



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106795120 B

(45)授权公告日 2020.09.01

(21)申请号 201580043669.1

(22)申请日 2015.10.28

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106795120 A

(43)申请公布日 2017.05.31

(66)本国优先权数据
PCT/CN2014/090070 2014.10.31 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.02.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/074925 2015.10.28

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/066664 EN 2016.05.06

(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 约翰内斯·埃比
库尔特·阿姆雷因
佰努瓦·霍恩斯普格
贝恩德·库恩 李东波 刘永福
汉斯·P·梅尔基 勒内·E·马丁
亚历山大·V·迈韦格 谭雪菲
王利莎 吴俊

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021
代理人 贺卫国 柳春琦

(51)Int.Cl.
C07D 231/18(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)
C07D 405/04(2006.01)
C07D 403/10(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 417/04(2006.01)
C07D 401/10(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
A61K 31/415(2006.01)
A61K 31/4155(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/454(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)
A61P 9/04(2006.01)
A61P 9/12(2006.01)

(56)对比文件
CN 105814039 A,2016.07.27
CN 101035766 A,2007.09.12
CN 101772487 A,2010.07.07
CN 106795139 A,2017.05.31
Qingzhong Hu et al..Aldosterone
Synthase Inhibitors as Promising
Treatments for Mineralocorticoid
Dependent Cardiovascular and Renal
Diseases.《Journal of Medicinal
Chemistry》.2014,第57卷(第12期),第5011-
5022页.

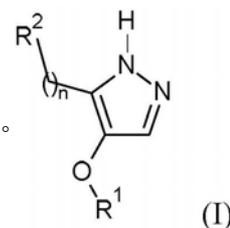
审查员 陆涛

权利要求书6页 说明书101页

(54)发明名称
新的吡啶基氧基-和苯基氧基-吡啶基化合
物

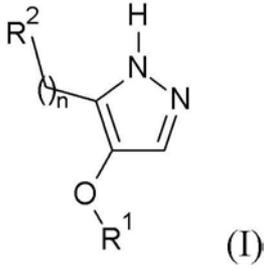
(57)摘要
本发明提供具有通式(I)的新化合物,其中
R¹,R²和n如本文中所述,包括所述化合物的组合

物和使用所述化合物的方法。



CN 106795120 B

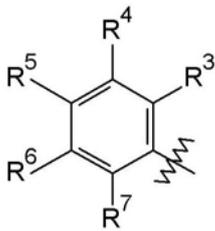
1. 式 (I) 的化合物



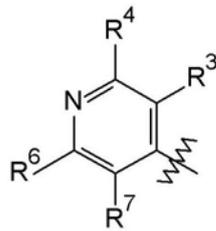
其中

R¹是取代的苯基或取代的吡啶基,其中取代的苯基和取代的吡啶基被一至三个独立地选自氰基,卤素,卤代C₁₋₁₂烷基,C₁₋₁₂烷氧基和C₁₋₁₂烷基的取代基取代;

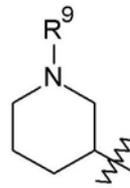
R²是选自基团A,B,C,D,E,F,G和H的环体系,



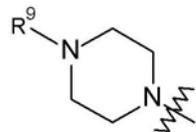
A



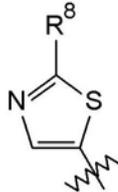
B



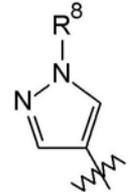
C



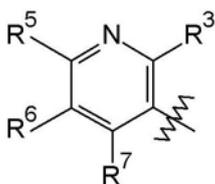
D



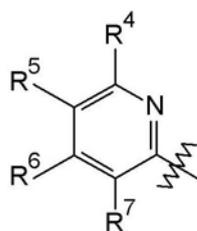
E



F



G



H

R³和R⁷独立地选自H,C₁₋₁₂烷基,C₁₋₁₂烷氧基,卤素,卤代C₁₋₁₂烷氧基,羧基,C₁₋₁₂烷氧基羰基,取代的苯基C₁₋₁₂烷氧基,取代的杂芳基C₁₋₁₂烷氧基,取代的杂芳基C₁₋₁₂烷基,取代的杂芳氧基C₁₋₁₂烷基和取代的杂环烷氧基,其中取代的苯基C₁₋₁₂烷氧基,取代的杂芳基C₁₋₁₂烷氧基,取代的杂芳基C₁₋₁₂烷基,取代的杂芳氧基C₁₋₁₂烷基和取代的杂环烷氧基被一至三个独立地选自H,C₁₋₁₂烷基或卤素的取代基取代;

R⁴是H,羟基,羟基C₁₋₁₂烷基,C₁₋₁₂烷氧基,C₁₋₁₂烷氧基羰基,卤素,苯基C₁₋₁₂烷氧基,被一至三个独立地选自H,C₁₋₁₂烷基羰基,C₁₋₁₂烷基磺酰基和羟基C₁₋₁₂烷基的取代基取代的杂环

烷基羰基,被一至三个独立地选自H,C₁₋₁₂烷基和卤素的取代基取代的杂芳基C₁₋₁₂烷氧基,被一至三个独立地选自H和卤素的取代基取代的杂芳氧基C₁₋₁₂烷基,被一至三个独立地选自H和羟基的取代基取代的杂芳基C₁₋₁₂烷基,被一至三个独立地选自H和C₁₋₁₂烷基羰基的取代基取代的杂环烷氧基,或被一至三个独立地选自H,卤素和羟基C₁₋₁₂烷基的取代基取代的杂环烷基C₁₋₁₂烷基;

R⁶是H或卤素;

R⁵是H,卤素,C₁₋₁₂烷氧基,C₁₋₁₂烷基磺酰基,C₁₋₁₂烷硫基或卤代C₁₋₁₂烷基;

R⁸是C₁₋₁₂烷基或苯基C₁₋₁₂烷基;

R⁹是H,C₁₋₁₂烷基羰基或被一至三个独立地选自H和C₁₋₁₂烷基的取代基取代的杂芳基羰基;

n是0,1或2;

其中“杂芳基”表示5至12个环原子的单价芳族杂环的单环或双环体系,包含1,2,3或4个选自N,O和S的杂原子,剩余环原子是碳,

“杂芳氧基C₁₋₁₂烷基”表示式R'[']-O-C₁₋₁₂烷基的基团,其中R'[']是如上定义的杂芳基,

“杂环烷基”表示3至9个环原子的单价饱和或部分不饱和单或双环体系,其包含1,2,或3个选自N,O和S的环杂原子,剩余环原子是碳,

“杂环烷氧基”表示式R'[']-O-的基团,其中R'[']是如上定义的杂环烷基,

和其药用盐,

条件是不包括下列化合物:

- 2-氯-4-[[3-(2-吡啶基)-1H-吡啶-4-基]氧基]吡啶,
- 3-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苄腈,
- 3-氟-5-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苄腈,
- 4-氟-3-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苄腈,
- 2-溴-5-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苄腈,
- 3-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]-4-甲基-苄腈,
- 3-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]-4-甲氧基-苄腈,
- 2-氟-5-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苄腈,
- 5-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]-2-甲基-苄腈,
- 2-溴-6-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]吡啶,
- 4-溴-2-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]吡啶,
- 3-溴-5-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]吡啶,
- 2-溴-4-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]吡啶,
- 6-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]吡啶-2-甲腈,
- 2-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]吡啶-4-甲腈,
- 5-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]吡啶-3-甲腈,
- 4-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]吡啶-2-甲腈,
- 6-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]-5-甲基-吡啶-2-甲腈,
- 6-[[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]-3-甲基-吡啶-2-甲腈,和
- 3-(2,4-二甲氧基苯基)-4-(4-氟苯氧基)-1H-吡啶。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹是被一至三个独立地选自氰基和卤素的取代基取代的苯基。

3. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中R²是选自基团A,B,C,D,E和F的环体系。

4. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中R²是选自基团A,B和C的环体系。

5. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中R²是环体系基团A。

6. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中n是0。

7. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中R⁷是H。

8. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中R³是H,C₁₋₁₂烷氧基,卤素,卤代C₁₋₁₂烷氧基或被一至三个独立地选自H和C₁₋₁₂烷基的取代基取代的杂芳基C₁₋₁₂烷氧基。

9. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中R⁴是H,羟基,杂芳基C₁₋₁₂烷氧基或杂环烷基C₁₋₁₂烷基。

10. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中R⁴是H。

11. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中R⁵是H。

12. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中R⁶是H。

13. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中R⁷是H。

14. 根据权利要求1和2中任一项所述的化合物,其中R⁹是被一个C₁₋₁₂烷基取代的杂芳基羰基。

15. 化合物,其选自

4-(4-氯苯氧基)-5-(2,3-二氟苯基)-1H-吡啶;

3-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯氧基)-1H-吡啶;

4-(4-氯苯氧基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡啶;

4-(4-氯苯氧基)-3-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶;

4-(4-氯苯氧基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶;

4-(4-氯苯氧基)-5-(2-氯苯基)-1H-吡啶;

4-(4-氯苯氧基)-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶;

4-(4-氯苯氧基)-5-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶;

4-(4-氯苯氧基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡啶;

3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡啶;

5-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡啶;

4-(4-氯苯氧基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)-1H-吡啶;

4-(4-氯苯氧基)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶;

4-(4-氯苯氧基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡啶;

4-(4-氯苯氧基)-5-(2,4-二氟苯基)-1H-吡啶;

5-(4-甲基磺酰基苯基)-4-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-吡啶;

5-(2-氯-4-甲硫基苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡啶;

4-[[5-(4-甲基磺酰基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;

2-氯-5-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]吡啶;

5-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]-2-甲基吡啶;

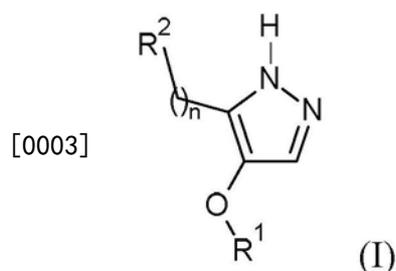
2-[[5-(2,4-二氯苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]-6-氟吡啶;
2-[[3-(2,4-二氯苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]-6-甲基吡啶;
5-(2-氯苯基)-4-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-吡啶;
4-(4-氯-2-氟苯氧基)-5-(2-氯苯基)-1H-吡啶;
4-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[5-(2-氯-4-甲硫基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
5-(4-氯-2-氟苯基)-4-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-吡啶;
4-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]-3-氟苯甲腈;
4-[[5-(2,3-二氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[5-(3-氯-2-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
5-(3-氯-2-氟苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡啶;
4-[[5-(3-氯苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
3-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸甲酯;
5-(2-氯-3-氟苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡啶;
4-[[5-(2-氯-3-氟苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[5-(3-苯基甲氧基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[5-(2-氯吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
3-[4-(4-氰基-2-氟苯氧基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸甲酯;
2-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸乙酯;
2-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡啶-3-基]苯甲酸;
4-[[5-(2-苯基甲氧基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
5-(2-氯-4-甲基磺酰基苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡啶;
4-[[5-(2-氯-4-甲基磺酰基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[3-[3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[3-[3-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[3-[3-(4-甲基磺酰基哌嗪-1-羰基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[3-[3-[3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[3-(3-羟基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[3-[3-(羟基甲基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[3-[3-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[3-[3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[3-[3-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[3-[3-[(3-甲基三唑-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[3-[3-[(2-氯吡啶-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
4-[[3-[3-[(1-甲基吡啶-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
(外消旋)-4-[[3-(3-吡咯烷-3-基氧基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
(外消旋)-4-[[3-[3-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;

- 4-[[3-(3-丁氧基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 (外消旋)-4-[[5-(3-哌啶基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 (外消旋)4-[[3-(1-乙酰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 (外消旋)-4-[[3-[1-(1-甲基吡啶-4-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 (外消旋)-4-[[3-[1-(吡啶-3-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 (外消旋)-4-[[3-[1-(吡啶-2-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-(1-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-(1-苄基吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[3-[(6-氟吡啶-2-基)氧基甲基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[3-(吡啶-3-基氧基甲基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 1-[[3-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡啶-3-基]苯基]甲基]吡啶-1-鎓-3-醇盐；
 4-[[3-[3-[(4-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[3-[(6-氯吡啶-2-基)氧基甲基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[3-[[3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[2-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[2-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-(2-羟基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[2-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[2-[(1-甲基吡啶-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[2-[(3-甲基三唑-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[2-(吡啶-3-基氧基甲基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[2-[(4-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-(2-氟-3-羟基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[2-氟-3-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[3-[(2-氯吡啶-4-基)甲氧基]-2-氟苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[5-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[5-[[4-(1-甲基吡啶-4-羰基)哌嗪-1-基]甲基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 (外消旋)-3-氟-4-[[5-[1-(1-甲基吡啶-4-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 4-[[3-[3-氯-2-[(3-甲基三唑-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
 (外消旋)-3-氟-4-(3-(1-烟酰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-基氧基)苯甲腈；
 和其药用盐。
16. 化合物,其选自
- 4-(4-氯苯氧基)-3-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶；
 4-(4-氯苯氧基)-5-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶；

新的吡啶基氧基-和苯基氧基-吡唑基化合物

[0001] 本发明涉及可用于在哺乳动物中治疗或预防的有机化合物,并且尤其涉及用于治疗或预防慢性肾病(chronic kidney disease),充血性心力衰竭(congestive heart failure),高血压(hypertension),原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism)和库欣综合征(Cushing syndrom)的醛固酮合酶抑制剂。

[0002] 本发明提供式(I)的新化合物

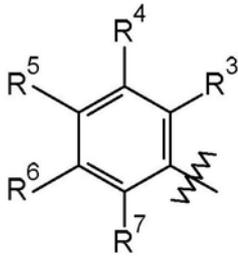
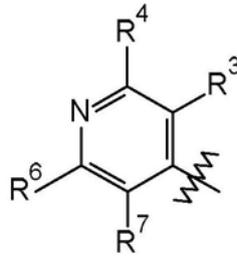
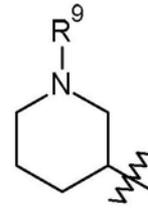
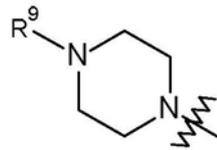
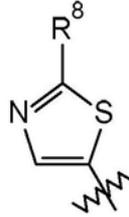
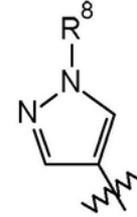
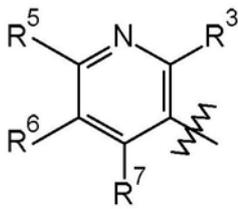
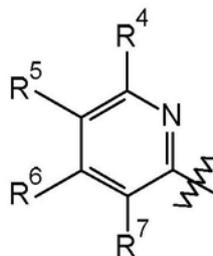


[0004] 其中

[0005] R^1 是取代的苯基或取代的吡啶基,其中取代的苯基和取代的吡啶基被一至三个独立地选自氰基,卤素,卤代烷基,烷氧基和烷基的取代基取代;

[0006] R^2 是选自基团A,B,C,D,E,F,G和H的环体系。

[0007] R^3 和 R^7 独立地选自H,烷基,烷氧基,卤素,卤代烷氧基,羧基,烷氧基羰基,取代的苯基烷氧基,取代的杂芳基烷氧基,取代的杂芳基烷基,取代的杂芳氧基烷基和取代的杂环烷氧基,其中取代的苯基烷氧基,取代的杂芳基烷氧基,取代的杂芳基烷基,取代的杂芳氧基烷基和取代的杂环烷氧基被一至三个独立地选自H,烷基或卤素的取代基取代;

**A****B****C****D****E****F****G****H**

[0008]

[0009] R⁴是H,羟基,羟基烷基,烷氧基,烷氧基羰基,卤素,苯基烷氧基,被一至三个独立地选自H,烷基羰基烷基磺酰基和羟基烷基的取代基取代的杂环烷基羰基,被一至三个独立地选自H,烷基和卤素的取代基取代的杂芳基烷氧基,被一至三个独立地选自H和卤素的取代基取代的杂芳氧基烷基,被一至三个独立地选自H和羟基的取代基取代的杂芳基烷基,被一至三个独立地选自H和烷基羰基的取代基取代的杂环烷氧基,或被一至三个独立地选自H,卤素和羟基烷基的取代基取代的杂环烷基烷基;

[0010] R⁶是H或卤素;

[0011] R⁵是H,卤素,烷氧基,烷基磺酰基,烷硫基或卤代烷基;

[0012] R⁸是烷基或苯基烷基;

[0013] R⁹是H,烷基羰基或被一至三个独立地选自H和烷基的取代基取代的杂芳基羰基;

[0014] n是0,1或2;

[0015] 和其药用盐。

[0016] 本文中发明人描述醛固酮合酶的抑制剂,其具有保护使不受由绝对或相对过量的醛固酮导致的器官/组织损害的潜能。高血压侵袭发达国家中约20%的成人人口。在60岁以上的人群中,该百分比升高至高于60%。高血压患者显示升高的其他生理学上并发症的风险,所述并发症包括卒中、心肌梗死、心房纤维性颤动、心力衰竭、外周血管病和肾损伤。肾

素血管紧张素醛固酮系统是这样一种途径,其已关联于高血压,(血)量和盐分平衡,并且新近关联于在心力衰竭或肾病的晚期阶段直接贡献于末梢器官损害。ACE抑制剂和血管紧张素受体阻断剂(ARB)被成功用于提高患者生命的持续时间和质量。这些药物没有产生最大的保护。在较大数量的患者中,ACE和ARB导致所谓的醛固酮突破,即这样一种现象,其中醛固酮水平在首先初始下降后,返回病理水平。已经显示不适宜地升高的醛固酮水平(涉及盐分摄入/水平)的有害结果可以通过用盐皮质激素受体拮抗物的醛固酮阻断而最小化。预期醛固酮合成的直接抑制提供甚至更好的保护,因为其还将减少醛固酮的非基因组影响。

[0017] 醛固酮对Na/K输送的影响导致增加的钠和水的重吸收和肾脏中钾的分泌。总体上这导致增加的血量和因而增加的血压。其在调节肾钠重吸收中的作用以外,醛固酮可以对肾脏,心脏和血管系统,特别是在“高钠”情况下施加有害影响。已经显示:在这种情况下,醛固酮导致增加的氧化应激,其最终可能贡献于器官损害。醛固酮注入到肾损害的大鼠(通过高盐分处理或通过单侧肾切除术)中诱导对肾脏的广泛损伤,包括肾小球扩增,足细胞损伤,间质性炎,肾小球膜细胞增殖和纤维化,其由蛋白尿反映。更特别地,醛固酮显示为增加肾脏中粘附分子ICAM-1的表达。ICAM-1关键性涉及于肾小球炎中。类似地,醛固酮显示为增加炎性细胞因子如白细胞介素IL-1b和IL-6,MCP-1和骨桥蛋白的表达。在细胞水平上,证明了在血管成纤维细胞中,醛固酮增加I型胶原mRNA的表达,所述I型胶原mRNA是一种纤维化的介质。醛固酮还刺激在大鼠肾小球膜细胞中的IV型胶原累积并诱导在平滑肌细胞中的纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)表达。总之,醛固酮已经作为肾损害中涉及的关键激素出现。醛固酮在介导心血管风险中起到同样重要的作用。

[0018] 存在以下的许多临床前证据:在各种临床前模型中MR-拮抗物(螺内酯和依普利酮)改善血压,心脏和肾功能。

[0019] 近来临床前研究凸显了CYP11B2对心血管和肾发病率和死亡率的重要贡献。在慢性肾病的大鼠模型(高血压紧张素II暴露;高盐和单侧肾切除术)中评价了CYP11B2抑制剂FAD286和MR拮抗物螺内酯。血管紧张素II和高盐分处理导致蛋白尿,氮血症,肾血管肥大,肾小球损伤,增加的PAI-1,和骨桥蛋白mRNA表达,以及肾小管间质性纤维化。这两种药物都预防这些肾影响并减弱心脏和主动脉内侧肥大。用FAD286处理4周后,血浆醛固酮降低,而螺内酯在处理的4和8周增加醛固酮。类似地,仅螺内酯而非FAD286在主动脉和心脏中升高血管紧张素II和盐分刺激的PAI-1mRNA表达。在其他研究中,CYP11B2抑制剂FAD286在具有试验性心力衰竭的大鼠中改善血压和心血管功能和结构。在相同的研究中,FAD286显示为改善肾脏功能和形态。

