, $7.44(\text{d}, 1\text{H})$, $7.32(\text{s}, 1\text{H})$, $6.35(\text{s}, 1\text{H})$, $5.78-5.65(\text{m}, 1\text{H})$, $4.34-4.20(\text{m}, 2\text{H})$, $3.57(\text{s}, 3\text{H})$, $3.41-3.33(\text{m}, 1\text{H})$, $3.29-3.15(\text{m}, 6\text{H})$, $2.43-2.27(\text{m}, 2\text{H})$, $1.54(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[1615] 实施例6.7A

[1616] 2-{4-[5-氯-2-(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)



[1618] 将7.3ml二氧杂环己烷加入至528mg (0.72mmol, 纯度58%) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔

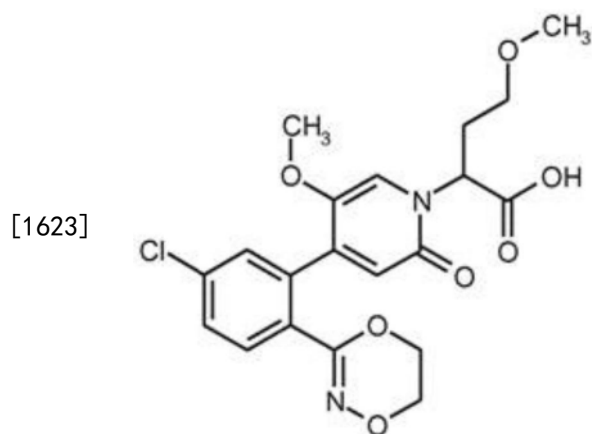
丁酯(外消旋体)、200mg (0.72mmol, 1eq.) 3-(2-溴-4-氯苯基)-5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪和300mg (2.17mmol, 3eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入18mg (0.02mmol, 0.03eq) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物1天。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷/乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,0-100%)纯化。产量:70mg(理论的20%)。

[1619] LC/MS[方法10]: $R_t=1.84\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=493(M+H)^+$,

[1620] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=7.65-7.60(m, 1H), 7.59-7.54(m, 1H), 7.44(d, 1H), 7.16(s, 1H), 6.28(s, 1H), 5.11-5.02(m, 1H), 4.28-4.20(m, 2H), 4.07-3.95(m, 2H), 3.56(s, 3H), 3.40-3.27(m, 1H), 3.21(s, 3H), 3.19-3.10(m, 1H), 2.35-2.26(m, 2H), 1.41(s, 9H)。

[1621] 实施例6.7B

[1622] 2-{4-[5-氯-2-(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)



[1624] 将1.3ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)加入至70mg (0.142mmol) 2-{4-[5-氯-2-(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体),并在室温下搅拌混合物5h。将反应混合物浓缩并通过制备HPLC(RP18柱;流动相:乙腈/水梯度,添加了0.1%甲酸)纯化。产量:36mg(92%纯度,理论的54%)。

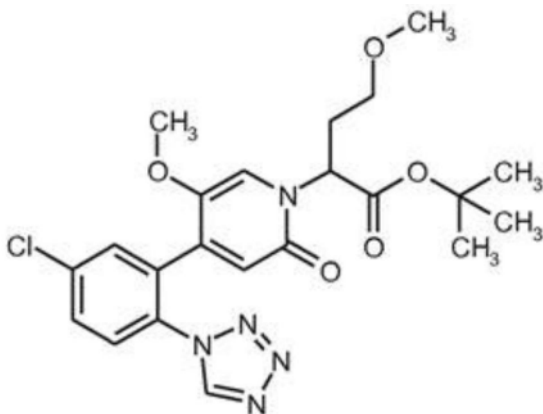
[1625] LC/MS[方法10]: $R_t=1.32\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=437(M+H)^+$,

[1626] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=12.91(br.s, 1H), 7.67-7.49(m, 2H), 7.46(d, 1H), 7.21(s, 1H), 6.26(s, 1H), 5.17-5.04(m, 1H), 4.28-4.18(m, 2H), 4.05-3.95(m, 2H), 3.55(s, 3H), 3.40-3.27(m, 1H), 3.24-3.08(m, 5H), 2.39-2.28(m, 2H)。

[1627] 实施例6.8A

[1628] 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1629]



[1630] 将7.0ml二氧杂环己烷加入至225mg (0.70mmol, 纯度81%) 1-(2-溴-4-氯苯基)-1H-四唑、425mg (0.72mmol, 纯度70%, 1eq.) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和291mg (2.11mmol, 3eq.) 碳酸钾。使氙气通过反应混合物达5min。然后加入17mg (0.02mmol, 0.03eq) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物3天。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,50-100%)纯化。将产物级分合并并通过制备HPLC(RP18柱,流动相:乙腈/水梯度,添加了0.1%甲酸)纯化。产量:64mg(理论的19%)。

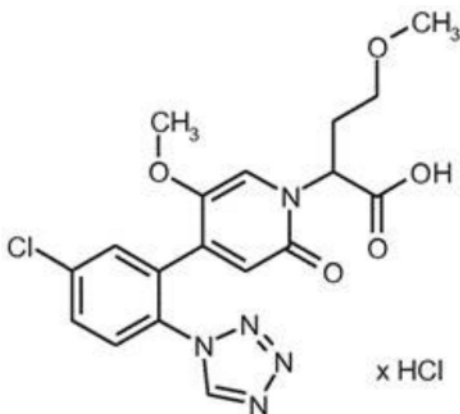
[1631] LC/MS[方法10]: $R_t=1.73\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=476(M+H)^+$,

[1632] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=9.64(\text{s}, 1\text{H}), 7.86-7.70(\text{m}, 3\text{H}), 7.03(\text{s}, 1\text{H}), 6.47(\text{s}, 1\text{H}), 5.01-4.91(\text{m}, 1\text{H}), 3.52-3.20(\text{m}, 6\text{H}), 3.17(\text{s}, 3\text{H}), 3.09-2.98(\text{m}, 1\text{H}), 2.29-2.20(\text{m}, 2\text{H}), 1.38(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[1633] 实施例6.8B

[1634] 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)

[1635]



[1636] 根据通用方法6D,使64mg (0.134mmol) 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在1.3ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:58mg(纯度95%,理论的90%)。

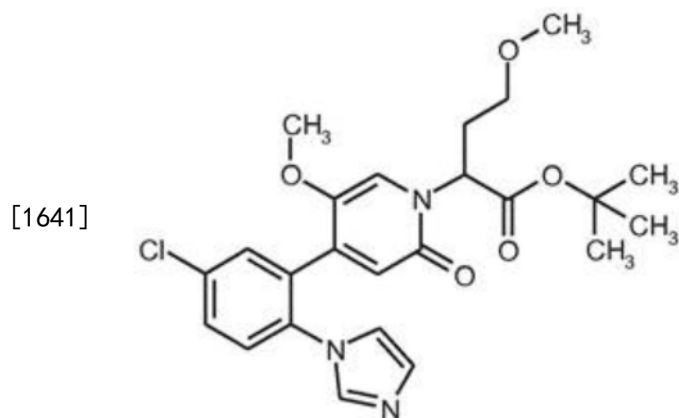
[1637] LC/MS[方法1]: $R_t=0.70\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=420(M+H)^+$,

[1638] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=9.66(\text{s}, 1\text{H}), 7.87-7.73(\text{m}, 3\text{H}), 7.07(\text{s}, 1\text{H}), 6.46(\text{s}, 1\text{H}), 4.61(\text{br. s}, 1\text{H}), 3.34-3.25(\text{m}, 1\text{H}), 3.23(\text{s}, 3\text{H}), 3.16(\text{s}, 3\text{H}), 3.04-2.91(\text{m},$

1H), 2.34-2.22 (m, 2H)。

[1639] 实施例6.9A

[1640] 2-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)



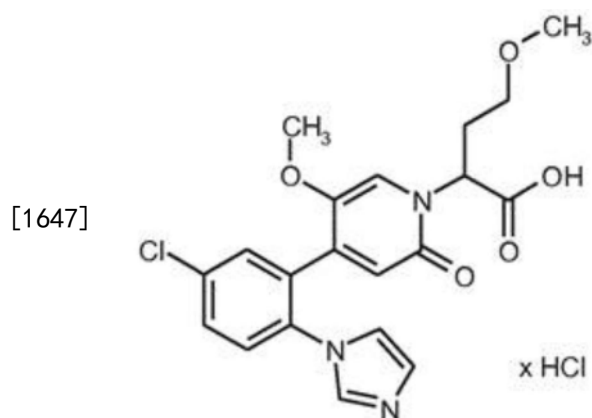
[1642] 将5ml二氧杂环己烷加入至368mg (0.504mmol, 纯度58%) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、130mg (0.504mmol, 1eq.) 1-(2-溴-4-氯苯基)-1H-咪唑和492mg (1.51mmol, 3eq.) 碳酸铯。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入41mg (0.05mmol, 0.1eq) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,30-100%)纯化。将产物级分合并并通过制备HPLC(RP18柱,流动相:乙腈/水梯度,添加了0.1%甲酸)纯化。产量:44mg(理论的18%)。

[1643] LC/MS[方法10]: $R_t=1.33\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=474(M+H)^+$,

[1644] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=7.67(\text{dd}, 1\text{H}), 7.63-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}), 7.12(\text{s}, 1\text{H}), 7.06(\text{s}, 1\text{H}), 6.89(\text{s}, 1\text{H}), 6.42(\text{s}, 1\text{H}), 5.01-4.92(\text{m}, 1\text{H}), 3.36-3.24(\text{m}, 4\text{H}), 3.17(\text{s}, 3\text{H}), 3.09-2.97(\text{m}, 1\text{H}), 2.30-2.19(\text{m}, 2\text{H}), 1.38(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[1645] 实施例6.9B

[1646] 2-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)



[1648] 根据通用方法6D,使42mg (0.089mmol) 2-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在3.0ml氯化氢的二氧杂环

己烷溶液(4M)中反应。产量:43mg(纯度92%,理论的99%)。

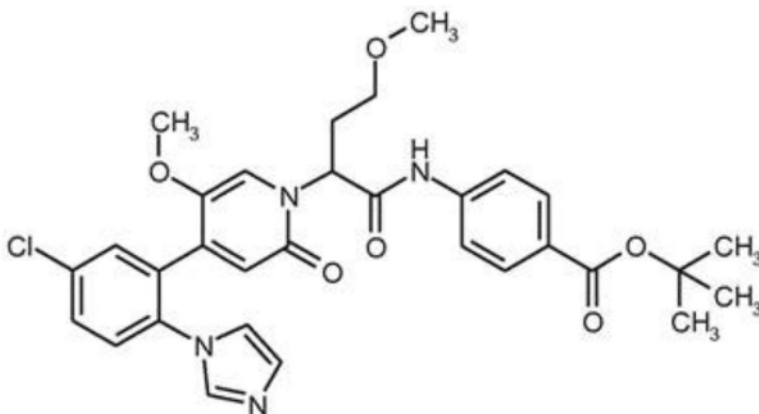
[1649] LC/MS[方法1]: $R_t=0.52\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=418(M+H)^+$,

[1650] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=9.38(\text{s},1\text{H}), 7.88-7.71(\text{m},5\text{H}), 7.15(\text{s},1\text{H}), 6.51(\text{s},1\text{H}), 5.02(\text{br.s},1\text{H}), 3.36-3.25(\text{m},4\text{H}), 3.15(\text{s},3\text{H}), 3.03-2.90(\text{m},1\text{H}), 2.35-2.23(\text{m},2\text{H})$ 。

[1651] 实施例6.9C

[1652] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸叔丁酯(外消旋体)

[1653]



[1654] 根据通用方法5A,使40mg(纯度92%,0.081mmol)2-{4-[5-氯-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)与23.5mg(0.122mmol)4-氨基苯甲酸叔丁酯在1ml吡啶中反应。产量:34.6mg(理论的72%)。

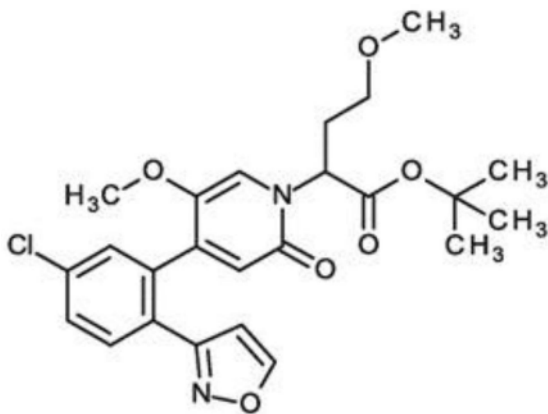
[1655] LC/MS[方法1]: $R_t=0.93\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=593(M+H)^+$,

[1656] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.65(\text{br.s},1\text{H}), 7.92-7.81(\text{m},2\text{H}), 7.77-7.70(\text{m},2\text{H}), 7.70-7.62(\text{m},2\text{H}), 7.60(\text{d},1\text{H}), 7.55(\text{d},1\text{H}), 7.20(\text{s},1\text{H}), 7.17-7.13(\text{m},1\text{H}), 6.92(\text{s},1\text{H}), 6.44(\text{s},1\text{H}), 5.72-5.61(\text{m},1\text{H}), 3.36(\text{s},3\text{H}), 3.34-3.25(\text{m},1\text{H}), 3.19(\text{s},3\text{H}), 3.17-3.09(\text{m},1\text{H}), 2.39-2.27(\text{m},2\text{H}), 1.53(\text{s},9\text{H})$ 。

[1657] 实施例6.10A

[1658] 2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1659]



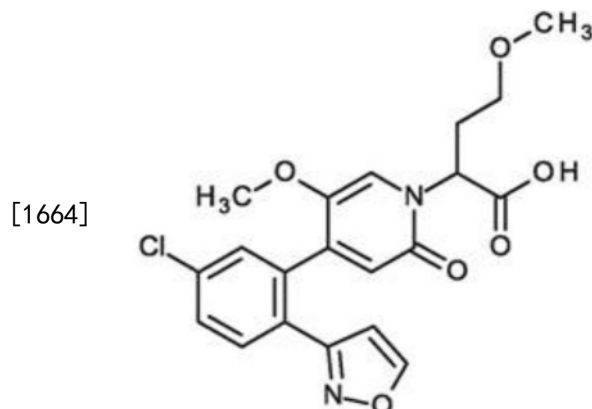
[1660] 将3.8ml二氧杂环己烷加入至2.8ml的264mg(625 μmol)4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯

(外消旋体)的二氧杂环己烷溶液、170mg (纯度95%, 625 μ mol) 3-(2-溴-4-氯苯基)-1,2-噁唑和259mg (1.87mmol, 3eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入30.6mg (37.5 μ mol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,0-70%)纯化。产量:210mg (纯度80%,理论的57%)。

[1661] LC/MS[方法1]: $R_t=1.03\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=475\text{ (M+H)}^+$ 。

[1662] 实施例6.10B

[1663] 2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)

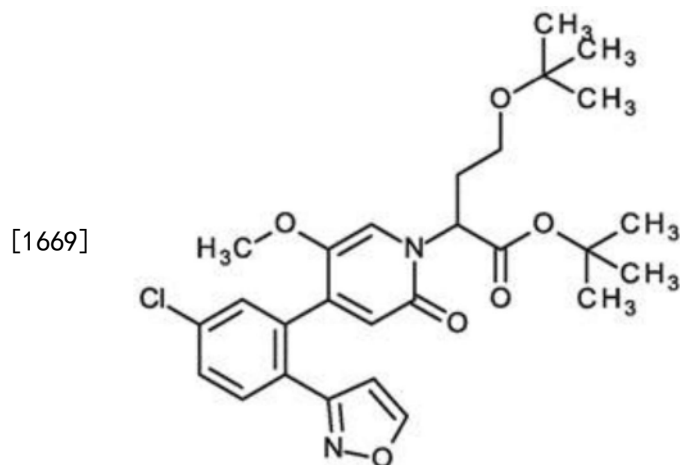


[1665] 将氢氧化锂水溶液(3.5ml, 0.50M, 1.8mmol)加入至210mg (纯度80%, 354 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)的7.6ml四氢呋喃溶液,并在35℃搅拌混合物20小时。冷却后,用1N盐酸中和反应混合物。将混合物通过制备HPLC(RP18柱,流动相:乙腈/水梯度,添加了0.1%甲酸)纯化。产量:140mg (理论的94%)。

[1666] LC/MS[方法1]: $R_t=0.77\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=419\text{ (M+H)}^+$ 。

[1667] 实施例6.11A

[1668] 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸叔丁酯(外消旋体)



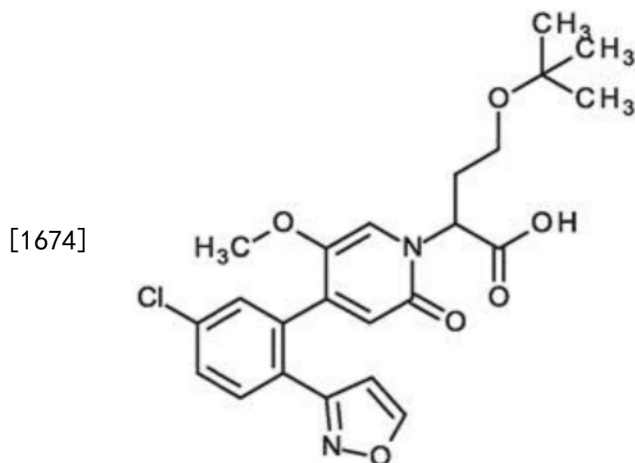
[1670] 将4.6ml二氧杂环己烷加入至1.7ml 402mg (纯度68%, 588 μ mol) 4-叔丁氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]

丁酸叔丁酯(外消旋体)的二氧杂环己烷溶液、160mg (588 μ mol) 3-(2-溴-4-氯苯基)-1,2-噁唑和244mg (1.76mmol, 3eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入28.8mg (35.3 μ mol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钨-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,0-35%)纯化。产量:118mg(理论的39%)。

[1671] LC/MS[方法10]: $R_t=2.25\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=517(M+H)^+$ 。

[1672] 实施例6.11B

[1673] 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)

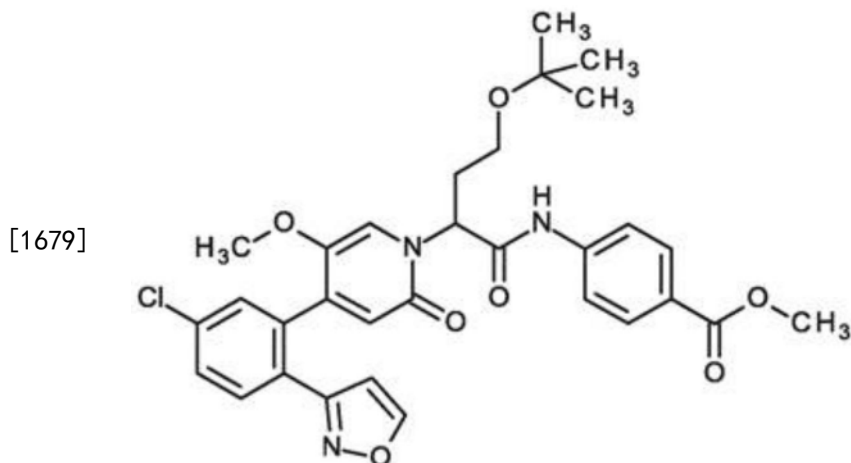


[1675] 将氢氧化锂水溶液(1.4ml,0.50M,700 μ mol)加入至90.0mg(纯度80%,139 μ mol)4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸叔丁酯(外消旋体)的3.0ml四氢呋喃溶液,并将混合物在室温下搅拌16小时然后在40℃下搅拌2小时。冷却后,用1N盐酸(700 μ l,1.0M,700 μ mol)中和反应混合物。将混合物通过制备HPLC(RP18柱,流动相:乙腈/水梯度,添加了0.1%甲酸)纯化。产量:56mg(理论的88%)。

[1676] LC/MS[方法1]: $R_t=0.93\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=461(M+H)^+$ 。

[1677] 实施例6.11C

[1678] 4-{(4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基}苯甲酸甲酯(外消旋体)



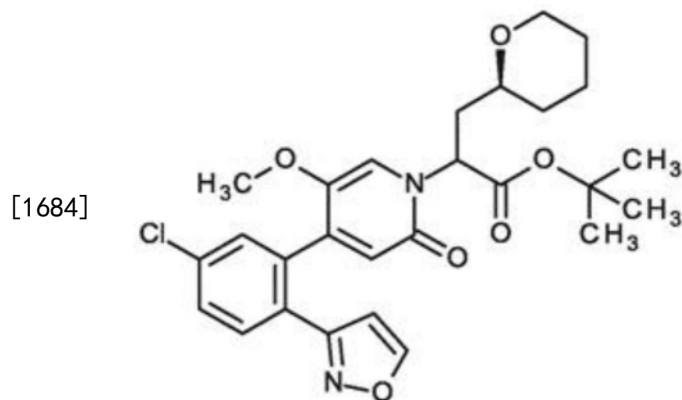
[1680] 根据通用方法5A,使96.0mg (208 μ mol) 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-

基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基] 丁酸(外消旋体) 与48.2mg (312 μ mol) 4-氨基苯甲酸甲酯在1.8ml 吡啶中反应。产量: 108mg (理论的87%)。

[1681] LC/MS[方法10]: $R_t = 2.15\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 594 (M+H)^+$ 。

[1682] 实施例6.12A

[1683] 2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基] 丙酸叔丁酯(非对映异构体混合物)

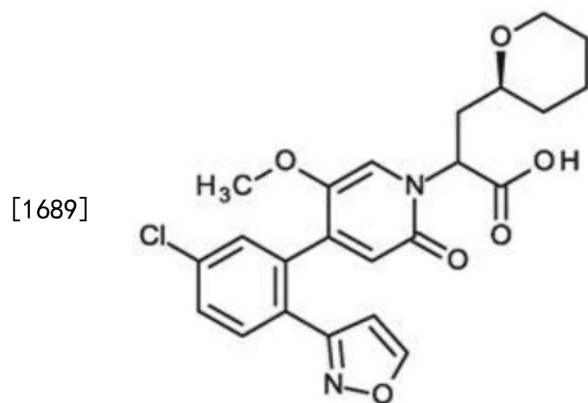


[1685] 将332mg (2.40mmol) 碳酸钾加入至8.7ml 741mg (纯度50%, 800 μ mol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡啶-1(2H)-基]-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基] 丙酸叔丁酯(外消旋体) 的二氧杂环己烷溶液和207mg (800 μ mol) 3-(2-溴-4-氯苯基)-1,2-噁唑。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入39.2mg (48.0 μ mol) [1,1-双(二苯基膦基) 二茂铁]-二氯化钨-二氯甲烷络合物,并在80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌混合物过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,0-50%) 纯化。产量: 350mg (纯度80%, 理论的68%)。

[1686] LC/MS[方法1]: $R_t = 1.19\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 515 (M+H)^+$ 。

[1687] 实施例6.12B

[1688] 2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基] 丙酸(非对映异构体混合物)



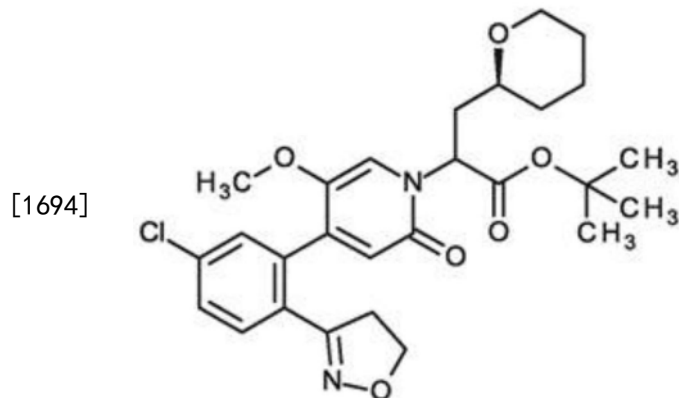
[1690] 将氢氧化锂水溶液(5.4ml, 0.50M, 2.7mmol) 加入至350mg (纯度80%, 544 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基] 丙酸叔丁酯(非对映异构体混合物) 的12ml 四氢呋喃溶液,并在35 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌混合物20小时。冷却后,用1N盐酸(2.7ml, 1.0M, 2.7mmol) 中和反应混合物。将混合物通过制备

HPLC (RP18柱, 流动相: 乙腈/水梯度, 添加了0.1%甲酸) 纯化。产量: 190mg (理论的76%)。

[1691] LC/MS[方法1]: $R_t = 0.93\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 459 (M+H)^+$ 。

[1692] 实施例6.13A

[1693] 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸叔丁酯 (非对映异构体混合物)

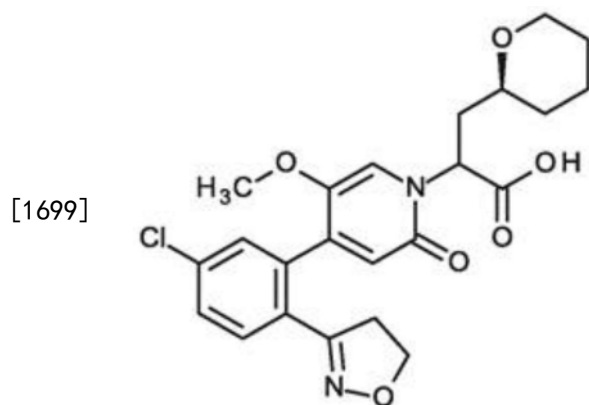


[1695] 将9ml 二氧杂环己烷加入至5.0ml 899mg (纯度67%, 1.30mmol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸叔丁酯 (非对映异构体混合物) 的二氧杂环己烷溶液、339mg (1.30mmol) 3-(2-溴-4-氯苯基)-4,5-二氢-1,2-噁唑和539mg (3.90mmol, 3eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入63.7mg (78 μ mol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物9小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱 (流动相: 环己烷/乙酸乙酯, 0-50%) 纯化。产量: 410mg (纯度80%, 理论的49%)。

[1696] LC/MS[方法1]: $R_t = 1.10\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 517 (M+H)^+$ 。

[1697] 实施例6.13B

[1698] 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸 (非对映异构体混合物)

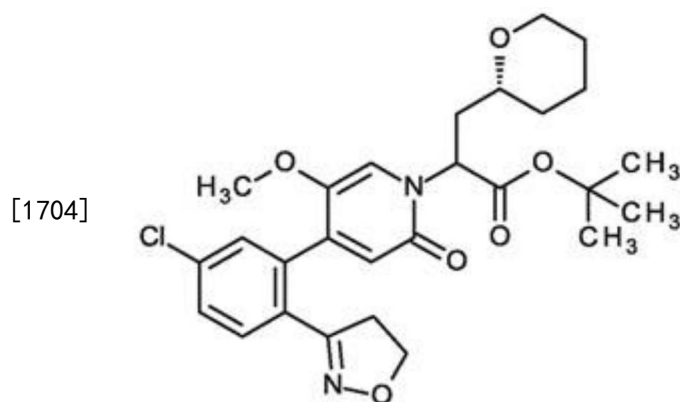


[1700] 根据通用方法6D,使450mg (纯度80%, 696 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸叔丁酯 (非对映异构体混合物) 在25ml 氯化氢的二氧杂环己烷溶液 (4M) 中反应。产量: 270mg (理论的84%)。

[1701] LC/MS[方法1]: $R_t=0.88\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=461(M+H)^+$ 。

[1702] 实施例6.14A

[1703] 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸叔丁酯(非对映异构体混合物)

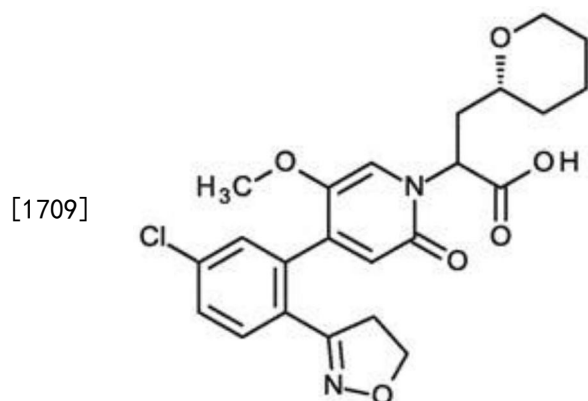


[1705] 将20ml二氧杂环己烷加入至500mg (1.92mmol) 3-(2-溴-4-氯苯基)-4,5-二氢-1,2-噁唑、2.07g (纯度43%, 1.92mmol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]-3-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸叔丁酯(非对映异构体混合物)和796mg (5.76mmol) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入47.0mg (57.6 μmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,0-50%)纯化。产量:430mg (80%纯度,理论的35%)。

[1706] LC/MS[方法1]: $R_t=1.10\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=517(M+H)^+$ 。

[1707] 实施例6.14B

[1708] 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸(非对映异构体混合物)



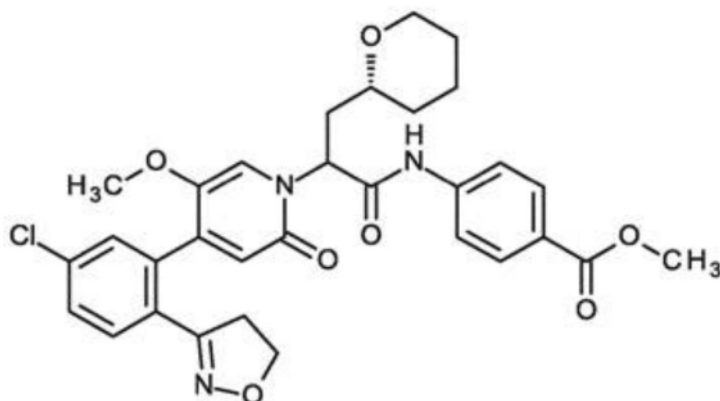
[1710] 根据通用方法6D,使430mg (纯度80%, 665 μmol) 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸叔丁酯(非对映异构体混合物)在9.0ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:286mg (理论的93%)。

[1711] LC/MS[方法1]: $R_t=0.86\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=461(M+H)^+$ 。

[1712] 实施例6.14C

[1713] 4-[2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰基)氨基]苯甲酸甲酯(非对映异构体混合物)

[1714]



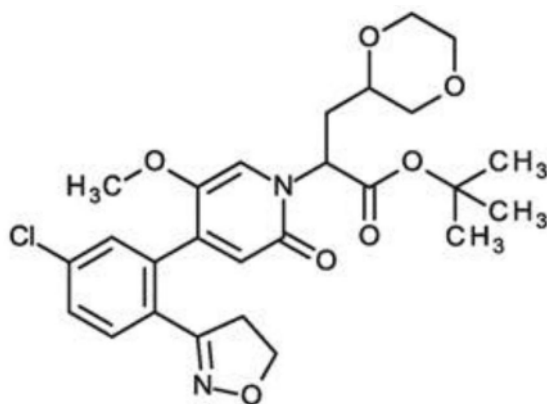
[1715] 根据通用方法5A,使86.0mg (187 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸(非对映异构体混合物)与43.2mg (280 μ mol, 1.5eq.) 4-氨基苯甲酸甲酯在2.0ml吡啶中反应。产量:98mg (理论的89%)。

[1716] LC/MS[方法10]: R_t =2.01/2.04min;MS(ESIpos): m/z =594/594(M+H)⁺。

[1717] 实施例6.15A

[1718] 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[1,4-二氧杂环己烷-2-基]丙酸叔丁酯(非对映异构体混合物)

[1719]

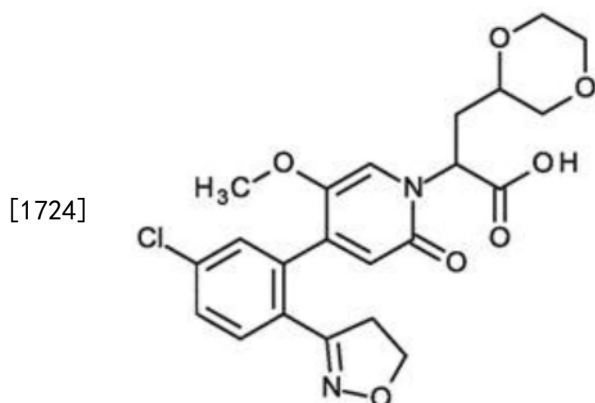


[1720] 将15ml二氧杂环己烷加入至1.06g (纯度67%, 1.52mmol) 3-[1,4-二氧杂环己烷-2-基]-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丙酸叔丁酯(非对映异构体混合物)、400mg (1.52mmol) 3-(2-溴-4-氯苯基)-4,5-二氢-1,2-噁唑和630mg (4.56mmol, 3eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入74.5mg (91.2 μ mol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物16小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,0-50%)纯化。产量:422mg (94%纯度,理论的50%)。

[1721] LC/MS[方法10]: R_t =1.81min;MS(ESIpos): m/z =519(M+H)⁺。

[1722] 实施例6.15B

[1723] 2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基}-3- [1,4-二氧杂环己烷-2-基] 丙酸 (非对映异构体混合物)

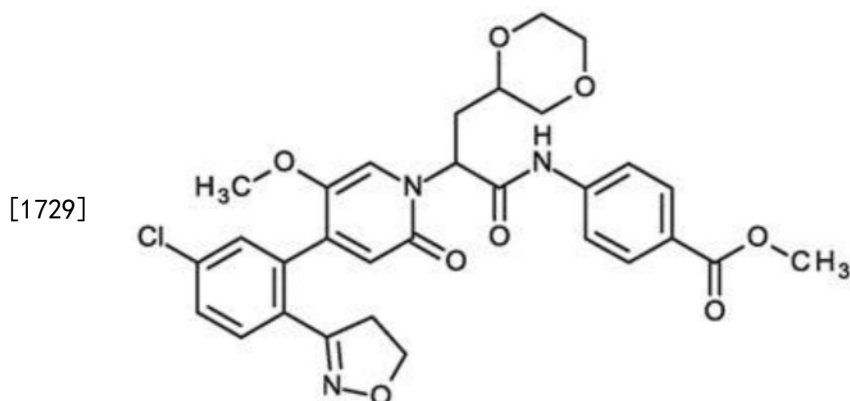


[1725] 根据通用方法6D,使421mg (纯度94%,763 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基}-3- [1,4-二氧杂环己烷-2-基] 丙酸叔丁酯 (非对映异构体混合物) 在7.6ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液 (4M) 中反应。产量:359mg (纯度85%,理论的86%)。

[1726] LC/MS [方法1]: $R_t = 0.76\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 463 (M+H)^+$ 。

[1727] 实施例6.15C

[1728] 4- { [2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基}-3- (1,4-二氧杂环己烷-2-基) 丙酰基] 氨基} 苯甲酸甲酯 (非对映异构体混合物)



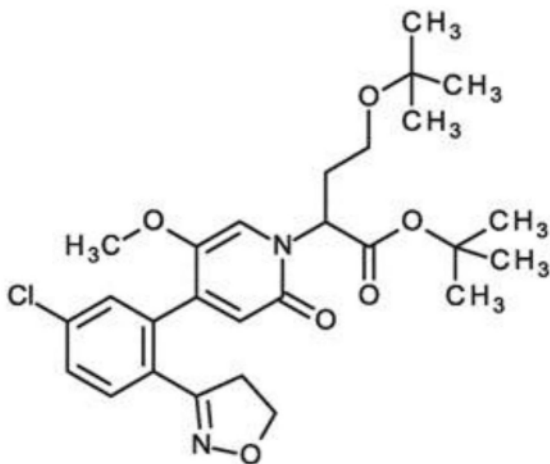
[1730] 根据通用方法5A,使60.0mg (纯度85%,110 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基}-3- (1,4-二氧杂环己烷-2-基) 丙酸 (非对映异构体混合物) 与25.5mg (165 μ mol,1.5eq.) 4-氨基苯甲酸甲酯在1.0ml吡啶中反应。产量:56mg (理论的84%)。

[1731] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.78/1.81\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 596/596 (M+H)^+$ 。

[1732] 实施例6.16A

[1733] 4-叔丁氧基-2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} 丁酸叔丁酯 (外消旋体)

[1734]



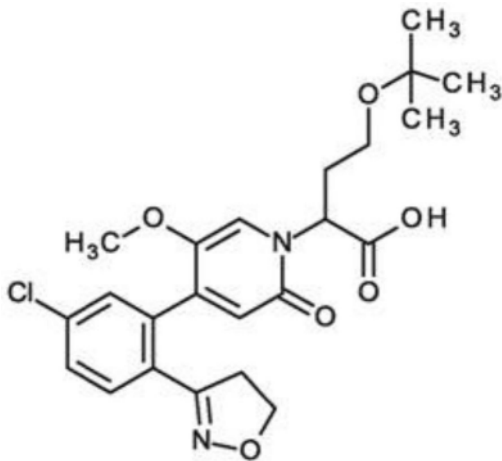
[1735] 将6.6ml二氧杂环己烷加入至190mg (0.73mmol) 3-(2-溴-4-氯苯基)-4,5-二氢-1,2-噁唑、500mg (纯度68%, 0.73mmol) 4-叔丁氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和303mg (2.19mmol) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入17.9mg (0.022 μ mol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。产量:227mg(理论的58%)。

[1736] LC/MS[方法1]: $R_t=1.14\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=519(M+H)^+$ 。

[1737] 实施例6.16B

[1738] 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)

[1739]



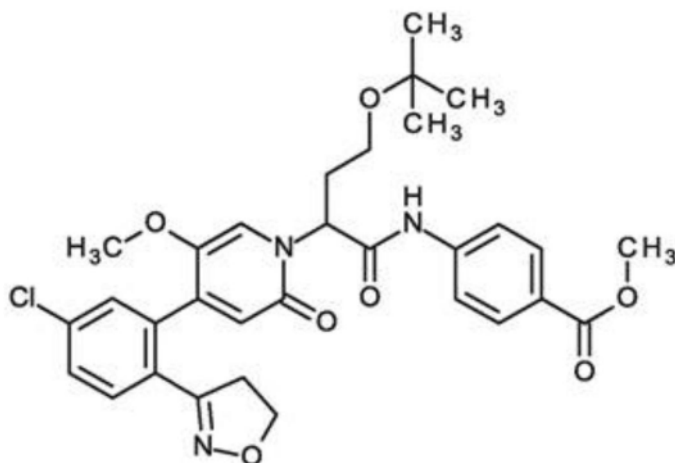
[1740] 根据通用方法6D,使225mg (433 μ mol) 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸叔丁酯(外消旋体)在2.5ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:58mg(理论的26%)。

[1741] LC/MS[方法10]: $R_t=1.68\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=463(M+H)^+$ 。

[1742] 实施例6.16C

[1743] 4-[(4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基]苯甲酸甲酯(外消旋体)

[1744]



[1745] 根据通用方法5A,使57.0mg (0.12mmol) 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与27.9mg (0.19mmol) 4-氨基苯甲酸甲酯在0.67ml吡啶中反应。产量:53mg(理论的71%)。

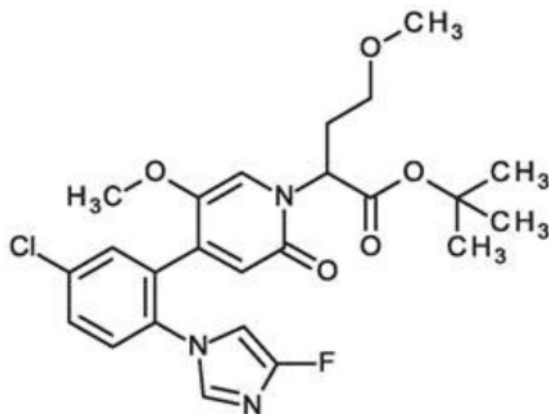
[1746] LC/MS[方法1]: $R_t=1.16\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=596(M+H)^+$,

[1747] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta[\text{ppm}]=10.73(\text{s}, 1\text{H})$, $7.93(\text{d}, 2\text{H})$, $7.80(\text{d}, 2\text{H})$, $7.68-7.62(\text{m}, 1\text{H})$, $7.62-7.55(\text{m}, 1\text{H})$, $7.40(\text{br. s.}, 1\text{H})$, $7.30(\text{s}, 1\text{H})$, $6.36(\text{s}, 1\text{H})$, $5.79-5.69(\text{m}, 1\text{H})$, $4.32-4.21(\text{m}, 2\text{H})$, $3.83(\text{s}, 3\text{H})$, $3.57(\text{s}, 3\text{H})$, $3.40-3.15(\text{m}, \text{部分隐藏})$, $2.38-2.25(\text{m}, 2\text{H})$, $1.06(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[1748] 实施例6.17A

[1749] 2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1750]



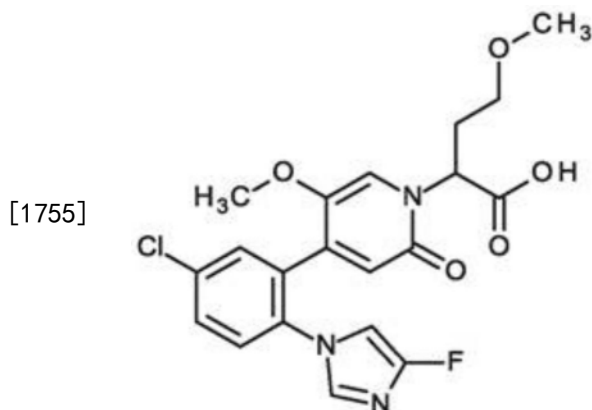
[1751] 在氩气下和在微波容器中,将3.5ml二氧杂环己烷加入至265mg(纯度55%, $345\mu\text{mol}$) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、95.0mg ($345\mu\text{mol}$) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氟-1H-咪唑和28.2mg ($34.5\mu\text{mol}$) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物。然后加入520 μl (2.0M, 1.0mmol) 碳酸钠水溶液,并在 100°C 在微波中搅拌混合物2小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗物质与制备自69.8mg(纯度55%, $91\mu\text{mol}$) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和25.0mg ($91\mu\text{mol}$) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氟-1H-咪唑的其他量的反应产物合并。将合并的粗产物通过正相色谱(流动相:环

己烷/乙酸乙酯,50-100%)纯化。产量:212mg(纯度80%,理论的78%)。

[1752] LC/MS[方法10]: $R_t=1.85\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=492(M+H)^+$ 。

[1753] 实施例6.17B

[1754] 2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)

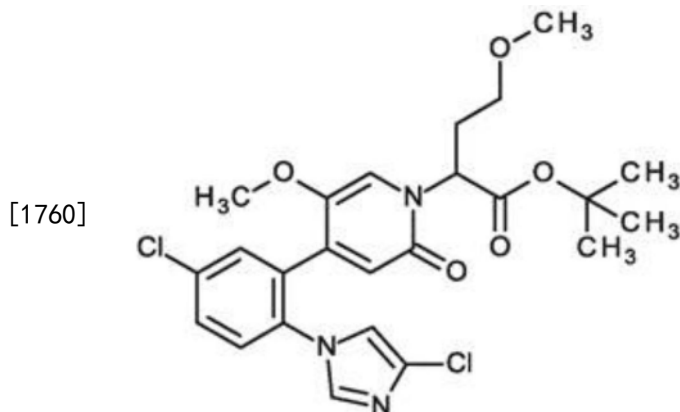


[1756] 根据通用方法6D,使210mg(纯度80%, $341\mu\text{mol}$)2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在4.0ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:85.4mg(理论的57%)。

[1757] LC/MS[方法10]: $R_t=1.33\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=436(M+H)^+$ 。

[1758] 实施例6.18A

[1759] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)



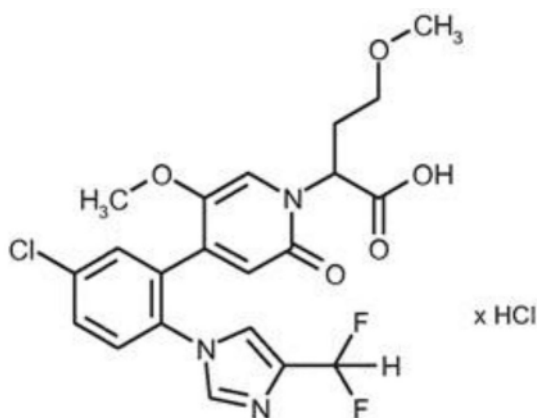
[1761] 将16ml二氧杂环己烷加入至475mg(1.56mmol)1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氯-1H-咪唑、1.20g(纯度55%, 1.56mmol)4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和648mg(4.69mmol)碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入76.5mg($94\mu\text{mol}$)[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并将混合物在50℃搅拌5小时,在80℃搅拌24小时和在90℃搅拌24小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,50-100%)纯化。产量:345mg(理论的43%)。

[1762] LC/MS[方法10]: $R_t=1.89\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=508(M+H)^+$ 。

[1763] 实施例6.18B

[1764] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)

[1775]



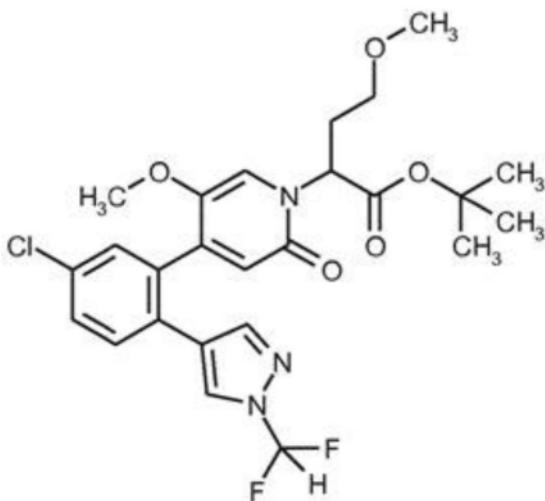
[1776] 根据通用方法6D,使227mg (纯度92%, 399 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在4.0ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:215mg (纯度90%, 理论的96%)。

[1777] LC/MS[方法1]: $R_t=0.79\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=468(M+H)^+$ 。

[1778] 实施例6.20A

[1779] 2-[4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1780]



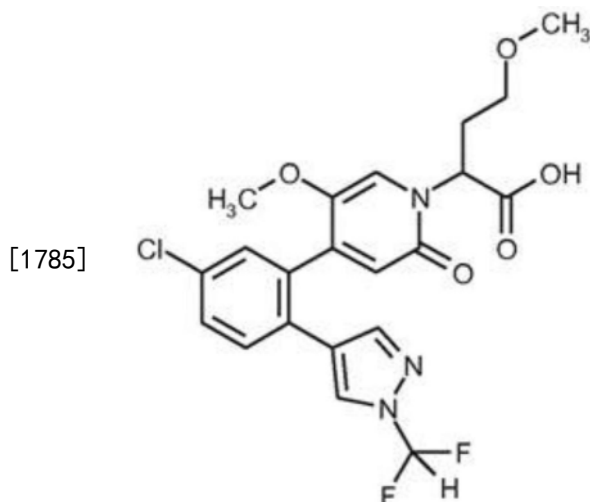
[1781] 在氩气下和在微波容器中,首先将1.32g (纯度50%, 1.56mmol) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、401mg (1.30mmol) 4-(2-溴-4-氯苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑和414mg (3.91mmol) 碳酸钠装在3.48ml DMF和1.08ml水的混合物中,并用氩气冲洗溶液。然后加入106mg (0.13mmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯/二氯甲烷络合物,并在密闭容器中在100 $^{\circ}\text{C}$ 摇动混合物2小时。用乙酸乙酯和水稀释反应混合物,分离相并用乙酸乙酯反萃取水相三次。将收集的有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残留物通过快速硅胶色谱(环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:663mg (理论的97%)。

[1782] LC/MS[方法10]: $R_t=2.05\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=524(M+H)^+$ 。

[1783] 实施例6.20B

[1784] 2-[4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1

(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)

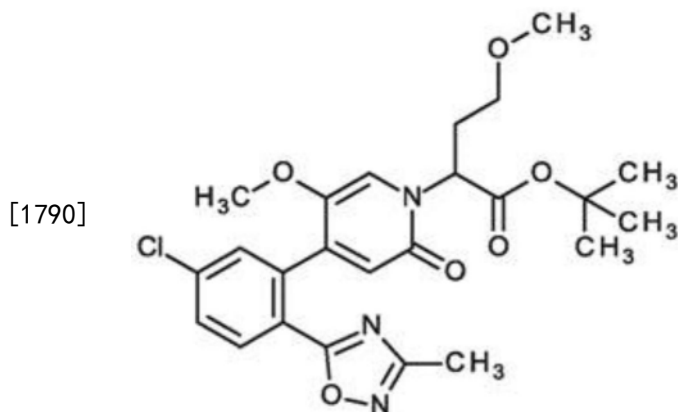


[1786] 根据通用方法6D,使661mg (1.26mmol) 2-[4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在19.0ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:636mg(理论的99%)。

[1787] LC/MS[方法10]: $R_t=1.54\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=468(M+H)^+$ 。

[1788] 实施例6.21A

[1789] 2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)



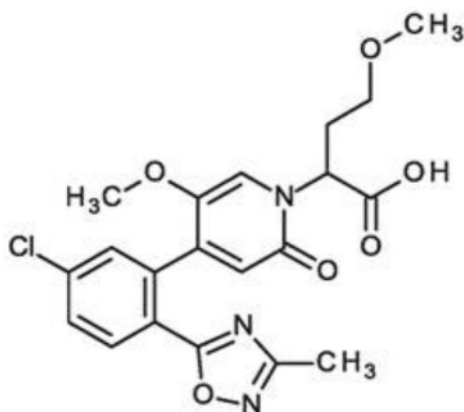
[1791] 类似于实施例6.20A,使2.36g(纯度50%,2.79mmol)4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)与636mg(2.33mmol)5-(2-溴-4-氯苯基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑反应。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:720mg(理论的63%)。

[1792] LC/MS[方法10]: $R_t=1.99\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=490(M+H)^+$ 。

[1793] 实施例6.21B

[1794] 2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)

[1795]



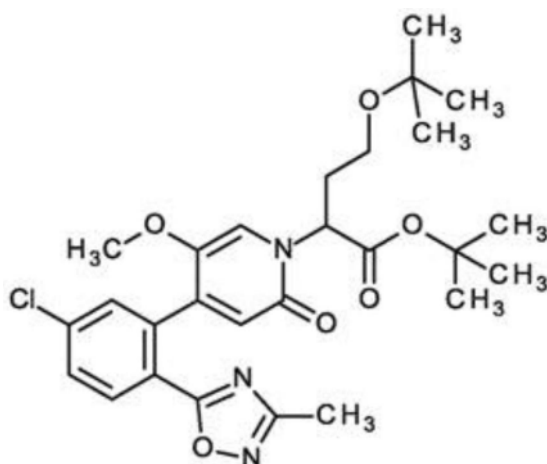
[1796] 根据通用方法6D,使719mg (1.47mmol) 2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在22.0ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:505mg(理论的75%)。

[1797] LC/MS[方法1]: $R_t=0.79\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=434(M+H)^+$ 。

[1798] 实施例6.22A

[1799] 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1800]



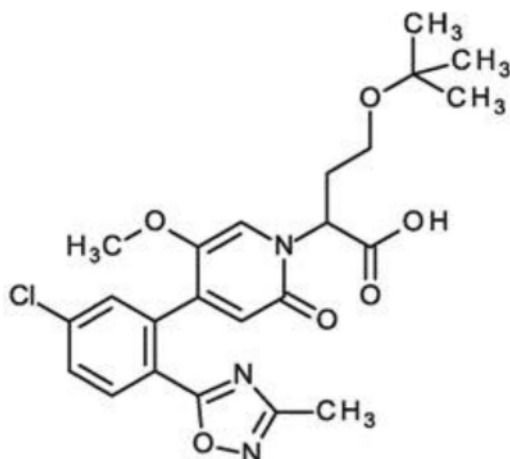
[1801] 类似于实施例6.25A,使749mg(纯度60%,0.97mmol)4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)与240mg(0.88mmol)5-(2-溴-4-氯苯基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑反应。产量:217mg(理论的46%)。

[1802] LC/MS[方法10]: $R_t=2.31\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=532(M+H)^+$ 。

[1803] 实施例6.22B

[1804] 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)

[1805]



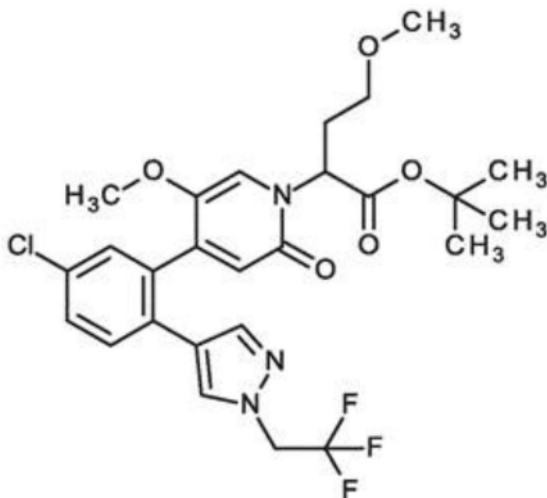
[1806] 首先将215mg (0.40mmol) 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸叔丁酯(外消旋体)装在13ml THF中,然后加入4.04ml (1M, 4.04mmol) 氢氧化锂水溶液,并在室温下搅拌混合物2天。然后,将混合物用21ml饱和氯化铵水溶液和31ml盐酸(1M)稀释并在每种情况下用30ml乙酸乙酯萃取三次。将收集的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。产量:155mg (理论的81%)。

[1807] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.75\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 476 (M+H)^+$ 。

[1808] 实施例6.23A

[1809] 2-[4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1810]



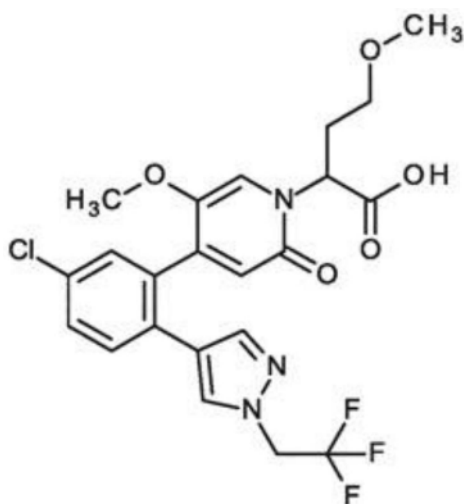
[1811] 类似于实施例6.20A,使407mg (纯度50%, 0.48mmol) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)与136mg (0.40mmol) 4-(2-溴-4-氯苯基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑反应。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:191mg (理论的86%)。

[1812] LC/MS[方法10]: $R_t = 2.07\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 556 (M+H)^+$ 。

[1813] 实施例6.23B

[1814] 2-[4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)

[1815]



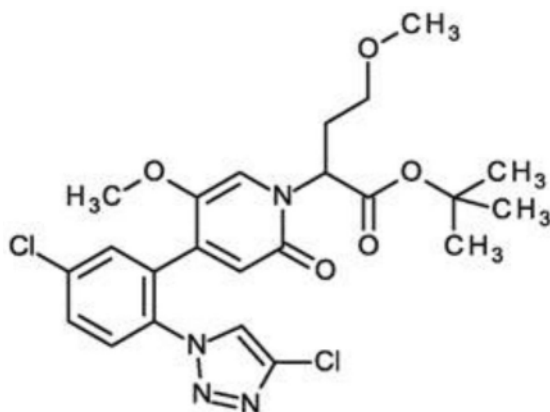
[1816] 根据通用方法6D,使191mg (0.34mmol) 2-[4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在5.1ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:177mg(定量)。

[1817] LC/MS[方法10]: $R_t=1.57\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=500(M+H)^+$ 。

[1818] 实施例6.24A

[1819] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)

[1820]



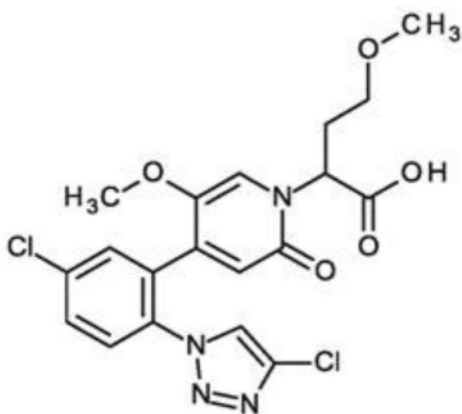
[1821] 类似于实施例6.20A,使1.04g(纯度50%,1.23mmol)4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)与300mg(1.02mmol)1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氯-1H-1,2,3-三唑反应。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:348mg(理论的54%)。

[1822] LC/MS[方法10]: $R_t=1.96\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=509(M+H)^+$ 。

[1823] 实施例6.24B

[1824] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)

[1825]



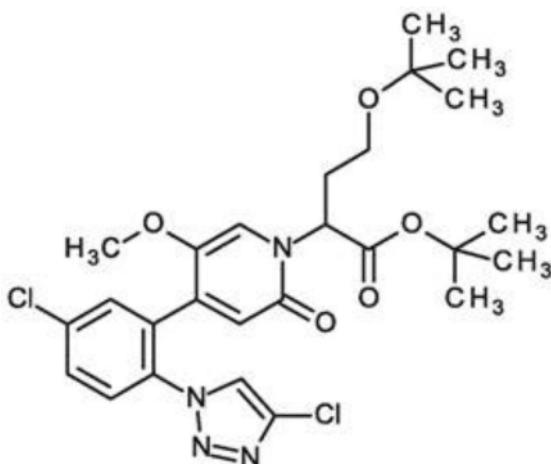
[1826] 根据通用方法6D,使348mg (纯度81%,553 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在8.29ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:280mg (理论的83%)。

[1827] LC/MS[方法10]: $R_t=1.41$ min;MS (ESIpos): $m/z=453$ (M+H) $^+$ 。

[1828] 实施例6.25A

[1829] 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1830]



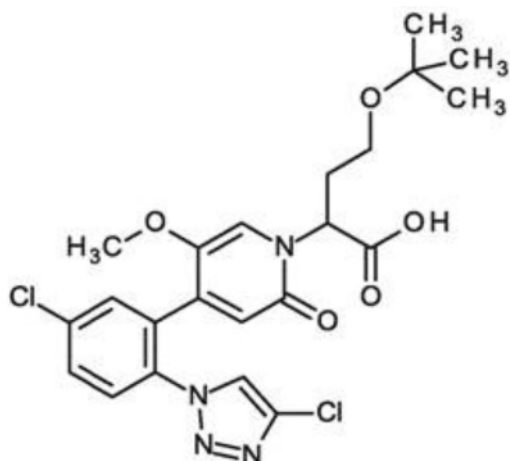
[1831] 在氩气下,首先将891mg (纯度50%,0.95mmol) 4-叔丁氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、279mg (0.95mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氯-1H-1,2,3-三唑和395mg (2.85mmol) 碳酸钾装在10.0ml二氧杂环己烷中,并用氩气冲洗溶液。然后加入23.3mg (0.029mmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯/二氯甲烷络合物,并将混合物在80℃搅拌2.5小时并在室温下搅拌过夜。通过硅藻土过滤反应混合物,并用二氯甲烷洗涤过滤器残留物。将滤液浓缩并将残留物通过快速硅胶色谱(环己烷/乙酸乙酯梯度)分离。产量:117mg (理论的21%)。

[1832] LC/MS[方法10]: $R_t=2.25$ min;MS (ESIpos): $m/z=551$ (M+H) $^+$ 。

[1833] 实施例6.25B

[1834] 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)

[1835]



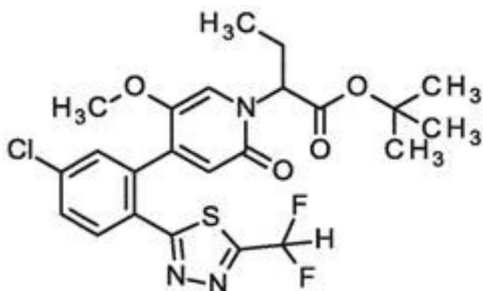
[1836] 将1.04ml (1M, 1.04mmol) 氢氧化锂水溶液加入至115mg (0.21mmol) 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸叔丁酯(外消旋体)的1.5ml THF溶液,并在室温下搅拌混合物2天。然后将混合物用水稀释,用盐酸水溶液(1N)调节至pH 4并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。产量:101mg(理论的93%)。

[1837] LC/MS[方法10]: $R_t=1.73\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=495(M+H)^+$ 。

[1838] 实施例6.26A

[1839] 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1840]



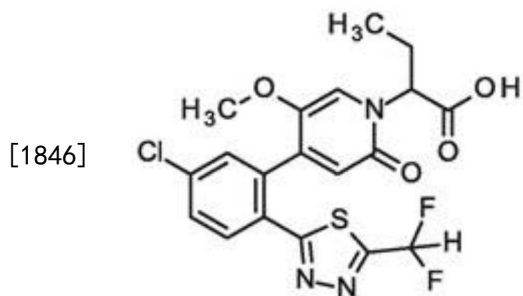
[1841] 将10.0ml二氧杂环己烷加入至0.30g (0.92mmol, 1.0eq.) 2-(2-溴-4-氯苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑、1.0g (1.0mmol, 40%纯度) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和382mg (2.76mmol, 3.0eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达20min。然后加入23mg (28 μmol , 0.03eq.) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物18h。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,1:0-1:1)纯化。将该产物通过制备HPLC纯化。产量:423mg(70%纯度,理论的63%)。

[1842] LC/MS[方法10]: $R_t=2.12\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=512(M+H)^+$,

[1843] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.74(\text{dd}, 1\text{H}), 7.66(\text{d}, 1\text{H}), 7.58(\text{t}, 1\text{H}), 7.24-7.20(\text{m}, 1\text{H}), 6.54(\text{s}, 1\text{H}), 4.99-4.93(\text{m}, 1\text{H}), 3.29(\text{s}, 3\text{H}), 2.14-2.03(\text{m}, 2\text{H}), 1.41(\text{s}, 9\text{H}), 0.82(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[1844] 实施例6.26B

[1845] 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)



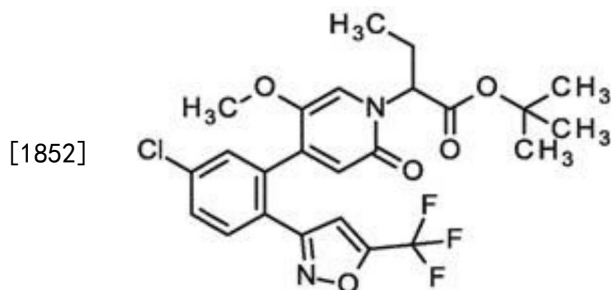
[1847] 将250mg (0.342mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)溶于9.8ml二氯甲烷,并加入1.3ml (17.1mmol, 50.0eq.) 三氟乙酸。在室温下搅拌反应混合物7h。然后将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱(125mm x 40mm, 反相, 38min, 10-90%乙腈/水, 用0.1%甲酸酸化, 50ml/min)纯化。产量: 142mg (理论的91%)。

[1848] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.57\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 456 (M+H)^+$,

[1849] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 12.96 (brs, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.31-7.20 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.37-4.76 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 2H), 0.80 (t, 3H)。

[1850] 实施例6.27A

[1851] 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)



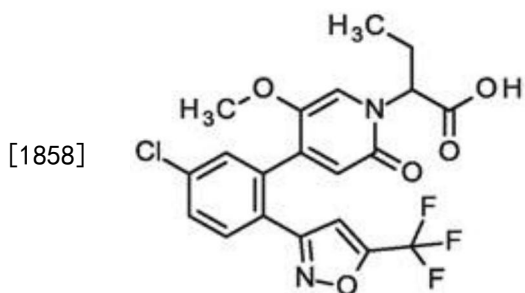
[1853] 将9.0ml甲苯和0.9ml水加入至0.30g (0.92mmol) 3-(2-溴-4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1,2-噁唑、1.04g (1.06mmol, 40%纯度, 1.15eq.) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和381mg (2.76mmol, 3.0eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达10min。然后加入75mg (92 μmol , 0.1eq.) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物8h。将反应混合物在减压下浓缩。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯, 100:1-1:1)纯化。将该产物通过制备HPLC纯化。产量: 290mg (理论的62%)。

[1854] LC/MS[方法10]: $R_t = 2.32\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 513 (M+H)^+$,

[1855] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 7.78 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.01-4.94 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.79 (t, 3H)。

[1856] 实施例6.27B

[1857] 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)



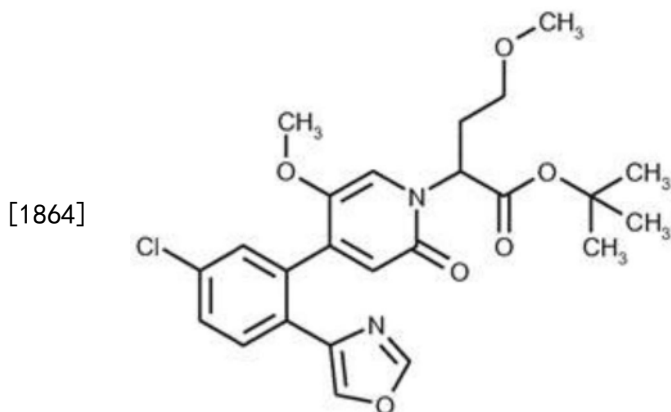
[1859] 将280mg (0.546mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)溶于14.8ml二氯甲烷,并加入2.1ml (27.3mmol, 50.0eq.) 三氟乙酸。在室温下搅拌反应混合物24h。加入4ml甲苯,然后将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱(125mm x 40mm,反相,38min,10-90%乙腈/水,用0.1%甲酸酸化,50ml/min)纯化。产量:200mg(理论的80%)。

[1860] LC/MS[方法10]: $R_t=1.82\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=457(M+H)^+$,

[1861] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=12.93(brs, 1H), 7.79(d, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.63(d, 1H), 7.38(s, 1H), 7.18(s, 1H), 6.44(s, 1H), 5.31-4.85(m, 1H), 3.27(s, 3H), 2.19-2.03(m, 2H), 0.77(t, 3H)。

[1862] 实施例7.1A

[1863] 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)



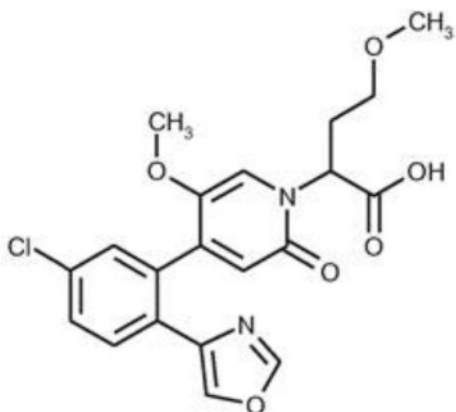
[1865] 将11.4ml二氧杂环己烷加入至719mg(纯度66%, 1.12mmol) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、290mg(1.12mmol) 4-(2-溴-4-氯苯基)-1,3-噁唑和465mg(3.37mmol) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入27mg(0.03mmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物18小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷/乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:140mg(70%纯度,理论的18%)。

[1866] LC/MS[方法10]: $R_t=1.91\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=475(M+H)^+$ 。

[1867] 实施例7.1B

[1868] 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)

[1869]



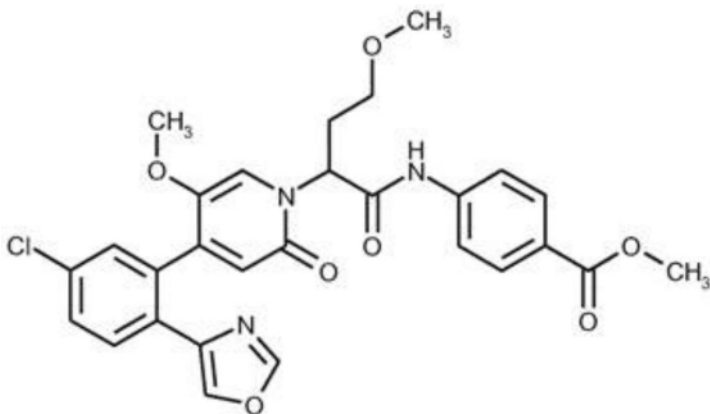
[1870] 将2.3ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)加入至140mg(纯度70%,0.21mmol)2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体),并在室温下搅拌混合物8h。将反应混合物在低于25℃的温度下在减压下浓缩,加入THF,并再次在低于25℃下浓缩混合物。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:135mg(64%纯度,理论的99%)。

[1871] LC/MS[方法10]: $R_t=1.43\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=419(M+H)^+$ 。

[1872] 实施例7.1C

[1873] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸甲酯(外消旋体)

[1874]



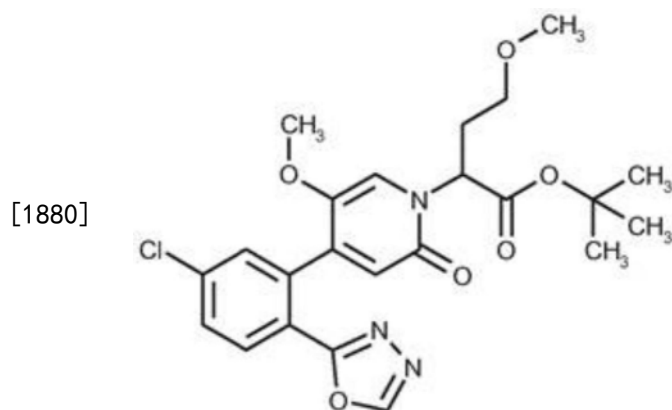
[1875] 根据通用方法5A,使45.0mg(纯度64%,0.07mmol)2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与15.6mg(0.10mmol)4-氨基苯甲酸甲酯在0.57ml吡啶中反应。产量:26mg(理论的66%)。

[1876] LC/MS[方法10]: $R_t=1.89\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=552(M+H)^+$,

[1877] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=10.71(br.s.,1H),8.39-8.43(m,1H),7.91-7.97(m,2H),7.88(d,1H),7.76-7.82(m,2H),7.66-7.70(m,1H),7.58(dd,1H),7.40(d,1H),7.35(s,1H),6.36(s,1H),5.69-5.79(m,1H),3.83(s,3H),3.38-3.45(m,4H),3.23(s,3H),2.36-2.44(m,2H)。

[1878] 实施例8.1A

[1879] 2-{4-[5-氯-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)

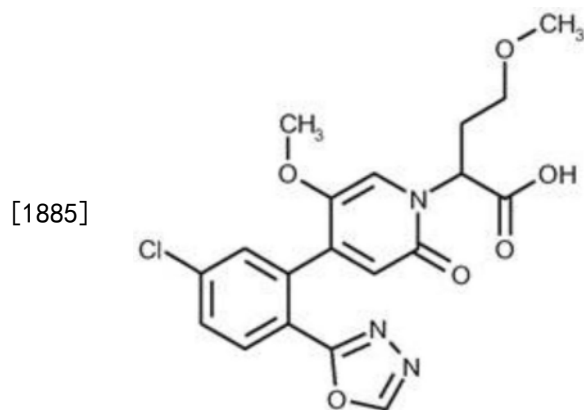


[1881] 将11.1ml二氧杂环己烷加入至704mg(纯度66%,1.10mmol)4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、300mg(1.11mmol)2-(2-溴-4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑和455mg(3.30mmol)碳酸钾。使氙气通过反应混合物达5min。然后加入27mg(0.03mmol)[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物12小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷/乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过快速正相色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇梯度)纯化。产量:410mg(70%纯度,理论的55%)。

[1882] LC/MS[方法10]: $R_t=1.76\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=476(M+H)^+$ 。

[1883] 实施例8.1B

[1884] 2-{4-[5-氯-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)



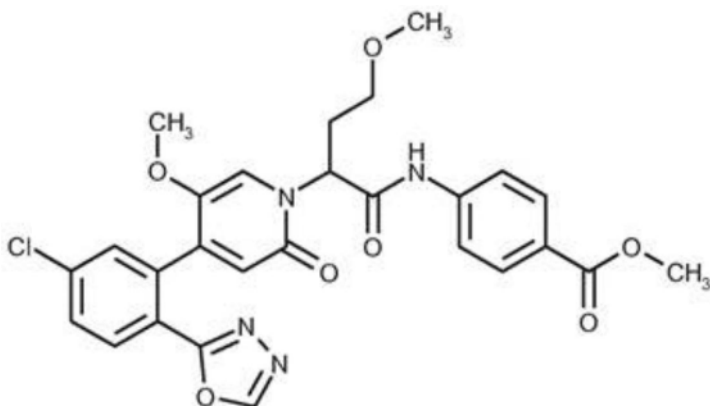
[1886] 首先将410mg(纯度70%,0.60mmol)2-{4-[5-氯-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)装在27ml乙醇/四氢呋喃混合物(3:1)中,然后加入127mg(3.02mmol)氢氧化锂一水合物的18ml水溶液。将混合物在室温下搅拌7小时,然后使用盐酸(1M)调节至pH 7。在减压下除去有机溶剂并用乙酸乙酯萃取残留物两次。将收集的有机相经硫酸镁干燥并浓缩。将残留物通过制备HPLC(RP18柱,流动相:乙腈/水梯度,添加了0.1%甲酸)分离。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:100mg(86%纯度,理论的34%)。

[1887] LC/MS[方法10]: $R_t=1.21\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=420(M+H)^+$ 。

[1888] 实施例8.1C

[1889] 4-[2-{4-[5-氯-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基]氨基]苯甲酸甲酯(外消旋体)

[1890]



[1891] 根据通用方法5A,使40.0mg(纯度86%,0.08mmol)2-{4-[5-氯-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与19.0mg(0.12mmol)4-氨基苯甲酸甲酯在1.00ml吡啶中反应。产量:38mg(理论的84%)。

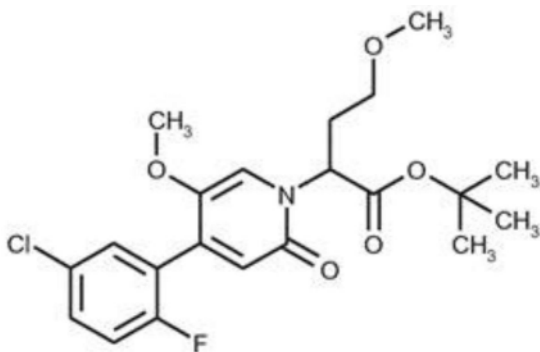
[1892] LC/MS[方法1]: $R_t=0.93\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=553(M+H)^+$,

[1893] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=10.71-10.79(m,1H),9.26(s,1H),8.01(d,1H),7.94(d,2H),7.79(d,2H),7.74(dd,1H),7.64(d,1H),7.30(s,1H),6.49(s,1H),5.67-5.80(m,1H),3.83(s,3H),3.36-3.43(m,1H),3.34(s,3H),3.26-3.29(m,1H,部分隐藏),3.23(s,3H),2.31-2.42(m,2H)。

[1894] 实施例9.1A

[1895] 2-[4-(5-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1896]

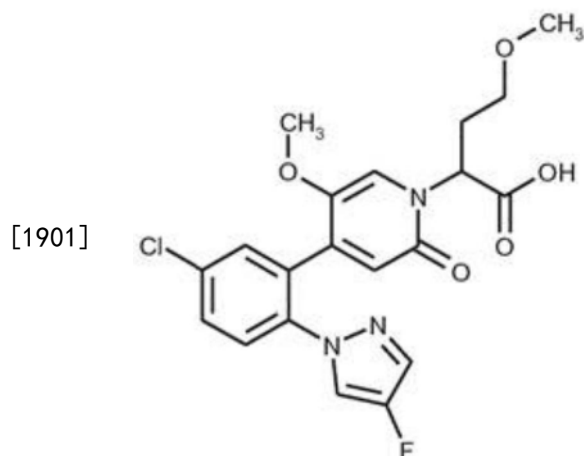


[1897] 将8.0ml二氧杂环己烷加入至496mg(纯度66%,0.77mmol)4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、165mg(0.77mmol)2-溴-4-氯-1-氟苯和321mg(2.32mmol)碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入19mg(0.02mmol)[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物3天。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷/乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过快速正相色谱(硅胶,环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。产量:337mg(理论的99%)。

[1898] LC/MS[方法10]: $R_t=2.05\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=426(M+H)^+$ 。

[1899] 实施例9.1B

[1900] 2-[4-[5-氯-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)



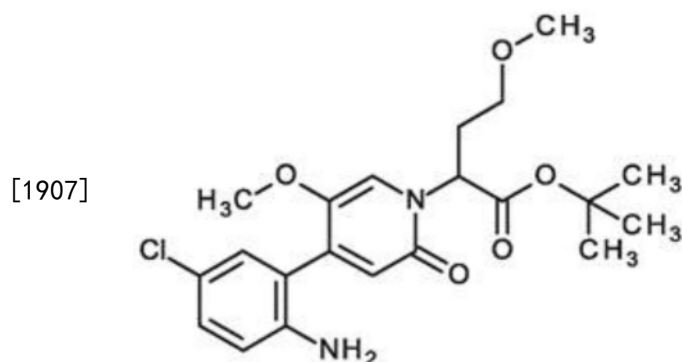
[1902] 将0.61ml N,N-二甲基甲酰胺加入至54mg (0.12mmol) 2-[4-(5-氯-2-氟苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)、10mg (0.12mmol) 4-氟-1H-吡唑和51mg (0.37mmol) 碳酸钾,并将混合物在微波中在120℃搅拌1小时,在微波中在150℃搅拌4小时和在微波中在200℃搅拌4小时。使反应混合物达到室温并通过制备HPLC(RP18柱;流动相:乙腈/水梯度,添加了0.1%甲酸)分离。产量:7mg(理论的13%)。