[0020] 向患有原发性醛固酮增多症的患者给药口服活性的CYP11B2抑制剂,LCI699,导致以下结论:其在患有原发性醛固酮增多症的患者中有效地抑制CYP11B2,导致显著更低的循环醛固酮水平,并且其矫正低钾血症并温和地降低血压。对糖皮质激素轴的影响与化合物的不良选择性和皮质醇合成的潜在抑制一致。将这些数据一并考虑,支持CYP11B2抑制剂可以降低不适宜地高的醛固酮水平的概念。获得相对于CYP11B1的良好选择性对于没有对HPA轴的不期望的副作用是重要的并将区别不同CYP11B2抑制剂。

[0021] 根据式(I)的本发明的化合物是CYP11B2的有效抑制剂并且相对于CYP11B1,对CYP11B2呈现提高的选择性,兼具改善的代谢稳定性。

[0022] 本发明的目的是式(I)化合物和它们的上述盐和酯以及它们作为治疗活性物质的

用途,用于制备所述化合物的方法,中间体,药物组合物,含有所述化合物、它们的药用盐或酯的药物,所述化合物、盐或酯用于治疗或预防疾病的用途,特别是用于治疗或预防慢性肾病,充血性心力衰竭,高血压,原发性醛固酮增多症和库欣综合征的用途,以及所述化合物、盐或酯用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防慢性肾病,充血性心力衰竭,高血压,原发性醛固酮增多症和库欣综合征。

[0023] 术语“烷氧基”表示式 $R'-O-$ 的基团,其中 R' 是烷基。烷氧基的实例包括甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,正丁氧基,异丁氧基和叔丁氧基。特别的烷氧基包括甲氧基。

[0024] 术语“烷氧基羰基”表示式 $-C(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是烷氧基。烷氧基羰基的实例包括式 $-C(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是甲氧基,乙氧基,正丙氧基,异丙氧基,正丁氧基,异丁氧基和叔丁氧基。特别的烷氧基羰基是式 $-C(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是甲氧基或乙氧基。

[0025] 术语“烷基”表示1至12个碳原子的单价直链或支链饱和烃基。在特别的实施方案中,烷基具有1至7个碳原子,并且在更特别的实施方案中具有1至4个碳原子。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基和异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。特别的烷基是甲基。

[0026] 术语“烷基羰基”表示式 $-C(O)-R'$,其中 R' 是烷基。烷基羰基的实例包括式 $-C(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基或乙基。特别的烷基羰基是式 $-C(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基。

[0027] 术语“烷硫基”表示式 $R'-S-$ 的基团,其中 R' 是烷基。烷硫基的实例是其中 R' 是甲基,乙基,丙基和异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基和叔丁基的基团。特别的烷硫基是其中 R' 是甲基的基团。

[0028] 术语“烷基磺酰基”表示式 $R'-S(O)_2-$ 的基团,其中 R' 是烷基。烷基磺酰基的实例是其中 R' 是甲基,乙基,丙基和异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基和叔丁基的基团。特别的烷基磺酰基是其中 R' 是甲基的基团。

[0029] 术语“羰基”表示 $-C(O)-$ 基团。

[0030] 术语“氰基”表示 $-C\equiv N$ 基团。

[0031] 术语“卤代烷氧基”表示其中烷氧基的至少一个氢原子被相同或不同卤素原子替代的烷氧基。术语“全卤代烷氧基”表示其中烷氧基的所有氢原子被相同或不同卤素原子替代的烷氧基。卤代烷氧基的实例包括氟甲氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,三氟乙氧基,三氟甲基乙氧基,三氟二甲基乙氧基和五氟乙氧基。特别的卤代烷氧基是二氟甲氧基和三氟甲氧基。更特别的卤代烷氧基是二氟甲氧基。

[0032] 术语“卤代烷基”表示其中烷基的氢原子中的至少一个已经被相同或不同的卤素原子代替的烷基。术语“全卤代烷基”表示这样的烷基,其中烷基的所有氢原子都已经被相同或不同的卤素原子代替。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲基乙基和五氟乙基。特别的卤代烷基是三氟甲基。

[0033] 术语“卤素”和“卤代”在本文中可互换地使用,并且表示氟、氯、溴、或碘。特别的卤素是氯和氟。更特别的卤素是氯。

[0034] 术语“杂芳基”表示5至12个环原子的单价芳族杂环的单环或双环体系,包含1,2,3或4个选自N,O和S的杂原子,剩余环原子是碳。杂芳基的实例包括吡咯基、咪唑基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、氮杂萘基、二氮杂萘基、异噁唑基、苯并咪唑基、异噻唑基、苯并噻吩

基、吡啶基、异吡啶基、异苯并咪唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基和喹喔啉基。特别的杂芳基是三唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基和吡啶基。

[0035] 术语“杂芳基烷氧基”表示其中烷氧基的氢原子中的一个被杂芳基替代的烷氧基。特别的杂芳基烷氧基是其中杂芳基是吡唑基，三唑基或吡啶基的杂芳基甲氧基。

[0036] 术语“杂芳基烷基”表示其中烷基的氢原子中的一个被芳基替代的烷基。特别的杂芳基烷基是杂芳基甲基，其中杂芳基是吡啶酮基。

[0037] 术语“杂芳基羰基”表示式 $-C(O)-R'$ ，其中 R' 是杂芳基。特别的杂芳基羰基是式 $-C(O)-R'$ 的基团，其中 R' 是吡唑基或吡啶基。

[0038] 术语“杂芳氧基烷基”表示式 $R'-O-$ 烷基的基团，其中 R' 是杂芳基。特别的杂芳氧基烷基是式 $R'-O-$ 甲基的基团，其中 R' 是吡啶基。

[0039] 术语“杂环烷基”表示3至9个环原子的单价饱和或部分不饱和单或双环环体系，其包含1,2,或3个选自N,O和S的环杂原子，剩余环原子是碳。在特别的实施方案中，杂环烷基是4至7个环原子的单价饱和单环环体系，其包含1,2,或3个选自N,O和S的环杂原子，剩余环原子是碳。单环饱和杂环烷基的实例是氮杂环丙烷基，氧杂环丙烷基，氮杂环丁烷基，氧杂环丁烷基，吡咯烷基，四氢呋喃基，四氢-噻吩基，吡唑烷基，咪唑烷基，噁唑烷基，异噁唑烷基，噻唑烷基，哌啶基，四氢吡喃基，四氢噻喃基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基，氮杂环庚烷基，二氮杂环庚烷基，高哌嗪基，氧杂氮杂环庚烷基和噻嗪烷基(thiazinanyl)。双环饱和杂环烷基的实例是8-氮杂-二环[3.2.1]辛基，奎宁环基，8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛基，9-氮杂-二环[3.3.1]壬基，3-氧杂-9-氮杂-二环[3.3.1]壬基，3-硫杂-9-氮杂-二环[3.3.1]壬基和2,6-二氮杂-螺[3.3]庚烷基。部分不饱和杂环烷基的实例是二氢呋喃基，咪唑啉基，二氢-噁唑基，四氢-吡啶基，或二氢吡喃基。杂环烷基的更特别实例是吡咯烷基，吡唑烷基，咪唑烷基，噁唑烷基，异噁唑烷基，噻唑烷基，哌啶基，四氢吡喃基，四氢噻喃基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基，氮杂环庚烷基，二氮杂环庚烷基，高哌嗪基，氧杂氮杂环庚烷基，噻嗪烷基和2,6-二氮杂-螺[3.3]庚烷基。

[0040] 术语“杂环烷基烷基”表示其中烷基的氢原子中的一个被杂环烷基替代的烷基。特别的杂环烷基烷基是杂芳基甲基，其中杂环烷基是氮杂环丁烷基或吗啉基。

[0041] 术语“杂环烷基羰基”表示式 $-C(O)-R'$ ，其中 R' 是杂环烷基。特别的杂环烷基羰基是式 $-C(O)-R'$ 的基团，其中 R' 是氮杂环丁烷基，吗啉基或哌嗪基。

[0042] 术语“杂环烷氧基”表示式 $R'-O-$ 的基团，其中 R' 是杂环烷基。特别的杂环烷氧基是式 $R'-O-$ 的基团，其中 R' 是吡咯烷基。

[0043] 术语“羟基”表示 $-OH$ 基团。

[0044] 术语“羟基烷基”表示其中烷基的至少一个氢原子被羟基替代的烷基。羟基烷基的实例包括羟基甲基，羟基乙基，羟基丙基，羟基甲基丙基和二羟基丙基。特别的实例是羟基甲基。

[0045] 术语“苯基烷氧基”表示其中烷氧基的一个氢原子被苯基替代的烷氧基。苯基烷氧基的实例是苯基甲氧基和苯基乙氧基。苯基烷氧基的特别的实例是苯基甲氧基。

[0046] 术语“药用盐”是指保持游离碱或游离酸的生物有效性和性质的那些盐，它们不是生物学上或其他方面不适宜的。所述盐用无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，特别是盐酸，以及有机酸如乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸等形成。此外，这些盐可以通过无机碱或有机碱向游离酸的加入制备。得自无机碱的盐包括，但是不限于，钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。得自有机碱的盐包括，但是不限于以下物质的盐：伯、仲和叔胺，取代的胺，包括天然存在的取代的胺、环状胺和碱性离子交换树脂，如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亚胺树脂等。式(I)化合物的特别药用盐是盐酸盐、甲磺酸盐和柠檬酸盐。

[0047] “药用酯”表示通式(I)的化合物可以在官能团处衍生化以提供衍生物，其能够体内转化回母体化合物。这种化合物的实例包括生理上可接受的和易代谢的酯衍生物，如甲氧基甲酯，甲硫基甲酯和新戊酰基氧基甲酯。此外，类似于易代谢的酯的、能够在体内产生通式(I)母体化合物的、通式(I)化合物的生理上可接受的任何等同物均在本发明的范围内。

[0048] 术语“保护基”(PG)表示这样的基团：在合成化学中与之常规相关的含义中，选择性地封闭多官能化合物中的反应性位点，使得化学反应可以在另一未保护的反应性位点选择性进行。保护基可以在适当的时点除去。示例性的保护基为氨基-保护基，羧基-保护基或羟基-保护基。特别的保护基是叔丁氧基羰基(Boc)，苄氧基羰基(Cbz)，苄基甲氧基羰基(Fmoc)和苄基(Bn)。再特别的保护基是叔丁氧基羰基(Boc)和苄基甲氧基羰基(Fmoc)。更特别的保护基是叔丁氧基羰基(Boc)。

[0049] 缩写 μM 表示微摩尔浓度并等同于标记 μM 。

[0050] 本发明的化合物还可以在构成这样的化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如，本发明还包括同位素标记的本发明的变体，其与本文中所述的那些相同，但事实上，一个或多个原子被具有与在原子天然状态下通常发现的主导原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代。如明确说明的任何特定原子或元素的所有同位素被考虑在本发明的化合物和其用途的范围内。可以结合入本发明的化合物中的示例性同位素包括氢，碳，氮，氧，磷，硫，氟，氯和碘的同位素，如 ^2H (“D”)， ^3H (“T”)， ^{11}C ， ^{13}C ， ^{14}C ， ^{15}N ， ^{15}O ， ^{17}O ， ^{18}O ， ^{32}P ， ^{33}P ， ^{35}S ， ^{18}F ， ^{36}Cl ， ^{123}I 和 ^{125}I 。某些同位素标记的本发明的化合物(例如，用 ^3H 或 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布测定。氚标记的(^3H)和碳-14(^{14}C)同位素对于其制备的容易度和可检测性而言是有用的。进一步用更重的同位素如氘(即， ^2H)取代，可以由于更好的代谢稳定性(例如，增加的体内半衰期或减少的剂量需求)而提供某些治疗益处，并且因此在一些情况下可以是优选的。正电子发射同位素如 ^{15}O ， ^{13}N ， ^{11}C ，和 ^{18}F 可以用于正电子发射层描记术(PET)研究，以检查底物受体占有率。同位素标记的本发明的化合物通常可以通过与下文中的方案和/或实施例中公开的那些类似的以下步骤，通过用同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂来制备。尤其是，其中一个或多个H原子已经被 ^2H 原子替代的式(I)的化合物也是本发明的实施方案。

[0051] 式(I)化合物可以含有几个不对称中心，并且可以作为以下形式存在：光学纯对映体，对映体的混合物，如例如外消旋物，光学纯非对映异构体，非对映异构体的混合物，非对映异构体外消旋物或非对映异构体外消旋物的混合物。

- [0052] 按照Cahn-Ingold-Prelog Convention,不对称碳原子可以为“R”或“S”构型。
- [0053] 此外,本发明实施方案是如本文所述的根据式(I)的化合物及其药用盐或酯,特别地,如本文所述的根据式(I)的化合物及其药用盐,更特别地,如本文所述的根据式(I)的化合物。
- [0054] 此外,本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R¹是被一至三个独立地选自氰基和卤素的取代基取代的苯基。
- [0055] 本发明的另一特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R²是选自基团A,B,C,D,E和F的环体系。
- [0056] 本发明的进一步特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R²是选自基团A,B和C的环体系。
- [0057] 本发明的更特别的实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R²是环体系基团A。
- [0058] 此外,本发明的一个实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中n是零。
- [0059] 此外,本发明的一个实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R⁷是H。
- [0060] 本发明的另一特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R³是H,烷氧基,卤素,卤代烷氧基或被一至三个独立地选自H和烷基的取代基取代的杂芳基烷氧基。
- [0061] 此外,本发明的一个特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R⁴是H,羟基,杂芳基烷氧基或杂环烷基烷基。
- [0062] 本发明的进一步特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R⁴是H。
- [0063] 本发明的另一实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R⁵是H。
- [0064] 本发明的另一特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R⁶是H。
- [0065] 本发明的另一特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R⁷是H。
- [0066] 本发明的另一实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其中R⁹是被一个烷基取代的杂芳基羰基。
- [0067] 如本文中所述的式(I)的化合物的特别实例选自
- [0068] 4-(4-氯苯氧基)-5-(2,3-二氟苯基)-1H-吡啶;
- [0069] 3-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯氧基)-1H-吡啶;
- [0070] 4-(4-氯苯氧基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡啶;
- [0071] 4-(4-氯苯氧基)-3-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶;
- [0072] 4-(4-氯苯氧基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶;
- [0073] 4-(4-氯苯氧基)-5-(2-氯苯基)-1H-吡啶;
- [0074] 4-(4-氯苯氧基)-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶;
- [0075] 4-(4-氯苯氧基)-5-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶;
- [0076] 4-(4-氯苯氧基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡啶;
- [0077] 3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡啶;
- [0078] 5-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡啶;
- [0079] 4-(4-氯苯氧基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)-1H-吡啶;

- [0080] 4-(4-氯苯氧基)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑；
- [0081] 4-(4-氯苯氧基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑；
- [0082] 4-(4-氯苯氧基)-5-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑；
- [0083] 5-(4-甲基磺酰基苯基)-4-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-吡唑；
- [0084] 5-(2-氯-4-甲硫基苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑；
- [0085] 4-[[5-(4-甲基磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0086] 2-氯-5-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]吡啶；
- [0087] 5-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]-2-甲基吡啶；
- [0088] 2-[[5-(2,4-二氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]-6-氟吡啶；
- [0089] 2-[[3-(2,4-二氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]-6-甲基吡啶；
- [0090] 5-(2-氯苯基)-4-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-吡唑；
- [0091] 4-(4-氯-2-氟苯氧基)-5-(2-氯苯基)-1H-吡唑；
- [0092] 4-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0093] 4-[[5-(2-氯-4-甲硫基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0094] 5-(4-氯-2-氟苯基)-4-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-吡唑；
- [0095] 4-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]-3-氟苯甲腈；
- [0096] 4-[[5-(2,3-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0097] 4-[[5-(3-氯-2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0098] 5-(3-氯-2-氟苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑；
- [0099] 4-[[5-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0100] 3-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯；
- [0101] 5-(2-氯-3-氟苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑；
- [0102] 4-[[5-(2-氯-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0103] 4-[[5-(3-苯基甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0104] 4-[[5-(2-氯吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0105] 3-[4-(4-氰基-2-氟苯氧基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯；
- [0106] 2-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸乙酯；
- [0107] 2-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸；
- [0108] 4-[[5-(2-苯基甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0109] 5-(2-氯-4-甲基磺酰基苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑；
- [0110] 4-[[5-(2-氯-4-甲基磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0111] 4-[[3-[3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0112] 4-[[3-[3-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0113] 4-[[3-[3-(4-甲基磺酰基哌嗪-1-羰基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0114] 4-[[3-[3-[3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0115] 4-[[3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0116] 4-[[3-[3-(羟基甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0117] 4-[[3-[3-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈；

- [0118] 4-[[3-[3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0119] 4-[[3-[3-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0120] 4-[[3-[3-[(3-甲基三唑-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0121] 4-[[3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0122] 4-[[3-[3-[(2-氯吡啶-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0123] 4-[[3-[3-[(1-甲基吡啶-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0124] (外消旋)-4-[[3-(3-吡咯烷-3-基氧基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0125] (外消旋)-4-[[3-[3-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0126] 4-[[3-(3-丁氧基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0127] 4-[[3-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0128] (外消旋)-4-[[5-(3-哌啶基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0129] (外消旋)-4-[[3-(1-乙酰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0130] (外消旋)-4-[[3-[1-(1-甲基吡啶-4-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0131] (外消旋)-4-[[3-[1-(吡啶-3-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0132] (外消旋)-4-[[3-[1-(吡啶-2-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0133] 4-[[3-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0134] 4-[[3-(1-甲基吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0135] 4-[[3-(1-苄基吡啶-4-基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0136] 4-[[3-[3-[(6-氟吡啶-2-基)氧基甲基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0137] 4-[[3-[3-(吡啶-3-基氧基甲基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0138] 1-[[3-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡啶-3-基]苯基]甲基]吡啶-1-鎓-3-醇盐;
- [0139] 4-[[3-[3-[(4-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0140] 4-[[3-[3-[(6-氯吡啶-2-基)氧基甲基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0141] 4-[[3-[3-[[3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0142] 4-[[3-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0143] 4-[[3-[2-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0144] 4-[[3-[2-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0145] 4-[[3-(2-羟基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0146] 4-[[3-[2-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0147] 4-[[3-[2-[(1-甲基吡啶-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0148] 4-[[3-[2-[(3-甲基三唑-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0149] 4-[[3-[2-(吡啶-3-基氧基甲基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0150] 4-[[3-[2-[(4-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0151] 4-[[3-(2-氟-3-羟基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;
- [0152] 4-[[3-[2-氟-3-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈;

- [0153] 4-[[3-[3-(2-氯吡啶-4-基)甲氧基]-2-氟苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0154] 4-[[5-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0155] 4-[[5-[[4-(1-甲基吡啶-4-羰基)哌嗪-1-基]甲基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0156] (外消旋)-3-氟-4-[[5-[1-(1-甲基吡啶-4-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0157] 4-[[3-[3-氯-2-[(3-甲基三唑-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0158] (外消旋)-3-氟-4-(3-(1-烟酰基哌啶-3-基)-1H-吡啶-4-基氧基)苯甲腈；
- [0159] 和其药用盐。
- [0160] 如本文中所述的式(I)的化合物的更特别实例选自
- [0161] 4-(4-氯苯氧基)-3-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶；
- [0162] 4-(4-氯苯氧基)-5-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡啶；
- [0163] 4-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0164] 4-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]-3-氟苯甲腈；
- [0165] 4-[[3-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0166] (外消旋)-4-[[3-[1-(1-甲基吡啶-4-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0167] 4-[[3-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0168] 4-[[3-[2-[(3-甲基三唑-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0169] 4-[[3-(2-氟-3-羟基苯基)-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0170] 4-[[3-[2-氟-3-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0171] 4-[[5-[[4-(1-甲基吡啶-4-羰基)哌嗪-1-基]甲基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0172] (外消旋)-3-氟-4-[[5-[1-(1-甲基吡啶-4-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡啶-4-基]氧基]苯甲腈；
- [0173] 和其药用盐。

[0174] 用于制备如本文所述的式(I)化合物的方法是本发明的一个目标。

[0175] 本发明式(I)化合物的制备可以按顺序或会聚成路线进行。本发明的合成显示在以下通用方案中。进行反应和所得产物的纯化所需的技术是本领域技术人员已知的。假如在反应过程中产生对映体或非对映异构体的混合物，则这些对映体或非对映异构体可以通过本文所述的方法或本领域技术人员已知的方法如例如手性色谱或结晶来分离。以下方法描述中使用的取代基和符号具有本文中给出的含义。

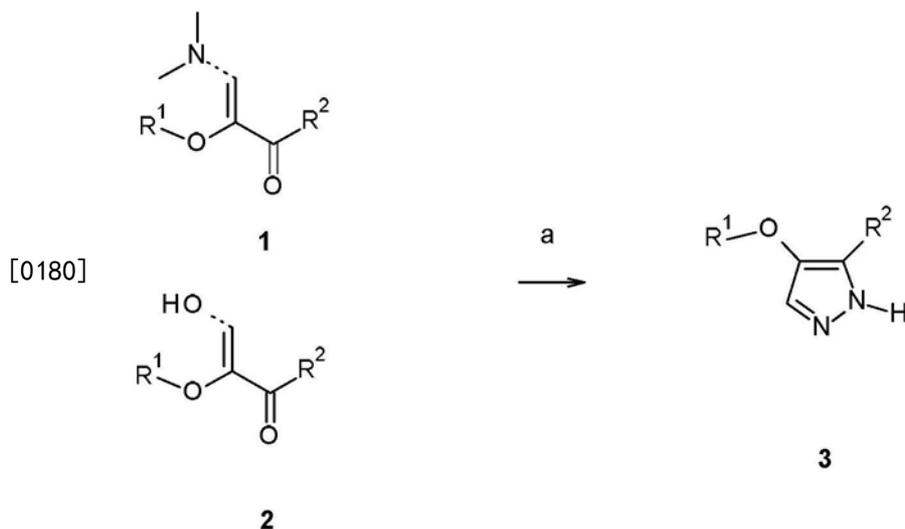
[0176] 以下缩写用于本文中：

[0177] AcOH=乙酸, BOC=叔丁氧基羰基, BuLi=丁基锂, CDI=1,1-羰基二咪唑, DCM=二氯甲烷, DBU=2,3,4,6,7,8,9,10-八氢-嘧啶并[1,2-a]氮杂萘, DCE=1,2-二氯乙烷, DIBALH=二异丁基氢化铝, DCC=N,N'-二环己基碳二亚胺, DMA=N,N-二甲基乙酰胺, DMAP=4-二甲氨基吡啶, DMF=N,N-二甲基甲酰胺, EDCI=N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐, EtOAc=乙酸乙酯, EtOH=乙醇, Et₂O=二乙醚, Et₃N=三乙胺, eq=当量,

HATU=O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐, HPLC=高效液相色谱, HOBT=1-羟基苯并三唑, Huenig's碱= $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ =N-乙基二异丙胺, IPC=过程质量控制, LAH=氢化锂铝, LDA=二异丙基氨基化锂, LiBH_4 =硼氢化锂, MeOH=甲醇, NaBH_3CN , 氰基硼氢化钠, NaBH_4 =硼氢化钠, NaI=碘化钠, Red-Al=二(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠, RT=室温, TBDMSCl=叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物, TFA=三氟乙酸, THF=四氢呋喃, quant=定量的。

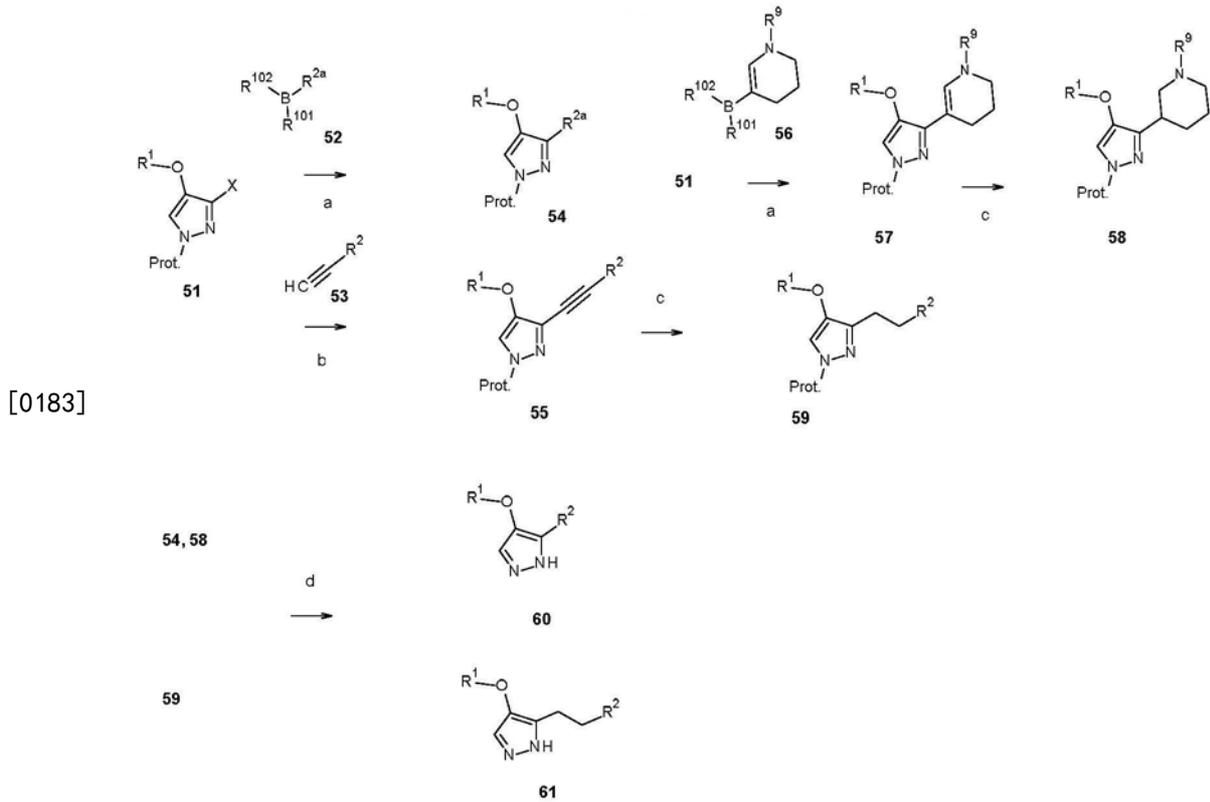
[0178] 在酸如例如盐酸水溶液的存在下, 在溶剂如四氢呋喃, 二噁烷, 甲醇, 乙醇或其混合物中, 在升高的温度例如约 50°C 至溶剂的回流温度, 二甲基氨基-烯炔1或羟基-烯炔化合物2(方案1)与水合肼反应, 形成吡唑化合物3(步骤a)。

[0179] 方案1



[0181] 携带三氟甲磺酸酯, 溴或碘官能团的保护的吡唑化合物51(方案2)与硼酸或酯化合物52或56, 使用Suzuki条件, 例如在催化剂, 如三邻甲苯基膦/乙酸钯(II), 四-(三苯基膦)-钯, 二(三苯基膦)氯化钯(II)或二氯[1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁]钯(II)(任选地以二氯甲烷复合物(1:1)的形式)的存在下, 并且在碱, 如水性或非水性磷酸钾, 碳酸钠或碳酸钾的存在下, 在溶剂, 如二甲亚砜, 甲苯, 乙醇, 二噁烷, 四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺中, 并且在惰性气氛如氩或氮中, 在优选室温至约 130°C 的温度范围内反应, 得到吡唑54或57(步骤a)。

[0182] 方案2



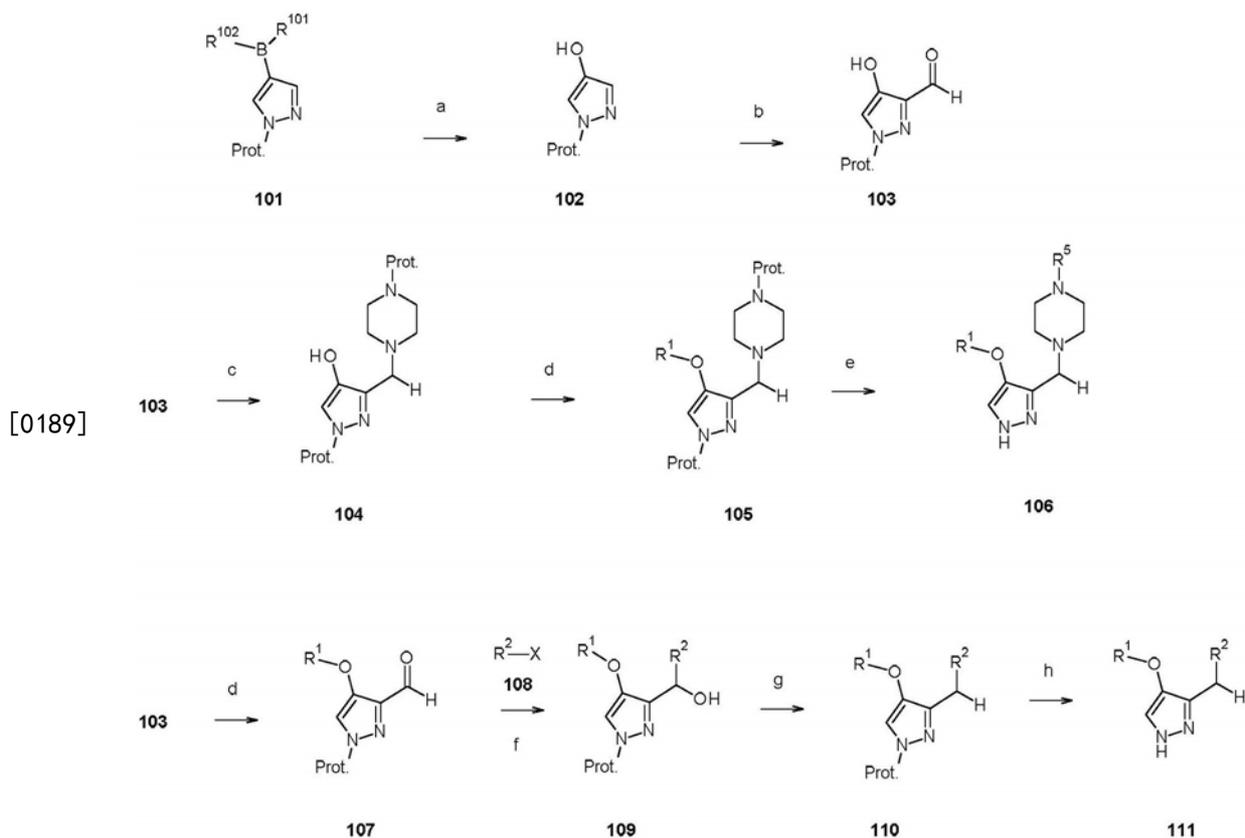
[0184] X是卤素或OSO₂CF₃

[0185] R^{2a}是芳基或杂芳基

[0186] R¹⁰¹和R¹⁰²二者都是OH或例如与它们结合的硼原子一起形成 

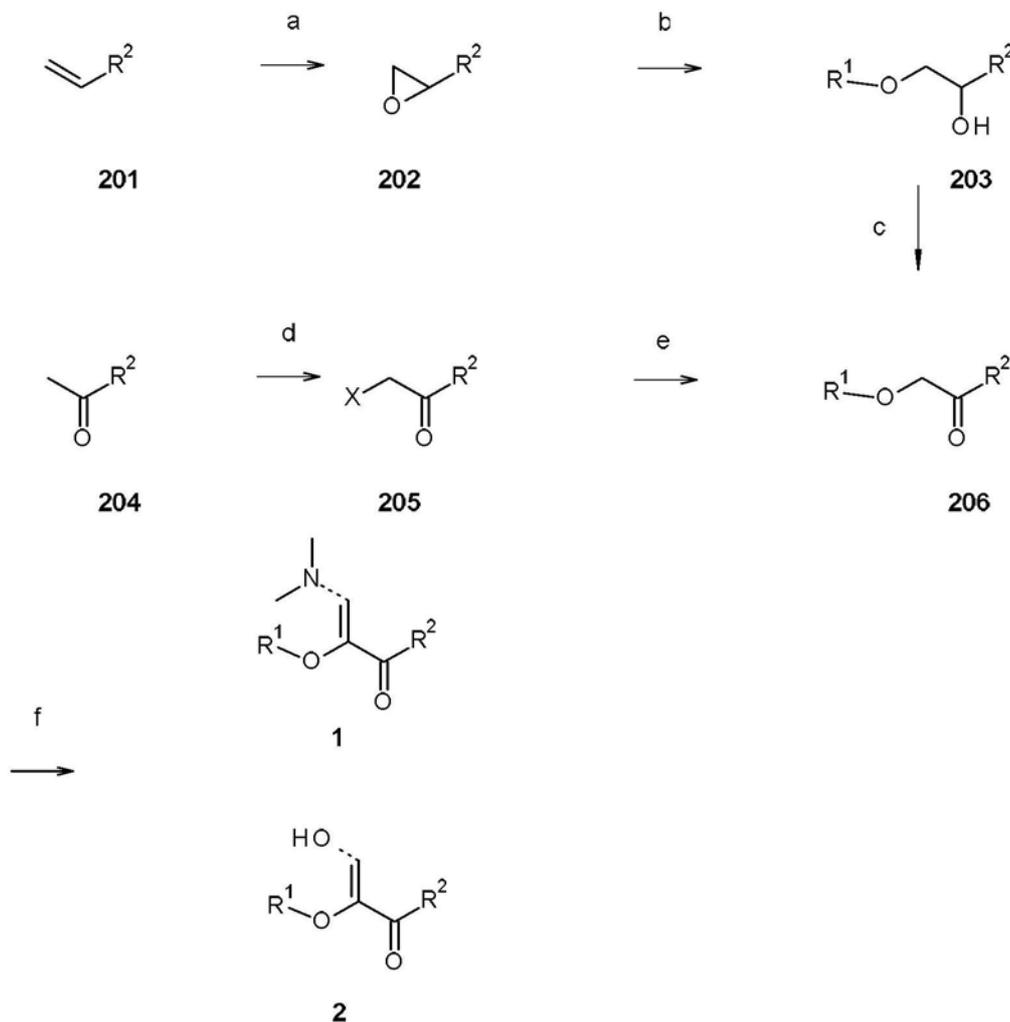
[0187] 备选地,携带三氟甲磺酸酯,溴或碘官能团的保护的吡啶化合物51(方案2)与炔-1-炔化合物53,在Sonagashira反应条件下,在用碘化铜(I)和四-(三苯基膦)-钯(0),在哌啶中,在室温至约100℃处理时反应,得到炔炔吡啶化合物55(步骤b)。催化氢化将化合物55和57转化为吡啶59和58(步骤c)。随后去除化合物54,58和59中的保护基团,得到游离吡啶60和61(例如在微波条件下,在约100℃的温度用三氟乙酸处理可以用于去除对甲氧基-苄基保护基团,在MeOH中在约室温用二噁烷中的4M HCl处理可以用于去除THP保护基团,步骤d)。

[0188] 方案3



[0194] 二甲基氨基-烯烃1或羟基-烯烃化合物2是已知的或可以例如如方案4中所述制备:

[0195] 方案4



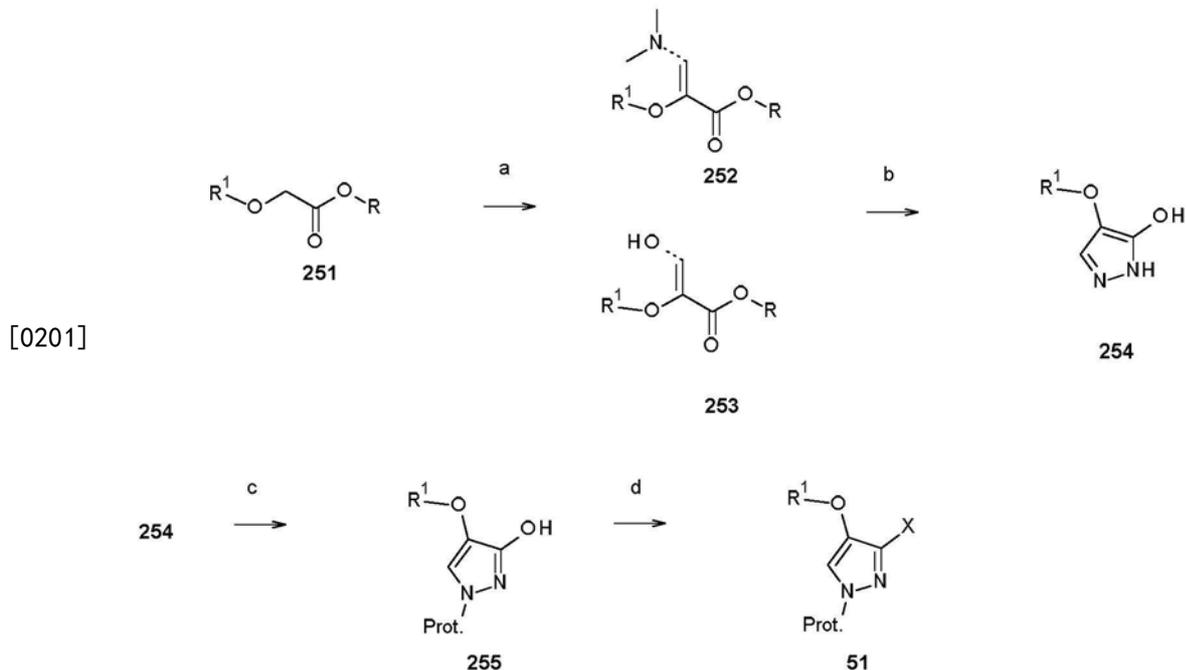
[0197] X是卤素

[0198] R²是芳基或杂芳基

[0199] 环氧乙烷化合物202(方案4),是已知的或可以通过本领域中公知的方法,如例如使用间氯过苯甲酸,在溶剂如二氯甲烷中环氧化烯烃前体201来制备(步骤a)。合适的羟基-杂环与环氧乙烷202在碱如碳酸钠,碳酸钾或碳酸铯或氢化钠的存在下,在溶剂如四氢呋喃,二甲亚砜,N,N-二甲基甲酰胺或1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)中,在室温至约100°C的温度反应,得到加合物203(步骤b)。加合物203可以例如使用Swern条件氧化为酮化合物206(草酰氯,二甲亚砜,三乙胺,在二氯甲烷中,在-78°C至室温,步骤c)。备选地,酮化合物206可以从芳基乙酰基化合物204通过i)在CH₃-CO部分卤化(例如通过与三甲基苯基三溴化铵在二氯甲烷中在室温反应),然后ii)与合适的羟基-杂环,在碱如碳酸钠,碳酸钾或碳酸铯或氢化钠的存在下,在溶剂如四氢呋喃,二甲亚砜,N,N-二甲基甲酰胺或1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU)中,在室温至约100°C的温度反应来制备(步骤,d,e)。芳氧基-酮206i)与1,1-二甲氧基-N,N-二甲基-甲胺在N,N-二甲基甲酰胺中在约50°C至约180°C的温度,优选在微波加热的情况下反应形成二甲基氨基加合物1或ii)与甲