[1903] LC/MS[方法10]: $R_t=1.46\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=436(M+H)^+$ 。

[1904] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=12.90(br.s., 1H), 7.98(d, 1H), 7.63-7.69(m, 2H), 7.56-7.62(m, 2H), 7.12(s, 1H), 6.33(s, 1H), 5.04(br.s., 1H), 3.17(s, 3H), 3.00-3.07(m, 1H), 2.26-2.33(m, 2H)。

[1905] 实施例10.1A

[1906] 2-[4-(2-氨基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)



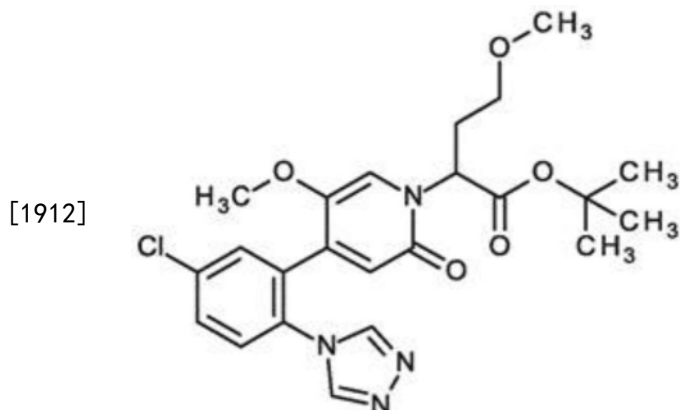
[1908] 将18ml 二氧杂环己烷加入至350mg (1.70mmol) 2-溴-4-氯苯胺、718mg (1.70mmol) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和703mg (5.09mmol) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入83.1mg (102 μmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物3天。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,50-100%)纯化。产量:674mg

(89%纯度,理论的84%)。

[1909] LC/MS[方法10]: $R_t=1.81\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=423(M+H)^+$ 。

[1910] 实施例10.1B

[1911] 2-{4-[5-氯-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)

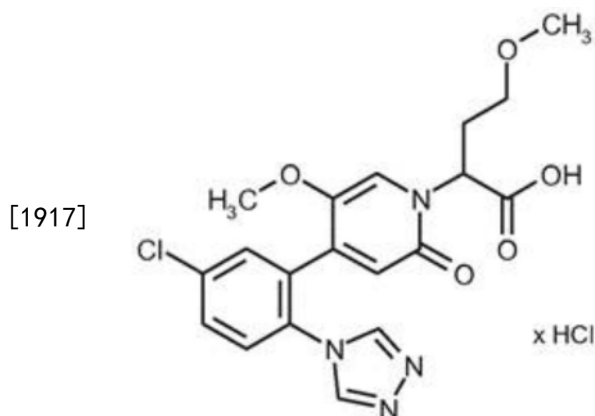


[1913] 将12ml吡啶加入至550mg(纯度89%,1.16mmol)2-[4-(2-氨基-5-氯苯基)-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)、306mg(3.47mmol) N' -甲酰甲酰胺和1.1ml(8.1mmol)三乙胺。然后滴加2.2ml(17mmol)氯三甲基甲硅烷,并在100℃搅拌悬浮液5小时。冷却后,加入150ml乙酸乙酯并用40ml水洗涤有机相四次。然后将有机相经硫酸钠干燥并浓缩。将残留物通过正相色谱(流动相:二氯甲烷/甲醇,0-10%)纯化。产量:310mg(94%纯度,理论的53%)。

[1914] LC/MS[方法1]: $R_t=0.87\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=475(M+H)^+$ 。

[1915] 实施例10.1C

[1916] 2-{4-[5-氯-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)

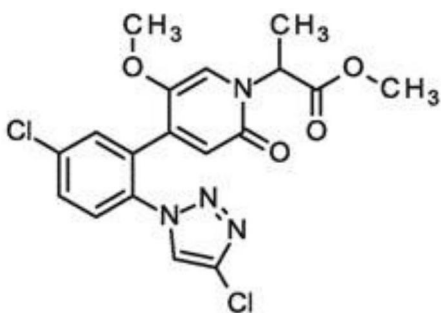


[1918] 根据通用方法6D,使370mg(纯度94%,732 μmol)2-{4-[5-氯-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在18.0ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:378mg(纯度70%,理论的79%)。

[1919] LC/MS[方法1]: $R_t=0.64\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=419(M+H)^+$ 。

[1920] 实施例11.1A2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丙酸甲酯(外消旋体)

[1921]



[1922] 根据通用方法2A,使398.0mg (纯度61%,0.72mmol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丙酸甲酯(外消旋体)与210.9mg (0.72mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氯-1H-1,2,3-三唑反应。产量:139mg (理论的46%)。将粗产物转化而不进行进一步纯化。

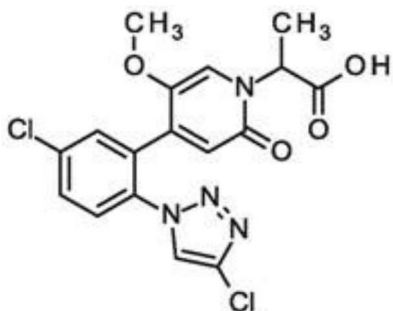
[1923] LC/MS[方法1]: $R_t=0.86\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=423(M+H)^+$ 。

[1924] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.64(\text{s}, 1\text{H}), 7.82-7.69(\text{m}, 3\text{H}), 7.20(\text{s}, 1\text{H}), 6.42(\text{s}, 1\text{H}), 5.14-5.04(\text{m}, 1\text{H}), 3.63(\text{s}, 3\text{H}), 3.29(\text{s}, 3\text{H}), 1.53(\text{d}, 3\text{H})$ 。

[1925] 实施例11.1B

[1926] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丙酸(外消旋体)

[1927]

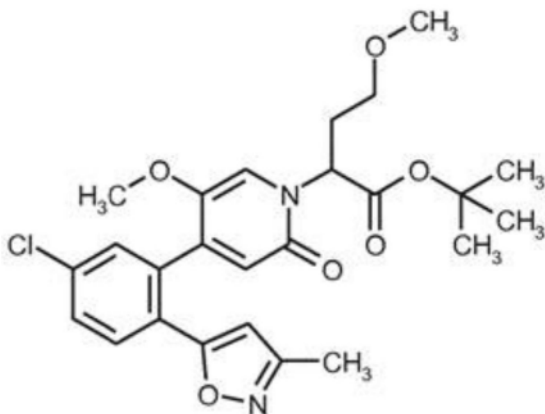


[1928] 首先将139mg (0.33mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丙酸甲酯(外消旋体)装在9.0ml THF中,然后加入3.28ml氢氧化锂水溶液(1M),并在室温下搅拌混合物1.5h。用水和乙酸乙酯稀释反应混合物,分离有机相并用乙酸乙酯萃取水相两次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:114mg (理论的85%)。

[1929] 实施例12.1A

[1930] 2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)

[1931]



[1932] 将17.2ml二氧杂环己烷加入至510mg (1.87mmol, 1.1eq.) 5-(2-溴-4-氯苯基)-3-甲基-1,2-噁唑、1.60g (1.70mmol, 纯度45%) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和705mg (5.10mmol, 3.0eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入41mg (51 μ mol, 0.03eq.) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物20h。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,20:1-2:1)纯化。将该产物通过制备HPLC纯化。产量:220mg(理论的26%)。

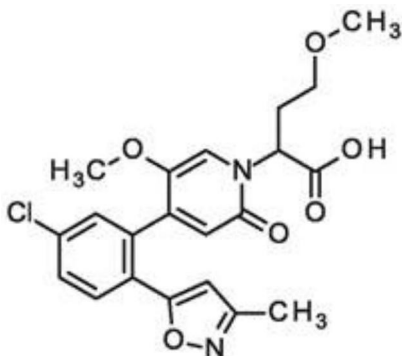
[1933] LC/MS[方法8]: $R_t=1.40\text{min}$;MS(ESI $_{\text{neg}}$): $m/z=487(M-H)^-$,

[1934] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=7.81(d, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.52(d, 1H), 7.21(s, 1H), 6.39(s, 1H), 6.17(s, 1H), 5.10-5.03(m, 1H), 3.42-3.36(m, 1H), 3.35(s, 3H), 3.21(s, 3H), 3.20-3.13(m, 1H), 2.35-2.29(m, 2H), 2.18(s, 3H), 1.42(s, 9H)。

[1935] 实施例12.1B

[1936] 2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)

[1937]



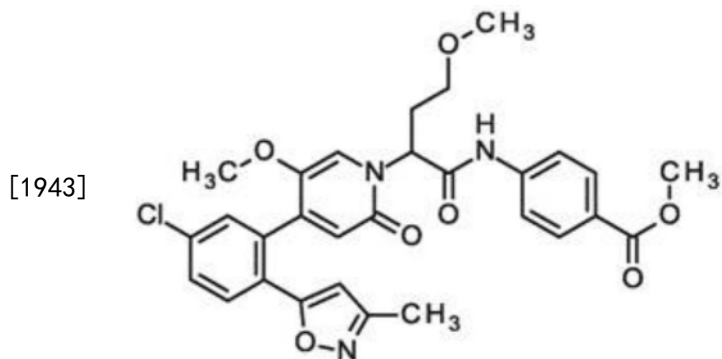
[1938] 根据通用方法6C,使209mg (0.427mmol) 2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在8ml乙醇/四氢呋喃混合物(2:1)中反应。产量:160mg(理论的86%)。

[1939] LC/MS[方法8]: $R_t=1.09\text{min}$;MS(ESI $_{\text{pos}}$): $m/z=433(M+H)^+$,

[1940] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=12.96(brs, 1H), 7.82(d, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.54(d, 1H), 7.25(s, 1H), 6.38(s, 1H), 6.16(s, 1H), 5.23-5.04(m, 1H), 3.44-3.36(m, 1H), 3.35(s, 3H), 3.21(s, 3H), 3.19-3.10(m, 1H), 2.40-2.30(m, 2H), 2.18(s, 3H)。

[1941] 实施例12.1C

[1942] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸甲酯(外消旋体)



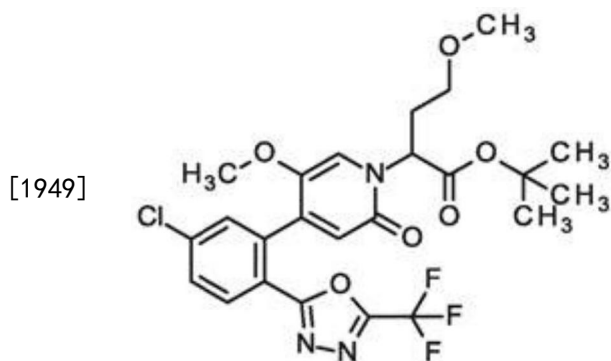
[1944] 根据通用方法5A,使50mg (0.11mmol) 2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与25mg (0.17mmol, 1.5eq.) 4-氨基苯甲酸甲酯反应。产量:60mg(理论的93%)。

[1945] LC/MS[方法10]: $R_t=1.95\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=566(M+H)^+$,

[1946] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.72(\text{s}, 1\text{H}), 7.97-7.91(\text{m}, 2\text{H}), 7.84-7.77(\text{m}, 3\text{H}), 7.66(\text{dd}, 1\text{H}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}), 7.33(\text{s}, 1\text{H}), 6.42(\text{s}, 1\text{H}), 6.21(\text{s}, 1\text{H}), 5.83-5.69(\text{m}, 1\text{H}), 3.83(\text{s}, 3\text{H}), 3.44-3.37(\text{m}, 4\text{H}), 3.29-3.25(\text{m}, 1\text{H}, \text{部分隐藏}), 3.23(\text{s}, 3\text{H}), 2.44-2.36(\text{m}, 2\text{H}), 2.18(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[1947] 实施例13.1A

[1948] 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)

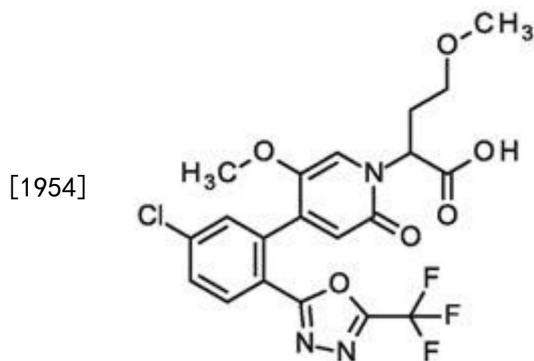


[1950] 将8.6ml二氧杂环己烷加入至305mg (0.931mmol, 1.1eq.) 2-(2-溴-4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑、0.796g (0.85mmol, 纯度45%) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和351mg (2.54mmol, 3.0eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入21mg (25 μmol , 0.03eq.) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物20h。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,50:1-2:1)纯化。将该产物通过制备HPLC纯化。产量:430mg(理论的93%)。

[1951] LC/MS[方法10]: $R_t=2.16\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=544(M+H)^+$ 。

[1952] 实施例13.1B

[1953] 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)



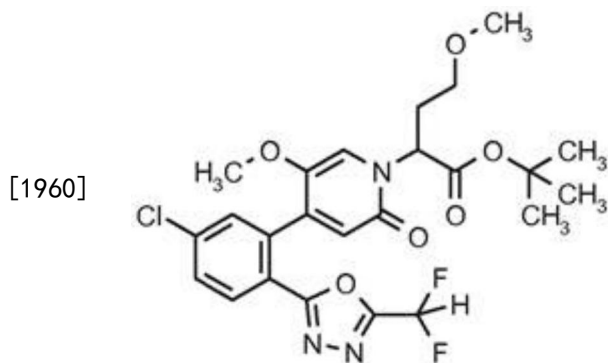
[1955] 将400mg (0.735mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯溶于20ml二氯甲烷,并加入2.8ml (36.8mmol, 50.0eq.) 三氟乙酸。在超声浴中处理反应混合物30min。然后将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱(125mm x 30mm,反相,38min,10-100%乙腈/水,用0.1%甲酸酸化,50ml/min)纯化。产量:212mg(理论的59%)。

[1956] LC/MS[方法8]: $R_t=1.19\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=488(M+H)^+$,

[1957] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.95(\text{brs}, 1\text{H}), 8.10(\text{d}, 1\text{H}), 7.80(\text{dd}, 1\text{H}), 7.74(\text{d}, 1\text{H}), 7.23(\text{s}, 1\text{H}), 6.52(\text{s}, 1\text{H}), 5.35-4.95(\text{m}, 1\text{H}), 3.38-3.33(\text{m}, 1\text{H}, \text{部分隐藏}), 3.30(\text{s}, 3\text{H}, \text{部分隐藏}), 3.21(\text{s}, 3\text{H}), 3.18-3.10(\text{m}, 1\text{H}), 2.38-2.29(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1958] 实施例14.1A

[1959] 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)



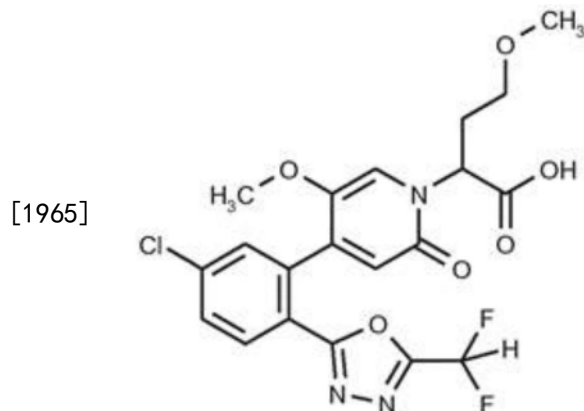
[1961] 将5.5ml二氧杂环己烷加入至231mg (0.597mmol, 纯度80%, 1.1eq.) 2-(2-溴-4-氯苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑、0.42g (0.54mmol, 纯度45%) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和225mg (1.63mmol, 3.0eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入13mg (16 μmol , 0.03eq.) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌混合物。20h后,加入0.42g (0.54mmol, 纯度45%) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和13mg (16 μmol , 0.03eq.) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并

在80℃摇动混合物6h。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过反相色谱(流动相:10-100%乙腈/水,,用0.1%甲酸酸化,125mm x 40mm, 100ml/min,38min)纯化。产量:120mg (86%纯度,理论的36%)。

[1962] LC/MS[方法10]: $R_t=1.99\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=526(M+H)^+$ 。

[1963] 实施例14.1B

[1964] 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)



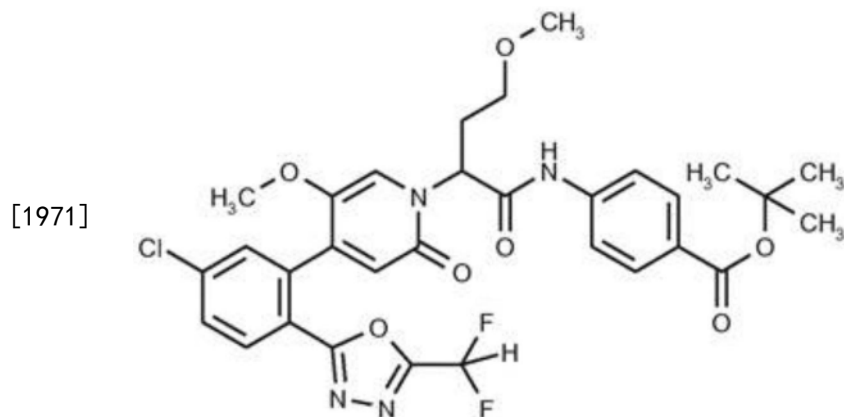
[1966] 根据通用方法6A,使120mg(纯度86%,0.196mmol)2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在6.2ml二氯甲烷中在0.88ml(11.4mmol,50eq.)三氟乙酸的存在下反应。产量:64mg(理论的66%)。

[1967] LC/MS[方法10]: $R_t=1.48\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=470(M+H)^+$,

[1968] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.96(\text{brs},1\text{H}),8.06(\text{d},1\text{H}),7.78(\text{dd},1\text{H}),7.71(\text{d},1\text{H}),7.47(\text{t},1\text{H}),7.20(\text{s},1\text{H}),6.50(\text{s},1\text{H}),5.40-4.84(\text{m},1\text{H}),3.39-3.32(\text{m},1\text{H},\text{部分隐藏}),3.29(\text{s},3\text{H}),3.21(\text{s},3\text{H}),3.19-3.12(\text{m},1\text{H}),2.38-2.29(\text{m},2\text{H})$ 。

[1969] 实施例14.1C

[1970] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)苯甲酸叔丁酯(外消旋体)

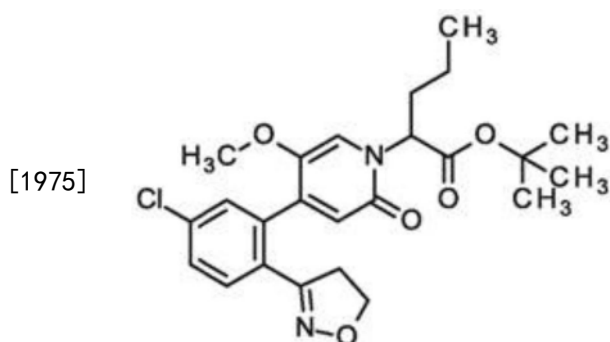


[1972] 根据通用方法5A,使11mg(纯度80%,0.019mmol)2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与5mg(0.028mmol,1.5eq.)4-氨基苯甲酸叔丁酯在0.1ml吡啶中反应。产量:7mg(93%纯度,

理论的54%)。

[1973] LC/MS[方法1]: $R_t=1.17\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=645\text{[M+H]}^+$ 。

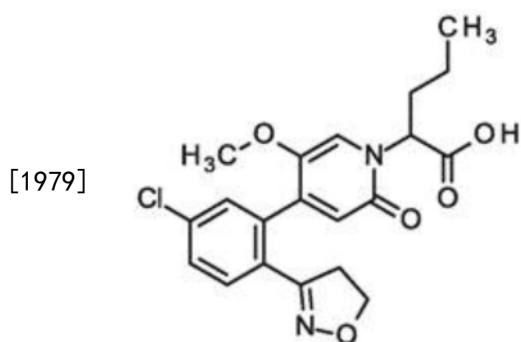
[1974] 实施例15.1A2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸叔丁酯(外消旋体)



[1976] 将10ml二氧杂环己烷加入至815mg(纯度50%,1.0mmol)2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]戊酸叔丁酯(外消旋体)、415mg(3.00mmol)碳酸钾和261mg(1.0mmol)3-(2-溴-4-氯苯基)-4,5-二氢-1,2-噁唑。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入49mg(60 μmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物6小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,0-60%)纯化。产量:330mg(75%纯度,理论的54%)。

[1977] LC/MS[方法1]: $R_t=1.08\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=461\text{[M+H]}^+$ 。

[1978] 实施例15.1B2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸(外消旋体)

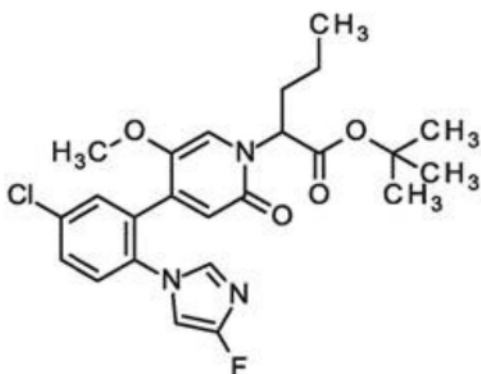


[1980] 根据通用方法6D,使330mg(纯度75%,537 μmol)2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸叔丁酯(外消旋体)在7.3ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:160mg(理论的74%)。

[1981] LC/MS[方法1]: $R_t=0.83\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=405\text{[M+H]}^+$ 。

[1982] 实施例16.1A2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸叔丁酯(外消旋体)

[1983]

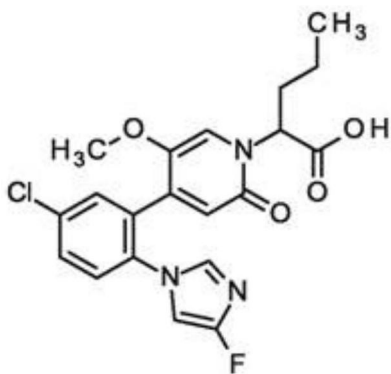


[1984] 将9.7ml二氧杂环己烷加入至690mg (纯度57%, 966 μ mol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]戊酸叔丁酯(外消旋体)和266mg (966 μ mol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氟-1H-咪唑。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入78.9mg (96.6 μ mol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物和1.4ml碳酸钠水溶液(2.0M, 2.9mmol),并在100℃搅拌混合物2小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,0-50%)纯化。产量:390mg (纯度70%,理论的59%)。

[1985] LC/MS[方法1]: $R_t=1.07\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=476[M+H]^+$ 。

[1986] 实施例16.1B2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸(外消旋体)

[1987]

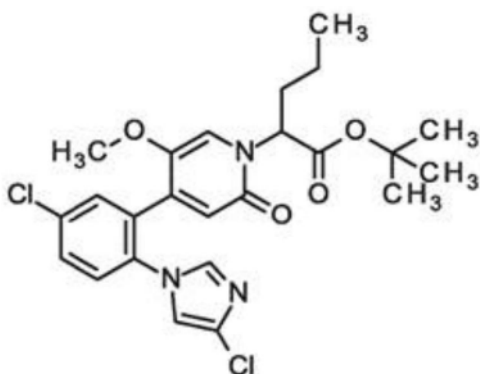


[1988] 根据通用方法6D,使390mg (纯度70%, 574 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸叔丁酯(外消旋体)在7.8ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:160mg (理论的66%)。

[1989] LC/MS[方法1]: $R_t=0.86\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=420[M+H]^+$ 。

[1990] 实施例17.1A2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸叔丁酯(外消旋体)

[1991]



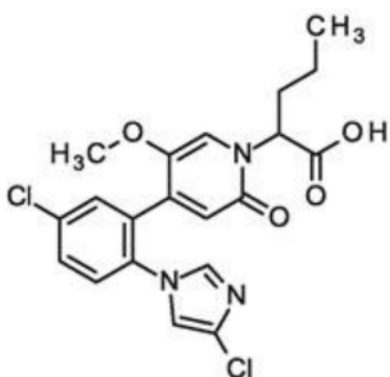
[1992] 将9.7ml二氧杂环己烷加入至690mg (纯度57%, 966 μ mol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]戊酸叔丁酯(外消旋体)和282mg (966 μ mol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氯-1H-咪唑。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入78.9mg (96.6 μ mol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物和1.4ml碳酸钠水溶液(2.0M, 2.9mmol),并在100℃搅拌混合物2小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯, 0-50%)纯化。产量:400mg (纯度70%, 理论的59%)。

[1993] LC/MS[方法1]: $R_t=1.09\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=492[M+H]^+$ 。

[1994] 实施例17.1B

[1995] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸(外消旋体)

[1996]



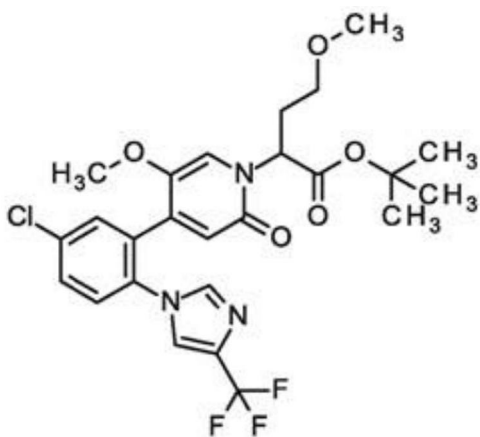
[1997] 根据通用方法6D,使400mg (纯度70%, 569 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸叔丁酯(外消旋体)在8ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:160mg (理论的64%)。

[1998] LC/MS[方法1]: $R_t=0.87\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=436[M+H]^+$ 。

[1999] 实施例18.1A

[2000] 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)

[2001]



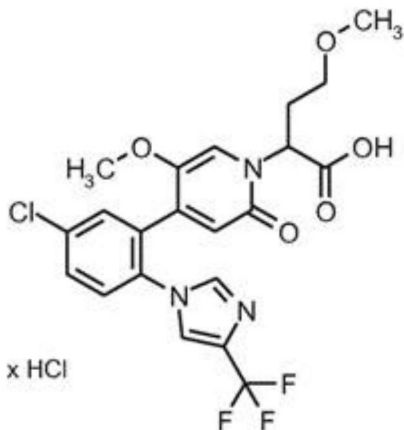
[2002] 将1.8ml二氧杂环己烷加入至151mg (纯度50%, 178 μ mol) 4-甲氧基-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和58.0mg (178 μ mol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入14.6mg (17.8 μ mol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物和270 μ l碳酸钠水溶液(2.0M, 530 μ mol),并在100 $^{\circ}$ C搅拌混合物2小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,0-60%)纯化。产量:67.0mg (纯度80%,理论的56%)。

[2003] LC/MS[方法1]: $R_t=1.11$ min;MS(ESIpos): $m/z=542$ [M+H] $^{+}$ 。

[2004] 实施例18.1B

[2005] 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)

[2006]



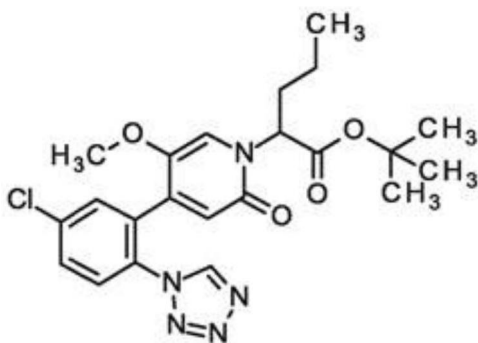
[2007] 根据通用方法6D,使67.0mg (纯度80%, 98.9 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸叔丁酯(外消旋体)在3ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:57.0mg (80%纯度,理论的88%)。

[2008] LC/MS[方法1]: $R_t=0.86$ min;MS(ESIpos): $m/z=486$ [M+H] $^{+}$ 。

[2009] 实施例19.1A

[2010] 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸叔丁酯(外消旋体)

[2011]



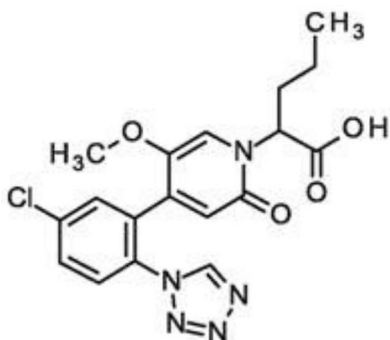
[2012] 将10ml二氧杂环己烷加入至815mg (纯度50%, 1.0mmol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]戊酸叔丁酯(外消旋体)和259mg (1.0mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-1H-四唑。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入81.7mg (100μmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物和1.5ml碳酸钠水溶液(2.0M, 3.0mmol), 并在100℃搅拌混合物2小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 用二氯甲烷和乙腈洗涤, 并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相: 环己烷/乙酸乙酯, 20-75%)纯化。产量: 436mg (纯度94%, 理论的89%)。

[2013] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.92\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 460 [M+H]^+$ 。

[2014] 实施例19.1B

[2015] 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸(外消旋体)

[2016]



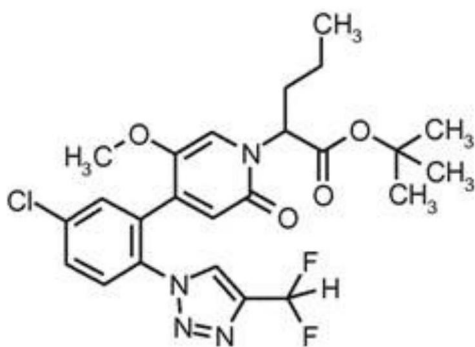
[2017] 根据通用方法6D, 使435mg (纯度94%, 889μmol) 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸叔丁酯(外消旋体)在8.9ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量: 269mg (理论的73%)。

[2018] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.37\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 404 [M+H]^+$ 。

[2019] 实施例20.1A

[2020] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酸叔丁酯(外消旋体)

[2021]



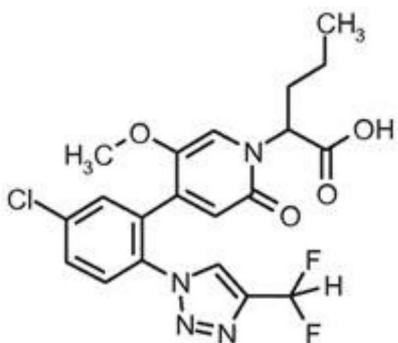
[2022] 将9.7ml二氧杂环己烷加入至690mg (纯度57%, 966 μ mol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]戊酸叔丁酯(外消旋体)和301mg (966 μ mol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入78.9mg (96.6 μ mol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物和1.4ml碳酸钠水溶液(2.0M, 2.9mmol),并在100℃搅拌混合物2小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,20-50%)纯化。产量:123mg(理论的24%)。

[2023] LC/MS[方法10]: $R_t=2.07\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=509[M+H]^+$ 。

[2024] 实施例20.1B

[2025] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酸(外消旋体)

[2026]



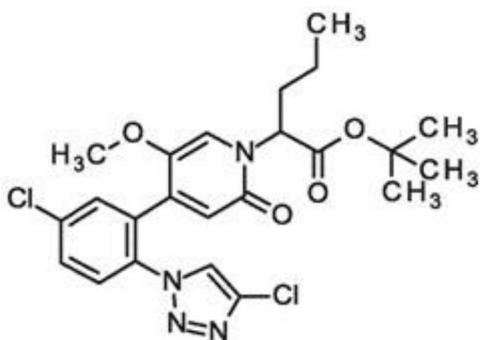
[2027] 根据通用方法6D,使120mg (226 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酸叔丁酯(外消旋体)在2.3ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:119mg(85%纯度,理论的99%)。

[2028] LC/MS[方法10]: $R_t=1.56\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=453[M+H]^+$ 。

[2029] 实施例21.1A

[2030] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸叔丁酯(外消旋体)

[2031]



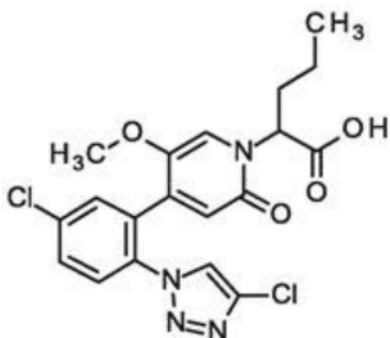
[2032] 将10ml二氧杂环己烷加入至815mg (纯度50%, 1.0mmol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]戊酸叔丁酯(外消旋体)和299mg (1.0mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氯-1H-1,2,3-三唑。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入81.7mg (100 μ mol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物和1.5ml碳酸钠水溶液(2.0M, 3.0mmol),并在100℃搅拌混合物2小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,20-50%)纯化。产量:211mg(理论的43%)。

[2033] LC/MS[方法10]: $R_t=2.12\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=493[M+H]^+$ 。

[2034] 实施例21.1B

[2035] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-戊酸(外消旋体)

[2036]



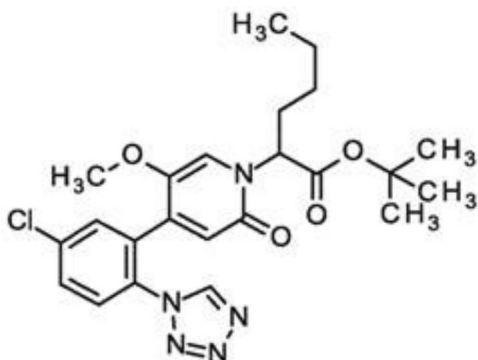
[2037] 根据通用方法6D,使211mg (428 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-戊酸叔丁酯(外消旋体)在4.3ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:188mg(理论的100%)。

[2038] LC/MS[方法10]: $R_t=1.55\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=437[M+H]^+$ 。

[2039] 实施例22.1A

[2040] 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-己酸叔丁酯(外消旋体)

[2041]



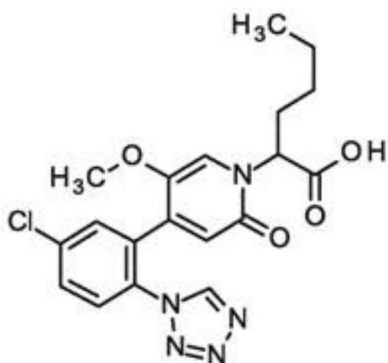
[2042] 将7.9ml二氧杂环己烷加入至582mg (纯度57%, 787 μ mol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]己酸叔丁酯(外消旋体)和204mg (787 μ mol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-1H-四唑。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入64.3mg (78.7 μ mol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物和1.2ml 碳酸钠水溶液(2.0M, 2.4mmol),并在100℃在微波中搅拌混合物2小时。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,20-50%)纯化。产量:255mg (纯度91%,理论的62%)。

[2043] LC/MS[方法1]: $R_t=1.07\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=474[M+H]^+$ 。

[2044] 实施例22.1B

[2045] 2-[4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酸(外消旋体)

[2046]



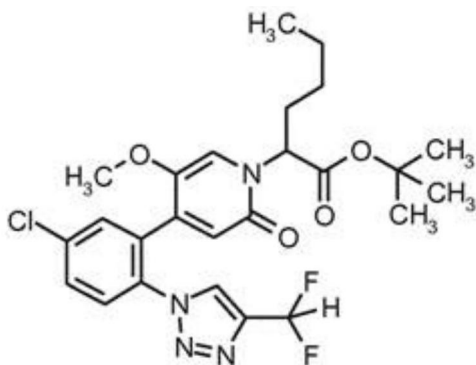
[2047] 根据通用方法6D,使254mg (纯度91%, 485 μ mol) 2-[4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酸叔丁酯(外消旋体)在4.9ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:209mg (93%纯度,理论的96%)。

[2048] LC/MS[方法10]: $R_t=1.51\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=418[M+H]^+$ 。

[2049] 实施例23.1A

[2050] 2-[4-[5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酸叔丁酯(外消旋体)

[2051]



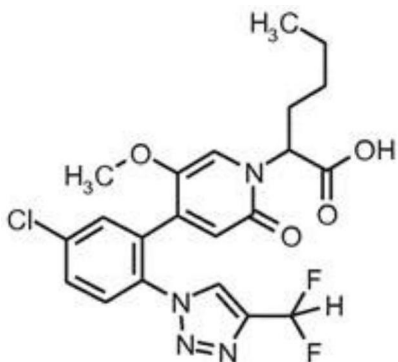
[2052] 将7.9ml二氧杂环己烷加入至582mg (纯度57%, 787 μ mol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]己酸叔丁酯(外消旋体)和245mg (787 μ mol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入64.3mg (78.7 μ mol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物和1.2ml碳酸钠水溶液(2.0M, 2.4mmol), 并在100 $^{\circ}$ C在微波中搅拌混合物2小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 用二氯甲烷和乙腈洗涤, 并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相: 环己烷/乙酸乙酯, 20-35%)纯化。产量: 355mg (纯度86%, 理论的74%)。

[2053] LC/MS[方法10]: $R_t = 2.19\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 523 [M+H]^+$ 。

[2054] 实施例23.1B

[2055] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酸(外消旋体)

[2056]



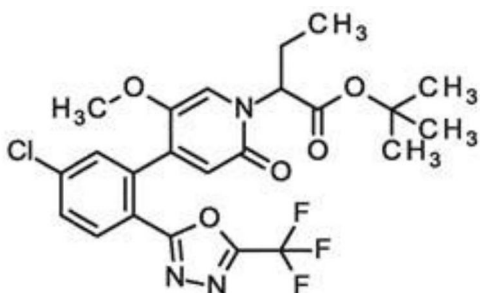
[2057] 根据通用方法6D, 使355mg (纯度86%, 584 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酸叔丁酯(外消旋体)在5.9ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量: 308mg (81%纯度, 理论的92%)。

[2058] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.67\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 467 [M+H]^+$ 。

[2059] 实施例24.1A

[2060] 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)

[2061]



[2062] 将7.3ml二氧杂环己烷加入至259mg (0.792mmol, 1.1eq.) 2-(2-溴-4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑、0.57g (0.72mmol, 纯度50%) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和298mg (2.16mmol, 3.0eq.) 碳酸钾。使氙气通过反应混合物达5min。然后加入18mg (22 μ mol, 0.03eq.) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物20h。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯50:1-2:1)纯化。将该产物通过制备HPLC纯化。产量:198mg(理论的50%)。

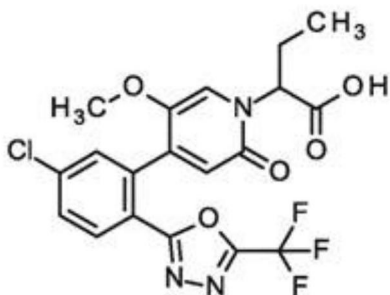
[2063] LC/MS[方法10]: $R_t=2.24\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=514(M+H)^+$ 。

[2064] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.10(\text{d}, 1\text{H}), 7.80(\text{dd}, 1\text{H}), 7.73(\text{s}, 1\text{H}), 7.20(\text{s}, 1\text{H}), 6.55(\text{s}, 1\text{H}), 5.13-4.89(\text{m}, 1\text{H}), 2.17-2.10(\text{m}, 2\text{H}), 1.41(\text{s}, 9\text{H}), 0.83(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[2065] 实施例24.1B

[2066] 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)

[2067]



[2068] 将198mg (0.385mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯溶于10.5ml二氯甲烷,并加入1.5ml (19.3mmol, 50.0eq.) 三氟乙酸。将反应混合物在室温下搅拌24h然后在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱(125mm x 30mm, 反相, 38min, 10-95%乙腈/水, 用0.1%甲酸酸化, 50ml/min)纯化。产量:120mg(理论的68%)。

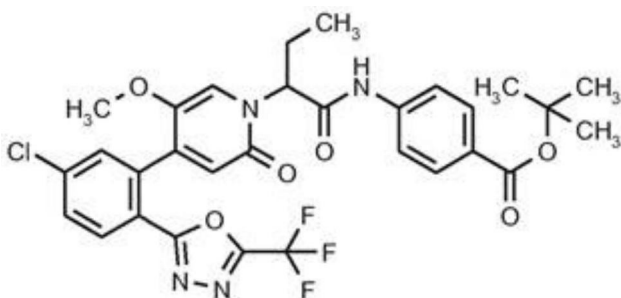
[2069] LC/MS[方法8]: $R_t=1.19\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=458(M+H)^+$,

[2070] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.95(\text{brs}, 1\text{H}), 8.11(\text{d}, 1\text{H}), 7.80(\text{dd}, 1\text{H}), 7.74(\text{d}, 1\text{H}), 7.23(\text{brs}, 1\text{H}), 6.54(\text{s}, 1\text{H}), 5.32-4.85(\text{m}, 1\text{H}), 3.30(\text{s}, 3\text{H}, \text{部分隐藏}), 2.18-2.08(\text{m}, 2\text{H}), 0.82(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[2071] 实施例24.1C

[2072] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)苯甲酸叔丁酯(外消旋体)

[2073]



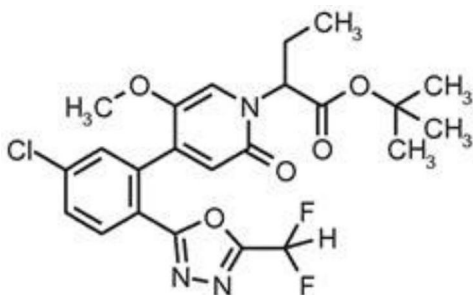
[2074] 根据通用方法5A,使15mg (0.033mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与10mg (0.049mmol, 1.5eq.) 4-氨基苯甲酸叔丁酯反应。产量:11mg(理论的53%)。

[2075] LC/MS[方法8]: $R_t=1.62\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=631(\text{M}-\text{H})^-$ 。

[2076] 实施例25.1A

[2077] 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)

[2078]



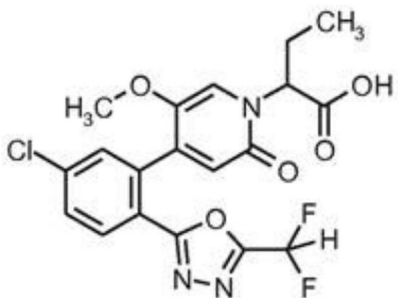
[2079] 将7.3ml二氧杂环己烷加入至245mg (0.792mmol, 1.1eq.) 2-(2-溴-4-氯苯基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑、0.57g (0.72mmol, 纯度50%) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和298mg (2.16mmol, 3.0eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达5min。然后加入18mg (22 μmol , 0.03eq.) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物20h。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯,50:1-3:1)纯化。将该产物通过制备HPLC纯化。产量:245mg(理论的67%)。

[2080] LC/MS[方法10]: $R_t=2.06\text{min}$;MS(ESI^{pos}): $m/z=496(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[2081] 实施例25.1B

[2082] 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)

[2083]



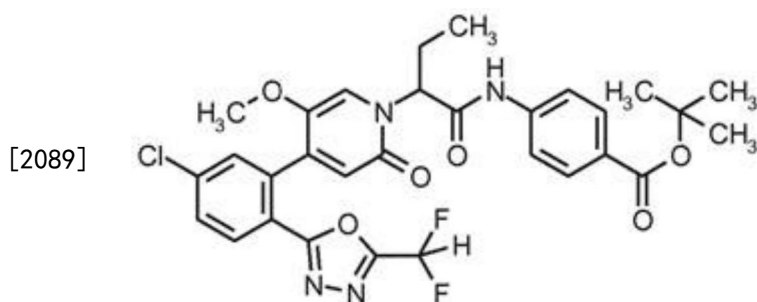
[2084] 将270mg (0.544mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯溶于14.8ml二氯甲烷,并加入2.1ml (27.2mmol, 50.0eq.) 三氟乙酸。将反应混合物在室温下搅拌4h然后在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱(125mm x 30mm,反相,38min,10-95%乙腈/水,用0.1%甲酸酸化,50ml/min)纯化。产量:140mg(理论的57%)。

[2085] LC/MS[方法8]: $R_t=1.09\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=440(M+H)^+$,

[2086] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.95(\text{brs}, 1\text{H}), 8.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.78(\text{dd}, 1\text{H}), 7.71(\text{d}, 1\text{H}), 7.45(\text{t}, 1\text{H}), 7.20(\text{brs}, 1\text{H}), 6.51(\text{s}, 1\text{H}), 5.32-4.80(\text{m}, 1\text{H}), 3.29(\text{s}, 3\text{H}), 2.19-2.04(\text{m}, 2\text{H}), 0.83(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[2087] 实施例25.1C

[2088] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)苯甲酸叔丁酯(外消旋体)

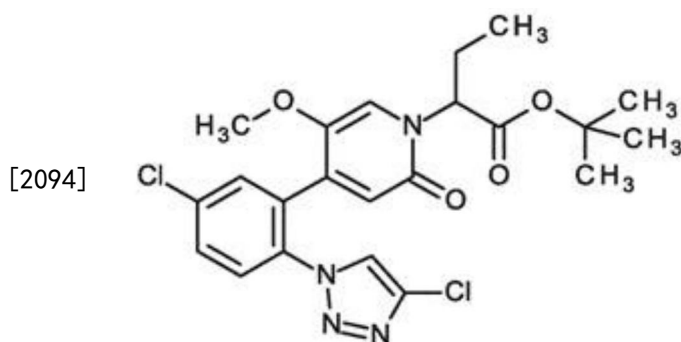


[2090] 根据通用方法5A,使15mg (0.034mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与10mg (0.051mmol, 1.5eq.) 4-氨基苯甲酸叔丁酯反应。产量:11mg(理论的52%)。

[2091] LC/MS[方法8]: $R_t=1.54\text{min}$;MS(ESI $^-$): $m/z=613(M-H)^-$ 。

[2092] 实施例26.1A

[2093] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸叔丁酯(外消旋体)



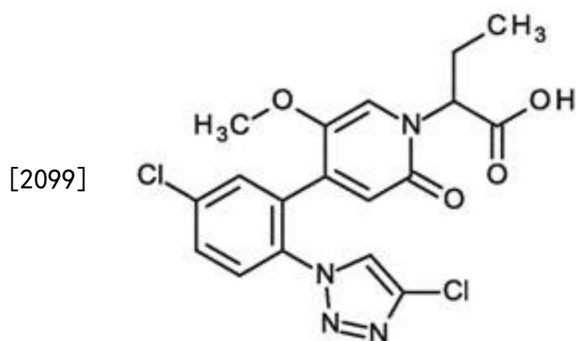
[2095] 在氩气下,首先将533mg(纯度50%, 0.68mmol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、165mg (0.57mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氯-1H-1,2,3-三唑和180mg (1.69mmol) 碳酸钠装在微波容器中的2.0ml DMF/水混合物(3:1)中,并用氩气冲洗溶液。然后加入46.1mg (0.056mmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯/二氯甲烷络合物,并在100℃摇动混合物2小时。使反应混合物达到室温,加入乙酸乙酯和水并分离相。用乙酸乙酯反萃取水相三次并将收集

的有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残留物通过快速硅胶色谱(环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。产量:148mg(理论的55%)。将粗产物转化而不进行进一步纯化。

[2096] LC/MS[方法10]: $R_t=2.00\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=479(M+H)^+$ 。

[2097] 实施例26.1B

[2098] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)

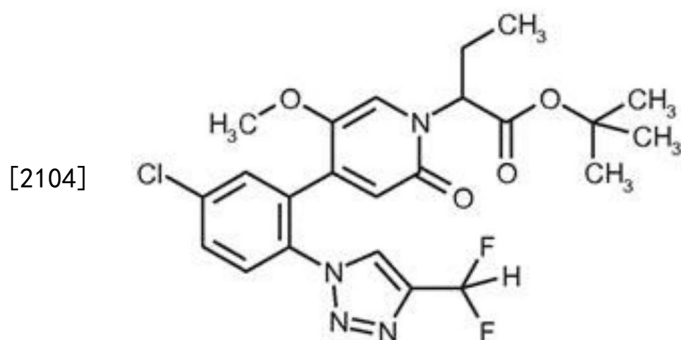


[2100] 将11.6ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)加入至372mg(0.78mmol)2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸叔丁酯(外消旋体),并在室温下搅拌混合物过夜。将反应混合物浓缩并将残留物在高真空下干燥。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:307mg(理论的87%)。

[2101] LC/MS[方法1]: $R_t=0.79\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=423(M+H)^+$ 。

[2102] 实施例27.1A

[2103] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)



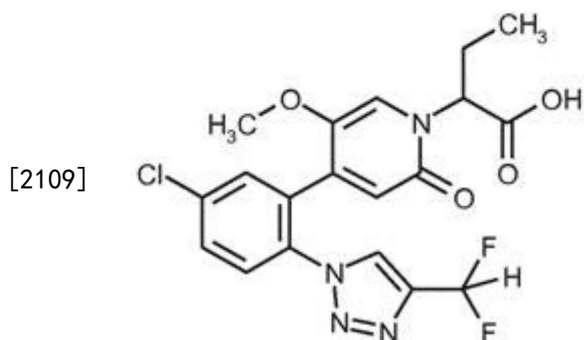
[2105] 在氩气下,首先将1.25g(纯度50%,1.59mmol)2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、490mg(1.59mmol)1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑和659mg(4.77mmol)碳酸钾装在16.7ml二氧杂环己烷中,并用氩气冲洗溶液。然后加入38.9mg(0.048mmol)[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡/二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物过夜。使反应混合物达到室温,通过硅藻土过滤并用二氯甲烷洗涤。将滤液浓缩并将残留物通过快速硅胶色谱(环己烷/乙酸乙酯梯度)分离。产量:417mg(理论的53%)。

[2106] LC/MS[方法10]: $R_t=1.97\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=495(M+H)^+$ 。

[2107] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.71(\text{s},1\text{H}),7.79-7.72(\text{m},3\text{H}),7.36-6.99(\text{m},2\text{H}),6.47(\text{s},1\text{H}),4.95-4.86(\text{m},1\text{H}),3.22(\text{s},3\text{H}),2.09-1.97(\text{m},2\text{H}),1.38(\text{s},9\text{H}),0.75(\text{t},$

3H)。

[2108] 实施例27.1B2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)

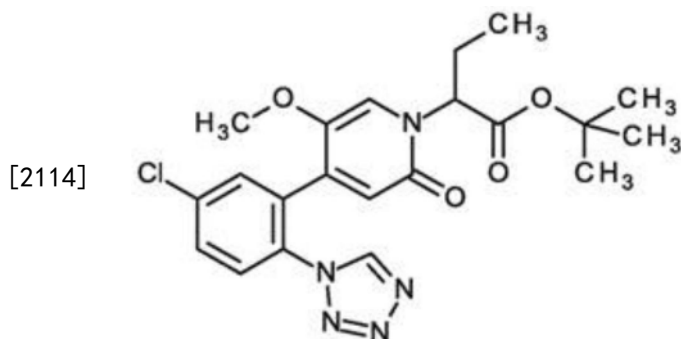


[2110] 首先将416mg (0.84mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)装在0.9ml THF中,加入5.88ml氢氧化锂水溶液(1M),并在室温下搅拌混合物过夜。加入水并用盐酸(1M)调节反应混合物至pH 4。然后用乙酸乙酯萃取混合物三次并将收集的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:372mg (92%纯度,理论的93%)。

[2111] LC/MS[方法1]: $R_t=0.79\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=439(M+H)^+$ 。

[2112] 实施例28.1A

[2113] 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸叔丁酯(外消旋体)



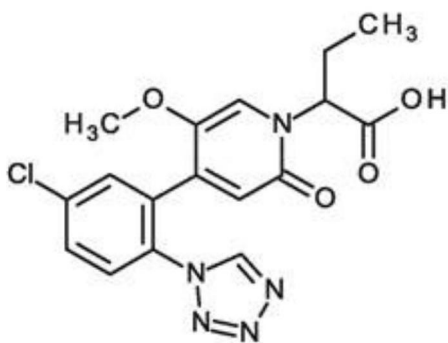
[2115] 类似于实施例26.1A,使1.45g (纯度50%,1.85mmol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)与400mg (1.54mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-1H-四唑反应。产量:313mg (理论的46%)。将粗产物转化而不进行进一步纯化。

[2116] LC/MS[方法10]: $R_t=1.80\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=446(M+H)^+$ 。

[2117] 实施例28.1B

[2118] 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)

[2119]



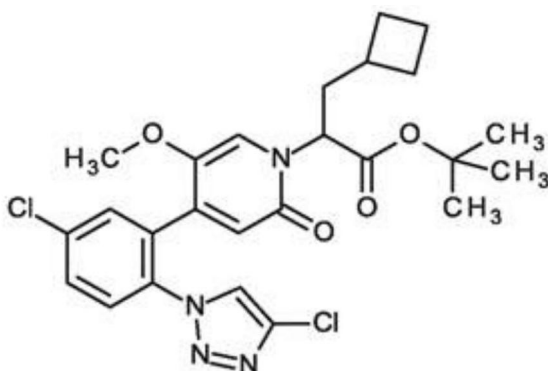
[2120] 将5.0ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)加入至313mg (0.70mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸叔丁酯(外消旋体),并在室温下搅拌混合物过夜。将沉淀的固体滤出,在每种情况下用5ml二氧杂环己烷和乙醚洗涤并在高真空下干燥。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:144mg(理论的53%)。

[2121] LC/MS[方法10]: $R_t=1.26\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=390\text{(M+H)}^+$ 。

[2122] 实施例29.1A

[2123] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-环丁基丙酸叔丁酯(外消旋体)

[2124]



[2125] 在氩气下,首先将1.00g(纯度51%,1.45mmol)[1-(1-叔丁氧基-3-环丁基-1-氧代丙-2-基)-5-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基]硼酸(外消旋体)、425mg(1.45mmol)1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氯-1H-1,2,3-三唑和602mg(4.36mmol)碳酸钾装在15.3ml二氧杂环己烷中,并用氩气冲洗溶液。然后加入35.6mg(0.044mmol)[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯/二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物2.5小时。使反应混合物达到室温,通过硅藻土过滤并用二氯甲烷洗涤。将滤液浓缩并将残留物通过快速硅胶色谱(环己烷/乙酸乙酯梯度)分离。产量:244mg(理论的32%)。

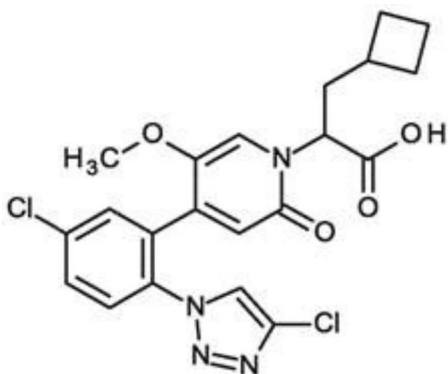
[2126] LC/MS[方法10]: $R_t=2.24\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=519\text{(M+H)}^+$ 。

[2127] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=8.55(\text{s},1\text{H}),7.82-7.68(\text{m},3\text{H}),7.05(\text{s},1\text{H}),6.40(\text{s},1\text{H}),5.00-4.89(\text{m},1\text{H}),3.28(\text{s},3\text{H}),2.26-2.15(\text{m},1\text{H}),2.12-1.87(\text{m},4\text{H}),1.85-1.68(\text{m},2\text{H}),1.68-1.43(\text{m},2\text{H}),1.38(\text{s},9\text{H})$ 。

[2128] 实施例29.1B

[2129] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-环丁基丙酸(外消旋体)

[2130]



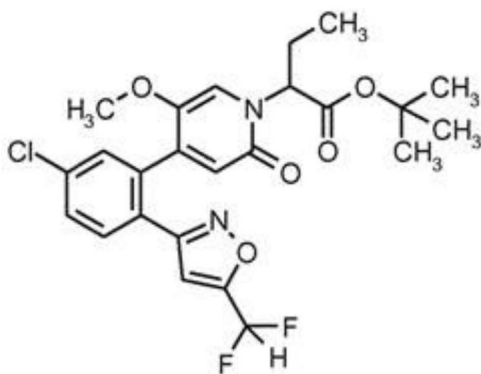
[2131] 首先将243mg (0.47mmol) 2-[4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-3-环丁基丙酸叔丁酯(外消旋体)装在0.9ml THF中,加入4.68ml氢氧化锂水溶液(1M),并在室温下搅拌混合物过夜。然后加入另外的10.0eq.氢氧化锂,并在50℃搅拌混合物7小时。用乙酸乙酯和水稀释反应混合物,分离开有机相并用乙酸乙酯反萃取水相两次。将收集的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:211mg (92%纯度,理论的89%)。

[2132] LC/MS[方法10]: $R_t=1.71\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=463\text{ (M+H)}^+$ 。

[2133] 实施例30.1A

[2134] 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)

[2135]



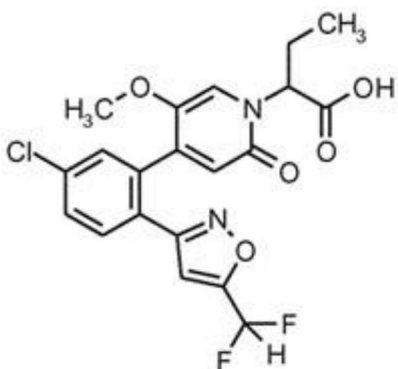
[2136] 将10.0ml二氧杂环己烷加入至300mg (0.972mmol, 1.0eq.) 3-(2-溴-4-氯苯基)-5-(二氟甲基)-1,2-噁唑、0.42g (1.1mmol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)和403mg (2.92mmol, 3.0eq.) 碳酸钾。使氩气通过反应混合物达20min。然后加入24mg (29μmol, 0.03eq.) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,使氩气通过反应混合物另外10min,然后在80℃搅拌混合物20h。将反应混合物通过硅藻土过滤,用二氯甲烷和乙腈洗涤,并浓缩滤液。将粗产物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯1:0-1:1)纯化。将该产物通过制备HPLC纯化。产量:292mg (理论的61%)。

[2137] LC/MS[方法10]: $R_t=2.16\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=495\text{ (M+H)}^+$ 。

[2138] 实施例30.1B

[2139] 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)

[2140]



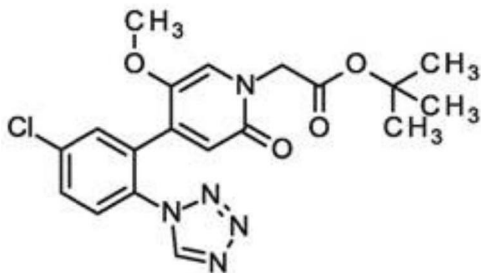
[2141] 根据通用方法6A,使200mg (0.404mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)在12ml二氯甲烷中在1.6ml (20.2mmol, 50eq.) 三氟乙酸的存在下反应。产量:154mg(理论的87%)。

[2142] LC/MS[方法10]: $R_t=1.65\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=439(M+H)^+$ 。

[2143] 实施例31.1A

[2144] {4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}乙酸叔丁酯

[2145]



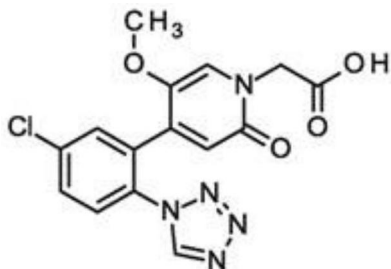
[2146] 根据通用方法2A,使840.0mg(纯度56%,1.29mmol)[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]乙酸叔丁酯与334.2mg(1.29mmol)1-(2-溴-4-氯苯基)-1H-四唑反应。产量:265mg(92%纯度,理论的45%)。将粗产物转化而不进行进一步纯化。

[2147] LC/MS[方法10]: $R_t=1.59\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=418(M+H)^+$ 。

[2148] 实施例31.1B

[2149] {4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}乙酸

[2150]

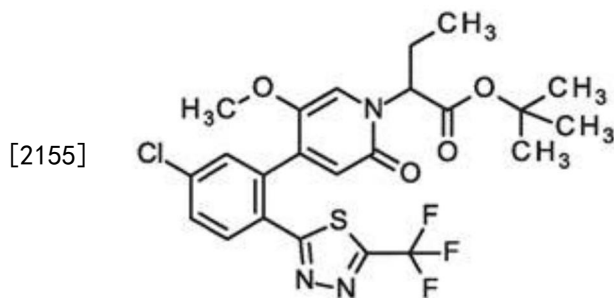


[2151] 将5.0ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)加入至265mg(0.63mmol){4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}乙酸叔丁酯,并在室温下搅拌混合物1h。将反应混合物浓缩并将残留物在高真空下干燥。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:252mg(纯度91%,定量)。

[2152] LC/MS[方法1]: $R_t=0.60\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=362(M+H)^+$ 。

[2153] 实施例32.1A

[2154] 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)

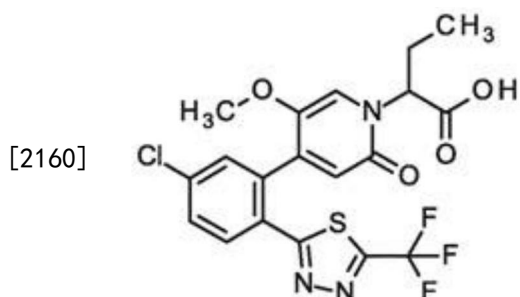


[2156] 在氩气下,首先将824mg (50%纯度,1.05mmol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、300mg (0.87mmol) 2-(2-溴-4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑和278mg (2.62mmol) 碳酸钠装在2.3ml DMF和0.7ml水的混合物中。用氩气冲洗混合物,然后加入71.3mg (0.087mmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯二氯甲烷络合物,并在100℃摇动混合物2小时。使反应混合物达到室温,用乙酸乙酯和水稀释并分离相。用乙酸乙酯洗涤水相三次并将合并的有机相干燥(硫酸镁),过滤并在减压下浓缩。将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化以得到标题化合物。产量:220mg(理论的48%)。

[2157] LC/MS[方法10]: $R_t=2.26\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=530\text{(M+H)}^+$ 。

[2158] 实施例32.1B

[2159] 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)



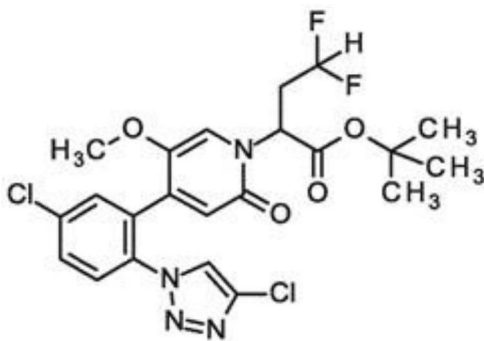
[2161] 将6.2ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)加入至220mg (0.42mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体),并在室温下搅拌混合物过夜。将反应混合物浓缩,在高真空下干燥并使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:209mg(93%纯度,定量)。

[2162] LC/MS[方法10]: $R_t=1.71\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=474\text{(M+H)}^+$ 。

[2163] 实施例33.1A

[2164] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4,4-二氟丁酸叔丁酯(外消旋体)

[2165]



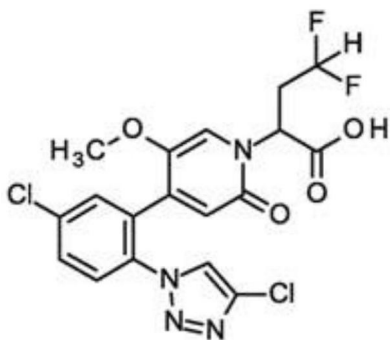
[2166] 在氩气下,首先将1.94g (61%纯度,2.76mmol) 4,4-二氟-2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、808mg (2.76mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-氯-1H-1,2,3-三唑和1.14g (8.28mmol) 碳酸钾装在34.7ml二氧杂环己烷中并用氩气冲洗混合物。然后加入225mg (0.276mmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯-二氯甲烷络合物,并在80℃搅拌混合物过夜。使反应混合物达到室温,通过Celite过滤并用二氯甲烷洗涤残留物。将合并的滤液在减压下浓缩并在真空下干燥。将粗产物溶于8ml二氯甲烷并通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化。产量:926mg(理论的65%)。

[2167] LC/MS[方法10]: $R_t=1.98\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=515(M+H)^+$ 。

[2168] 实施例33.1B

[2169] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4,4-二氟丁酸(外消旋体)

[2170]



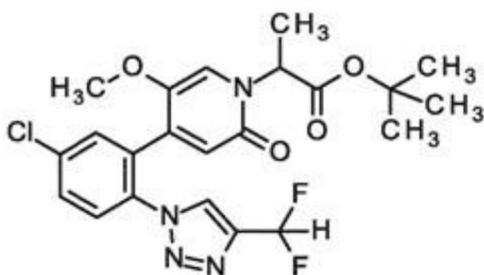
[2171] 将28.2ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)加入至926mg (1.80mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4,4-二氟丁酸叔丁酯(外消旋体),并在室温下搅拌混合物过夜。将反应混合物浓缩,用15ml乙醚研磨残留物并过滤所得悬浮液。将滤出的固体在高真空下干燥并使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:499mg(理论的60%)。

[2172] LC/MS[方法10]: $R_t=1.43\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=459(M+H)^+$ 。

[2173] 实施例34.1A

[2174] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丙酸叔丁酯(外消旋体)

[2175]



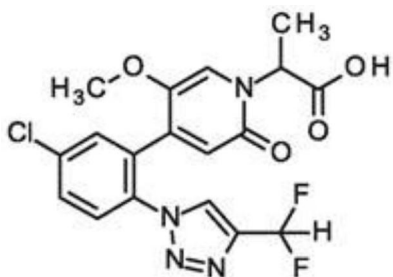
[2176] 在氩气下,将16.14g (40%纯度,17.0mmol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丙酸甲酯(外消旋体)溶于149ml二氧杂环己烷并加入5.15g (48.6mmol) 碳酸钠溶液(2M的水溶液)。然后加入5.00g (16.2mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑,接着加入1.32g (1.62mmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物。在100℃搅拌反应混合物2小时,然后使其达到室温并倾倒在737ml水上。用678ml甲基叔丁基醚萃取所得混合物三次,并将合并的有机相干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化以得到2.60g (84%纯度)粗产物,将其用于下一步而不进行进一步纯化。

[2177] LC/MS[方法1]: $R_t=1.00\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=481\text{ (M+H)}^+$ 。

[2178] 实施例34.1B

[2179] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丙酸(外消旋体)

[2180]



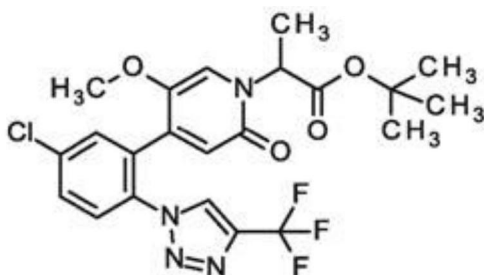
[2181] 将2.60g (84%纯度,4.51mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丙酸叔丁酯(外消旋体)溶于32.7ml THF,然后加入22.7ml 1M氢氧化锂水溶液。将混合物在室温下搅拌16h然后加入103ml水。将所得混合物用1M盐酸酸化至pH 4,然后用72ml乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥(硫酸钠)并在减压下浓缩。使以该方式获得的粗产物反应而不进行进一步纯化。产量:1.30g (理论的67%)。

[2182] LC/MS[方法1]: $R_t=0.74\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=425\text{ (M+H)}^+$ 。

[2183] 实施例35.1A

[2184] 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丙酸叔丁酯(外消旋体)

[2185]



[2186] 在氩气下,将2.17g (50%纯度,3.01mmol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丙酸叔丁酯(外消旋体)、0.98g (3.01mmol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑和1.25g (9.02mmol) 碳酸钾溶于30.5ml 二氧杂环己烷。向该混合物中加入0.147g (0.180mmol) [1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物并在80℃搅拌反应混合物4小时。然后使混合物达到室温并通过Celite过滤。用二氯甲烷/乙腈洗涤剩余的固体并在减压下浓缩合并的滤液。将残留物通过正相色谱(流动相:环己烷/乙酸乙酯梯度)纯化以得到1.21g (70%纯度)产物,将其用于下一步而不进行进一步纯化。

[2187] LC/MS[方法10]: $R_t=2.02\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=499(M+H)^+$ 。

[2188] 实施例35.1B

[2189] 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丙酸

[2190]



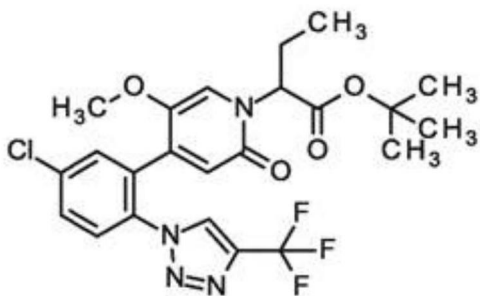
[2191] 用31.9ml 氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)处理1.19g (2.39mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丙酸叔丁酯(外消旋体)并在室温下搅拌混合物过夜。然后在减压下浓缩反应混合物以得到1.17g (90%纯度,定量)粗产物,将其用于下一步而不进行进一步纯化。

[2192] LC/MS[方法1]: $R_t=0.82\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=443(M+H)^+$ 。

[2193] 实施例36.1A

[2194] 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)

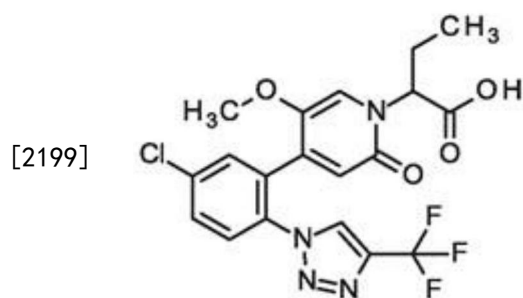
[2195]



[2196] 将625mg (50%纯度, 795 μ mol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、259mg (795 μ mol) 1-(2-溴-4-氯苯基)-4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑和329mg (2.38mmol) 碳酸钾悬浮于8.1ml 二氧杂环己烷。使氩气鼓泡通过该悬浮液5min, 然后加入38.9mg, (47.7 μ mol) [1,1-双-(二苯基膦基)-二茂铁]-二氯化钨二氯甲烷络合物。在80℃搅拌反应混合物4h。冷却至室温后, 通过Celite过滤反应混合物, 并用二氯甲烷和乙腈冲洗滤饼。蒸发滤液并将残留物通过快速硅胶色谱(环己烷/乙酸乙酯0-40%混合物)纯化。产量: 355mg (70%纯度, 理论的61%)。

[2197] LC-MS[方法1]: $R_t = 1.15\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 513 [M+H]^+$ 。

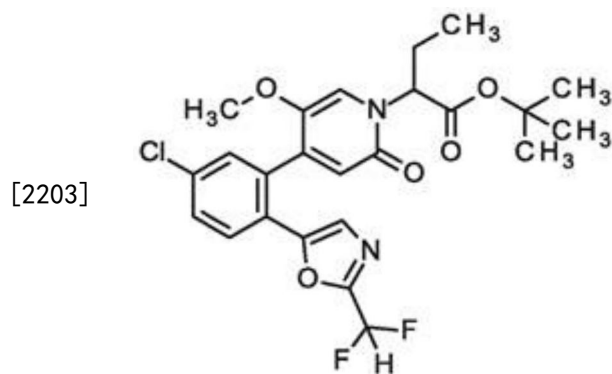
[2198] 实施例36.1B2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)



[2200] 根据通用方法6D, 使355mg (83%纯度, 574 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)在8.3ml 氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量: 260mg (理论的99%)。

[2201] LC-MS[方法1]: $R_t = 0.90\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 457 [M+H]^+$ 。

[2202] 实施例37.1A2-[4-{5-氯-2-[2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)

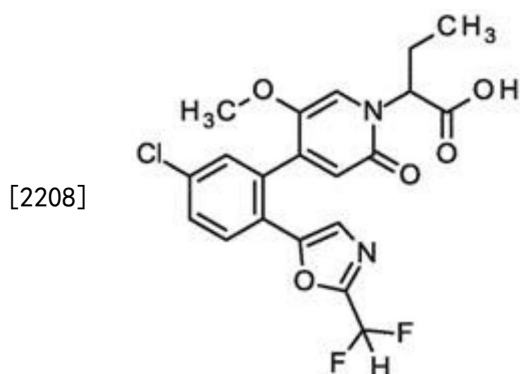


[2204] 将940mg (60%纯度, 1.43mmol) 2-[5-甲氧基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)、531mg (1.72mmol) 5-(2-溴-4-氯苯基)-2-(二氟甲基)-1,3-噁唑和595mg (4.3mmol) 碳酸钾悬浮于14ml 二氧杂环己烷。使氩气鼓泡通过该悬浮液5min, 然后加入70.3mg, (86 μ mol) [1,1-双-(二苯基膦基)-二茂铁]-二氯化钨二氯甲烷络合物。在微波中在100℃搅拌反应混合物2h。冷却至室温后, 通过Celite过滤反应混合物并用乙酸乙酯冲洗滤饼。用盐水洗涤滤液, 分离后, 将有机相经硫酸钠干燥。过滤和蒸发后, 将残留物通过快速硅胶色谱(环己烷/乙酸乙酯20-50%混合物)纯化。产量: 570mg (理论的79%)。

[2205] LC-MS[方法1]: $R_t=1.15\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=495[M+H]^+$ 。

[2206] 实施例37.1B

[2207] 2-[4-{5-氯-2-[2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)



[2209] 根据通用方法6D,使570mg (1.13mmol) 2-[4-{5-氯-2-[2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸叔丁酯(外消旋体)在11ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。产量:489mg(理论的99%)。

[2210] LC-MS[方法10]: $R_t=1.61\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=439[M+H]^+$ 。

[2211] 工作实施例

[2212] 通用方法1:使用TFA水解叔丁酯或Boc-保护的胺

[2213] 在室温下,将TFA(10-20eq.)加入至适当的叔丁酯衍生物或Boc-保护的胺(1.0eq.)的二氯甲烷(约25ml/mmol)溶液,并在0℃至室温下搅拌混合物1-8h。然后,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物与二氯甲烷和/或甲苯反复共蒸发。然后将粗产物通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或制备RP-HPLC(水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)纯化。

[2214] 通用方法2:用氢氧化锂水解甲酯或乙酯

[2215] 在室温下,将氢氧化锂(2-4eq.)加入至适当的酯(1.0eq.)在四氢呋喃/水混合物(3:1,约7-15ml/mmol)中的溶液,并在室温下搅拌混合物。然后使用盐酸水溶液(1N)调节反应混合物至pH 1。加入水/乙酸乙酯后,用乙酸乙酯萃取水相三次。将合并的有机相干燥(硫酸钠或硫酸镁),过滤并在减压下浓缩。然后将粗产物通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或制备RP-HPLC(水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)纯化。

[2216] 通用方法3:使用HATU/DIEA的酰胺偶联

[2217] 在氩气和室温下,将适当的胺(1.1-1.2eq.)、N,N-二异丙基乙胺(DIEA)(2.2-3.0eq.)和HATU(1.2eq.)在少量二甲基甲酰胺中的溶液加入至适当的羧酸(1.0eq.)的二甲基甲酰胺(约7-70ml/mmol)溶液。在室温下搅拌反应混合物。加入水/乙酸乙酯和相分离后,将有机相用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥(硫酸钠或硫酸镁),过滤并在减压下浓缩。然后将粗产物通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或制备RP-HPLC(水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)纯化。

[2218] 通用方法4:使用T3P/DIEA的酰胺偶联

[2219] 在氩气和0℃或室温下,将N,N-二异丙基乙胺(3eq.)和丙基磷酸酐(T3P,50%于二甲基甲酰胺中或于乙酸乙酯中,3eq.)滴加入羧酸和适当胺(1.1-1.5eq.)的二甲基甲酰胺

(0.15-0.05mmol) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌然后在减压下浓缩。加入水/乙酸乙酯和相分离后,用乙酸乙酯萃取水相两次。将合并的有机相干燥(硫酸钠或硫酸镁),过滤并在减压下浓缩。然后将粗产物通过快速色谱(环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或制备HPLC(Reprosil C18,水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)纯化。

[2220] 通用方法5:使用T3P/吡啶的酰胺偶联

[2221] 加热适当羧酸(1eq.)和适当胺(1.1-1.5eq.)的吡啶(约0.1M)溶液至60-90℃,滴加T3P(50%于二甲基甲酰胺中或于乙酸乙酯中,1.5-4eq.)。或者,在室温下加入T3P(50%于二甲基甲酰胺中或于乙酸乙酯中,1.5-4eq.),然后将混合物在室温下搅拌或加热至室温至90℃。1-20h后,冷却反应混合物至室温,并加入水和乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相用盐水溶液(pH=5)、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。然后任选将粗产物通过正相色谱(环己烷/乙酸乙酯混合物或二氯甲烷/甲醇混合物)或制备RP-HPLC(水/乙腈梯度或水/甲醇梯度)纯化。

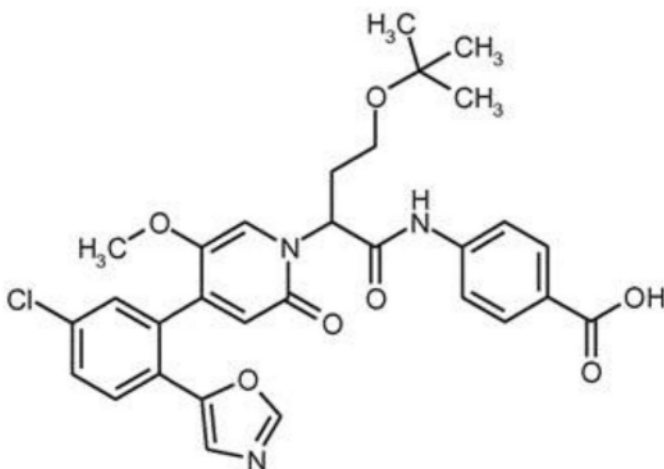
[2222] 通用方法6:使用氯化氢/二氧杂环己烷水解叔丁酯

[2223] 将1.0eq.适当叔丁酯衍生物的4M氯化氢/二氧杂环己烷溶液(叔丁酯衍生物的浓度为约0.1M)在室温下搅拌2-48h或在超声浴中处理2-5h。然后在减压下浓缩反应混合物并反复将残留物与四氢呋喃反复共蒸发并在减压下干燥。将粗产物转化而不进行进一步纯化。