酸烷基酯和碱如烷基化钠在醇溶剂中在约0°C至室温的温度反应,得到羟基-烯炔化合物2(步骤f)。

[0200] 方案5

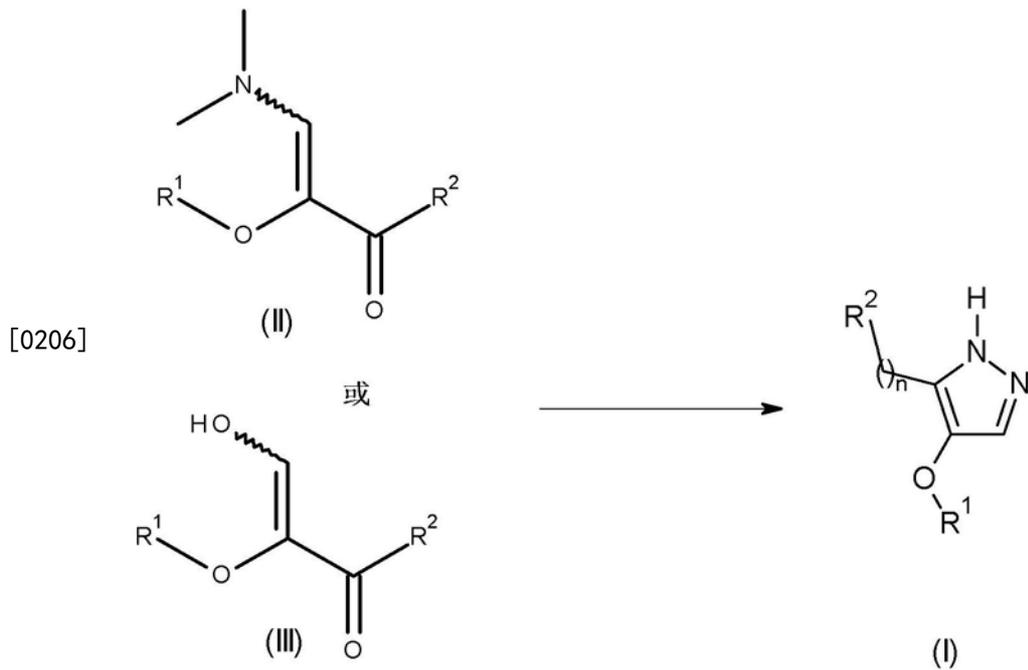


[0202] X是卤素或OSO₂CF₃

[0203] R是烷基

[0204] 携带卤素或三氟甲磺酸酯部分的吡唑51是已知的,可以通过本领域公知的方法或方案5中所述的方法制备。芳氧基-酯化合物251i)与1,1-二甲氧基-N,N-二甲基-甲胺在N,N-二甲基甲酰胺中,在约50°C至约180°C的温度,优选在微波加热的情况下反应,形成二甲基氨基加合物252或ii)与甲酸烷基酯和碱如烷基化钠在醇溶剂中,在约0°C至室温的温度反应,得到羟基-烯炔化合物253(方案5,步骤a)。二甲基氨基-烯炔化合物252或羟基-烯炔化合物253与水合肼在酸如例如盐酸水溶液的存在下,在溶剂如四氢呋喃,二噁烷,甲醇,乙醇或其混合物中,在升高的温度例如约50°C至溶剂的回流温度之间反应,形成吡唑化合物254(步骤b)。在吡唑化合物254中引入保护基团,例如THP基团(用3,4-二氢-2H-吡喃和对甲苯磺酸一水合物在DCM中,在室温处理),得到保护的吡唑255(步骤c)。可以例如通过用三氟甲烷磺酸酐在DCM中在三乙胺的存在下优选在室温处理或在溶剂如吡啶中优选在升高的温度通过磷氧基氯反应将羟基-吡唑255转变为携带卤素或三氟甲磺酸酯部分的吡唑51(步骤d)。

[0205] 此外,本发明的一个实施方案是制备上文所述的式(I)的化合物的方法,其包括式(II)或(III)的化合物在水合肼的存在下的反应;



[0207] 其中 R^1 和 R^2 在本文中描述,并且 n 是零。

[0208] 尤其是,在酸,特别是盐酸水溶液的存在下,在溶剂如四氢呋喃,二噁烷,甲醇,乙醇或其混合物中,在升高的温度,特别是在约 50°C 至溶剂的回流温度之间。

[0209] 此外,本发明的目的是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其用作治疗活性物质。

[0210] 同样,本发明的目的是药物组合物,其包含如本文中所述的根据式(I)的化合物和治疗惰性载体。

[0211] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮增多症和库欣综合征的用途。

[0212] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防糖尿病肾病的用途。

[0213] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防肾或心脏纤维化的用途。

[0214] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防慢性肾病的用途。

[0215] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防充血性心力衰竭的用途。

[0216] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防高血压的用途。

[0217] 本发明还涉及如本文中所述的根据式(I)的化合物用于治疗或预防原发性醛固酮增多症的用途。

[0218] 本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其用于治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮增多症和库欣综合征。

[0219] 此外,本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式(I)的化合物,其用于治疗

或预防糖尿病肾病。

[0220] 本发明的另一特定实施方案是如本文中所述的根据式 (I) 的化合物,其用于治疗或预防肾或心脏纤维化。

[0221] 此外,本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式 (I) 的化合物,其用于治疗或预防慢性肾病。

[0222] 此外,本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式 (I) 的化合物,其用于治疗或预防充血性心力衰竭。

[0223] 此外,本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式 (I) 的化合物,其用于治疗或预防高血压。

[0224] 此外,本发明的特定实施方案是如本文中所述的根据式 (I) 的化合物,其用于治疗或预防原发性醛固酮增多症。

[0225] 本发明还涉及如本文中所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮增多症和库欣综合征。

[0226] 本发明还涉及如本文中所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防糖尿病肾病。

[0227] 本发明还涉及如本文中所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防肾或心脏纤维化。

[0228] 此外,本发明的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防慢性肾病。

[0229] 此外,本发明的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防充血性心力衰竭。

[0230] 此外,本发明的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防高血压。

[0231] 此外,本发明的实施方案是本文所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防原发性醛固酮增多症。

[0232] 此外,本发明的目的是一种治疗或预防慢性肾病、充血性心力衰竭、高血压、原发性醛固酮增多症和库欣综合征的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0233] 此外,本发明的目的是一种治疗或预防糖尿病肾病的方法,所述方法包括施用有效量的如本文中所述的根据式 (I) 的化合物。

[0234] 此外,本发明的目的是一种治疗或预防肾或心脏纤维化的方法,所述方法包括施用有效量的如本文中所述的根据式 (I) 的化合物。

[0235] 此外,本发明的实施方案是治疗或预防慢性肾病的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0236] 此外,本发明的实施方案是治疗或预防充血性心力衰竭的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0237] 此外,本发明的实施方案是治疗或预防高血压的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0238] 此外,本发明的实施方案是治疗或预防原发性醛固酮增多症的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的根据式(I)的化合物。

[0239] 此外,本发明的实施方案是根据所述方法中的任一种制备的如本文所述的式(I)化合物。

[0240] 测试程序

[0241] 本文中发明人确定G-402细胞系作为宿主细胞来异位表达(瞬时地或稳定地)CYP11家族的酶的使用。特别地,发明人开发了异位表达人CYP11B1,人CYP11B2,人CYP11A1,猕猴CYP11B1或猕猴CYP11B2酶活性的稳定G-402细胞。重要地,确定的细胞系G-402表达对于CYP11家族的活性重要的辅因子(皮质铁氧还蛋白和皮质铁氧还蛋白还原酶)并且在这些细胞中没有检测到CYP11家族(与H295R细胞相比)的相关酶活性。因此G-402细胞系独特地适于作为用于异位表达来自CYP11家族的酶的宿主细胞。

[0242] G-402细胞可以获自ATCC(CRL-1440)并且原本来源于肾成平滑肌瘤。

[0243] 表达质粒含有在合适的启动子(CMV-启动子)和合适的耐药标记(新霉素)的控制下用于人/猕猴(cyno)CYP11B1或CYP11B2的ORF。使用标准技术将表达质粒转染到G-402细胞中,然后选择这些细胞用于表达给定的耐药标记。然后选择个体细胞-克隆并使用11-脱氧皮质酮(Cyp11B2)或11-脱氧皮质醇(Cyp11B1)作为底物对于显示所需酶活性进行评估。

[0244] 表达CYP11构成物的G-402细胞如上所述建立并在37°C、在5%CO₂/95%空气的气氛下保持在含有10%FCS和400μg/ml G418(遗传霉素(Geneticin))的McCoy5a改良培养基(Medium Modified),ATCC目录号(Catalog No.)30-2007中。细胞酶测试在含有2.5%炭处理的FCS和适宜浓度的底物(0.3-10uM 11-脱氧皮质酮,11-脱氧皮质醇或皮质酮)的DMEM/F12培养基中进行。对于测试酶活性,将细胞接种到96孔板上并温育16h。然后将上清液的等分试样转移并分析预期产物(对于CYP11B2为醛固酮;对于CYP11B1为皮质醇)的浓度。这些类固醇的浓度可以使用分析醛固酮或皮质醇的来自CisBio的HTRF测试确定。

[0245] 对产生的类固醇的释放的抑制可以用作在细胞酶测试期间加入的测试化合物的各个酶抑制的度量。化合物对酶活性的剂量依赖性抑制通过将加入的抑制剂浓度(x-轴)相对于测量的类固醇/产物水平(y-轴)作图计算。然后通过使用最小二乘法将以下4-参数S形函数(Morgan-Mercer-Flodin(MMF)模型)拟合到原始数据点计算抑制:

$$[0246] \quad y = \frac{AB + Cx^D}{B + x^D}$$

[0247] 其中,A是最大y值,B是使用XLFit确定的EC50因子,C是最小y值并且D是斜率值。

[0248] 最大值A对应于在不存在抑制剂时产生的类固醇的量,值C对应于当酶被完全抑制时检测到的类固醇的量。

[0249] 本文中请求保护的化合物的EC50值用所述的基于G402的测试系统测定。Cyp11B2酶活性在1μM脱氧皮质酮和各种量的抑制剂存在下测定;Cyp11B1酶活性在1μM脱氧皮质醇和各种量的抑制剂存在下测定。

[0250]

实施例	EC50 人 CYP11B2 nM	EC50 人 CYP11B1 nM
1	0.0298	1.0342
2	0.4629	1.9692
3	0.3231	1.375
4	0.0001	0.0013
5	0.0025	0.0116
6	0.0026	0.0518
7	0.0244	0.8611
8	0.004	0.0757
9	0.0079	0.1669
10	0.0608	0.8345
11	0.0458	0.4331
12	0.0264	0.6004
13	0.4081	2.4679
14	2.0278	2.6661
15	0.0186	0.1592
16	0.0845	1.969
17	0.0608	0.5219
18	0.0239	0.4619
19	0.1134	0.3867
20	0.3113	3.3861

实施例	EC50 人 CYP11B2 nM	EC50 人 CYP11B1 nM
21	0.1005	0.8415
22	0.0421	0.6108
23	0.0268	0.723
24	0.0102	0.3504
25	0.0002	0.0185
27	0.575	3.319
28	0.0015	0.1343
29	0.0075	0.1605
30	0.008	0.1905
31	0.1913	1.8211
32	0.0458	0.5423
33	0.0175	0.0313
34	0.0392	0.2616
35	0.0015	0.0686
36	0.0168	0.0529
37	0.3174	10.5232
38	0.0319	0.3213
39	0.0342	1.1563
40	1.4989	>30
41	0.0001	0.0005

[0251]

实施例	EC50 人 CYP11B2 nM	EC50 人 CYP11B1 nM	实施例	EC50 人 CYP11B2 nM	EC50 人 CYP11B1 nM
42	0.0298	0.3446	68	0.4388	2.4038
43	0.0416	0.5581	69	0.0169	0.0477
44	0.3129	>30	70	0.0106	0.0383
45	0.3966	2.3971	71	0.6557	5.8757
46	1.0512	10.7263	72	1.6305	19.2693
47	0.2811	0.1587	73	0.1035	0.4114
48	0.0204	0.0834	74	0.0197	0.0362
49	0.0132	0.085	75	0.0085	0.1386
50	0.0104	0.0516	76	0.0002	0.0068
51	0.0095	0.0513	77	0.0003	0.0114
52	0.0148	0.0323	78	0.0003	0.0107
53	0.0238	0.1981	79	0.0002	0.0025
54	0.0035	0.0465	80	0.0003	0.0069
55	0.0331	0.2882	81	0.0025	0.1706
56	0.0095	0.0936	82	0.5201	4.301
58	0.215	1.5088	83	0.3209	2.8774
59	0.0109	0.102	84	0.0004	0.0173
60	0.054	1.0021	85	0.0003	0.0052
62	0.3696	2.2815	86	0.0043	0.028
63	0.1502	6.4697	88	0.1473	25.912
64	0.4047	8.1579	89	0.2305	7.7551
65	1.4137	5.9082	90	0.1589	1.5788
66	0.0685	2.0585	91	1.2603	9.0144
67	0.2506	3.2715			

[0252] 如本文所述的式 (I) 化合物及其药用盐或酯具有在 0.000001 μ M 至 1000 μ M 之间的 EC₅₀ (CYP11B2) 值, 特别的化合物具有在 0.00005 μ M 至 500 μ M 之间的 EC₅₀ (CYP11B2) 值, 更特别的化合物具有在 0.0005 μ M 至 50 μ M 之间的 EC₅₀ (CYP11B2) 值, 再特别的化合物具有在 0.0005 μ M 至 5 μ M 之间的 EC₅₀ (CYP11B2) 值。这些结果已通过使用所述酶测试获得。

[0253] 式 (I) 化合物及其药用盐可以用作药物 (例如以药物制剂形式)。药物制剂可以内部给药, 如经口 (例如以片剂, 包衣片剂, 糖衣药丸, 硬和软明胶胶囊, 溶液剂, 乳剂或混悬剂形式), 经鼻 (例如以鼻喷剂形式) 或经直肠 (例如以栓剂形式)。但是, 给药还可以经胃肠道外进行, 如肌内或静脉内 (例如以针剂形式)。

[0254] 式 (I) 化合物及其药用盐可以与用于制备片剂, 包衣片剂, 糖衣药丸和硬明胶胶囊的药物惰性、无机或有机辅料一起加工。可以使用例如, 乳糖, 玉米淀粉或其衍生物, 滑石, 硬脂酸或其盐等, 作为用于片剂, 糖衣药丸和硬明胶胶囊的这种辅料。

[0255] 用于软明胶胶囊的合适的辅料是例如, 植物油, 蜡, 脂肪, 半固体物质和液体多元醇等。

[0256] 用于制备溶液剂和糖浆的合适的辅料是例如, 水, 多元醇, 蔗糖, 转化糖, 葡萄糖,

等。

[0257] 用于针剂的合适辅料是例如,水,醇,多元醇,甘油,植物油,等。

[0258] 用于栓剂的合适辅料是例如,天然或硬化油,蜡,脂肪,半固体或液体多元醇,等。

[0259] 此外,药物制剂可以含有防腐剂,增溶剂,增粘物质,稳定剂,润湿剂,乳化剂,甜味剂,着色剂,调味剂,用于改变渗透压的盐,缓冲剂,掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有另外其他的有治疗价值的物质。

[0260] 剂量可以在宽限度内变化,并当然在每个特别的案例中将适应于个体需要。通常,在口服给药的情况下,以下应当是适宜的:约0.1mg至20mg/kg体重,优选约0.5mg至4mg/kg体重(例如约300mg/人)的日剂量,分成优选1-3个单独剂量,其可以例如由相同量构成。但是,清楚的是当显示必要时,可以超过本文给出的上限。

[0261] 根据本发明,式(I)化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防醛固酮介导的疾病。

[0262] 本文中的式(I)的化合物或其药用盐和酯是CYP11B2的抑制剂。本文中的式(I)的化合物或其药用盐和酯还显示可变的对CYP11B1的抑制,但显示相对于CYP11B1改善的针对CYP11B2的选择性。这样的化合物可以用于治疗或预防显示过量皮质醇产生/水平或同时过量的皮质醇和醛固酮水平的病症(例如库欣综合征,烧伤创伤患者,抑郁症,外伤后应激障碍,慢性应激,促肾上腺皮质腺瘤,库欣病(Morbus Cushing))。

[0263] 根据本发明,式(I)化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防心血管病症(包括高血压和心力衰竭),血管病症,内皮功能障碍,压力感受器功能障碍,肾病症,肝病症,纤维化病症,炎症病症,视网膜病,神经病(如外周神经病),疼痛,胰岛素病,水肿,水肿性病症,抑郁症等。

[0264] 心血管病症包括充血性心力衰竭,冠心病,心律失常,动脉颤动,心脏损害,射血分数降低,舒张和收缩心脏功能障碍,冠状动脉纤维蛋白样坏死,心脏纤维化,肥厚型心肌病,动脉顺应性受损,舒张期充盈受损,缺血,左心室肥大,心肌和血管纤维化,心肌梗死,心肌坏死损害,心脏心律失常,预防心脏猝死,再狭窄,卒中,血管损害。

[0265] 肾病症包括急性和慢性肾衰竭,肾病,末期肾病,糖尿病肾病,肌酐清除率降低,肾小球滤过率降低,有或没有显著细胞过多的网状小球膜基质扩增,肾小球毛细血管病灶血栓形成,球性(global)纤维蛋白样坏死,肾小球硬化症,缺血性损害,恶性肾硬化症(如缺血性收缩,微白蛋白尿,蛋白尿,肾血流减少,肾动脉病,毛细血管内(内皮和系膜)和/或毛细血管外细胞(新月体)肿胀和增殖)。

[0266] 肾病症还包括肾小球肾炎(如弥漫性增生,局灶性增生,系膜增生,膜增生,最小变化膜性肾小球肾炎),狼疮肾炎,非免疫基膜异常(如奥尔波特综合征(Alport syndrome)),肾纤维化和肾小球硬化症(如结状或整体和局灶性节段性肾小球硬化症)。

[0267] 肝病症包括,但不限于,肝脂肪变性,非酒精性脂肪肝炎,肝硬化,肝腹水,肝充血等。

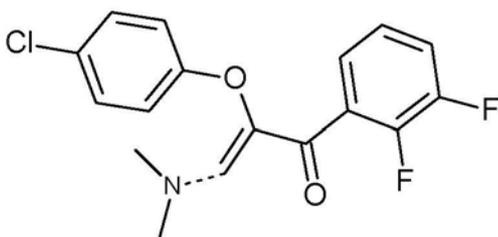
[0268] 血管病症包括,但不限于,血栓性血管病(如腔壁纤维蛋白样坏死,红血球外渗和碎裂,和腔内和/或腔壁血栓形成),增殖性动脉病(如被粘蛋白胞外基质围绕的肿胀肌内膜(myointimal)细胞和小结增厚),动脉粥样硬化,血管顺应性降低(如僵硬,心室顺应性降低和血管顺应性降低),内皮功能障碍,等。

- [0269] 炎性病症包括,但不限于,关节炎(例如,骨关节炎),炎性气道病(例如,慢性阻塞性肺病(COPD)),等。
- [0270] 疼痛包括,但不限于,急性疼痛,慢性疼痛(例如,关节痛),等。
- [0271] 水肿包括,但不限于,外周组织水肿,肝充血,肝腹水,脾充血,呼吸或肺充血,等。
- [0272] 胰岛素病包括,但不限于,胰岛素抗性,I型糖尿病,II型糖尿病,葡萄糖过敏,糖尿病前状态,糖尿病前期,综合征X,等。
- [0273] 纤维变性病包括,但不限于心肌和肾内纤维化,肾间质纤维化和肝纤维化。
- [0274] 此外,如本文所述的式(I)化合物或它们的药用盐和酯还可以用于治疗或预防选自以下各项组成的组的心血管病症:高血压,心力衰竭(特别是心肌梗死后心力衰竭),左心室肥大,和卒中。
- [0275] 在另一个实施方案中,心血管病症是高血压。
- [0276] 在特定实施方案中,心血管病症是抗治疗性高血压。
- [0277] 在另一实施方案中,心血管病症是心力衰竭。
- [0278] 在另一实施方案中,心血管病症是左心室肥大。
- [0279] 在另一实施方案中,心血管病症是充血性心力衰竭,更特别是在具有保持的左心室射血分数的患者中。
- [0280] 在另一实施方案中,心血管病症是卒中。
- [0281] 在另一实施方案中,式(I)的化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防肾病。
- [0282] 在另一实施方案中,肾病症是肾病。
- [0283] 在另一实施方案中,肾病症是自体免疫性肾小球肾炎。
- [0284] 在另一实施方案中,慢性肾病是糖尿病肾病。
- [0285] 在另一实施方案中,纤维化病症是肾或心脏纤维化。
- [0286] 在另一实施方案中,式(I)的化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防II型糖尿病。
- [0287] 在另一实施方案中,式(I)的化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防I型糖尿病。
- [0288] 在另一实施方案中式(I)的化合物或它们的药用盐和酯可以用于治疗或预防糖尿病肾病。
- [0289] 在下文通过实施例说明本发明,所述实施例不具有限制性特征。
- [0290] 在制备实施例所得为对映异构体的混合物的情况下,纯对映异构体可以通过本文中所述的方法或通过本领域技术人员已知的方法,如例如手性色谱或结晶分离。

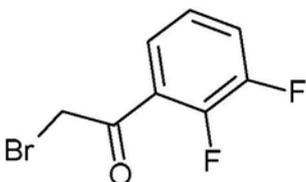
实施例

- [0291] 如果没有另外说明,所有实施例和中间体在氩气氛下制备。
- [0292] 在两个氮原子的任一个处携带氢取代基并且在3个碳原子处没有对称取代基的吡唑总是以两种互变异构形式存在。结构式和名称描述两种形式中的任一种。
- [0293] 中间体A-1
- [0294] (Z和/或E)-2-(4-氯苯氧基)-1-(2,3-二氟苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮

[0295]

[0296] [A] 2-溴-1-(2,3-二氟苯基)乙酮

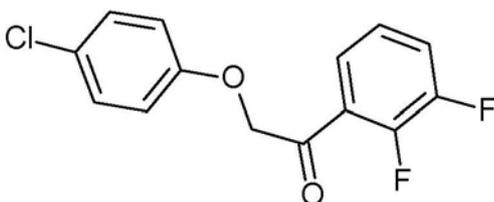
[0297]



[0298] 向2,3-二氟苯乙酮(0.6g, 3.84mmol)在DCM(10mL)中的溶液中分部分加入三甲基苯基三溴化铵(1.59g, 4.23mmol)然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物用DCM稀释, 倒入水(10mL)中并将水层用DCM(2x20mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至20%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化, 得到标题化合物(0.868g, 96%), 为无色油状物。

[0299] [B] 2-(4-氯苯氧基)-1-(2,3-二氟苯基)乙酮

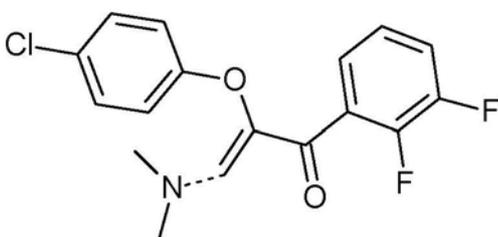
[0300]



[0301] 向2-溴-1-(2,3-二氟苯基)乙酮(0.1g, 0.425mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入4-氯-苯酚(0.055g, 0.425mmol), 接着加入K₂CO₃(0.147g, 1.06mmol)并且然后将反应混合物在室温搅拌2.5h。将混合物用EtOAc稀释, 倒入1N HCl水溶液(2mL)中并且将水层用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至30%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化, 得到标题化合物(0.055g, 44%), 为灰白色固体。

[0302] [C] (Z和/或E)-2-(4-氯苯氧基)-1-(2,3-二氟苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮

[0303]

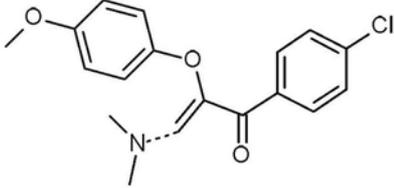
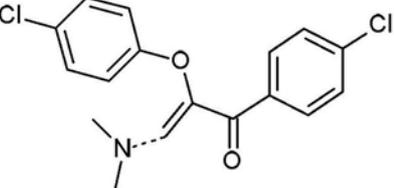


[0304] 在微波小瓶中, 将2-(4-氯苯氧基)-1-(2,3-二氟苯基)乙酮(0.055g, 0.195mmol)和DMF-DMA(0.046g, 0.389mmol)溶解在DMF(1mL)中并且然后将反应混合物在微波辐射下加热至80℃达15min。将混合物蒸发至干燥, 并且将残留物通过硅胶急骤色谱(用10至60%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化, 得到标题化合物(0.034g, 52%), 为灰白色固体。MS: 338.1 (M+H)

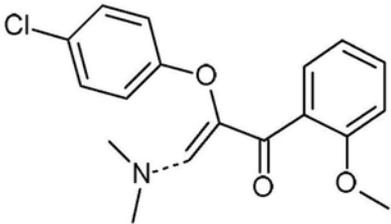
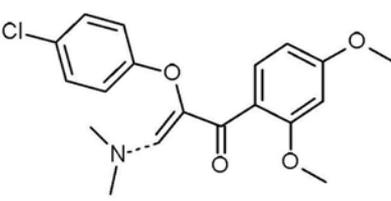
*)。

[0305] 类似于对于中间体A-1的制备所描述的步骤,通过使用适当的起始材料,制备表1中列出的以下中间体:

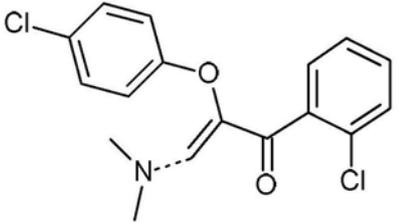
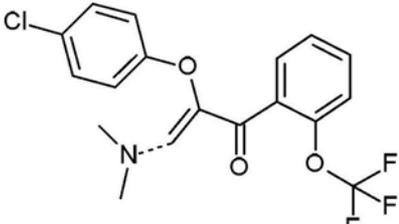
[0306] 表1

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-2	<p>(Z 和 / 或 E)-1-(4- 氯 苯 基)-3-(二甲基氨基)-2-(4-甲氧基苯氧基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>黄色油状物</p>	<p>2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮, 4-甲氧基苯酚</p>	332.4
A-3	<p>(Z 和 / 或 E)-2-(4- 氯 苯 氧 基)-1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>橙色油状物</p>	<p>2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮, 4-氯苯酚</p>	336.4

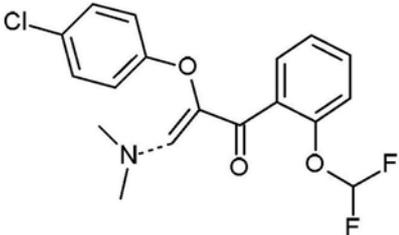
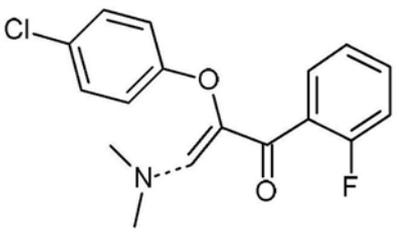
[0307]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-4	<p>(Z 和 / 或 E)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)-1-(2-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>无色非晶固体</p>	<p>2-溴-1-(2-甲氧基苯基)乙酮, 4-氯苯酚</p>	332.4
A-5	<p>(Z 和 / 或 E)-2-(4-氯苯氧基)-1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>无色非晶固体</p>	<p>2-溴-1-(2,4-二甲氧基苯基)乙酮, 4-氯苯酚</p>	362.4

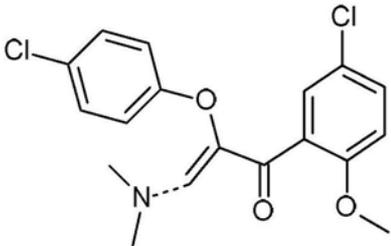
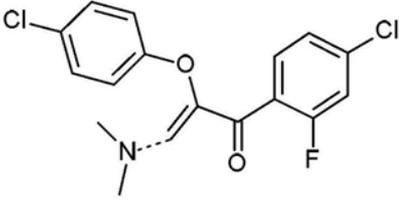
[0308]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-6	<p>(Z 和 / 或 E)-2-(4-氯苯氧基)-1-(2-氯苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>浅黄色固体</p>	2-溴-1-(2-氯苯基)乙酮, 4-氯苯酚	336.4
A-7	<p>(Z 和 / 或 E)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)-1-[2-(三氟甲氧基)苯基]丙-2-烯-1-酮</p>  <p>浅黄色油状物</p>	2-溴-1-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酮, 4-氯苯酚	386.4

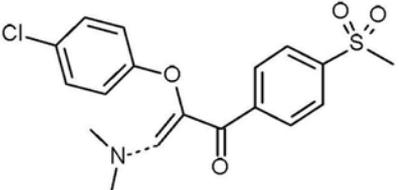
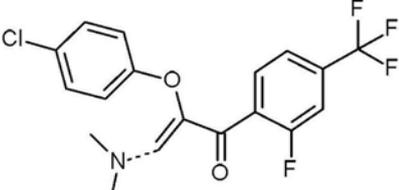
[0309]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-8	<p>(Z 和 / 或 E)-2-(4-氯苯氧基)-1-[2-(二氟甲氧基)苯基]-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>橙色油状物</p>	2-溴-1-[2-(二氟甲氧基)苯基]乙酮, 4-氯苯酚	368.4
A-9	<p>(Z 和 / 或 E)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)-1-(2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>橙色油状物</p>	2-溴-1-(2-氟苯基)乙酮, 4-氯苯酚	320.4

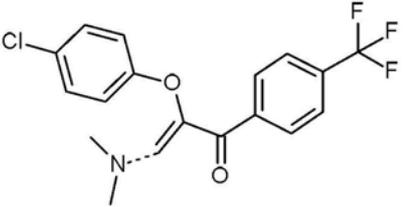
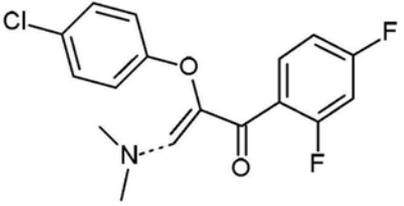
[0310]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-10	<p>(Z 和/或 E)-1-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>浅黄色非晶固体</p>	2-溴-1-(5-氯-2-甲氧基-苯基)乙酮, 4-氯苯酚	366.5
A-11	<p>(Z 和/或 E)-1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>黄色固体</p>	2-溴-1-(4-氯-2-氟-苯基)乙酮, 4-氯苯酚	354.3

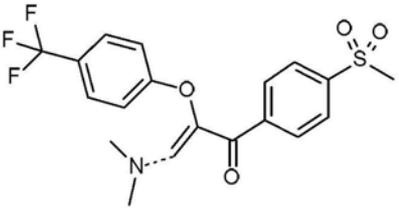
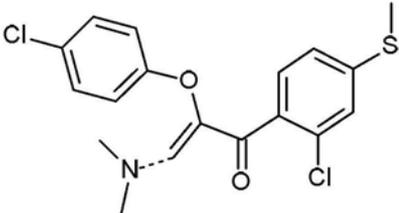
[0311]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-12	<p>(Z 和 / 或 E)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>黄色固体</p>	<p>1-(4-甲基磺酰基苯基)乙酮, 4-氯苯酚</p>	380.4
A-13	<p>(Z 和 / 或 E)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯-1-酮</p>  <p>棕色非晶固体</p>	<p>2-溴-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙酮, 4-氯苯酚</p>	388.4

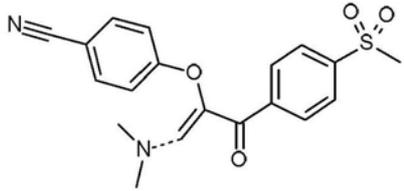
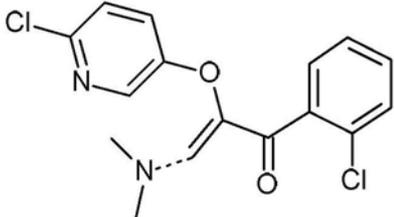
[0312]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-14	<p>(Z 和 / 或 E)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯-1-酮</p>  <p>黄色油状物</p>	2-溴-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙酮, 4-氯苯酚	370.5
A-15	<p>(Z 和 / 或 E)-2-(4-氯苯氧基)-1-(2,4-二氟苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>红色油状物</p>	2-溴-1-(2,4-二氟苯基)乙酮, 4-氯苯酚	338.5

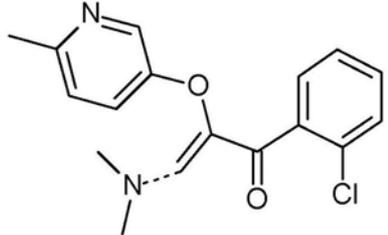
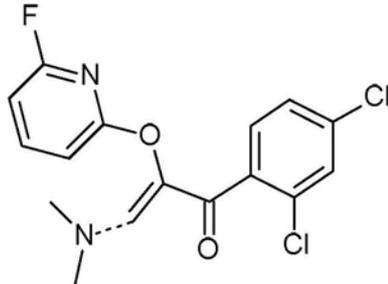
[0313]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-16	<p>(Z 和/或 E)-3-(二甲基氨基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)-2-[4-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-烯-1-酮</p>  <p>浅红色固体</p>	<p>1-(4-甲基磺酰基苯基)乙酮, 4-(三氟甲基)苯酚</p>	414.4
A-17	<p>(Z 和/或 E)-1-(2-氯-4-甲硫基-苯基)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>浅黄色固体</p>	<p>1-(2-氯-4-甲硫基-苯基)乙酮, 4-氯苯酚</p>	382.3

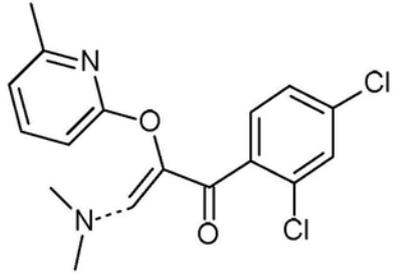
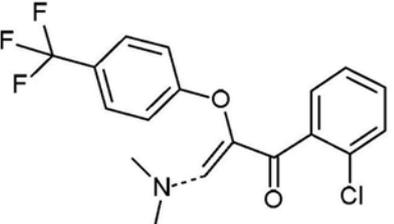
[0314]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-18	<p>4-[(Z 和/或 E)-2-(二甲基氨基)-1-(4-甲基磺酰基苯甲酰基)乙烯基氧基]苯甲腈</p>  <p>浅棕色固体</p>	<p>1-(4-甲基磺酰基苯基)乙酮, 4-羟基苯甲腈</p>	371.5
A-19	<p>(Z 和 / 或 E)-1-(2-氯苯基)-2-[(6-氯-3-吡啶基)氧基]-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>棕色非晶固体</p>	<p>2-溴-1-(2-氯苯基)乙酮, 6-氯吡啶-3-醇</p>	337.4

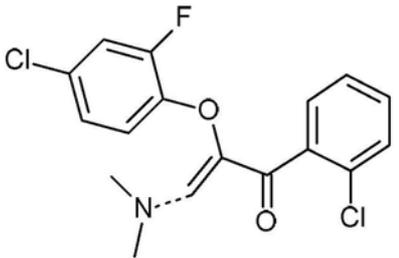
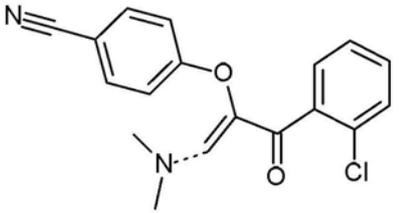
[0315]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-20	<p>(Z 和 / 或 E)-1-(2- 氯 苯 基)-3-(二 甲 基 氨 基)-2-[(6-甲 基-3-吡 啶 基)氧 基]丙-2-烯-1-酮</p>  <p>棕色非晶固体</p>	2- 溴 -1-(2- 氯 苯 基) 乙 酮, 6-甲 基 吡 啶 -3-醇	317.4
A-21	<p>(Z 和 / 或 E)-1-(2,4- 二 氯 苯 基)-3-(二 甲 基 氨 基)-2-[(6-氟 -2-吡 啶 基)氧 基]丙-2-烯-1-酮</p>  <p>黄色非晶固体</p>	2- 溴 -1-(2,4- 二 氯 苯 基) 乙 酮, 6-氟 吡 啶 -2-醇	355.3

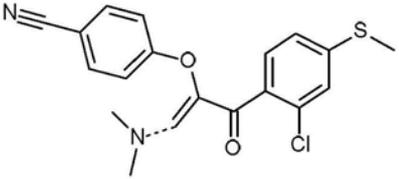
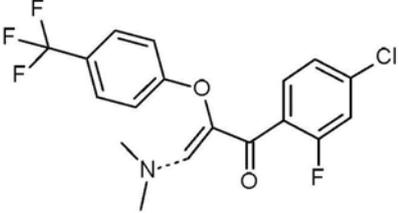
[0316]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-22	<p>(Z 和 / 或 E)-1-(2,4-二氯苯基)-3-(二甲基氨基)-2-[(6-甲基-2-吡啶基)氧基]丙-2-烯-1-酮</p>  <p>浅棕色非晶固体</p>	2-溴-1-(2,4-二氯苯基)乙酮, 6-甲基吡啶-2-醇	351.4
A-23	<p>(Z 和 / 或 E)-1-(2-氯苯基)-3-(二甲基氨基)-2-[4-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-烯-1-酮</p>  <p>黄色非晶固体</p>	2-溴-1-(2-氯苯基)乙酮, 4-(三氟甲基)苯酚	370.1

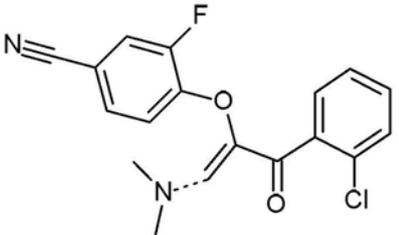
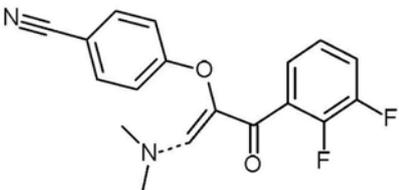
[0317]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-24	<p>(Z 和/或 E)-2-(4-氯-2-氟-苯氧基)-1-(2-氯苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>黄色非晶固体</p>	2-溴-1-(2-氯苯基)乙酮, 4-氯-2-氟-苯酚	354.1
A-25	<p>4-[(Z 和/或 E)-1-(2-氯苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈</p>  <p>黄色非晶固体</p>	2-溴-1-(2-氯苯基)乙酮, 4-羟基苯甲腈	327.1

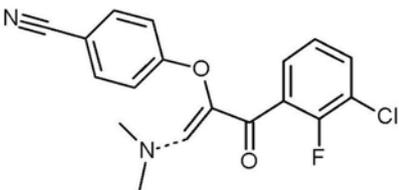
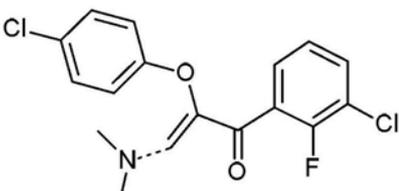
[0318]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-26	<p>4-[(Z 和/或 E)-1-(2-氯-4-甲硫基-苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈</p>  <p>橙色固体</p>	1-(2-氯-4-甲硫基-苯基)乙酮, 4-羟基苯甲腈	373.5
A-27	<p>(Z 和/或 E)-1-(4-氯-2-氟-苯基)-3-(二甲基氨基)-2-[4-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-烯-1-酮</p>  <p>橙色固体</p>	1-(4-氯-2-氟-苯基)乙酮, 4-(三氟甲基)苯酚	388.5

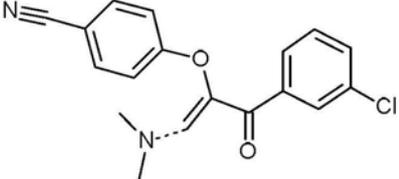
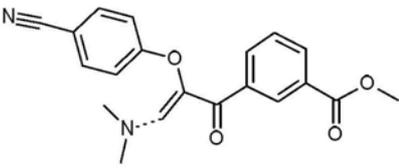
[0319]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-28	<p>4-[(Z 和/或 E)-1-(2-氯苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]-3-氟-苯甲腈</p>  <p>黄色非晶固体</p>	2-溴-1-(2-氯苯基)乙酮, 3-氟-4-羟基-苯甲腈	345.2
A-29	<p>4-[(Z 和/或 E)-1-(2,3-二氟苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈</p>  <p>浅黄色固体</p>	2-溴-1-(2,3-二氟苯基)乙酮 (中间体 A-1 [A]), 4-羟基苯甲腈	329.2