[2224] 实施例1

[2225] 4-[(4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)

[2226]



[2227] 将145mg (0.23mmol) 4-[(4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基]苯甲酸乙酯的3.2ml甲醇和0.80ml水溶液在151mg (0.46mmol, 2eq.) 碳酸铯的存在下在60-80℃搅拌数天。然后减压除去甲醇。然后将水性残留物用盐酸水溶液(1N)调节至pH 2,用水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相干燥(硫酸钠),过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备RP-HPLC(Reprosil C18,水/乙腈梯度)纯化。产量:25mg(理论的18%)。

[2228] LC/MS[方法10]: $R_t=1.87\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=580(M+H)^+$,

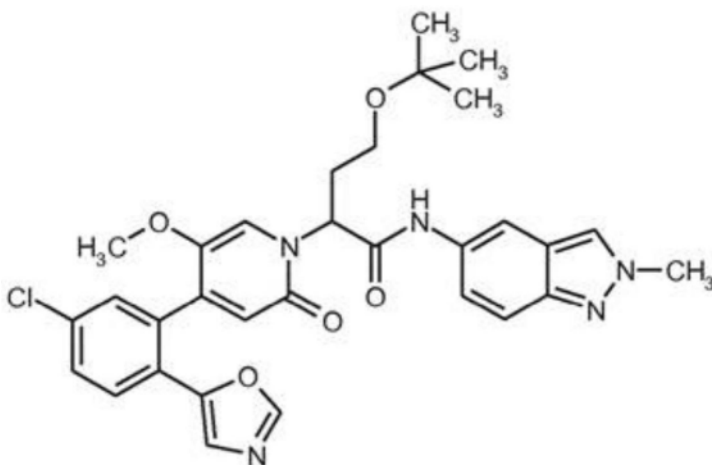
[2229] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.73(\text{s}, 1\text{H}), 10.69(\text{s}, 1\text{H}), 8.38(\text{s}, 1\text{H}), 7.91(\text{d}, 2\text{H}), 7.81-7.73(\text{m}, 3\text{H}), 7.62(\text{dd}, 1\text{H}), 7.42(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.38(\text{s}, 1\text{H}), 6.90(\text{s}, 1\text{H}), 6.41$

(s, 1H), 5.78 (t, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 1.09 (s, 9H)。

[2230] 实施例2

[2231] 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2232]



[2233] 根据通用方法3,使13mg (0.03mmol) 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与5mg (0.03mmol, 1.1eq.) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在室温下在HATU和N,N-二异丙基乙胺的存在下反应。水性后处理后,向残留物中加入水并在超声浴中结晶产物。将形成的沉淀滤出,用水洗涤并在减压下干燥。产量:4mg(理论的23%)。

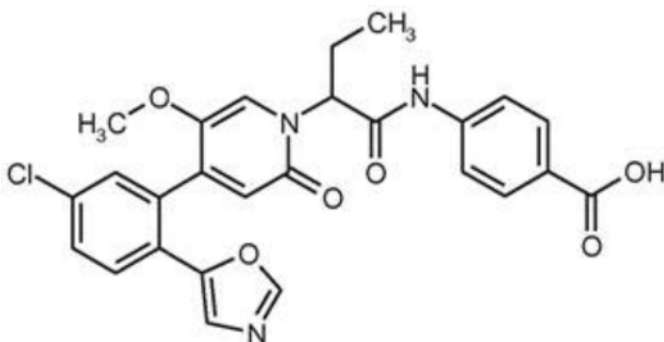
[2234] LC/MS[方法1]: $R_t=0.99\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=590(M+H)^+$,

[2235] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.32 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.80 (br. t, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.4-3.36 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 2H), 1.09 (s, 9H)。

[2236] 实施例3

[2237] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)

[2238]



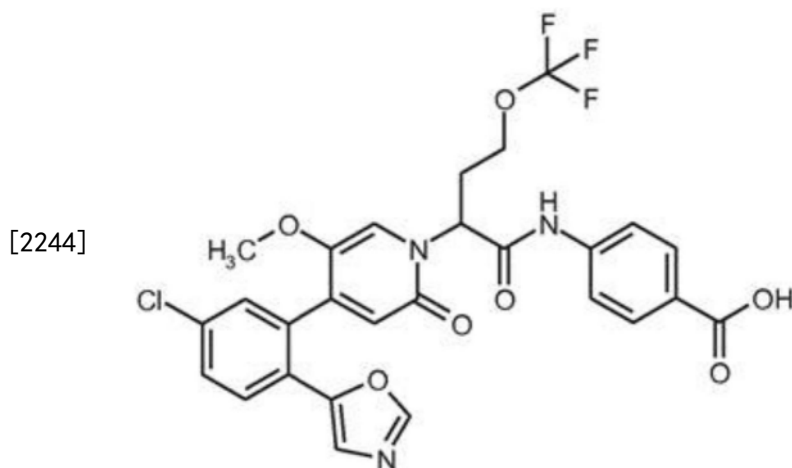
[2239] 根据通用方法1,在5ml二氯甲烷中用20eq. 三氟乙酸水解138mg (25mmol) 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基]苯甲酸叔丁酯(外消旋体)。将粗产物通过制备RP-HPLC (Reprosil C18, 水/乙腈梯度) 纯化。产量:92mg(理论的74%)。

[2240] LC/MS[方法1]: $R_t=0.90\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=508(M+H)^+$,

[2241] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta[\text{ppm}] = 12.75(\text{s}, 1\text{H}), 10.75(\text{s}, 1\text{H}), 8.38(\text{s}, 1\text{H}), 7.92(\text{d}, 2\text{H}), 7.81-7.72(\text{m}, 3\text{H}), 7.62(\text{dd}, 1\text{H}), 7.48(\text{d}, 1\text{H}), 7.37(\text{s}, 1\text{H}), 6.91(\text{s}, 1\text{H}), 6.42(\text{s}, 1\text{H}), 5.65(\text{dd}, 1\text{H}), 3.43(\text{s}, 3\text{H}), 2.25-2.10(\text{m}, 2\text{H}), 0.92(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[2242] 实施例4

[2243] 4- {[2- {4- [5-氯-2- (1,3-噁唑-5-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基} -4- (三氟甲氧基) 丁酰基} 氨基} 苯甲酸 (外消旋体)



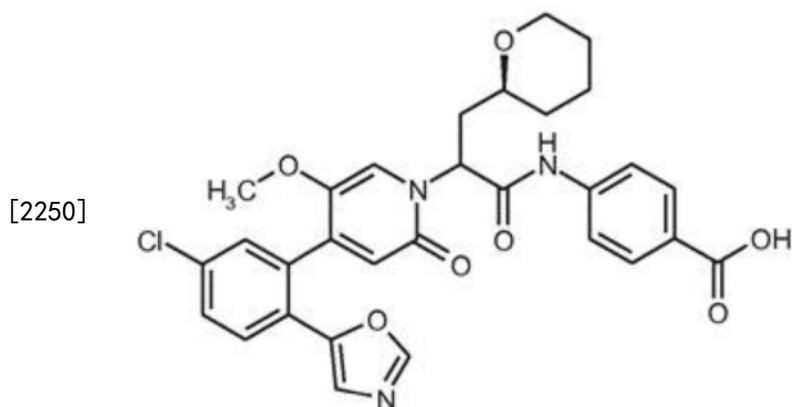
[2245] 根据通用方法1,在5ml二氯甲烷中用20eq.三氟乙酸水解172mg (纯度94%, 0.25mmol) 4- {[2- {4- [5-氯-2- (1,3-噁唑-5-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基} -4- (三氟甲氧基) 丁酰基} 氨基} 苯甲酸叔丁酯 (外消旋体)。将粗产物通过快速色谱 (二氧化硅小柱,环己烷/乙酸乙酯混合物) 纯化。产量:105mg (理论的71%)。

[2246] LC/MS[方法10]: $R_t=1.83\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=592(M+H)^+$,

[2247] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta[\text{ppm}] = 12.76(\text{s}, 1\text{H}), 10.73(\text{s}, 1\text{H}), 8.35(\text{s}, 1\text{H}), 7.92(\text{d}, 2\text{H}), 7.81-7.73(\text{m}, 3\text{H}), 7.62(\text{dd}, 1\text{H}), 7.44(\text{d}, 1\text{H}), 7.37(\text{s}, 1\text{H}), 6.94(\text{s}, 1\text{H}), 6.44(\text{s}, 1\text{H}), 5.80(\text{t}, 1\text{H}), 4.24-4.16(\text{m}, 1\text{H}), 4.06-3.97(\text{m}, 1\text{H}), 3.43(\text{s}, 3\text{H}), 2.69-2.57(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2248] 实施例5

[2249] 4- [(2- {4- [5-氯-2- (1,3-噁唑-5-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基} -3- [(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基] 丙酰基) 氨基] 苯甲酸 (对映异构体纯的非对映异构体混合物)



[2251] 根据通用方法1,在7ml二氯甲烷中用20eq.三氟乙酸水解241mg (纯度86%,

0.33mmol) 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰基)氨基]苯甲酸叔丁酯(对映异构体纯的非对映异构体混合物)。将粗产物通过制备RP-HPLC(Reprosil C18,水/乙腈梯度)纯化。产量:81mg(理论的43%)。

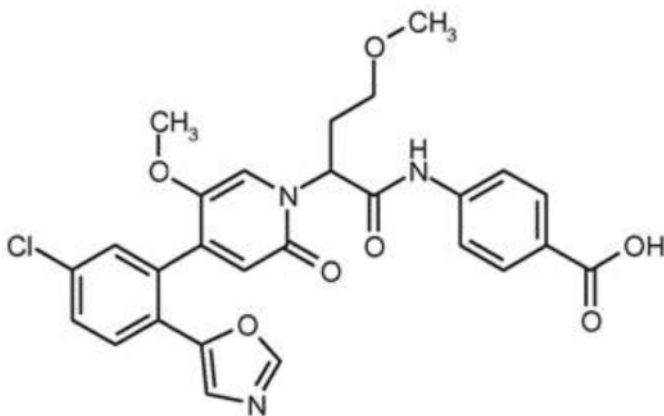
[2252] LC/MS[方法10]: $R_t=1.83\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=578(\text{M}+\text{H})^+$,

[2253] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.73(\text{s},1\text{H}),10.70(\text{br.m},1\text{H}),8.40/8.39(2\text{x s},1\text{H}),7.91/7.90(2\text{x d},2\text{H}),7.81-7.73(\text{m},3\text{H}),7.65-7.60(2\text{x dd},1\text{H}),7.49/7.46(2\text{x d},1\text{H}),7.41/7.37(2\text{x s},1\text{H}),6.85/6.82(2\text{x s},1\text{H}),6.41/6.40(2\text{x s},1\text{H}),5.93-5.65(\text{br.m},1\text{H}),3.92-3.81(\text{m},1\text{H}),3.43(\text{s},3\text{H}),3.28-3.18(\text{m},1\text{H}),3.14-3.05(\text{m},1\text{H}),2.45-2.37(\text{m},1\text{H}),2.28-2.15(\text{m},1\text{H}),1.83-1.73(\text{m},1\text{H}),1.69-1.56(\text{m},1\text{H}),1.53-1.39(\text{m},3\text{H}),1.34-1.21(\text{m},1\text{H})$ 。

[2254] 实施例6

[2255] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)

[2256]



[2257] 根据通用方法1,使210mg(0.353mmol) 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸叔丁酯(外消旋体)与25ml TFA和30ml二氯甲烷反应。产量:135mg(理论的71%)。

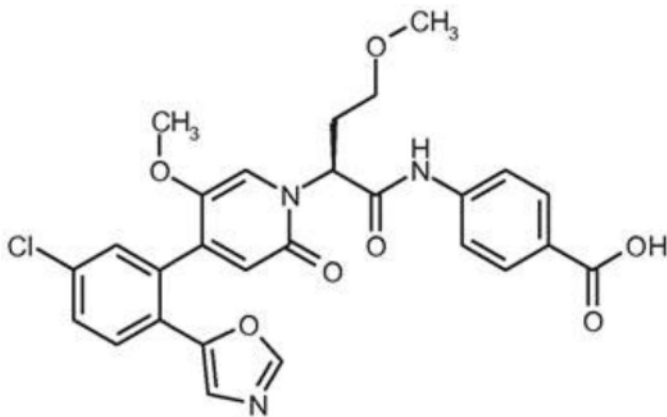
[2258] LC/MS[方法10]: $R_t=1.60\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=538(\text{M}+\text{H})^+$,

[2259] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.74(\text{br.s},1\text{H}),10.70(\text{br.s},1\text{H}),8.39(\text{s},1\text{H}),7.91(\text{d},2\text{H}),7.82-7.72(\text{m},3\text{H}),7.62(\text{dd},1\text{H}),7.48(\text{d},1\text{H}),7.39(\text{s},1\text{H}),6.90(\text{s},1\text{H}),6.41(\text{s},1\text{H}),5.85-5.65(\text{m},1\text{H}),3.47-3.38(\text{m},4\text{H}),3.35-3.26(\text{m},1\text{H}),3.24(\text{s},3\text{H}),2.46-2.37(\text{m},2\text{H})$ 。

[2260] 实施例7

[2261] 4-[(2S)-2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸(对映异构体2)

[2262]



[2263] 130mg 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)的对映异构体分离得到39mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=5.1\text{min}$)和29mg标题化合物,实施例7(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=9.00\text{min}$;100% ee。

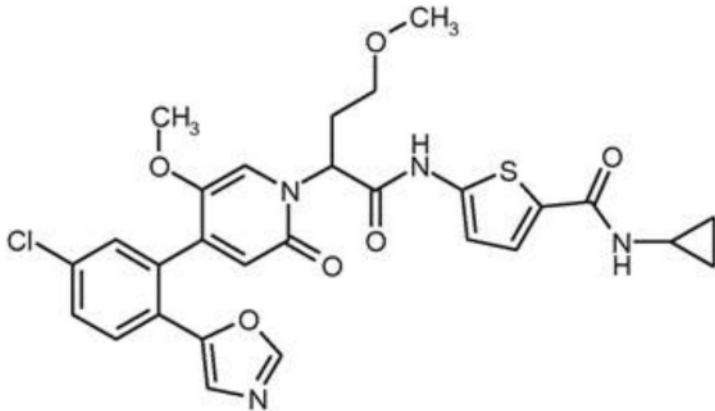
[2264] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak AZ-H SFC $5\mu\text{m}$, 250mm x 30mm;流动相:二氧化碳65%/乙醇35%;温度:40℃;流速:100ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[2265] 分析:柱:Chiralpak AZ-H SFC $5\mu\text{m}$ 250mm x 4.6mm;流动相:60%二氧化碳,40%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[2266] 实施例8

[2267] 5-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]-N-环丙基噻吩-2-甲酰胺(外消旋体)

[2268]



[2269] 根据通用方法5,使36.6mg(纯度80%,0.070mmol)2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与22.3mg(0.105mmol)5-氨基-N-环丙基噻吩-2-甲酰胺在0.58ml吡啶中反应。产量:30mg(理论的73%)。

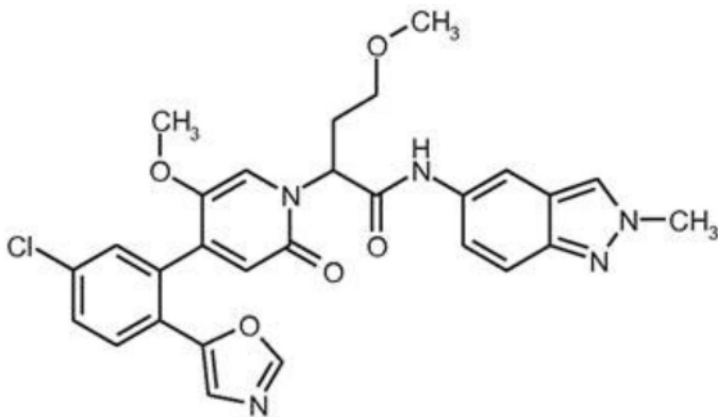
[2270] LC/MS[方法10]: $R_t=1.61\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=583(M+H)^+$,

[2271] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=11.78(\text{br.s},1\text{H}), 8.39(\text{s},1\text{H}), 8.28(\text{d},1\text{H}), 7.78(\text{d},1\text{H}), 7.62(\text{dd},1\text{H}), 7.52-7.45(\text{m},2\text{H}), 7.38(\text{s},1\text{H}), 6.92(\text{s},1\text{H}), 6.74(\text{d},1\text{H}), 6.41(\text{s},1\text{H}), 5.85-5.55(\text{m},1\text{H}), 3.49-3.36(\text{m},4\text{H}), 3.29-3.16(\text{m},4\text{H}), 2.79-2.69(\text{m},1\text{H}), 2.45-2.34(\text{m},2\text{H}), 0.74-0.60(\text{m},2\text{H}), 0.59-0.47(\text{m},2\text{H})。$

[2272] 实施例9

[2273] 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2274]



[2275] 根据通用方法5,使36.6mg(纯度80%,0.070mmol)2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与17.4mg(纯度89%,0.105mmol)2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.58ml吡啶中反应。产量:20mg(理论的52%)。

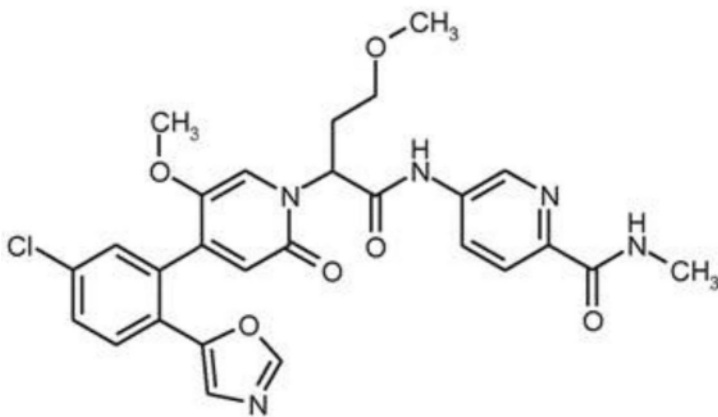
[2276] LC/MS[方法10]: $R_t=1.57\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=548(M+H)^+$,

[2277] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.35(\text{br.s},1\text{H}),8.39(\text{s},1\text{H}),8.26(\text{s},1\text{H}),8.16-8.11(\text{m},1\text{H}),7.78(\text{d},1\text{H}),7.62(\text{dd},1\text{H}),7.55(\text{d},1\text{H}),7.48(\text{d},1\text{H}),7.43(\text{s},1\text{H}),7.32(\text{dd},1\text{H}),6.90(\text{s},1\text{H}),6.41(\text{s},1\text{H}),5.87-5.72(\text{m},1\text{H}),4.13(\text{s},3\text{H}),3.47-3.38(\text{m},4\text{H}),3.36-3.26(\text{m},1\text{H}),3.24(\text{s},3\text{H}),2.44-2.34(\text{m},2\text{H})$ 。

[2278] 实施例10

[2279] 5-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)

[2280]



[2281] 根据通用方法5,使41.9mg(纯度70%,0.070mmol)2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与16.2mg(0.105mmol)5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在0.58ml吡啶中反应。产量:30mg(理论的78%)。

[2282] LC/MS[方法10]: $R_t=1.55\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=552(M+H)^+$,

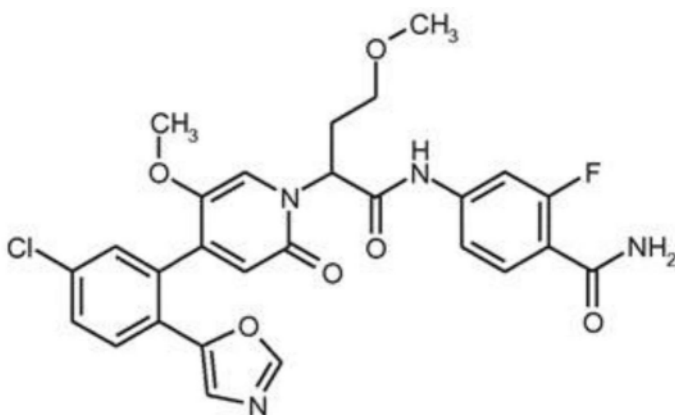
[2283] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.82(\text{br.s},1\text{H}),8.87(\text{d},1\text{H}),8.74-8.58(\text{m},1\text{H}),8.39(\text{s},1\text{H}),8.23(\text{dd},1\text{H}),8.01(\text{d},1\text{H}),7.78(\text{d},1\text{H}),7.63(\text{dd},1\text{H}),7.47(\text{d},1\text{H}),7.38(\text{s},1\text{H}),6.91(\text{s},1\text{H}),6.42(\text{s},1\text{H}),5.82-5.65(\text{m},1\text{H}),3.49-3.38(\text{m},4\text{H}),3.35-3.26(\text{m},1\text{H})$,

3.24(s, 3H), 2.80(d, 3H), 2.47-2.39(m, 2H)。

[2284] 实施例11

[2285] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[2286]



[2287] 根据通用方法4,使41.9mg(纯度70%,0.070mmol)2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与16.2mg(0.105mmol)4-氨基-2-氟苯甲酰胺在0.58ml吡啶中反应。产量:30mg(理论的77%)。

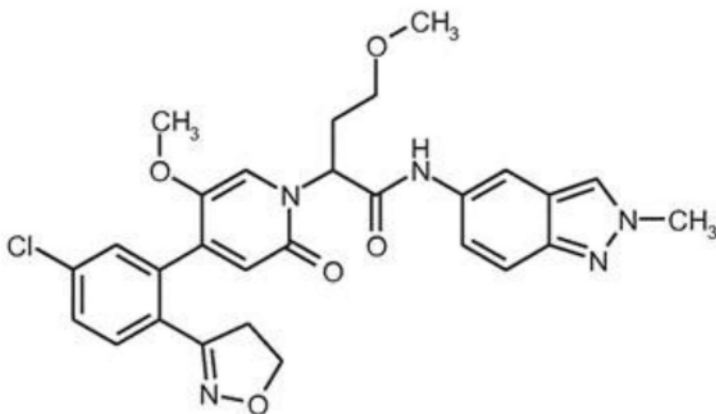
[2288] LC/MS[方法10]: $R_t=1.54\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=555(M+H)^+$,

[2289] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=10.76(br.s,1H),8.39(s,1H),7.78(d,1H),7.73-7.58(m,3H),7.58-7.40(m,4H),7.37(s,1H),6.90(s,1H),6.41(s,1H),5.81-5.62(m,1H),3.49-3.36(m,4H),3.32-3.26(m,1H),3.23(s,3H),2.46-2.34(m,2H)。

[2290] 实施例12

[2291] 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2292]



[2293] 根据通用方法5,使66mg(0.137mmol)2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐盐酸盐(外消旋体)与30.9mg(0.206mmol)2-甲基-2H-吡唑-5-胺在1ml吡啶中反应。产量:63.5mg(理论的83%)

[2294] LC/MS[方法10]: $R_t=1.55\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=550(M+H)^+$,

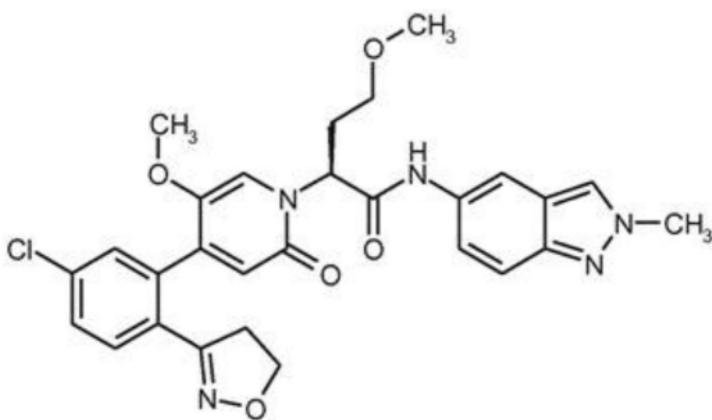
[2295] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=10.34(s,1H),8.25(s,1H),8.13(d,1H),7.70-7.62(m,1H),7.62-7.50(m,2H),7.44(d,1H),7.36(s,1H),7.31(dd,1H),6.36(s,1H),5.81-5.71(m,1H),4.32-4.22(m,2H),4.13(s,3H),3.58(s,3H),3.40-3.18(m,7H),2.43-2.26(m,

2H)。

[2296] 实施例13

[2297] (2S)-2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(对映异构体2)

[2298]



[2299] 69mg 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)的对映异构体分离得到22mg对映异构体1(手性HPLC:R_t=6.5min)和24mg标题化合物实施例13(对映异构体2):手性HPLC:R_t=9.75min;100%ee。

[2300] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak IA SFC,5μm 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[2301] 分析:柱:Chiralpak IA SFC 5μm 250mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳,30%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

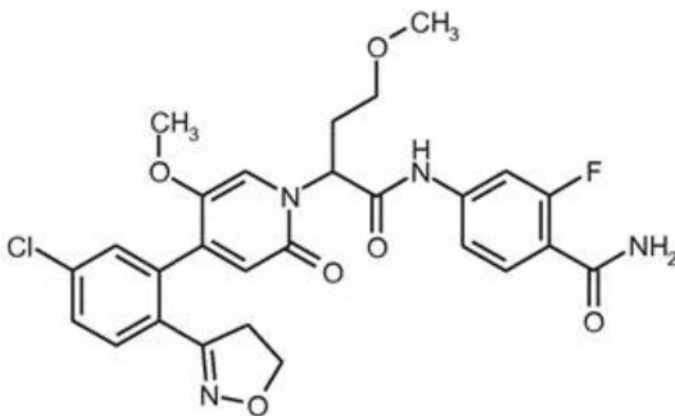
[2302] LC/MS[方法1]:R_t=0.83min;MS(ESIpos):m/z=550(M+H)⁺,

[2303] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ[ppm]=10.34(s,1H),8.25(s,1H),8.13(d,1H),7.70-7.62(m,1H),7.62-7.50(m,2H),7.44(d,1H),7.36(s,1H),7.31(dd,1H),6.36(s,1H),5.81-5.71(m,1H),4.32-4.22(m,2H),4.13(s,3H),3.58(s,3H),3.40-3.18(m,7H),2.43-2.26(m,2H)。

[2304] 实施例14

[2305] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[2306]



[2307] 根据通用方法5,使30mg(纯度93%,0.061mmol)2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁

唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)与14.1mg(0.092mmol)4-氨基-2-氟苯甲酰胺在1ml吡啶中反应。产量:29.4mg(理论的87%)。

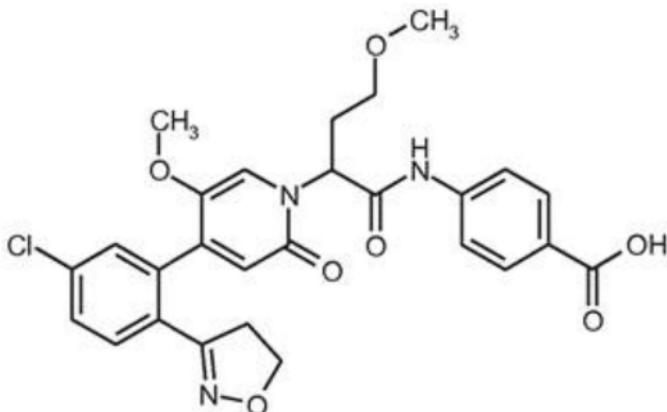
[2308] LC/MS[方法1]: $R_t=0.81\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=557(M+H)^+$,

[2309] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.75(\text{br.s},1\text{H}),7.73-7.62(\text{m},3\text{H}),7.62-7.57(\text{m},1\text{H}),7.56-7.48(\text{m},2\text{H}),7.46-7.40(\text{m},2\text{H}),7.31(\text{s},1\text{H}),6.36(\text{s},1\text{H}),5.76-5.61(\text{m},1\text{H}),4.35-4.20(\text{m},2\text{H}),3.57(\text{s},3\text{H}),3.41-3.15(\text{m},7\text{H}),2.44-2.26(\text{m},2\text{H})$ 。

[2310] 实施例15

[2311] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)

[2312]



[2313] 根据通用方法6,使69mg(0.116mmol)4-[(2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸叔丁酯(外消旋体)在1.2ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)中反应。然后将粗产物通过制备HPLC(水/乙腈/0.1%甲酸梯度)纯化。产量:36.8mg(理论的59%)。

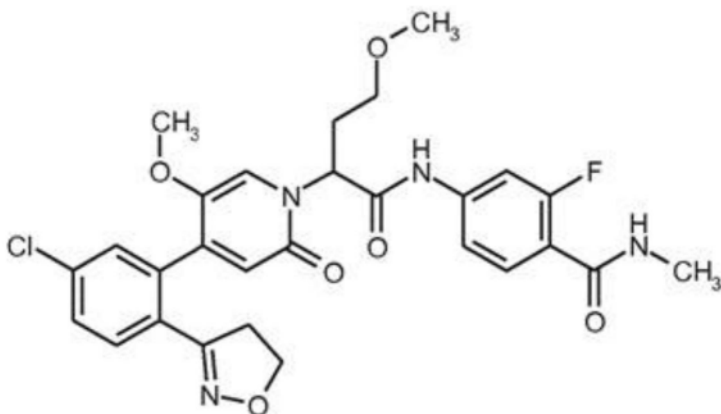
[2314] LC/MS[方法10]: $R_t=1.58\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=540(M+H)^+$,

[2315] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.74(\text{br.s},1\text{H}),10.69(\text{br.s},1\text{H}),7.94-7.86(\text{m},2\text{H}),7.80-7.72(\text{m},2\text{H}),7.67-7.56(\text{m},2\text{H}),7.44(\text{d},1\text{H}),7.32(\text{s},1\text{H}),6.36(\text{s},1\text{H}),5.78-5.66(\text{m},1\text{H}),4.33-4.21(\text{m},2\text{H}),3.57(\text{s},3\text{H}),3.41-3.14(\text{m},7\text{H}),2.41-2.28(\text{m},2\text{H})$ 。

[2316] 实施例16

[2317] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基)氨基]-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(外消旋体)

[2318]



[2319] 根据通用方法5,使30mg(纯度93%,0.063mmol)2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁

唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)与16.2mg (0.094mmol)4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺在1ml吡啶中反应。产量:29.5mg (理论的82%)。

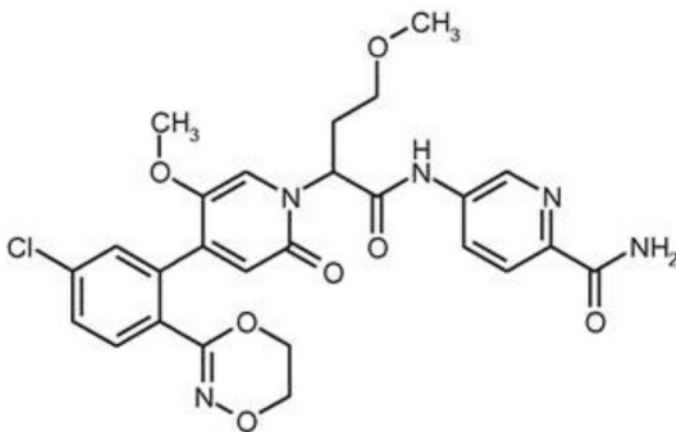
[2320] LC/MS[方法1]: $R_t=0.85\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=571(M+H)^+$,

[2321] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.74(\text{br.s}, 1\text{H}), 8.13-7.99(\text{m}, 1\text{H}), 7.71-7.56(\text{m}, 4\text{H}), 7.47-7.38(\text{m}, 2\text{H}), 7.30(\text{s}, 1\text{H}), 6.36(\text{s}, 1\text{H}), 5.77-5.69(\text{m}, 1\text{H}), 4.36-4.20(\text{m}, 2\text{H}), 3.57(\text{s}, 3\text{H}), 3.41-3.12(\text{m}, 7\text{H}), 2.76(\text{d}, 3\text{H}), 2.43-2.28(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2322] 实施例17

[2323] 5-[(2-{4-[5-氯-2-(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)

[2324]



[2325] 根据通用方法5,使18mg (纯度92%, 0.038mmol)2-{4-[5-氯-2-(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与7.9mg (0.057mmol)5-氨基吡啶-2-甲酰胺在0.7ml吡啶中反应。产量:8.9mg (94%纯度,理论的40%)。

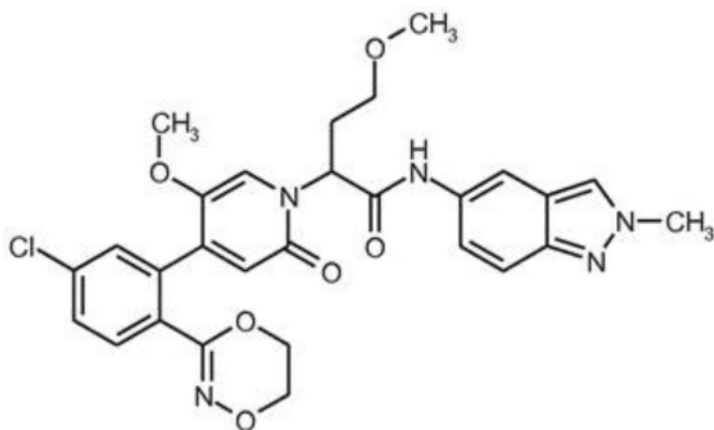
[2326] LC/MS[方法10]: $R_t=1.40\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=556(M+H)^+$,

[2327] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.86(\text{br.s}, 1\text{H}), 8.83(\text{br.s}, 1\text{H}), 8.22(\text{dd}, 1\text{H}), 8.05-7.92(\text{m}, 2\text{H}), 7.66-7.54(\text{m}, 2\text{H}), 7.50(\text{br.s}, 1\text{H}), 7.45(\text{d}, 1\text{H}), 7.33(\text{s}, 1\text{H}), 6.32(\text{s}, 1\text{H}), 5.77-5.67(\text{m}, 1\text{H}), 4.29-4.20(\text{m}, 2\text{H}), 4.05-3.97(\text{m}, 2\text{H}), 3.60(\text{s}, 3\text{H}), 3.44-3.35(\text{m}, 1\text{H}), 3.27-3.14(\text{m}, 4\text{H}), 2.45-2.30(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2328] 实施例18

[2329] 2-{4-[5-氯-2-(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2330]



[2331] 根据通用方法5,使18mg(纯度92%,0.038mmol)2-{4-[5-氯-2-(5,6-二氢-1,4,2-二噁嗪-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与9.4mg(0.057mmol)2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.7ml吡啶中反应。产量:8.6mg(理论的40%)。

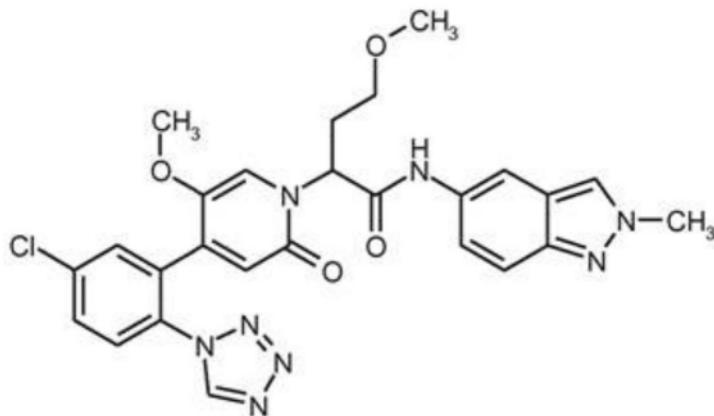
[2332] LC/MS[方法10]: $R_t=1.52\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=566(M+H)^+$,

[2333] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.35(\text{s},1\text{H}),8.25(\text{s},1\text{H}),8.12(\text{s},1\text{H}),7.66-7.61(\text{m},1\text{H}),7.59-7.51(\text{m},2\text{H}),7.45(\text{d},1\text{H}),7.36(\text{s},1\text{H}),7.31(\text{d},1\text{H}),6.32(\text{s},1\text{H}),5.82-5.73(\text{m},1\text{H}),4.28-4.21(\text{m},2\text{H}),4.13(\text{s},3\text{H}),4.05-3.98(\text{m},2\text{H}),3.60(\text{s},3\text{H}),3.43-3.24(\text{m},2\text{H}),3.22(\text{s},3\text{H}),2.44-2.28(\text{m},2\text{H})$ 。

[2334] 实施例19

[2335] 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2336]



[2337] 根据通用方法5,使28.5mg(纯度95%,0.059mmol)2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)与14.7mg(纯度89%,0.089mmol)2-甲基-2H-吡唑-5-胺在1ml吡啶中反应。产量:20.8mg(理论的64%)。

[2338] LC/MS[方法1]: $R_t=0.77\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=549(M+H)^+$,

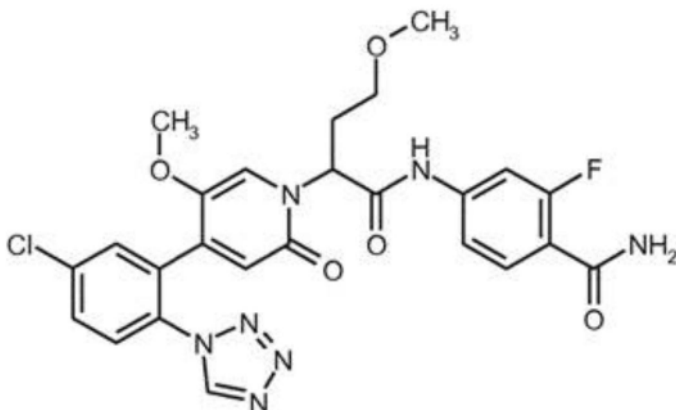
[2339] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.30(\text{br.s},1\text{H}),9.68(\text{s},1\text{H}),8.24(\text{s},1\text{H}),8.10(\text{s},1\text{H}),7.85-7.75(\text{m},3\text{H}),7.54(\text{d},1\text{H}),7.29(\text{dd},1\text{H}),7.21(\text{s},1\text{H}),6.50(\text{s},1\text{H}),5.77-5.63(\text{m},1\text{H}),4.13(\text{s},3\text{H}),3.35-3.25(\text{m},4\text{H}),3.23-3.11(\text{m},4\text{H}),2.39-2.22(\text{m},2\text{H})$ 。

[2340] 实施例20

[2341] 4-{2-[4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-}

甲氧基-丁酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[2342]



[2343] 根据通用方法5,使28.5mg(纯度95%,0.059mmol)2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)与13.7mg(0.089mmol)4-氨基-2-氟苯甲酰胺在1ml吡啶中反应。产量:20.8mg(理论的63%)。

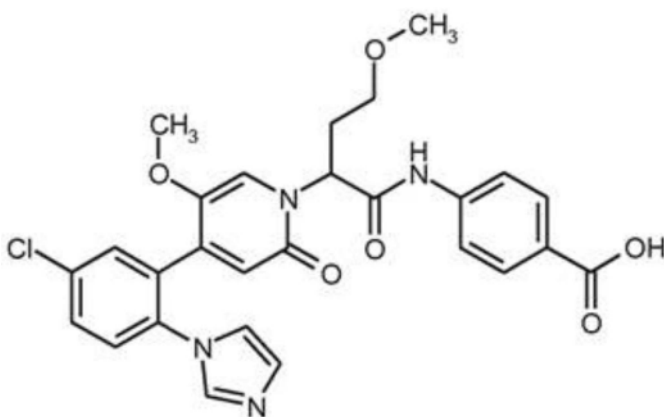
[2344] LC/MS[方法1]: $R_t=0.76\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=556(M+H)^+$,

[2345] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=10.70(br.s,1H),9.68(s,1H),7.85-7.74(m,3H),7.71-7.58(m,2H),7.57-7.45(m,2H),7.41(dd,1H),7.15(s,1H),6.50(s,1H),5.72-5.53(m,1H),3.32-3.23(m,4H),3.22-3.07(m,4H),2.39-2.24(m,2H)。

[2346] 实施例21

[2347] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)

[2348]



[2349] 根据通用方法6,使33.3mg(0.056mmol)4-[(2-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸叔丁酯(外消旋体)与1ml氯化氢的二氧杂环己烷溶液(4M)反应。产量:13.3mg(理论的44%)。

[2350] LC/MS[方法1]: $R_t=0.62\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=537(M+H)^+$,

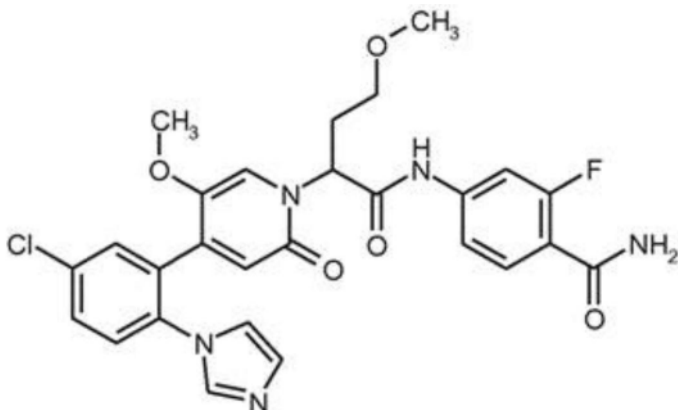
[2351] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=12.73(br.s,1H),10.64(br.s,1H),7.92-7.86(m,2H),7.77-7.71(m,2H),7.69-7.59(m,3H),7.55(d,1H),7.20(s,1H),7.17-7.13(m,1H),6.92(s,1H),6.44(s,1H),5.73-5.63(m,1H),3.36(s,3H),3.34-3.26(m,1H),3.22-3.08(m,4H),2.39-2.26(m,2H)。

[2352] 实施例22

[2353] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-

甲氧基-丁酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[2354]



[2355] 根据通用方法5,使41.0mg(纯度90%,0.081mmol)2-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)与19.4mg(0.122mmol)4-氨基-2-氟苯甲酰胺在0.67ml吡啶中反应。产量:27mg(理论的60%)。

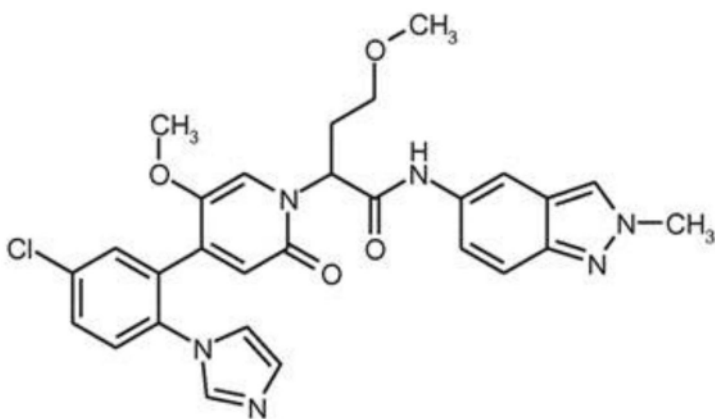
[2356] LC/MS[方法10]: $R_t=1.02\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=554(M+H)^+$,

[2357] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=10.69(br.s,1H),7.72-7.59(m,5H),7.58-7.46(m,3H),7.41(dd,1H),7.16(s,1H),7.19(s,1H),6.93(s,1H),6.45(s,1H),5.69-5.57(m,1H),3.36(s,3H),3.34-3.26(m,1H),3.19(s,3H),3.17-3.08(m,1H),2.38-2.27(m,2H)。

[2358] 实施例23

[2359] 2-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2360]



[2361] 根据通用方法5,使41.0mg(纯度90%,0.081mmol)2-{4-[5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)与20.1mg(纯度89%,0.122mmol)2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.67ml吡啶中反应。产量:20mg(理论的44%)。

[2362] LC/MS[方法10]: $R_t=1.05\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=547(M+H)^+$,

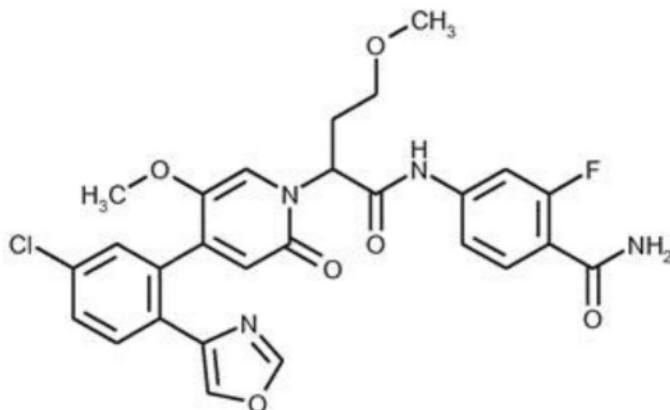
[2363] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=10.30(s,1H),8.24(s,1H),8.14-8.08(m,1H),7.74(br.s,1H),7.68(dd,1H),7.61(d,1H),7.59-7.49(m,2H),7.29(dd,1H),7.25(s,1H),7.19(s,1H),6.97(s,1H),6.45(s,1H),5.79-5.63(m,1H),4.13(s,3H),3.37(s,3H),3.35-3.11(m,5H),2.39-2.21(m,2H)。

[2364] 实施例24

[2365] 4-[2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-

4-甲氧基丁酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[2366]



[2367] 根据通用方法5,使45.0mg(纯度64%,0.069mmol)2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与16.4mg(0.103mmol)4-氨基-2-氟苯甲酰胺在0.65ml吡啶中反应。产量:22mg(理论的57%)。

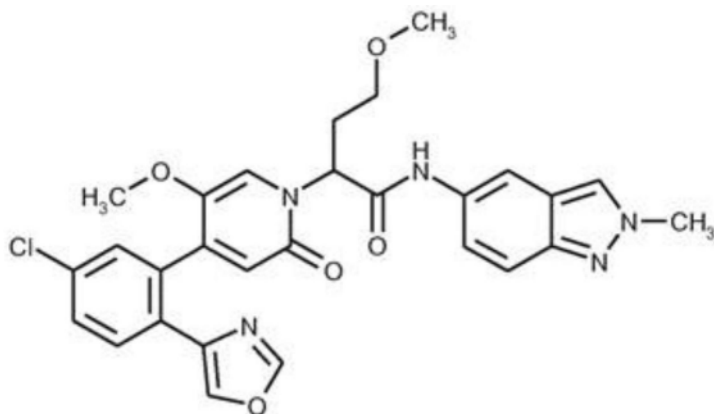
[2368] LC/MS[方法10]: $R_t=1.55\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=555(M+H)^+$,

[2369] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=10.73(br.s.,1H),8.38-8.44(m,1H),7.88(d,1H),7.63-7.72(m,3H),7.59(dd,1H),7.50-7.56(m,2H),7.42-7.46(m,1H),7.40(d,1H),7.32-7.36(m,1H),6.37(s,1H),5.71(br.s.,1H),3.41(s,4H),3.23(s,3H),2.35-2.44(m,2H)。

[2370] 实施例25

[2371] 2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2372]



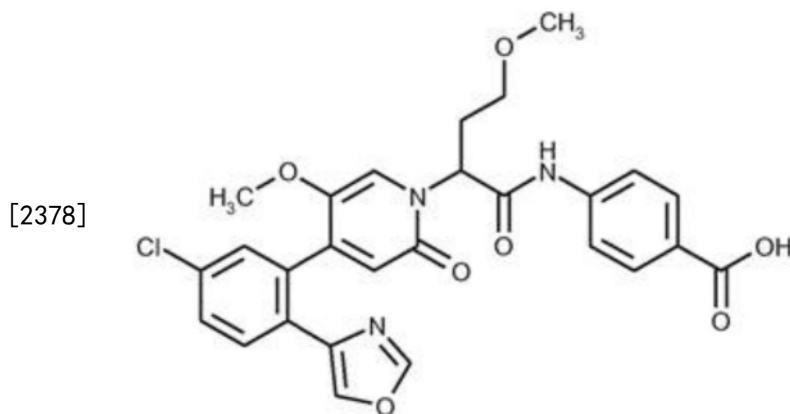
[2373] 根据通用方法5,使45.0mg(纯度64%,0.069mmol)2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与17.1mg(纯度89%,0.122mmol)2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.57ml吡啶中反应。产量:18mg(理论的48%)。

[2374] LC/MS[方法10]: $R_t=1.59\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=548(M+H)^+$,

[2375] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=10.32(br.s.,1H),8.39-8.43(m,1H),8.26(s,1H),8.11-8.15(m,1H),7.88(d,1H),7.66-7.70(m,1H),7.52-7.61(m,2H),7.36-7.43(m,2H),7.28-7.34(m,1H),6.36(s,1H),5.73-5.82(m,1H),4.13(s,3H),3.38-3.45(m,4H),3.24(s,3H),2.34-2.43(m,2H)。

[2376] 实施例26

[2377] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)



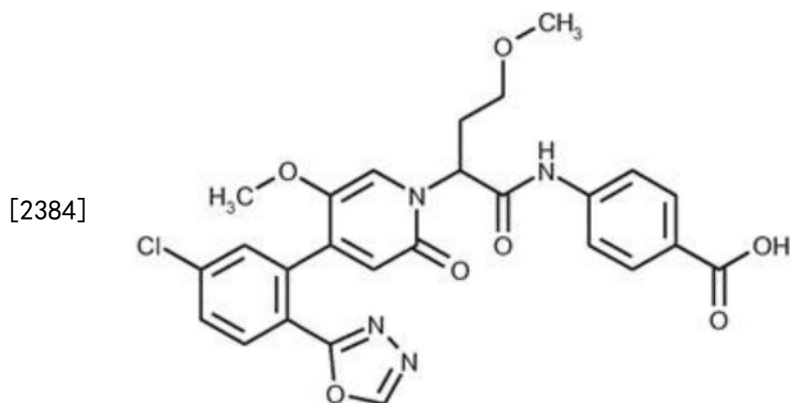
[2379] 在4.0mg (0.094mmol) 氢氧化锂一水合物的存在下在室温下搅拌26.0mg (0.047mmol) 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3-噁唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸甲酯(外消旋体)在1.2ml THF/水(3:1混合物)中的溶液8小时。然后使用盐酸水溶液(1N)调节混合物至pH 7并减压除去THF。将水性残留物用乙腈稀释并通过制备RP-HPLC(Reprosil C18,0.1%浓度的甲酸/乙腈梯度)纯化。产量:14mg(理论的53%)。

[2380] LC/MS[方法10]: $R_t=1.58\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=538(M+H)^+$,

[2381] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta[\text{ppm}]=12.75(\text{br.s.}, 1\text{H}), 10.67(\text{br.s.}, 1\text{H}), 8.39-8.43(\text{m}, 1\text{H}), 7.86-7.94(\text{m}, 3\text{H}), 7.76(\text{d}, 2\text{H}), 7.65-7.69(\text{m}, 1\text{H}), 7.58(\text{dd}, 1\text{H}), 7.40(\text{d}, 1\text{H}), 7.36(\text{s}, 1\text{H}), 6.36(\text{s}, 1\text{H}), 5.75(\text{br.s.}, 1\text{H}), 3.39-3.44(\text{m}, 4\text{H}), 3.23(\text{s}, 3\text{H}), 2.36-2.44(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2382] 实施例27

[2383] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)



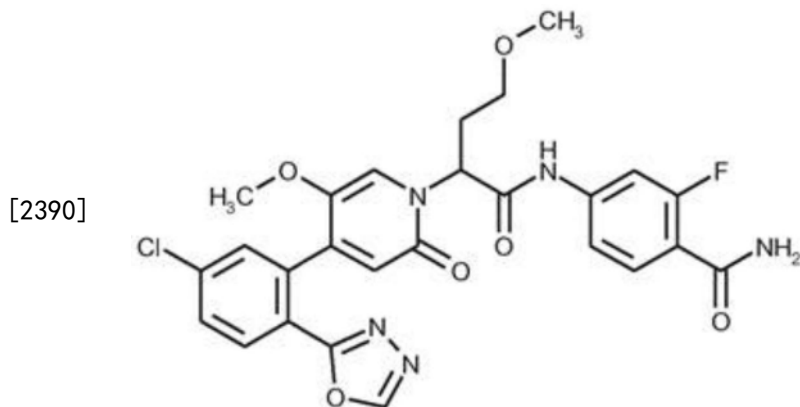
[2385] 在5.8mg (0.138mmol) 氢氧化锂一水合物的存在下在室温下搅拌38.0mg (0.069mmol) 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸甲酯(外消旋体)在1.8ml THF/水(3:1混合物)中的溶液10小时。然后使用盐酸水溶液(1N)调节pH至7,并将产物通过制备RP-HPLC(Reprosil C18,0.1%浓度的甲酸/乙腈梯度)纯化。产量:10mg(理论的27%)。

[2386] LC/MS[方法10]: $R_t=1.44\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=539(M+H)^+$,

[2387] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.75(\text{br.s.},1\text{H}),10.71(\text{br.s.},1\text{H}),9.26(\text{s},1\text{H}),8.01(\text{d},1\text{H}),7.91(\text{d},2\text{H}),7.72-7.79(\text{m},3\text{H}),7.65(\text{d},1\text{H}),7.31(\text{s},1\text{H}),6.49(\text{s},1\text{H}),5.75(\text{br.s.},1\text{H}),3.34(\text{s},4\text{H}),3.23(\text{s},4\text{H}),2.33-2.43(\text{m},2\text{H})$ 。

[2388] 实施例28

[2389] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)



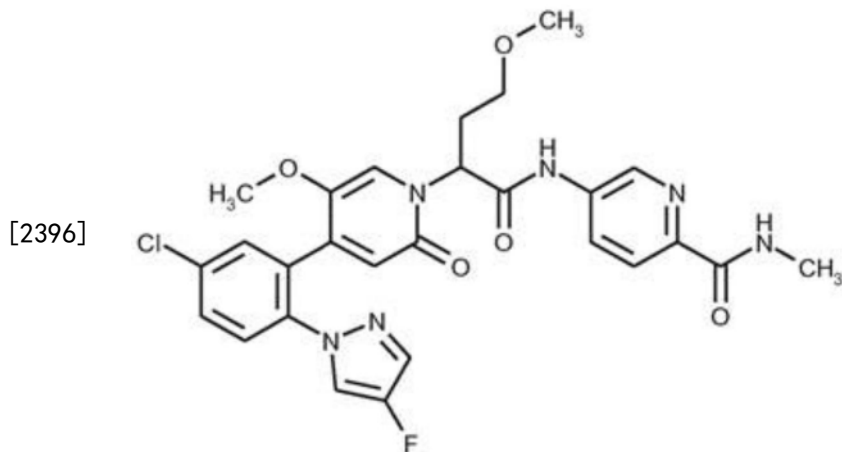
[2391] 根据通用方法5,使30.0mg(纯度86%,0.061mmol)2-{4-[5-氯-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与14.6mg(0.092mmol)4-氨基-2-氟苯甲酰胺在1.00ml吡啶中反应。在无进一步后处理的情况下,将反应混合物通过制备RP-HPLC(Reprosil C18,0.1%浓度的甲酸/乙腈梯度)分离。然后将以该方式获得的粗产物通过正相快速色谱(二氧化硅小柱,二氯甲烷/甲醇梯度)纯化。产量:15mg(理论的44%)。

[2392] LC/MS[方法10]: $R_t=1.42\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=556(M+H)^+$,

[2393] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.77(\text{br.s.},1\text{H}),9.27(\text{s},1\text{H}),8.01(\text{d},1\text{H}),7.75(\text{dd},1\text{H}),7.63-7.72(\text{m},3\text{H}),7.49-7.57(\text{m},2\text{H}),7.44(\text{dd},1\text{H}),7.29(\text{s},1\text{H}),6.49(\text{s},1\text{H}),5.71(\text{br.s.},1\text{H}),3.36-3.43(\text{m},1\text{H}),3.34(\text{s},3\text{H}),3.23(\text{s},3\text{H}),2.34-2.42(\text{m},2\text{H})$ 。

[2394] 实施例29

[2395] 5-[(2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)



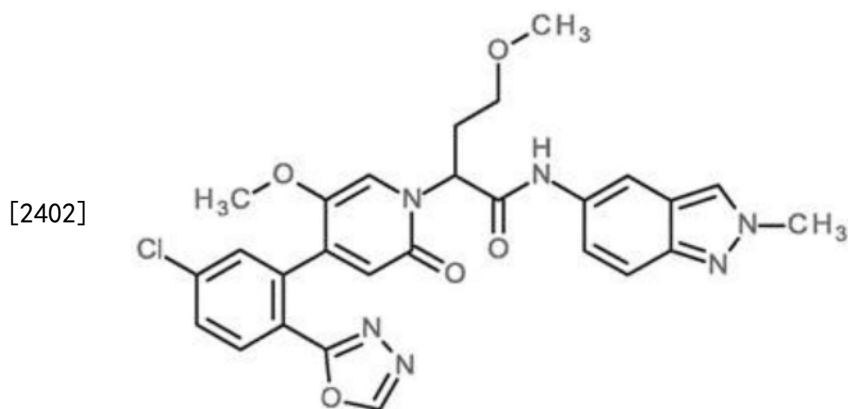
[2397] 根据通用方法5,使5.0mg (0.011mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-吡唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与2.6mg (0.017mmol) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在0.50ml吡啶中反应。在无进一步后处理的情况下,将反应混合物通过制备RP-HPLC (Reposil C18, 0.1%浓度的甲酸/乙腈梯度)分离。产量:3.9mg (理论的61%)。

[2398] LC/MS[方法10]: $R_t=1.62\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=569\text{(M+H)}^+$,

[2399] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]=9.85\text{(br.s., 1H)}, 8.64\text{--}8.68\text{(m, 1H)}, 8.16\text{(s, 2H)}, 7.85\text{--}7.91\text{(m, 1H)}, 7.45\text{--}7.54\text{(m, 2H)}, 7.40\text{(d, 1H)}, 7.37\text{(d, 1H)}, 7.33\text{(d, 1H)}, 6.80\text{(s, 1H)}, 6.63\text{(s, 1H)}, 5.70\text{(br.s., 1H)}, 3.48\text{--}3.54\text{(m, 1H)}, 3.42\text{--}3.47\text{(m, 1H)}, 3.41\text{(s, 3H)}, 3.34\text{(s, 3H)}, 3.02\text{(d, 3H)}, 2.59\text{--}2.67\text{(m, 1H)}, 2.18\text{--}2.29\text{(m, 1H)}$ 。

[2400] 实施例30

[2401] 2-{4-[5-氯-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)



[2403] 根据通用方法5,使30mg (纯度86%, 0.061mmol) 2-{4-[5-氯-2-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与15mg (纯度89%, 0.092mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在1ml吡啶中反应。产量:13mg (理论的39%)。

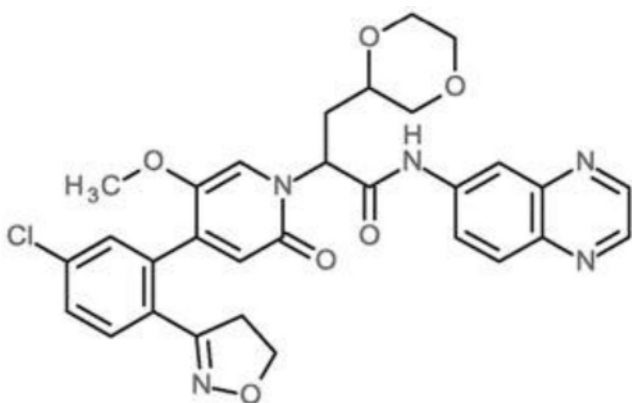
[2404] LC/MS[方法1]: $R_t=0.79\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=549\text{(M+H)}^+$,

[2405] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.37\text{(s, 1H)}, 9.26\text{(s, 1H)}, 8.25\text{(s, 1H)}, 8.14\text{(s, 1H)}, 8.01\text{(d, 1H)}, 7.74\text{(dd, 1H)}, 7.64\text{(d, 1H)}, 7.55\text{(d, 1H)}, 7.35\text{(s, 1H)}, 7.32\text{(dd, 1H)}, 6.49\text{(s, 1H)}, 5.82\text{--}5.73\text{(m, 1H)}, 4.13\text{(s, 3H)}, 3.40\text{--}3.33\text{(m, 5H)}, 3.24\text{(s, 3H)}, 2.43\text{--}2.28\text{(m, 2H)}$ 。

[2406] 实施例31

[2407] N-(喹喔啉-6-基)-2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-(1,4-二氧杂环己烷-2-基)丙酰胺(非对映异构体混合物)

[2408]



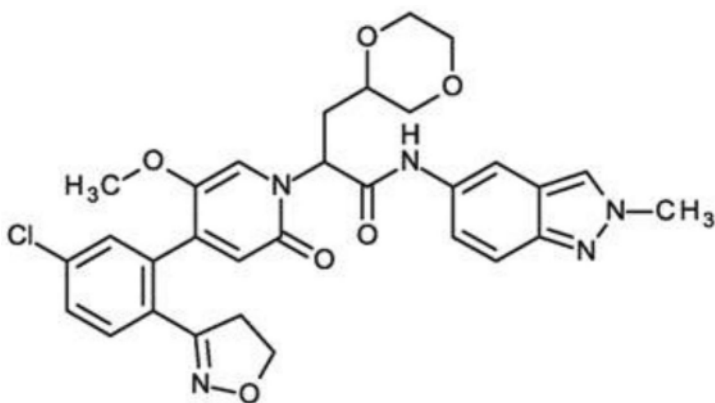
[2409] 根据通用方法5,使32.9mg (纯度85%,0.060mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-(1,4-二氧杂环己烷-2-基)丙酸(非对映异构体混合物)与13mg (0.091mmol)喹喔啉-6-胺在1ml吡啶中反应。产量:26mg (理论的72%)。

[2410] LC/MS[方法10]: $R_t=1.53/1.57\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=590/590\text{ (M+H)}^+$, $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.96-10.83\text{ (m, 1H)}, 8.91-8.88\text{ (m, 1H)}, 8.85-8.82\text{ (m, 1H)}, 8.56-8.51\text{ (m, 1H)}, 8.09-7.99\text{ (m, 2H)}, 7.67-7.57\text{ (m, 2H)}, 7.47-7.44\text{ (m, 1H)}, 7.40-7.33\text{ (m, 1H)}, 6.40-6.37\text{ (m, 1H)}, 5.87-5.71\text{ (m, 1H)}, 4.33-4.23\text{ (m, 2H)}, 3.79-3.54\text{ (m, 7H)}, 3.54-3.34\text{ (m, 4H)}, 3.27-3.20\text{ (m, 1H)}, 2.39-2.27\text{ (m, 1H)}, 2.23-2.08\text{ (m, 1H)}$ 。几个信号在水峰下。

[2411] 实施例32

[2412] 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-(1,4-二氧杂环己烷-2-基)-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丙酰胺(非对映异构体混合物)

[2413]



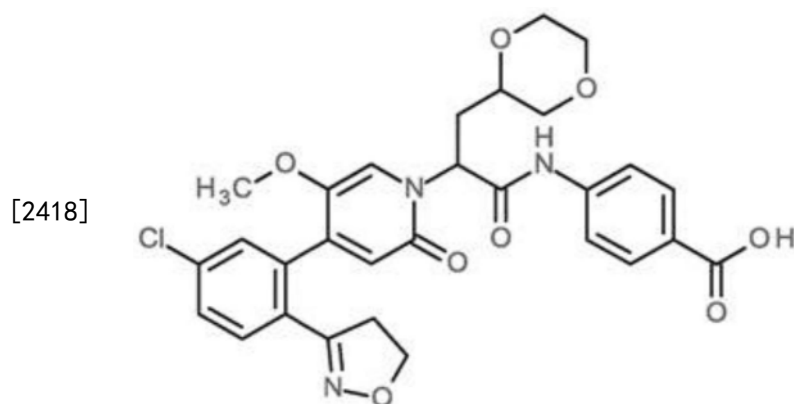
[2414] 根据通用方法5,使50mg (纯度85%,0.092mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-(1,4-二氧杂环己烷-2-基)丙酸(非对映异构体混合物)与20mg (0.138mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在1ml吡啶中反应。产量:45mg (理论的83%)。

[2415] LC/MS[方法10]: $R_t=1.49/1.52\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=592/592\text{ (M+H)}^+$, $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.40-10.28\text{ (m, 1H)}, 8.27-8.23\text{ (m, 1H)}, 8.14-8.09\text{ (m, 1H)}, 7.67-7.52\text{ (m, 3H)}, 7.46-7.43\text{ (m, 1H)}, 7.40-7.28\text{ (m, 2H)}, 6.38-6.34\text{ (m, 1H)}, 5.84-5.70\text{ (m, 1H)}, 4.34-4.21\text{ (m, 2H)}, 4.13\text{ (s, 3H)}, 3.80-3.39\text{ (m, 10H)}, 3.27-3.20\text{ (m, 2H)}, 2.33-2.19\text{ (m, 1H)}$ 。

1H), 2.17-2.02 (m, 1H)。

[2416] 实施例33

[2417] 4- {[2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} -3- (1,4-二氧杂环己烷-2-基) 丙酰基] 氨基} 苯甲酸 (非对映异构体混合物)

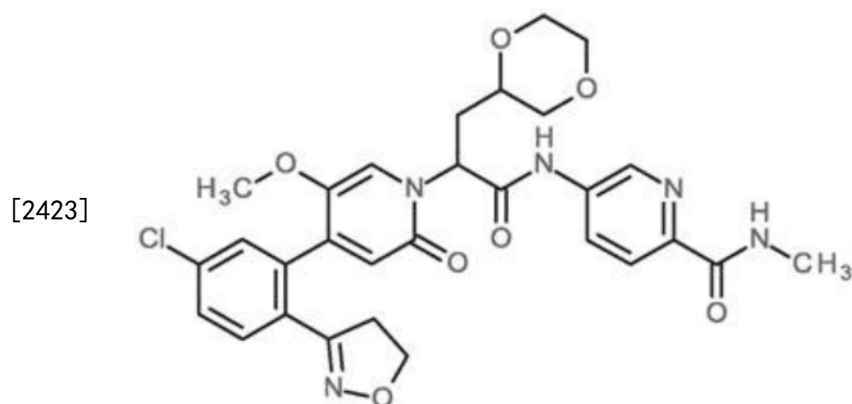


[2419] 在7.7mg (185 μ mol) 氢氧化锂一水合物的存在下在室温下搅拌55.0mg (92.3 μ mol) 4- ({2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} -3- [(2R)-1,4-二氧杂环己烷-2-基] 丙酰基] 氨基} 苯甲酸甲酯 (外消旋体) 在4ml THF/水 (3:1混合物) 中的溶液18小时。然后使用盐酸水溶液 (1N) 调节混合物至pH 7, 并减压除去THF。将水性残留物用乙腈稀释并通过制备RP-HPLC (Reprosil C18, 0.1%浓度的甲酸/乙腈梯度) 纯化。产量: 37mg (理论的69%)。

[2420] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.51/1.54$ min; MS (ESIpos): $m/z = 582/582$ (M+H)⁺, ¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 12.76 (br s, 1H), 10.75-10.60 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.34和7.30 (2xs, 1H), 6.39和6.34 (2xs, 1H), 5.82-5.66 (m, 1H), 4.33-4.21 (m, 2H), 3.78-3.39 (m, 10H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.33-2.05 (m, 2H)。

[2421] 实施例34

[2422] 5- {[2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} -3- (1,4-二氧杂环己烷-2-基) 丙酰基] 氨基} -N-甲基吡啶-2-甲酰胺 (非对映异构体混合物)



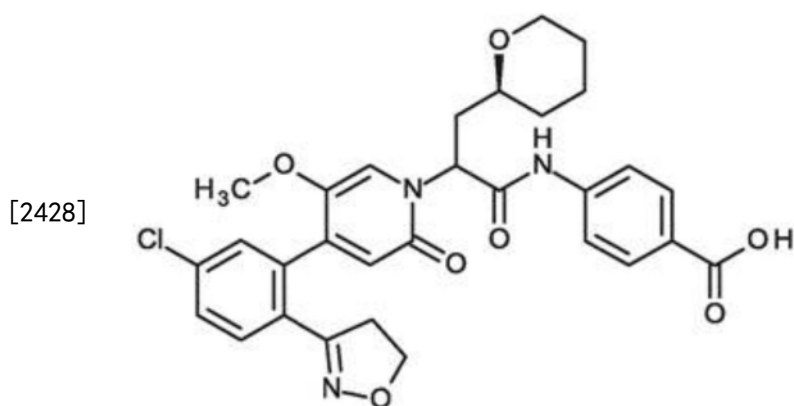
[2424] 根据通用方法5, 使50mg (纯度85%, 0.092mmol) 2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} -3- (1,4-二氧杂环己烷-2-基) 丙酸 (非

对映异构体混合物)与21mg (0.138mmol, 1.5eq.) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在1ml吡啶中反应。产量:46mg (理论的85%)。

[2425] LC/MS[方法10]: $R_t=1.46/1.49\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=596/596\text{ (M+H)}^+$, $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.90-10.72\text{ (m, 1H)}$, $8.88-8.84\text{ (m, 1H)}$, $8.68-8.62\text{ (m, 1H)}$, $8.24-8.18\text{ (m, 1H)}$, $8.02-7.98\text{ (m, 1H)}$, $7.67-7.57\text{ (m, 2H)}$, $7.46-7.43\text{ (m, 1H)}$, $7.34-7.28\text{ (m, 1H)}$, $6.39-6.36\text{ (m, 1H)}$, $5.83-5.61\text{ (m, 1H)}$, $4.32-4.23\text{ (m, 2H)}$, $3.79-3.40\text{ (m, 10H)}$, $3.28-3.19\text{ (m, 2H)}$, 2.80 (d, 3H) , $2.37-2.25\text{ (m, 1H)}$, $2.20-2.05\text{ (m, 1H)}$ 。

[2426] 实施例35

[2427] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰基)氨基]苯甲酸(非对映异构体混合物)



[2429] 根据通用方法5,使120mg (260 μmol) 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸(非对映异构体混合物)与37.5mg (273 μmol) 4-氨基苯甲酸在1.4ml吡啶中反应。产量:79mg (理论的52%)。

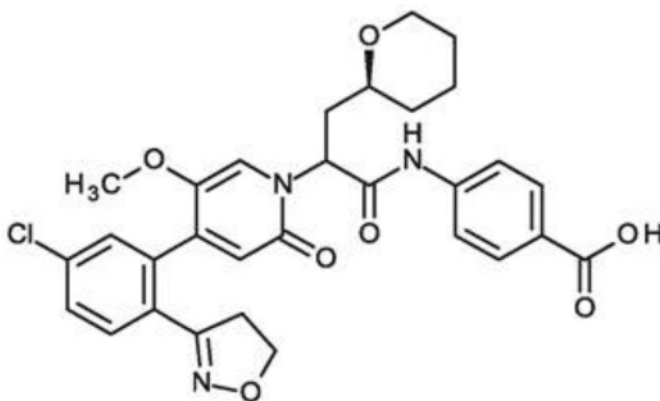
[2430] LC/MS[方法1]: $R_t=0.96\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=580\text{ (M+H)}^+$,

[2431] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.74\text{ (br s, 1H)}$, $10.74-10.51\text{ (m, 1H)}$, $7.93-7.87\text{ (m, 2H)}$, $7.79-7.73\text{ (m, 2H)}$, $7.67-7.56\text{ (m, 2H)}$, 7.44 (dd, 1H) , $7.34\text{ 和 }7.29\text{ (2xs, 1H)}$, $6.36\text{ 和 }6.34\text{ (2xs, 1H)}$, $5.83-5.60\text{ (m, 1H)}$, $4.32-4.22\text{ (m, 2H)}$, $3.89-3.77\text{ (m, 1H)}$, $3.59-3.55\text{ (m, 3H)}$, $3.27-3.02\text{ (m, 4H)}$, $2.37-2.09\text{ (m, 2H)}$, $1.79-1.70\text{ (m, 1H)}$, $1.66-1.54\text{ (m, 1H)}$, $1.47-1.35\text{ (m, 3H)}$, $1.32-1.18\text{ (m, 1H)}$ 。

[2432] 实施例36

[2433] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰基)氨基]苯甲酸(非对映异构体1)

[2434]



[2435] 97mg 4-[2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰基)氨基]苯甲酸(非对映异构体混合物)的非对映异构体分离得到23mg非对映异构体2(手性HPLC: $R_t=6.3\text{min}$)和35mg标题化合物实施例36(非对映异构体1):手性HPLC: $R_t=2.5\text{min}$ 。将该产物通过制备RP-HPLC(Reprosil C18,0.1%浓度的甲酸/乙腈梯度)纯化。15mg,100% ee。

[2436] 分离方法:柱:Chiralpak AS-H SFC $5\mu\text{m}$,250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[2437] 分析:柱:Daicel AS SFC $3\mu\text{m}$,100mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳,30%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

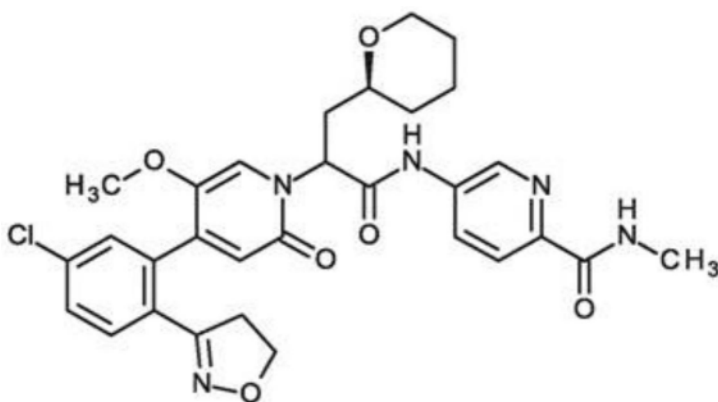
[2438] LC/MS[方法2]: $R_t=2.95\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=580(M+H)^+$,

[2439] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.75(\text{br s},1\text{H}),10.70(\text{s},1\text{H}),7.90(\text{d},2\text{H}),7.76(\text{d},2\text{H}),7.69-7.61(\text{m},1\text{H}),7.61-7.55(\text{m},1\text{H}),7.44(\text{d},1\text{H}),7.34(\text{s},1\text{H}),6.36(\text{s},1\text{H}),5.79(\text{t},1\text{H}),4.32-4.22(\text{m},2\text{H}),3.90-3.83(\text{m},1\text{H}),3.57(\text{s},3\text{H}),3.24-3.14(\text{m},2\text{H}),2.31-2.20(\text{m},1\text{H}),2.18-2.05(\text{m},1\text{H}),1.80-1.70(\text{m},1\text{H}),1.67-1.59(\text{m},1\text{H}),1.48-1.36(\text{m},3\text{H}),1.32-1.21(\text{m},1\text{H})$ 。

[2440] 实施例37

[2441] 5-[2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰基)氨基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(非对映异构体混合物)

[2442]



[2443] 根据通用方法5,使40mg(0.087mmol)2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸(非对映异构

体混合物)与20mg (0.130mmol) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在0.77ml吡啶中反应。产量: 38mg(理论的74%)。

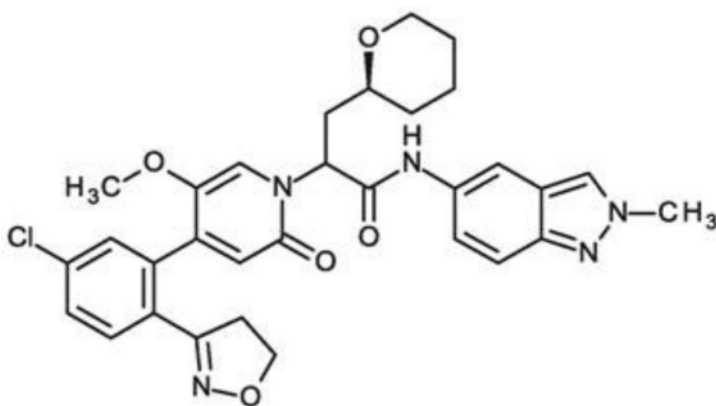
[2444] LC/MS[方法1]: $R_t=0.92\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=594(\text{M}+\text{H})^+$,

[2445] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.90-10.55(\text{m}, 1\text{H})$, $8.89-8.85(\text{m}, 1\text{H})$, $8.68-8.62(\text{m}, 1\text{H})$, $8.25-8.18(\text{m}, 1\text{H})$, $8.02-7.97(\text{m}, 1\text{H})$, $7.67-7.57(\text{m}, 2\text{H})$, $7.46-7.42(\text{m}, 1\text{H})$, 7.33 和 $7.28(2\text{xs}, 1\text{H})$, 6.37 和 $6.35(2\text{xs}, 1\text{H})$, $5.82-5.55(\text{m}, 1\text{H})$, $4.32-4.22(\text{m}, 2\text{H})$, $3.89-3.77(\text{m}, 1\text{H})$, $3.57(2\text{xs}, 3\text{H})$, $3.28-3.00(\text{m}, 4\text{H})$, $2.80(\text{d}, 3\text{H})$, $2.38-2.26(\text{m}, 1\text{H})$, $2.24-2.09(\text{m}, 1\text{H})$, $1.79-1.70(\text{m}, 1\text{H})$, $1.68-1.49(\text{m}, 1\text{H})$, $1.48-1.36(\text{m}, 3\text{H})$, $1.32-1.19(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[2446] 实施例38

[2447] 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰胺(非对映异构体混合物)

[2448]



[2449] 根据通用方法5,使40mg (0.087mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸(非对映异构体混合物)与19.5mg (0.130mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.77ml吡啶中反应。产量:36mg(理论的70%)。

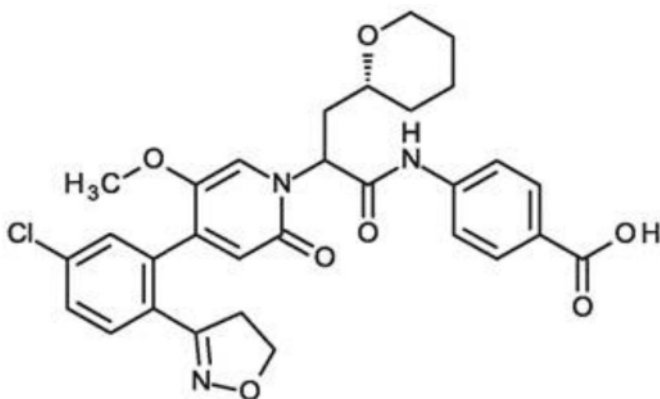
[2450] LC/MS[方法1]: $R_t=0.93\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=590(\text{M}+\text{H})^+$,

[2451] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.36$ 和 $10.26(2\text{xs}, 1\text{H})$, $8.26-8.23(\text{m}, 1\text{H})$, $8.15-8.09(\text{m}, 1\text{H})$, $7.67-7.51(\text{m}, 3\text{H})$, $7.45-7.30(\text{m}, 3\text{H})$, $6.37-6.33(\text{m}, 1\text{H})$, $5.86-5.63(\text{m}, 1\text{H})$, $4.33-4.22(\text{m}, 2\text{H})$, 4.13 和 $4.12(2\text{xs}, 3\text{H})$, $3.95-3.78(\text{m}, 1\text{H})$, $3.57(2\text{xs}, 3\text{H})$, $3.30-3.03(\text{m}, 4\text{H})$, $2.34-2.03(\text{m}, 2\text{H})$, $1.79-1.70(\text{m}, 1\text{H})$, $1.68-1.54(\text{m}, 1\text{H})$, $1.49-1.34(\text{m}, 3\text{H})$, $1.32-1.17(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[2452] 实施例39

[2453] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰基)氨基]苯甲酸(非对映异构体混合物)

[2454]



[2455] 在970 μ l (0.50M, 480 μ mol) 氢氧化锂一水合物溶液的存在下在室温下搅拌96.0mg (162 μ mol) 4-({2-[4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-3-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰基}-氨基)苯甲酸甲酯(非对映异构体混合物)在2.9ml THF/水(3:1混合物)中的溶液18小时。然后使用盐酸水溶液(1N)调节混合物至pH 7,并减压除去THF。将水性残留物用乙腈稀释并通过制备RP-HPLC(Reprosil C18, 0.1%浓度的甲酸/乙腈梯度)纯化。产量:73mg(理论的78%)。

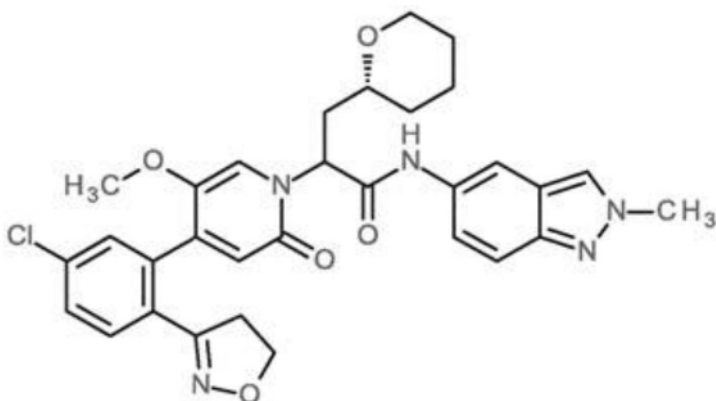
[2456] LC/MS[方法2]: $R_t=2.95\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=580(M+H)^+$,

[2457] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.73(\text{br s}, 1\text{H}), 10.74-10.50(\text{m}, 1\text{H}), 7.93-7.86(\text{m}, 2\text{H}), 7.79-7.72(\text{m}, 2\text{H}), 7.67-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.44(\text{dd}, 1\text{H}), 7.34\text{和}7.29(2\text{xs}, 1\text{H}), 6.36\text{和}6.34(2\text{xs}, 1\text{H}), 5.83-5.58(\text{m}, 1\text{H}), 4.33-4.22(\text{m}, 2\text{H}), 3.91-3.76(\text{m}, 1\text{H}), 3.57(2\text{xs}, 3\text{H}), 3.28-3.03(\text{m}, 4\text{H}), 2.37-2.08(\text{m}, 2\text{H}), 1.78-1.70(\text{m}, 1\text{H}), 1.67-1.49(\text{m}, 1\text{H}), 1.47-1.36(\text{m}, 3\text{H}), 1.35-1.19(\text{m}, 1\text{H})。$

[2458] 实施例40

[2459] 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)-3-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰胺(非对映异构体混合物)

[2460]



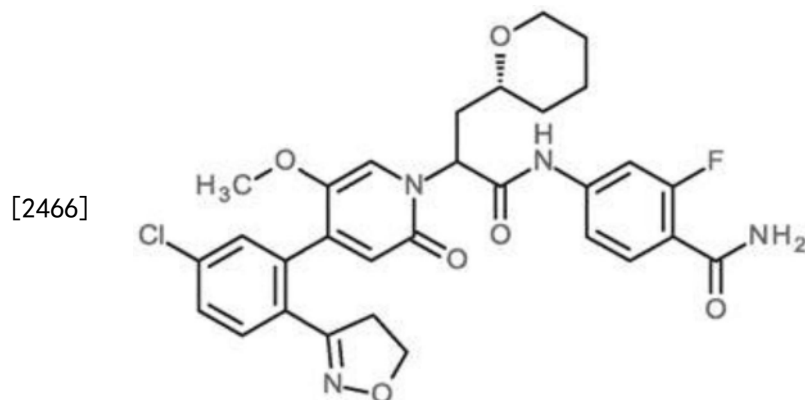
[2461] 根据通用方法5,使50mg (0.108mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸(非对映异构体混合物)与24mg (0.163mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在1ml吡啶中反应。产量:40mg(理论的62%)。

[2462] LC/MS[方法1]: $R_t=0.93\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=590(M+H)^+$,

[2463] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 10.36和10.25 (2xs, 1H) , 8.26-8.23 (m, 1H) , 8.15-8.09 (m, 1H) , 7.67-7.51 (m, 3H) , 7.46-7.43 (m, 1H) , 7.40-7.29 (m, 2H) , 6.36和6.34 (2xs, 1H) , 5.86-5.64 (m, 1H) , 4.33-4.22 (m, 2H) , 4.13 (2xs, 3H) , 3.91-3.78 (m, 1H) , 3.57 (2xs, 3H) , 3.28-3.03 (m, 4H) , 2.34-2.06 (m, 2H) , 1.79-1.70 (m, 1H) , 1.69-1.54 (m, 1H) , 1.49-1.36 (m, 3H) , 1.32-1.18 (m, 1H) 。

[2464] 实施例41

[2465] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(非对映异构体混合物)



[2467] 根据通用方法5,使50mg (0.108mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2R)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸(非对映异构体混合物)与26mg (0.163mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在1ml吡啶中反应。产量:37mg (理论的58%)。

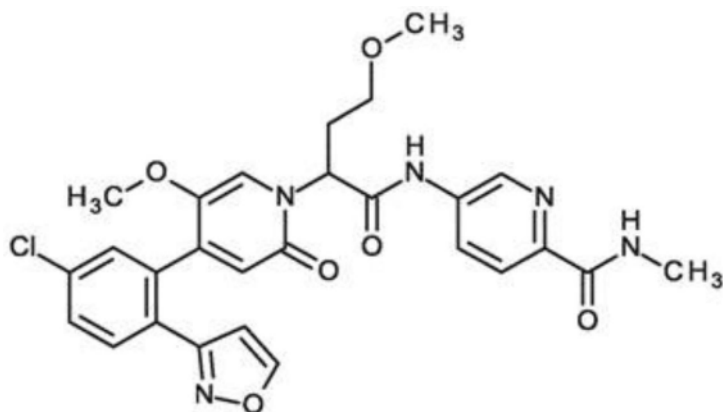
[2468] LC/MS[方法2]: $R_t=2.83\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=597(\text{M}+\text{H})^+$,

[2469] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 10.82-10.51 (m, 1H) , 7.71-7.62 (m, 3H) , 7.61-7.57 (m, 1H) , 7.56-7.48 (m, 2H) , 7.50-7.42 (m, 2H) , 7.33和7.27 (2xs, 1H) , 6.36和6.34 (2xs, 1H) , 5.79-5.53 (m, 1H) , 4.32-4.23 (m, 2H) , 3.89-3.77 (m, 1H) , 3.57 (2xs, 3H) , 3.27-3.01 (m, 4H) , 2.37-2.23 (m, 1H) , 2.22-2.07 (m, 1H) , 1.79-1.71 (m, 1H) , 1.66-1.53 (m, 1H) , 1.48-1.35 (m, 3H) , 1.32-1.18 (m, 1H) 。

[2470] 实施例42

[2471] 5-[(2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)

[2472]



[2473] 根据通用方法5,使35mg (0.084mmol) 2- {4- [5-氯-2- (1,2-噁唑-3-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基丁酸 (外消旋体) 与19mg (0.125mmol) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在0.74ml吡啶中反应。产量:35mg (理论的76%)。

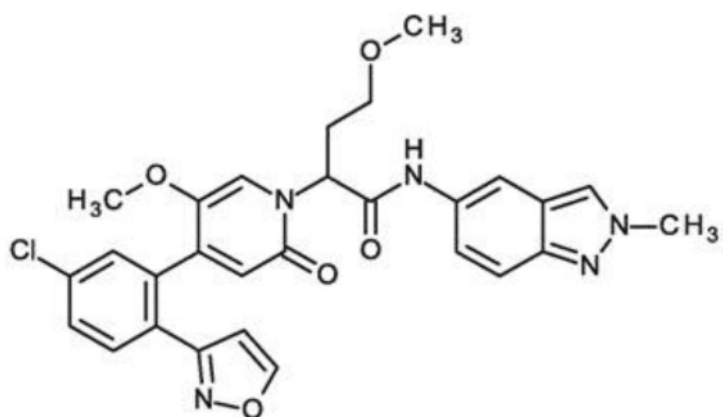
[2474] LC/MS [方法1]: $R_t = 0.88\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 552 (M+H)^+$,

[2475] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.80 (br s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.65 (q, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 3.40-3.33 (m, 4H), 3.26-3.20 (m, 4H), 2.80 (d, 3H), 2.47-2.33 (m, 2H)。

[2476] 实施例43

[2477] 2- {4- [5-氯-2- (1,2-噁唑-3-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基-N- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) 丁酰胺 (外消旋体)

[2478]



[2479] 根据通用方法5,使35mg (0.084mmol) 2- {4- [5-氯-2- (1,2-噁唑-3-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基丁酸 (外消旋体) 与19mg (0.125mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.74ml吡啶中反应。产量:31mg (理论的68%)。

[2480] LC/MS [方法1]: $R_t = 0.91\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 548 (M+H)^+$,

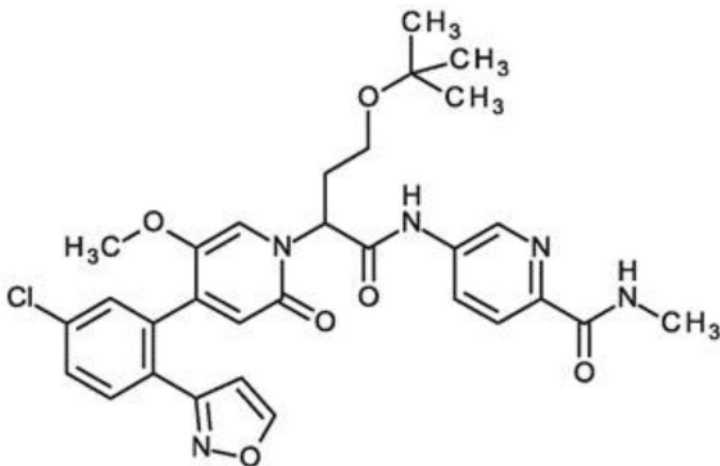
[2481] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.33 (br s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 4H), 2.42-2.28 (m, 2H)。

[2482] 实施例44

[2483] 5- [(4-叔丁氧基-2- {4- [5-氯-2- (1,2-噁唑-3-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-

1 (2H)-基} 丁酰基) 氨基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺 (外消旋体)

[2484]



[2485] 根据通用方法5,使25mg (0.054mmol) 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} 丁酸 (外消旋体) 与12.5mg (0.081mmol) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在1ml吡啶中反应。产量:31mg (理论的96%)。

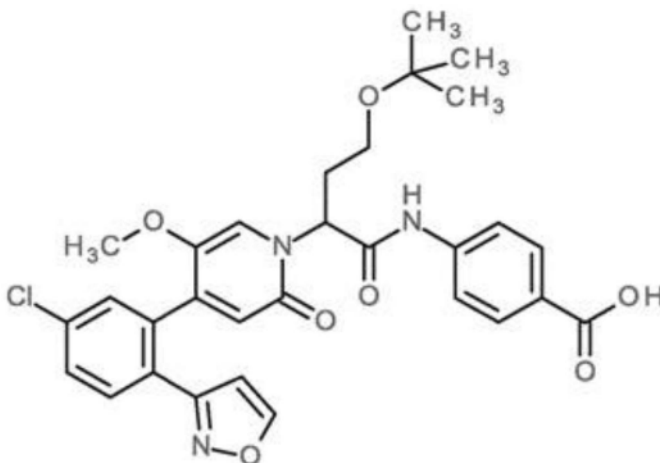
[2486] LC/MS[方法10]: $R_t=1.83\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=594\text{ (M+H)}^+$,

[2487] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.81 (br s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.65 (q, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 3.42-3.34 (m, 4H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.80 (d, 3H), 2.42-2.29 (m, 2H), 1.07 (s, 9H)。

[2488] 实施例45

[2489] 4-[(4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} 丁酰基) 氨基] 苯甲酸 (外消旋体)

[2490]



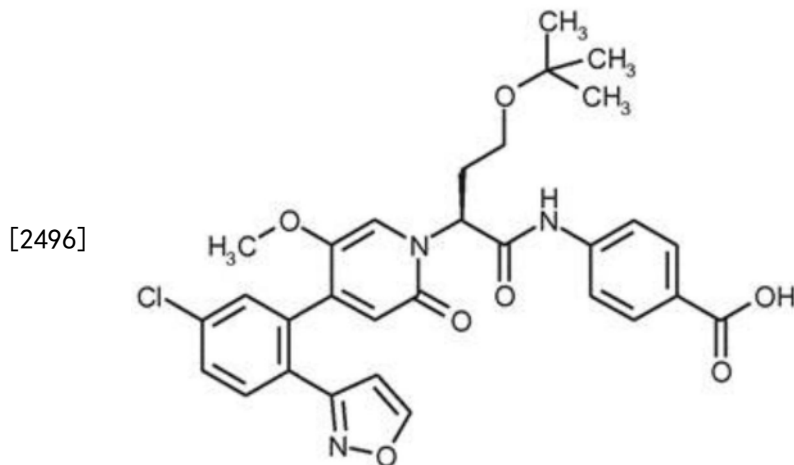
[2491] 在1.1ml (0.50M, 540 μmol) 氢氧化锂一水合物溶液的存在下在室温下搅拌107mg (180 μmol) 4-{[4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} 丁酰基] 氨基} 苯甲酸甲酯 (外消旋体) 在3.2ml THF/水 (3:1混合物) 中的溶液20小时并在40 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌3小时。然后使用盐酸水溶液 (1N) 调节混合物至pH 7,并减压除去THF。将水性残留物用乙腈稀释并通过制备RP-HPLC (Reprosil C18, 0.1%浓度的甲酸/乙腈梯度) 纯化。产量:82mg (理论的76%)。

[2492] LC/MS[方法1]: $R_t=1.04\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=580\text{ (M+H)}^+$,

[2493] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 12.73 (br s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.79-7.72 (m, 3H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.79-5.69 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.47-2.27 (m, 2H), 1.08-0.97 (m, 9H)。

[2494] 实施例46

[2495] 4-{[(2S)-4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基]氨基}苯甲酸(对映异构体2)



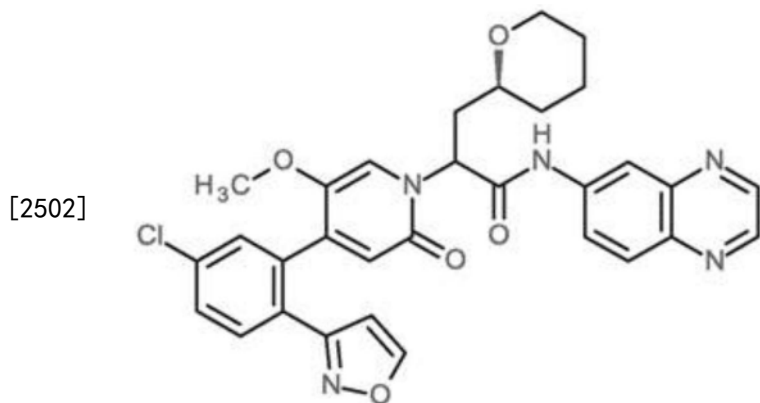
[2497] 91mg 4-[(4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)的对映异构体分离得到36mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=5.6\text{min}$)和30mg标题化合物实施例46(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=19.3\text{min}$;100%ee,纯度96%。

[2498] 分离方法:柱:Chiralpak AD-H SFC $5\mu\text{m}$, 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳80%/乙醇20%;温度:40°C;流速:80ml/min;压力:1000巴;UV检测:210nm。

[2499] 分析:柱:Daicel AD-H SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:60%二氧化碳,40%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[2500] 实施例47

[2501] N-(喹啉-6-基)-2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰胺(非对映异构体混合物)



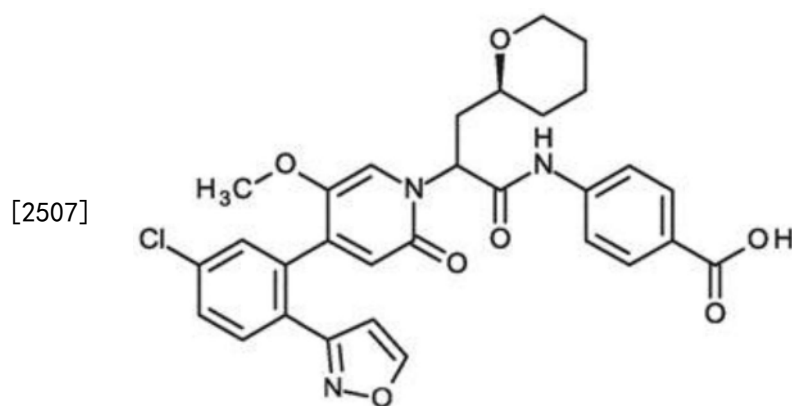
[2503] 根据通用方法5,使40mg (0.087mmol) 2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸(非对映异构体混合物)

与19mg (0.131mmol) 喹喔啉-6-胺在0.77ml吡啶中反应。产量:35mg (理论的68%)。

[2504] LC/MS [方法1]: $R_t = 1.01/1.03\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 586/586 (M+H)^+$, $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.91和10.81 (2xs, 1H), 8.94-8.87 (m, 2H), 8.85-8.82 (m, 1H), 8.56-8.51 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.09-7.99 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.34和7.29 (2xs, 1H), 6.56-6.53 (m, 1H), 6.40-6.38 (m, 1H), 5.92-5.63 (m, 1H), 3.91-3.81 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.28-3.03 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 3H), 1.32-1.22 (m, 1H)。

[2505] 实施例48

[2506] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰基)氨基]苯甲酸 (非对映异构体混合物)



[2508] 根据通用方法5,使110mg (240 μmol) 2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酸 (非对映异构体混合物) 与34.5mg (252 μmol) 4-氨基苯甲酸在1.33ml吡啶中反应。产量:104mg (理论的75%)。

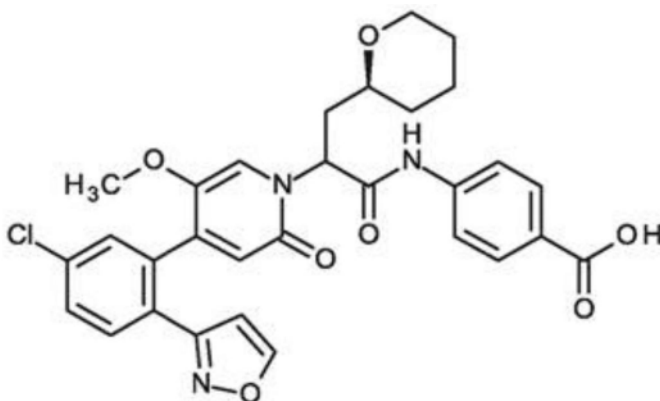
[2509] LC/MS [方法1]: $R_t = 1.00\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 578 (M+H)^+$,

[2510] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 12.74 (br s, 1H), 10.69和10.59 (2x s, 1H), 8.94-8.89 (m, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.29和7.24 (2xs, 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 6.38-6.35 (m, 1H), 5.83-5.59 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.23-3.00 (m, 2H), 2.37-2.09 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.66-1.53 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 3H), 1.33-1.18 (m, 1H)。

[2511] 实施例49

[2512] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰基)氨基]苯甲酸 (非对映异构体1)

[2513]



[2514] 100mg 4-[2-{4-[5-氯-2-(1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-3-[(2S)-四氢-2H-吡喃-2-基]丙酰基)氨基]苯甲酸(非对映异构体混合物)的非对映异构体分离得到47mg非对映异构体2(手性HPLC: $R_t=9.0\text{min}$)和30mg标题化合物实施例49(非对映异构体1):手性HPLC: $R_t=3.6\text{min}$;100% ee。

[2515] 分离方法:柱:Chiralpak AS-H SFC $5\mu\text{m}$, 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳80%/乙醇20%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:90巴;UV检测:210nm。

[2516] 分析:柱:Daicel AS-H SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:80%二氧化碳,20%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

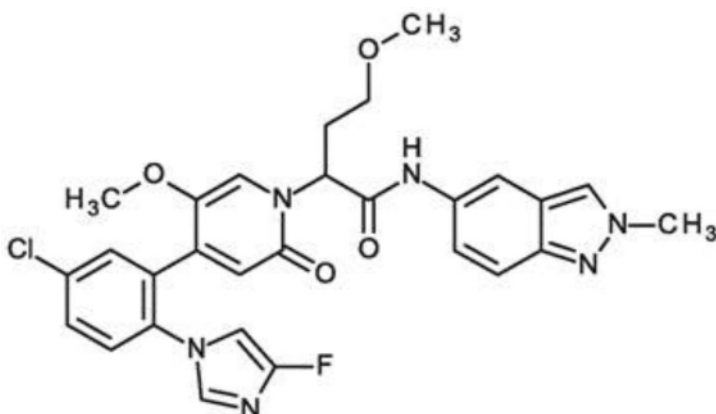
[2517] LC/MS[方法1]: $R_t=1.01\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=578\text{(M+H)}^+$,

[2518] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=12.75(br s, 1H), 10.69(s, 1H), 8.90(d, 1H), 7.94-7.87(m, 2H), 7.79-7.71(m, 3H), 7.64(dd, 1H), 7.52(d, 1H), 7.29(s, 1H), 6.52(d, 1H), 6.38(s, 1H), 5.83-5.75(m, 1H), 3.90-3.83(m, 1H), 3.35(s, 3H), 3.23-3.14(m, 1H), 2.28-2.17(m, 1H), 2.17-2.06(m, 1H), 1.81-1.72(m, 1H), 1.67-1.59(m, 1H), 1.49-1.34(m, 3H), 1.32-1.19(m, 1H)。

[2519] 实施例50

[2520] 2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2521]



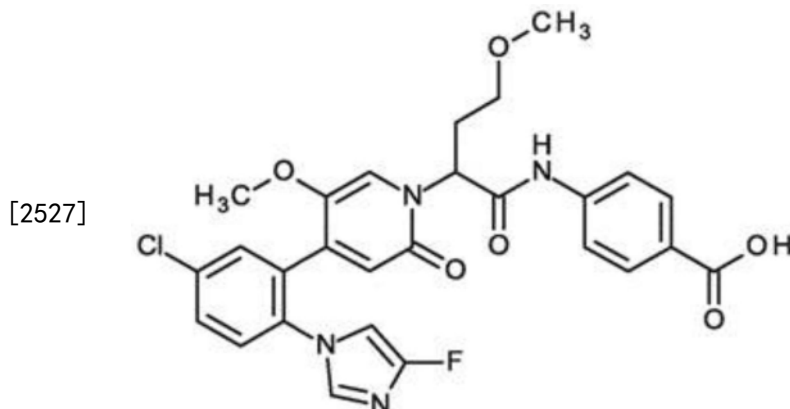
[2522] 根据通用方法5,使41.0mg (94.1 μmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与20.8mg (141 μmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在1.0ml吡啶中反应。产量:44mg(理论的82%)。

[2523] LC/MS[方法1]: $R_t=0.83\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=565\text{(M+H)}^+$,

[2524] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 10.29 (s, 1H) , 8.24 (s, 1H) , 8.12-8.08 (m, 1H) , 7.72-7.67 (m, 1H) , 7.63-7.52 (m, 3H) , 7.40 (t, 1H) , 7.32-7.26 (m, 2H) , 6.93 (dd, 1H) , 6.46 (s, 1H) , 5.78-5.63 (m, 1H) , 4.13 (s, 3H) , 3.41 (s, 3H) , 3.22-3.11 (m, 4H) , 2.39-2.27 (m, 2H) . 一个质子在水信号下。

[2525] 实施例51

[2526] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)



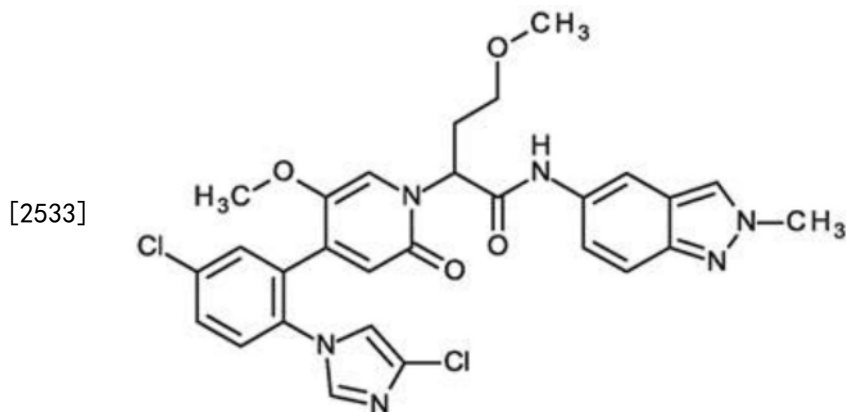
[2528] 根据通用方法5,使41.0mg (94.1 μmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与13.5mg (99 μmol) 4-氨基苯甲酸在0.5ml吡啶中反应。产量:39mg(理论的76%)。

[2529] LC/MS[方法1]: R_t =0.84min;MS(ESIpos): m/z =555($M+H$) $^+$,

[2530] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 12.75 (br s, 1H) , 10.63 (br s, 1H) , 7.89 (d, 2H) , 7.75-7.67 (m, 3H) , 7.63 (d, 1H) , 7.58 (d, 1H) , 7.39 (t, 1H) , 7.23 (s, 1H) , 6.92 (dd, 1H) , 6.46 (s, 1H) , 5.76-5.61 (m, 1H) , 3.41 (s, 3H) , 3.21-3.08 (m, 4H) , 2.40-2.29 (m, 2H) 。

[2531] 实施例52

[2532] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-咪唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)



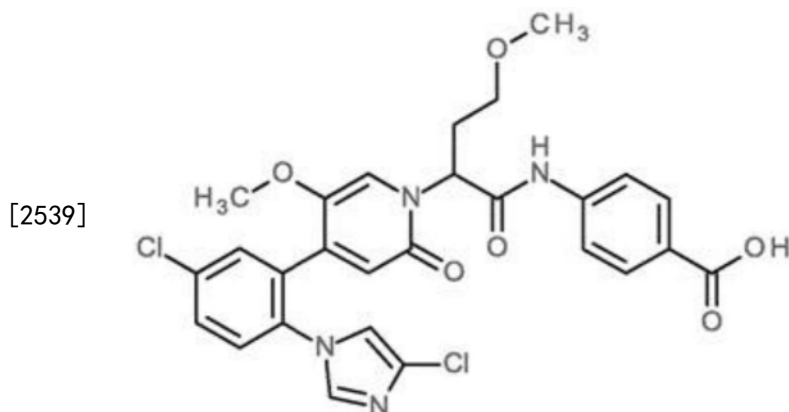
[2534] 根据通用方法5,使40.0mg (纯度92%, 75.3 μmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)与16.6mg (113 μmol) 2-甲基-2H-咪唑-5-胺在1.0ml吡啶中反应。产量:37mg(纯度92%,理论的78%)。

[2535] LC/MS[方法10]: R_t =1.56min;MS(ESIpos): m/z =581($M+H$) $^+$,

[2536] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 10.29 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 5.78-5.66 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 2H)。

[2537] 实施例53

[2538] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)



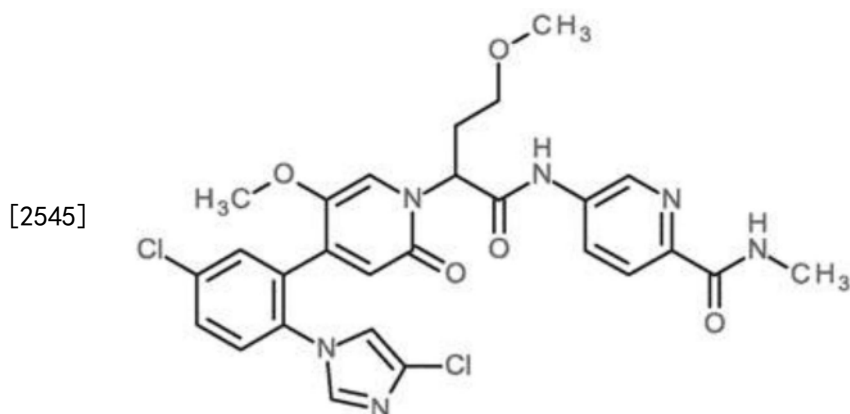
[2540] 根据通用方法5,使41.0mg (纯度92%, 75 μmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)与10.8mg (79 μmol) 4-氨基苯甲酸在0.5ml吡啶中反应。产量:28mg (纯度90%, 理论的58%)。

[2541] LC/MS[方法10]: R_t = 1.52min; MS (ESIpos): m/z = 585 ($M+H$) $^+$,

[2542] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 10.62 (br s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.74-7.67 (m, 3H), 7.64 (dd, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 2H)。

[2543] 实施例54

[2544] 5-[(2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)



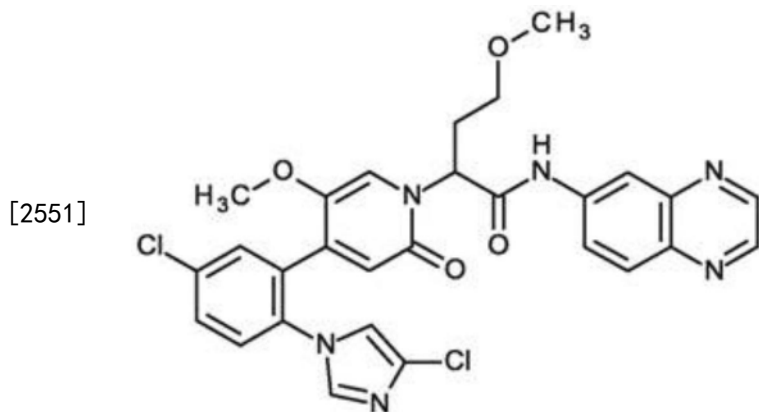
[2546] 根据通用方法5,使40.0mg (纯度92%, 75.3 μmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)与17.4mg (113 μmol) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在1.0ml吡啶中反应。产量:41mg (纯度90%, 理论的83%)。

[2547] LC/MS[方法10]: $R_t=1.52\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=585(\text{M}+\text{H})^+$,

[2548] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.76(\text{br s}, 1\text{H}), 8.86(\text{d}, 1\text{H}), 8.65(\text{q}, 1\text{H}), 8.21-8.16(\text{m}, 1\text{H}), 7.99(\text{d}, 1\text{H}), 7.72-7.67(\text{m}, 1\text{H}), 7.65(\text{d}, 1\text{H}), 7.63(\text{d}, 1\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.29(\text{d}, 1\text{H}), 7.21(\text{s}, 1\text{H}), 6.48(\text{s}, 1\text{H}), 5.66(\text{br s}, 1\text{H}), 3.38(\text{s}, 3\text{H}), 3.37-3.33(\text{m}, 1\text{H}), 3.20(\text{s}, 3\text{H}), 3.11(\text{dt}, 1\text{H}), 2.80(\text{d}, 3\text{H}), 2.42-2.34(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2549] 实施例55

[2550] N-(喹喔啉-6-基)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰胺(外消旋体)



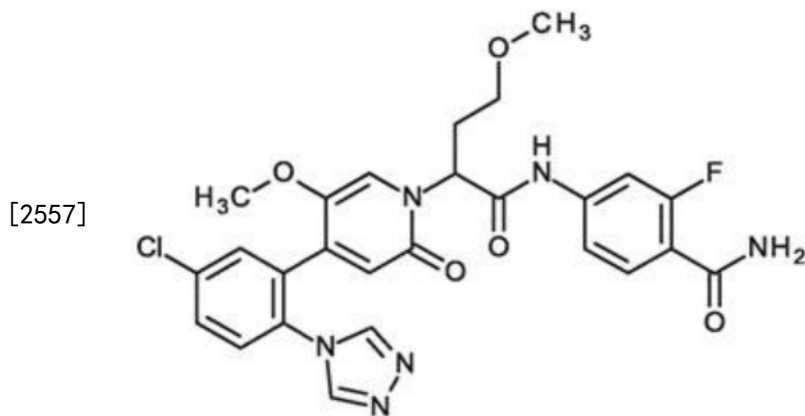
[2552] 根据通用方法5,使40.0mg(纯度92%, $75.3\mu\text{mol}$)2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)与16.4mg($113\mu\text{mol}$)喹喔啉-6-胺在1.0ml吡啶中反应。产量:41mg(纯度93%,理论的87%)。

[2553] LC/MS[方法10]: $R_t=1.60\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=579(\text{M}+\text{H})^+$,

[2554] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.85(\text{br s}, 1\text{H}), 8.89(\text{d}, 1\text{H}), 8.83(\text{d}, 1\text{H}), 8.52(\text{d}, 1\text{H}), 8.08-8.03(\text{m}, 1\text{H}), 8.03-7.97(\text{m}, 1\text{H}), 7.72-7.67(\text{m}, 1\text{H}), 7.67-7.63(\text{m}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.31-7.25(\text{m}, 2\text{H}), 6.49(\text{s}, 1\text{H}), 5.74(\text{br s}, 1\text{H}), 3.41(\text{s}, 3\text{H}), 3.39-3.33(\text{m}, 1\text{H}), 3.21(\text{s}, 3\text{H}), 3.17-3.11(\text{m}, 1\text{H}), 2.46-2.36(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2555] 实施例56

[2556] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)



[2558] 根据通用方法5,使63.0mg(纯度70%, $97\mu\text{mol}$)2-{4-[5-氯-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)与23.1mg

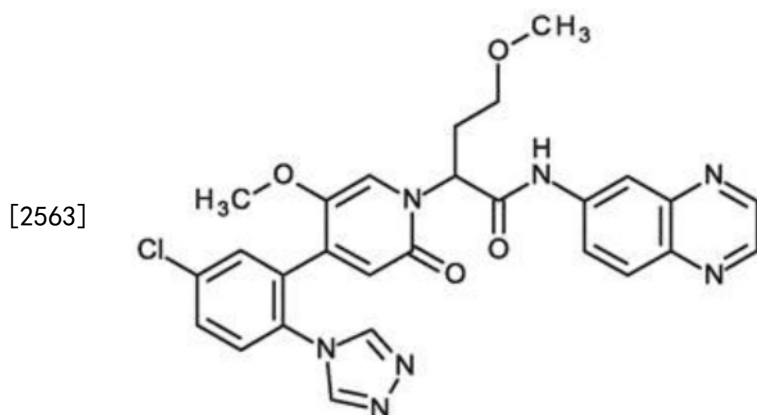
(145 μ mol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在0.8ml吡啶中反应。产量:22mg(理论的41%)。

[2559] LC/MS[方法1]: $R_t=0.73\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=555(M+H)^+$,

[2560] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.69(\text{br s}, 1\text{H}), 8.54(\text{s}, 2\text{H}), 7.75-7.71(\text{m}, 1\text{H}), 7.71-7.60(\text{m}, 4\text{H}), 7.52(\text{br d}, 2\text{H}), 7.41(\text{dd}, 1\text{H}), 7.17(\text{s}, 1\text{H}), 6.49(\text{s}, 1\text{H}), 5.63(\text{br s}, 1\text{H}), 3.35(\text{s}, 3\text{H}), 3.19(\text{s}, 3\text{H}), 3.17-3.07(\text{m}, 1\text{H}), 2.38-2.27(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2561] 实施例57

[2562] N-(喹喔啉-6-基)-2-[4-[5-氯-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰胺(外消旋体)



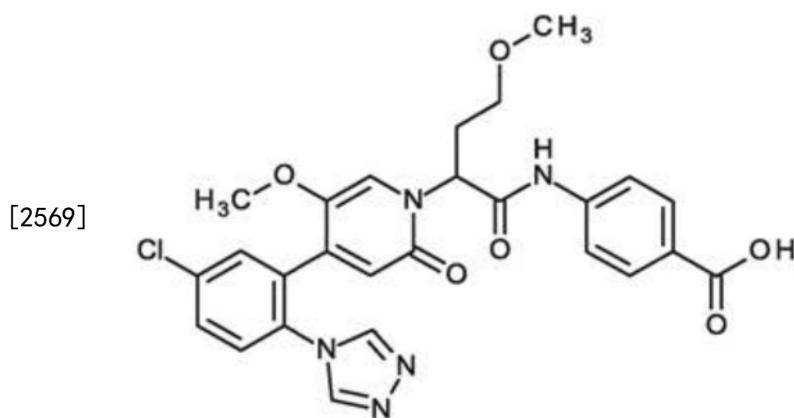
[2564] 根据通用方法5,使63.0mg(纯度70%,97 μ mol)2-[4-[5-氯-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)与21.1mg(145 μ mol)喹喔啉-6-胺在0.8ml吡啶中反应。产量:39mg(理论的74%)。

[2565] LC/MS[方法1]: $R_t=0.76\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=546(M+H)^+$,

[2566] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.85(\text{br s}, 1\text{H}), 8.89(\text{d}, 1\text{H}), 8.83(\text{d}, 1\text{H}), 8.56(\text{s}, 2\text{H}), 8.51(\text{d}, 1\text{H}), 8.08-8.03(\text{m}, 1\text{H}), 8.03-7.98(\text{m}, 1\text{H}), 7.75-7.71(\text{m}, 1\text{H}), 7.69(\text{d}, 1\text{H}), 7.67-7.63(\text{m}, 1\text{H}), 7.23(\text{s}, 1\text{H}), 6.51(\text{s}, 1\text{H}), 5.72(\text{br s}, 1\text{H}), 3.41-3.33(\text{m}, 4\text{H}), 3.23-3.13(\text{m}, 4\text{H}), 2.46-2.31(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2567] 实施例58

[2568] 4-[(2-[4-[5-氯-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)



[2570] 根据通用方法5,使63.0mg(纯度70%,97 μ mol)2-[4-[5-氯-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)与13.9mg

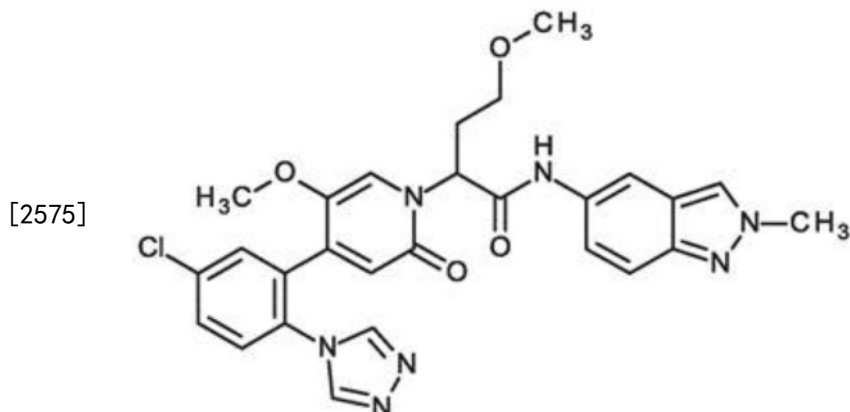
(102 μ mol) 4-氨基苯甲酸在0.54ml吡啶中反应。产量:32mg (理论的61%)。

[2571] LC/MS[方法1]: $R_t=0.76\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=538(M+H)^+$,

[2572] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.74(\text{br s}, 1\text{H}), 10.63(\text{br s}, 1\text{H}), 8.54(\text{s}, 2\text{H}), 7.89(\text{d}, 2\text{H}), 7.75-7.70(\text{m}, 3\text{H}), 7.68(\text{d}, 1\text{H}), 7.64(\text{d}, 1\text{H}), 7.18(\text{s}, 1\text{H}), 6.49(\text{s}, 1\text{H}), 5.67(\text{br s}, 1\text{H}), 3.35(\text{m}, 3\text{H}), 3.29-3.24(\text{m}, 1\text{H}), 3.19(\text{s}, 3\text{H}), 3.18-3.10(\text{m}, 1\text{H}), 2.39-2.26(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2573] 实施例59

[2574] 2-{4-[5-氯-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)



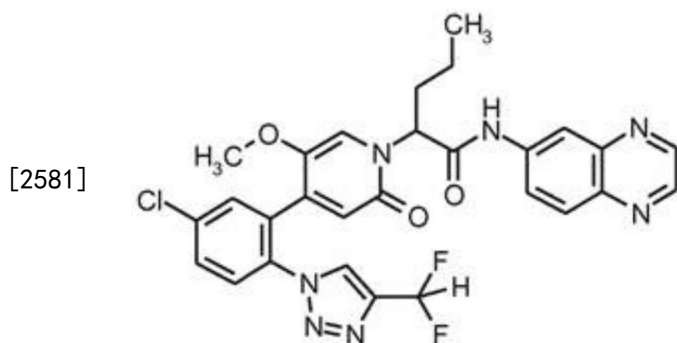
[2576] 根据通用方法5,使63.0mg (纯度70%, 97 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)与21.8mg (145 μ mol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.8ml吡啶中反应。产量:37mg (理论的70%)。

[2577] LC/MS[方法1]: $R_t=0.75\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=548(M+H)^+$,

[2578] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.29(\text{br s}, 1\text{H}), 8.55(\text{s}, 2\text{H}), 8.24(\text{s}, 1\text{H}), 8.11(\text{d}, 1\text{H}), 7.75-7.70(\text{m}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 1\text{H}), 7.64(\text{d}, 1\text{H}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}), 7.29(\text{dd}, 1\text{H}), 7.22(\text{s}, 1\text{H}), 6.49(\text{s}, 1\text{H}), 5.71(\text{br s}, 1\text{H}), 4.12(\text{s}, 3\text{H}), 3.36(\text{s}, 3\text{H}), 3.29-3.24(\text{m}, 1\text{H}), 3.20(\text{s}, 3\text{H}), 3.19-3.12(\text{m}, 1\text{H}), 2.38-2.23(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2579] 实施例60

[2580] N-(喹啉-6-基)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酰胺(外消旋体)



[2582] 根据通用方法5,使116mg (纯度81%, 207 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酸(外消旋体)与45.0mg (310

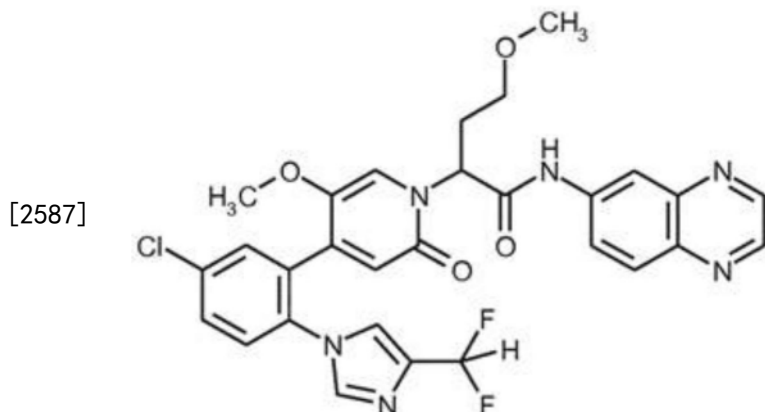
μmol) 喹喔啉-6-胺在2ml吡啶中反应。产量:100mg(理论的84%)。

[2583] LC-MS[方法10]: $R_t=1.78\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=580[M+H]^+$

[2584] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.93(\text{s}, 1\text{H}), 8.89(\text{d}, 1\text{H}), 8.84(\text{d}, 1\text{H}), 8.72(\text{s}, 1\text{H}), 8.51(\text{d}, 1\text{H}), 8.07(\text{d}, 1\text{H}), 7.97(\text{dd}, 1\text{H}), 7.82-7.78(\text{m}, 2\text{H}), 7.77-7.74(\text{m}, 1\text{H}), 7.37-7.07(\text{m}, 2\text{H}), 6.52(\text{s}, 1\text{H}), 5.72(\text{br dd}, 1\text{H}), 3.28(\text{s}, 3\text{H}), 2.17-2.02(\text{m}, 2\text{H}), 1.31-1.12(\text{m}, 2\text{H}), 0.92(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[2585] 实施例61

[2586] N-(喹喔啉-6-基)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰胺(外消旋体)



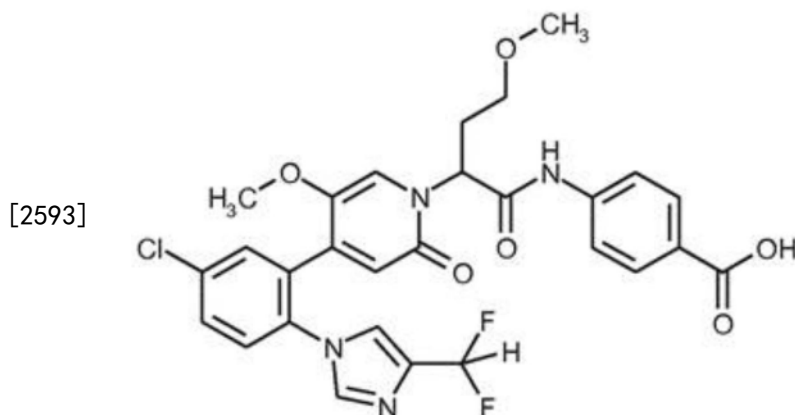
[2588] 根据通用方法5,使35.0mg(纯度90%, $62.5\mu\text{mol}$) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)与13.6mg($93.7\mu\text{mol}$) 喹喔啉-6-胺在1.0ml吡啶中反应。产量:30mg(理论的80%)。

[2589] LC/MS[方法10]: $R_t=1.55\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=595(M+H)^+$,

[2590] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.84(\text{br s}, 1\text{H}), 8.89(\text{d}, 1\text{H}), 8.83(\text{d}, 1\text{H}), 8.51(\text{d}, 1\text{H}), 8.08-8.03(\text{m}, 1\text{H}), 8.01-7.96(\text{m}, 1\text{H}), 7.79(\text{d}, 1\text{H}), 7.73-7.68(\text{m}, 1\text{H}), 7.65(\text{d}, 1\text{H}), 7.64-7.60(\text{m}, 1\text{H}), 7.55-7.51(\text{m}, 1\text{H}), 7.24(\text{s}, 1\text{H}), 6.84(\text{t}, 1\text{H}), 6.52(\text{s}, 1\text{H}), 5.72(\text{br s}, 1\text{H}), 3.38-3.32(\text{m}, 4\text{H}), 3.20(\text{s}, 3\text{H}), 3.16-3.10(\text{m}, 1\text{H}), 2.43-2.34(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2591] 实施例62

[2592] 4-({2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)苯甲酸(外消旋体)



[2594] 根据通用方法5,使35.0mg(纯度90%, $62.5\mu\text{mol}$) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-

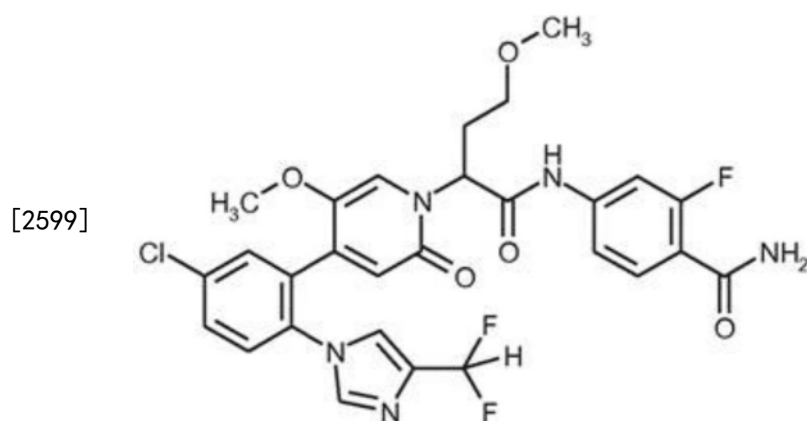
1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)与9.0mg(65.6 μ mol)4-氨基苯甲酸在0.5ml吡啶中反应。产量:26mg(理论的70%)。

[2595] LC/MS[方法10]: $R_t=1.52\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=587(M+H)^+$,

[2596] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.74(\text{br s},1\text{H}),10.62(\text{br s},1\text{H}),7.89(\text{d},2\text{H}),7.78(\text{s},1\text{H}),7.76-7.67(\text{m},3\text{H}),7.66-7.58(\text{m},2\text{H}),7.53(\text{br s},1\text{H}),7.19(\text{s},1\text{H}),6.84(\text{t},1\text{H}),6.50(\text{s},1\text{H}),5.67(\text{br s},1\text{H}),3.34(\text{s},3\text{H}),3.18(\text{s},3\text{H}),3.15-3.06(\text{m},1\text{H}),2.38-2.27(\text{m},2\text{H})$.1H在水信号下。

[2597] 实施例63

[2598] 4-({2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)



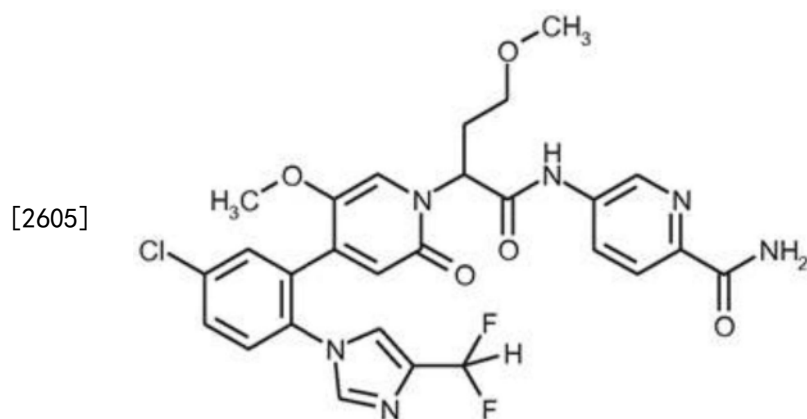
[2600] 根据通用方法5,使35.0mg(纯度90%,62.5 μ mol)2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)与14.9mg(93.7 μ mol)4-氨基-2-氟苯甲酰胺在1.0ml吡啶中反应。产量:30mg(理论的76%)。

[2601] LC/MS[方法10]: $R_t=1.46\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=604(M+H)^+$,

[2602] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.69(\text{br s},1\text{H}),7.80-7.76(\text{m},1\text{H}),7.73-7.66(\text{m},2\text{H}),7.66-7.60(\text{m},4\text{H}),7.56-7.48(\text{m},3\text{H}),7.41(\text{dd},1\text{H}),7.18(\text{s},1\text{H}),6.84(\text{t},1\text{H}),6.50(\text{s},1\text{H}),5.63(\text{br s},1\text{H}),3.34(\text{s},3\text{H}),3.29-3.24(\text{m},1\text{H}),3.18(\text{s},3\text{H}),3.14-3.05(\text{m},1\text{H}),2.38-2.28(\text{m},2\text{H})$ 。

[2603] 实施例64

[2604] 5-({2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)



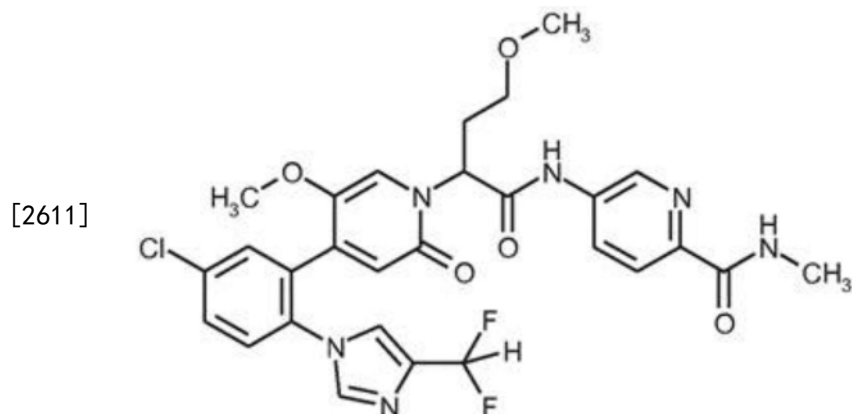
[2606] 根据通用方法5,使35.0mg (纯度90%, 62.5 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)与13.5mg (93.7 μ mol) 5-氨基吡啶-2-甲酰胺在1.0ml吡啶中反应。产量:31mg (理论的81%)。

[2607] LC/MS[方法10]: $R_t=1.39$ min;MS (ESIpos): $m/z=587$ (M+H)⁺,

[2608] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=10.77 (br s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 2H)。

[2609] 实施例65

[2610] 5-({2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)



[2612] 根据通用方法5,使35.0mg (纯度90%, 62.5 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)与14.5mg (93.7 μ mol) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在1.0ml吡啶中反应。产量:31mg (理论的81%)。

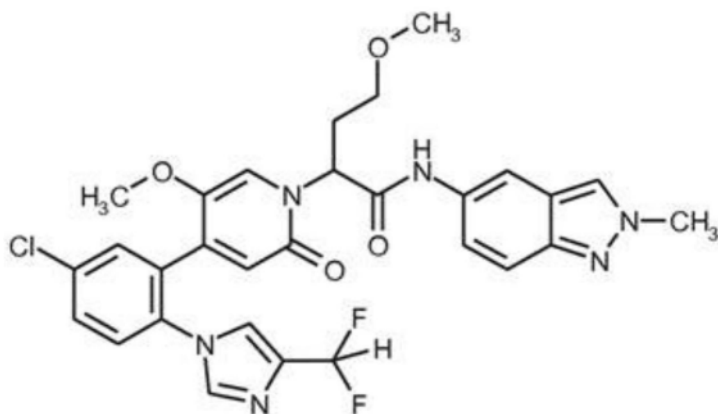
[2613] LC/MS[方法10]: $R_t=1.47$ min;MS (ESIpos): $m/z=601$ (M+H)⁺,

[2614] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=10.75 (br s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.65 (q, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.80 (d, 3H), 2.42-2.29 (m, 2H). 1H在水信号下。

[2615] 实施例66

[2616] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2617]



[2618] 根据通用方法5,使35.0mg(纯度90%,62.5 μ mol)2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸盐(外消旋体)与13.8mg(93.7 μ mol)2-甲基-2H-咪唑-5-胺在1.0ml吡啶中反应。产量:36mg(理论的97%)。

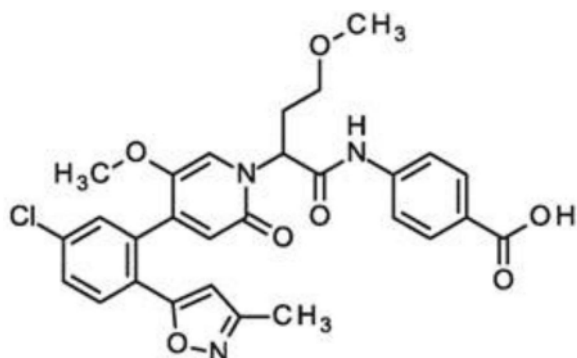
[2619] LC/MS[方法10]: $R_t=1.50\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=597(M+H)^+$,

[2620] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.28(\text{br s},1\text{H}),8.24(\text{s},1\text{H}),8.09(\text{d},1\text{H}),7.78(\text{s},1\text{H}),7.72-7.68(\text{m},1\text{H}),7.65-7.59(\text{m},2\text{H}),7.55-7.51(\text{m},2\text{H}),7.29(\text{dd},1\text{H}),7.23(\text{s},1\text{H}),6.84(\text{t},1\text{H}),6.50(\text{s},1\text{H}),5.71(\text{br s},1\text{H}),4.12(\text{s},3\text{H}),3.35(\text{s},3\text{H}),3.30-3.24(\text{m},1\text{H}),3.19(\text{s},3\text{H}),3.17-3.10(\text{m},1\text{H}),2.38-2.25(\text{m},2\text{H})$ 。

[2621] 实施例67

[2622] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)

[2623]



[2624] 根据通用方法2,使60mg(0.11mmol)4-[(2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸甲酯(外消旋体)反应。产量:20mg(理论的33%)。

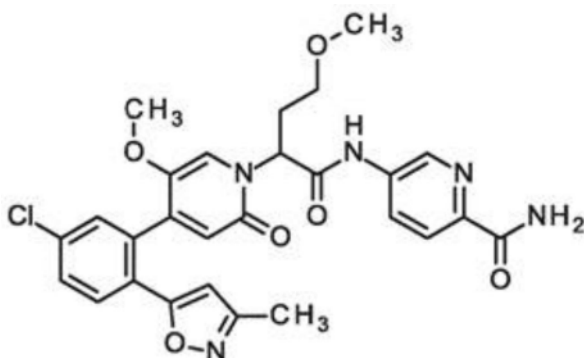
[2625] LC/MS[方法8]: $R_t=1.20\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=552(M+H)^+$,

[2626] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.82(\text{brs},1\text{H}),10.66(\text{s},1\text{H}),7.93-7.87(\text{m},2\text{H}),7.82(\text{d},1\text{H}),7.77-7.71(\text{m},2\text{H}),7.65(\text{dd},1\text{H}),7.53(\text{d},1\text{H}),7.34(\text{s},1\text{H}),6.42(\text{s},1\text{H}),6.21(\text{s},1\text{H}),5.82-5.71(\text{m},1\text{H}),3.44-3.37(\text{m},4\text{H}),3.23(\text{s},3\text{H}),2.44-2.36(\text{m},2\text{H}),2.18(\text{s},3\text{H})$ 。

[2627] 实施例68

[2628] 5-[(2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基)氨基]吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)

[2629]



[2630] 根据通用方法5,使20mg (0.046mmol) 2- {4- [5-氯-2- (3-甲基-1,2-噁唑-5-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基丁酸 (外消旋体) 与10mg (0.069mmol, 1.5eq.) 5-氨基吡啶-2-甲酰胺反应。产量:25mg (理论的95%)。

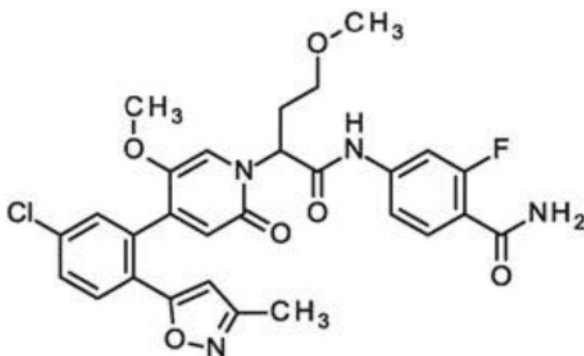
[2631] LC/MS [方法8]: $R_t = 1.13\text{min}$; MS (ESI^{neg}): $m/z = 550 (M-H)^-$,

[2632] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.84 (brs, 1H), 8.89-8.85 (m, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.84-5.68 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.30-3.26 (m, 1H, 部分隐藏), 3.24 (s, 3H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。

[2633] 实施例69

[2634] 4- [(2- {4- [5-氯-2- (3-甲基-1,2-噁唑-5-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基丁酰基) 氨基] -2-氟苯甲酰胺 (外消旋体)

[2635]



[2636] 根据通用方法5,使20mg (0.046mmol) 2- {4- [5-氯-2- (3-甲基-1,2-噁唑-5-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基丁酸 (外消旋体) 与11mg (0.069mmol, 1.5eq.) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺反应。产量:25mg (理论的95%)。

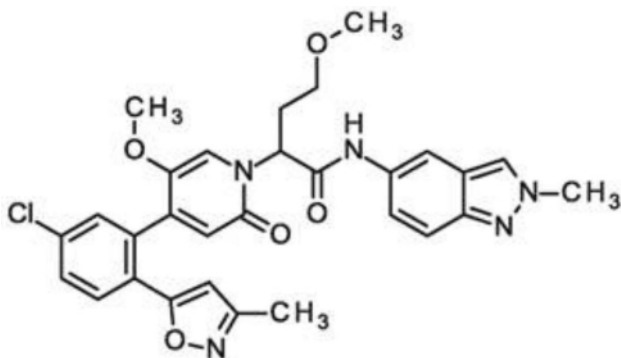
[2637] LC/MS [方法8]: $R_t = 1.17\text{min}$; MS (ESI^{neg}): $m/z = 567 (M-H)^-$,

[2638] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.74 (brs, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.78-5.65 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 1H, 部分隐藏), 3.23 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.19 (s, 3H)。

[2639] 实施例70

[2640] 2- {4- [5-氯-2- (3-甲基-1,2-噁唑-5-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基-N- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) 丁酰胺 (外消旋体)

[2641]



[2642] 根据通用方法5,使20mg (0.046mmol) 2- {4- [5-氯-2- (3-甲基-1,2-噁唑-5-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基丁酸 (外消旋体) 与10mg (0.069mmol, 1.5eq.) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺反应。产量:24mg (理论的92%)。

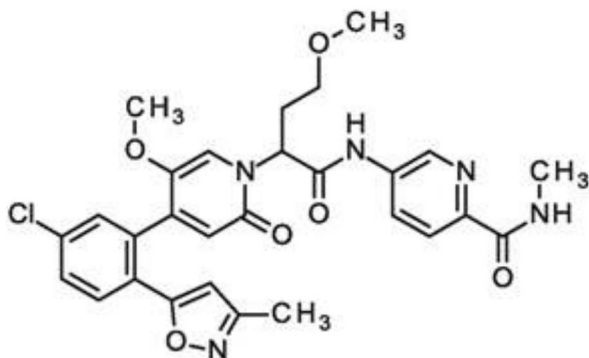
[2643] LC/MS [方法8]: $R_t = 1.20\text{min}$; MS (ESI neg): $m/z = 560 (M-H)^-$,

[2644] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.33 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.84-5.74 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。

[2645] 实施例71

[2646] 5- [(2- {4- [5-氯-2- (3-甲基-1,2-噁唑-5-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基丁酰基) 氨基] -N-甲基吡啶-2-甲酰胺 (外消旋体)

[2647]



[2648] 根据通用方法5,使20mg (46 μmol) 2- {4- [5-氯-2- (3-甲基-1,2-噁唑-5-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基丁酸 (外消旋体) 与11mg (69 μmol , 1.5eq.) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺反应。产量:26mg (理论的99%)。

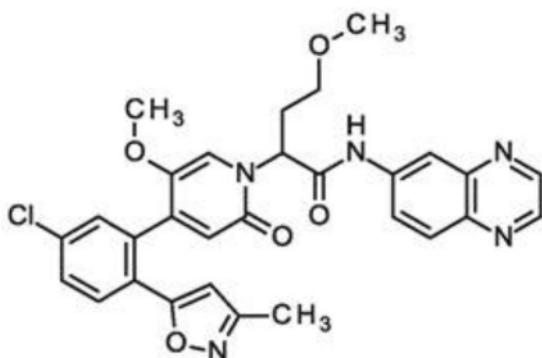
[2649] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.63\text{min}$; MS (ESI pos): $m/z = 566 (M+H)^+$,

[2650] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.81 (brs, 1H), 8.91-8.87 (m, 1H), 8.69-8.62 (m, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.83-5.67 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 4H), 3.29-3.25 (m, 1H, 部分隐藏), 3.24 (s, 3H), 2.80 (d, 3H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)。

[2651] 实施例72

[2652] N- (喹啉-6-基) -2- {4- [5-氯-2- (3-甲基-1,2-噁唑-5-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基丁酰胺 (外消旋体)

[2653]



[2654] 根据通用方法5,使20mg (46mmol) 2- {4- [5-氯-2- (3-甲基-1,2-噁唑-5-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基丁酸 (外消旋体) 与10mg (69 μ mol, 1.5eq.) 喹喔啉-6-胺反应。产量:25mg (理论的93%)。

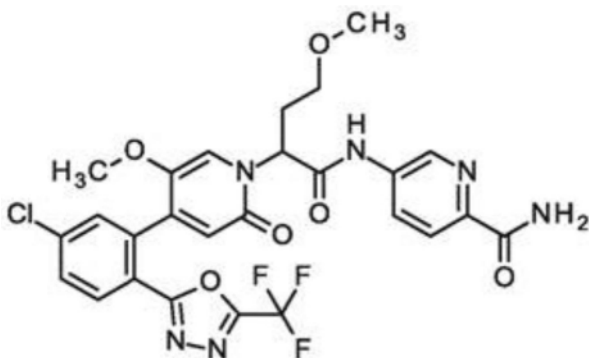
[2655] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.72\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 560 (M+H)^+$,

[2656] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.90 (brs, 1H), 8.91-8.88 (m, 1H), 8.85-8.83 (m, 1H), 8.57-8.53 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.89-5.76 (m, 1H), 3.48-3.49 (m, 4H, 部分隐藏), 3.25 (s, 3H), 2.49-2.42 (m, 2H, 部分隐藏), 2.19 (s, 3H)。

[2657] 实施例73

[2658] 5- ({2- [4- {5-氯-2- [5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基] 苯基} -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基丁酰基) 氨基) 吡啶-2-甲酰胺 (外消旋体)

[2659]



[2660] 根据通用方法5,使35mg (0.072mmol) 2- [4- {5-氯-2- [5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基] 苯基} -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基丁酸 (外消旋体) 与15mg (0.11mmol, 1.5eq.) 5-氨基吡啶-2-甲酰胺反应。产量:35mg (理论的80%)。

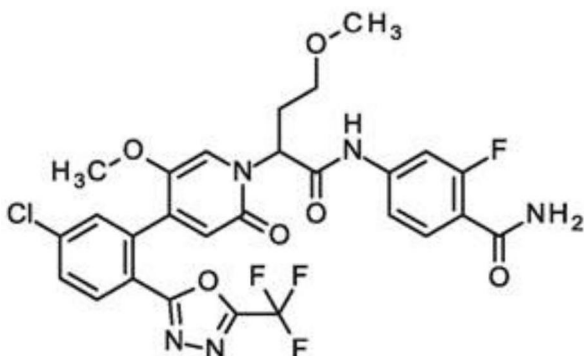
[2661] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.69\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 607 (M+H)^+$,

[2662] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.98-10.74 (m, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03-7.99 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.52 (brs, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.91-5.59 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 1H, 部分隐藏), 3.35 (s, 3H, 部分隐藏), 3.29-3.24 (m, 1H, 部分隐藏), 3.23 (s, 3H), 2.46-2.27 (m, 2H)。

[2663] 实施例74

[2664] 4- ({2- [4- {5-氯-2- [5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基] 苯基} -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -4-甲氧基丁酰基) 氨基) -2-氟苯甲酰胺 (外消旋体)

[2665]



[2666] 根据通用方法5,使35mg (0.072mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与17mg (0.11mmol, 1.5eq.) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺反应。产量:18mg (理论的45%)。

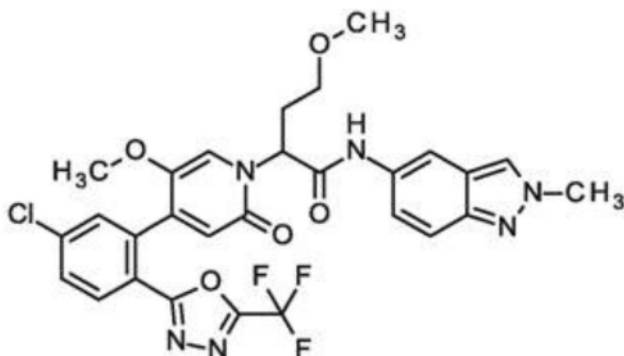
[2667] LC/MS[方法10]: $R_t=1.76\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=624(M+H)^+$,

[2668] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.90-10.63(\text{m}, 1\text{H}), 8.11(\text{d}, 1\text{H}), 7.81(\text{dd}, 1\text{H}), 7.73(\text{d}, 1\text{H}), 7.71-7.63(\text{m}, 2\text{H}), 7.57-7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.43(\text{dd}, 1\text{H}), 7.32(\text{s}, 1\text{H}), 6.58(\text{s}, 1\text{H}), 5.86-5.55(\text{m}, 1\text{H}), 3.41-3.36(\text{m}, 1\text{H}, \text{部分隐藏}), 3.35(\text{s}, 3\text{H}, \text{部分隐藏}), 3.29-3.23(\text{m}, 1\text{H}, \text{部分隐藏}), 3.22(\text{s}, 3\text{H}), 2.42-2.34(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2669] 实施例75

[2670] 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2671]



[2672] 根据通用方法5,使35mg (0.072mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与16mg (0.11mmol, 1.5eq.) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺反应。产量:42mg (理论的95%)。

[2673] LC/MS[方法10]: $R_t=1.79\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=617(M+H)^+$,

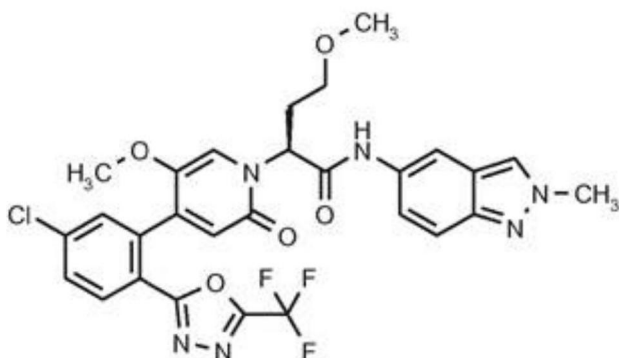
[2674] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.45-10.28(\text{m}, 1\text{H}), 8.25(\text{s}, 1\text{H}), 8.15-8.07(\text{m}, 2\text{H}), 7.81(\text{dd}, 1\text{H}), 7.73(\text{d}, 1\text{H}), 7.54(\text{d}, 1\text{H}), 7.38(\text{s}, 1\text{H}), 7.31(\text{dd}, 1\text{H}), 6.57(\text{s}, 1\text{H}), 5.92-5.69(\text{m}, 1\text{H}), 3.24(\text{s}, 3\text{H}), 3.30-3.25(\text{m}, 1\text{H}, \text{部分隐藏}), 3.23(\text{s}, 3\text{H}), 2.42-2.34(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2675] (s, 3H), 2.77(d, 3H), 2.22-2.03(m, 2H), 0.90(t, 3H)。

[2676] 实施例76

[2677] (2S)-2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(对映异构体2)

[2678]



[2679] 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺 (35.0mg, 72 μ mol) (外消旋体) 的对映异构体分离得到12.3mg对映异构体1 (手性HPLC: $R_t = 2.5\text{min}$) 和12.4mg标题化合物 实施例76 (对映异构体2): 手性HPLC: $R_t = 3.2\text{min}$; 95% ee。

[2680] 分离方法: 柱: Daicel Chiralpak IA SFC, 5 μ m 250mm x 20mm; 流动相: 二氧化碳 70%/乙醇30%; 温度: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流速: 80ml/min; 压力: 100巴; UV检测: 210nm。

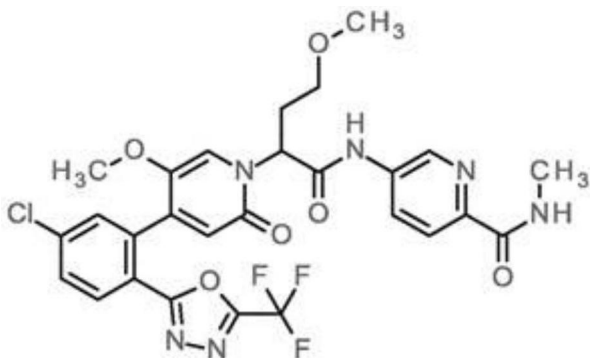
[2681] 分析: 柱: Chiralpak IA SFC 3 μ m 100mm x 4.6mm; 流动相: 70%二氧化碳, 30%乙醇; 流速: 3ml/min; UV检测: 210nm。

[2682] LC/MS (方法8): $R_t = 1.28\text{min}$; MS (ESI neg): $m/z = 615 [M-H]^-$ 。

[2683] 实施例77

[2684] 5-({2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺 (外消旋体)

[2685]



[2686] 根据通用方法5, 使35mg (72 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸 (外消旋体) 与16mg (0.11mmol, 1.5eq.) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺反应。产量: 39mg (理论的82%)。

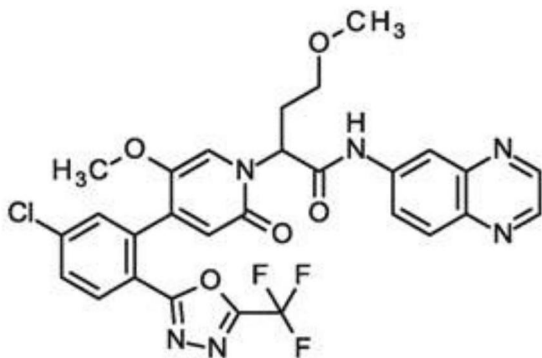
[2687] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.76\text{min}$; MS (ESI pos): $m/z = 621 (M+H)^+$,

[2688] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.99-10.72 (m, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.69-8.64 (m, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.90-5.60 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 1H, 部分隐藏), 3.23 (s, 3H), 2.80 (d, 3H), 2.46-2.39 (m, 2H)。

[2689] 实施例78

[2690] N-(喹喔啉-6-基)-2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰胺 (外消旋体)

[2691]



[2692] 根据通用方法5,使35mg (72 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与16mg (0.11mmol, 1.5eq.) 喹喔啉-6-胺反应。产量:42mg(理论的95%)。

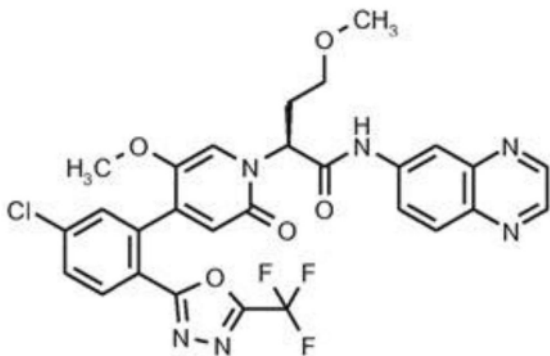
[2693] LC/MS[方法10]: $R_t=1.85\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=615\text{[M+H]}^+$,

[2694] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=11.04-10.80(m, 1H), 8.90(d, 1H), 8.84(d, 1H), 8.57-8.53(m, 1H), 8.13-8.05(m, 2H), 8.03-7.98(m, 1H), 7.81(dd, 1H), 7.74(d, 1H), 7.38(s, 1H), 6.59(1H), 5.95-5.71(m, 1H), 3.45-3.39(m, 1H, 部分隐藏), 3.38(s, 3H, 部分隐藏), 3.24(s, 3H), 2.47-2.39(m, 2H, 部分隐藏)。

[2695] 实施例79

[2696] N-(喹喔啉-6-基)-(2S)-2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰胺(对映异构体2)

[2697]



[2698] N-(喹喔啉-6-基)-2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰胺(35.0mg, 72 μ mol)(外消旋体)的对映异构体分离得到10.2mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=3.7\text{min}$)和8.9mg标题化合物实施例79(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=4.9\text{min}$;99%ee。

[2699] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak OJ-H SFC 5 μ m, 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳90%/甲醇10%;温度:40 $^{\circ}\text{C}$;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