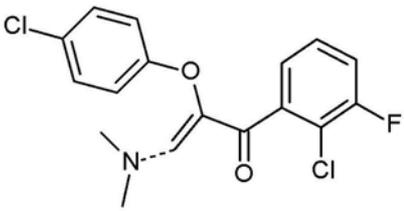
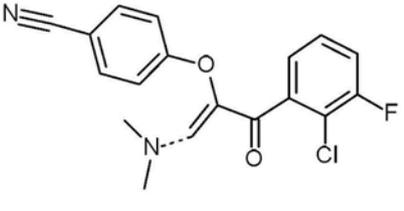
[0320]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-30	<p>4-[(Z 和/或 E)-1-(3-氯-2-氟-苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈</p>  <p>浅红色固体</p>	1-(3-氯-2-氟-苯基)-乙酮, 4-羟基-苯甲腈	345.1
A-31	<p>(Z 和/或 E)-1-(3-氯-2-氟-苯基)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>浅棕色非晶固体</p>	1-(3-氯-2-氟-苯基)-乙酮, 4-氯苯酚	354.1

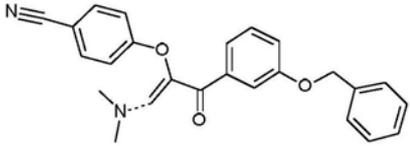
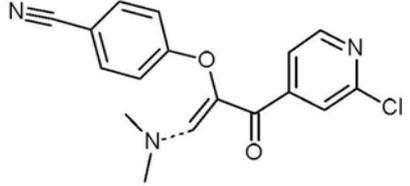
[0321]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-32	<p>4-[(Z 和/或 E)-1-(3-氯苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈</p>  <p>黄色油状物</p>	1-(3-氯-苯基)-乙酮, 4-羟基-苯甲腈	327.2
A-33	<p>3-[(Z 和/或 E)-2-(4-氰基苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]苯甲酸甲酯</p>  <p>黄色油状物</p>	3-乙酰基苯甲酸甲酯, 4-羟基-苯甲腈	351.2

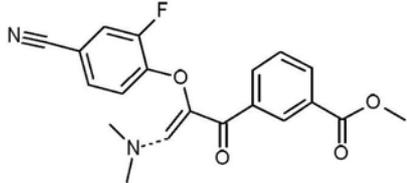
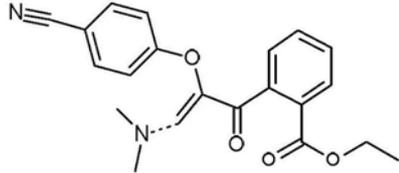
[0322]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-34	<p>(Z 和/或 E)-1-(2-氯-3-氟-苯基)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮</p>  <p>浅黄色非晶固体</p>	1-(2-氯-3-氟-苯基)乙酮, 4-氯苯酚	354.2
A-35	<p>4-[(Z 和/或 E)-1-(2-氯-3-氟-苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈</p>  <p>浅棕色非晶固体</p>	1-(2-氯-3-氟-苯基)乙酮, 4-羟基-苯甲腈	345.2

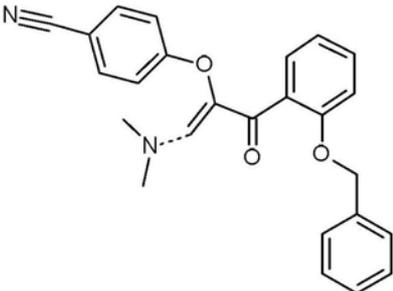
[0323]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-36	<p>4-[(Z 和/或 E)-1-(3-苄氧基苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈</p>  <p>黄色非晶固体</p>	1-(3-苄氧基苯基)-乙酮, 4-羟基-苯甲腈	399.3
A-37	<p>4-[(Z 和/或 E)-1-(2-氯吡啶-4-羰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈</p>  <p>黄色非晶固体</p>	2-溴-1-(2-氯-4-吡啶基)-乙酮, 4-羟基-苯甲腈	328.2

[0324]

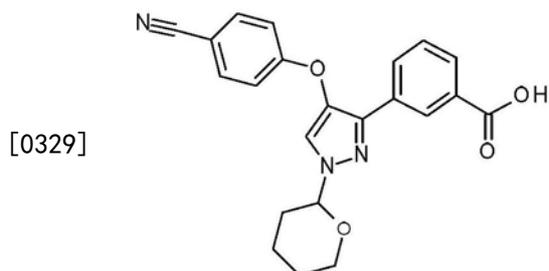
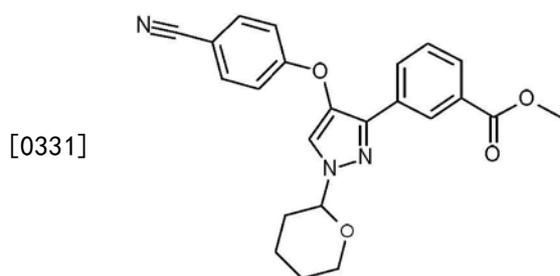
中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
A-38	<p>3-[(Z 和/或 E)-2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]苯甲酸甲酯</p>  <p>棕色非晶固体</p>	<p>3-乙酰基苯甲酸甲酯, 3-氟-4-羟基-苯甲腈</p>	369.2
A-39	<p>2-[(Z 和/或 E)-2-(4-氰基苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]苯甲酸乙酯</p>  <p>红色非晶固体</p>	<p>2-乙酰基苯甲酸乙酯, 4-羟基-苯甲腈</p>	365.2

[0325]

中间体	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
[0326] A-40	4-[(Z 和/或 E)-1-(2-苄氧基苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈  黄色非晶固体	1-(2-苄氧基苯基)-乙酮, 4-羟基-苯甲腈	399.2

[0327] 中间体B-1

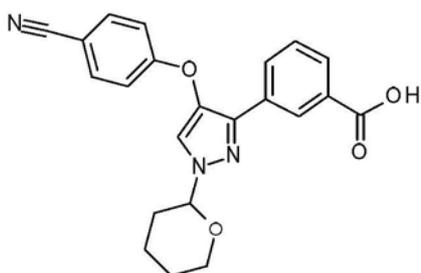
[0328] (外消旋)-3-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]苯甲酸

[0330] [A] (外消旋)-3-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯

[0332] 向3-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯(实施例33)(0.207g, 0.616mmol)在DCM(10mL)中的悬浮液中加入3,4-二氢-2H-吡喃(0.104g, 1.23mmol),接着加入对甲苯磺酸一水合物(0.023g, 0.123mmol)并且然后将反应混合物在室温搅拌48h。将混合物用DCM稀释,倒入水(20mL)中并且将水层用DCM(2x40mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。然后将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至40%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.215g, 82%),为浅黄色非晶固体。MS: 404.3 (M+H⁺)。

[0333] [B] (外消旋)-3-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]苯甲酸

[0334]

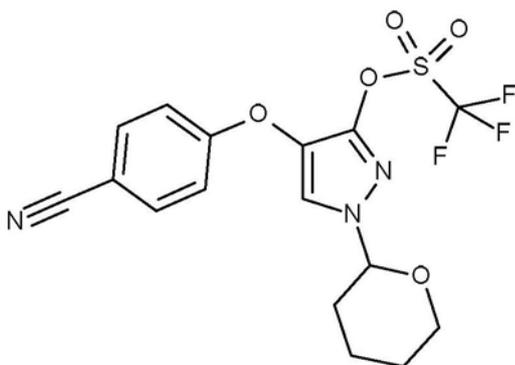


[0335] 向(外消旋)-3-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡啶-3-基]苯甲酸甲酯(0.215g, 0.532mmol)在THF(10mL)/水(5mL)中的溶液中加入LiOH(0.038g, 1.6mmol)并将反应混合物在室温搅拌18h。将混合物用EtOAc稀释, 倒入1M HCl水溶液(10mL)中并将水层用EtOAc(2x40mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥, 得到标题化合物(0.218g, 95%), 为浅黄色非晶固体。MS: 390.3 (M+H⁺)。

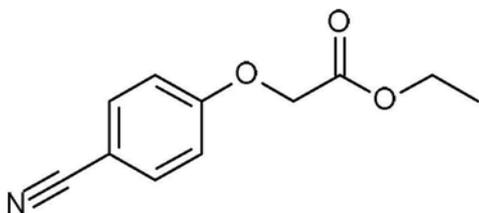
[0336] 中间体B-2

[0337] (外消旋)-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡啶-3-基]三氟甲磺酸酯

[0338]

[0339] [A] 2-(4-氰基苯氧基)乙酸乙酯

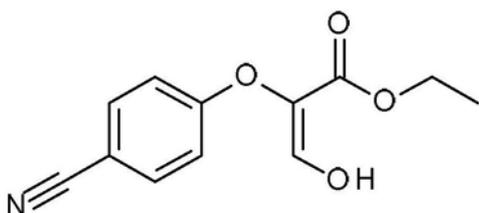
[0340]



[0341] 向4-羟基苯甲腈(0.636g, 5.34mmol)在丙酮(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(0.738g, 5.34mmol), 接着加入2-氯乙酸乙酯(0.687g, 5.61mmol)并将反应混合物在回流下加热过夜。蒸发溶剂, 将残留物置于EtOAc中, 然后倒入水(20mL)中并且将水层用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥, 得到标题化合物(1.046g, 95%), 为白色固体, 在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。

[0342] [B] (E和/或Z)-2-(4-氰基苯氧基)-3-羟基-丙-2-烯酸乙酯

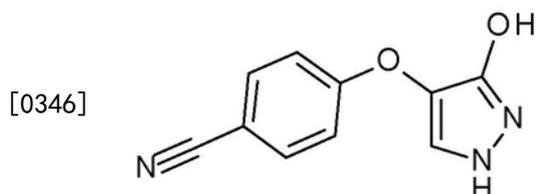
[0343]



[0344] 向冷却至0°C(冰浴)的矿物油中60%NaH(0.245g, 6.12mmol)在THF(3mL)中的悬浮

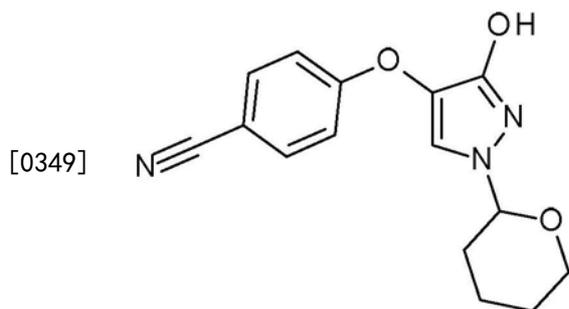
液中加入2-(4-氰基苯氧基)乙酸乙酯(1.046g,5.1mmol)和甲酸乙酯(0.415g,5.61mmol)在THF(5mL)中的溶液并且将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物用MeOH(2.5mL)猝灭并且然后蒸发至干燥。将残留物在DCM中研磨,并且将溶剂淬析,得到粘稠固体。然后将该材料溶解在MeOH中并且蒸发至干燥,得到标题化合物(1.19g,95%),为黄色油状物,其在下一步骤中用作粗制混合物。MS:232.2(M-H⁺)。

[0345] [C]4-[(3-羟基-1H-吡唑-4-基)氧基]苯甲腈



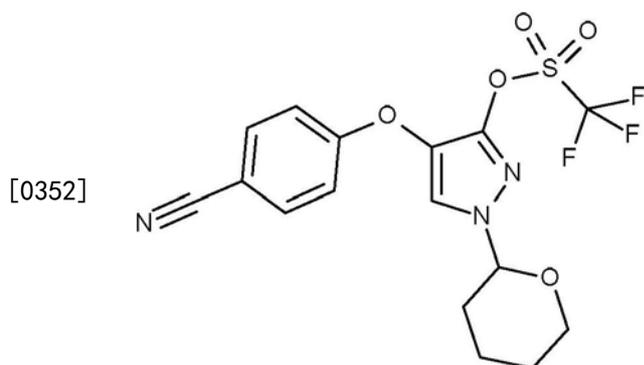
[0347] 向(E和/或Z)-2-(4-氰基苯氧基)-3-羟基-丙-2-烯酸乙酯(1.2g,5.15mmol)在MeOH(15mL)中的溶液中加入水合肼(0.309g,6.17mmol)并且将反应混合物加热至65℃达1h。将混合物蒸发至干燥并且将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至10%MeOH-DCM梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.637g,61%),为橙色固体。MS:202.1(M+H⁺)。

[0348] [D](外消旋)-4-(3-羟基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基)氧基苯甲腈



[0350] 向4-[(3-羟基-1H-吡唑-4-基)氧基]苯甲腈(0.2g,0.994mmol)在DCM(10mL)中的悬浮液中加入对甲苯磺酸一水合物(0.038g,0.199mmol),接着加入3,4-二氢-2H-吡喃(0.1g,1.19mmol)并且将反应混合物在室温搅拌过夜。将固体沉淀过滤出。将母液蒸发至干燥;将残留物在DCM中研磨,过滤并将残留物与第一固体沉淀合并。将两种材料进一步干燥,得到标题化合物(0.248g,85%),为无色固体。MS:286.2(M+H⁺)。

[0351] [E](外消旋)-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]三氟甲磺酸酯



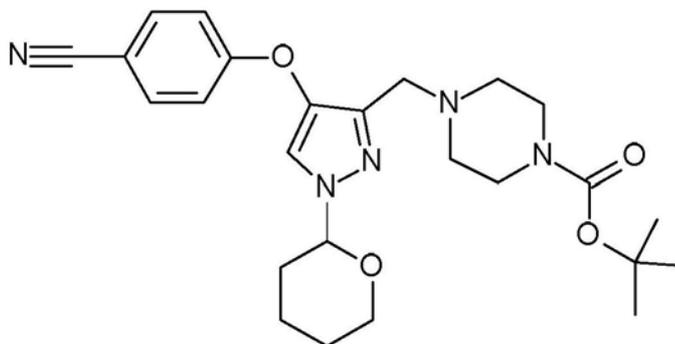
[0353] 向(外消旋)-4-(3-羟基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基)氧基苯甲腈(0.115g,0.403mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液中加入TEA(0.061g,0.605mmol),接着加入三氟甲磺酸酐(0.125g,0.443mmol)并且将反应混合物在室温搅拌1h。然后,将混合物用DCM稀释,倒入

水(10mL)中并且将水层用DCM(2x20mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至30%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.153g,91%),为无色油状物。MS:417.1(M⁺)。

[0354] 中间体B-3

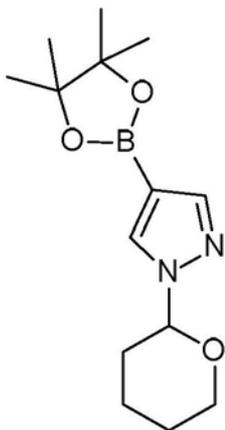
[0355] (外消旋)-4-[[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0356]



[0357] [A] (外消旋)-1-四氢吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑

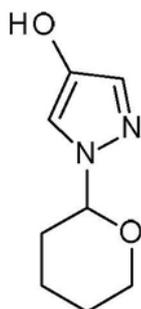
[0358]



[0359] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(1g,5.15mmol)在DCE(25mL)中的溶液中加入pTsOH(0.098g,0.515mmol),接着加入3,4-二氢-2H-吡喃(0.867g,10.3mmol)并且将反应混合物加热至40℃达3h。将混合物用DCM稀释,倒入饱和NaHCO₃溶液(50mL)中并且将水层用DCM(2x75mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至60%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.818g,57%),为无色固体。MS:279.2(M+H⁺)。

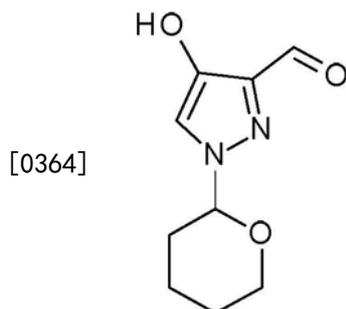
[0360] [B] (外消旋)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-醇

[0361]



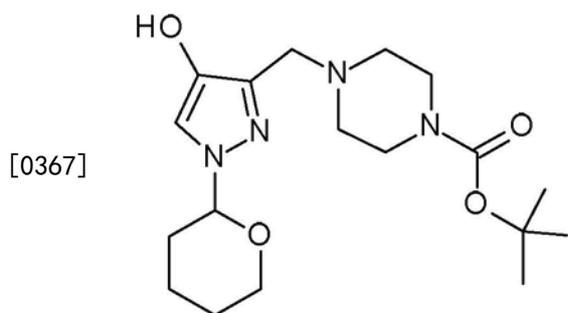
[0362] 向用冰浴冷却至0℃的(外消旋)-1-四氢吡喃-2-基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(0.818g, 2.94mmol)在THF(15mL)中的溶液中加入乙酸(0.265g, 4.41mmol),接着分部分加入H₂O₂(0.343g, 3.53mmol),同时保持温度低于5℃。让反应混合物加温至室温并且随后搅拌2h。通过在0℃加入浓NaOH溶液将混合物中和,将浑浊溶液淬析并蒸发至干燥。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至10%MeOH-DCM梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.396g, 80%),为无色油状物。MS:169.1 (M+H⁺)。

[0363] [C] (外消旋)-4-羟基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-甲醛



[0365] 向(外消旋)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-4-醇(0.1g, 0.595mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中加入氯化锰(II)(0.15g, 1.19mmol)和TEA(0.12g, 1.19mmol),接着加入多聚甲醛(0.054g, 1.78mmol),然后将反应混合物加热至80℃达2h。将混合物用EtOAc稀释,倒入1M HCl溶液(5mL)中并且将水层用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发至干燥,得到标题化合物(0.045g, 39%),为浅黄色油状物。在不进一步纯化的情况下将粗产物用于下一步骤。MS:195.1 (M-H⁻)。

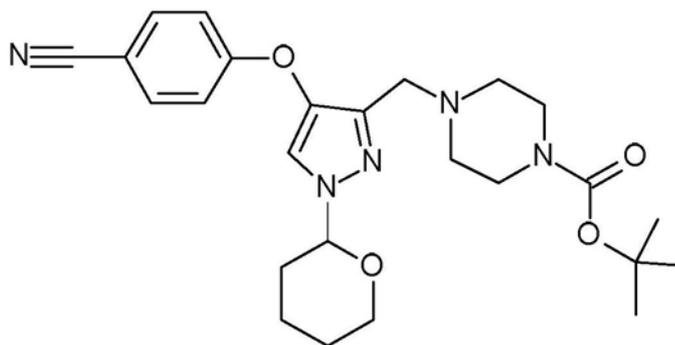
[0366] [D] (外消旋)-4-[4-(4-羟基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基)甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[0368] 向(外消旋)-4-羟基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-甲醛(0.045g, 0.229mmol)在DCE(1.5mL)中的溶液中加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.064g, 0.344mmol)和乙酸(0.016g, 0.275mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.146g, 0.688mmol)并继续搅拌1.5h。将混合物用EtOAc稀释,倒入H₂O(10mL)中并且将水层用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至15%MeOH-DCM梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.032g, 38%),为浅黄色油状物。MS:367.3 (M+H⁺)。

[0369] [E] (外消旋)-4-[[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0370]

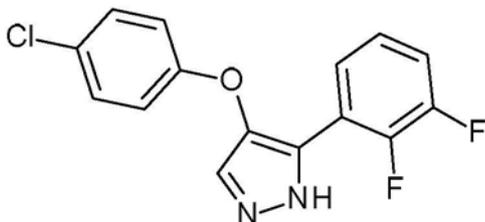


[0371] 在微波小瓶中,将(外消旋)-4-[4-羟基-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.03g,0.082mmol),4-氟苯甲腈(0.02g,0.164mmol)和 K_2CO_3 (0.025g,0.18mmol)在NMP(0.6mL)中混合并且在微波中在150℃加热20min。将反应蒸发至干燥。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至40%EtOAc-庚烷梯度洗脱纯化),得到标题化合物(0.012g,31%),为无色油状物。MS:468.3(M+H⁺)。

[0372] 实施例1

[0373] 4-(4-氯苯氧基)-5-(2,3-二氟苯基)-1H-吡唑

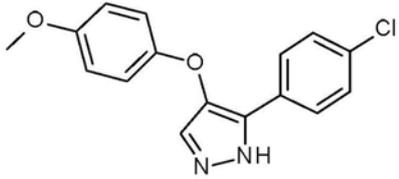
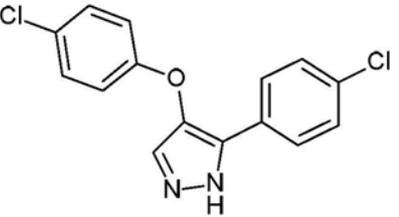
[0374]