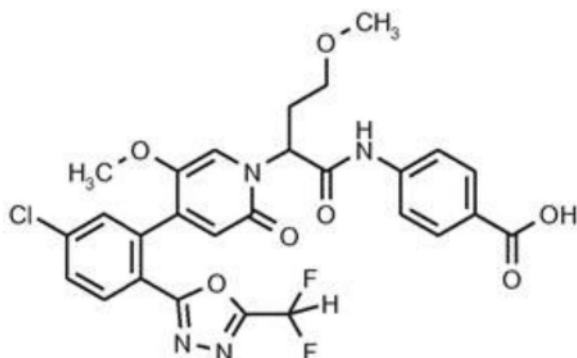
[2700] 分析:柱:Chiralpak OJ-H SFC 3 μ m 100mm x 4.6mm;流动相:90%二氧化碳,10%甲醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[2701] LC/MS(方法10): $R_t=1.86\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=615\text{[M+H]}^+$ 。

[2702] 实施例80

[2703] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)苯甲酸(外消旋体)

[2704]



[2705] 将7mg (0.011mmol) 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)苯甲酸叔丁酯溶于0.3ml二氯甲烷并加入42 μ l (0.54mmol, 50.0eq.) 三氟乙酸。在超声浴中处理反应混合物2h。然后将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱(250mm x 20mm, 反相, 38min, 10-100%乙腈/水, 用0.1%甲酸酸化, 25ml/min)纯化。产量: 5mg (理论的76%)。

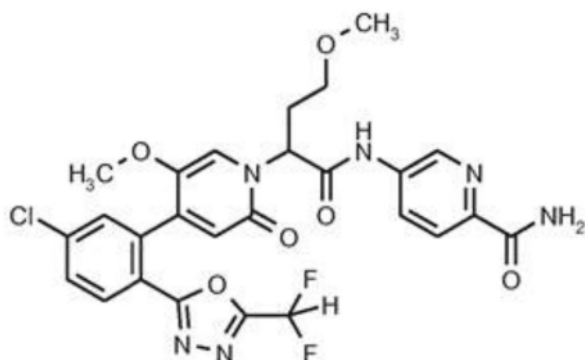
[2706] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.67\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 589 (M+H)^+$,

[2707] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12.82 (brs, 1H), 10.74 (brs, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.80-7.69 (m, 4H), 7.48 (t, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.91-5.72 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H, 部分隐藏), 3.34 (s, 3H, 部分隐藏), 3.23 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 2H)。

[2708] 实施例81

[2709] 5-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)吡啶-2-甲酰胺 (外消旋体)

[2710]



[2711] 根据通用方法5, 使12mg (0.026mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸 (外消旋体) 与5mg (0.038mmol, 1.5eq.) 5-氨基吡啶-2-甲酰胺反应。产量: 10mg (理论的66%)。

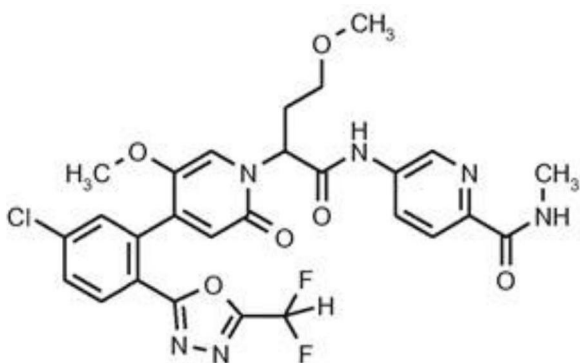
[2712] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.52\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 589 (M+H)^+$,

[2713] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.93 (brs, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.90-5.61 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.34 (s, 3H, 部分隐藏), 3.23 (s, 3H), 2.45-2.36 (m, 2H, 部分隐藏)。

[2714] 实施例82

[2715] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺 (外消旋体)

[2728]



[2729] 根据通用方法5,使12mg (26 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与6mg (0.038mmol, 1.5eq.) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺反应。产量:14mg(理论的91%)。

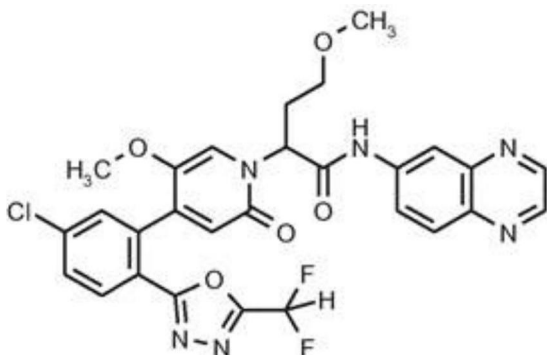
[2730] LC/MS[方法10]: $R_t=1.62\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=603(M+H)^+$,

[2731] 纯度 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.84(\text{brs}, 1\text{H}), 8.88(\text{d}, 1\text{H}), 8.69-8.62(\text{m}, 1\text{H}), 8.21(\text{dd}, 1\text{H}), 8.08(\text{d}, 1\text{H}), 8.00(\text{d}, 1\text{H}), 7.78(\text{dd}, 1\text{H}), 7.70(\text{d}, 1\text{H}), 7.47(\text{t}, 1\text{H}), 7.30(\text{s}, 1\text{H}), 6.56(\text{s}, 1\text{H}), 5.91-5.66(\text{m}, 1\text{H}), 3.43-3.36(\text{m}, 1\text{H}, \text{部分隐藏}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 3.31-3.26(\text{m}, 1\text{H}), 3.23(\text{s}, 3\text{H}), 2.80(\text{d}, 3\text{H}), 2.45-2.36(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2732] 实施例85

[2733] N-(喹喔啉-6-基)-2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰胺(外消旋体)

[2734]



[2735] 根据通用方法5,使12mg (26 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与6mg (0.038mmol, 1.5eq.) 喹喔啉-6-胺反应。产量:14mg(理论的92%)。

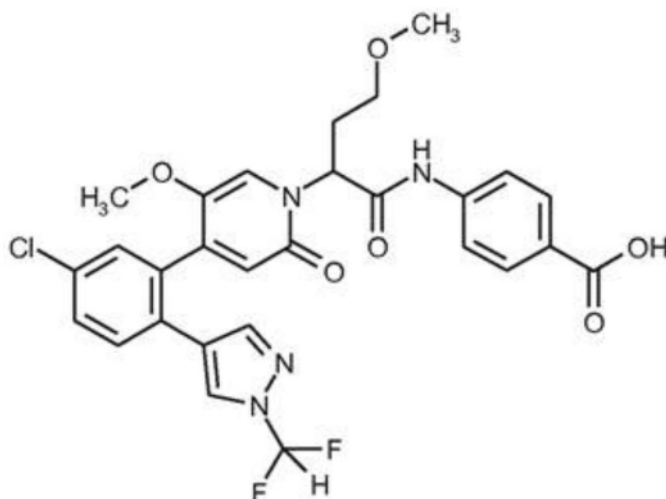
[2736] LC/MS[方法10]: $R_t=1.70\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=597(M+H)^+$,

[2737] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.97(\text{brs}, 1\text{H}), 8.89(\text{d}, 1\text{H}), 8.84(\text{d}, 1\text{H}), 8.54(\text{d}, 1\text{H}), 8.11-8.05(\text{m}, 2\text{H}), 8.01(\text{dd}, 1\text{H}), 7.79(\text{dd}, 1\text{H}), 7.72(\text{d}, 1\text{H}), 7.49(\text{t}, 1\text{H}), 7.36(\text{s}, 1\text{H}), 6.57(\text{s}, 1\text{H}), 5.99-5.75(\text{m}, 1\text{H}), 3.45-3.39(\text{m}, 1\text{H}), 3.36(\text{s}, 3\text{H}), 3.24(\text{s}, 3\text{H}), 2.46-2.39(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2738] 实施例86

[2739] 4-({2-[4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)苯甲酸(外消旋体)

[2740]



[2741] 根据通用方法5,使100mg (0.214mmol) 2-[4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与32.2mg (0.235mmol) 4-氨基苯甲酸在2.5ml吡啶中反应。产量:54mg(理论的42%)。

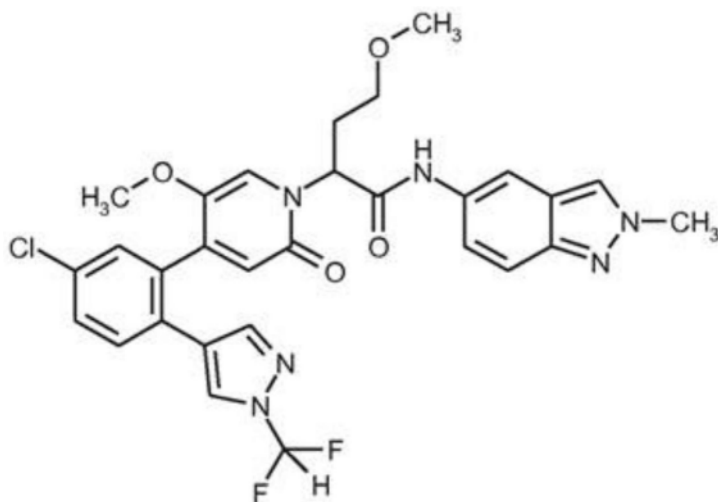
[2742] LC/MS[方法10]: $R_t=1.72\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=587(M+H)^+$,

[2743] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=12.72(br.s., 1H), 10.73(br.s., 1H), 8.11(s, 1H), 7.90(d, 2H), 7.75(d, 2H), 7.69(s, 1H), 7.62-7.57(m, 1H), 7.56-7.52(m, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.31(s, 1H), 6.40(s, 1H), 5.79(br.s., 1H), 3.38-3.27(m, 部分隐藏), 3.21(s, 3H), 2.42-2.33(m, 2H)。

[2744] 实施例87

[2745] 2-[4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2746]



[2747] 根据通用方法5,使50.0mg (0.107mmol) 2-[4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与26.5mg(纯度89%, 0.160mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.6ml吡啶中反应。产量:31mg(理论的48%)。

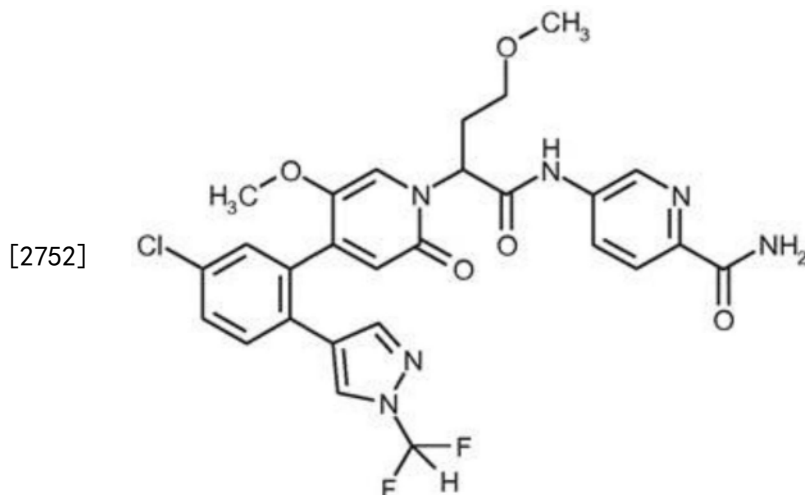
[2748] LC/MS[方法10]: $R_t=1.71\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=597(M+H)^+$,

[2749] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.35(br.s., 1H), 8.25(s, 1H), 8.11(s, 2H), 7.89-7.73(m, 1H), 7.69(s, 1H), 7.63-7.58(m, 1H), 7.57-7.52(m, 2H), 7.43-7.40(m, 1H),

7.36-7.28 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 4.13 (s, 3H), 3.45-3.31 (m, 部分隐藏), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 2H)。

[2750] 实施例88

[2751] 5-({2-[4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)



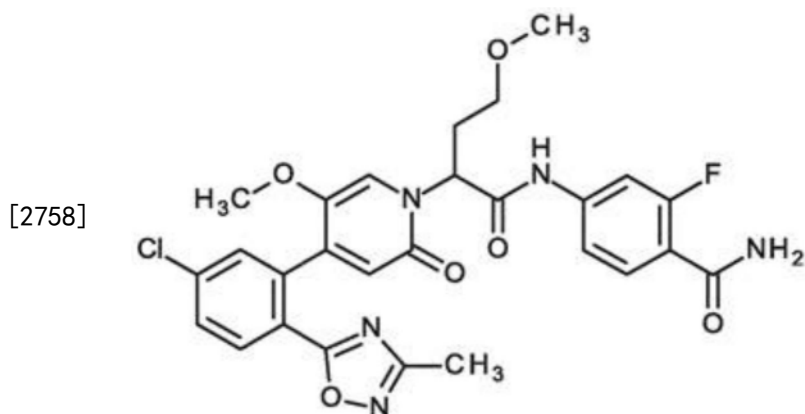
[2753] 根据通用方法5,使50.0mg (0.107mmol) 2-[4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与22.7mg (0.160mmol) 5-氨基吡啶-2-甲酰胺在0.6ml吡啶中反应。产量:26mg(理论的40%)。

[2754] LC/MS[方法10]: $R_t=1.62\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=587(M+H)^+$,

[2755] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.89(\text{br. s.}, 1\text{H}), 8.88-8.84(\text{m}, 1\text{H}), 8.24-8.17(\text{m}, 1\text{H}), 8.13-8.07(\text{m}, 1\text{H}), 8.04-7.98(\text{m}, 2\text{H}), 7.93-7.72(\text{m}, 1\text{H}), 7.70(\text{s}, 1\text{H}), 7.62-7.49(\text{m}, 3\text{H}), 7.45-7.40(\text{m}, 1\text{H}), 7.34-7.25(\text{m}, 1\text{H}), 6.41(\text{s}, 1\text{H}), 5.78(\text{br. s.}, 1\text{H}), 3.41-3.23(\text{m}, \text{部分隐藏}), 3.22(\text{s}, 3\text{H}), 2.45-2.34(\text{m}, 2\text{H})。$

[2756] 实施例89

[2757] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)



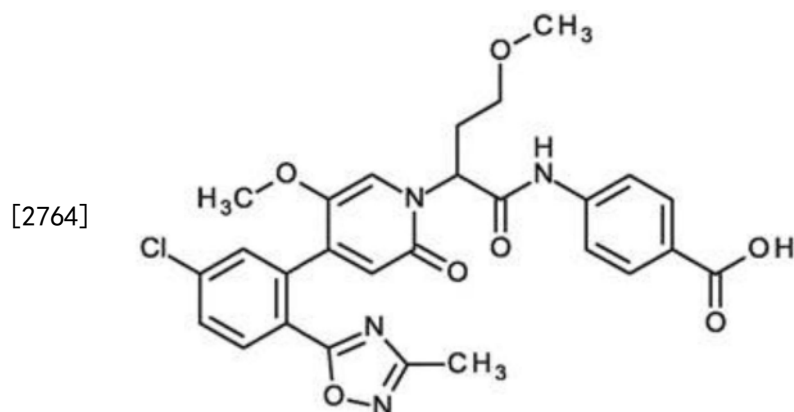
[2759] 根据通用方法5,使50.0mg (115 μmol) 2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与26.6mg (173 μmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在0.6ml吡啶中反应。产量:58mg(理论的87%)。

[2760] LC/MS[方法10]: $R_t=1.61\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=570(M+H)^+$,

[2761] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.87-10.70(\text{m}, 1\text{H})$, $8.07(\text{d}, 1\text{H})$, $7.75(\text{dd}, 1\text{H})$, $7.72-7.63(\text{m}, 3\text{H})$, $7.58-7.48(\text{m}, 2\text{H})$, $7.47-7.40(\text{m}, 1\text{H})$, $7.29(\text{s}, 1\text{H})$, $6.51(\text{s}, 1\text{H})$, $5.78(\text{br.s.}, 1\text{H})$, $3.45-3.37(\text{m}, 1\text{H})$, $3.40-3.20(\text{m}, \text{部分隐藏})$, $2.45-2.35(\text{m}, 2\text{H})$, $2.34(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[2762] 实施例90

[2763] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)



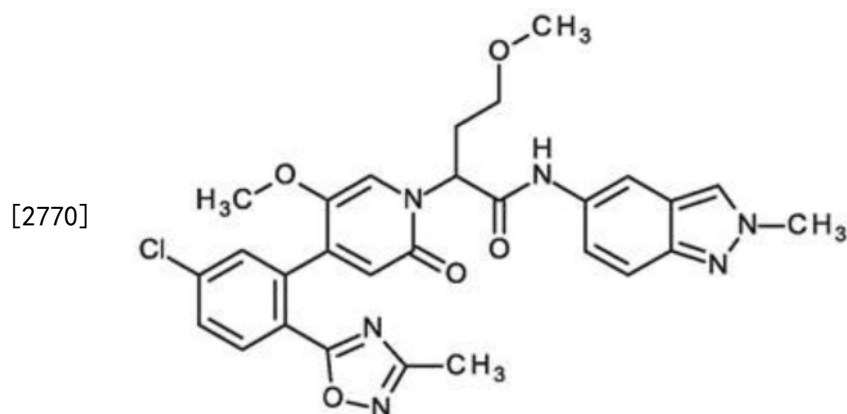
[2765] 根据通用方法5,使50.0mg (115 μmol) 2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与17.4mg (0.127mmol) 4-氨基苯甲酸在1.4ml吡啶中反应。产量:24mg(理论的37%)。

[2766] LC/MS[方法10]: $R_t=1.67\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=553(M+H)^+$,

[2767] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.72(\text{br.s.}, 1\text{H})$, $10.72(\text{br.s.}, 1\text{H})$, $8.07(\text{d}, 1\text{H})$, $7.91(\text{d}, 2\text{H})$, $7.79-7.72(\text{m}, 3\text{H})$, $7.69-7.65(\text{m}, 1\text{H})$, $7.30(\text{s}, 1\text{H})$, $6.51(\text{s}, 1\text{H})$, $5.79(\text{br.s.}, 1\text{H})$, $3.45-3.36(\text{m}, 1\text{H})$, $3.35-3.20(\text{m}, \text{部分隐藏})$, $2.44-2.36(\text{m}, 2\text{H})$, $2.33(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[2768] 实施例91

[2769] 2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)



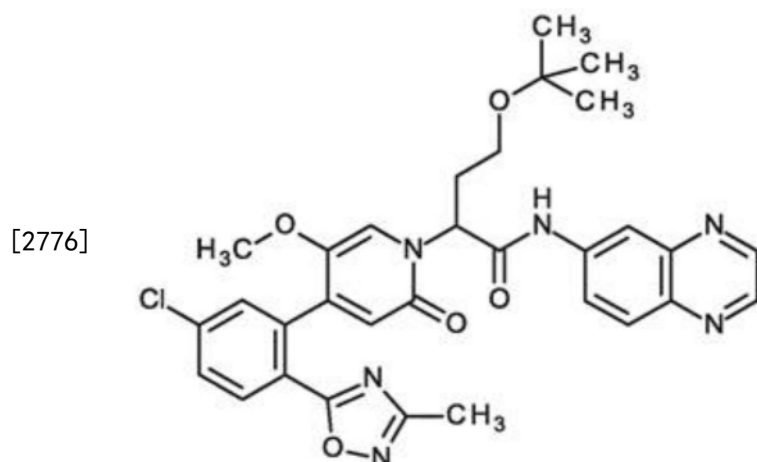
[2771] 根据通用方法5,使50.0mg (0.12mmol) 2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与28.6mg (纯度89%, 0.46mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.6ml吡啶中反应。产量:29mg(理论的44%)。

[2772] LC/MS[方法10]: $R_t=1.65\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=563(M+H)^+$,

[2773] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.36(\text{br.s.}, 1\text{H}), 8.25(\text{s}, 1\text{H}), 8.13(\text{d}, 1\text{H}), 8.07(\text{d}, 1\text{H}), 7.78-7.72(\text{m}, 1\text{H}), 7.67(\text{d}, 1\text{H}), 7.58-7.51(\text{m}, 1\text{H}), 7.37-7.27(\text{m}, 2\text{H}), 6.51(\text{s}, 1\text{H}), 5.81(\text{br.s.}, 1\text{H}), 4.13(\text{s}, 3\text{H}), 3.43-3.36(\text{m}, 1\text{H}), 3.35-3.20(\text{m}, \text{部分隐藏}), 2.41-2.28(\text{m}, 5\text{H})$ 。

[2774] 实施例92

[2775] 4-叔丁氧基-N-(喹啉-6-基)-2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰胺(外消旋体)



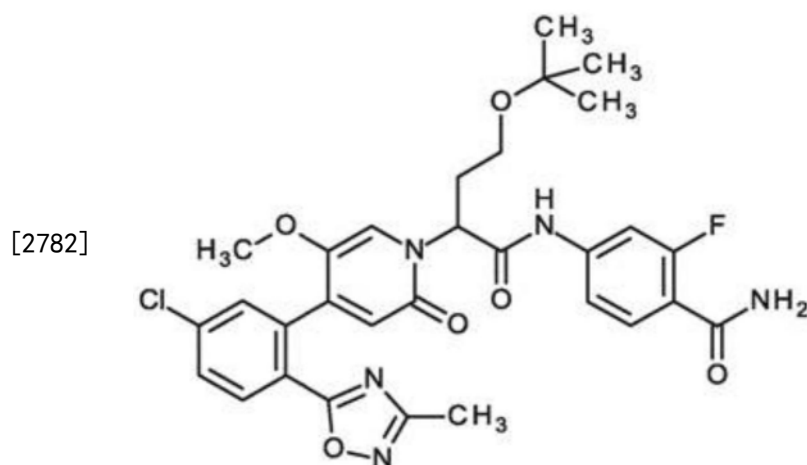
[2777] 根据通用方法5,使38.8mg (81 μmol) 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与15.4mg (106 μmol) 喹啉-6-胺在2.0ml吡啶中反应。产量:25mg(理论的52%)。

[2778] LC/MS[方法10]: $R_t=1.04\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=603(M+H)^+$,

[2779] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.94(\text{br.s.}, 1\text{H}), 8.91-8.81(\text{m}, 1\text{H}), 8.59-8.53(\text{m}, 1\text{H}), 8.10-8.00(\text{m}, 3\text{H}), 7.78-7.72(\text{m}, 1\text{H}), 7.64(\text{br.s.}, 1\text{H}), 7.33(\text{s}, 1\text{H}), 6.54(\text{s}, 1\text{H}), 5.88(\text{br.s.}, 1\text{H}), 3.48-3.39(\text{m}, 1\text{H}), 3.35(\text{s}, 3\text{H}), 2.45-2.30(\text{m}, 5\text{H}), 1.09(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[2780] 实施例93

[2781] 4-[(4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)



[2783] 根据通用方法5,使38.8mg (81 μmol) 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-

噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与16.3mg (106 μ mol)4-氨基-2-氟苯甲酰胺在2.0ml吡啶中反应。产量:23mg(理论的45%)。

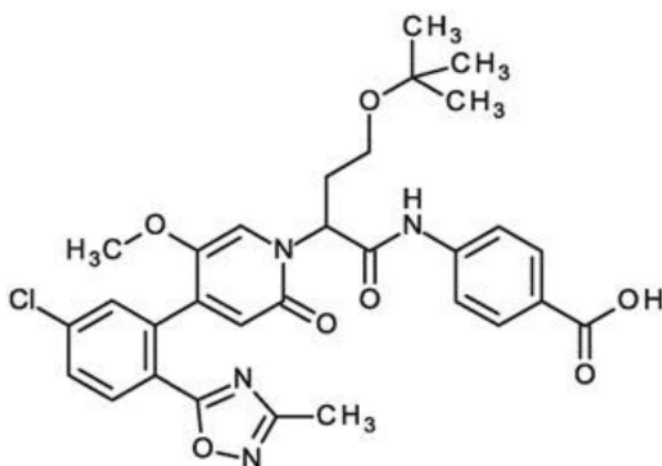
[2784] LC/MS[方法1]: $R_t=0.99\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=612(M+H)^+$,

[2785] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.79(\text{br.s.}, 1\text{H}), 8.06(\text{d}, 1\text{H}), 7.76(\text{d}, 1\text{H}), 7.71-7.59(\text{m}, 3\text{H}), 7.57-7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.48-7.43(\text{m}, 1\text{H}), 7.27(\text{s}, 1\text{H}), 6.53(\text{s}, 1\text{H}), 5.79(\text{br.s.}, 1\text{H}), 3.45-3.37(\text{m}, 1\text{H}), 3.33(\text{s}, 3\text{H}), 3.27-3.22(\text{m}, 1\text{H}), 2.34-2.32(\text{m}, 5\text{H}), 1.08(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[2786] 实施例94

[2787] 4-[(4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)

[2788]



[2789] 根据通用方法5,使38.8mg (81 μ mol)4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与14.5mg (106 μ mol)4-氨基苯甲酸在2.0ml吡啶中反应。产量:23mg(理论的47%)。

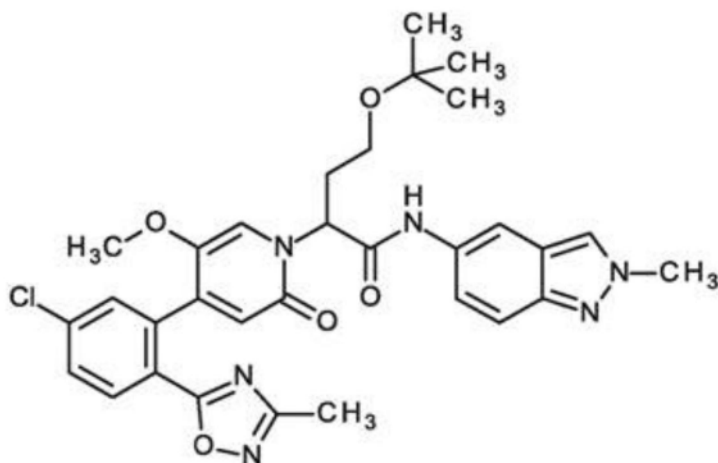
[2790] LC/MS[方法1]: $R_t=1.02\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=595(M+H)^+$,

[2791] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.74(\text{br.s.}, 1\text{H}), 10.71(\text{br.s.}, 1\text{H}), 8.06(\text{d}, 1\text{H}), 7.90(\text{d}, 2\text{H}), 7.80-7.71(\text{m}, 3\text{H}), 7.63(\text{br.s.}, 1\text{H}), 7.28(\text{s}, 1\text{H}), 6.52(\text{s}, 1\text{H}), 5.82(\text{br.s.}, 1\text{H}), 3.45-3.36(\text{m}, 1\text{H}), 3.35-3.20(\text{m}, \text{部分隐藏}), 2.41-2.27(\text{m}, 5\text{H}), 1.08(\text{s}, 9\text{H})$ 。

[2792] 实施例95

[2793] 4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2794]



[2795] 根据通用方法5,使38.7mg (81 μ mol) 4-叔丁氧基-2- {4-[5-氯-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基} 丁酸(外消旋体)与15.6mg (106 μ mol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在2.0ml吡啶中反应。产量:26mg(理论的49%)。

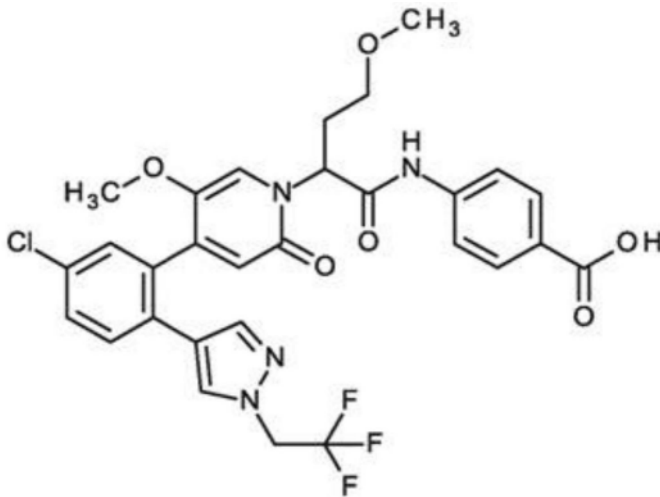
[2796] LC/MS[方法1]: $R_t=1.02\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=605(M+H)^+$,

[2797] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.34(br.s., 1H), 8.25(s, 1H), 8.14(d, 1H), 8.06(d, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.63(br.s., 1H), 7.54(d, 1H), 7.38-7.26(m, 2H), 6.52(s, 1H), 5.82(br.s., 1H), 4.13(s, 3H), 3.44-3.36(m, 1H), 3.35-3.20(m, 部分隐藏), 2.40-2.25(m, 5H), 1.09(s, 9H)。

[2798] 实施例96

[2799] 4-({2-[4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基] 苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基} 氨基) 苯甲酸(外消旋体)

[2800]



[2801] 根据通用方法5,使35.3mg (0.07mmol) 2-[4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基] 苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与10.7mg (0.08mmol) 4-氨基苯甲酸在0.83ml吡啶中反应。产量:22mg(理论的50%)。

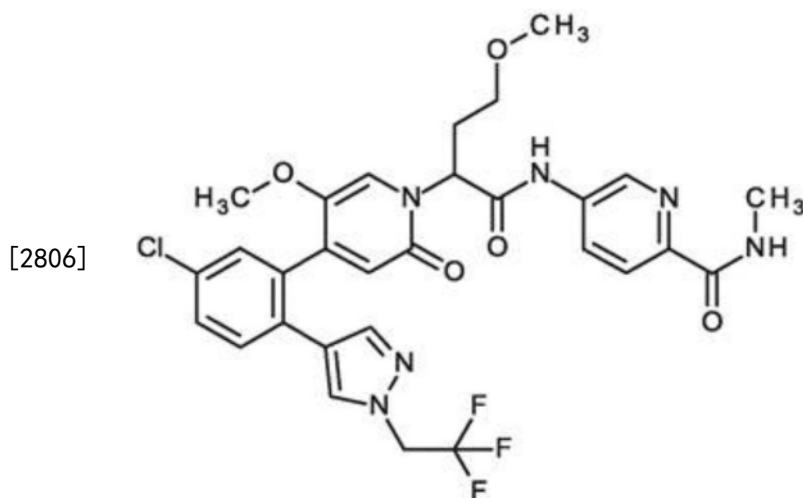
[2802] LC/MS[方法10]: $R_t=1.74\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=619(M+H)^+$,

[2803] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=12.76(br.s., 1H), 10.71(br.s., 1H), 7.90(d, 2H), 7.75(d, 2H), 7.69(br.s., 1H), 7.59-7.48(m, 3H), 7.37(d, 1H), 7.30(s, 1H), 6.38(s, 1H), 5.76(br.s., 1H), 5.05(br.s., 2H), 3.41-3.25(m, 部分隐藏), 3.23(s, 3H), 2.44-2.27

(m, 2H)。

[2804] 实施例97

[2805] 5-({2-[4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)



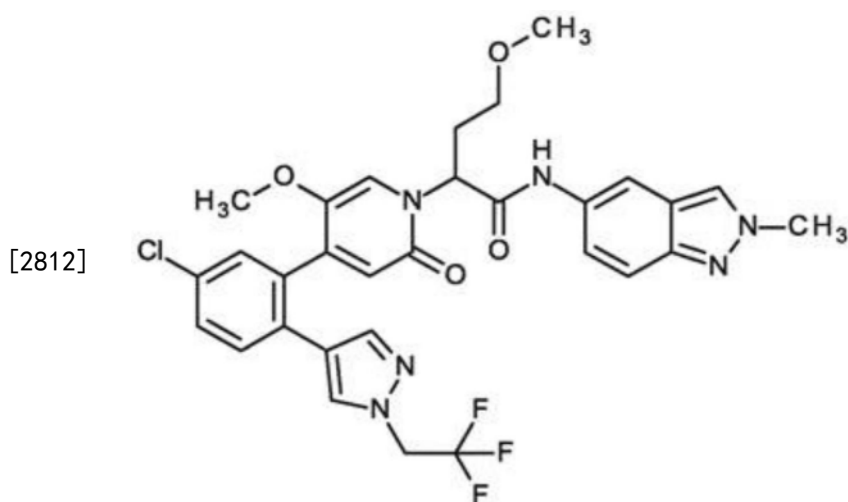
[2807] 根据通用方法5,使35.3mg (0.07mmol) 2-[4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与16.0mg (0.11mmol) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在0.38ml吡啶中反应。产量:22mg(理论的48%)。

[2808] LC/MS[方法10]: $R_t=1.69\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=633\text{(M+H)}^+$,

[2809] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.97\text{--}10.65\text{(m, 1H)}, 8.89\text{--}8.85\text{(m, 1H)}, 8.68\text{--}8.61\text{(m, 1H)}, 8.24\text{--}8.17\text{(m, 1H)}, 8.00\text{(d, 1H)}, 7.76\text{--}7.64\text{(m, 1H)}, 7.58\text{--}7.48\text{(m, 3H)}, 7.39\text{--}7.34\text{(m, 1H)}, 7.32\text{--}7.25\text{(m, 1H)}, 6.39\text{(s, 1H)}, 5.75\text{(br.s., 1H)}, 5.05\text{(br.s., 2H)}, 3.45\text{--}3.24\text{(m, 部分隐藏)}, 3.23\text{(s, 3H)}, 2.80\text{(d, 3H)}, 2.46\text{--}2.28\text{(m, 2H)}。$

[2810] 实施例98

[2811] 2-[4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)



[2813] 根据通用方法5,使35.3mg (0.07mmol) 2-[4-{5-氯-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与17.5mg

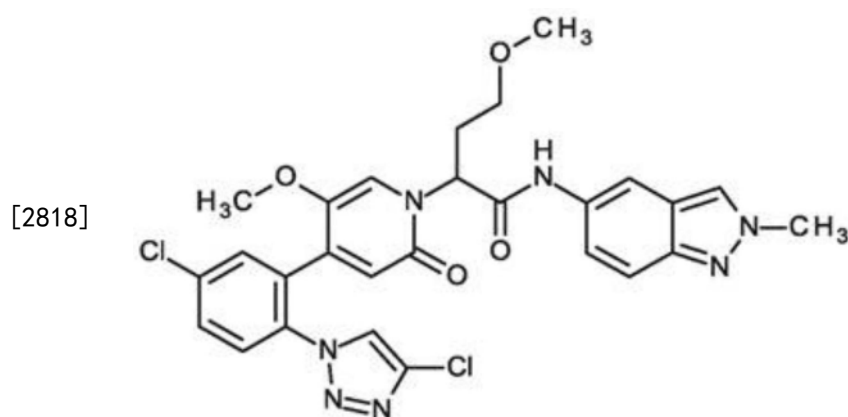
(纯度89%, 0.11mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.38ml吡啶中反应。产量: 13mg (理论的30%)。

[2814] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.73\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 629 (M+H)^+$,

[2815] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}] = 10.34 (\text{br.s.}, 1\text{H}), 8.27-8.20 (\text{m}, 1\text{H}), 8.14-8.09 (\text{m}, 1\text{H}), 7.69 (\text{br.s.}, 1\text{H}), 7.61-7.46 (\text{m}, 4\text{H}), 7.39-7.26 (\text{m}, 4\text{H}), 6.39 (\text{s}, 1\text{H}), 5.79 (\text{br.s.}, 1\text{H}), 5.05 (\text{br.s.}, 2\text{H}), 4.13 (\text{s}, 3\text{H}), 3.43-3.25 (\text{m}, \text{部分隐藏}), 3.24 (\text{s}, 3\text{H}), 2.43-2.24 (\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2816] 实施例99

[2817] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)



[2819] 根据通用方法5,使83.3mg (纯度81%, 0.15mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与36.9mg (纯度89%, 0.22mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.80ml吡啶中反应。产量: 34mg (理论的38%)。

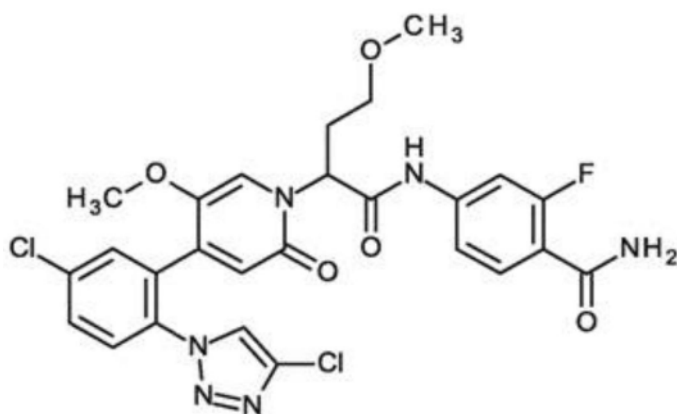
[2820] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.58\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 582 (M+H)^+$,

[2821] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}] = 10.29 (\text{br.s.}, 1\text{H}), 8.63 (\text{s}, 1\text{H}), 8.25 (\text{s}, 1\text{H}), 8.12-8.09 (\text{m}, 1\text{H}), 7.81-7.71 (\text{m}, 3\text{H}), 7.54 (\text{d}, 1\text{H}), 7.30 (\text{dd}, 1\text{H}), 7.24 (\text{s}, 1\text{H}), 6.46 (\text{s}, 1\text{H}), 5.76-5.65 (\text{m}, 1\text{H}), 4.13 (\text{s}, 3\text{H}), 3.40-3.28 (\text{m}, \text{部分隐藏}), 3.21 (\text{s}, 3\text{H}), 3.19-3.13 (\text{m}, 1\text{H}), 2.38-2.26 (\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2822] 实施例100

[2823] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4-甲氧基丁酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[2824]



[2825] 根据通用方法5,使83.3mg (纯度81%, 0.15mmol) 2-[4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与34.4mg (0.22mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在0.8ml吡啶中反应。产量:21mg (理论的22%)。

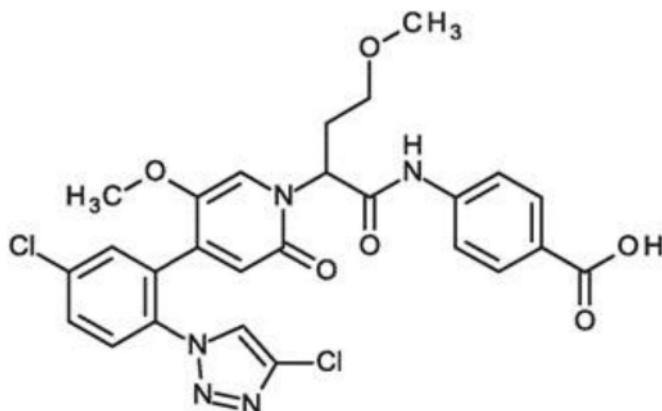
[2826] LC/MS[方法10]: $R_t=1.53\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=589(M+H)^+$,

[2827] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.70(\text{br.s.}, 1\text{H}), 8.63(\text{s}, 1\text{H}), 7.81-7.72(\text{m}, 3\text{H}), 7.71-7.61(\text{m}, 2\text{H}), 7.55-7.47(\text{m}, 2\text{H}), 7.42(\text{dd}, 1\text{H}), 7.19(\text{s}, 1\text{H}), 6.46(\text{s}, 1\text{H}), 5.63(\text{br.s.}, 1\text{H}), 3.40-3.25(\text{m}, \text{部分隐藏}), 3.20(\text{s}, 3\text{H}), 3.17-3.10(\text{m}, 1\text{H}), 2.38-2.29(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2828] 实施例101

[2829] 4-[(2-[4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)

[2830]



[2831] 根据通用方法5,使83.3mg (纯度81%, 0.15mmol) 2-[4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸(外消旋体)与22.5mg (0.16mmol) 4-氨基苯甲酸在1.75ml吡啶中反应。产量:3mg (理论的3%)。

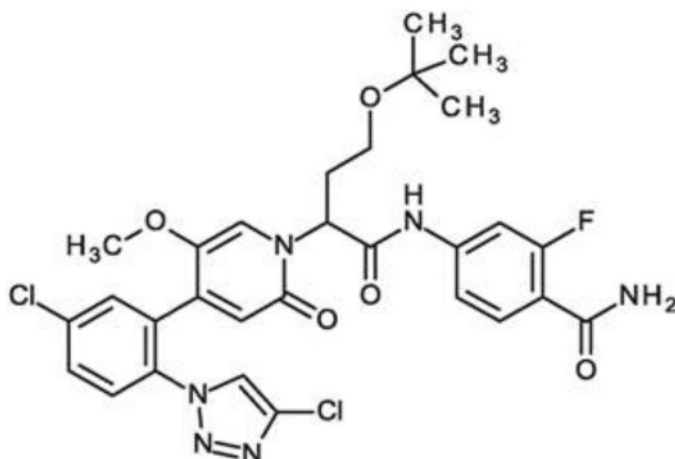
[2832] LC/MS[方法10]: $R_t=1.59\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=572(M+H)^+$,

[2833] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.47(\text{br.s.}, 1\text{H}), 8.63(\text{s}, 1\text{H}), 7.90-7.83(\text{m}, 2\text{H}), 7.81-7.72(\text{m}, 3\text{H}), 7.65-7.58(\text{m}, 2\text{H}), 7.21(\text{s}, 1\text{H}), 6.45(\text{s}, 1\text{H}), 5.68(\text{br.s.}, 1\text{H}), 3.42-3.25(\text{m}, \text{部分隐藏}), 3.20(\text{s}, 3\text{H}), 3.18-3.11(\text{m}, 2\text{H}), 2.36-2.28(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[2834] 实施例102

[2835] 4-[(4-叔丁氧基-2-[4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[2836]



[2837] 根据通用方法5,使48mg (97 μ mol) 4-叔丁氧基-2- {4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与19mg (126 μ mol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在1ml吡啶中反应。产量:24mg(理论的35%)。

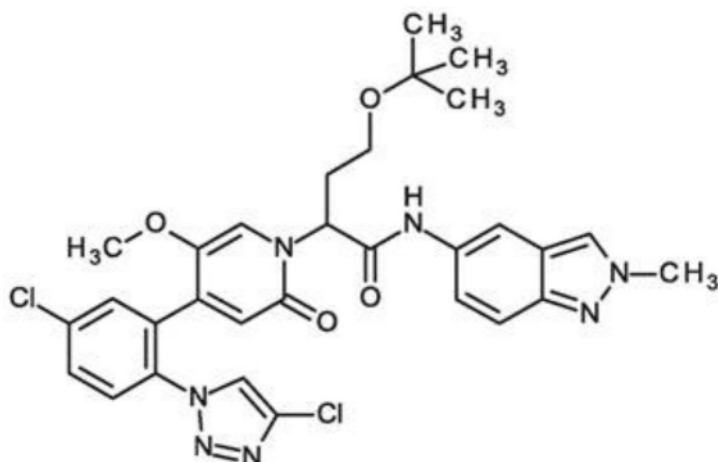
[2838] LC/MS[方法1]: $R_t=0.97\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=631(M+H)^+$,

[2839] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.70(br.s., 1H), 8.64(s, 1H), 7.81-7.72(m, 1H), 7.71-7.62(m, 1H), 7.56-7.47(m, 1H), 7.43(d, 1H), 7.18(s, 1H), 6.46(s, 1H), 5.72-5.61(m, 1H), 3.40-3.25(m, 部分隐藏), 3.20-3.10(m, 1H), 2.35-2.25(m, 2H), 1.05(s, 9H)。

[2840] 实施例103

[2841] 4-叔丁氧基-2- {4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2842]



[2843] 根据通用方法5,使48.0mg (97 μ mol) 4-叔丁氧基-2- {4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与18.5mg (126 μ mol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在1ml吡啶中反应。产量:40mg(理论的63%)。

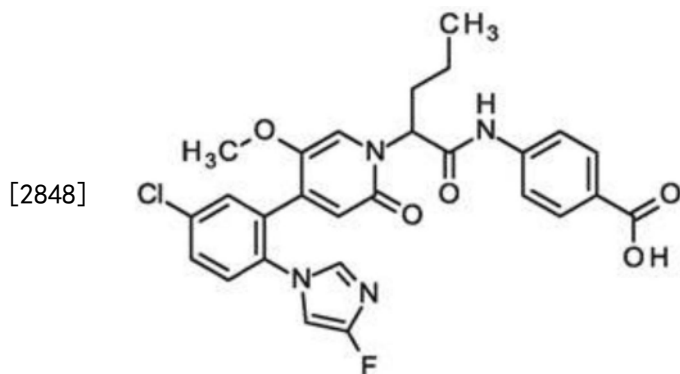
[2844] LC/MS[方法1]: $R_t=0.99\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=624(M+H)^+$,

[2845] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.27(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.82-7.72(m, 2H), 7.68(s, 1H), 7.53(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.23(s, 1H), 6.45(s, 1H), 5.77-5.66(m, 1H), 4.12(s, 3H), 3.23-3.11(m, 1H), 2.32-2.21(m, 2H), 1.06(s, 9H)。

[2846] 实施例104

[2847] 4- { [2- {4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-

基}戊酰基]氨基}苯甲酸(外消旋体)



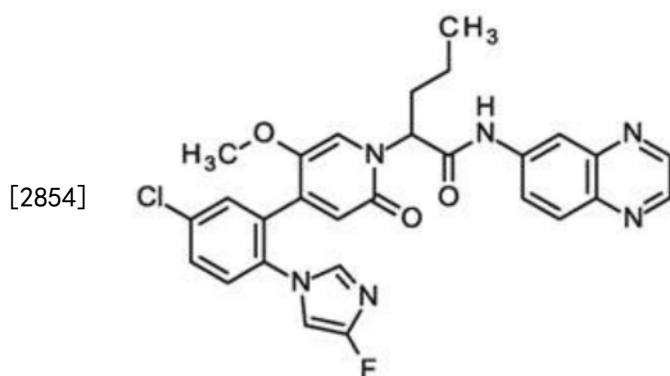
[2849] 根据通用方法5,使30.0mg (71.5 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸(外消旋体)与10.3mg (75.0 μ mol) 4-氨基苯甲酸在0.4ml吡啶中反应。产量:27mg (81%纯度,理论的57%)。

[2850] LC/MS[方法1]: $R_t=0.97\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=539[M+H]^+$

[2851] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.76(\text{br s}, 1\text{H}), 10.71(\text{s}, 1\text{H}), 7.90(\text{d}, 2\text{H}), 7.75-7.67(\text{m}, 3\text{H}), 7.63(\text{d}, 1\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.39(\text{t}, 1\text{H}), 7.23(\text{s}, 1\text{H}), 6.90(\text{dd}, 1\text{H}), 6.46(\text{s}, 1\text{H}), 5.72-5.63(\text{m}, 1\text{H}), 3.41(\text{s}, 3\text{H}), 2.13-1.98(\text{m}, 2\text{H}), 1.28-1.12(\text{m}, 2\text{H}), 0.90(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[2852] 实施例105

[2853] N-(喹喔啉-6-基)-2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酰胺(外消旋体)



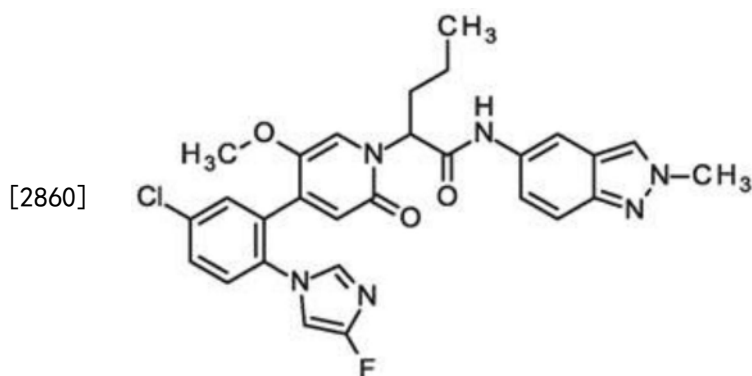
[2855] 根据通用方法5,使30.0mg (71.5 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸(外消旋体)与15.6mg (107 μ mol) 喹喔啉-6-胺在590 μ l吡啶中反应。产量:28.0mg (纯度83%,理论的59%)。

[2856] LC/MS[方法2]: $R_t=2.86\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=547[M+H]^+$

[2857] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.93(\text{s}, 1\text{H}), 8.89(\text{d}, 1\text{H}), 8.84(\text{d}, 1\text{H}), 8.53-8.50(\text{m}, 1\text{H}), 8.09-8.05(\text{m}, 1\text{H}), 7.99-7.94(\text{m}, 1\text{H}), 7.71-7.66(\text{m}, 1\text{H}), 7.64(\text{d}, 1\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.40(\text{t}, 1\text{H}), 7.28(\text{s}, 1\text{H}), 6.91(\text{dd}, 1\text{H}), 6.48(\text{s}, 1\text{H}), 5.77-5.69(\text{m}, 1\text{H}), 3.43(\text{s}, 3\text{H}), 2.20-2.06(\text{m}, 2\text{H}), 1.31-1.16(\text{m}, 2\text{H}), 0.92(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[2858] 实施例106

[2859] 2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)戊酰胺(外消旋体)



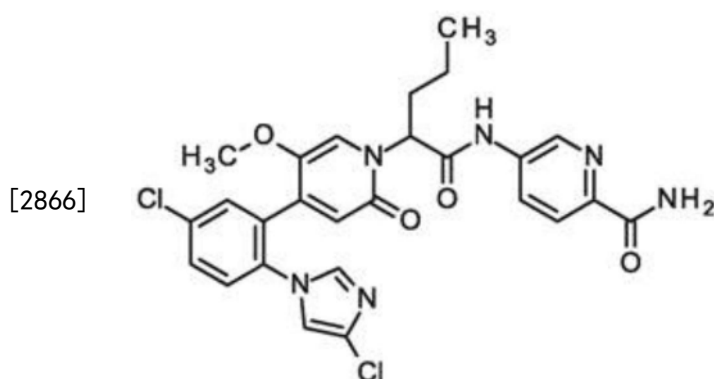
[2861] 根据通用方法5,使30.0mg (71.5 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氟-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸(外消旋体)与16.1mg (107 μ mol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在590 μ l吡啶中反应。产量:27.0mg(理论的69%)。

[2862] LC/MS[方法1]: R_t =0.94min;MS(ESIpos): m/z =549[M+H]⁺

[2863] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=10.36(s,1H),8.24(s,1H),8.12(s,1H),7.72-7.66(m,1H),7.63(d,1H),7.61-7.53(m,2H),7.39(t,1H),7.30-7.25(m,2H),6.91(dd,1H),6.46(s,1H),5.74-5.65(m,1H),4.13(s,3H),3.41(s,3H),2.09-1.98(m,2H),1.30-1.13(m,2H),0.91(t,3H)。

[2864] 实施例107

[2865] 5-{[2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酰基]氨基}吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)



[2867] 根据通用方法5,使30.0mg (68.8 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸(外消旋体)与14.6mg (103 μ mol) 5-氨基吡啶-2-甲酰胺反应。产量:28.0mg(理论的71%)。

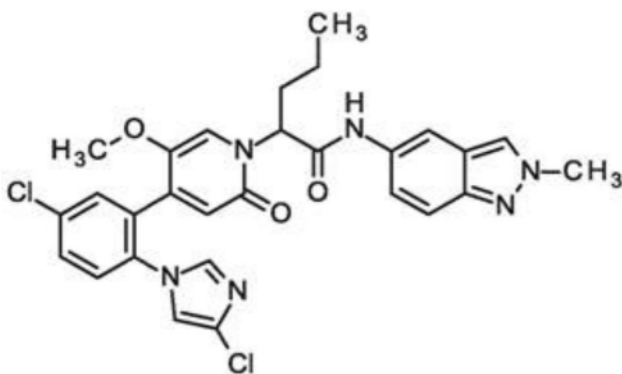
[2868] LC/MS[方法1]: R_t =0.86min;MS(ESIpos): m/z =555[M+H]⁺

[2869] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=10.86(s,1H),8.83(d,1H),8.20(dd,1H),8.04-7.98(m,2H),7.72-7.67(m,1H),7.66(d,1H),7.64(d,1H),7.59(d,1H),7.52(br s,1H),7.25(d,1H),7.22(s,1H),6.48(s,1H),5.68(br dd,1H),3.38(s,3H),2.18-2.01(m,2H),1.30-1.12(m,2H),0.95-0.88(m,3H)。

[2870] 实施例108

[2871] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)戊酰胺(外消旋体)

[2872]



[2873] 根据通用方法5,使30.0mg (68.8 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4-氟-1H-咪唑-1-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酸 (外消旋体) 与15.5mg (103 μ mol) 2-甲基-2H-咪唑-5-胺反应。产量:29mg (理论的75%)。

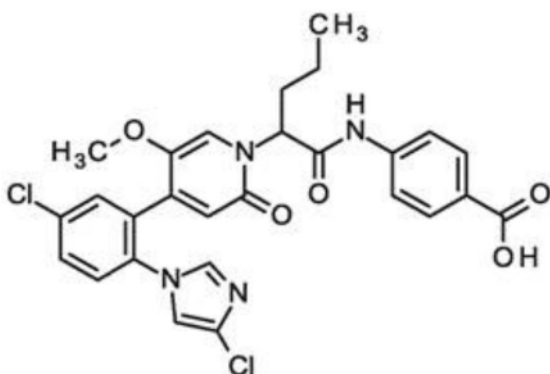
[2874] LC/MS [方法1]: $R_t = 0.95\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 565 [M+H]^+$

[2875] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.29-7.24 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 5.74-5.67 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.21 (br d, 2H), 0.92 (t, 3H)。

[2876] 实施例109

[2877] 4- { [2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-咪唑-1-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酰基] 氨基} 苯甲酸 (外消旋体)

[2878]



[2879] 根据通用方法5,使30.0mg (68.8 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-咪唑-1-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酸 (外消旋体) 与9.9mg (72.2 μ mol) 4-氨基苯甲酸反应。产量:26.0mg (95%纯度,理论的65%)。

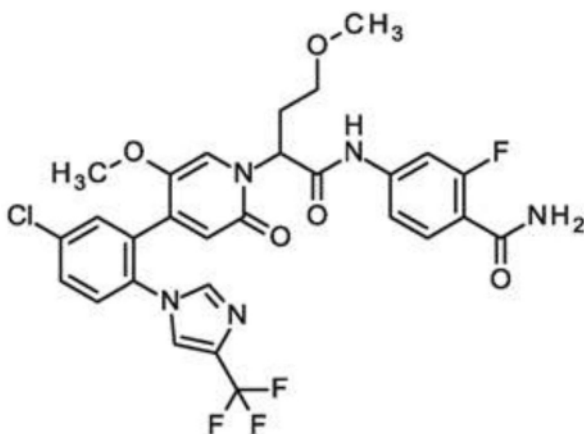
[2880] LC/MS [方法1]: $R_t = 0.98\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 555 [M+H]^+$

[2881] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 12.76 (br s, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.74-7.68 (m, 3H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.72-5.66 (m, 1H), 3.38 (m, 3H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.27-1.12 (m, 2H), 0.91 (t, 3H)。

[2882] 实施例110

[2883] 4- ({2- [4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-咪唑-1-基] 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基]-4-甲氧基丁酰基} 氨基) -2-氟苯甲酰胺 (外消旋体)

[2884]



[2885] 根据通用方法5,使28.0mg (纯度80%, 42.9 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)与10.2mg (64.3 μ mol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在350 μ l吡啶中反应。产量:14.0mg (理论的52%)。

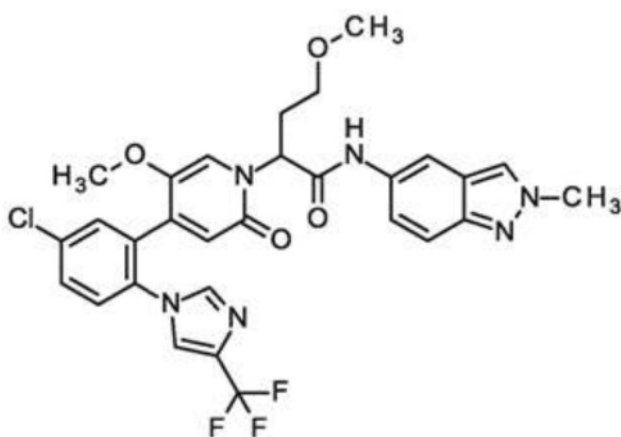
[2886] LC/MS[方法1]: $R_t=0.87\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=622[M+H]^+$

[2887] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.69(br s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.75-7.71(m, 1H), 7.71-7.61(m, 4H), 7.55-7.48(m, 2H), 7.40(dd, 1H), 7.17(s, 1H), 6.52(s, 1H), 5.64(br s, 1H), 3.33(s, 3H), 3.30-3.26(m, 1H), 3.17(s, 3H), 3.15-3.02(m, 1H), 2.39-2.27(m, 2H)。

[2888] 实施例111

[2889] 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[2890]



[2891] 根据通用方法5,使28.0mg (纯度80%, 42.9 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酸盐酸盐(外消旋体)与9.66mg (64.3 μ mol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在350 μ l吡啶中反应。产量:12.0mg (理论的45%)。

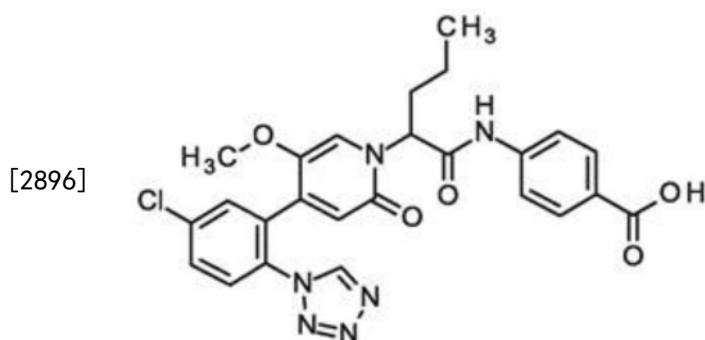
[2892] LC/MS[方法1]: $R_t=0.89\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=615[M+H]^+$

[2893] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.28(br s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.75-7.70(m, 1H), 7.70-7.65(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 7.22(s, 1H), 6.51(s, 1H), 5.71(br s, 1H), 4.12(s, 3H), 3.34(s, 3H), 3.29-3.24(m, 1H),

3.18 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 2H)。

[2894] 实施例112

[2895] 4- {[2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酰基]氨基} 苯甲酸 (外消旋体)



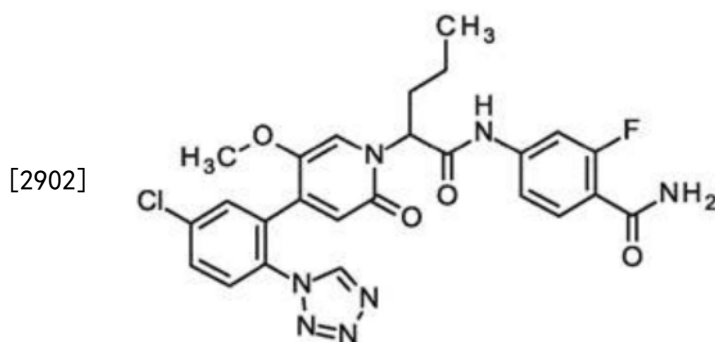
[2897] 根据通用方法5,使40.0mg (95.1 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酸 (外消旋体) 与13.7mg (99.8 μ mol) 4-氨基苯甲酸在500 μ l吡啶中反应。产量:37.4mg (理论的75%)。

[2898] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.59$ min; MS (ESIpos): $m/z = 523$ [M+H]⁺

[2899] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 12.74 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.67 (dd, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.28-1.11 (m, 2H), 0.91 (t, 3H)。

[2900] 实施例113

[2901] 4- {[2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酰基]氨基} -2-氟苯甲酰胺 (外消旋体)



[2903] 根据通用方法5,使40.0mg (95.1 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酸 (外消旋体) 与22.7mg (143 μ mol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在1ml吡啶中反应。产量:41.3mg (理论的80%)。

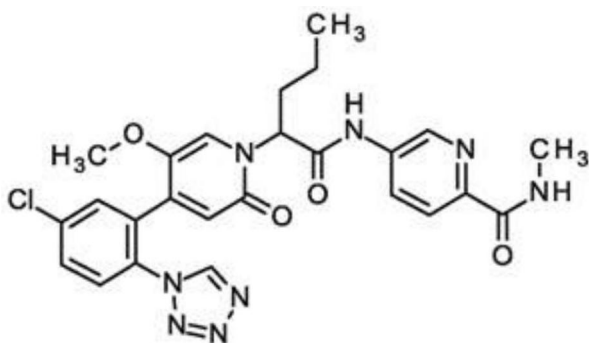
[2904] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.53$ min; MS (ESIpos): $m/z = 540$ [M+H]⁺

[2905] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.79 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.78 (t, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.63 (dd, 1H), 3.29-3.28 (m, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.27-1.11 (m, 2H), 0.90 (t, 3H)。

[2906] 实施例114

[2907] 4- {[(2S) -2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酰基]氨基} -2-氟苯甲酰胺 (对映异构体1)

[2921]



[2922] 根据通用方法5,使40.0mg (95.1 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酸(外消旋体) 与22mg (143 μ mol) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在1ml吡啶中反应。产量:39.6mg (理论的78%)。

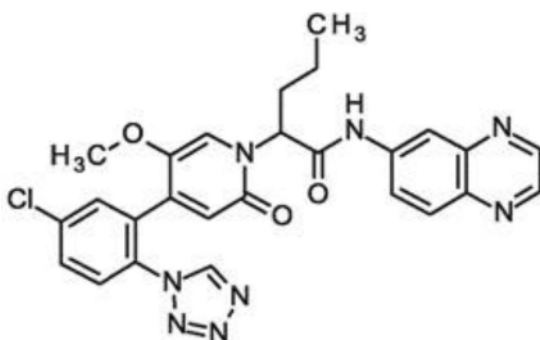
[2923] LC/MS[方法10]: $R_t=1.53\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=537[M+H]^+$

[2924] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.87(\text{s}, 1\text{H}), 9.68(\text{s}, 1\text{H}), 8.83(\text{d}, 1\text{H}), 8.68-8.62(\text{m}, 1\text{H}), 8.19(\text{dd}, 1\text{H}), 8.00(\text{d}, 1\text{H}), 7.84-7.81(\text{m}, 2\text{H}), 7.78(\text{t}, 1\text{H}), 7.16(\text{s}, 1\text{H}), 6.51(\text{s}, 1\text{H}), 5.68-5.62(\text{m}, 1\text{H}), 3.29(\text{s}, 3\text{H}), 2.80(\text{d}, 3\text{H}), 2.12-2.00(\text{m}, 2\text{H}), 1.28-1.12(\text{m}, 2\text{H}), 0.91(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[2925] 实施例117

[2926] N-(喹喔啉-6-基)-2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酰胺(外消旋体)

[2927]



[2928] 根据通用方法5,使40.0mg (95.1 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酸(外消旋体) 与20.7mg (143 μ mol) 喹喔啉-6-胺在1ml吡啶中反应。产量:37.4mg (理论的74%)。

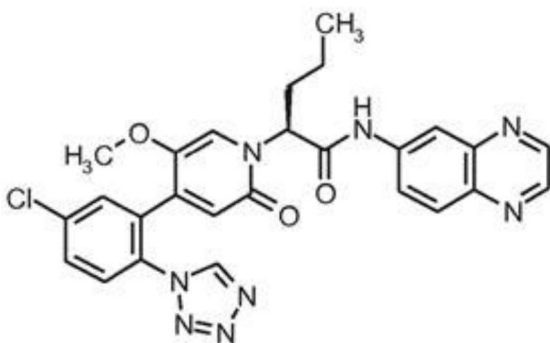
[2929] LC/MS[方法10]: $R_t=1.62\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=531[M+H]^+$

[2930] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.94(\text{s}, 1\text{H}), 9.69(\text{s}, 1\text{H}), 8.89(\text{d}, 1\text{H}), 8.84(\text{d}, 1\text{H}), 8.51(\text{d}, 1\text{H}), 8.07(\text{d}, 1\text{H}), 7.97(\text{dd}, 1\text{H}), 7.84-7.81(\text{m}, 2\text{H}), 7.80-7.78(\text{m}, 1\text{H}), 7.21(\text{s}, 1\text{H}), 6.52(\text{s}, 1\text{H}), 5.75-5.69(\text{m}, 1\text{H}), 3.31(\text{s}, 3\text{H}), 2.15-2.04(\text{m}, 2\text{H}), 1.32-1.15(\text{m}, 2\text{H}), 0.93(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[2931] 实施例118

[2932] N-(喹喔啉-6-基)-(2S)-2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酰胺(对映异构体2)

[2933]



[2934] 103mg N-(喹喔啉-6-基)-2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酰胺(外消旋体)的对映异构体分离得到47.3mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=7.1\text{min}$)和40.0mg标题化合物实施例118(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=11.6\text{min}$; 100% ee。

[2935] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak ID SFC $5\mu\text{m}$, 250mm x 20mm; 流动相:二氧化碳 70%/乙醇30%; 温度:40℃; 流速:80ml/min; 压力:100巴; UV检测:210nm。

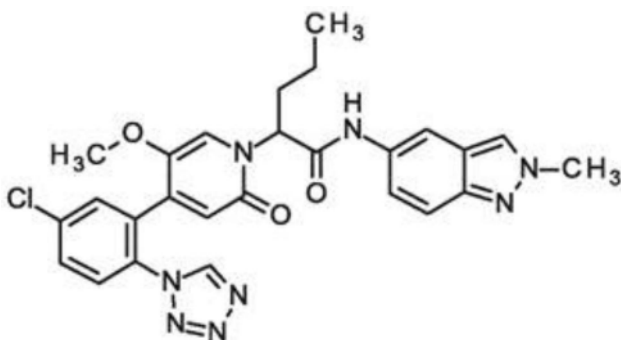
[2936] 分析:柱:Chiralpak ID SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm; 流动相:70%二氧化碳, 30%乙醇; 流速:3ml/min; UV检测:210nm。

[2937] LC/MS[方法10]: $R_t=1.62\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z=531[M+H]^+$ 。

[2938] 实施例119

[2939] 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)戊酰胺(外消旋体)

[2940]



[2941] 根据通用方法5,使35mg (83.2 μmol) 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸(外消旋体)与18.4mg (125 μmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在1ml吡啶中反应。产量:34mg(理论的77%)。

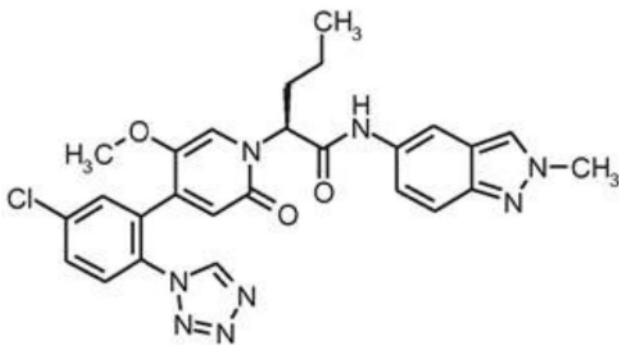
[2942] LC/MS[方法10]: $R_t=1.57\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z=533[M+H]^+$

[2943] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.37(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.13-8.11(m, 1H), 7.83-7.81(m, 2H), 7.80-7.77(m, 1H), 7.54(d, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.21(s, 1H), 6.50(s, 1H), 5.69(t, 1H), 4.13(s, 3H), 3.29(s, 3H), 2.01(q, 2H), 1.21(td, 2H), 0.94-0.89(m, 3H)。

[2944] 实施例120

[2945] (2S)-2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)戊酰胺(对映异构体2)

[2946]



[2947] 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-咪唑-5-基)戊酰胺 (90.0mg, 169 μ mol) (外消旋体) 的对映异构体分离得到41.1mg 对映异构体1 (手性HPLC: $R_t = 4.8\text{min}$) 和43.0mg标题化合物实施例120 (对映异构体2): 手性HPLC: $R_t = 7.7\text{min}$; 100% ee。

[2948] 分离方法: 柱: Daicel Chiralpak AZ-H SFC 5 μ m, 250mm x 20mm; 流动相: 二氧化碳70%/乙醇30%; 温度: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流速: 80ml/min; 压力: 100巴; UV检测: 210nm。

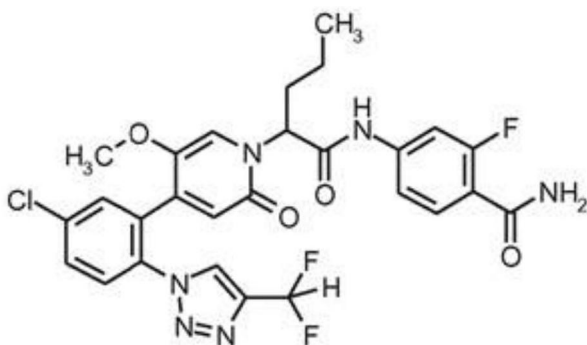
[2949] 分析: 柱: Chiralpak AZ SFC 3 μ m, 100mm x 4.6mm; 流动相: 70% 二氧化碳, 30% 乙醇; 流速: 3ml/min; UV检测: 210nm。

[2950] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.56\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 533 [M+H]^+$ 。

[2951] 实施例121

[2952] 4-({2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺 (外消旋体)

[2953]



[2954] 将39.0mg (纯度85%, 73.2 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酸 (外消旋体) 和17.4mg (110 μ mol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺混合在1.0ml吡啶中。然后在室温下滴加139 μ l (0.22mmol) 丙基膦酸酐 (T3P, 50%的乙酸乙酯溶液) 并在50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌混合物另外1h。使反应混合物达到室温然后通过制备RP-HPLC (0.1% 甲酸/乙腈梯度) 纯化。产量: 36mg (理论的84%)。

[2955] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.66\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 589 [M+H]^+$

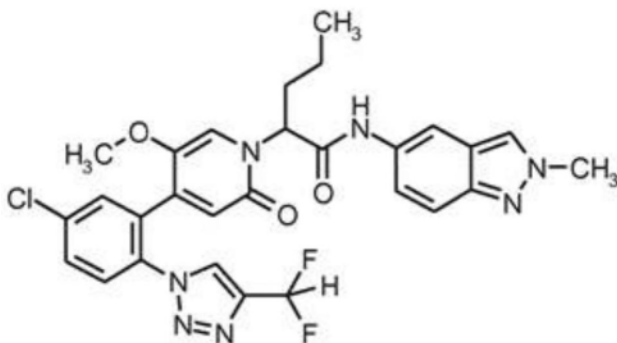
[2956] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.78 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.63 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.27-1.08 (m, 2H), 0.93-0.86 (m, 3H)。

[2957] 实施例122

[2958] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡

啉-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)戊酰胺(外消旋体)

[2959]



[2960] 根据通用方法5,使39.0mg(纯度85%,73.2 μ mol)2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酸(外消旋体)与16.2mg(110 μ mol)2-甲基-2H-吡唑-5-胺在1ml吡啶中反应。产量:38.4mg(理论的90%)。

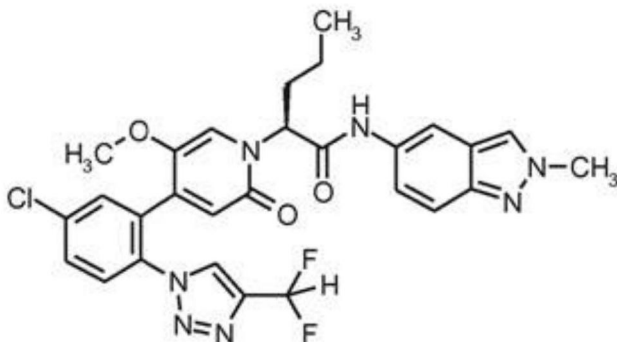
[2961] LC/MS[方法10]: $R_t=1.72$ min;MS(ESIpos): $m/z=582$ [M+H]⁺

[2962] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=10.35(s,1H),8.71(s,1H),8.24(s,1H),8.10(s,1H),7.81-7.76(m,2H),7.74(s,1H),7.54(d,1H),7.36-7.07(m,3H),6.50(s,1H),5.69(t,1H),4.13(s,3H),3.27(s,3H),2.01(q,2H),1.28-1.11(m,2H),0.90(t,3H)。

[2963] 实施例123

[2964] (2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)戊酰胺(对映异构体2)

[2965]



[2966] 96.4mg 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)戊酰胺(外消旋体)的对映异构体分离得到43.4mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=3.5$ min)和35.1mg标题化合物实施例123(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=5.1$ min;100%ee。

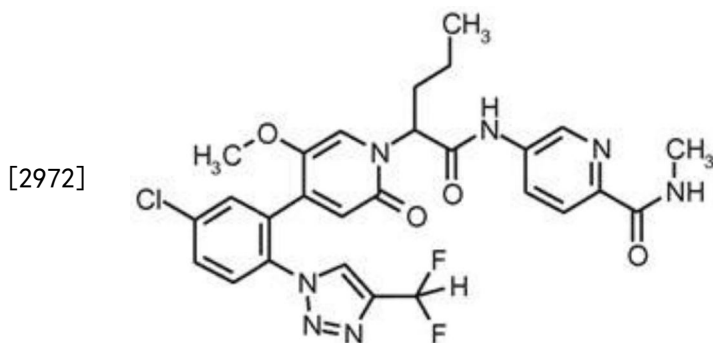
[2967] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak IA SFC,5 μ m 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[2968] 分析:柱:Chiralpak IA SFC 3 μ m,100mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳,30%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[2969] LC/MS[方法1]: $R_t=0.93$ min;MS(ESIpos): $m/z=582$ [M+H]⁺。

[2970] 实施例124

[2971] 5-({2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酰基}氨基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)



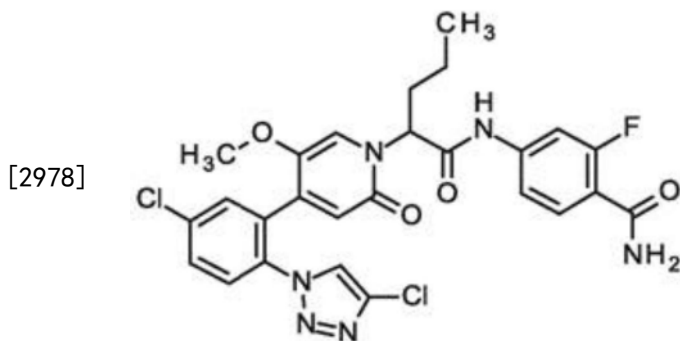
[2973] 根据通用方法5,使39.0mg(纯度85%,73.2 μ mol)2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酸(外消旋体)与16.9mg(110 μ mol)5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在1ml吡啶中反应。产量:36.2mg(理论的84%)。

[2974] LC/MS[方法10]:R₊=1.68min;MS(ESIpos):m/z=586[M+H]⁺

[2975] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 10.86 (br s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (q, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.81-7.76 (m, 2H), 7.74 (t, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.80 (d, 3H), 2.14-1.99 (m, 2H), 1.27-1.08 (m, 2H), 0.90 (t, 3H)。

[2976] 实施例125

[2977] 4-{[2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酰基}氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)



[2979] 将35.0mg (76.8 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸(外消旋体)和18.3mg (115 μ mol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺混合在1.0ml吡啶中。然后在室温下滴加137 μ l (0.23mmol) 丙基膦酸酐(T3P, 50%的乙酸乙酯溶液),并在50℃搅拌混合物另外1h。使反应混合物达到室温然后通过制备RP-HPLC(0.1%甲酸/乙腈梯度)纯化。产量:33.1mg(理论的75%)。

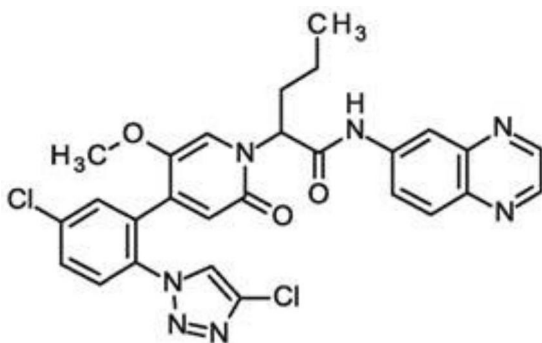
[2980] LC/MS[方法10]: $R_t=1.70\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=573[M+H]^+$,

[2981] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 10.78 (s, 1H) , 8.59 (s, 1H) , 7.81-7.72 (m, 3H) , 7.72-7.61 (m, 2H) , 7.57-7.49 (m, 2H) , 7.39 (dd, 1H) , 7.18 (s, 1H) , 6.47 (s, 1H) , 5.64 (br dd, 1H) , 3.31 (s, 3H) , 2.13-1.97 (m, 2H) , 1.27-1.12 (m, 2H) , 0.91 (t, 3H) .