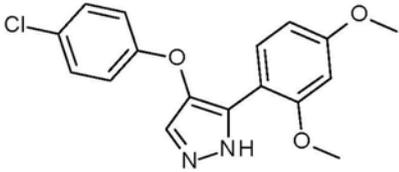
[0375] 向(Z和/或E)-2-(4-氯苯氧基)-1-(2,3-二氟苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮(中间体A-1)(0.034g,0.101mmol)在EtOH(1mL)中的溶液中加入一水合肼(0.01g,0.201mmol),接着加入4M HCl的二噁烷溶液(0.028mL,0.111mmol)然后将反应混合物加热至65℃达3h。将混合物蒸发至干燥并且将残留物通过制备型HPLC(Gemini NX 3u柱,梯度1%甲酸水溶液/乙腈)纯化,得到标题化合物(0.021g,68%),为无色蜡状固体。MS:307.4(M+H⁺)。

[0376] 通过使用指定的起始材料类似于对于实施例1的制备所描述的步骤制备表2中列出的以下实施例:

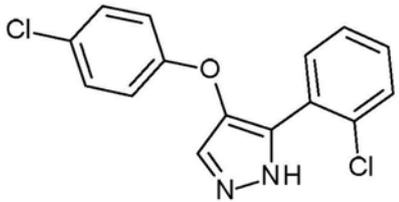
[0377] 表2

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
2	3-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯氧基)-1H-吡唑  黄色油状物	(Z 和/或 E)-1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)-2-(4-甲氧基苯氧基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-2)	301.4
3	4-(4-氯苯氧基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑  浅黄色非晶固体	(Z 和/或 E)-2-(4-氯苯氧基)-1-(4-氯苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-3)	305.3

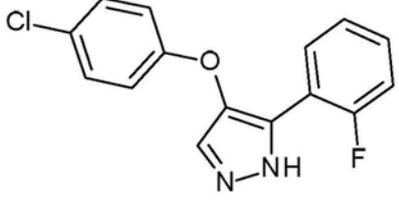
[0378]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
4	<p>4-(4-氯苯氧基)-3-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑</p>  <p>无色固体</p>	<p>(Z 和/或 E)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)-1-(2-甲氧基苯基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-4)</p>	301.4
5	<p>4-(4-氯苯氧基)-3-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑</p>  <p>无色固体</p>	<p>(Z 和/或 E)-2-(4-氯苯氧基)-1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-5)</p>	331.4

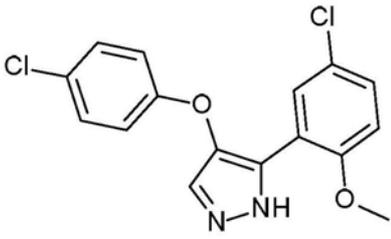
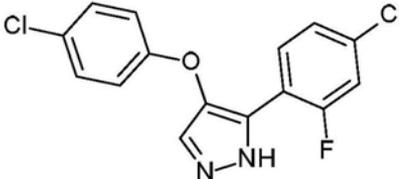
[0379]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
6	<p>4-(4-氯苯氧基)-5-(2-氯苯基)-1H-吡唑</p>  <p>橙色油状物</p>	(Z 和/或 E)-2-(4-氯苯氧基)-1-(2-氯苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-6)	305.4
7	<p>4-(4-氯苯氧基)-5-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑</p>  <p>黄色油状物</p>	(Z 和/或 E)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)-1-[2-(三氟甲氧基)苯基]丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-7)	355.3

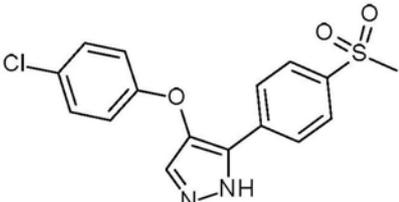
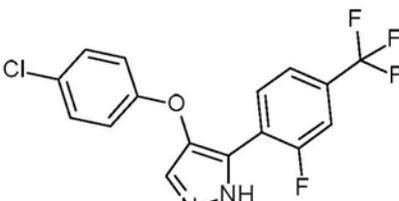
[0380]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
8	<p>4-(4-氯苯氧基)-5-[2-(二氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑</p>  <p>浅黄色油状物</p>	(Z 和/或 E)-2-(4-氯苯氧基)-1-[2-(二氟甲氧基)苯基]-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-8)	337.4
9	<p>4-(4-氯苯氧基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑</p>  <p>黄色油状物</p>	(Z 和/或 E)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)-1-(2-氟苯基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-9)	289.4

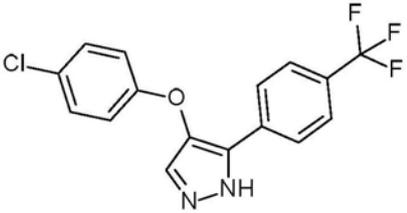
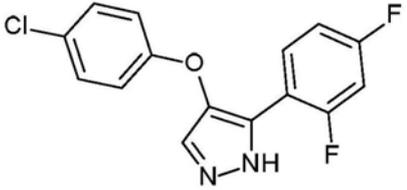
[0381]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
10	<p>3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑</p>  <p>浅黄色固体</p>	(Z 和/或 E)-1-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-10)	335.4
11	<p>5-(4-氯-2-氟苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑</p>  <p>黄色固体</p>	(Z 和/或 E)-1-(4-氯-2-氟-苯基)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-11)	323.4

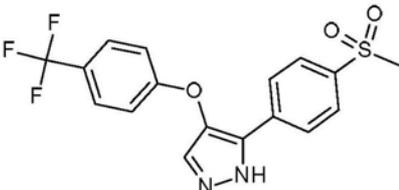
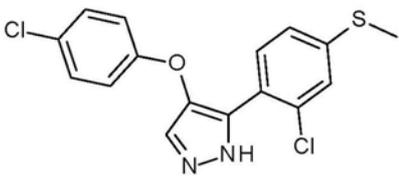
[0382]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
12	4-(4-氯苯氧基)-5-(4-甲基磺酰基苯基)-1H-吡唑  无色非晶固体	(Z 和/或 E)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-12)	349.2
13	4-(4-氯苯氧基)-5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑  浅棕色非晶固体	(Z 和/或 E)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-13)	357.3

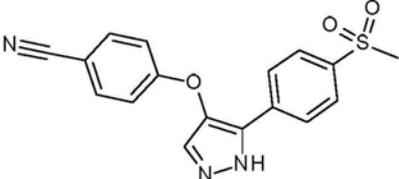
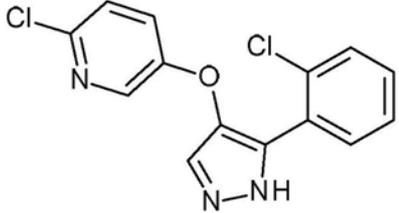
[0383]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
14	4-(4-氯苯氧基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑  灰白色固体	(Z 和/或 E)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-14)	339.3
15	4-(4-氯苯氧基)-5-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑  浅黄色固体	(Z 和/或 E)-2-(4-氯苯氧基)-1-(2,4-二氟苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-15)	307.3

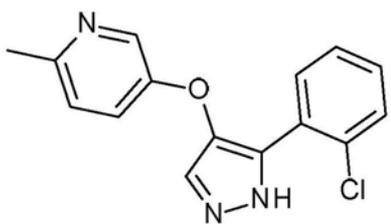
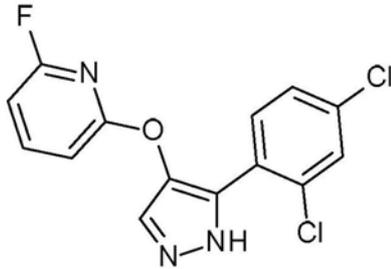
[0384]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
16	5-(4-甲基磺酰基苯基)-4-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-吡唑  浅黄色固体	(Z 和/或 E)-3-(二甲基氨基)-1-(4-甲基磺酰基苯基)-2-[4-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-16)	383.4
17	5-(2-氯-4-甲硫基苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑  无色非晶固体	(Z 和/或 E)-1-(2-氯-4-甲硫基-苯基)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-17)	351.2

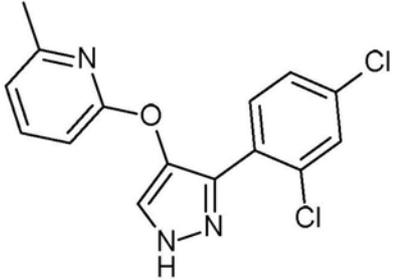
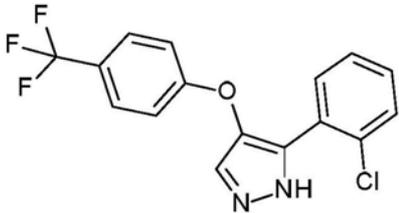
[0385]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
18	<p>4-[[5-(4-甲基磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈</p>  <p>浅黄色固体</p>	4-[(Z 和/或 E)-2-(二甲基氨基)-1-(4-甲基磺酰基苯甲酰基)乙烯基]氧基]苯甲腈 (中间体 A-18)	340.5
19	<p>2-氯-5-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]吡啶</p>  <p>黄色非晶固体</p>	(Z 和/或 E)-1-(2-氯苯基)-2-[(6-氯-3-吡啶基)氧基]-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-19)	306.3

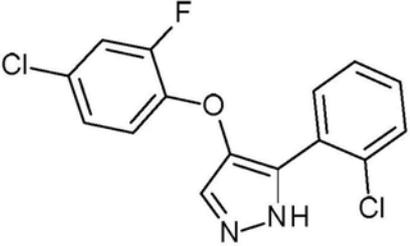
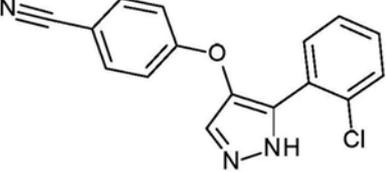
[0386]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
20	5-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]-2-甲基吡啶  无色非晶固体	(Z 和/或 E)-1-(2-氯苯基)-3-(二甲基氨基)-2-[(6-甲基-3-吡啶基)氧基]丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-20)	286.4
21	2-[[5-(2,4-二氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]-6-氟吡啶  无色非晶固体	(Z 和/或 E)-1-(2,4-二氯苯基)-3-(二甲基氨基)-2-[(6-氟-2-吡啶基)氧基]丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-21)	324.4

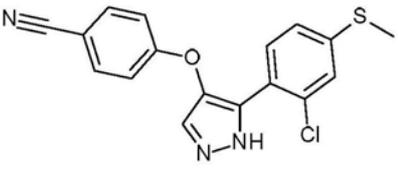
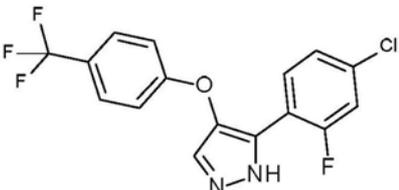
[0387]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
22	<p>2-[[3-(2,4-二氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]-6-甲基吡啶</p>  <p>浅棕色非晶固体</p>	<p>(Z和/或E)-1-(2,4-二氯苯基)-3-(二甲基氨基)-2-[(6-甲基-2-吡啶基)氧基]丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-22)</p>	320.4
23	<p>5-(2-氯苯基)-4-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-吡唑</p>  <p>无色非晶固体</p>	<p>(Z和/或E)-1-(2-氯苯基)-3-(二甲基氨基)-2-[4-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-23)</p>	339.0

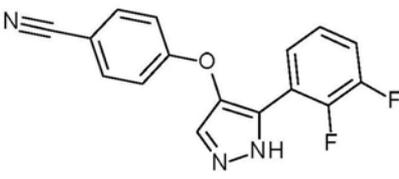
[0388]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
24	<p>4-(4-氯-2-氟苯氧基)-5-(2-氯苯基)-1H-吡唑</p>  <p>无色非晶固体</p>	(Z 和/或 E)-2-(4-氯-2-氟-苯氧基)-1-(2-氯苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-24)	323.0
25	<p>4-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈</p>  <p>浅棕色非晶固体</p>	4-[(Z 和/或 E)-1-(2-氯苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈 (中间体 A-25)	296.0

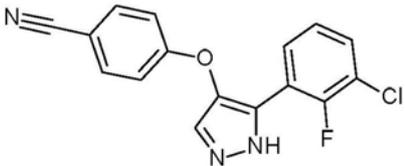
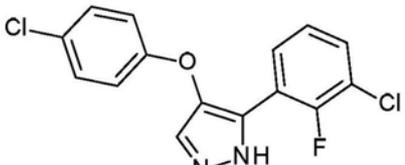
[0389]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
26	<p>4-[[5-(2-氯-4-甲硫基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈</p>  <p>无色油状物</p>	<p>4-[(Z 和/或 E)-1-(2-氯-4-甲硫基-苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈 (中间体 A-26)</p>	342.3
27	<p>5-(4-氯-2-氟苯基)-4-[4-(三氟甲基)苯氧基]-1H-吡唑</p>  <p>灰白色非晶固体</p>	<p>(Z 和/或 E)-1-(4-氯-2-氟-苯基)-3-(二甲基氨基)-2-[4-(三氟甲基)苯氧基]丙-2-烯-1-酮 (中间体 A-27)</p>	357.5

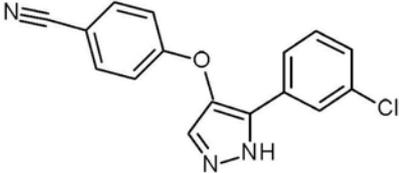
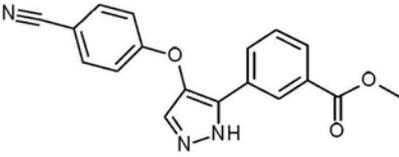
[0390]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
28	<p>4-[[5-(2-氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]-3-氟苯甲腈</p>  <p>浅棕色非晶固体</p>	<p>4-[(Z 和/或 E)-1-(2-氯苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]-3-氟-苯甲腈 (中间体 A-28)</p>	314.1
29	<p>4-[[5-(2,3-二氟苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈</p>  <p>浅黄色非晶固体</p>	<p>4-[(Z 和/或 E)-1-(2,3-二氟苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈, (中间体 A-29)</p>	298.1

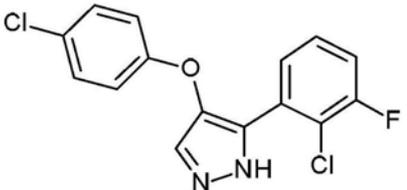
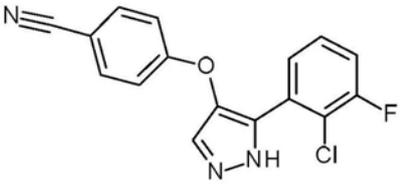
[0391]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
30	4-[[5-(3-氯-2-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  黄色非晶固体	4-[(Z 和/或 E)-1-(3-氯-2-氟-苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈, (中间体 A-30)	314.1
31	5-(3-氯-2-氟苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑  浅黄色非晶固体	(Z 和/或 E)-1-(3-氯-2-氟-苯基)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮, (中间体 A-31)	323.0

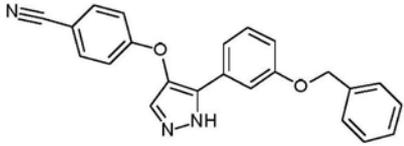
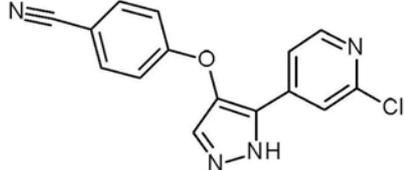
[0392]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
32	<p>4-[[5-(3-氯苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈</p>  <p>黄色固体</p>	4-[(Z 和/或 E)-1-(3-氯苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈, (中间体 A-32)	296.1
33	<p>3-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯</p>  <p>黄色固体</p>	3-[(Z 和/或 E)-2-(4-氰基苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]苯甲酸甲酯, (中间体 A-33)	320.2

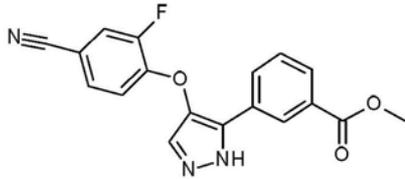
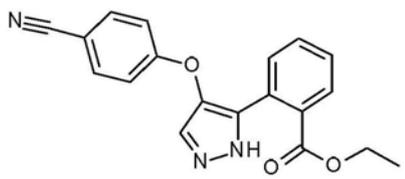
[0393]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
34	5-(2-氯-3-氟苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑  浅棕色非晶固体	(Z 和/或 E)-1-(2-氯-3-氟-苯基)-2-(4-氯苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮, (中间体 A-34)	323.1
35	4-[[5-(2-氯-3-氟苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  浅棕色非晶固体	4-[(Z 和/或 E)-1-(2-氯-3-氟-苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈, (中间体 A-35)	314.1

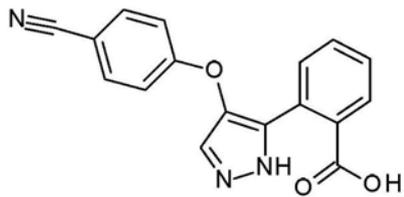
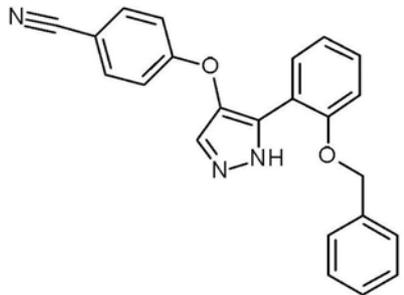
[0394]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
36	4-[[5-(3-苯基甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  黄色油状物	4-[(Z 和/或 E)-1-(3-苄氧基苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈, (中间体 A-36)	368.2
37	4-[[5-(2-氯-4-吡啶基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  无色固体	4-[(Z 和/或 E)-1-(2-氯吡啶-4-羰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈, (中间体 A-37)	297.1

[0395]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
38	<p>3-[4-(4-氰基-2-氟苯氧基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯</p>  <p>浅棕色非晶固体</p>	<p>3-[(Z 和/或 E)-2-(4-氰基-2-氟-苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]苯甲酸甲酯 (中间体 A-38)</p>	338.2
39	<p>2-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸乙酯</p>  <p>黄色非晶固体</p>	<p>2-[(Z 和/或 E)-2-(4-氰基苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]苯甲酸乙酯 (中间体 A-39)</p>	334.2

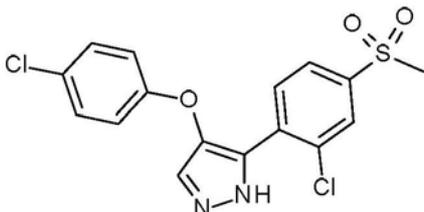
[0396]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
40	2-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸  黄色非晶固体	2-[(Z 和/或 E)-2-(4-氰基苯氧基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]苯甲酸乙酯 (中间体 A-39)	306.2
41	4-[[5-(2-苯基甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  浅黄色固体	4-[(Z 和/或 E)-1-(2-苄氧基苯甲酰基)-2-(二甲基氨基)乙烯基氧基]苯甲腈, (中间体 A-40)	368.1

[0398] 实施例42

[0399] 5-(2-氯-4-甲基磺酰基苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑

[0400]

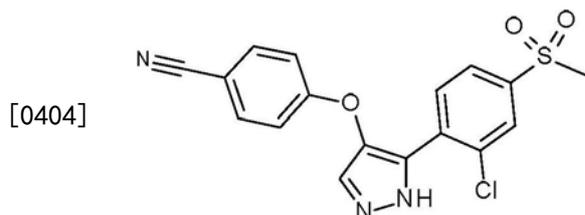


[0401] 在0°C (冰浴) 将水 (1mL) 中的碳酸氢钠 (0.115g, 1.37mmol) 加入至5-(2-氯-4-甲硫

基苯基)-4-(4-氯苯氧基)-1H-吡唑(实施例17)(0.06g,0.171mmol)在丙酮(1mL)中的溶液中。然后将过硫酸氢钾制剂(oxone)(0.147g,0.239mmol)在水(1.5mL)中的溶液逐滴加入至混合物中,同时保持温度低于5℃并且在该温度继续搅拌2h。通过加入40%亚硫酸氢钠溶液(2mL)在0℃将混合物猝灭。将得到的悬浮液用EtOAc稀释,用25%HCl水溶液酸化并且将得到的水层用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至100%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.036g,55%),为无色非晶固体。MS:383.3(M+H⁺)。