[2982] 实施例126

[2983] N-(喹喔啉-6-基)-2-[4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酰胺(外消旋体)

[2984]



[2985] 根据通用方法5,使35.0mg (76.8 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酸 (外消旋体) 与16.7mg (115 μ mol) 喹喔啉-6-胺在1ml吡啶中反应。产量:37.3mg (理论的86%)。

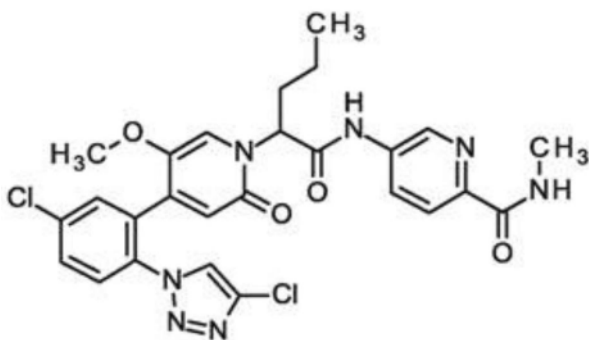
[2986] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.81\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 564 [M+H]^+$

[2987] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.93 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.73 (dd, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.19-2.04 (m, 2H), 1.31-1.15 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)。

[2988] 实施例127

[2989] 5- { [2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酰基] 氨基} -N-甲基吡啶-2-甲酰胺 (外消旋体)

[2990]



[2991] 根据通用方法5,使35.0mg (76.8 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酸 (外消旋体) 与17.8mg (115 μ mol) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在1ml吡啶中反应。产量:36.8mg (理论的84%)。

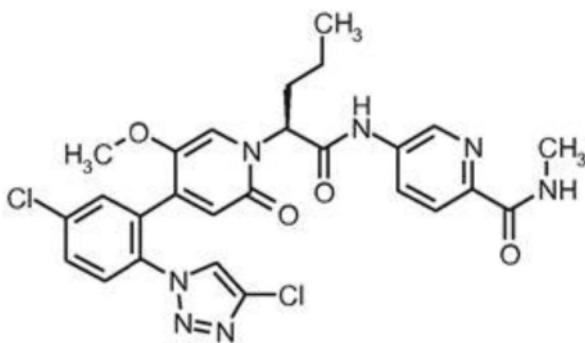
[2992] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.71\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 570 [M+H]^+$

[2993] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.85 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.68-8.62 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.81-7.73 (m, 3H), 7.19 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.66 (dd, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.80 (d, 3H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.28-1.13 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)。

[2994] 实施例128

[2995] 5- { [(2S) -2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酰基] 氨基} -N-甲基吡啶-2-甲酰胺 (对映异构体2)

[2996]



[2997] 5- {[2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} 戊酰基]氨基} -N-甲基吡啶-2-甲酰胺 (122mg, 214 μ mol) (外消旋体) 的对映异构体分离得到51.8mg对映异构体1 (手性HPLC: R_t = 4.1min) 和52.7mg (纯度100%, 理论的43%) 标题化合物实施例128 (对映异构体2): 手性HPLC: R_t = 7.1min; 100% ee。

[2998] 分离方法: 柱: Daicel Chiralpak IA SFC, 5 μ m 250mm x 20mm; 流动相: 二氧化碳 70%/乙醇30%; 温度: 40 $^{\circ}$ C; 流速: 80ml/min; 压力: 100巴; UV检测: 210nm。

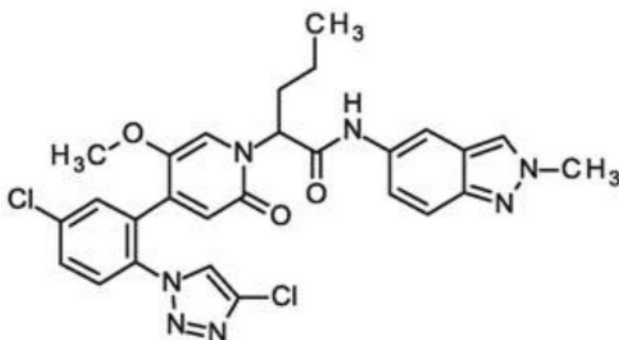
[2999] 分析: 柱: Chiralpak IA SFC 3 μ m, 100mm x 4.6mm; 流动相: 70% 二氧化碳, 30% 乙醇; 流速: 3ml/min; UV检测: 210nm。

[3000] LC/MS [方法10]: R_t = 1.72min; MS (ESIpos): m/z = 570 [M+H] $^{+}$ 。

[3001] 实施例129

[3002] 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} -N- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) 戊酰胺 (外消旋体)

[3003]



[3004] 根据通用方法5, 使35.0mg (76.8 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} 戊酸 (外消旋体) 与17.0mg (115 μ mol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在1ml吡啶中反应。产量: 34.4mg (理论的78%)。

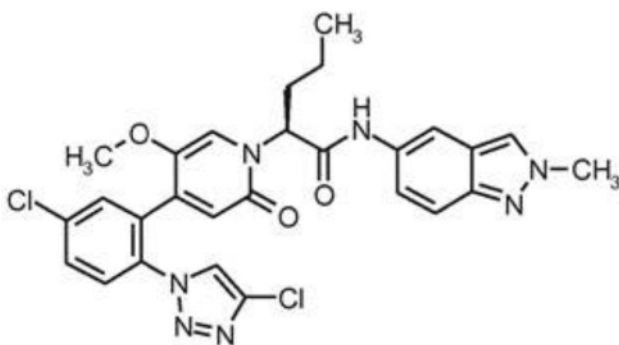
[3005] LC/MS [方法10]: R_t = 1.75min; MS (ESIpos): m/z = 566 [M+H] $^{+}$

[3006] 1 H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.35 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.70 (t, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.30-1.07 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)。

[3007] 实施例130

[3008] (2S)-2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} -N- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) 戊酰胺 (对映异构体2)

[3009]



[3010] 122mg 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)戊酰胺(外消旋体)的对映异构体分离得到50.1mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=3.9\text{min}$)和48.4mg标题化合物实施例130(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=5.65\text{min}$;100%ee。

[3011] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak IA SFC, $5\mu\text{m}$ 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/甲醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

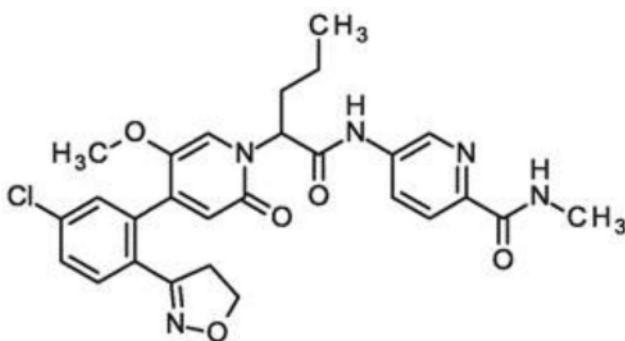
[3012] 分析:柱:Chiralpak IA SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳,30%甲醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3013] LC/MS[方法10]: $R_t=1.74\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=566[M+H]^+$ 。

[3014] 实施例131

[3015] 5-{[2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酰基}氨基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)

[3016]



[3017] 根据通用方法5,使32.0mg (79.0 μmol) 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酸(外消旋体)与18.3mg (119 μmol) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在0.65ml吡啶中反应。产量:33mg(理论的78%)。

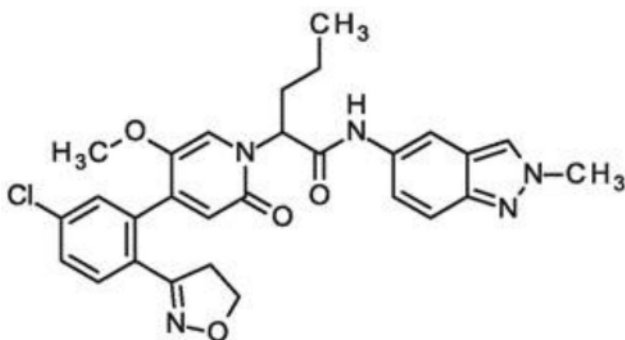
[3018] LC/MS[方法1]: $R_t=0.90\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=538[M+H]^+$

[3019] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.92(s, 1H), 8.86(d, 1H), 8.66(q, 1H), 8.22(dd, 1H), 8.01(d, 1H), 7.66-7.57(m, 2H), 7.44(d, 1H), 7.31(s, 1H), 6.37(s, 1H), 5.74-5.67(m, 1H), 4.32-4.22(m, 2H), 3.58(s, 3H), 3.29-3.12(m, 2H), 2.80(d, 3H), 2.17-2.05(m, 2H), 1.38-1.19(m, 2H), 0.94(t, 3H)。

[3020] 实施例132

[3021] 2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)戊酰胺(外消旋体)

[3022]



[3023] 根据通用方法5,使32.0mg (79.0 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酸 (外消旋体) 与17.8mg (119 μ mol) 5-氨基-2-甲基-2H-吡唑在0.65ml吡啶中反应。产量:33mg (理论的78%)。

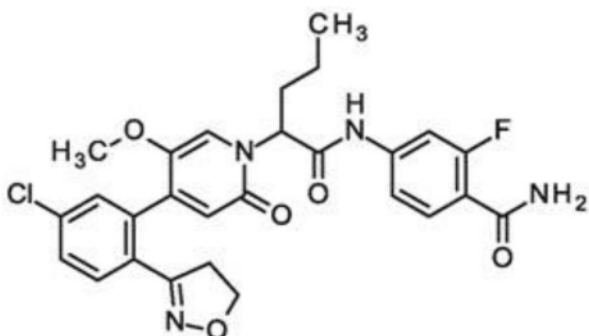
[3024] LC/MS [方法1]: $R_t = 0.91\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 534 [M+H]^+$

[3025] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.41 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.77-5.71 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.29-3.12 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。

[3026] 实施例133

[3027] 4- { [2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酰基] 氨基} -2-氟苯甲酰胺 (外消旋体)

[3028]



[3029] 根据通用方法5,使32.0mg (79.0 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酸 (外消旋体) 与18.8mg (119 μ mol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在0.65ml吡啶中反应。产量:29mg (理论的68%)。

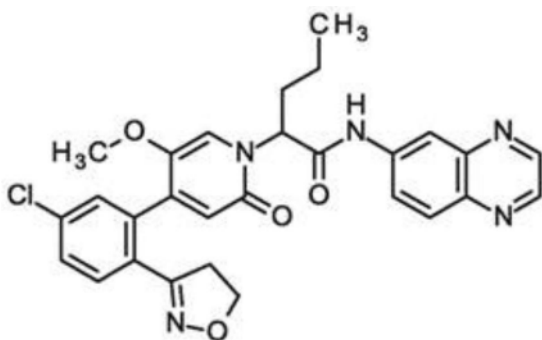
[3030] LC/MS [方法1]: $R_t = 0.89\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 541 [M+H]^+$

[3031] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.84 (s, 1H), 7.72-7.63 (m, 3H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.68 (dd, 1H), 4.32-4.23 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.36-1.18 (m, 2H), 0.93 (t, 3H)。

[3032] 实施例134

[3033] N- (喹喔啉-6-基) -2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酰胺 (外消旋体)

[3034]



[3035] 根据通用方法5,使32.0mg (79.0 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酸 (外消旋体) 与17.2mg (119 μ mol) 喹喔啉-6-胺在0.65ml吡啶中反应。产量:30mg (理论的71%)。

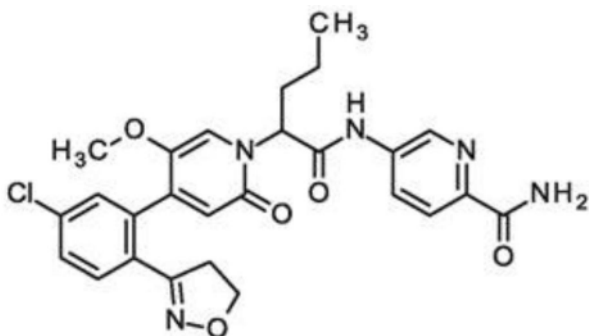
[3036] LC/MS [方法1]: $R_t = 0.94\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 532 [M+H]^+$

[3037] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.99 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.78 (t, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.14 (q, 2H), 1.40-1.23 (m, 2H), 0.96 (t, 3H)。

[3038] 实施例135

[3039] 5- { [2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酰基] 氨基} 吡啶-2-甲酰胺 (外消旋体)

[3040]



[3041] 根据通用方法5,使32.0mg (79.0 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 戊酸 (外消旋体) 与16.8mg (119 μ mol) 5-氨基吡啶-2-甲酰胺在0.65ml吡啶中反应。产量:31mg (理论的75%)。

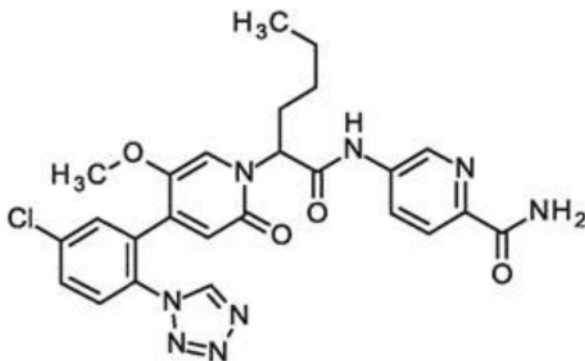
[3042] LC/MS [方法1]: $R_t = 0.86\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 524 [M+H]^+$

[3043] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.93 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.71 (dd, 1H), 4.32-4.23 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.29-3.12 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。

[3044] 实施例136

[3045] 5- { [2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 己酰基] 氨基} 吡啶-2-甲酰胺 (外消旋体)

[3046]



[3047] 根据通用方法5,使35.0mg (纯度93%, 77.9 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}己酸(外消旋体)与16.9mg (纯度95%, 117 μ mol) 5-氨基吡啶-2-甲酰胺在1.0ml吡啶中反应。产量:32mg (理论的77%)。

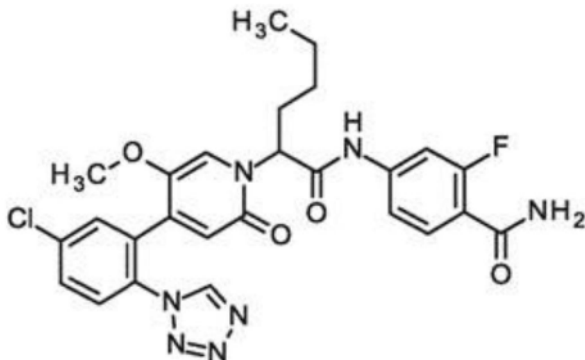
[3048] LC/MS[方法10]: $R_t=1.55$ min;MS(ESIpos): $m/z=537$ [M+H]⁺

[3049] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=10.87(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.82(d, 1H), 8.20(dd, 1H), 8.04-7.97(m, 2H), 7.85-7.80(m, 2H), 7.80-7.77(m, 1H), 7.52(br s, 1H), 7.16(s, 1H), 6.52(s, 1H), 5.63(t, 1H), 3.28(s, 3H), 2.08(q, 2H), 1.39-1.22(m, 2H), 1.22-1.07(m, 2H), 0.88(t, 3H)。

[3050] 实施例137

[3051] 4-{[2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}己酰基]氨基}-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[3052]



[3053] 根据通用方法5,使35.0mg (纯度93%, 77.9 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}己酸(外消旋体)与18.6mg (117 μ mol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在1.0ml吡啶中反应。产量:31mg (理论的72%)。

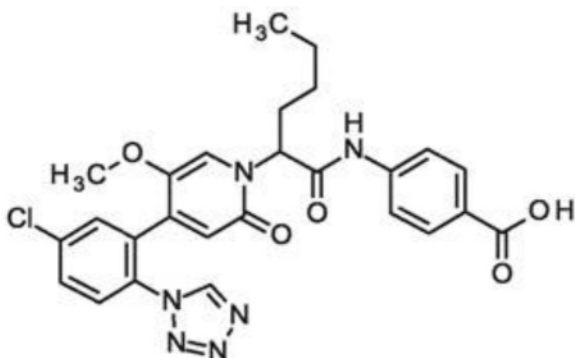
[3054] LC/MS[方法10]: $R_t=1.62$ min;MS(ESIpos): $m/z=554$ [M+H]⁺

[3055] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=10.78(s, 1H), 9.67(s, 1H), 7.84-7.80(m, 2H), 7.79-7.77(m, 1H), 7.68(t, 1H), 7.66-7.61(m, 1H), 7.57-7.48(m, 2H), 7.39(dd, 1H), 7.15(s, 1H), 6.51(s, 1H), 5.60(t, 1H), 3.28(s, 3H), 2.05(q, 2H), 1.36-1.23(m, 2H), 1.21-1.05(m, 2H), 0.88(t, 3H)。

[3056] 实施例138

[3057] 4-{[2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}己酰基]氨基}苯甲酸(外消旋体)

[3058]



[3059] 根据通用方法5,使35.0mg (纯度93%, 77.9 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 己酸 (外消旋体) 与11.2mg (81.8 μ mol) 4-氨基苯甲酸在0.5ml吡啶中反应。产量:31.7mg (理论的74%)。

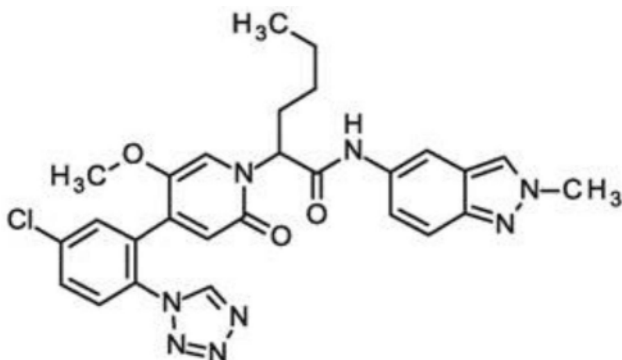
[3060] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.68\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 537 [M+H]^+$

[3061] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 12.75 (br s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.65 (t, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.05 (q, 2H), 1.36-1.24 (m, 2H), 1.21-1.07 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

[3062] 实施例139

[3063] 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -N- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) 己酰胺 (外消旋体)

[3064]



[3065] 根据通用方法5,使35.0mg (纯度93%, 77.9 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 己酸 (外消旋体) 与17.2mg (117 μ mol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在1.0ml吡啶中反应。产量:32.8mg (理论的75%)。

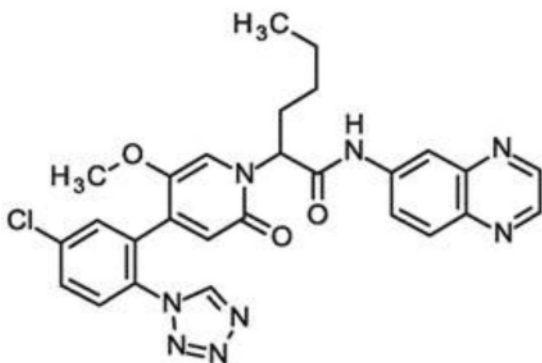
[3066] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.68\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 547 [M+H]^+$

[3067] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.36 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.70-5.64 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.37-1.24 (m, 2H), 1.23-1.07 (m, 2H), 0.88 (t, 3H)。

[3068] 实施例140

[3069] N- (喹啉-6-基) -2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 己酰胺 (外消旋体)

[3070]



[3071] 根据通用方法5,使35.0mg (纯度93%, 77.9 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}己酸(外消旋体)与17.0mg (117 μ mol)喹喔啉-6-胺在1.0ml吡啶中反应。产量:34.5mg (理论的80%)。

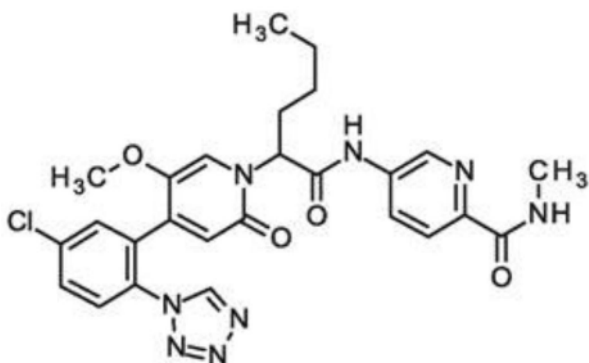
[3072] LC/MS[方法10]: $R_t=1.73\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=545[M+H]^+$

[3073] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.94(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.89(d, 1H), 8.84(d, 1H), 8.51(d, 1H), 8.07(d, 1H), 7.97(dd, 1H), 7.84-7.82(m, 2H), 7.80-7.79(m, 1H), 7.21(s, 1H), 6.53(s, 1H), 5.74-5.66(m, 1H), 3.31(s, 3H), 2.11(q, 2H), 1.38-1.25(m, 2H), 1.25-1.09(m, 2H), 0.89(t, 3H)。

[3074] 实施例141

[3075] 5-{[2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}己酰基]氨基}-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)

[3076]



[3077] 根据通用方法5,使35.0mg (纯度93%, 77.9 μ mol) 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}己酸(外消旋体)与18.0mg (117 μ mol)5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在1.0ml吡啶中反应。产量:32.7mg (理论的76%)。

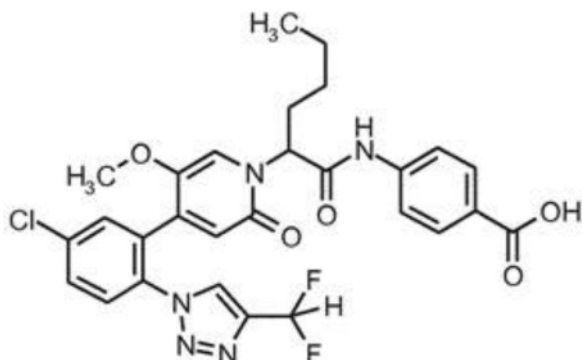
[3078] LC/MS[方法10]: $R_t=1.64\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=551[M+H]^+$

[3079] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.85(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.84(d, 1H), 8.65(q, 1H), 8.19(dd, 1H), 8.00(d, 1H), 7.84-7.81(m, 2H), 7.79-7.77(m, 1H), 7.16(s, 1H), 6.52(s, 1H), 5.66-5.59(m, 1H), 3.28(s, 3H), 2.80(d, 3H), 2.08(q, 2H), 1.36-1.24(m, 2H), 1.22-1.07(m, 2H), 0.88(t, 3H)。

[3080] 实施例142

[3081] 4-({2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}己酰基]氨基)苯甲酸(外消旋体)

[3082]



[3083] 根据通用方法5,使50.0mg (纯度81%,86.7 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酸(外消旋体)与12.5mg (91.1 μ mol) 4-氨基苯甲酸在0.5ml吡啶中反应。产量:31.8mg (理论的62%)。

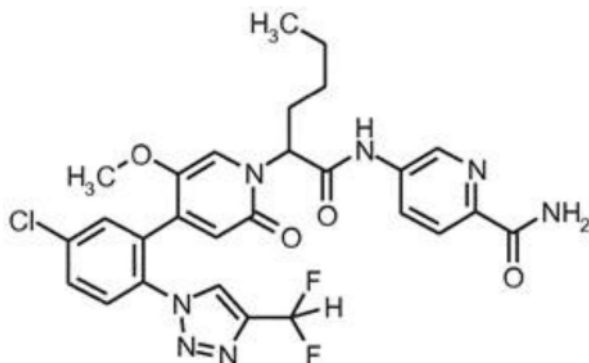
[3084] LC/MS[方法10]: $R_t=1.83\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=586[M+H]^+$

[3085] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.75(\text{br s},1\text{H}),10.71(\text{s},1\text{H}),8.73(\text{s},1\text{H}),7.90(\text{d},2\text{H}),7.78(\text{s},2\text{H}),7.76-7.70(\text{m},3\text{H}),7.36-7.06(\text{m},2\text{H}),6.50(\text{s},1\text{H}),5.67-5.61(\text{m},1\text{H}),3.26(\text{s},3\text{H}),2.05(\text{q},2\text{H}),1.36-1.23(\text{m},2\text{H}),1.22-1.07(\text{m},2\text{H}),0.87(\text{t},3\text{H})$ 。

[3086] 实施例143

[3087] 5-((2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酰基)氨基)吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)

[3088]



[3089] 根据通用方法5,使50.0mg (纯度81%,86.7 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酸(外消旋体)与18.8mg (纯度95%,130 μ mol) 5-氨基吡啶-2-甲酰胺在1.0ml吡啶中反应。产量:35.8mg (理论的70%)。

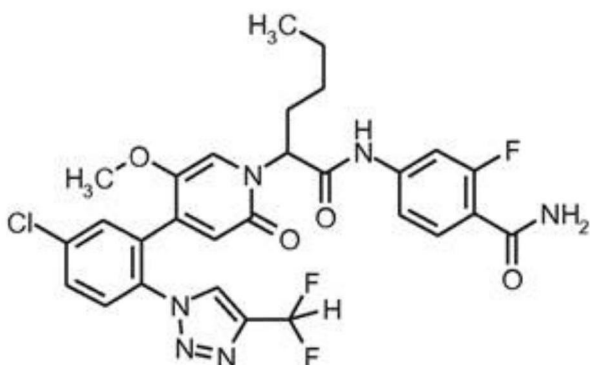
[3090] LC/MS[方法10]: $R_t=1.71\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=586[M+H]^+$

[3091] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.87(\text{s},1\text{H}),8.83(\text{d},1\text{H}),8.73(\text{s},1\text{H}),8.19(\text{dd},1\text{H}),8.05-7.97(\text{m},2\text{H}),7.81-7.74(\text{m},3\text{H}),7.52(\text{br s},1\text{H}),7.36-7.06(\text{m},2\text{H}),6.51(\text{s},1\text{H}),5.68-5.5,8(\text{m},1\text{H}),3.26(\text{s},3\text{H}),2.08(\text{q},2\text{H}),1.36-1.25(\text{m},2\text{H}),1.22-1.08(\text{m},2\text{H}),0.87(\text{t},3\text{H})$ 。

[3092] 实施例144

[3093] 4-((2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酰基)氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[3094]



[3095] 根据通用方法5,使50.0mg (纯度81%,86.7 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酸(外消旋体)与20.7mg (130 μ mol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在1.0ml吡啶中反应。产量:42.7mg (理论的81%)。

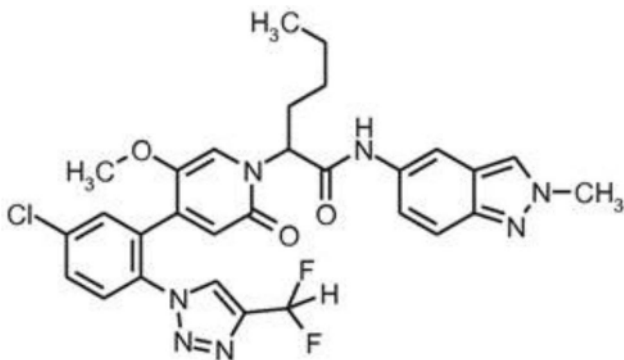
[3096] LC/MS[方法10]: $R_t=1.78\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=603[M+H]^+$

[3097] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.78(s,1H), 8.72(s,1H), 7.81-7.76(m,2H), 7.76-7.73(m,1H), 7.68(t,1H), 7.63(dd,1H), 7.52(br d,2H), 7.38(dd,1H), 7.35-7.06(m,2H), 6.51(s,1H), 5.64-5.57(m,1H), 3.26(s,3H), 2.11-2.00(m,2H), 1.36-1.25(m,2H), 1.14(dt,2H), 0.87(t,3H)。

[3098] 实施例145

[3099] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-咪唑-5-基)己酰胺(外消旋体)

[3100]



[3101] 根据通用方法5,使50.0mg (纯度81%,86.7 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酸(外消旋体)与19.2mg (130 μ mol) 2-甲基-2H-咪唑-5-胺在1.0ml吡啶中反应。产量:22.9mg (理论的44%)。

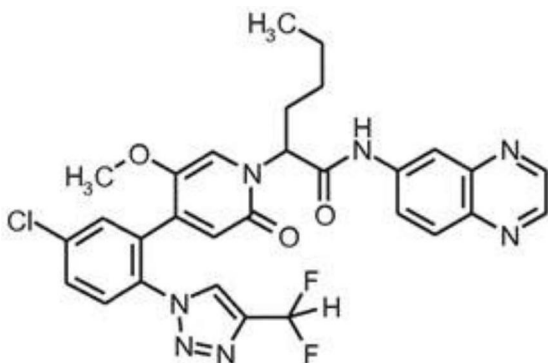
[3102] LC/MS[方法10]: $R_t=1.83\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=596[M+H]^+$

[3103] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.35(s,1H), 8.73(s,1H), 8.24(s,1H), 8.10(d,1H), 7.80-7.76(m,2H), 7.75-7.73(m,1H), 7.54(d,1H), 7.27(dd,1H), 7.36-7.06(m,2H), 6.50(s,1H), 5.70-5.64(m,1H), 4.12(s,3H), 3.26(s,3H), 2.04(br s,2H), 1.37-1.25(m,2H), 1.20-1.09(m,2H), 0.87(t,3H)。

[3104] 实施例146

[3105] N-(喹喔啉-6-基)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酰胺(外消旋体)

[3106]



[3107] 根据通用方法5,使50.0mg (纯度81%, 86.7 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酸(外消旋体)与18.9mg (130 μ mol) 喹喔啉-6-胺在1.0ml吡啶中反应。产量:36.6mg (理论的71%)。

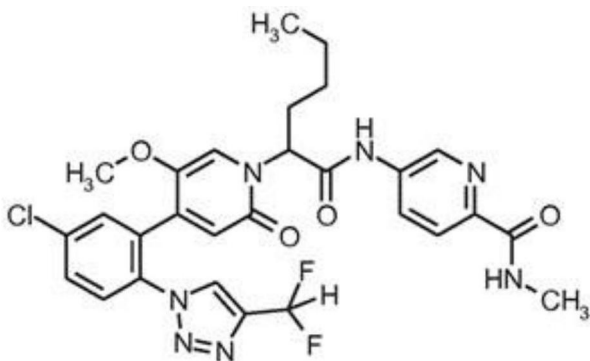
[3108] LC/MS[方法1]: $R_t=1.00\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=594[M+H]^+$

[3109] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.93(\text{s}, 1\text{H}), 8.89(\text{d}, 1\text{H}), 8.84(\text{d}, 1\text{H}), 8.74(\text{s}, 1\text{H}), 8.51(\text{d}, 1\text{H}), 8.07(\text{d}, 1\text{H}), 7.96(\text{dd}, 1\text{H}), 7.81-7.77(\text{m}, 2\text{H}), 7.77-7.74(\text{m}, 1\text{H}), 7.36-7.06(\text{m}, 2\text{H}), 6.52(\text{s}, 1\text{H}), 5.73-5.66(\text{m}, 1\text{H}), 3.28(\text{s}, 3\text{H}), 2.11(\text{q}, 2\text{H}), 1.39-1.26(\text{m}, 2\text{H}), 1.25-1.10(\text{m}, 2\text{H}), 0.88(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3110] 实施例147

[3111] 5-({2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酰基}氨基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)

[3112]



[3113] 根据通用方法5,使50.0mg (纯度81%, 86.7 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]己酸(外消旋体)与20.1mg (130 μ mol) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在1.0ml吡啶中反应。产量:34.7mg (理论的67%)。

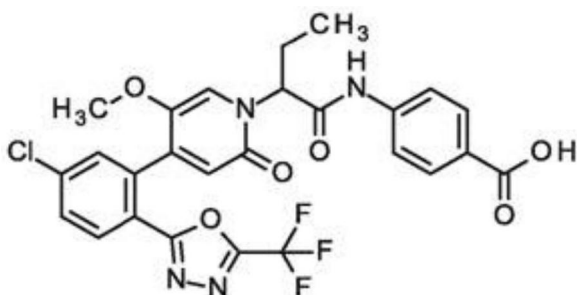
[3114] LC/MS[方法10]: $R_t=1.79\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=600[M+H]^+$

[3115] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.85(\text{br s}, 1\text{H}), 8.85(\text{d}, 1\text{H}), 8.74-8.71(\text{m}, 1\text{H}), 8.65(\text{d}, 1\text{H}), 8.17(\text{dd}, 1\text{H}), 8.00(\text{d}, 1\text{H}), 7.80-7.76(\text{m}, 2\text{H}), 7.74(\text{s}, 1\text{H}), 7.35-7.06(\text{m}, 2\text{H}), 6.51(\text{s}, 1\text{H}), 5.65-5.59(\text{m}, 1\text{H}), 3.26(\text{s}, 3\text{H}), 2.80(\text{d}, 3\text{H}), 2.12-2.04(\text{m}, 2\text{H}), 1.37-1.23(\text{m}, 2\text{H}), 1.22-1.08(\text{m}, 2\text{H}), 0.87(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3116] 实施例148

[3117] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)苯甲酸(外消旋体)

[3118]



[3119] 根据通用方法1,使11mg (0.017mmol) 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基)氨基)苯甲酸叔丁酯(外消旋体)反应。产量:5mg(理论的47%)。

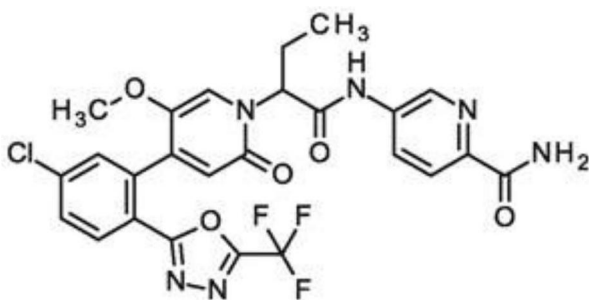
[3120] LC/MS[方法8]: $R_t=1.31\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=575(\text{M-H})^-$,

[3121] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.73(\text{brs}, 1\text{H}), 8.13-8.09(\text{m}, 1\text{H}), 7.92-7.89(\text{m}, 2\text{H}), 7.81(\text{dd}, 1\text{H}), 7.75-7.70(\text{m}, 3\text{H}), 7.33(\text{s}, 1\text{H}), 6.58(\text{s}, 1\text{H}), 5.79-5.55(\text{m}, 1\text{H}), 3.36(\text{s}, 3\text{H}), 2.21-2.06(\text{m}, 2\text{H}), 0.89(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3122] 实施例149

[3123] 5-({2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基)氨基)吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)

[3124]



[3125] 根据通用方法5,使10mg (0.022mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与5mg (0.03mmol, 1.5eq.) 5-氨基吡啶-2-甲酰胺反应。产量:8mg(理论的63%)。

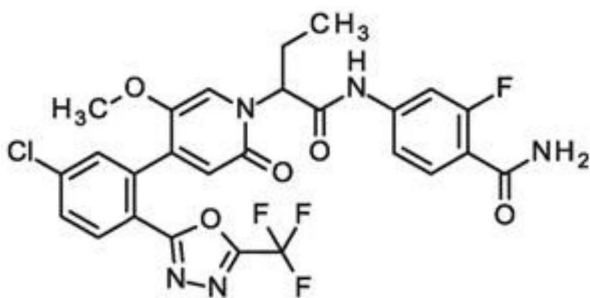
[3126] LC/MS[方法8]: $R_t=1.22\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=575(\text{M-H})^-$,

[3127] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.95(\text{brs}, 1\text{H}), 8.85(\text{s}, 1\text{H}), 8.21(\text{dd}, 1\text{H}), 8.12(\text{d}, 1\text{H}), 8.05-7.98(\text{m}, 2\text{H}), 7.81(\text{dd}, 1\text{H}), 7.74(\text{d}, 1\text{H}), 7.53(\text{brs}, 1\text{H}), 7.32(\text{s}, 1\text{H}), 6.59(\text{s}, 1\text{H}), 5.78-5.49(\text{m}, 1\text{H}), 3.36(\text{s}, 3\text{H}), 2.29-2.02(\text{m}, 2\text{H}), 0.90(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3128] 实施例150

[3129] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基)氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[3130]



[3131] 根据通用方法5,使10mg (0.022mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与5mg (0.03mmol, 1.5eq.) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺反应。产量:8mg(理论的58%)。

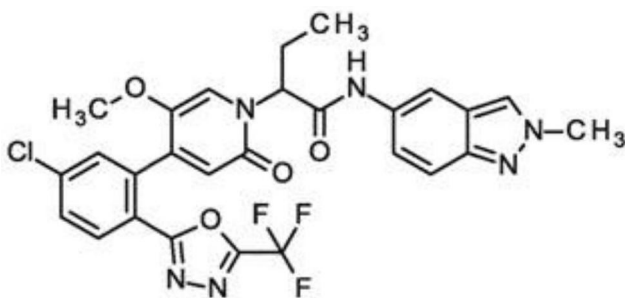
[3132] LC/MS[方法8]: $R_t=1.26\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=592(\text{M-H})^-$,

[3133] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.85(\text{brs}, 1\text{H}), 8.12(\text{d}, 1\text{H}), 7.81(\text{dd}, 1\text{H}), 7.74(\text{d}, 1\text{H}), 7.73-7.62(\text{m}, 2\text{H}), 7.57-7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.39(\text{dd}, 1\text{H}), 7.31(\text{s}, 1\text{H}), 6.58(\text{s}, 1\text{H}), 5.71-5.53(\text{m}, 1\text{H}), 3.36(\text{s}, 3\text{H}, \text{部分隐藏}), 2.23-2.04(\text{m}, 2\text{H}), 0.89(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3134] 实施例151

[3135] 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[3136]



[3137] 根据通用方法5,使10mg (0.022mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与5mg (0.03mmol, 1.5eq.) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺反应。产量:8mg(理论的62%)。

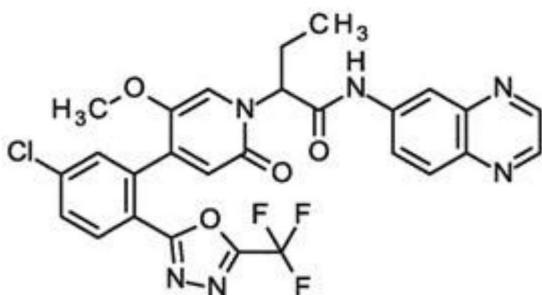
[3138] LC/MS[方法8]: $R_t=1.31\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=585(\text{M-H})^-$,

[3139] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.40(\text{brs}, 1\text{H}), 8.25(\text{s}, 1\text{H}), 8.16-8.07(\text{m}, 2\text{H}), 7.81(\text{dd}, 1\text{H}), 7.73(\text{d}, 1\text{H}), 7.55(\text{d}, 1\text{H}), 7.38(\text{s}, 1\text{H}), 7.28(\text{dd}, 1\text{H}), 6.58(\text{s}, 1\text{H}), 5.74-5.62(\text{m}, 1\text{H}), 4.13(\text{s}, 3\text{H}), 3.36(\text{s}, 3\text{H}), 2.22-2.01(\text{m}, 2\text{H}), 0.90(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3140] 实施例152

[3141] N-(喹喔啉-6-基)-2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰胺(外消旋体)

[3142]



[3143] 根据通用方法5,使10mg (22 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与5mg (0.03mmol, 1.5eq.) 喹啉-6-胺反应。产量:11mg(理论的99%)。

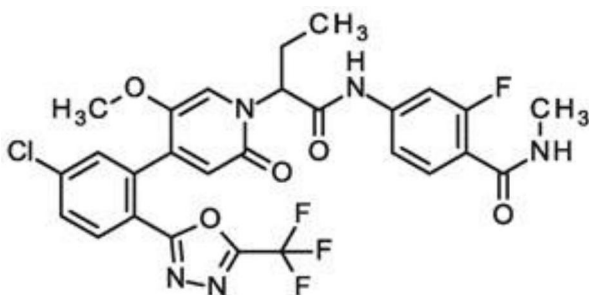
[3144] LC/MS[方法8]: $R_t=1.34$ min;MS(ESI^{neg}): $m/z=583$ (M-H)⁻,

[3145] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=10.99(brs,1H),8.90(d,1H),8.84(d,1H),8.56-8.52(m,1H),8.15-8.05(m,2H),7.97(dd,1H),7.81(dd,1H),7.75(d,1H),7.37(s,1H),6.60(s,1H),5.79-5.63(m,1H),3.38(s,3H),2.28-2.09(m,2H),0.92(t,3H)。

[3146] 实施例153

[3147] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(外消旋体)

[3148]



[3149] 根据通用方法5,使10mg (22 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与6mg (0.03mmol, 1.5eq.) 4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺反应。产量:8mg(理论的59%)。

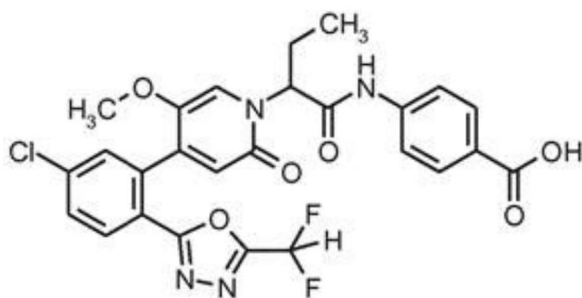
[3150] LC/MS[方法8]: $R_t=1.32$ min;MS(ESI^{neg}): $m/z=606$ (M-H)⁻,

[3151] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=10.84(brs,1H),8.15-8.03(m,2H),7.81(dd,1H),7.73(d,1H),7.70-7.61(m,2H),7.39(dd,1H),7.31(s,1H),6.58(s,1H),5.70-5.52(m,1H),3.36(s,3H),2.76(d,3H),2.22-2.05(m,2H),0.89(t,3H)。

[3152] 实施例154

[3153] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)苯甲酸(外消旋体)

[3154]



[3155] 根据通用方法1,使11mg (0.018mmol) 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基)氨基)苯甲酸叔丁酯(外消旋体)反应。产量:2mg(理论的20%)。

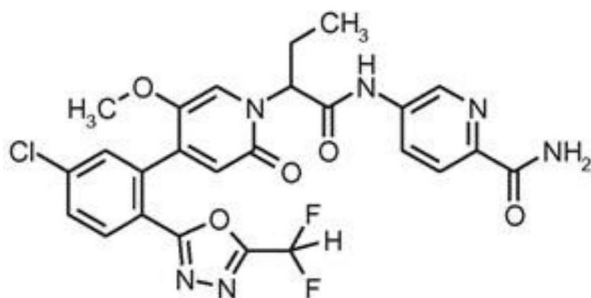
[3156] LC/MS[方法10]: $R_t=1.72\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=557(\text{M-H})^-$,

[3157] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.74(\text{brs}, 1\text{H}), 10.76(\text{brs}, 1\text{H}), 8.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.94-7.88(\text{m}, 2\text{H}), 7.78(\text{dd}, 1\text{H}), 7.76-7.69(\text{m}, 3\text{H}), 7.47(\text{t}, 1\text{H}), 7.30(\text{s}, 1\text{H}), 6.56(\text{s}, 1\text{H}), 5.74-5.57(\text{m}, 1\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.20-2.04(\text{m}, 2\text{H}), 0.90(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3158] 实施例155

[3159] 5-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基)氨基)吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)

[3160]



[3161] 根据通用方法5,使10mg (0.023mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与5mg (0.03mmol, 1.5eq.) 5-氨基吡啶-2-甲酰胺反应。产量:8mg(理论的63%)。

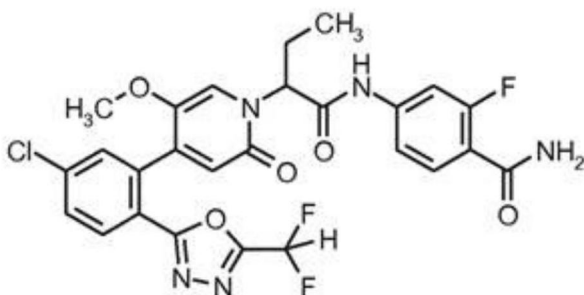
[3162] LC/MS[方法8]: $R_t=1.13\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=557(\text{M-H})^-$,

[3163] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.93(\text{brs}, 1\text{H}), 8.85(\text{d}, 1\text{H}), 8.21(\text{dd}, 1\text{H}), 8.08(\text{d}, 1\text{H}), 8.04-7.99(\text{m}, 2\text{H}), 7.78(\text{dd}, 1\text{H}), 7.71(\text{d}, 1\text{H}), 7.62-7.42(\text{m}, 2\text{H}), 7.30(\text{s}, 1\text{H}), 6.57(\text{s}, 1\text{H}), 5.74-5.56(\text{m}, 1\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.25-2.07(\text{m}, 2\text{H}), 0.91(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3164] 实施例156

[3165] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基)氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[3166]



[3167] 根据通用方法5,使10mg (0.023mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与5mg (0.03mmol, 1.5eq.) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺反应。产量:9mg(理论的69%)。

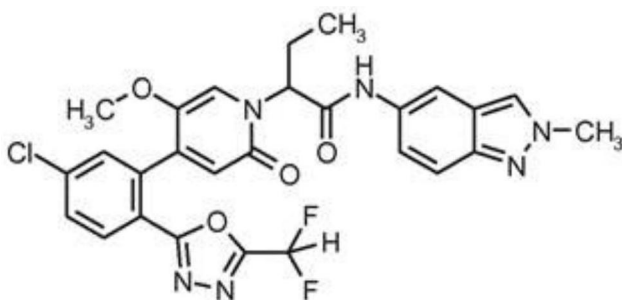
[3168] LC/MS[方法8]: $R_t=1.19\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=574(\text{M-H})^-$,

[3169] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.85(\text{brs}, 1\text{H}), 8.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.78(\text{dd}, 1\text{H}), 7.74-7.62(\text{m}, 3\text{H}), 7.60-7.33(\text{m}, 4\text{H}), 7.29(\text{s}, 1\text{H}), 6.56(\text{s}, 1\text{H}), 5.71-5.55(\text{m}, 1\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.21-2.06(\text{m}, 2\text{H}), 0.90(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3170] 实施例157

[3171] 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[3172]



[3173] 根据通用方法5,使10mg (0.023mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与5mg (0.03mmol, 1.5eq.) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺反应。产量:7mg(理论的54%)。

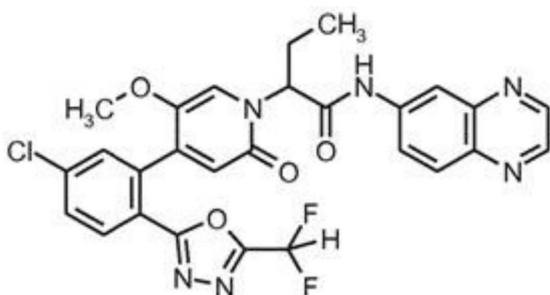
[3174] LC/MS[方法8]: $R_t=1.22\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=567(\text{M-H})^-$,

[3175] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.4(\text{s}, 1\text{H}), 8.25(\text{s}, 1\text{H}), 8.13(\text{s}, 1\text{H}), 8.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.78(\text{dd}, 1\text{H}), 7.71(\text{d}, 1\text{H}), 7.55(\text{d}, 1\text{H}), 7.47(\text{t}, 1\text{H}), 7.35(\text{s}, 1\text{H}), 7.29(\text{dd}, 1\text{H}), 6.56(\text{s}, 1\text{H}), 5.73-5.61(\text{m}, 1\text{H}), 4.13(\text{s}, 3\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.22-1.98(\text{m}, 2\text{H}), 0.91(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3176] 实施例158

[3177] N-(喹喔啉-6-基)-2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰胺(外消旋体)

[3178]



[3179] 根据通用方法5,使10mg (23 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与5mg (0.03mmol, 1.5eq.) 喹啉-6-胺反应。产量:11mg (理论的85%)。

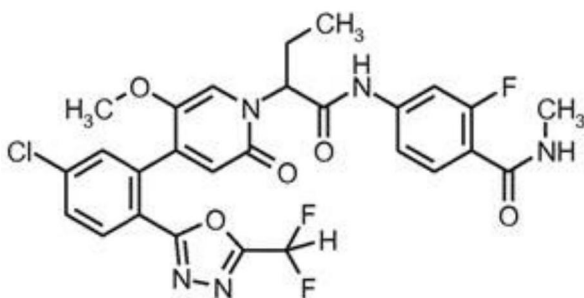
[3180] LC/MS[方法10]: R_t =1.75min;MS(ESIpos): m/z =567(M+H)⁺,

[3181] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=10.98(brs,1H),8.90(d,1H),8.84(d,1H),8.54(d,1H),8.12-8.05(m,2H),7.98(dd,1H),7.79(dd,1H),7.72(d,1H),7.47(t,1H),7.35(s,1H),6.58(s,1H),5.80-5.64(m,1H),3.37(s,3H),2.29-2.08(m,2H),0.93(t,3H)。

[3182] 实施例159

[3183] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(外消旋体)

[3184]



[3185] 根据通用方法5,使10mg (23 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与6mg (0.03mmol, 1.5eq.) 4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺反应。产量:7mg (理论的52%)。

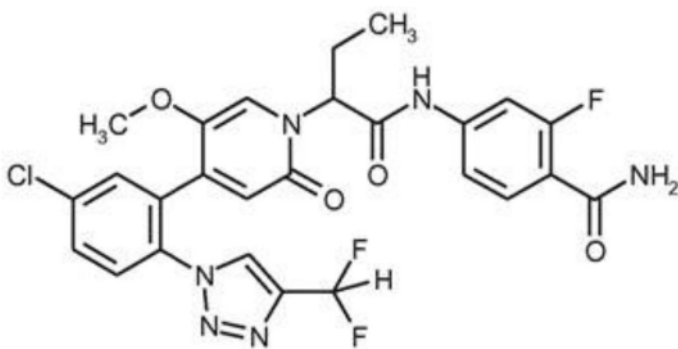
[3186] LC/MS[方法8]: R_t =1.24min;MS(ESI^{neg}): m/z =588(M-H)⁻,

[3187] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=10.84(brs,1H),8.11-8.04(m,2H),7.79(dd,1H),7.72-7.62(m,3H),7.47(t,1H),7.40(dd,1H),7.29(s,1H),6.56(s,1H),5.70-5.50(m,1H),3.34(s,3H),2.77(d,3H),2.22-2.03(m,2H),0.90(t,3H)。

[3188] 实施例160

[3189] 4-({2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[3190]



[3191] 根据通用方法5,使122.0mg (0.28mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与64.3mg (0.42mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在2.3ml吡啶中反应。产量:30mg(理论的18%)。

[3192] LC/MS[方法10]: $R_t=1.58\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=575(M+H)^+$ 。

[3193] 或者,根据下列程序制备化合物:

[3194] 将350.0mg (0.80mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)溶于16.7ml吡啶并加入0.76ml (1.28mmol) 丙基膦酸酐(T3P,50%的乙酸乙酯溶液)。加热混合物至40℃然后加入159.8mg (1.04mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺。将反应混合物在40℃搅拌另外15min然后立即在减压下浓缩。将残留物溶于10ml乙腈,用3ml盐酸(1M)酸化,然后通过制备RP-HPLC(0.1%甲酸/乙腈梯度)纯化。产量:270mg(理论的59%)。

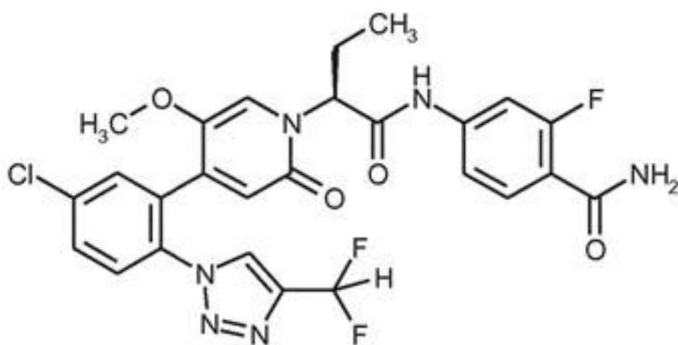
[3195] LC/MS[方法1]: $R_t=0.85\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=575(M+H)^+$,

[3196] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.78(\text{br.s.},1\text{H}), 8.72(\text{s},1\text{H}), 7.82-7.73(\text{m}, 3\text{H}), 7.72-7.60(\text{m},2\text{H}), 7.56-7.48(\text{m},2\text{H}), 7.40-7.33(\text{m},1\text{H}), 7.23-7.05(\text{m},2\text{H}), 6.51(\text{s}, 1\text{H}), 5.57-5.48(\text{m},1\text{H}), 3.26(\text{s},3\text{H}), 2.16-2.01(\text{m},2\text{H}), 0.80(\text{t},3\text{H})$ 。

[3197] 实施例161

[3198] 4-({(2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(对映异构体2)

[3199]



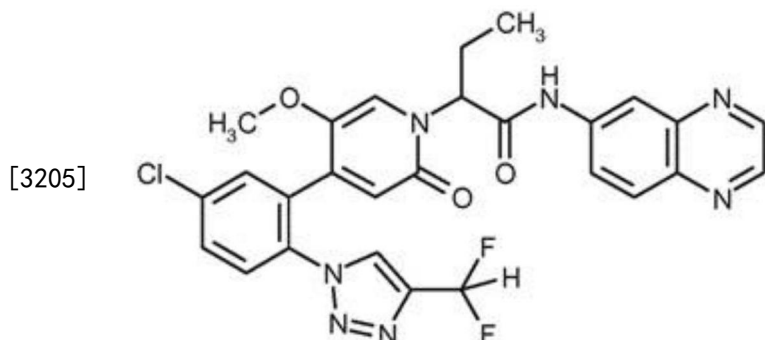
[3200] 122mg 4-({(2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)的对映异构体分离得到11.3mg标题化合物实施例161(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=2.2\text{min}$;100%ee,纯度100%。

[3201] 分离方法:柱:Chiralpak AS-H SFC $5\mu\text{m}$,250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[3202] 分析:柱:Daicel AS SFC 3 μ m,100mm x 4.6mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3203] 实施例162

[3204] N-(喹喔啉-6-基)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰胺(外消旋体)



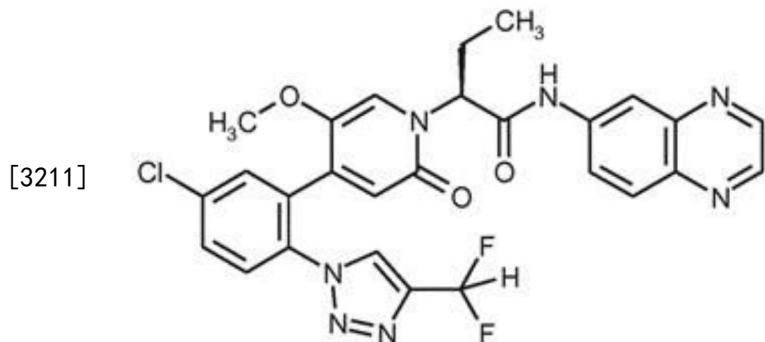
[3206] 根据通用方法5,使122.0mg (0.28mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与60.5mg (0.42mmol) 喹喔啉-6-胺在2.3ml吡啶中反应。产量:115mg(理论的73%)。

[3207] LC/MS[方法1]: R_t =0.89min;MS(ESIpos): m/z =566(M+H)⁺,

[3208] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=10.93(s,1H),8.92-8.81(m,2H),8.74(s,1H),8.51(d,1H),8.07(d,1H),7.97(d,1H),7.83-7.72(m,3H),7.39-7.05(m,2H),6.53(s,1H),5.67-5.58(m,1H),3.28(s,3H),2.25-2.04(m,2H),0.84(t,3H)。

[3209] 实施例163

[3210] N-(喹喔啉-6-基)-(2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰胺(对映异构体2)



[3212] 115mg N-(喹喔啉-6-基)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰胺(外消旋体)的对映异构体分离得到42.2mg标题化合物实施例163(对映异构体2):手性HPLC: R_t =4.6min;100%ee,纯度100%。

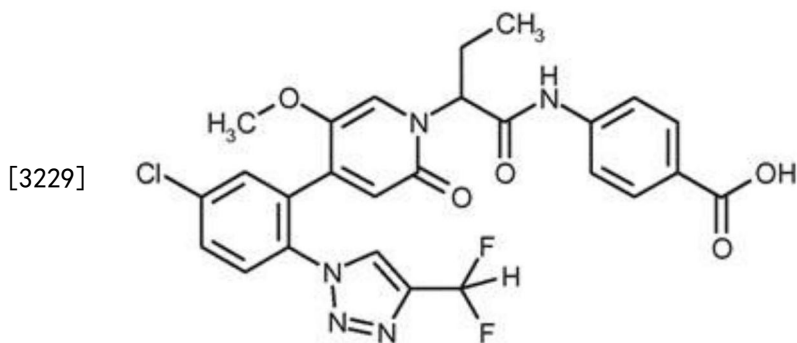
[3213] 分离方法:柱:Chiralpak AD SFC 5 μ m,250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/甲醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[3214] 分析:柱:Daicel AD SFC 3 μ m,100mm x 4.6mm;流动相:二氧化碳70%/甲醇30%;温度:40℃;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3215] 实施例164

[3216] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡

啉-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)



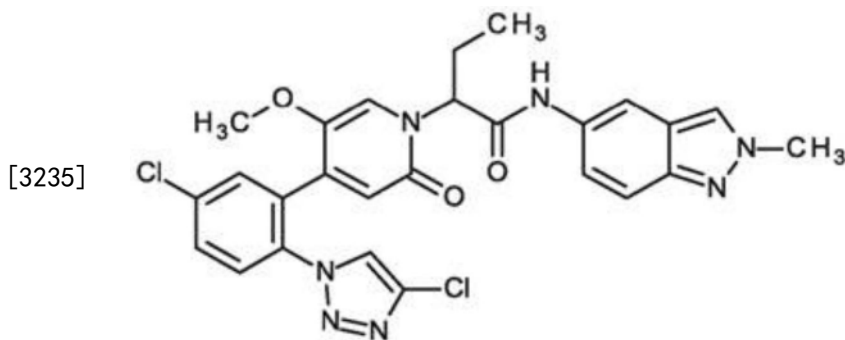
[3230] 根据通用方法5,使48.3mg (0.11mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与16.6mg (0.12mmol) 4-氨基苯甲酸在1.3ml吡啶中反应。产量:14mg(理论的22%)。

[3231] LC/MS[方法10]:R_t=1.64min;MS(ESIpos):m/z=558(M+H)⁺,

[3232] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 12.80 (br. s., 1H), 10.69 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.81-7.66 (m, 5H), 7.38-7.06 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.61-5.52 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.18-1.97 (m, 2H), 0.81 (t, 3H) .

[3233] 实施例167

[3234] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)



[3236] 根据通用方法5,使101.0mg (0.24mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与45.7mg (0.31mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在6.3ml吡啶中反应。产量:93mg(理论的70%)。

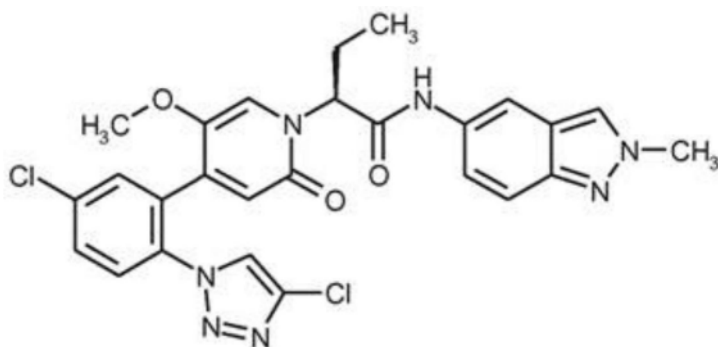
[3237] LC/MS[方法10]: $R_t=1.65\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=550\text{ (M-H)}^-$,

[3238] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 10.35 (s, 1H) , 8.63 (s, 1H) , 8.25 (s, 1H) , 8.13-8.10 (m, 1H) , 7.82-7.72 (m, 3H) , 7.55 (d, 1H) , 7.29-7.22 (m, 2H) , 6.47 (s, 1H) , 5.64-5.57 (m, 1H) , 4.13 (s, 3H) , 3.32 (s, 3H, 部分隐藏) , 2.17-1.98 (m, 2H) , 0.83 (t, 3H) 。

[3239] 实施例168

[3240] (2S)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(对映异构体2)

[3241]



[3242] 101mg 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)的对映异构体分离得到33.9mg标题化合物实施例168(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=3.6\text{min}$;100% ee,纯度100%。

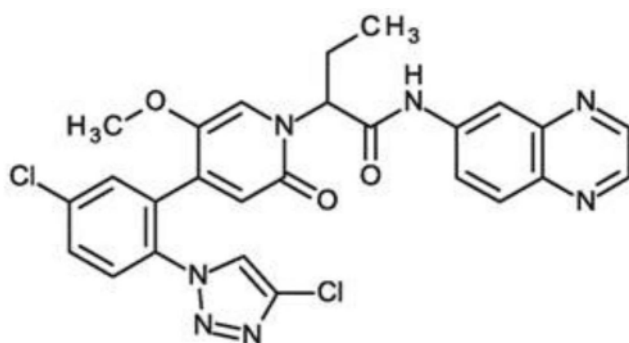
[3243] 分离方法:柱:Chiralpak AD-H SFC $5\mu\text{m}$,250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/甲醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[3244] 分析:柱:Daicel AD SFC $3\mu\text{m}$,100mm x 4.6mm;流动相:二氧化碳60%/甲醇40%;温度:40℃;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3245] 实施例169

[3246] N-(喹喔啉-6-基)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰胺(外消旋体)

[3247]



[3248] 根据通用方法5,使101.0mg (0.24mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与52.0mg (0.36mmol)喹喔啉-6-胺在2.0ml吡啶中反应。产量:102mg(理论的78%)。

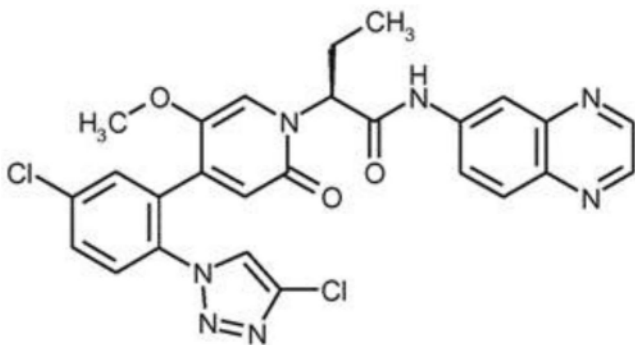
[3249] LC/MS[方法1]: $R_t=0.90\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=550\text{ (M+H)}^+$,

[3250] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.93(s,1H),8.90-8.83(m,2H),8.63(s,1H),8.52(d,1H),8.10-8.05(m,1H),7.97(dd,1H),7.82-7.73(m,3H),7.24(s,1H),6.49(s,1H),5.67-5.59(m,1H),3.34(s,3H),2.24-2.08(m,2H),0.86(t,3H)。

[3251] 实施例170

[3252] N-(喹喔啉-6-基)-(2S)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰胺(对映异构体2)

[3253]



[3254] 101mg N-(喹啉-6-基)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰胺(外消旋体)的对映异构体分离得到35.0mg标题化合物实施例170(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=2.2\text{min}$;100% ee,纯度98%。

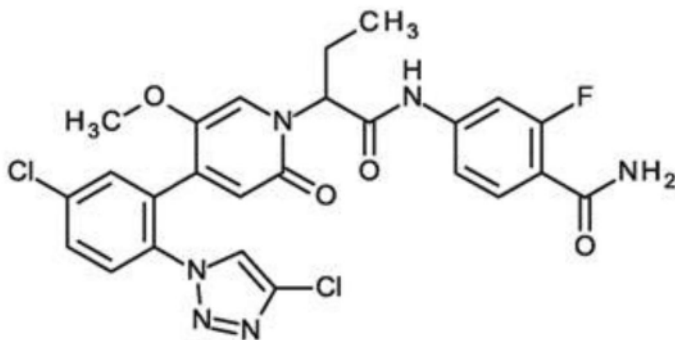
[3255] 分离方法:柱:Chiralpak AD-H SFC,250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[3256] 分析:柱:Daicel AD SFC 3 μm ,100mm x 4.6mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3257] 实施例171

[3258] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[3259]



[3260] 根据通用方法5,使101.0mg (0.24mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与47.8mg (0.31mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在6.3ml吡啶中反应。产量:28mg(理论的20%)。

[3261] 或者,根据下列程序制备化合物:

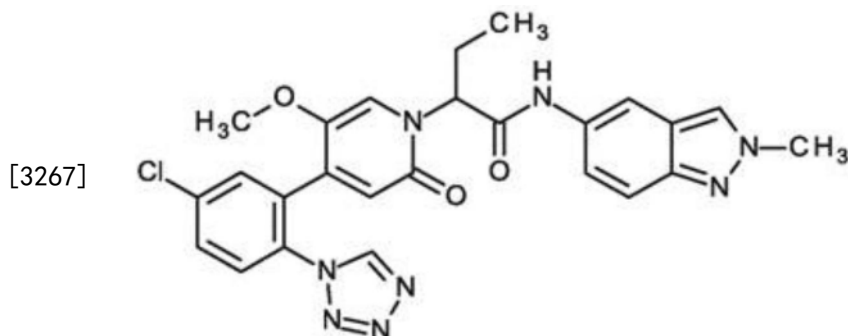
[3262] 将239mg (0.57mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)溶于15.0ml吡啶,然后加入605 μl (1.02mmol) 丙基膦酸酐(T3P,50%的乙酸乙酯溶液)。加热混合物至50℃,然后加入113mg (0.74mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺。将反应混合物在50℃搅拌另外1h,然后使其达到室温。将混合物用5ml乙腈/水(1:1)稀释并通过制备RP-HPLC(0.1%甲酸/乙腈梯度)纯化。产量:180mg(理论的57%)。

[3263] LC/MS[方法10]: $R_t=1.60\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=559\text{(M+H)}^+$,

[3264] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.78\text{(s,1H)}, 8.62\text{(s,1H)}, 7.82-7.73\text{(m,3H)}, 7.72-7.61\text{(m,2H)}, 7.57-7.48\text{(m,2H)}, 7.41-7.35\text{(m,1H)}, 7.18\text{(s,1H)}, 6.48\text{(s,1H)}, 5.58-5.49\text{(m,1H)}, 2.18-2.02\text{(m,2H)}, 0.82\text{(t,3H)}$ 。

[3265] 实施例172

[3266] 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -N- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) 丁酰胺 (外消旋体)



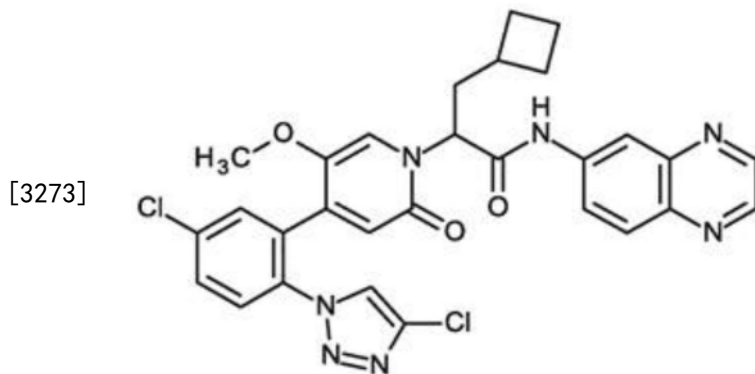
[3268] 根据通用方法5,使48.1mg (0.12mmol) 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 丁酸 (外消旋体) 与27.2mg (0.19mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.7ml吡啶中反应。产量:41mg (理论的63%)。

[3269] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.45 \text{ min}$; MS (ESI neg): $m/z = 517 (M-H)^-$,

[3270] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta [\text{ppm}] = 10.36 (\text{s}, 1\text{H})$, $9.68 (\text{s}, 1\text{H})$, $8.24 (\text{s}, 1\text{H})$, $8.12 (\text{s}, 1\text{H})$, $7.84-7.76 (\text{m}, 3\text{H})$, $7.55 (\text{d}, 1\text{H})$, $7.27 (\text{dd}, 1\text{H})$, $7.20 (\text{s}, 1\text{H})$, $6.51 (\text{s}, 1\text{H})$, $5.65-5.55 (\text{m}, 1\text{H})$, $4.13 (\text{s}, 3\text{H})$, $3.29 (\text{s}, 3\text{H})$, $2.17-1.93 (\text{m}, 2\text{H})$, $0.82 (\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3271] 实施例173

[3272] N- (喹啉-6-基) -2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -3-环丁基丙酰胺 (外消旋体)



[3274] 根据通用方法5,使70.0mg (0.15mmol) 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -3-环丁基丙酸 (外消旋体) 与28.5mg (0.20mmol) 喹啉-6-胺在4.0ml吡啶中反应。产量:40mg (理论的44%)。

[3275] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.94 \text{ min}$; MS (ESI pos): $m/z = 590 (M+H)^+$,

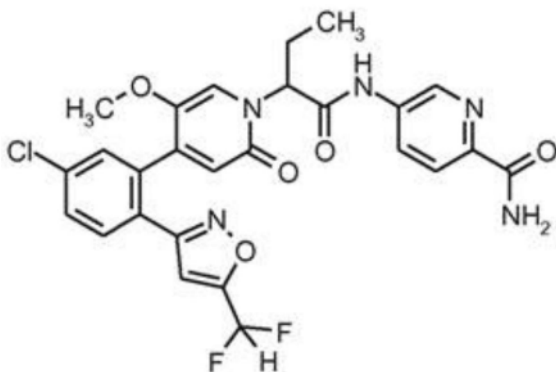
[3276] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta [\text{ppm}] = 10.90 (\text{s}, 1\text{H})$, $8.92-8.80 (\text{m}, 2\text{H})$, $8.59 (\text{s}, 1\text{H})$, $8.51 (\text{d}, 1\text{H})$, $8.11-8.05 (\text{m}, 1\text{H})$, $8.02-7.95 (\text{m}, 1\text{H})$, $7.84-7.70 (\text{m}, 3\text{H})$, $7.27 (\text{s}, 1\text{H})$, $6.46 (\text{s}, 1\text{H})$, $5.74-5.63 (\text{m}, 1\text{H})$, $3.36 (\text{s}, 3\text{H})$, $2.31-2.11 (\text{m}, 3\text{H})$, $1.98-1.69 (\text{m}, 6\text{H})$, $1.65-1.52 (\text{m}, 1\text{H})$ 。

[3277] 实施例174

[3278] 5- ({2- [4- {5-氯-2- [5- (二氟甲基) -1,2-噁唑-3-基] 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡

啉-1(2H)-基]丁酰基)氨基)吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)

[3279]



[3280] 根据通用方法5,使10mg (23 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与5mg (0.03mmol, 1.5eq.) 5-氨基吡啶-2-甲酰胺反应。产量: 10mg (理论的78%)。

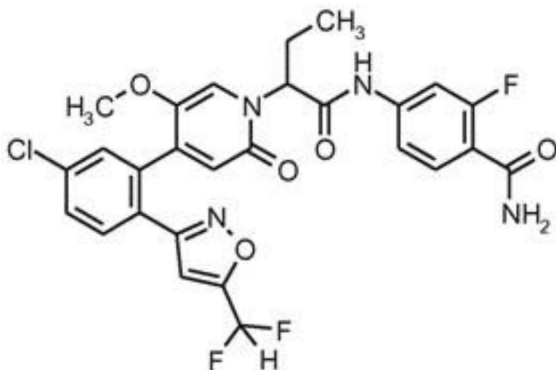
[3281] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.70\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 558 (M+H)^+$,

[3282] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.88 (brs, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.97-6.93 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.65-5.56 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.24-2.09 (m, 2H), 0.87 (t, 3H)。

[3283] 实施例175

[3284] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基)氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[3285]



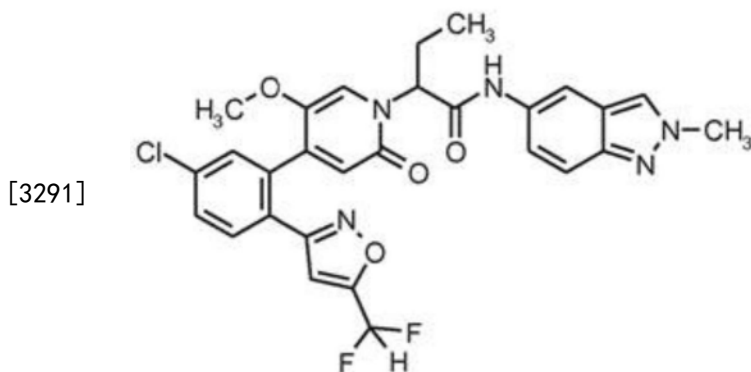
[3286] 根据通用方法5,使10mg (0.023mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与5mg (0.03mmol, 1.5eq.) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺反应。产量: 8mg (理论的59%)。

[3287] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.77\text{min}$; MS (ESI neg): $m/z = 573 (M-H)^-$,

[3288] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.80 (brs, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.72-7.63 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.62-5.54 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.19-2.07 (m, 2H), 0.86 (t, 3H)。

[3289] 实施例176

[3290] 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)



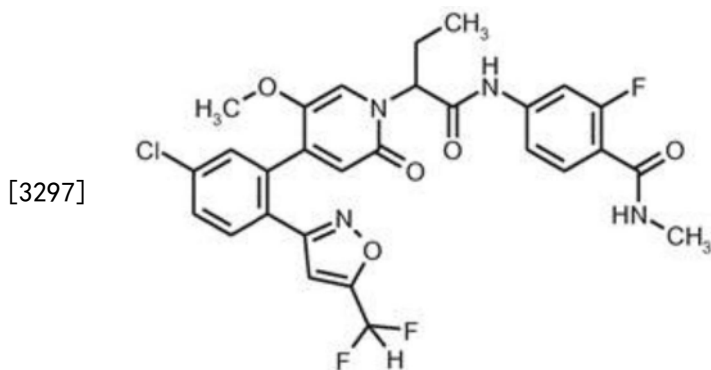
[3292] 根据通用方法5,使10mg (0.022mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与5mg (0.03mmol, 1.5eq.) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺反应。产量:12mg(理论的90%)。

[3293] LC/MS[方法10]:R_t=1.81min;MS(ESIpos):m/z=568(M+H)⁺,

[3294] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ [ppm] = 10.37 (brs, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (t, 1H, 部分隐藏), 7.32-7.26 (m, 2H, 部分隐藏), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 0.87 (t, 3H)。

[3295] 实施例177

[3296] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(外消旋体)



[3298] 根据通用方法5,使10mg (23 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与6mg (0.03mmol, 1.5eq.) 4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺反应。产量: 12mg (理论的86%)。

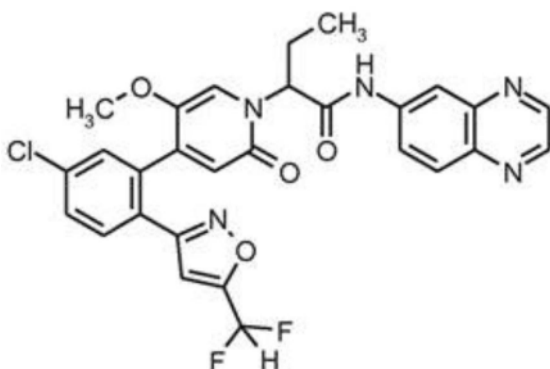
[3299] LC/MS[方法10]: $R_t=1.84\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=589(M+H)^+$,

[3300] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 10.79 (brs, 1H) , 8.09-8.04 (m, 1H) , 7.79 (d, 1H) , 7.70-7.62 (m, 3H) , 7.59 (d, 1H) , 7.39 (dd, 1H) , 7.32 (t, 1H) , 7.25 (s, 1H) , 6.95 (s, 1H) , 6.46 (s, 1H) , 5.63-5.53 (m, 1H) , 3.34 (s, 3H) , 2.77 (d, 3H) , 2.19-2.06 (m, 2H) , 0.86 (t, 3H) .

[3301] 实施例178

[3302] N-(喹喔啉-6-基)-2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰胺(外消旋体)

[3303]



[3304] 根据通用方法5,使10mg (23 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与5mg (0.03mmol, 1.5eq.) 喹喔啉-6-胺反应。产量:8mg(理论的60%)。

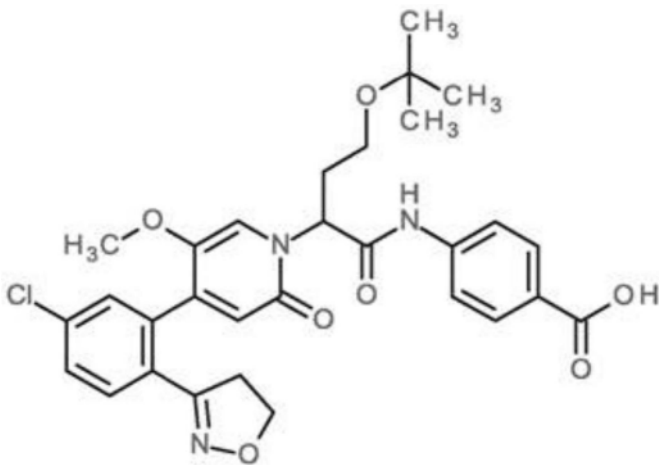
[3305] LC/MS[方法10]: $R_t=1.87\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=566(M+H)^+$,

[3306] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.94(brs, 1H), 8.90(d, 1H), 8.84(d, 1H), 8.54(d, 1H), 8.08(d, 1H), 7.97(dd, 1H), 7.79(d, 1H), 7.69(dd, 1H), 7.60(d, 1H), 7.33-7.32(m, 1H, 部分隐藏), 7.32(t, 1H, 部分隐藏), 6.97(s, 1H), 6.48(s, 1H), 5.71-5.64(m, 1H), 3.36(s, 3H), 2.27-2.12(m, 2H), 0.89(t, 3H)。

[3307] 实施例179

[3308] 4-[(4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基]苯甲酸(外消旋体)

[3309]



[3310] 根据通用方法2,使51mg (0.086mmol) 4-[(4-叔丁氧基-2-{4-[5-氯-2-(4,5-二氢-1,2-噁唑-3-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基]苯甲酸甲酯(外消旋体)与0.86ml 氢氧化锂水溶液(1M)在2.48ml THF中反应。产量:31mg(理论的62%)。

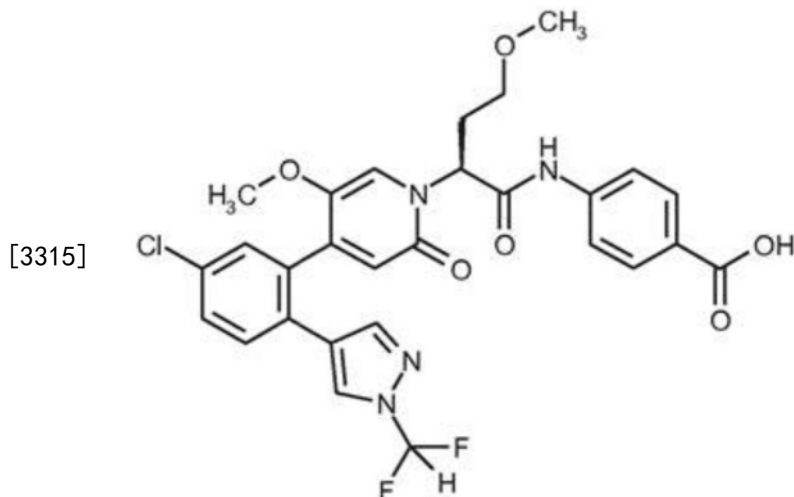
[3311] LC/MS[方法10]: $R_t=1.82\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=582(M+H)^+$,

[3312] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=12.74(br.s., 1H), 10.68(s, 1H), 7.90(d, 2H), 7.77(d, 2H), 7.68-7.62(m, 1H), 7.61-7.55(m, 1H), 7.40(br.s., 1H), 7.30(s, 1H), 6.36(s, 1H), 5.80-5.70(m, 1H), 4.33-4.21(m, 2H), 3.57(s, 3H), 3.40-3.10(m, 部分隐藏), 2.40-2.26(m, 2H), 1.06(s, 9H)。

[3313] 实施例180

[3314] 4-((2S)-2-[4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧

代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)苯甲酸(对映异构体2)



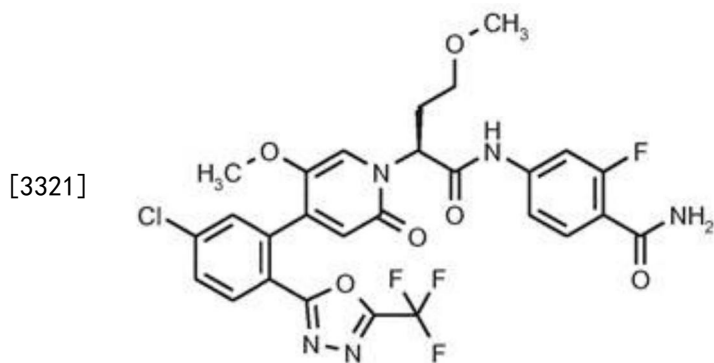
[3316] 32.6mg 4-({2-[4-{5-氯-2-[1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)苯甲酸(外消旋体)(实施例86)的对映异构体分离得到3.3mg标题化合物实施例180(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=2.6\text{min}$;100%ee,纯度95%。

[3317] 分离方法:柱:Daicel Chiralcel OX-H SFC $5\mu\text{m}$,250mm x 20mm;流动相:二氧化碳83%/乙醇17%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[3318] 分析:柱:OX 20SFC $3\mu\text{m}$,100mm x 4.6mm;流动相:二氧化碳80%/乙醇20%;温度:40℃;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3319] 实施例181

[3320] 4-({(2S)-2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(对映异构体2)



[3322] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-4-甲氧基丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(14.5mg,23 μmol)(外消旋体)(实施例74)的对映异构体分离得到3.4mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=2.8\text{min}$)和2.0mg标题化合物实施例181(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=4.9\text{min}$;98%ee。

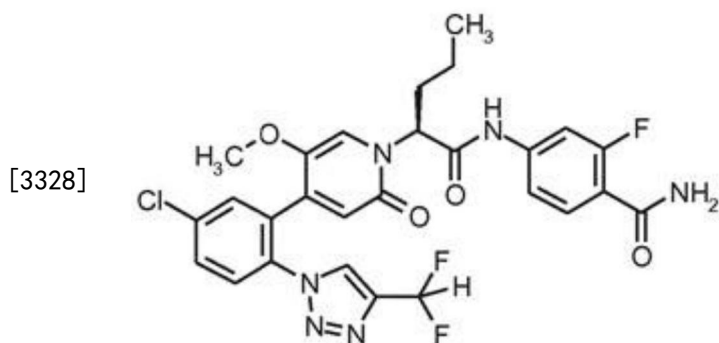
[3323] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak AD-H SFC $5\mu\text{m}$ 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳80%/甲醇20%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[3324] 分析:柱:Chiralpak AD SFC $3\mu\text{m}$,100mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳,30%甲醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3325] LC/MS(方法10): $R_t=1.76\text{min}$;MS(ESI $_{\text{neg}}$): $m/z=622[M-H]^-$ 。

[3326] 实施例182

[3327] 4-({(2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(对映异构体2)



[3329] 85.8mg 4-({(2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)(实施例121)的对映异构体分离得到39.3mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=2.3\text{min}$)和32.5mg标题化合物实施例182(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=12.6\text{min}$;100% ee。

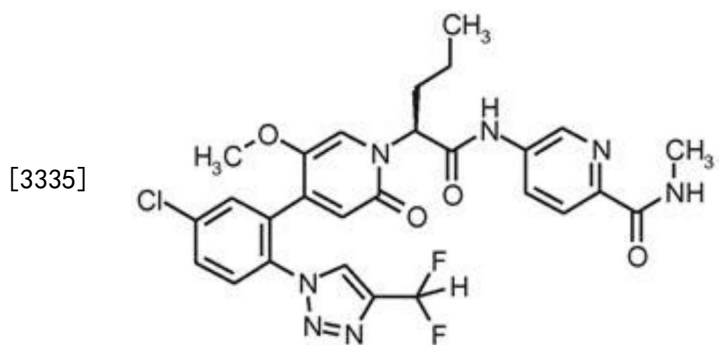
[3330] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak AS-H SFC $5\mu\text{m}$,250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[3331] 分析:柱:Daicel AS SFC $3\mu\text{m}$,100mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳,30%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3332] LC/MS[方法1]: $R_t=0.90\text{min}$;MS(ESI $_{\text{pos}}$): $m/z=589[M+H]^+$ 。

[3333] 实施例183

[3334] 5-({(2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酰基}氨基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(对映异构体2)



[3336] 104mg 5-({(2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酰基}氨基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)(实施例124)的对映异构体分离得到43.4mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=4.6\text{min}$)和36.2mg标题化合物实施例183(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=7.2\text{min}$;100% ee。

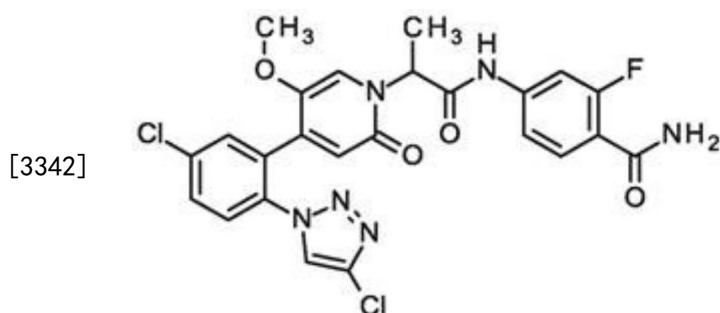
[3337] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak ID SFC $5\mu\text{m}$,250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[3338] 分析:柱:Chiralpak ID SFC $3\mu\text{m}$,100mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳,30%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3339] LC/MS[方法1]: $R_t=0.91\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=586[M+H]^+$ 。

[3340] 实施例184

[3341] 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丙酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)



[3343] 根据通用方法5,使38.0mg (0.093mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丙酸(外消旋体)与18.6mg (0.121mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在2.5ml吡啶中反应。产量:33.0mg(理论的65%)。

[3344] 或者,根据下列程序制备化合物:

[3345] 将300mg (86%纯度,0.63mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丙酸(外消旋体)溶于16.7ml吡啶,然后加入600 μl (1.01mmol) 丙基膦酸酐(T3P,50%的乙酸乙酯溶液)。加热混合物至50 $^{\circ}\text{C}$,然后加入126mg (0.82mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺。将反应混合物在50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌另外1h,然后使其达到室温。将混合物用5ml乙腈/水(1:1)稀释并通过制备RP-HPLC(0.1%甲酸/乙腈梯度)纯化。产量:234mg(理论的68%)。

[3346] LC/MS[方法1]: $R_t=0.80\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=545[M+H]^+$,

[3347] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.68(s,1H), 8.67(s,1H), 7.81-7.60(m,5H), 7.56-7.48(m,2H), 7.41-7.34(m,1H), 7.16(s,1H), 6.46(s,1H), 5.55-5.46(m,1H), 3.33(s,3H), 1.64(d,3H)。

[3348] 实施例185

[3349] N-(喹啉-6-基)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丙酰胺(外消旋体)



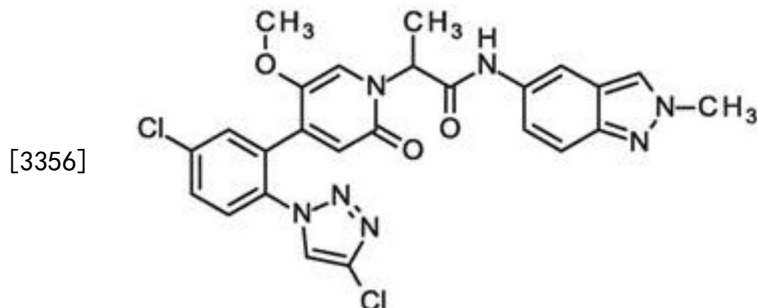
[3351] 根据通用方法5,使38.0mg (0.093mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丙酸(外消旋体)与17.5mg (0.121mmol) 喹啉-6-胺在2.5ml吡啶中反应。产量:34.2mg(理论的69%)。

[3352] LC/MS[方法1]: $R_t=0.87\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=536[M+H]^+$,

[3353] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 10.84 (s, 1H) , 8.89 (d, 1H) , 8.83 (d, 1H) , 8.67 (s, 1H) , 8.51 (d, 1H) , 8.11-8.04 (m, 1H) , 7.98 (d, 1H) , 7.82-7.71 (m, 3H) , 7.22 (s, 1H) , 6.48 (s, 1H) , 5.64-5.55 (m, 1H) , 3.35 (s, 3H) , 1.70 (d, 3H) 。

[3354] 实施例186

[3355] 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} -N- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) 丙酰胺 (外消旋体)



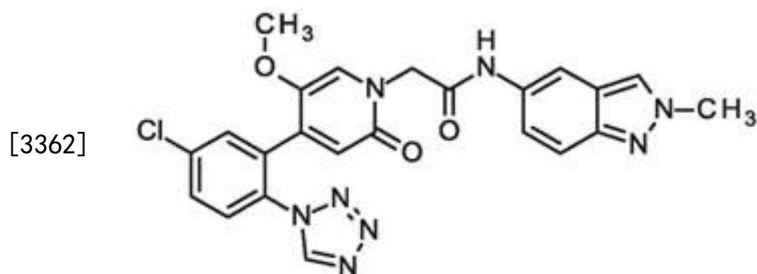
[3357] 产量:26.7mg (理论的52%) 。

[3358] LC/MS[方法1]: R_t = 0.85min; MS (ESIpos) : m/z = 538 (M+H) $^+$,

[3359] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 10.24 (s, 1H) , 8.67 (s, 1H) , 8.25 (s, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 7.81-7.73 (m, 2H) , 7.71 (d, 1H) , 7.55 (d, 1H) , 7.27 (dd, 1H) , 7.21 (s, 1H) , 6.45 (s, 1H) , 5.65-5.57 (m, 1H) , 4.13 (s, 3H) , 3.34 (s, 3H) , 1.63 (d, 3H) 。

[3360] 实施例187

[3361] 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} -N- (2-甲基-2H-吡唑-5-基) 乙酰胺



[3363] 根据通用方法5,使50.0mg (0.138mmol) 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} 乙酸与26.4mg (0.180mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在3.7ml 吡啶中反应。产量:19.3mg (理论的29%) 。

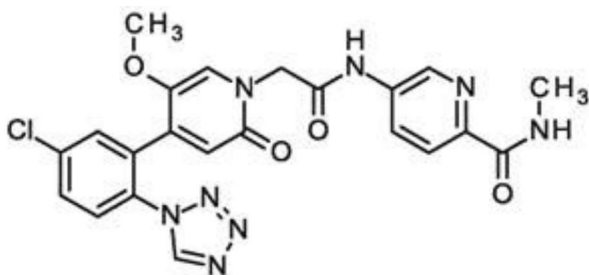
[3364] LC/MS[方法1]: R_t = 0.69min; MS (ESIpos) : m/z = 491 (M+H) $^+$,

[3365] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 10.23 (s, 1H) , 9.68 (s, 1H) , 8.24 (s, 1H) , 8.12-8.08 (m, 1H) , 7.84-7.81 (m, 2H) , 7.76 (s, 1H) , 7.55 (d, 1H) , 7.30-7.22 (m, 2H) , 6.49 (s, 1H) , 4.70 (br. s., 2H) , 4.12 (s, 3H) , 3.24 (s, 3H) 。

[3366] 实施例188

[3367] 5- [({4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H)-基} 乙酰基) 氨基] -N-甲基吡啶-2-甲酰胺

[3368]



[3369] 根据通用方法5,使50.0mg (0.138mmol) 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 乙酸与27.2mg (0.180mmol) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在3.7ml吡啶中反应。产量:26.5mg (理论的39%)。

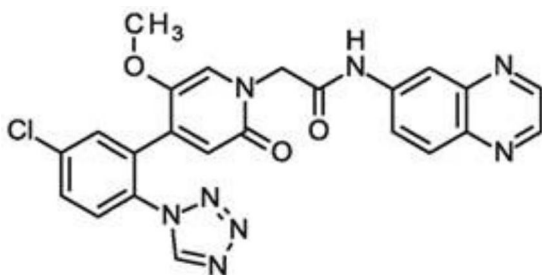
[3370] LC/MS[方法1]: $R_t=0.68\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=495\text{ (M+H)}^+$,

[3371] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.82(\text{s}, 1\text{H})$, $9.69(\text{s}, 1\text{H})$, $8.91-8.81(\text{m}, 1\text{H})$, $8.71-8.58(\text{m}, 1\text{H})$, $8.13(\text{dd}, 1\text{H})$, $8.00(\text{d}, 1\text{H})$, $7.83(\text{s}, 2\text{H})$, $7.76(\text{s}, 1\text{H})$, $7.28(\text{s}, 1\text{H})$, $6.51(\text{s}, 1\text{H})$, $4.75(\text{br. s.}, 2\text{H})$, $3.24(\text{s}, 3\text{H})$, $2.80(\text{d}, 3\text{H})$ 。

[3372] 实施例189

[3373] N-(喹喔啉-6-基)-2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 乙酰胺

[3374]



[3375] 根据通用方法5,使50.0mg (0.138mmol) 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 乙酸与26.1mg (0.180mmol) 喹喔啉-6-胺在3.7ml吡啶中反应。产量:32.3mg (理论的48%)。

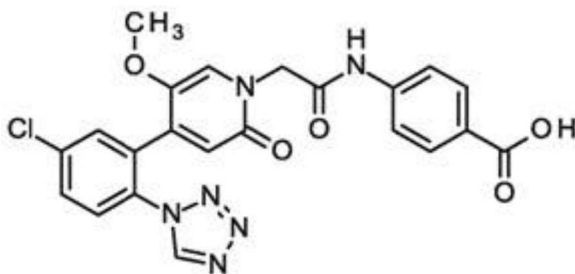
[3376] LC/MS[方法10]: $R_t=1.26\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=489\text{ (M+H)}^+$,

[3377] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.88(\text{s}, 1\text{H})$, $9.70(\text{s}, 1\text{H})$, $8.91-8.80(\text{m}, 2\text{H})$, $8.49(\text{d}, 1\text{H})$, $8.08(\text{d}, 1\text{H})$, $7.97-7.89(\text{m}, 1\text{H})$, $7.85-7.76(\text{m}, 3\text{H})$, $7.31(\text{s}, 1\text{H})$, $6.52(\text{s}, 1\text{H})$, $4.80(\text{br. s.}, 2\text{H})$, $3.26(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[3378] 实施例190

[3379] 4- [({4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 乙酰基) 氨基] 苯甲酸

[3380]



[3381] 根据通用方法5,使50.0mg (0.138mmol) 2- {4- [5-氯-2- (1H-四唑-1-基) 苯基] -5-

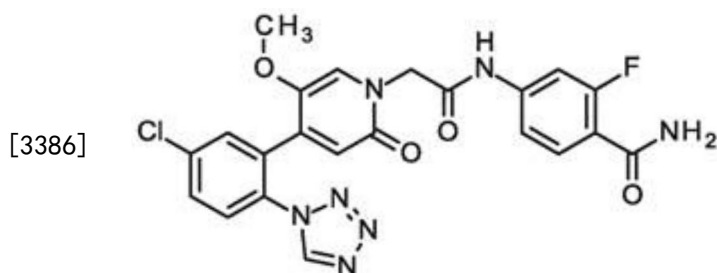
甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}乙酸与24.6mg (0.180mmol) 4-氨基苯甲酸在3.7ml吡啶中反应。产量:16.2mg(理论的24%)。

[3382] LC/MS[方法1]: $R_t=0.70\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=481(M+H)^+$,

[3383] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=12.72(\text{br.s.}, 1\text{H}), 10.64(\text{s}, 1\text{H}), 9.68(\text{s}, 1\text{H}), 7.91(\text{d}, 2\text{H}), 7.83(\text{s}, 2\text{H}), 7.78-7.75(\text{m}, 1\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 7.27(\text{s}, 1\text{H}), 6.50(\text{s}, 1\text{H}), 4.77-4.66(\text{m}, 2\text{H}), 3.24(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[3384] 实施例191

[3385] 4-[(4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}乙酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺



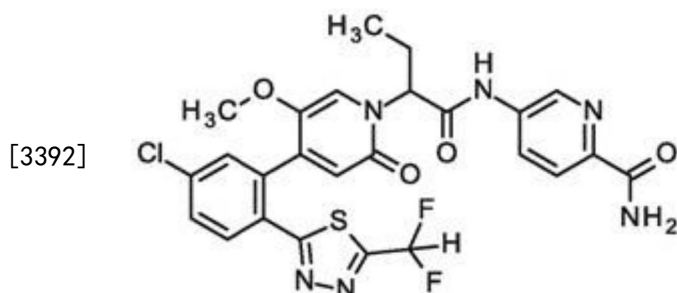
[3387] 根据通用方法5,使50.0mg (0.138mmol) 2-{4-[5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}乙酸与27.7mg (0.180mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在3.7ml吡啶中反应。产量:15.5mg(理论的22%)。

[3388] LC/MS[方法1]: $R_t=0.67\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=498(M+H)^+$,

[3389] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.75(\text{s}, 1\text{H}), 9.69(\text{s}, 1\text{H}), 7.85-7.81(\text{m}, 2\text{H}), 7.76(\text{s}, 1\text{H}), 7.69(\text{t}, 1\text{H}), 7.65-7.59(\text{m}, 1\text{H}), 7.53(\text{br.s.}, 2\text{H}), 7.36-7.31(\text{m}, 1\text{H}), 7.29-7.24(\text{m}, 1\text{H}), 6.50(\text{s}, 1\text{H}), 4.71(\text{br.s.}, 2\text{H}), 3.24(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[3390] 实施例192

[3391] 5-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基)吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)



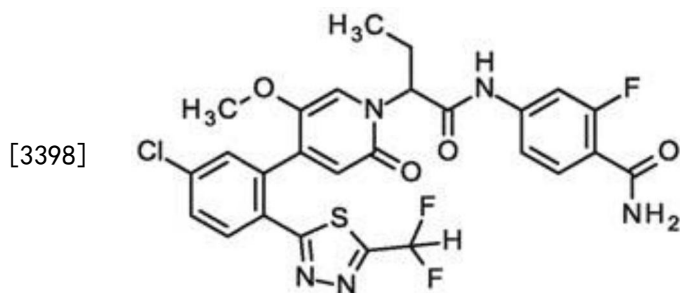
[3393] 根据通用方法5,使23mg (50 μmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与10mg (0.076mmol, 1.5eq.) 5-氨基吡啶-2-甲酰胺在0.25ml吡啶中反应。产量:23mg(理论的81%)。

[3394] LC/MS[方法10]: $R_t=1.63\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=575(M+H)^+$,

[3395] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.92(\text{br.s.}, 1\text{H}), 8.85(\text{d}, 1\text{H}), 8.21(\text{dd}, 1\text{H}), 8.08(\text{d}, 1\text{H}), 8.04-7.98(\text{m}, 2\text{H}), 7.74(\text{dd}, 1\text{H}), 7.67(\text{d}, 1\text{H}), 7.58(\text{t}, 1\text{H}), 7.55-7.51(\text{m}, 1\text{H}), 7.32(\text{s}, 1\text{H}), 6.59(\text{s}, 1\text{H}), 5.79-5.53(\text{m}, 1\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.24-2.13(\text{m}, 2\text{H}), 0.88(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3396] 实施例193

[3397] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)



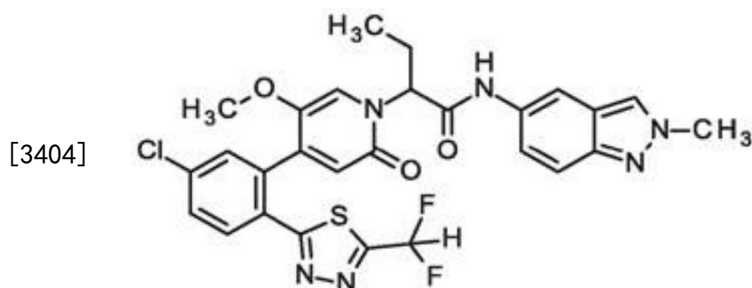
[3399] 根据通用方法5,使23.0mg (0.050mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与12mg (0.076mmol, 1.5eq.) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在0.25ml吡啶中反应。产量:22.0mg(理论的75%)。

[3400] LC/MS[方法10]: $R_t=1.70\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=592(M+H)^+$,

[3401] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.81(\text{brs}, 1\text{H}), 8.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.75(\text{dd}, 1\text{H}), 7.73-7.64(\text{m}, 3\text{H}), 7.59(\text{t}, 1\text{H}, \text{部分隐藏}), 7.56-7.50(\text{m}, 2\text{H}), 7.39(\text{dd}, 1\text{H}), 7.31(\text{s}, 1\text{H}), 6.58(\text{s}, 1\text{H}), 5.68-5.53(\text{m}, 1\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.21-2.10(\text{m}, 2\text{H}), 0.87(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3402] 实施例194

[3403] 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)



[3405] 根据通用方法5,使23.0mg (0.050mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与11mg (0.076mmol, 1.5eq.) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.25ml吡啶中反应。产量:23mg(理论的78%)。

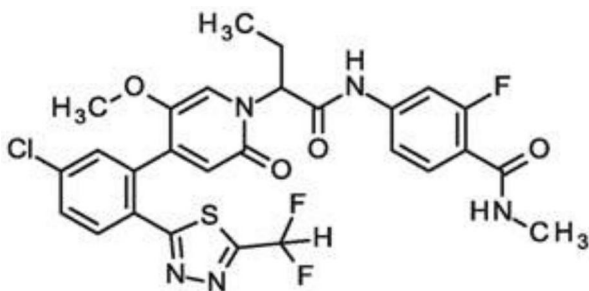
[3406] LC/MS[方法10]: $R_t=1.75\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=585(M+H)^+$,

[3407] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.38(\text{s}, 1\text{H}), 8.25(\text{s}, 1\text{H}), 8.13(\text{d}, 1\text{H}), 8.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.74(\text{dd}, 1\text{H}), 7.67(\text{d}, 1\text{H}), 7.57(\text{d}, 1\text{H}), 7.54(\text{t}, 1\text{H}), 7.37(\text{s}, 1\text{H}), 7.28(\text{dd}, 1\text{H}), 6.57(\text{s}, 1\text{H}), 5.73-5.61(\text{m}, 1\text{H}), 4.13(\text{s}, 3\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.22-2.05(\text{m}, 2\text{H}), 0.88(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3408] 实施例195

[3409] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺(外消旋体)

[3410]



[3411] 根据通用方法5,使23mg (0.050mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与13mg (0.076mmol) 4-氨基-2-氟-N-甲基苯甲酰胺在0.25ml吡啶中反应。产量:23mg(理论的74%)。

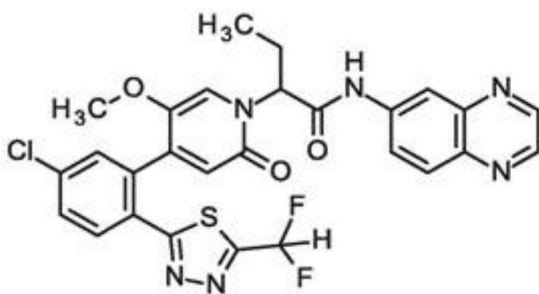
[3412] LC/MS[方法10]: $R_t=1.78\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=606(M+H)^+$,

[3413] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.81(\text{brs}, 1\text{H}), 8.11-8.04(\text{m}, 2\text{H}), 7.75(\text{dd}, 1\text{H}), 7.70-7.62(\text{m}, 3\text{H}), 7.58(\text{t}, 1\text{H}), 7.38(\text{dd}, 1\text{H}), 7.31(\text{s}, 1\text{H}), 6.58(\text{s}, 1\text{H}), 5.68-5.53(\text{m}, 1\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.76(\text{d}, 3\text{H}), 2.20-2.10(\text{m}, 2\text{H}), 0.87(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3414] 实施例196

[3415] 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(喹喔啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)

[3416]



[3417] 根据通用方法5,使23mg (0.050mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸与11mg (0.076mmol) 喹喔啉-6-胺在0.25ml吡啶中反应。产量:24mg(理论的83%)。

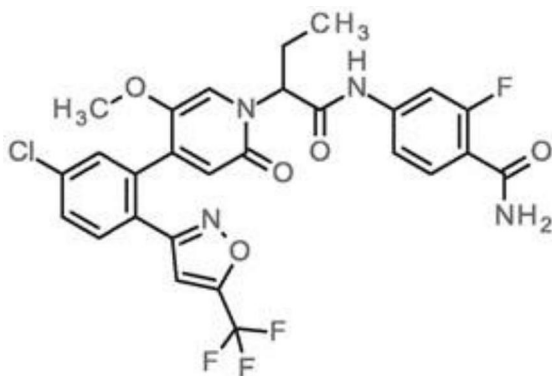
[3418] LC/MS[方法10]: $R_t=1.80\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=583(M+H)^+$,

[3419] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.97(\text{brs}, 1\text{H}), 8.90(\text{d}, 1\text{H}), 8.84(\text{d}, 1\text{H}), 8.54(\text{d}, 1\text{H}), 8.10-8.06(\text{m}, 2\text{H}), 7.97(\text{dd}, 1\text{H}), 7.75(\text{dd}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 1\text{H}), 7.59(\text{t}, 1\text{H}, \text{部分隐藏}), 7.37(\text{s}, 1\text{H}), 6.60(\text{s}, 1\text{H}), 5.81-5.56(\text{m}, 1\text{H}), 3.36(\text{s}, 3\text{H}), 2.28-2.15(\text{m}, 2\text{H}), 0.91(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3420] 实施例197

[3421] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[3422]



[3423] 根据通用方法5,使28mg (61 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与14mg (0.092mmol, 1.5eq.) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在0.34ml吡啶中反应。产量:34mg (理论的92%)。

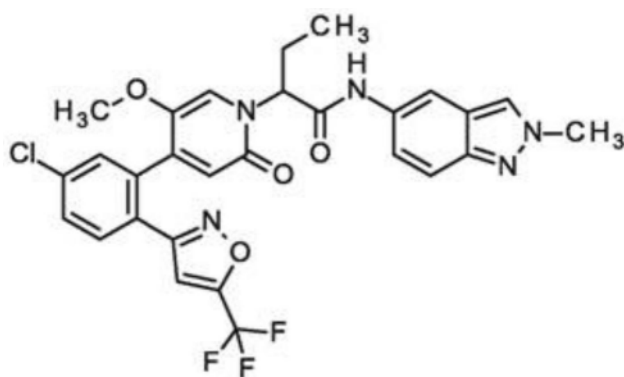
[3424] LC/MS[方法8]: $R_t=1.32\text{min}$;MS(ESI $^-$): $m/z=591\text{(M-H)}^-$,

[3425] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.78(brs, 1H), 7.81(d, 1H), 7.73-7.62(m, 4H), 7.56-7.49(m, 2H), 7.44-7.41(m, 1H), 7.39(dd, 1H), 7.24(s, 1H), 6.49(s, 1H), 5.61-5.51(m, 1H), 3.32(s, 3H), 2.19-2.08(m, 2H), 0.85(t, 3H)。

[3426] 实施例198

[3427] 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[3428]



[3429] 根据通用方法5,使28mg (61 μ mol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与14mg (0.092mmol, 1.5eq.) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在0.34ml吡啶中反应。产量:33mg (理论的92%)。

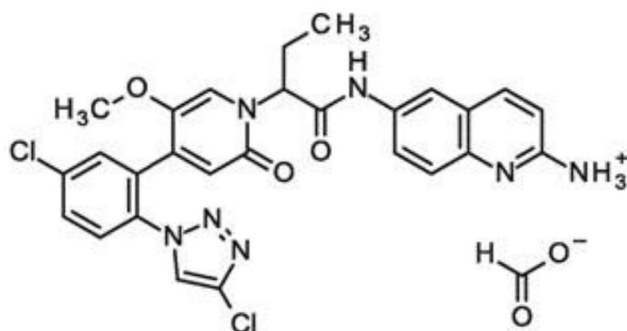
[3430] LC/MS[方法10]: $R_t=1.95\text{min}$;MS(ESI $^+$): $m/z=586\text{(M+H)}^+$,

[3431] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.36(brs, 1H), 8.25(s, 1H), 8.14-8.11(m, 1H), 7.81(d, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.63(d, 1H), 7.55(d, 1H), 7.45(s, 1H), 7.31-7.26(m, 2H), 6.48(s, 1H), 5.68-5.61(m, 1H), 4.13(s, 3H), 3.33(s, 3H), 2.20-2.02(m, 2H), 0.86(t, 3H)。

[3432] 实施例199

[3433] 6-[(2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基)氨基]喹啉-2-铵甲酸盐(外消旋体)

[3434]



[3435] 根据通用方法5,使40mg (95 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 丁酸 (外消旋体) 与23mg (0.142mmol, 1.5eq.) 喹啉-2,6-二胺在0.52ml吡啶中反应。产量:4mg (理论的7%)。

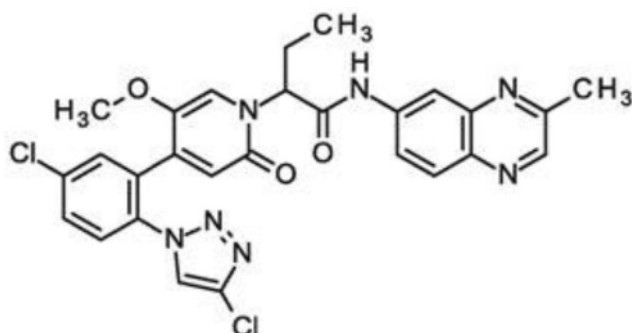
[3436] LC/MS [方法10]: $R_t = 1.23\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 564 (M+H)^+$,

[3437] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.46 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86-7.71 (m, 4H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.37 (brs, 1H), 5.63-5.57 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.17-1.99 (m, 2H), 0.83 (t, 3H)。

[3438] 实施例200

[3439] 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -N- (3-甲基喹啉-6-基) 丁酰胺 (外消旋体)

[3440]



[3441] 根据通用方法5,使130mg (307 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 丁酸 (外消旋体) 与73mg (0.46mmol, 1.5eq.) 3-甲基喹啉-6-胺在1.5ml吡啶中反应。产量:126mg (理论的73%)。

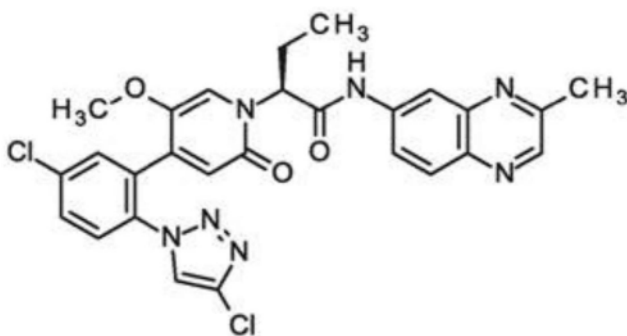
[3442] LC/MS [方法8]: $R_t = 1.23\text{min}$; MS (ESI neg): $m/z = 562 (M-H)^-$,

[3443] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.87 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.83-7.72 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.67-5.57 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.23-2.05 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

[3444] 实施例201

[3445] (S) - 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -N- (3-甲基喹啉-6-基) 丁酰胺 (对映异构体2)

[3446]



[3447] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(3-甲基喹喔啉-6-基)丁酰胺(114mg,0.202mmol)(外消旋体)(实施例200)的对映异构体分离得到49mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=3.3\text{min}$)和50mg标题化合物实施例201(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=6.4\text{min}$;100% ee。

[3448] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak AD-H SFC $5\mu\text{m}$ 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:70ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

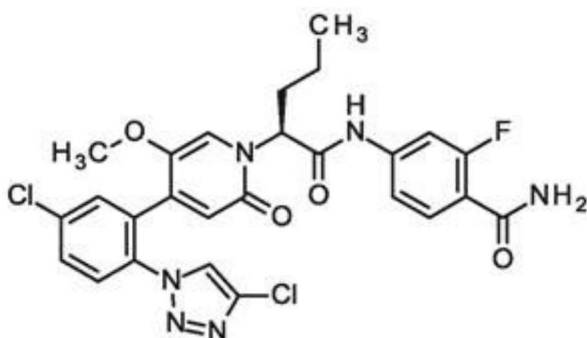
[3449] 分析:柱:Chiralpak AD SFC $3\mu\text{m}$,100mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳,30%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3450] LC/MS(方法10): $R_t=1.75\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=564[M+H]^+$ 。

[3451] 实施例202

[3452] 4-{[(2S)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酰基]氨基}-2-氟苯甲酰胺(对映异构体2)

[3453]



[3454] 25mg 4-{[2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}戊酰基]氨基}-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)(实施例125)的对映异构体分离得到10.6mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=4.6\text{min}$)和9.9mg标题化合物(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=7.3\text{min}$;100% ee。

[3455] 分离方法:柱:Chiralpak AD-H SFC, $5\mu\text{m}$ 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳78%/乙醇22%;温度:40℃;流速:70ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

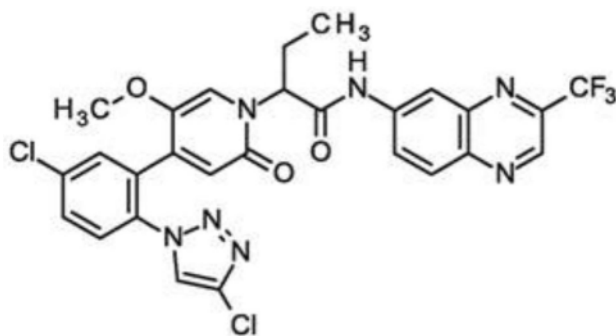
[3456] 分析:柱:Daicel AD SFC $3\mu\text{m}$,100mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳,30%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3457] LC-MS[方法1]: $R_t=0.92\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=573[M+H]^+$ 。

[3458] 实施例203

[3459] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-[3-(三氟甲基)喹喔啉-6-基]丁酰胺(外消旋体)

[3460]



[3461] 根据通用方法5,使20mg (47 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 丁酸(外消旋体) 与11mg (0.052mmol, 1.1eq.) 3- (三氟甲基) 喹喔啉-6-胺在0.23ml吡啶中反应。产量:24mg (理论的82%)。

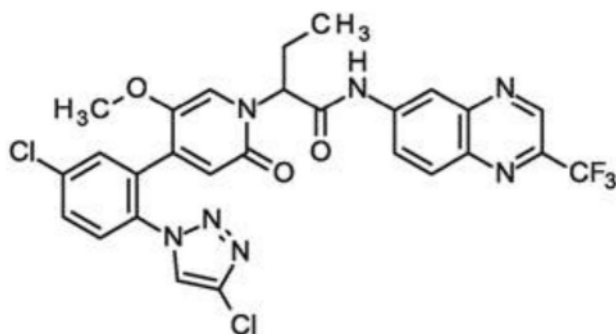
[3462] LC/MS[方法8]: $R_t=1.43\text{min}$;MS (ESI^{neg}): $m/z=616\text{ (M-H)}^-$,

[3463] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=11.10 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.65-8.61 (m, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.82-7.73 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.69-5.59 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.26-2.08 (m, 2H), 0.86 (t, 3H)。

[3464] 实施例204

[3465] 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} -N-[2- (三氟甲基) 喹喔啉-6-基] 丁酰胺(外消旋体)

[3466]



[3467] 根据通用方法5,使20mg (47 μ mol) 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基] -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基} 丁酸(外消旋体) 与11mg (0.052mmol, 1.1eq.) 2- (三氟甲基) 喹喔啉-6-胺在0.23ml吡啶中反应。产量:24mg (理论的82%)。

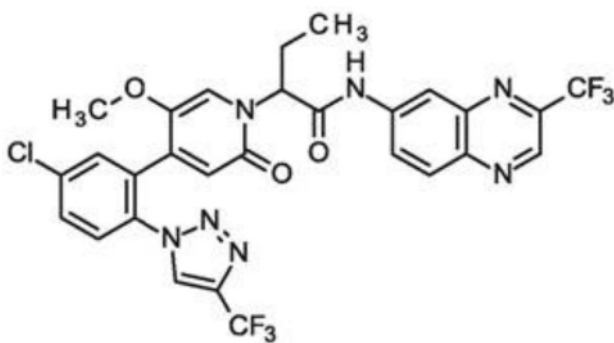
[3468] LC/MS[方法8]: $R_t=1.43\text{min}$;MS (ESI^{neg}): $m/z=616\text{ (M-H)}^-$,

[3469] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=11.12 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.70-8.66 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.82-7.73 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.69-5.59 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.26-2.08 (m, 2H), 0.87 (t, 3H)。

[3470] 实施例205

[3471] 2- [4- {5-氯-2- [4- (三氟甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基] 苯基} -5-甲氧基-2-氧代吡啶-1 (2H) -基] -N-[3- (三氟甲基) 喹喔啉-6-基] 丁酰胺(外消旋体)

[3472]



[3473] 根据通用方法5,使20mg (31 μ mol, 70%纯度) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与7mg (0.034mmol, 1.1eq.) 3-(三氟甲基)喹喔啉-6-胺在0.15ml吡啶中反应。产量:17mg (理论的85%)。

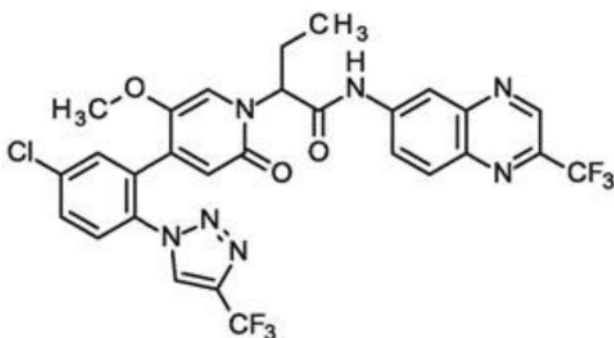
[3474] LC/MS[方法8]: $R_t=1.48\text{min}$;MS (ESI^{neg}): $m/z=650$ (M-H)⁻,

[3475] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=11.08(s, 1H), 9.30(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.63-8.59(m, 1H), 8.25(d, 1H), 8.14(dd, 1H), 7.87-7.78(m, 3H), 7.19(s, 1H), 6.55(s, 1H), 5.66-5.58(m, 1H), 3.29(s, 3H), 2.25-2.08(m, 2H), 0.83(t, 3H)。

[3476] 实施例206

[3477] 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-[2-(三氟甲基)喹喔啉-6-基]丁酰胺(外消旋体)

[3478]



[3479] 根据通用方法5,使20mg (31 μ mol, 70%纯度) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与7mg (0.034mmol, 1.1eq.) 2-(三氟甲基)喹喔啉-6-胺在0.15ml吡啶中反应。产量:17mg (理论的82%)。

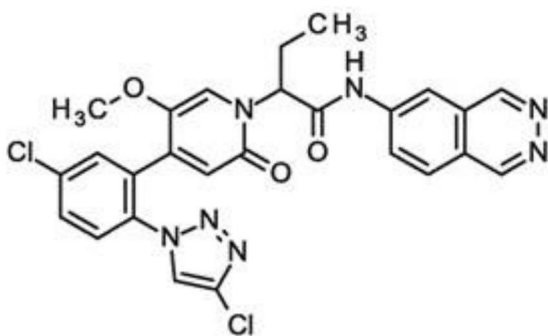
[3480] LC/MS[方法8]: $R_t=1.48\text{min}$;MS (ESI^{neg}): $m/z=650$ (M-H)⁻,

[3481] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=11.11(s, 1H), 9.36(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.69-8.66(m, 1H), 8.25(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.88-7.78(m, 3H), 7.19(s, 1H), 6.55(s, 1H), 5.66-5.58(m, 1H), 3.28(s, 3H), 2.24-2.09(m, 2H), 0.83(t, 3H)。

[3482] 实施例207

[3483] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(酞嗪-6-基)丁酰胺(外消旋体)

[3484]



[3485] 根据通用方法5,使20mg (47 μ mol) 2-[4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与9mg (0.052mmol, 1.1eq.) 酞嗪-6-铵氯化物在0.23ml吡啶中反应。产量:25mg(理论的96%)。

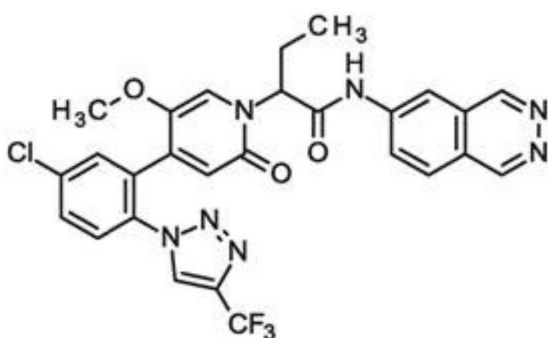
[3486] LC/MS[方法8]: $R_t=1.10\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=548(\text{M-H})^-$,

[3487] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=11.06(\text{s}, 1\text{H}), 9.64(\text{s}, 1\text{H}), 9.55(\text{s}, 1\text{H}), 8.64(\text{s}, 1\text{H}), 8.56(\text{s}, 1\text{H}), 8.14(\text{d}, 1\text{H}), 8.06-8.01(\text{m}, 1\text{H}), 7.82-7.72(\text{m}, 3\text{H}), 7.22(\text{s}, 1\text{H}), 6.49(\text{s}, 1\text{H}), 5.66-5.59(\text{m}, 1\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.24-2.06(\text{m}, 2\text{H}), 0.86(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3488] 实施例208

[3489] 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(酞嗪-6-基)丁酰胺(外消旋体)

[3490]



[3491] 根据通用方法5,使30mg (46 μ mol, 70%纯度) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与9mg (0.051mmol, 1.1eq.) 酞嗪-6-铵氯化物在0.23ml吡啶中反应。产量:16mg(理论的60%)。

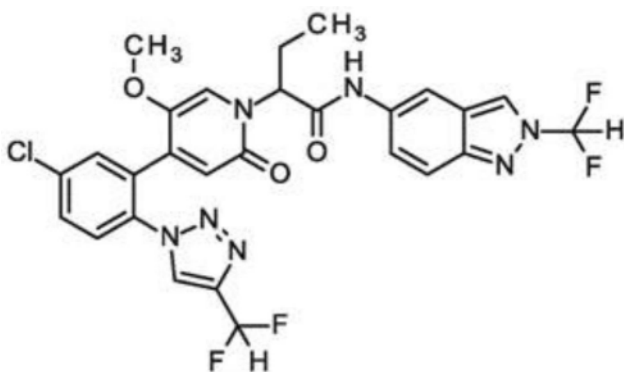
[3492] LC/MS[方法8]: $R_t=1.17\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=582(\text{M-H})^-$,

[3493] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=11.04(\text{s}, 1\text{H}), 9.62(\text{s}, 1\text{H}), 9.55(\text{s}, 1\text{H}), 9.16(\text{s}, 1\text{H}), 8.54(\text{s}, 1\text{H}), 8.14(\text{d}, 1\text{H}), 8.05-8.00(\text{m}, 1\text{H}), 7.89-7.76(\text{m}, 3\text{H}), 7.18(\text{s}, 1\text{H}), 6.55(\text{s}, 1\text{H}), 5.66-5.57(\text{m}, 1\text{H}), 3.28(\text{s}, 3\text{H}), 2.22-2.07(\text{m}, 2\text{H}), 0.82(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3494] 实施例209

[3495] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-[2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-基]丁酰胺(外消旋体)

[3496]



[3497] 根据通用方法5,使160.0mg (80%纯度,0.292mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与85.4mg (90%纯度,0.350mmol) 2-(二氟甲基)-2H-咪唑-5-胺盐酸盐在2.0ml吡啶中在室温下反应。产量:138mg (理论的79%)。

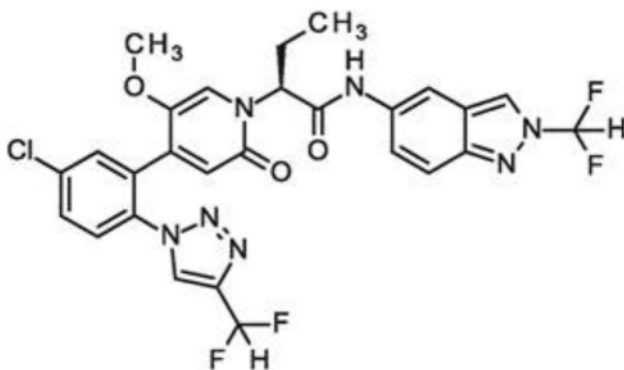
[3498] LC/MS[方法10]: $R_t=1.82\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=604\text{ (M+H)}^+$,

[3499] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.50(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.74(s, 1H), 7.91-8.28(m, 2H), 7.65-7.83(m, 4H), 7.38-7.46(m, 1H), 7.05-7.37(m, 2H), 6.51(s, 1H), 5.51-5.68(m, 1H), 3.27(s, 3H), 1.96-2.19(m, 2H), 0.74-0.89(m, 3H)。

[3500] 实施例210

[3501] (2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-[2-(二氟甲基)-2H-咪唑-5-基]丁酰胺(对映异构体2)

[3502]



[3503] 127mg 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-[2-(二氟甲基)-2H-咪唑-5-基]丁酰胺(外消旋体)(实施例209)的对映异构体分离得到49mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=1.1\text{min}$)和46mg标题化合物(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=2.2\text{min}$;100%ee。

[3504] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak AD-H SFC $5\mu\text{m}$, 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

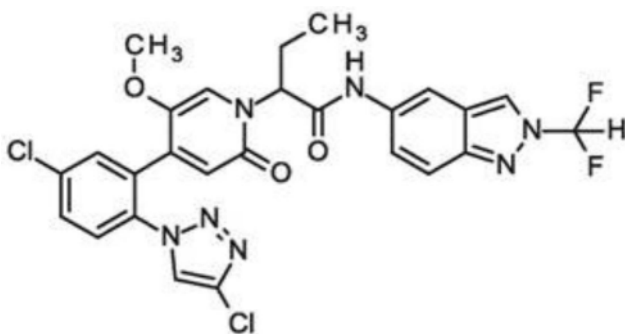
[3505] 分析:柱:Daicel AD SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳,30%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3506] LC/MS[方法10]: $R_t=1.82\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=604\text{ [M+H]}^+$ 。

[3507] 实施例211

[3508] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-[2-(二氟甲基)-2H-咪唑-5-基]丁酰胺(外消旋体)

[3509]



[3510] 根据通用方法5,使100.0mg (0.236mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与69.2mg (90%纯度, 0.284mmol) 2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-胺盐酸盐在1.8ml吡啶中在室温下反应。产量:104mg (理论的75%)。

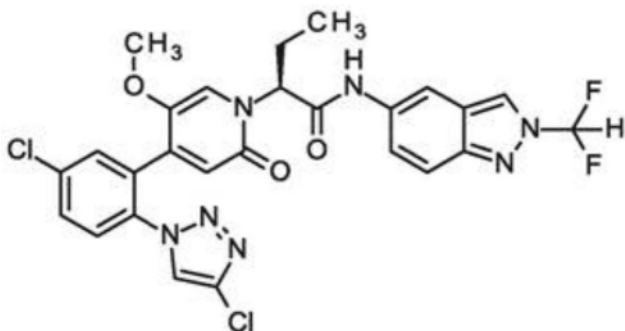
[3511] LC/MS[方法10]: $R_t=1.84\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=588(M+H)^+$,

[3512] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.50(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.92-8.29(m, 2H), 7.66-7.83(m, 4H), 7.42(dd, 1H), 7.23(s, 1H), 6.48(s, 1H), 5.56-5.66(m, 1H), 3.32(s, 3H), 1.99-2.20(m, 2H), 0.78-0.89(m, 3H)。

[3513] 实施例212

[3514] (2S)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-[2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-基]丁酰胺(对映异构体2)

[3515]



[3516] 248mg 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-[2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-基]丁酰胺(外消旋体)(实施例211)的对映异构体分离得到98mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=3.8\text{min}$)和97mg标题化合物(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=8.4\text{min}$;100%ee。

[3517] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak AD-H SFC $5\mu\text{m}$, 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

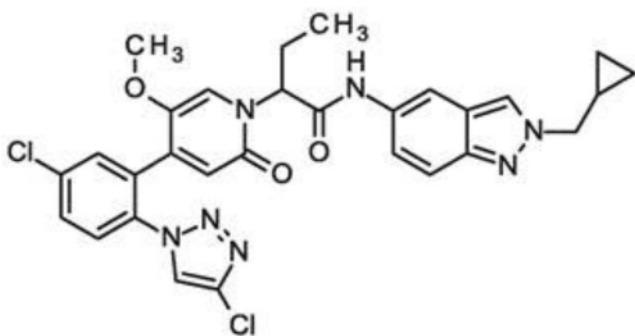
[3518] 分析:柱:Daicel AD SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳,30%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3519] LC/MS[方法1]: $R_t=0.98\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=588[M+H]^+$ 。

[3520] 实施例213

[3521] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-[2-(环丙基甲基)-2H-吡唑-5-基]丁酰胺(外消旋体)

[3522]



[3523] 根据通用方法5,使50.0mg (0.118mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与37.3mg (85%纯度, 0.142mmol) 2-(环丙基甲基)-2H-吡唑-5-胺盐酸盐在0.9ml吡啶中在室温下反应。产量: 23mg(理论的31%)。

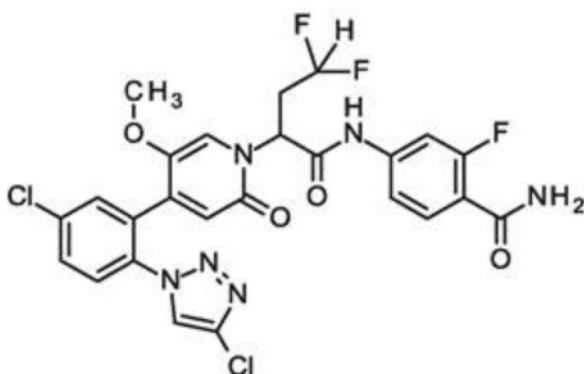
[3524] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.85\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 592 (M+H)^+$,

[3525] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.35 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10-8.14 (m, 1H), 7.72-7.82 (m, 3H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.57-5.65 (m, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.98-2.19 (m, 2H), 1.31-1.43 (m, 1H), 0.79-0.87 (m, 3H), 0.53-0.60 (m, 2H), 0.40-0.46 (m, 2H)。

[3526] 实施例214

[3527] 4-{(2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4,4-二氟丁酰基)氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[3528]



[3529] 根据通用方法5,使100.0mg (0.218mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4,4-二氟丁酸(外消旋体)与43.6mg (0.283mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在5.8ml吡啶中在50℃反应。产量: 86mg(理论的67%)。

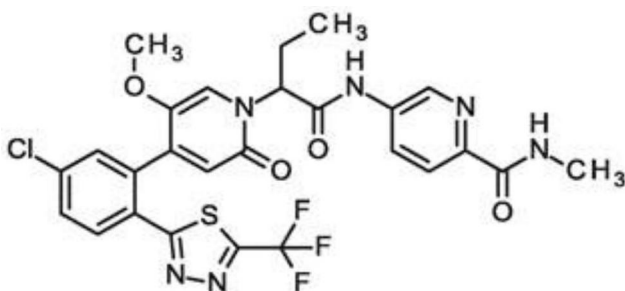
[3530] LC/MS[方法1]: $R_t = 0.86\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 595 (M+H)^+$,

[3531] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.65 (br s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.74-7.82 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.86-6.20 (m, 1H), 5.73-5.84 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.69-2.87 (m, 2H)。

[3532] 实施例215

[3533] 5-({2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基)氨基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺(外消旋体)

[3534]



[3535] 根据通用方法5,使52.0mg (0.110mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与24.9mg (0.165mmol) 5-氨基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺在0.9ml吡啶中在50℃反应。产量:51mg (理论的77%)。

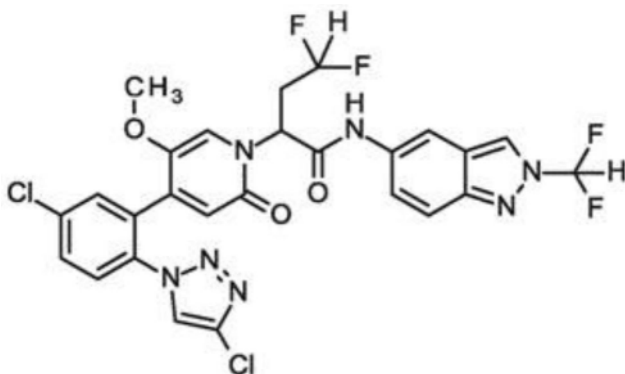
[3536] LC/MS[方法1]: $R_t=0.99\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=607(M+H)^+$,

[3537] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.76-11.01(\text{m}, 1\text{H}), 8.87(\text{d}, 1\text{H}), 8.61-8.71(\text{m}, 1\text{H}), 8.18(\text{dd}, 1\text{H}), 8.11(\text{d}, 1\text{H}), 8.01(\text{d}, 1\text{H}), 7.74-7.82(\text{m}, 1\text{H}), 7.68-7.73(\text{m}, 1\text{H}), 7.32(\text{s}, 1\text{H}), 6.61(\text{s}, 1\text{H}), 5.51-5.72(\text{m}, 1\text{H}), 3.33-3.36(\text{m}, 3\text{H}), 2.77-2.83(\text{m}, 3\text{H}), 2.13-2.26(\text{m}, 2\text{H}), 0.80-0.95(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[3538] 实施例216

[3539] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-[2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-基]-4,4-二氟丁酰胺(外消旋体)

[3540]



[3541] 根据通用方法5,使100.0mg (0.218mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4,4-二氟丁酸(外消旋体)与63.4mg (0.283mmol) 2-(二氟甲基)-2H-吡唑-5-胺盐酸盐在5.8ml吡啶中在50℃反应。产量:75mg (理论的55%)。

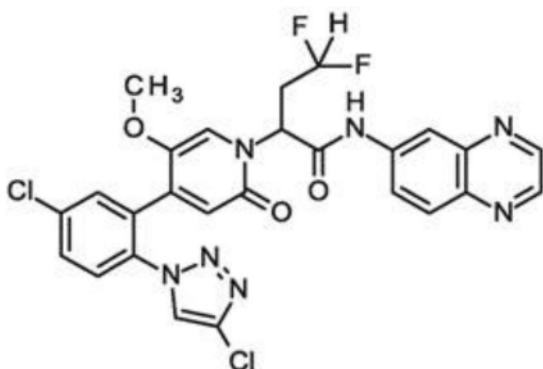
[3542] LC/MS[方法1]: $R_t=0.98\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=624(M+H)^+$,

[3543] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.45-10.54(\text{m}, 1\text{H}), 8.80(\text{s}, 1\text{H}), 8.57(\text{s}, 1\text{H}), 7.91-8.25(\text{m}, 2\text{H}), 7.69-7.82(\text{m}, 4\text{H}), 7.29(\text{s}, 1\text{H}), 7.20-7.26(\text{m}, 1\text{H}), 6.50(\text{s}, 1\text{H}), 5.81-6.20(\text{m}, 2\text{H}), 3.3(\text{s}, \text{被溶剂信号部分覆盖}), 2.72-2.90(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[3544] 实施例217

[3545] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4,4-二氟-N-(喹啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)

[3546]



[3547] 根据通用方法5,使100.0mg (0.218mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4,4-二氟丁酸(外消旋体)与41.1mg (0.283mmol)喹喔啉-6-胺在5.8ml吡啶中在50℃反应。产量:34mg(理论的27%)。

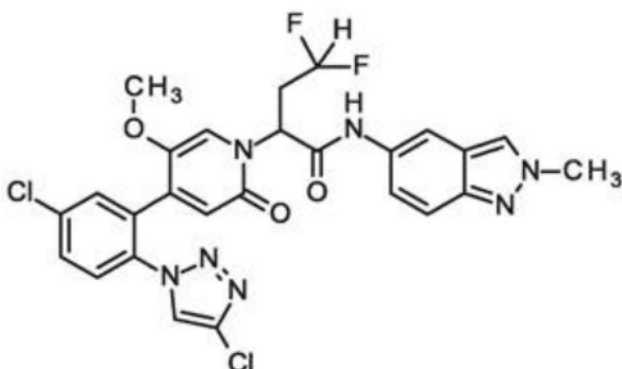
[3548] LC/MS[方法1]: $R_t=0.91\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=586(M+H)^+$,

[3549] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.82(\text{br s}, 1\text{H}), 8.88-8.93(\text{m}, 1\text{H}), 8.83-8.86(\text{m}, 1\text{H}), 8.57(\text{s}, 1\text{H}), 8.48-8.53(\text{m}, 1\text{H}), 8.06-8.12(\text{m}, 1\text{H}), 7.95-8.02(\text{m}, 1\text{H}), 7.70-7.83(\text{m}, 3\text{H}), 7.31(\text{s}, 1\text{H}), 6.51(\text{s}, 1\text{H}), 5.82-6.23(\text{m}, 2\text{H}), 3.32(\text{s}, 3\text{H}), 2.76-2.93(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[3550] 实施例218

[3551] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4,4-二氟-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[3552]



[3553] 根据通用方法5,使100.0mg (0.218mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4,4-二氟丁酸(外消旋体)与41.7mg (0.283mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在5.8ml吡啶中在50℃反应。产量:40mg(理论的30%)。

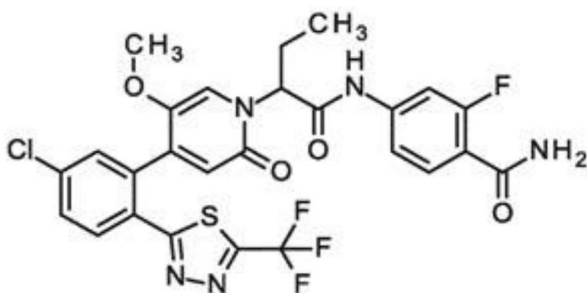
[3554] LC/MS[方法10]: $R_t=1.65\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=588(M+H)^+$,

[3555] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.27(\text{s}, 1\text{H}), 8.58(\text{s}, 1\text{H}), 8.26(\text{s}, 1\text{H}), 8.05-8.10(\text{m}, 1\text{H}), 7.76-7.83(\text{m}, 2\text{H}), 7.68-7.73(\text{m}, 1\text{H}), 7.55(\text{d}, 1\text{H}), 7.25-7.31(\text{m}, 2\text{H}), 6.49(\text{s}, 1\text{H}), 5.81-6.20(\text{m}, 2\text{H}), 4.13(\text{s}, 3\text{H}), 2.69-2.86(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[3556] 实施例219

[3557] 4-({2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[3558]



[3559] 根据通用方法5,使52.0mg (0.110mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与25.4mg (0.165mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺在0.9ml吡啶中在50℃反应。产量:40mg(理论的60%)。

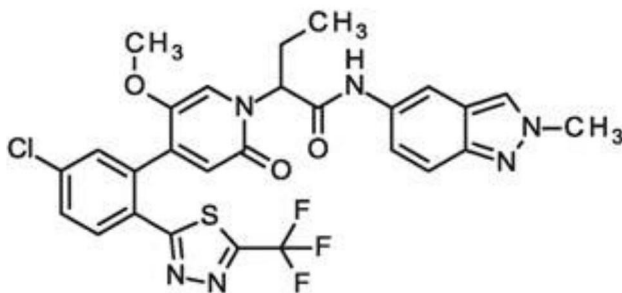
[3560] LC/MS[方法1]: $R_t=0.98\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=610(M+H)^+$,

[3561] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.81(\text{br s}, 1\text{H}), 8.11(\text{d}, 1\text{H}), 7.77(\text{dd}, 1\text{H}), 7.63-7.73(\text{m}, 3\text{H}), 7.49-7.58(\text{m}, 2\text{H}), 7.35-7.42(\text{m}, 1\text{H}), 7.31(\text{s}, 1\text{H}), 6.60(\text{s}, 1\text{H}), 5.60(\text{br s}, 1\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.10-2.23(\text{m}, 2\text{H}), 0.82-0.94(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[3562] 实施例220

[3563] 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[3564]



[3565] 根据通用方法5,使52.0mg (0.110mmol) 2-[4-{5-氯-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与21.0mg (0.143mmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在2.9ml吡啶中在50℃反应。产量:50mg(理论的76%)。

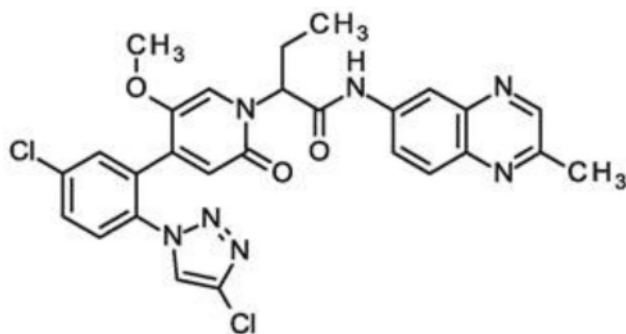
[3566] LC/MS[方法1]: $R_t=1.01\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=603(M+H)^+$,

[3567] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.38(\text{br s}, 1\text{H}), 8.25(\text{s}, 1\text{H}), 8.08-8.16(\text{m}, 2\text{H}), 7.74-7.81(\text{m}, 1\text{H}), 7.69-7.73(\text{m}, 1\text{H}), 7.52-7.59(\text{m}, 1\text{H}), 7.37(\text{s}, 1\text{H}), 7.23-7.32(\text{m}, 1\text{H}), 6.60(\text{s}, 1\text{H}), 5.67(\text{br s}, 1\text{H}), 4.13(\text{s}, 3\text{H}), 3.35(\text{s}, 3\text{H}), 2.06-2.23(\text{m}, 2\text{H}), 0.80-0.96(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[3568] 实施例221

[3569] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基喹啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)

[3570]



[3571] 根据通用方法5,使50.0mg (0.118mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与28.2mg (0.177mmol) 2-甲基喹喔啉-6-胺在1.8ml吡啶中在50℃反应。产量:11mg(理论的16%)。

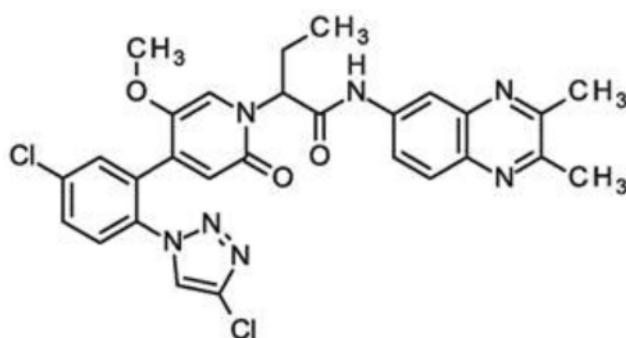
[3572] LC/MS[方法1]: $R_t=0.93\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=564(M+H)^+$,

[3573] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.85(\text{s}, 1\text{H}), 8.80(\text{s}, 1\text{H}), 8.63(\text{s}, 1\text{H}), 8.46(\text{d}, 1\text{H}), 7.94-7.99(\text{m}, 1\text{H}), 7.88-7.94(\text{m}, 1\text{H}), 7.73-7.82(\text{m}, 3\text{H}), 7.24(\text{s}, 1\text{H}), 6.49(\text{s}, 1\text{H}), 5.58-5.66(\text{m}, 1\text{H}), 3.33(\text{s}, 3\text{H}), 2.67(\text{s}, 3\text{H}), 2.05-2.26(\text{m}, 2\text{H}), 0.82-0.91(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[3574] 实施例222

[3575] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)

[3576]



[3577] 根据通用方法5,使33.0mg (0.078mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与20.3mg (0.117mmol) 2,3-二甲基喹喔啉-6-胺在0.6ml吡啶中在50℃反应。产量:31mg(理论的69%)。

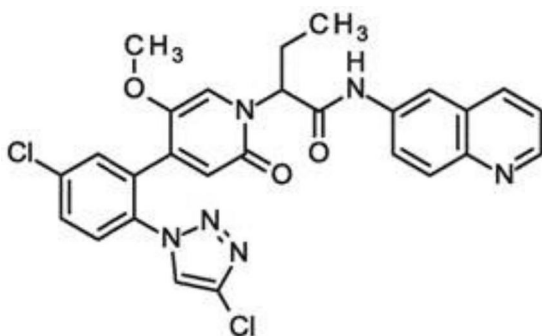
[3578] LC/MS[方法1]: $R_t=0.95\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=578(M+H)^+$,

[3579] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.80(\text{s}, 1\text{H}), 8.63(\text{s}, 1\text{H}), 8.34(\text{d}, 1\text{H}), 7.89-7.94(\text{m}, 1\text{H}), 7.73-7.86(\text{m}, 4\text{H}), 7.24(\text{s}, 1\text{H}), 6.49(\text{s}, 1\text{H}), 5.58-5.67(\text{m}, 1\text{H}), 3.33(\text{s}, 3\text{H}), 2.65(\text{d}, 6\text{H}), 2.05-2.22(\text{m}, 2\text{H}), 0.81-0.89(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[3580] 实施例223

[3581] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(喹啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)

[3582]



[3583] 根据通用方法5,使33.0mg (0.078mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与16.9mg (0.117mmol)喹啉-6-胺在0.6ml吡啶中在50℃反应。产量:22mg(理论的51%)。

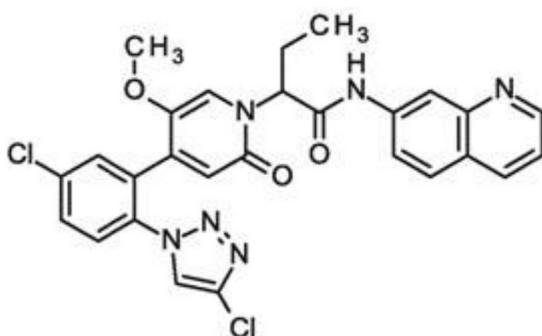
[3584] LC/MS[方法1]: $R_t=0.84\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=549(M+H)^+$,

[3585] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.76(\text{s}, 1\text{H}), 8.77-8.82(\text{m}, 1\text{H}), 8.64(\text{s}, 1\text{H}), 8.37-8.43(\text{m}, 1\text{H}), 8.29(\text{d}, 1\text{H}), 7.99(\text{d}, 1\text{H}), 7.72-7.86(\text{m}, 4\text{H}), 7.45-7.53(\text{m}, 1\text{H}), 7.24(\text{s}, 1\text{H}), 6.49(\text{s}, 1\text{H}), 5.60-5.69(\text{m}, 1\text{H}), 3.33(\text{s}, 3\text{H}), 2.03-2.25(\text{m}, 2\text{H}), 0.81-0.90(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[3586] 实施例224

[3587] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(喹啉-7-基)丁酰胺(外消旋体)

[3588]



[3589] 根据通用方法5,使33.9mg (0.080mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与17.3mg (0.120mmol)喹啉-7-胺在0.7ml吡啶中在50℃反应。产量:23mg(理论的52%)。

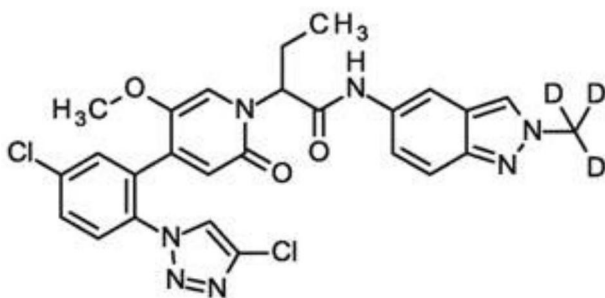
[3590] LC/MS[方法10]: $R_t=1.51\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=549(M+H)^+$,

[3591] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.77(\text{s}, 1\text{H}), 8.82-8.88(\text{m}, 1\text{H}), 8.63(\text{s}, 1\text{H}), 8.40-8.45(\text{m}, 1\text{H}), 8.27-8.33(\text{m}, 1\text{H}), 7.95(\text{d}, 1\text{H}), 7.73-7.82(\text{m}, 4\text{H}), 7.41-7.46(\text{m}, 1\text{H}), 7.24(\text{s}, 1\text{H}), 6.49(\text{s}, 1\text{H}), 5.59-5.68(\text{m}, 1\text{H}), 3.34(\text{s}, 3\text{H}), 2.04-2.23(\text{m}, 2\text{H}), 0.80-0.91(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[3592] 实施例225

[3593] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-[2-(三氟代)甲基-2H-吡唑-5-基]丁酰胺(外消旋体)

[3594]



[3595] 根据通用方法5,使100.0mg (0.236mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与35.5mg (0.236mmol) 2-(三氟代)甲基-2H-吡唑-6-胺在1.8ml吡啶中在50℃反应。产量:54mg(理论的40%)。

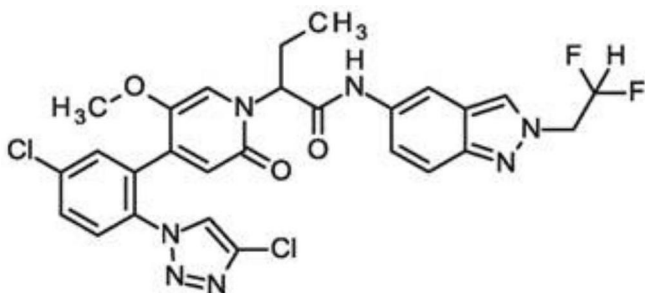
[3596] LC/MS[方法1]: $R_t=0.89\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=555(M+H)^+$,

[3597] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.35(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.08-8.15(m, 1H), 7.71-7.83(m, 3H), 7.51-7.58(m, 1H), 7.21-7.30(m, 2H), 6.47(s, 1H), 5.51-5.66(m, 1H), 3.32(s, 3H), 1.98-2.19(m, 2H), 0.75-0.88(m, 3H)。

[3598] 实施例226

[3599] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-[2-(2,2-二氟乙基)-2H-吡唑-5-基]丁酰胺(外消旋体)

[3600]



[3601] 根据通用方法5,使100.0mg (0.236mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与46.6mg (0.236mmol) 2-(2,2-二氟乙基)-2H-吡唑-5-胺在1.8ml吡啶中在50℃反应。产量:33mg(理论的21%)。

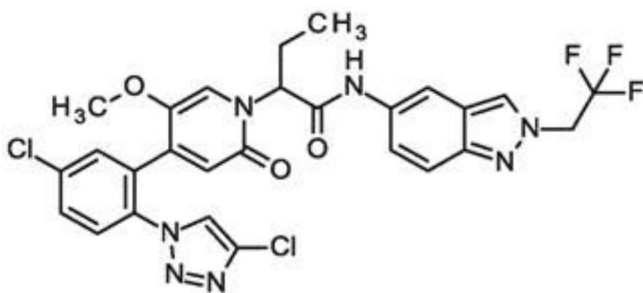
[3602] LC/MS[方法1]: $R_t=0.95\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=602(M+H)^+$,

[3603] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.40(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.72-7.83(m, 3H), 7.60(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.24(s, 1H), 6.35-6.68(m, 2H), 5.56-5.65(m, 1H), 4.87-4.98(m, 2H), 3.32(s, 3H), 1.98-2.18(m, 2H), 0.79-0.87(m, 3H)。

[3604] 实施例227

[3605] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-[2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吡唑-5-基]丁酰胺(外消旋体)

[3606]



[3607] 根据通用方法5,使100.0mg (0.236mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与50.8mg (0.236mmol) 2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-咪唑-5-胺在1.8ml吡啶中在50℃反应。产量:35mg(理论的23%)。

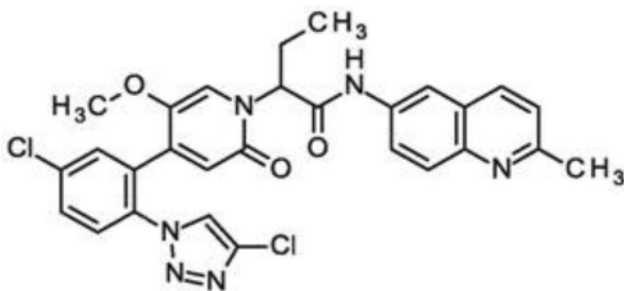
[3608] LC/MS[方法1]: $R_t=0.99\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=620(M+H)^+$,

[3609] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.42(\text{s}, 1\text{H}), 8.63(\text{s}, 1\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H}), 8.18(\text{s}, 1\text{H}), 7.72-7.83(\text{m}, 3\text{H}), 7.63(\text{d}, 1\text{H}), 7.34(\text{dd}, 1\text{H}), 7.23(\text{s}, 1\text{H}), 6.47(\text{s}, 1\text{H}), 5.61(\text{dd}, 1\text{H}), 5.45(\text{q}, 2\text{H}), 3.32(\text{s}, 3\text{H}), 1.98-2.18(\text{m}, 2\text{H}), 0.78-0.90(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[3610] 实施例228

[3611] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基喹啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)

[3612]



[3613] 根据通用方法5,使150.0mg (0.354mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与84.1mg (0.532mmol) 2-甲基喹啉-6-胺在2.9ml吡啶中在50℃反应。产量:41mg(理论的20%)。

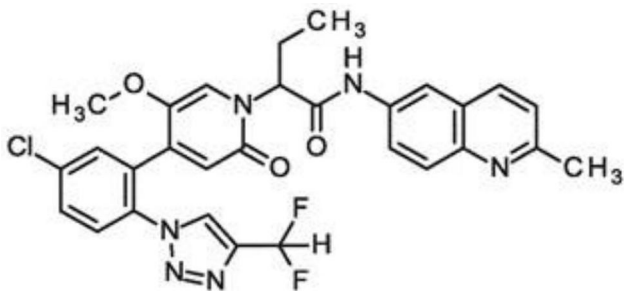
[3614] LC/MS[方法1]: $R_t=0.79\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=563(M+H)^+$,

[3615] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.69(\text{s}, 1\text{H}), 8.64(\text{s}, 1\text{H}), 8.33(\text{d}, 1\text{H}), 8.17(\text{d}, 1\text{H}), 7.88(\text{d}, 1\text{H}), 7.71-7.82(\text{m}, 4\text{H}), 7.37(\text{d}, 1\text{H}), 7.23(\text{s}, 1\text{H}), 6.48(\text{s}, 1\text{H}), 5.63(\text{dd}, 1\text{H}), 3.33(\text{s}, 3\text{H}), 2.62(\text{s}, 3\text{H}), 2.02-2.22(\text{m}, 2\text{H}), 0.81-0.88(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[3616] 实施例229

[3617] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基喹啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)

[3618]



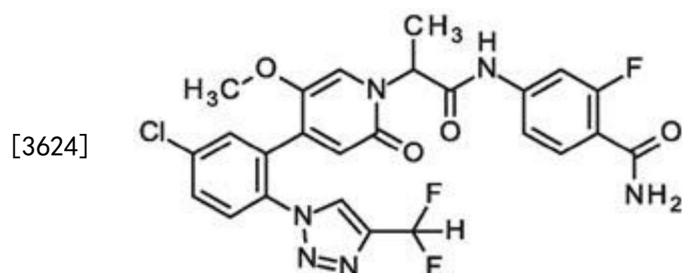
[3619] 根据通用方法5,使150.0mg (0.342mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与81.1mg (0.513mmol) 2-甲基喹啉-6-胺在2.8ml吡啶中在50℃反应。产量:40mg(理论的20%)。

[3620] LC/MS[方法1]: $R_t=0.78\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=579(M+H)^+$,

[3621] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.69(\text{s}, 1\text{H}), 8.74(\text{s}, 1\text{H}), 8.29-8.35(\text{m}, 1\text{H}), 8.11-8.20(\text{m}, 1\text{H}), 7.84-7.91(\text{m}, 1\text{H}), 7.72-7.81(\text{m}, 4\text{H}), 7.08-7.41(\text{m}, 3\text{H}), 6.52(\text{s}, 1\text{H}), 5.56-5.68(\text{m}, 1\text{H}), 3.28(\text{s}, 3\text{H}), 2.62(\text{s}, 3\text{H}), 1.99-2.22(\text{m}, 2\text{H}), 0.80-0.89(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[3622] 实施例230

[3623] 4-({2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丙酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)



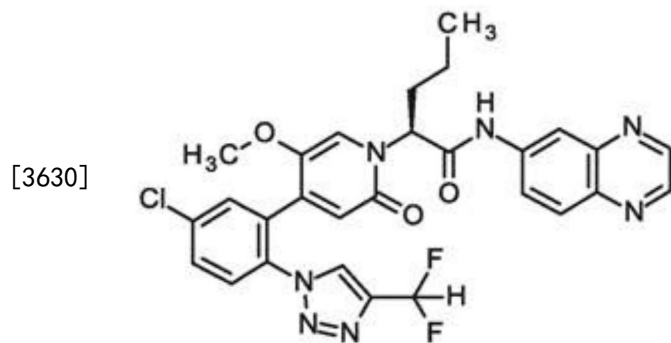
[3625] 将400mg (0.94mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丙酸(外消旋体)溶于24.9ml吡啶,然后加入896 μl (1.51mmol) 丙基膦酸酐(T3P, 50%的乙酸乙酯溶液)。加热混合物至50℃然后加入189mg (1.22mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺。将反应混合物在50℃搅拌另外1h,然后使其达到室温。将混合物用5ml乙腈/水(1:1)稀释并通过制备RP-HPLC(0.1%甲酸/乙腈梯度)纯化。产量:229mg(理论的43%)。

[3626] LC/MS[方法1]: $R_t=0.80\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=561(M+H)^+$,

[3627] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.68(\text{s}, 1\text{H}), 8.77(\text{s}, 1\text{H}), 7.75-7.83(\text{m}, 2\text{H}), 7.59-7.73(\text{m}, 3\text{H}), 7.47-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.32-7.40(\text{m}, 1\text{H}), 7.24(\text{s}, 1\text{H}), 7.07-7.15(\text{m}, 1\text{H}), 6.49(\text{s}, 1\text{H}), 5.45-5.57(\text{m}, 1\text{H}), 3.27(\text{s}, 3\text{H}), 1.63(\text{d}, 3\text{H})$ 。

[3628] 实施例231

[3629] (2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(喹啉-6-基)戊酰胺(对映异构体2)



[3631] 96mg 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(喹啉-6-基)戊酰胺(外消旋体)的对映异构体分离得到40.5mg

对映异构体1(手性HPLC: $R_t=9.6\text{min}$)和40mg标题化合物(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=16.1\text{min}$;100% ee。

[3632] 分离方法:柱:Chiralpak AD-H SFC, $5\mu\text{m}$ 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:50ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

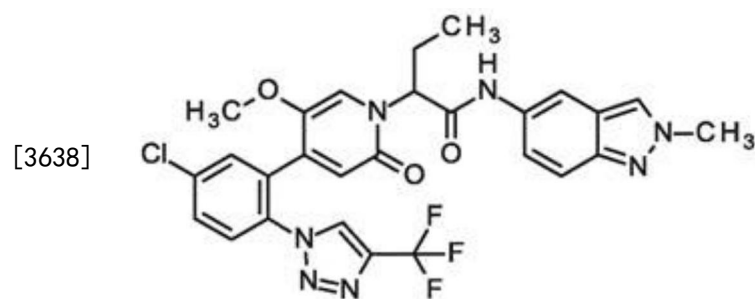
[3633] 分析:柱:Daicel AD SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳, 30%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3634] LC-MS[方法10]: $R_t=1.75\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=580[M+H]^+$

[3635] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.93(\text{s}, 1\text{H}), 8.89(\text{d}, 1\text{H}), 8.84(\text{d}, 1\text{H}), 8.72(\text{s}, 1\text{H}), 8.51(\text{d}, 1\text{H}), 8.07(\text{d}, 1\text{H}), 7.97(\text{dd}, 1\text{H}), 7.82-7.78(\text{m}, 2\text{H}), 7.77-7.74(\text{m}, 1\text{H}), 7.37-7.07(\text{m}, 2\text{H}), 6.52(\text{s}, 1\text{H}), 5.72(\text{br dd}, 1\text{H}), 3.28(\text{s}, 3\text{H}), 2.17-2.02(\text{m}, 2\text{H}), 1.31-1.12(\text{m}, 2\text{H}), 0.92(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3636] 实施例232

[3637] 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

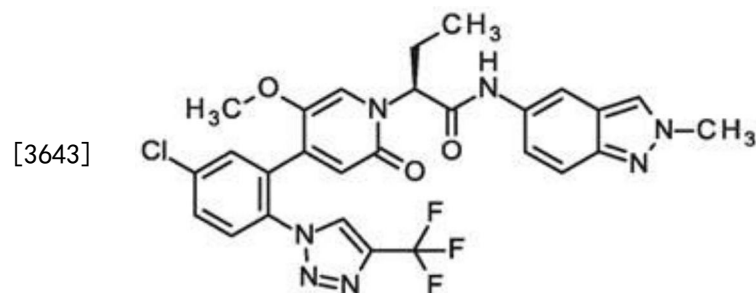


[3639] 根据通用方法5,使86.0mg (188 μmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与42.4mg (282 μmol) 2-甲基-2H-吡唑-5-胺在1.5ml吡啶中反应。产量:87mg(理论的77%)。

[3640] LC-MS[方法1]: $R_t=0.94\text{min}$;MS(ESI neg): $m/z=584[M-H]^-$ $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.34(\text{s}, 1\text{H}), 9.14(\text{s}, 1\text{H}), 8.24(\text{s}, 1\text{H}), 8.10(\text{d}, 1\text{H}), 7.86-7.79(\text{m}, 2\text{H}), 7.78(\text{d}, 1\text{H}), 7.54(\text{d}, 1\text{H}), 7.26(\text{dd}, 1\text{H}), 7.19(\text{s}, 1\text{H}), 6.52(\text{s}, 1\text{H}), 5.59(\text{dd}, 1\text{H}), 4.12(\text{s}, 3\text{H}), 3.26(\text{s}, 3\text{H}), 2.15-1.97(\text{m}, 2\text{H}), 0.79(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3641] 实施例233

[3642] (2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(对映异构体2)



[3644] 84mg 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)的对映异构体分离得

到29mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=2.8\text{min}$)和31mg标题化合物(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=4.7\text{min}$;100% ee。

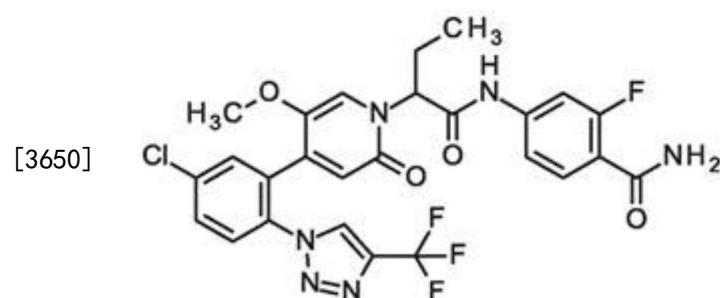
[3645] 分离方法:柱:Chiralpak AD-H SFC, $5\mu\text{m}$ 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳75%/乙醇25%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[3646] 分析:柱:Daicel AD SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:75%二氧化碳, 25%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3647] LC-MS[方法1]: $R_t=0.94\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=586[M+H]^+$ 。

[3648] 实施例234

[3649] 4-({2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)



[3651] 将86.0mg (188 μmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)和44.9mg (282 μmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺混合在1.5ml吡啶中。然后在室温下滴加336 μl (0.57mmol) 丙基膦酸酐(T3P, 50%的乙酸乙酯溶液)并在50℃搅拌混合物另外30min。使反应混合物达到室温然后通过制备RP-HPLC (0.1%甲酸/乙腈梯度)纯化。产量:60mg(理论的54%)。

[3652] 或者,根据下列程序制备化合物:

[3653] 将1.00g (73%纯度, 1.60mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)溶于13.1ml吡啶并加入1.52ml (2.56mmol) 丙基膦酸酐(T3P, 50%的乙酸乙酯溶液)。加热混合物至40℃然后加入0.32g (2.08mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺。将反应混合物在40℃搅拌另外15min然后立即在减压下浓缩。将残留物溶于10ml乙腈,用3ml盐酸(1M)酸化,然后通过制备RP-HPLC (0.1%甲酸/乙腈梯度)纯化。产量:794mg(理论的84%)。

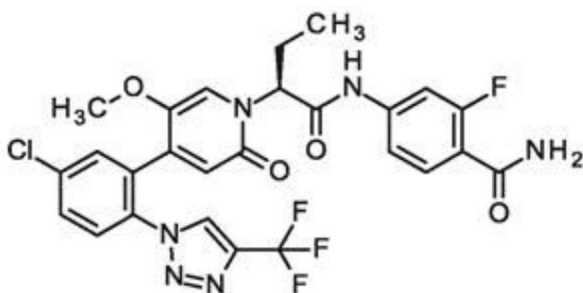
[3654] LC-MS[方法1]: $R_t=0.92\text{min}$;MS (ESIpos): $m/z=593[M+H]^+$

[3655] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta[\text{ppm}] = 10.76(\text{br s}, 1\text{H}), 9.13(\text{s}, 1\text{H}), 7.86-7.80(\text{m}, 2\text{H}), 7.79-7.77(\text{m}, 1\text{H}), 7.69(\text{t}, 1\text{H}), 7.66-7.61(\text{m}, 1\text{H}), 7.56-7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.37(\text{dd}, 1\text{H}), 7.13(\text{s}, 1\text{H}), 6.53(\text{s}, 1\text{H}), 5.55-5.49(\text{m}, 1\text{H}), 3.26(\text{s}, 3\text{H}), 2.14-2.02(\text{m}, 2\text{H}), 0.79(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3656] 实施例235

[3657] 4-({(2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(对映异构体2)

[3658]



[3659] 63mg 4-({2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)的对映异构体分离得到25mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=2.6\text{min}$)和26mg标题化合物(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=3.6\text{min}$;100% ee。

[3660] 分离方法:柱:Chiralpak AD-H SFC, $5\mu\text{m}$ 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳75%/乙醇25%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

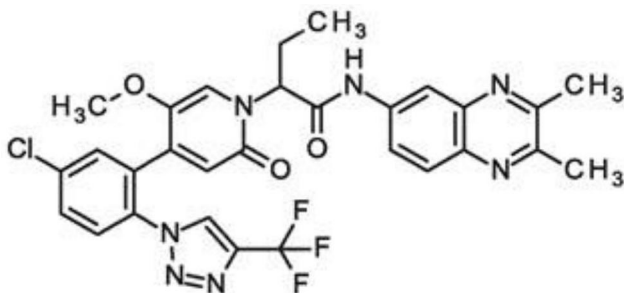
[3661] 分析:柱:Daicel AD SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:75%二氧化碳, 25%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3662] LC-MS[方法1]: $R_t=0.92\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=593[M+H]^+$ 。

[3663] 实施例236

[3664] 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)

[3665]



[3666] 根据通用方法5,使86.0mg (188 μmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与48.9mg (282 μmol) 2,3-二甲基喹喔啉-6-胺在1.5ml吡啶中反应。产量:100mg(理论的87%)。

[3667] LC-MS[方法1]: $R_t=1.02\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=612[M+H]^+$

[3668] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.78(\text{s}, 1\text{H}), 9.14(\text{s}, 1\text{H}), 8.33(\text{d}, 1\text{H}), 7.92-7.89(\text{m}, 1\text{H}), 7.87-7.81(\text{m}, 3\text{H}), 7.80-7.78(\text{m}, 1\text{H}), 7.19(\text{s}, 1\text{H}), 6.54(\text{s}, 1\text{H}), 5.61(\text{dd}, 1\text{H}), 3.29-3.27(\text{m}, 3\text{H}), 2.65(\text{s}, 3\text{H}), 2.64(\text{s}, 3\text{H}), 2.20-2.05(\text{m}, 2\text{H}), 0.81(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[3669] 实施例237

[3670] (2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)丁酰胺(对映异构体2)

[3671]



[3672] 88mg 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2,3-二甲基喹喔啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)的对映异构体分离得到34mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=2.9\text{min}$)和34mg标题化合物(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=6.1\text{min}$;100% ee。

[3673] 分离方法:柱:Chiralpak AD-H SFC, $5\mu\text{m}$ 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳75%/乙醇25%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

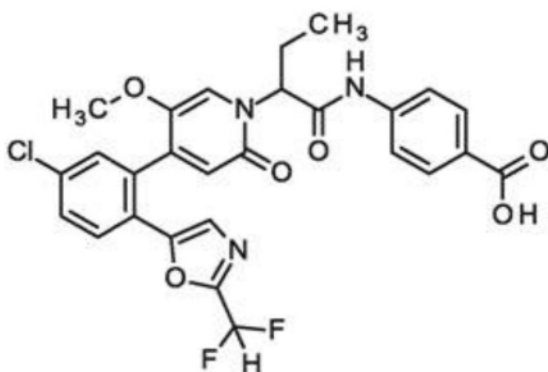
[3674] 分析:柱:Daicel AD SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:75%二氧化碳, 25%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3675] LC-MS[方法1]: $R_t=1.02\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=612[M+H]^+$ 。

[3676] 实施例238

[3677] 4-({2-[4-{5-氯-2-[2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酰基}氨基)苯甲酸(外消旋体)

[3678]



[3679] 根据通用方法5,使50.0mg (114 μmol) 2-[4-{5-氯-2-[2-(二氟甲基)-1,3-噁唑-5-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与16.4mg (120 μmol) 4-氨基苯甲酸在0.5ml吡啶中反应。产量:40mg(理论的63%)。

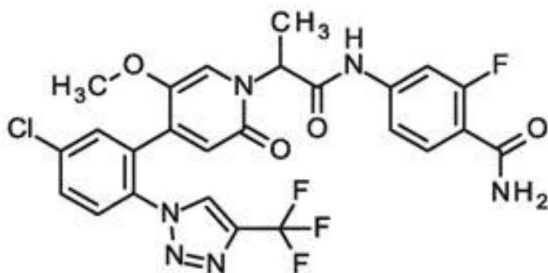
[3680] LC-MS[方法10]: $R_t=1.77\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=558[M+H]^+$

[3681] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=12.75(br s, 1H), 10.75(br s, 1H), 7.95-7.88(m, 2H), 7.83(d, 1H), 7.78-7.72(m, 2H), 7.67(dd, 1H), 7.55(d, 1H), 7.34(s, 1H), 7.04(t, 1H), 6.46(s, 1H), 5.71-5.60(m, 1H), 3.40(s, 3H), 2.23-2.07(m, 2H), 0.92(t, 3H)。

[3682] 实施例239

[3683] 4-({2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丙酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[3684]



[3685] 将400mg (90%纯度, 0.81mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丙酸溶于21.5ml吡啶, 然后加入0.77ml丙基膦酸酐(T3P, 50%的乙酸乙酯溶液)。加热反应混合物至40℃, 然后加入163mg (1.06mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺。添加后, 将混合物在40℃搅拌另外25min, 然后使其达到温度并在减压下浓缩。将残留物溶于10ml乙腈, 用1M盐酸酸化, 然后通过制备RP-HPLC (0.1%甲酸/乙腈梯度) 纯化。产量: 231mg (理论的49%)。

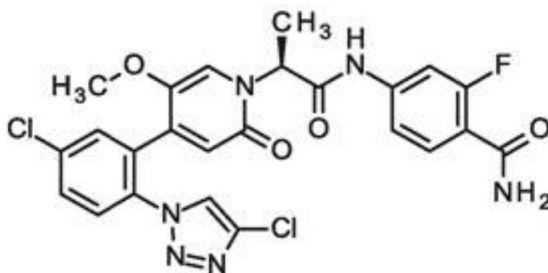
[3686] LC/MS[方法1]: $R_t = 0.87\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 579\text{ (M+H)}^+$,

[3687] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.67 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.59-7.72 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.46-5.56 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.63 (d, 3H)。

[3688] 实施例240

[3689] 4-[(2S)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丙酰基]氨基]-2-氟苯甲酰胺 (对映异构体2)

[3690]



[3691] 38mg 4-[(2S)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丙酰基]氨基]-2-氟苯甲酰胺 (外消旋体) (实施例184) 的对映异构体分离得到4.7mg对映异构体1 (手性HPLC: $R_t = 1.9\text{min}$) 和4.8mg标题化合物 (对映异构体2): 手性HPLC: $R_t = 5.2\text{min}$; 100% ee。

[3692] 分离方法: 柱: Daicel Chiralpak AD-H SFC $5\mu\text{m}$, 250mm x 20mm; 流动相: 二氧化碳75%/乙醇25%; 温度: 40℃; 流速: 80ml/min; 压力: 100巴; UV检测: 210nm。

[3693] 分析: 柱: Daicel AD SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm; 流动相: 70%二氧化碳, 30%乙醇; 流速: 3ml/min; UV检测: 210nm。

[3694] LC/MS[方法10]: $R_t = 1.49\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 545\text{ [M+H]}^+$ 。

[3695] 实施例241

[3696] 4-[(2S)-2-{4-[5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丙酰基]氨基]-2-氟苯甲酰胺 (对映异构体2)

[3697]



[3698] 229mg 4-({2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丙酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)(实施例230)的对映异构体分离得到93mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=2.3\text{min}$)和92mg标题化合物(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=4.2\text{min}$;100% ee。

[3699] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak AD-H SFC $5\mu\text{m}$, 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳80%/乙醇20%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

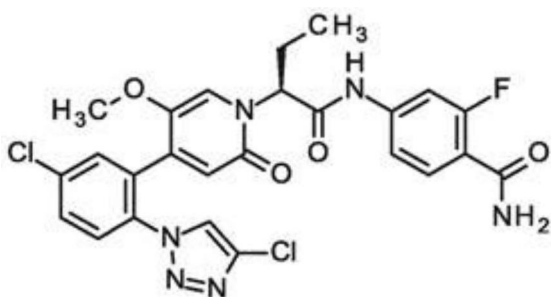
[3700] 分析:柱:Daicel AD SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:75%二氧化碳,25%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3701] LC/MS[方法1]: $R_t=0.81\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=561[M+H]^+$ 。

[3702] 实施例242

[3703] 4-[(2S)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基]氨基)-2-氟苯甲酰胺(对映异构体2)

[3704]



[3705] 170mg 4-[(2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酰基)氨基]-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)(实施例171)的对映异构体分离得到68mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=1.3\text{min}$)和68mg标题化合物(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=1.6\text{min}$;100% ee。

[3706] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak AD-H SFC $5\mu\text{m}$, 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳75%/乙醇25%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

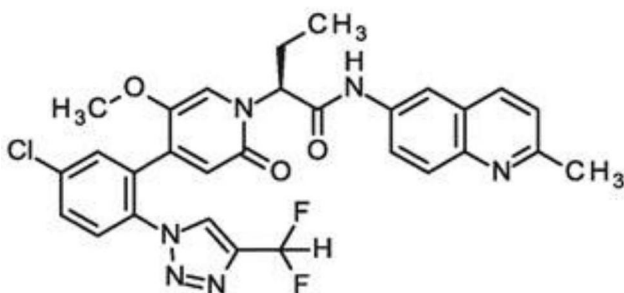
[3707] 分析:柱:Daicel AD SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳,30%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3708] LC/MS[方法10]: $R_t=1.59\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=559[M+H]^+$ 。

[3709] 实施例243

[3710] (2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基喹啉-6-基)丁酰胺(对映异构体2)

[3711]



[3712] 110mg 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基喹啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)(实施例229)的对映异构体分离得到44mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=1.6\text{min}$)和42mg标题化合物实施例243(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=3.5\text{min}$;100% ee。

[3713] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak AZ-H SFC $5\mu\text{m}$, 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

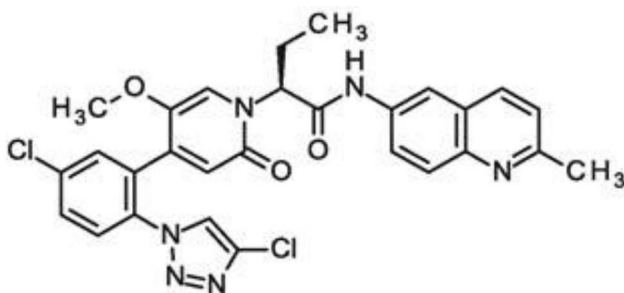
[3714] 分析:柱:Daicel AZ SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:60%二氧化碳,40%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3715] LC/MS[方法10]: $R_t=1.41\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=579[M+H]^+$ 。

[3716] 实施例244

[3717] (2S)-2-[4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基喹啉-6-基)丁酰胺(对映异构体2)

[3718]



[3719] 75mg 2-[4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-甲基喹啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)(实施例228)的对映异构体分离得到31mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=2.4\text{min}$)和27mg标题化合物实施例244(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=6.6\text{min}$;100% ee。

[3720] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak AZ-H SFC $5\mu\text{m}$, 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳70%/乙醇30%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

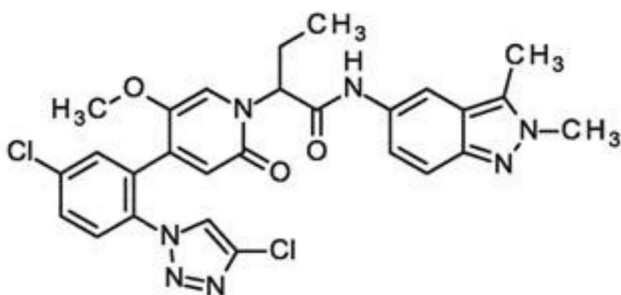
[3721] 分析:柱:Daicel AZ SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:60%二氧化碳,40%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3722] LC/MS[方法10]: $R_t=1.43\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=563[M+H]^+$ 。

[3723] 实施例245

[3724] 2-[4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2,3-二甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[3725]



[3726] 根据通用方法5,使50.0mg (70%纯度,0.12mmol) 2-[4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与28.6mg (0.18mmol) 2,3-二甲基-2H-吡唑-5-胺在0.98ml吡啶中反应。产量:50mg (理论的74%)。

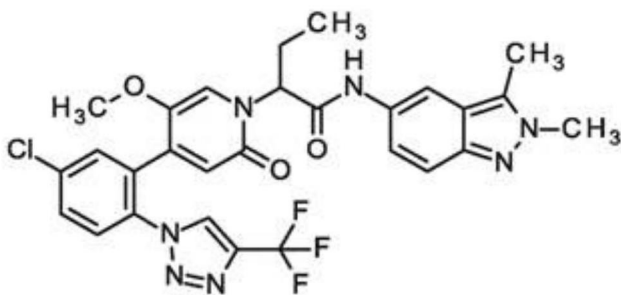
[3727] LC-MS[方法10]: $R_t=1.69\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=566[M-H]^-$,

[3728] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.32(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.08-8.03(m, 1H), 7.82-7.71(m, 3H), 7.46(d, 1H), 7.26-7.18(m, 2H), 6.47(s, 1H), 5.65-5.55(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.32(s, 3H), 2.20-1.96(m, 2H), 0.90-0.79(m, 3H)。

[3729] 实施例246

[3730] 2-[4-[5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2,3-二甲基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)

[3731]



[3732] 根据通用方法5,使60.0mg (70%纯度,0.09mmol) 2-[4-[5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与22.2mg (0.14mmol) 2,3-二甲基-2H-吡唑-5-胺在0.76ml吡啶中反应。产量:51mg (理论的55%)。

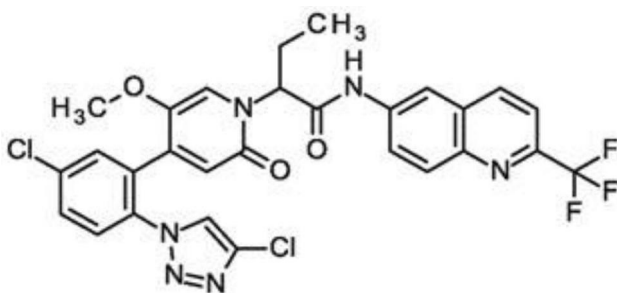
[3733] LC-MS[方法10]: $R_t=1.80\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=600[M-H]^-$,

[3734] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.31(s, 1H), 9.13(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.88-7.79(m, 2H), 7.79-7.75(m, 1H), 7.46(d, 1H), 7.24-7.14(m, 2H), 6.52(s, 1H), 5.63-5.54(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.27(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.18-1.96(m, 2H), 0.85-0.75(m, 3H)。

[3735] 实施例247

[3736] 2-[4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-[2-(三氟甲基)喹啉-6-基]丁酰胺(外消旋体)

[3737]



[3738] 根据通用方法5,使110.0mg (0.26mmol) 2- {4- [5-氯-2- (4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基) 苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基} 丁酸(外消旋体)与82.7mg (0.39mmol) 2-(三氟甲基)喹啉-6-胺在2.2ml吡啶中反应。产量:125mg(理论的77%)。

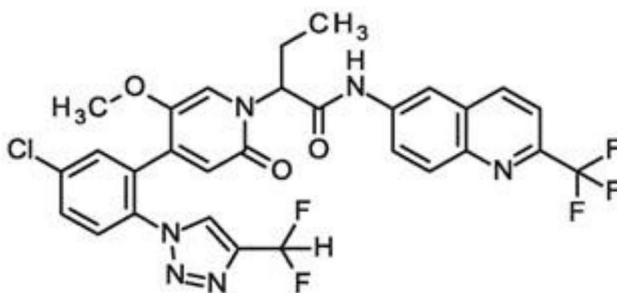
[3739] LC/MS[方法10]: $R_t=2.15\text{min}$;MS(ESI^{neg}): $m/z=615\text{ (M-H)}^-$,

[3740] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.93\text{ (s, 1H)}$, $8.62\text{--}8.68\text{ (m, 2H)}$, $8.57\text{--}8.61\text{ (m, 1H)}$, 8.15 (d, 1H) , $7.89\text{--}7.99\text{ (m, 2H)}$, $7.73\text{--}7.83\text{ (m, 3H)}$, 7.23 (s, 1H) , 6.49 (s, 1H) , $5.59\text{--}5.70\text{ (m, 1H)}$, 3.34 (s, 3H) , $2.05\text{--}2.25\text{ (m, 2H)}$, $0.82\text{--}0.91\text{ (m, 3H)}$ 。

[3741] 实施例248

[3742] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-[2-(三氟甲基)喹啉-6-基]丁酰胺(外消旋体)

[3743]



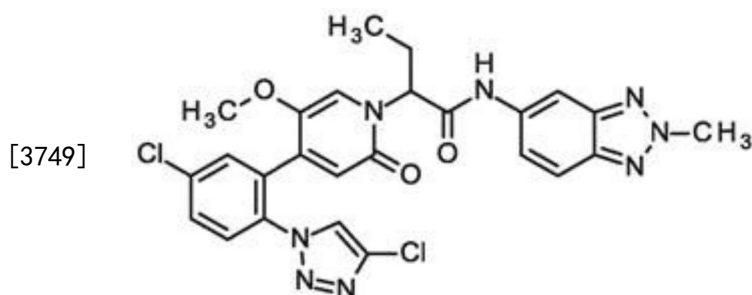
[3744] 根据通用方法5,使110.0mg (0.25mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与79.8mg (0.38mmol) 2-(三氟甲基)喹啉-6-胺在2.1ml吡啶中反应。产量:106mg(理论的66%)。

[3745] LC/MS[方法10]: $R_t=2.12\text{min}$;MS(ESI^{pos}): $m/z=633\text{ (M+H)}^+$,

[3746] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.93\text{ (s, 1H)}$, 8.75 (s, 1H) , 8.64 (d, 1H) , $8.55\text{--}8.60\text{ (m, 1H)}$, 8.15 (d, 1H) , $7.88\text{--}8.00\text{ (m, 2H)}$, $7.72\text{--}7.82\text{ (m, 3H)}$, $7.06\text{--}7.38\text{ (m, 2H)}$, 6.53 (s, 1H) , $5.58\text{--}5.68\text{ (m, 1H)}$, 3.28 (s, 3H) , $2.04\text{--}2.23\text{ (m, 2H)}$, $0.79\text{--}0.91\text{ (m, 3H)}$ 。

[3747] 实施例249

[3748] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-甲基-2H-苯并三唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)



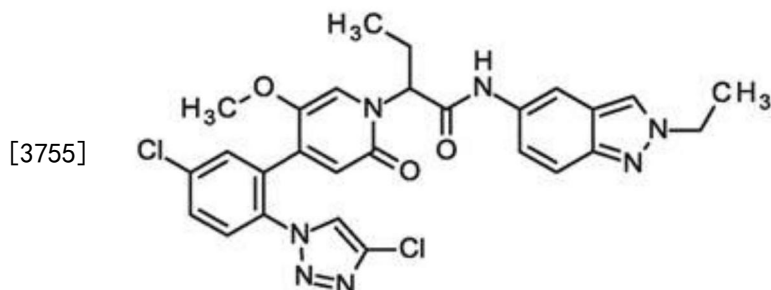
[3750] 将100mg (0.22mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)溶于5ml吡啶,然后加入0.52ml丙基膦酸酐(T3P,50%的乙酸乙酯溶液)。加热反应混合物至50℃,然后加入42mg (0.28mmol) 2-甲基-2H-苯并三唑-5-胺。添加后,将混合物在50℃搅拌1小时,然后使其达到室温并在减压下浓缩。将残留物通过制备RP-HPLC(柱:Chromatorex C18 10 μ m 250mm x 30mm;洗脱剂A:水,洗脱剂B:乙腈;梯度:0.0min 30% B;4.5min 50% B;11.5min 70% B;12min 100% B;14.75min 30% B;流速:50ml/min)纯化。产量:90mg(理论的75%)。

[3751] LC/MS[方法1]: R_t =0.94min;MS(ESIpos): m/z =553(M+H)⁺,

[3752] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=10.64(s,1H),8.62(s,1H),8.34(d,1H),7.87(d,1H),7.81-7.74(m,3H),7.46(dd,1H),7.23(s,1H),6.48(s,1H),5.60(dd,1H),4.45(s,3H),3.37(s,3H),2.19-2.05(m,2H),0.84(t,3H)。

[3753] 实施例250

[3754] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-乙基-2H-吡唑-5-基)丁酰胺(外消旋体)



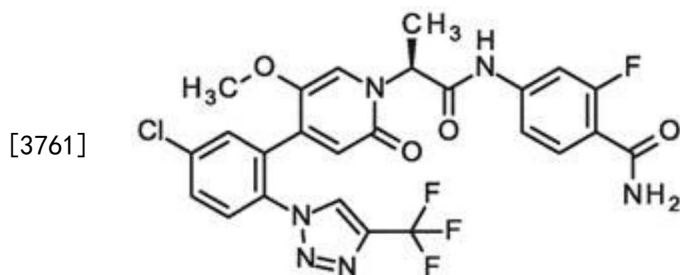
[3756] 将100mg (0.22mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)溶于5ml吡啶,然后加入0.52ml丙基膦酸酐(T3P,50%的乙酸乙酯溶液)。加热反应混合物至50℃,然后加入46mg (0.28mmol) 2-乙基-2H-吡唑-5-胺。添加后,将混合物在50℃搅拌1小时,然后使其达到室温并在减压下浓缩。将残留物通过制备RP-HPLC(柱:Chromatorex C18 10 μ m 250mm x 30mm;洗脱剂A:水,洗脱剂B:乙腈;梯度:0.0min 30% B;4.5min 50% B;11.5min 70% B;12min 100% B;14.75min 30% B;流速:50ml/min)纯化。产量:95mg(理论的77%)。

[3757] LC/MS[方法19]: R_t =1.75min;MS(ESIpos): m/z =566(M+H)⁺,

[3758] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=10.36(s,1H),8.63(s,1H),8.29(s,1H),8.12(d,1H),7.81-7.74(m,3H),7.56(d,1H),7.27(dd,1H),7.24(s,1H),6.47(s,1H),5.60(dd,1H),4.41(q,2H),3.32(s,3H),2.18-1.98(m,2H),1.49(t,3H),0.83(t,3H)。

[3759] 实施例251

[3760] 4-({(2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丙酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(对映异构体2)



[3762] 230mg 4-({2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丙酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)(实施例239)的对映异构体分离得到106mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=1.0\text{min}$)和96mg标题化合物(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=1.8\text{min}$;100% ee。

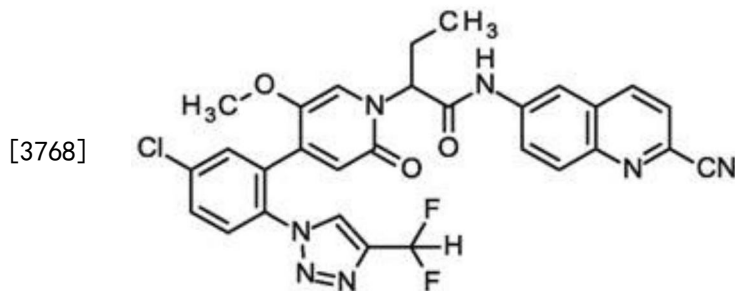
[3763] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak AD-H SFC $5\mu\text{m}$, 250mm x 20mm;流动相:二氧化碳80%/乙醇20%;温度:40℃;流速:80ml/min;压力:100巴;UV检测:210nm。

[3764] 分析:柱:Daicel AD SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm;流动相:70%二氧化碳,30%乙醇;流速:3ml/min;UV检测:210nm。

[3765] LC/MS[方法10]: $R_t=1.62\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=579[M+H]^+$ 。

[3766] 实施例252

[3767] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-(2-氰基喹啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)



[3769] 根据通用方法5,使100.0mg (0.23mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与57.8mg (0.34mmol) 6-氨基喹啉-2-甲腈在1.0ml吡啶中反应。产量:82mg(理论的61%)。

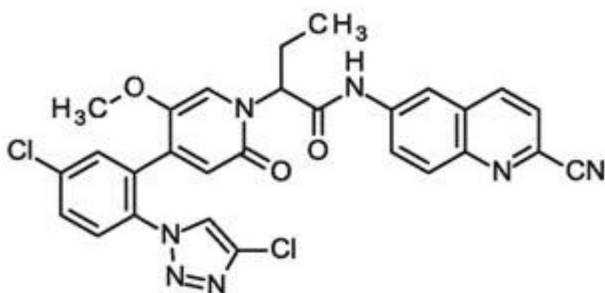
[3770] LC/MS[方法10]: $R_t=1.92\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=590(M+H)^+$,

[3771] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.97(\text{s}, 1\text{H})$, 8.75(s, 1H), 8.61-8.54(m, 2H), 8.12(d, 1H), 8.01-7.93(m, 2H), 7.79(s, 2H), 7.76-7.73(m, 1H), 7.38-7.08(m, 2H), 6.53(s, 1H), 5.67-5.58(m, 1H), 2.24-2.02(m, 2H), 0.87-0.80(m, 3H)。

[3772] 实施例253

[3773] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-(2-氰基喹啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)

[3774]



[3775] 根据通用方法5,使100.0mg (0.24mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与60.0mg (0.35mmol) 6-氨基喹啉-2-甲腈在1.0ml吡啶中反应。产量:103mg(理论的75%)。

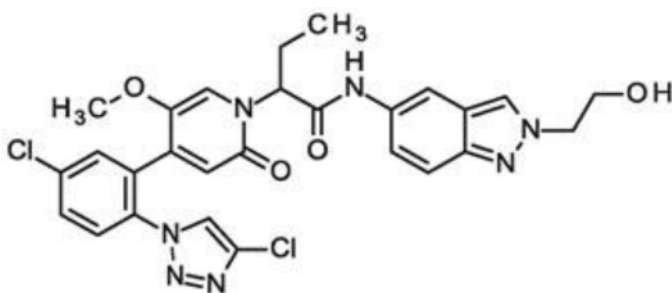
[3776] LC/MS[方法10]: $R_t=1.95\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=574(M+H)^+$,

[3777] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.98(s, 1H), 8.67-8.54(m, 3H), 8.12(d, 1H), 8.01-7.93(m, 2H), 7.83-7.71(m, 3H), 7.22(s, 1H), 6.49(s, 1H), 5.69-5.58(m, 1H), 2.26-2.04(m, 2H), 0.91-0.80(m, 3H)。

[3778] 实施例254

[3779] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-[2-(2-羟基乙基)-2H-吡唑-5-基]丁酰胺(外消旋体)

[3780]



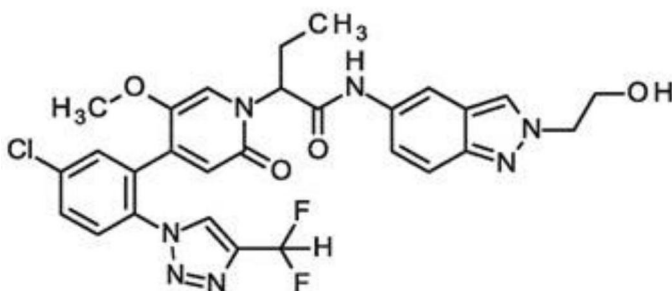
[3781] 根据通用方法5,使50.0mg (0.12mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与25.1mg (0.14mmol) 2-(5-氨基-2H-吡唑-2-基)乙醇在0.5ml吡啶中反应。产量:24mg(理论的35%)。

[3782] LC/MS[方法10]: $R_t=1.52\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=582(M+H)^+$, $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=10.37(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.82-7.73(m, 3H), 7.56(d, 1H), 7.31-7.26(m, 1H), 7.24(s, 1H), 6.48(s, 1H), 5.66-5.57(m, 1H), 4.97(br s, 1H), 4.45-4.37(m, 2H), 3.89-3.82(m, 2H), 3.32(s, 3H), 2.18-1.99(m, 2H), 0.87-0.79(m, 3H)。

[3783] 实施例255

[3784] 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]-N-[2-(2-羟基乙基)-2H-吡唑-5-基]丁酰胺(外消旋体)

[3785]



[3786] 根据通用方法5,使50.0mg (0.11mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(二氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]丁酸(外消旋体)与24.2mg (0.14mmol) 2-(5-氨基-2H-吡唑-2-基)乙醇在0.5ml吡啶中反应。产量:26mg(理论的38%)。

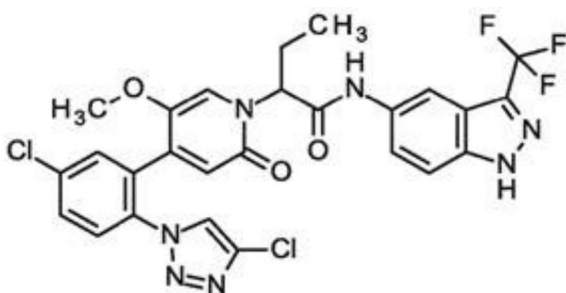
[3787] LC/MS[方法10]: $R_t=1.51\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=598(M+H)^+$,

[3788] $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.37(\text{s}, 1\text{H}), 8.75(\text{s}, 1\text{H}), 8.27(\text{s}, 1\text{H}), 8.12(\text{d}, 1\text{H}), 7.82-7.77(\text{m}, 2\text{H}), 7.75(\text{s}, 1\text{H}), 7.56(\text{d}, 1\text{H}), 7.34-7.12(\text{m}, 3\text{H}), 6.51(\text{s}, 1\text{H}), 5.64-5.56(\text{m}, 1\text{H}), 5.01-4.94(\text{m}, 1\text{H}), 4.44-4.38(\text{m}, 2\text{H}), 3.89-3.83(\text{m}, 2\text{H}), 3.26(\text{s}, 3\text{H}), 2.16-1.96(\text{m}, 2\text{H}), 0.85-0.77(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[3789] 实施例256

[3790] 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-N-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]丁酰胺(外消旋体)

[3791]



[3792] 根据通用方法5,使50.0mg (0.12mmol) 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}丁酸(外消旋体)与44.6mg (0.18mmol) 3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-胺在1.0ml吡啶中反应。产量:44mg(理论的61%)。

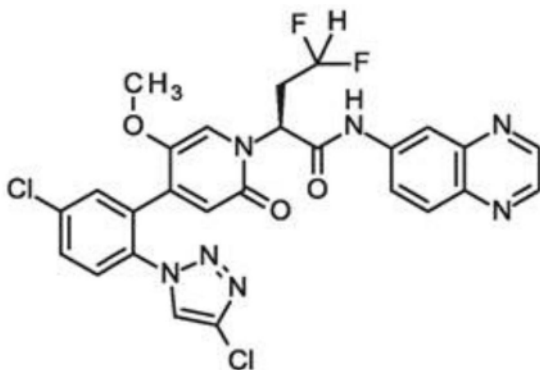
[3793] LC/MS[方法10]: $R_t=1.92\text{min}$;MS(ESI neg): $m/z=604(M-H)^-$,

[3794] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=13.96(\text{br s}, 1\text{H}), 10.61(\text{s}, 1\text{H}), 8.61(\text{s}, 1\text{H}), 8.31(\text{s}, 1\text{H}), 7.82-7.72(\text{m}, 3\text{H}), 7.71-7.66(\text{m}, 1\text{H}), 7.61-7.55(\text{m}, 1\text{H}), 7.22(\text{s}, 1\text{H}), 6.47(\text{s}, 1\text{H}), 5.62-5.55(\text{m}, 1\text{H}), 3.33(\text{s}, 3\text{H}), 2.21-2.02(\text{m}, 2\text{H}), 0.88-0.80(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[3795] 实施例257

[3796] (2S)-2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4,4-二氟-N-(喹啉-6-基)丁酰胺(对映异构体2)

[3797]



[3798] 32mg 2-{4-[5-氯-2-(4-氯-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基}-4,4-二氟-N-(喹啉-6-基)丁酰胺(外消旋体)的对映异构体分离得到9mg对映异构体1(手性HPLC: $R_t=2.2\text{min}$)和10mg标题化合物(对映异构体2):手性HPLC: $R_t=4.9\text{min}$; 100% ee。

[3799] 分离方法:柱:Daicel Chiralpak OJ-H SFC $5\mu\text{m}$, 250mm x 20mm; 流动相:二氧化碳75%/甲醇25%; 温度:40℃; 流速:80ml/min; 压力:100巴; UV检测:210nm。

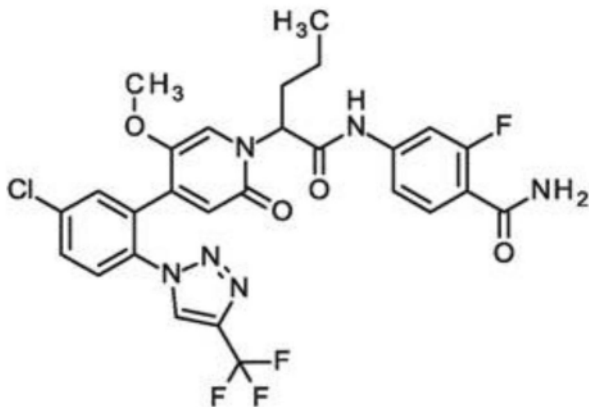
[3800] 分析:柱:Daicel OJ SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm; 流动相:80%二氧化碳, 20%甲醇; 流速:3ml/min; UV检测:210nm。

[3801] LC/MS[方法1]: $R_t=0.91\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z=586[M+H]^+$ 。

[3802] 实施例258

[3803] 4-({2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(外消旋体)

[3804]



[3805] 将300mg (71%纯度, 0.45mmol) 2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酸(外消旋体)溶于2.4ml吡啶, 然后加入430 μl (0.72mmol) 丙基膦酸酐(T3P, 50%的乙酸乙酯溶液)。加热混合物至40℃, 然后加入91mg (0.59mmol) 4-氨基-2-氟苯甲酰胺。将反应混合物在40℃搅拌另外10min, 然后使其达到室温。将混合物用2ml DMF稀释并通过制备RP-HPLC(0.1%甲酸/乙腈梯度)纯化。产量: 184mg (理论的67%)。

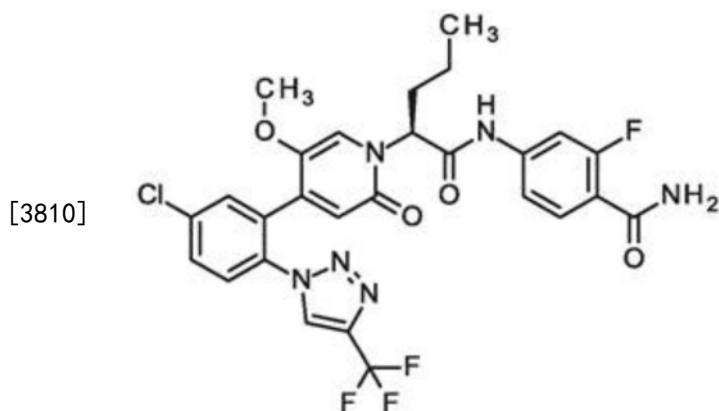
[3806] LC/MS[方法10]: $R_t=1.81\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z=607[M+H]^+$,

[3807] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta[\text{ppm}]=10.76(\text{br s}, 1\text{H}), 9.11(\text{s}, 1\text{H}), 7.87-7.80(\text{m}, 2\text{H}), 7.79-7.77(\text{m}, 1\text{H}), 7.72-7.60(\text{m}, 2\text{H}), 7.57-7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.37(\text{dd}, 1\text{H}), 7.14(\text{s}, 1\text{H}), 6.52(\text{s}, 1\text{H}), 5.68-5.59(\text{m}, 1\text{H}), 3.26(\text{s}, 3\text{H}), 2.17-1.94(\text{m}, 2\text{H}), 1.23-1.09(\text{m}, 2\text{H}), 0.94-$

0.85 (m, 3H)。

[3808] 实施例259

[3809] 4-({(2S)-2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(对映异构体2)



[3811] 4-({2-[4-{5-氯-2-[4-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-5-甲氧基-2-氧代吡啶-1(2H)-基]戊酰基}氨基)-2-氟苯甲酰胺(177mg, 0.292mmol) (外消旋体) (实施例258) 的对映异构体分离得到82mg对映异构体1 (分析手性HPLC: $R_t = 1.15\text{min}$) 和72mg标题化合物实施例259 (对映异构体2): 分析手性HPLC: $R_t = 1.75\text{min}$; 100% ee。

[3812] 分离方法: 柱: Daicel Chiralpak AD-H SFC $5\mu\text{m}$ 250mm x 20mm; 流动相: 二氧化碳75%/乙醇25%; 温度: 40℃; 流速: 80ml/min; 压力: 100巴; UV检测: 210nm。

[3813] 分析: 柱: Chiralpak AD SFC $3\mu\text{m}$, 100mm x 4.6mm; 流动相: 75%二氧化碳, 25%乙醇; 流速: 3ml/min; UV检测: 210nm。

[3814] LC/MS (方法10): $R_t = 1.81\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 607 [M+H]^+$ 。

[3815] B) 生理效力评估

[3816] 根据本发明的化合物用于治疗血栓栓塞病症的适用性可以在下列测定系统中证明:

[3817] a) 测试描述 (体外)

[3818] a.1) FXIa抑制的测定

[3819] 使用一种利用肽因子XIa底物的反应测定人因子XIa酶活性的生化测试系统来测定根据本发明物质的因子XIa抑制。此处, 因子XIa从肽因子XIa底物裂解C-端氨基甲基香豆素(AMC), 测量其荧光。在微量滴定板上进行测定。

[3820] 将测试物质溶解于二甲基亚砜中, 并系列稀释于二甲基亚砜中 ($3000\mu\text{M}$ 至 $0.0078\mu\text{M}$; 产生测试中的最终浓度: $50\mu\text{M}$ 至 $0.00013\mu\text{M}$)。在每种情况下将 $1\mu\text{l}$ 稀释物质溶液放置到来自Greiner的白色微量滴定板 (384孔) 的孔中。然后依次添加 $20\mu\text{l}$ 的测定缓冲液 (50mM Tris/HCl pH 7.4; 100mM氯化钠; 5mM氯化钙; 0.1%的牛血清白蛋白) 和 $20\mu\text{l}$ 来自Kordia的因子XIa (在测定缓冲液中 0.45nM)。温育15min后, 通过添加 $20\mu\text{l}$ 来自Bachem的溶解在测定缓冲液中的因子XIa底物Boc-Glu(OBzl)-Ala-Arg-AMC (在测定缓冲液中 $10\mu\text{M}$) 启动酶反应, 将混合物在室温 (22℃) 下温育30min和然后测量荧光 (激发: 360nm, 发射: 460nm)。将具有测试物质的测试批次的测得发射与没有测试物质的对照批次 (仅有二甲基亚砜, 而不是在二甲基亚砜中的测试物质) 的测得发射进行比较, 并从浓度/活性关系计算 IC_{50} 值。来自此测试

的活性数据列于下表A中(一些作为来自多个独立个体测定的平均值):

[3821] 表A

[3822]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]		实施例编号	IC ₅₀ [nM]
1	1.8		2	9.6
3	4.1		4	3.6
5	1.6		6	1.1
7	0.4		8	9.6
9	2.9		10	4.0
11	4.5		12	4.5
13	4.3		14	9.0
15	1.3		16	9.9

[3823]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]		实施例编号	IC ₅₀ [nM]
17	22		18	15
19	0.26		20	0.34
21	1.3		22	3.7
23	1.8		24	88
25	39		26	10
27	0.7		28	5.7
29	37		30	4.0
31	4.1		32	4.7
33	2.1		34	6.1
35	0.83		36	1.4
37	3.1		38	1.9
39	4.3		40	11
41	16		42	2.5
43	2.3		44	2.6
45	1.5		46	0.53
47	4.3		48	1.0
49	0.36		50	17
51	1.5		52	3.4
53	1.7		54	4.8
55	3.2		56	4.7
57	2.7		58	1.8
59	4.8		60	1.8
61	5.9		62	3.2
63	22		64	22
65	20		66	8.2
67	1.2		68	4.4
69	6.4		70	2.7
71	4.0		72	4.5
73	5.3		74	4.6
75	2.1		76	2.6
77	3.7		78	3.0
79	1.6		80	1.3
81	6.0		82	6.3
83	2.8		84	5.7
85	1.8		86	1.1

[3824]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]		实施例编号	IC ₅₀ [nM]
87	4.7		88	7.4
89	7.2		90	0.92
91	3.2		92	7.8
93	9.9		94	1.4
95	3.7		96	6.0
97	39		98	22
99	0.96		100	1.1
101	1.0		102	1.4
103	1.5		104	3.7
105	14		106	18
107	22		108	15
109	3.6		110	21
111	8.3		112	0.36
113	0.55		114	0.31
115	0.46		116	0.66
117	0.56		118	0.26
119	0.50		120	0.34
121	6.1		122	3.6
123	1.4		124	5.7
125	2.3		126	1.4
127	2.1		128	1.3
129	2.1		130	0.84
131	33		132	15
133	38		134	18
135	30		136	0.72
137	0.84		138	0.36
139	0.59		140	0.76
141	0.71		142	0.71
143	3.0		144	4.7
145	2.1		146	2.0
147	2.7		148	2.0
149	13		150	12
151	6.7		152	6.2
153	16		154	2.0
155	9.2		156	15

[3825]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]		实施例编号	IC ₅₀ [nM]
157	8.1		158	7.6
159	24		160	2.7
161	2.9		162	1.4
163	0.70		164	1.9
165	0.86		166	0.62
167	1.4		168	0.78
169	1.4		170	0.55
171	1.6		172	0.82
173	3.9		174	2.9
175	6.4		176	4.2
177	7.7		178	9.4
179	5.6		180	1.2
181	1.7		182	3.1
183	2.7		184	1.4
185	0.75		186	0.65
187	1.1		188	1.7
189	0.73		190	0.65
191	1.9		192	4.6
193	10		194	5.9
195	10		196	3.6
197	6.5		198	4.6
199	1.3		200	1.1
201	1.1		202	1.7
203	11		204	3.5
205	17		206	5.0
207	2.0		208	1.9
209	1.7		210	0.78
211	1.4		212	0.98
213	3.8		214	2.8
215	4.6		216	7.6
217	1.7		218	2.2
219	6.5		220	3.5
221	1.0		222	1.2
223	1.3		224	3.4
225	1.0		226	1.8

[3826]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]	实施例编号	IC ₅₀ [nM]
227	1.8	228	1.6
229	1.1	230	2.8
231	1.1	232	1.1
233	0.79	234	1.5
235	0.92	236	1.8
237	0.89	238	10
239	0.89	240	0.64
241	0.98	242	0.89
243	0.87	244	0.65
245	2.0	246	1.7
247	6.9	248	7.9
249	4.1	250	1.3
251	0.74	252	3.0
253	2.3	254	0.81
255	1.7	256	6.3
257	0.85	258	4.6

[3827] a.2) 选择性的测定

[3828] 为了证明物质就FXIa抑制而言的选择性,检查测试物质对其它人丝氨酸蛋白酶(诸如因子Xa、胰蛋白酶和纤溶酶)的抑制。为了测定因子Xa (1.3nmol/L,来自Kordia)、胰蛋白酶 (83mU/ml,来自Sigma) 和纤溶酶 (0.1μg/ml,来自Kordia) 的酶活性,将这些酶溶解 (50mmol/l Tris缓冲液 [C,C,C-三(羟甲基)氨基甲烷]、100mmol/l NaCl、0.1% BSA[牛血清白蛋白]、5mmol/l氯化钙,pH 7.4),并与在二甲基亚砜中的各种浓度的测试物质以及与没有测试物质的二甲基亚砜一起温育15min。然后通过添加适当底物(来自Bachem的5μmol/l Boc-Ile-Glu-Gly-Arg-AMC用于因子Xa和胰蛋白酶,来自Bachem的50μmol/l MeOSuc-Ala-Phe-Lys-AMC用于纤溶酶)启动酶反应。在22℃下30分钟的温育时间后,测量荧光(激发:360nm,发射:460nm)。将具有测试物质的测试混合物的测得发射与没有测试物质的对照混合物(仅有二甲基亚砜,而不是在二甲基亚砜中的测试物质)进行比较,并从浓度/活性关系计算IC₅₀值。

[3829] a.3) 凝血酶生成测定(凝血酶生成曲线)

[3830] 在体外人血浆(来自Octapharma的Octaplas®)中测定测试物质对凝血酶生成曲线(根据Hemker的凝血酶生成测定)的影响。

[3831] 在根据Hemker的凝血酶生成测定中,凝血酶在凝结血浆中的活性是通过测量底物 I-1140 (Z-Gly-Gly-Arg-AMC, Bachem) 的荧光裂解产物来测定的。该反应在不同浓度的测试物质或对应溶剂的存在下进行。为了启动该反应,使用来自Thrombinoscope的试剂 (30pM或0.1pM重组组织因子,24μM磷脂,于HEPES中)。此外,使用来自Thrombinoscope的凝血酶校正剂,其酰胺分解活性是计算含有未知量的凝血酶的样品中的凝血酶活性所需的。根据制造商的说明(Thrombinoscope BV)进行该测试:在37℃下温育4μl测试物质或溶剂、76μl血浆

和20 μ l PPP试剂或凝血酶校正剂5分钟。添加20 μ l在20mM Hepes、60mg/ml BSA、102mM氯化钙中的2.5mM凝血酶底物后,在120分钟时段内每20秒测量凝血酶的产生。使用来自Thermo Electron的配有390/460nm成对滤光片及分配器的荧光计(Fluoroskan Ascent)进行测量。

[3832] 使用Thrombinoscope软件,计算凝血酶生成曲线且以图形呈现。计算下列参数:滞后时间、达峰时间、峰值、ETP(内源性凝血酶潜力)及开始拖尾(start tail)。

[3833] a.4) 抗凝活性的测定

[3834] 在体外于人血浆及大鼠血浆中测定测试物质的抗凝活性。为此,使用0.11摩尔柠檬酸钠溶液作为接受剂(receiver),以柠檬酸钠/血液1:9的混合比例抽出血液。抽出血液后,立即将其彻底混合并以约4000g离心15分钟,用吸量管将上清液取出。

[3835] 凝血酶原(prothrombin)时间(PT,同义词:凝血活酶(thromboplastin)时间,快速测试)是在不同浓度的测试物质或对应溶剂的存在下使用商业测试试剂盒(来自Boehringer Mannheim的Neoplastin®或来自Instrumentation Laboratory的Hemoliance® RecombiPlastin)测定的。将测试化合物与血浆在37℃下温育3分钟。然后通过添加凝血酶启动凝结,且测定发生凝结的时间。测定使凝血酶原时间加倍的测试物质浓度。

[3836] 活化部分凝血活酶时间(APTT)是在不同浓度的测试物质或对应溶剂的存在下使用商业测试试剂盒(来自Roche的PTT试剂)来测定的。将测试化合物与血浆及PTT试剂(脑磷脂(cephalin),高岭土)在37℃下温育3分钟。然后通过添加25mM氯化钙启动凝结,且测定发生凝结的时间。测定使APTT延长50%或加倍的测试物质浓度。

[3837] a.5) 血浆激肽释放酶活性的测定

[3838] 为了测定根据本发明物质的血浆激肽释放酶抑制,使用一种利用肽血浆激肽释放酶底物的反应测定人血浆激肽释放酶的酶活性的生化测试系统。此处,血浆激肽释放酶从肽血浆激肽释放酶底物裂解C-端氨基甲基香豆素(AMC),测量其荧光。在微量滴定板上进行测定。

[3839] 将测试物质溶解于二甲基亚砜中,并系列稀释于二甲基亚砜中(3000 μ M至0.0078 μ M;产生测试中的最终浓度:50 μ M至0.00013 μ M)。在每种情况下将1 μ l稀释物质溶液放置到来自Greiner的白色微量滴定板(384孔)的孔中。然后依次添加20 μ l测定缓冲液(50mM Tris/HCl pH 7.4;100mM氯化钠溶液;5mM氯化钙溶液;0.1%牛血清白蛋白)和来自Kordia的20 μ l的血浆激肽释放酶(在测定缓冲液中0.6nM)。温育15min后,通过添加20 μ l来自Bachem的溶解在测定缓冲液中的底物H-Pro-Phe-Arg-AMC(在测定缓冲液中10 μ M)启动酶反应,将混合物在室温(22℃)下温育30min,然后测量荧光(激发:360nm,发射:460nm)。将具有测试物质的测试批次的测得发射与没有测试物质的对照批次(仅有二甲基亚砜,而没有在二甲基亚砜中的测试物质)比较,并从浓度/活性关系计算IC₅₀值。来自该测试的活性数据在下面的表B中列出(一些作为来自多个独立个体测定的平均值):

[3840] 表B

[3841]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]		实施例编号	IC ₅₀ [nM]
1	41		2	29
3	110		4	53
5	53		6	31
7	13		8	21
9	11		10	21
11	19		12	34
13	34		14	85
15	85		16	99
17	500		18	150
19	1.1		20	1.4
21	69		22	31
23	12		24	360
25	170		26	510

[3842]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]		实施例编号	IC ₅₀ [nM]
27	18		28	20
29	870		30	11
31	21		32	51
33	170		34	140
35	83		36	96
37	100		38	46
39	570		40	130
41	220		42	24
43	18		44	18
45	28		46	15
47	25		48	49
49	17		50	95
51	56		52	19
53	37		54	44
55	12		56	26
57	8.7		58	47
59	15		60	6.6
61	15		62	140
63	170		64	180
65	93		66	43
67	45		68	51
69	58		70	21
71	35		72	18
73	110		74	98
75	28		76	23
77	47		78	14
79	9.8		80	78
81	100		82	67
83	21		84	49
85	9.6		86	88
87	41		88	110
89	58		90	54
91	25		92	24
93	87		94	40
95	51		96	230

[3843]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]		实施例编号	IC ₅₀ [nM]
97	190		98	100
99	3.2		100	5.0
101	6.0		102	4.4
103	4.3		104	250
105	47		106	85
107	200		108	67
109	180		110	330
111	120		112	2.9
113	3.7		114	1.3
115	1.9		116	1.8
117	0.97		118	0.57
119	1.1		120	0.78
121	39		122	16
123	4.5		124	24
125	13		126	3.8
127	7.5		128	4.6
129	6.8		130	3.1
131	250		132	110
133	460		134	45
135	380		136	2.5
137	2.1		138	1.8
139	1.0		140	1.5
141	1.4		142	11
143	21		144	30
145	7.3		146	5.6
147	13		148	200
149	210		150	210
151	71		152	40
153	270		154	170
155	140		156	170
157	65		158	32
159	230		160	18
161	14		162	5.9
163	1.7		164	8.2
165	3.2		166	20

[3844]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]		实施例编号	IC ₅₀ [nM]
167	6.3		168	2.1
169	3.8		170	1.5
171	9.6		172	1.7
173	5.9		174	15
175	38		176	14
177	43		178	24
179	260		180	71
181	31		182	19
183	9.6		184	9.0
185	1.5		186	3.0
187	2.7		188	5.4
189	1.0		190	9.4
191	7.9		192	32
193	56		194	23
195	72		196	11
197	34		198	20
199	3.6		200	2.4
201	2.2		202	9.8
203	29		204	10
205	47		206	24
207	3.5		208	4.4
209	9.1		210	3.5
211	5.4		212	1.5
213	12		214	21
215	20		216	10
217	4.9		218	10
219	43		220	14
221	2.8		222	2.4
223	3.6		224	4.6
225	3.5		226	6.0
227	6.0		228	2.9
229	3.9		230	17
231	3.3		232	5.2
233	3.5		234	14
235	5.7		236	5.8

[3845]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]	实施例编号	IC ₅₀ [nM]
237	2.4	238	850
239	6.9	240	3.5
241	6.0	242	5.4
243	1.7	244	1.4
245	5.8	246	7.8
247	17	248	21
249	7.6	250	4.7
251	4.6	252	11
253	6.8	254	3.5
255	8.9	256	17
257	2.7	258	34

[3846] a.6) 内皮完整性的测定

[3847] 利用在“人脐静脉细胞”(HUVEC)上的体外渗透性测定对根据本发明化合物的活性进行表征。使用EOS装置(EC IS:电子细胞基质阻抗判断(Electric Cell-substrate Impedance Sensing);Applied Biophysics Inc;Troy,NY),其能够连续测量跨过铺在金电极上的内皮细胞单层的跨内皮电阻(TEER)的变化。将HUVEC种在96孔传感器电极板(96W1 E,Ibidi GmbH,Martinsried)上。以激肽原、激肽释放酶原和因子XII(各100nM)刺激来诱发所形成的融合细胞单层的过高渗透性。在添加如上所示的物质之前,添加根据本发明的化合物。化合物的常规浓度为 1×10^{-10} 至 1×10^{-6} M。

[3848] a.7) 内皮细胞体外渗透性的测定

[3849] 在另一过高渗透性模型中,测定物质对大分子渗透性的调节的活性。将HUVEC种在纤连蛋白涂覆的Transwell过滤膜(24-孔板,6.5mm小室(insert),带有0.4 μ M聚碳酸酯膜;Costar#3413)上。该过滤膜将上部与下部细胞培养空间隔开,其中融合内皮细胞层在上部细胞培养空间的底上。将250g/ml的40kDa FITC dextran(Invitrogen,D1844)加至上室的培养基中。以激肽原、激肽释放酶原和因子XII(各100nM)刺激来诱发细胞单层的过高渗透性。每30分钟从下室移出培养基样品,并使用荧光计测定相对荧光,作为为时间函数的大分子渗透性变化的参数。在添加如上所示物质之前,添加根据本发明的化合物。化合物的常规浓度为 1×10^{-10} 至 1×10^{-6} M。

[3850] b) 抗血栓形成活性的测定(体内)

[3851] b.1) 与兔子中耳出血时间结合的动脉血栓形成模型(氯化亚铁(II)诱导的血栓形成)

[3852] 以动脉血栓形成模型测试FXIa抑制剂的抗血栓形成活性。在此通过在兔颈动脉的一个区域造成化学性损伤诱发血栓形成。同时,测定耳出血时间。

[3853] 通过甲苯噻嗪(xylazine)和氯胺酮(ketamine)(Rompun,Bayer,5mg/kg和Ketavet Pharmacia&Upjohn GmbH,40mg/kg体重)的肌肉给药麻醉接受正常饮食和具有2.2-2.5kg体重的雄兔(Cr1:KBL(NZW)BR,Charles River)。此外经由右耳廓静脉以相同制剂的静脉内给药(推注:连续输注)维持麻醉。

[3854] 暴露右颈动脉,然后通过在干扰血流的情况下围绕颈动脉包裹在Parafilm®条(25mm x 12mm)上的一片滤纸(10mm x 10mm),造成血管损伤。滤纸含有100 μ L的13%浓度的氯化亚铁(II) (Sigma)的水溶液。5分钟后,将滤纸移出并将血管以0.9%浓度氯化钠水溶液冲洗二次。损伤后30min,手术取出颈动脉的损伤部位,移出任何血栓形成物质并称重。

[3855] 在各情况下分别在损伤前5分钟和2小时将测试物质经由股静脉静脉内给予麻醉动物或经由管饲口服给予清醒的动物。

[3856] 颈动脉损伤后2分钟,测定耳出血时间。为此,将左耳剃毛并使限定的3毫米长的切口(刀片货号10-150-10, Martin, Tuttlingen, 德国)平行于耳的纵轴。在此提供照顾,而不损伤任何可见的血管。在不直接接触伤口的情况下以15秒的间隔使用精确称重的滤纸片吸收任何渗出的血液。出血时间计算为从造成切口到在滤纸上不再检测到血液的时间点的时间。称重滤纸片后计算渗出血液的体积。

[3857] c) 对眼中外渗/水肿形成和/或新血管形成影响的测定(体内)

[3858] c.1) 物质在激光诱导的脉络膜新血管形成模型中的功效测试

[3859] 本研究用以在激光诱导的脉络膜新血管形成的大鼠模型中研究测试物质对降低外渗/水肿形成和/或脉络膜新血管形成的功效。

[3860] 为此,选择未显示任何眼科病症征兆的棕色挪威品系的有色大鼠,并随机分成处理组。在第0天,通过腹膜内注射(15mg/kg 甲苯噻嗪和80mg/kg 氯胺酮)麻醉动物。滴入一滴0.5%浓度的托品卡胺(tropicamide)溶液以扩张瞳孔后,在视神经周围的六个界定位置上使用532nm 氩激光凝固器(直径50-75 μ m, 强度150mW, 持续时间100ms)诱发脉络膜新血管形成。将测试物质和适当溶媒(例如PBS, 等渗盐水)以口服或腹膜内途径全身给药,或以滴眼剂或玻璃体内注射通过重复给予局部给予至眼睛。在研究开始前和然后研究期间每天测定所有动物的体重。

[3861] 在第21天,使用荧光眼底照相机(例如Kowe, HRA)进行血管造影。在麻醉下及另一瞳孔扩张后,皮下注射(s.c.) 10%浓度荧光素钠染料。2-10min后,拍摄眼睛背景照片。由二至三位盲测者评估以荧光素渗漏表示的外渗/水肿程度,并分类成0(无外渗)至3(超过实际病变的强烈着色)的严重程度。

[3862] 在第23天将动物处死,然后移出眼睛并在室温下于4%浓度多聚甲醛溶液中固定1小时。洗涤一次后,小心地剥离视网膜并使用FITC-异凝集素B4抗体将巩膜-脉络膜复合体染色,并然后平铺于显微镜载玻片。使用荧光显微镜(ApotoM, Zeiss)以488nm激发波长评估以此方式获得的制备物。使用Axiovision 4.6软件通过形态分析计算脉络膜新血管形成的面积或体积(分别以 μ m²和 μ m³计)。

[3863] c.2) 物质在氧-诱导的视网膜病变模型中的功效测试

[3864] 已经显示氧诱导的视网膜病变是一种研究病理视网膜血管生成的有用动物模型。此模型基于如下观察:早期产后发育期间视网膜高氧会引起正常视网膜血管生长的停滞或延迟。7天高氧阶段后,当将动物返回到含氧量正常的室内空气中时,这等于相对缺氧,因为视网膜缺少确保在含氧量正常的条件下充足供应神经组织所需的正常血管。以此方式所造成的缺血情况导致不正常新血管形成,这与眼部病症诸如湿性AMD中病理新血管形成有些类似。此外,所引起的新血管形成为用于检查各种形式的视网膜病症的疾病机制和可能治疗的高度可重复的、可量化的和重要的参数。

[3865] 本研究的目的是检查在氧诱导的视网膜病变模型中测试化合物的每日全身给药剂量对视网膜血管生长的效力。在出生后第7天 (PD7) 将C57B1/6小鼠新生儿及其母亲暴露于高氧 (70% 氧) 中5天。从PD12, 将小鼠保持在含氧量正常的条件 (室内空气, 21% 氧) 下, 直到PD17。从第12天至第17天, 用测试物质或对应的溶媒每日处理小鼠。第17天, 用异氟醚麻醉所有小鼠, 然后以颈椎骨折处死。移出眼睛, 固定于4% 福尔马林中。在磷酸盐缓冲的盐水中洗涤后, 切除视网膜, 产生其铺片 (flat preparation), 用异凝集素B4抗体将其染色。使用Zeiss ApoTome进行新血管形成的定量。

[3866] d) 渗透性测定 (Caco测定)

[3867] 将Caco细胞 (获自德国微生物菌种保藏中心 (Deutsche Sammlung für Mikroorganismen and Zellkulturen), DSMZ) 在24孔Transwell板中培养15或16天。该测试使用Hamilton机器人进行。通过测量Lucifer黄色渗透性来确保细胞单层的密度。将测试化合物溶于DMSO中, 然后用测定缓冲液稀释至2 μ M的浓度 (最终DMSO浓度1%)。通过将物质溶液添加到顶端或基底外侧室, 在两个方向上检查渗透性。将盖板在37℃温育2小时。通过LC-MS/MS测定两个室中的浓度, 并且根据Artursson和Karlsson (PMID: 1673839) 计算Papp值。

[3868] e) 静脉内给药后的药代动力学参数的测定

[3869] 为了检查测试物质的药代动力学特性, 将各测试物质以推注、输注或通过口服施用给予动物。在大鼠的情况下, 用于静脉内给予测试物质的优选制剂是比例为99:1的血浆/二甲基亚砜。在狗和猴的情况下, 测试物质的输注溶液由比例为50/10/40的聚乙二醇/乙醇/水组成。口服给药制剂可以是聚乙二醇/乙醇/水或者Solutol/乙醇/水, 比例为50/10/40, 或者适当时的其它制剂 (例如水, Tylose, 自乳化药物分散系统等)。大鼠的给药量为2-10ml/kg, 狗和猴的给药量为0.5-5ml/kg。

[3870] 将血液样品从测试动物中移出到含有EDTA钠 (或其他抗凝剂) 的管中: 在推注给药的情况下, 通常在给予测试物质后的0.033、0.083、0.167、0.25、0.283、0.333、0.5、0.75、1、2、3、5、7、24小时采集血液样品。在输注的情况下, 通常在给予测试物质后的0.083、0.167、0.25、0.283、0.333、0.5、0.75、1、2、3、5、7、24小时采集血液样品。在口服给药的情况下, 通常在给予测试物质后的0.083、0.25、0.5、0.75、1、2、3、5、7、24小时采集血液样品。其他时间点可以根据情况进行选择。

[3871] 去除后, 将血液样品以1280g离心10分钟。取出上清液 (血浆), 直接进一步加工或冷冻供以后的样品制备。为了进行样品制备, 将50 μ l血浆与250 μ l乙腈 (沉淀剂乙腈也含有内标ISTD用于以后的分析测定) 混合, 然后使其在室温下静置5分钟。然后将混合物以16000g离心3分钟。取出上清液, 加入500 μ l适合流动相的缓冲液。然后通过LC-MS/MS分析 (例如液相色谱, 其使用来自Phenomenex的Gemini 5 μ M C18 110A 50mm x 3mm (或150mm x 3mm) 柱; 通过质谱使用API 5500或API 6500; SCIEX, 加拿大) 检测样品以确定单个样品中测试物质的浓度。

[3872] 除了血浆浓度之外, 还测定所讨论的测试物质的全血与血浆的浓度比。为此, 将测试物质在全血中以一定浓度温育20分钟。然后如上所述处理样品以确定血浆中测试物质的浓度。将设定的浓度除以在血浆中测量的浓度得到参数Cb/Cp。

[3873] 药代动力学参数由非房室分析 (NCA) 计算。用于计算参数的算法在内部过程描述

中定义,并且基于在一般的药代动力学教科书中公布的规则。

[3874] 主要药代动力学参数清除率(CL)和分布容积(Vss)计算如下:

参数	公式
CL 血浆 (血浆清除率)	CL 血浆 = 剂量/AUC (AUC = 曲线下面积)
CL 血液 (血液清除率)	CL 血液 = CL 血浆 / (Cb/Cp)
Vss	Vss = CL 血浆 * MRTiv
MRTiv	MRTiv = AUMC/AUC
AUMC	AUMC = AUMC(0-t _{末端点}) + t _{末端点} *C _{末端点, 计算的} /λ _z ² + C _{末端点, 计算的} /λ _z
λ _z	末期的速率常数; 用高于检测限的数据点由末期的未加权数据的对数线性回归计算
AUC	AUC = AUC(0-t _{末端点}) + C _{末端点, 计算的} /λ _z

[3875]

参数	公式
AUCnorm	AUC 除以剂量(mg)/kg 体重

[3876]

[3877] 来自该测试的药代动力学参数列在下表C中:

[3878] 表C

实施例编号	AUCnorm [kg·h/L] 大鼠	CL血液 [L/h/kg] 大鼠	AUCnorm [kg·h/L] 猴	CL血液 [L/h/kg] 猴
235	2.16*	0.83*	9.27**	0.12**
242	1.96*	0.80*	4.22***	0.33***

[3879]

[3880] *0.3mg/kg i.v.推注;**0.21mg/kg i.v.输注达15min;***0.3mg/kg i.v.输注达15min。

[3881] 出于比较目的,也在上述a.1)项下描述的FXIa抑制测定中测试描述于Int.Pat.Appl.WO2014/154794和WO2016/046164中的选择的化合物。这些化合物的FXIa抑制的IC₅₀值以及从上述e)项下描述的测定获得的药代动力学参数列于下表D中:

[3882] 表D

Int. Pat. Appl.	实施例 编号	IC ₅₀ [nM]	AUCnorm [kg·h/L] 大鼠	CL血液 [L/h/kg] 大鼠	AUCnorm [kg·h/L] 猴	CL血液 [L/h/kg] 猴
WO2014/154794	103	0.5	1.02*	1.54*	0.76***	2.33***
WO2016/046164	7	25	0.43*	2.64*	n.m.	n.m.
WO2016/046164	24	27	0.73*	2.45*	n.m.	n.m.
本发明	235	0.92	2.16*	0.83*	9.27**	0.12**
本发明	242	0.89	1.96*	0.80*	4.22***	0.33***

[3883]

[3884] *0.3mg/kg i.v.推注;**0.21mg/kg i.v.输注达15min;***0.3mg/kg i.v.输注达15min;n.m.:未测量。

[3885] 表D所示的结果表明本发明的化合物是更有效的因子XIa抑制剂,并且具有比对比化合物更低的血液清除率(CL血液)和相应的更高的AUCnorm值,这导致这种化合物在给定

的给药间隔内在血液中较长时间暴露在最小有效浓度以上。这样的特性导致给定给药间隔内的峰-谷比(最大与最小浓度之比)的改善,其优点在于化合物可以以较低的频率并且以显著较低的剂量给予以达到效果。

[3886] C) 药物组合物的工作实施例

[3887] 根据本发明的物质可如下转化成药物制剂:

[3888] 片剂:

[3889] 组成:

[3890] 100mg实施例1的化合物、50mg乳糖(单水合物)、50mg玉米淀粉、10mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP 25)(来自BASF,德国)和2mg硬脂酸镁。

[3891] 片剂重量212mg。直径8mm,曲率半径12mm。

[3892] 制备:

[3893] 用5%浓度的PVP的水溶液(m/m)将实施例1的化合物、乳糖与淀粉的混合物制粒。干燥后,使颗粒与硬脂酸镁混合5分钟。在传统压片机(片剂规格见上)中压缩该混合物。

[3894] 口服混悬剂:

[3895] 组成:

[3896] 1000mg实施例1的化合物、1000mg乙醇(96%)、400mg Rhodigel(黄原胶)(来自FMC,USA)和99g水。

[3897] 10ml的口服混悬剂对应于100mg本发明化合物的单剂量。

[3898] 制备:

[3899] 将Rhodigel悬浮于乙醇中,将实施例1的化合物加至悬浮液中。加水同时搅拌。搅拌混合物约6h,直到Rhodigel溶胀完全为止。

[3900] 用于局部给予眼睛的溶液剂或混悬剂(滴眼剂)

[3901] 用于局部给予眼睛的无菌药物制剂可通过在无菌盐水中重构本发明化合物的冻干物制备。该类溶液剂或混悬剂的适当防腐剂例如为浓度范围从0.001至1重量百分比的杀藻胺、硫柳汞或硝酸苯汞。