[0402] 实施例43

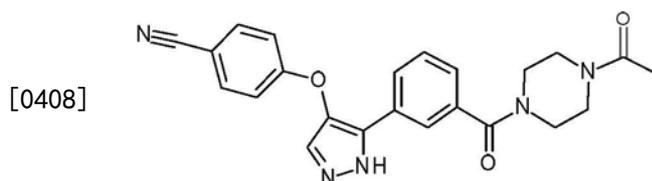
[0403] 4-[[5-(2-氯-4-甲基磺酰基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈



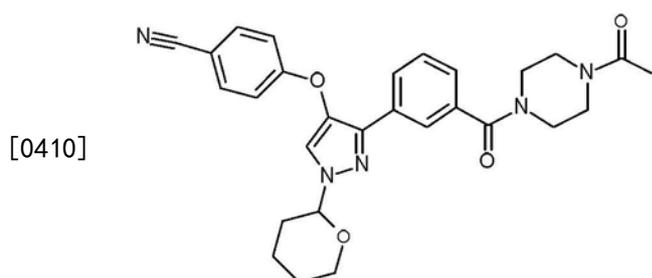
[0405] 类似于实施例42中描述的步骤,4-[[5-(2-氯-4-甲基磺基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈(实施例26)用过硫酸氢钾制剂氧化,得到标题化合物,为无色非晶固体。MS:374.5(M+H⁺)。

[0406] 实施例44

[0407] 4-[[3-[3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈



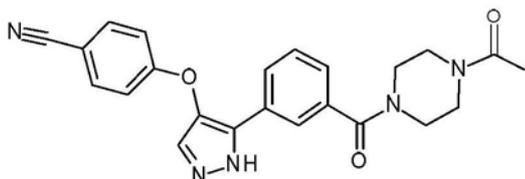
[0409] [A] (外消旋)-4-[3-[3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈



[0411] 向(外消旋)-3-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]苯甲酸(中间体B-1)(0.035g,0.09mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入1-(哌嗪-1-基)乙酮(0.011g,0.09mmol),三乙胺(0.027g,0.27mmol)和TBTU(0.035g,0.108mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌1.5h。将混合物用DCM稀释,倒入水(10mL)中并且将水层用DCM(2x15mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发至干燥,得到标题化合物(0.048g),为黄色油状物,在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。MS:500.3(M+H⁺)。

[0412] [B]4-[[3-[3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

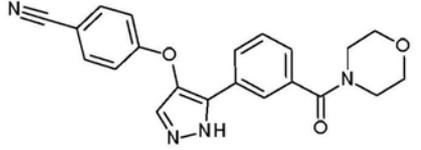
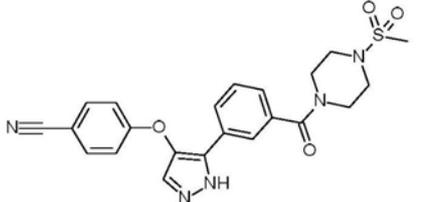
[0413]



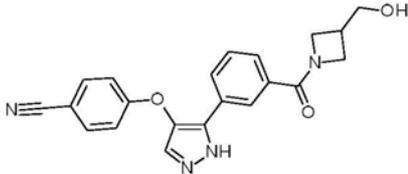
[0414] 向(外消旋)-4-[3-[3-(4-乙酰基哌嗪-1-羰基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈(0.048g,0.097mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中加入4M HCl的二噁烷溶液(0.121mL,0.483mmol)并且将反应混合物在室温搅拌3h。将混合物蒸发至干燥,将残留物用饱和NaHCO₃溶液(2mL)处理并且随后用EtOAc(2x10mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至10%MeOH-DCM梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.02g,47%),为无色固体。MS:416.3 (M+H⁺)。

[0415] 类似于对于实施例44的制备所描述的步骤,通过将(外消旋)-3-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]苯甲酸(中间体B-1)与指定的胺偶联并随后去除THP保护基团制备表3中列出的以下实施例。

[0416] 表3

实施例	名称 外观	反应物 (胺)	MS (M+H ⁺)
45	<p>4-[[3-[3-(吗啉-4-羰基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈</p>  <p>浅黄色油状物</p>	吗啉	375.3 (M+H ⁺)
46	<p>4-[[3-[3-(4-甲基磺酰基哌嗪-1-羰基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈</p>  <p>无色固体</p>	4-甲基磺酰基-哌嗪	452.3

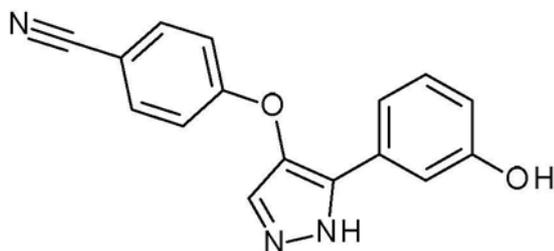
[0417]

实施例	名称 外观	反应物 (胺)	MS (M+H ⁺)
[0418] 47	4-[[3-[3-[3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-羰基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  黄色油状物	3-(羟基甲基)-氮杂环丁烷	375.3 (M+H ⁺)

[0419] 实施例48

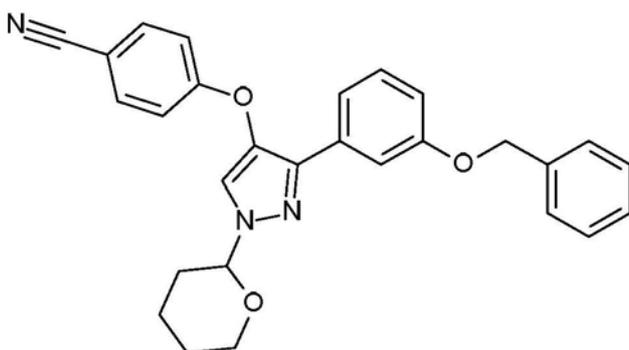
[0420] 4-[[3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0421]



[0422] [A] (外消旋)-4-[3-(3-苄氧基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈

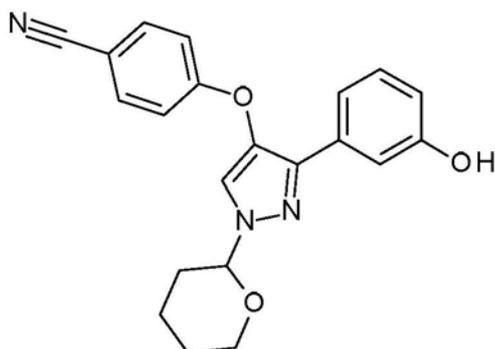
[0423]



[0424] 类似于对于中间体B-1 [A]的制备所描述的步骤, 4-[[5-(3-苯基甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈 (实施例36) 与二氢-吡喃反应, 得到标题化合物, 为浅黄色固体。
MS: 452.3 (M+H⁺)。

[0425] [B] (外消旋)-4-[3-(3-羟基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈

[0426]



[0427] 向用氩吹扫的(外消旋)-4-[3-(3-苄氧基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈(0.127g,0.282mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中加入10%Pd/C(0.03g,0.028mmol)。然后将反应混合物在H₂气氛(气球)下搅拌2h。将反应混合物通过玻璃微纤维过滤器过滤并且将滤液蒸发至干燥。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0%至40%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到无色非晶固体的标题化合物(0.092g,86%)。MS:362.3(M+H⁺)。

[0428] [C]4-[[3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0429]

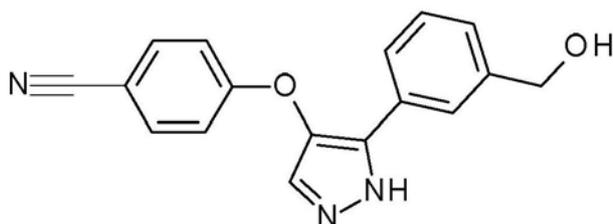


[0430] 类似于对于实施例44[B]的制备所描述的步骤,(外消旋)-4-[3-(3-羟基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈与HCl(4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物,为无色固体。MS:278.2(M+H⁺)。

[0431] 实施例49

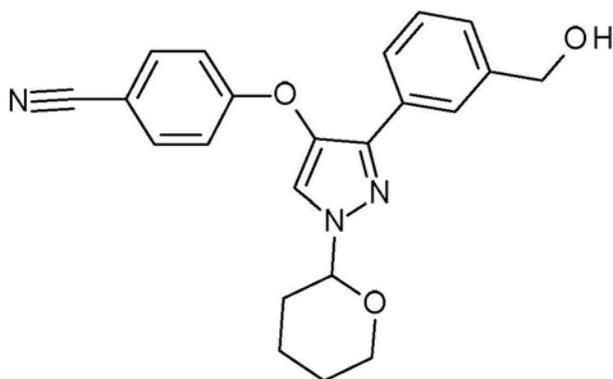
[0432] 4-[[3-[3-(羟基甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0433]



[0434] [A](外消旋)-4-[3-[3-(羟基甲基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈

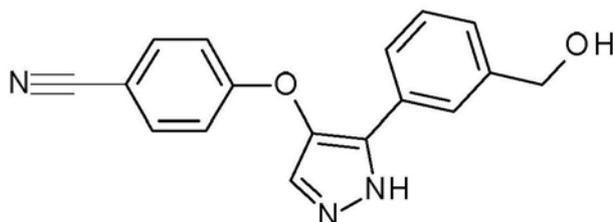
[0435]



[0436] 向冷却至0℃(冰浴)的(外消旋)-3-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]苯甲酸(中间体B-1[B]) (0.053g, 0.123mmol) 在THF (1mL) 中的溶液逐滴加入硼烷-THF复合物在THF中的1M溶液 (0.247mL, 0.247mmol) 并且将反应混合物在室温搅拌过夜。通过缓慢加入1M HCl水溶液(5mL) 将混合物猝灭并且用EtOAc (2x25mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发至干燥。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0%至10%MeOH-DCM梯度洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (0.048g, 93%), 为浅黄色油状物。MS: 376.3 (M+H⁺)。

[0437] [B] 4-[[3-[3-(羟基甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0438]

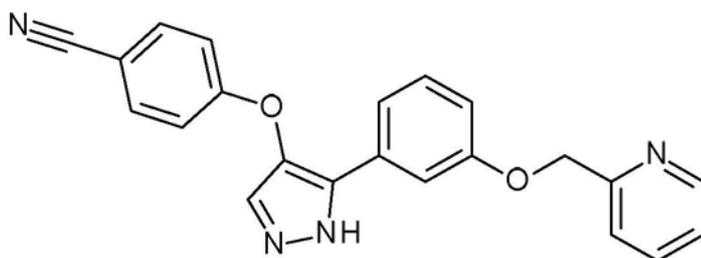


[0439] 类似于对于实施例44[B]的制备所描述的步骤, (外消旋)-4-[3-[3-(羟基甲基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈与HCl (4M的二噁烷溶液) 在MeOH中反应, 得到标题化合物, 为黄色油状物。MS: 292.2 (M+H⁺)。

[0440] 实施例50

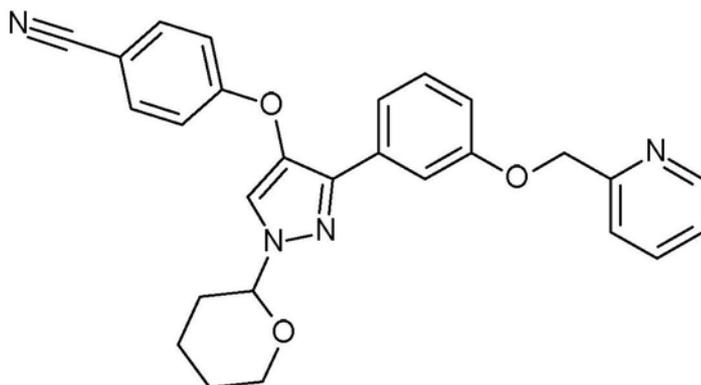
[0441] 4-[[3-[3-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0442]



[0443] [A] (外消旋)-4-[3-[3-(2-吡啶基甲氧基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈

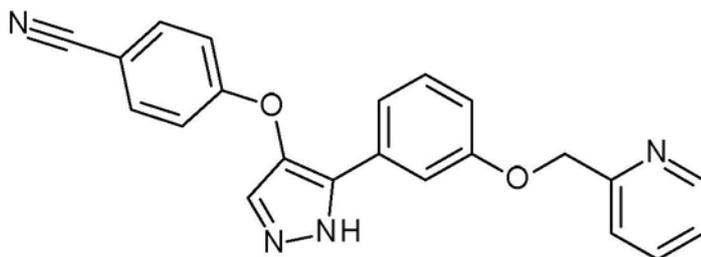
[0444]



[0445] 向(外消旋)-4-[3-(3-羟基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈(实施例48[B]) (0.033g, 0.091mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中加入2-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐 (0.023g, 0.091mmol) 和 K_2CO_3 (0.038g, 0.272mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌8h。将混合物用EtOAc稀释, 倒入1M HCl水溶液 (5mL) 中并且将水层用EtOAc (2x15mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发至干燥, 得到标题化合物 (0.047g), 为浅黄色油状物, 在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。MS: 453.3 (M+H⁺)。

[0446] [B]4-[[3-[3-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

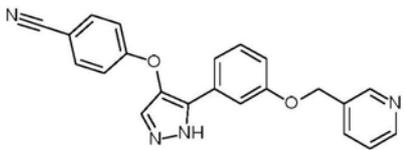
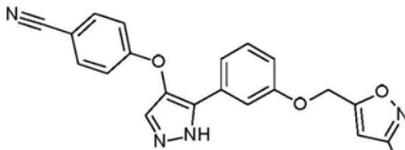
[0447]



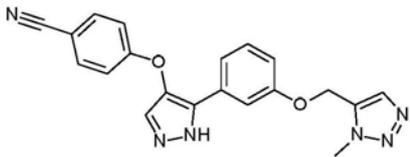
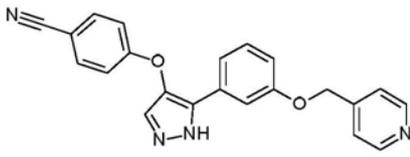
[0448] 类似于对于实施例44[B]的制备所描述的步骤, (外消旋)-4-[3-[3-(2-吡啶基甲氧基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈与HCl (4M的二噁烷溶液) 在MeOH中反应, 得到标题化合物, 为黄色固体。MS: 369.2 (M+H⁺)。

[0449] 类似于对于实施例50的制备所描述的步骤, 通过将(外消旋)-4-[3-(3-羟基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈(实施例48[B]) 与卤代-甲基杂环化合物反应并且随后与酸反应, 制备表4中所列的以下实施例。

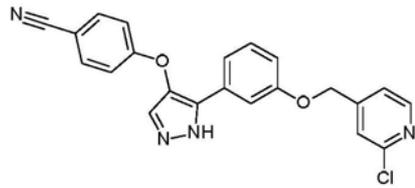
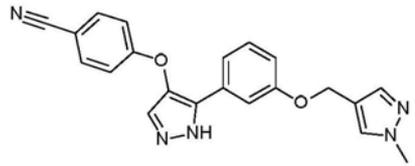
[0450] 表4

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
51	<p>4-[[3-[3-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈</p>  <p>棕色固体</p>	3-(溴甲基)吡啶	369.2
52	<p>4-[[3-[3-[(3-甲基-1,2-噁唑-5-基)甲氧基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈</p>  <p>黄色油状物</p>	5-(溴甲基)-3-甲基异噁唑	373.2

[0451]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
53	4-[[3-[3-[(3-甲基三唑-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  棕色油状物	5-(氯甲基)-1-甲基-三唑	373.2
54	4-[[3-[3-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  无色固体	4-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐	369.2

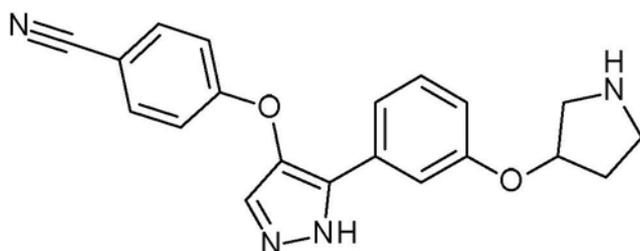
[0452]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
55	4-[[3-[3-[(2-氯吡啶-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  橙色非晶固体	2-氯-4-(氯甲基)吡啶	403.2
56	4-[[3-[3-[(1-甲基吡唑-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  无色非晶固体	4-(氯甲基)-1-甲基-吡唑	372.2

[0454] 实施例57

[0455] (外消旋)-4-[[3-(3-吡咯烷-3-基氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

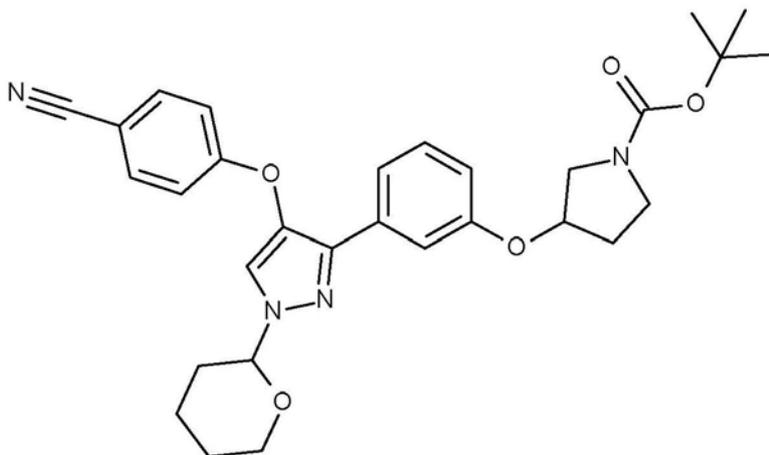
[0456]



[0457] [A] (外消旋,非对映异构)-3-[3-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-

[基]苯氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

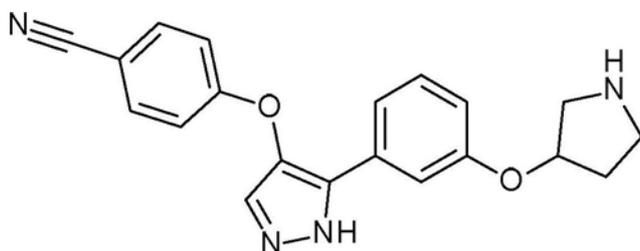
[0458]



[0459] 向冷却至0℃(冰浴)的(外消旋)-4-[3-(3-羟基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈(实施例48[B])(0.1g,0.277mmol)和3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.062g,0.332mmol)在THF(2mL)中的混合物中加入(E)-二氮烯-1,2-二基二(哌啶-1-基甲酮)(0.14g,0.553mmol),接着逐滴加入三正丁基膦(0.073g,0.089mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物用EtOAc稀释,倒入水(5mL)中并且将水层用EtOAc(2x20mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发至干燥。将粗材料用Et₂O研磨,将固体滤除并且蒸发母液。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0%至100%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.043g,28%),为黄色油状物(两种外消旋非对映异构体)。MS:529.5(M-H⁺)。

[0460] [B](外消旋)-4-[[3-(3-吡咯烷-3-基氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0461]

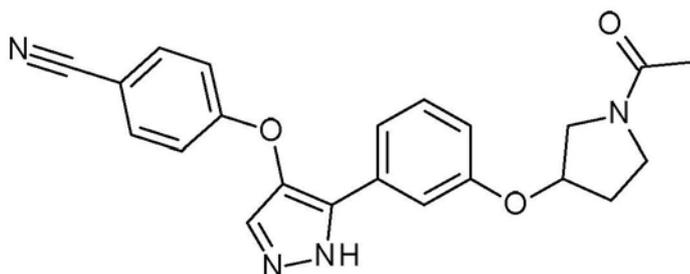


[0462] 类似于对于实施例44[B]的制备所描述的步骤,(外消旋,非对映异构)-3-[3-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]苯氧基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯与HCl(4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物,为无色油状物。MS:347.2(M+H⁺)。

[0463] 实施例58

[0464] (外消旋)-4-[[3-[3-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)氧基苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

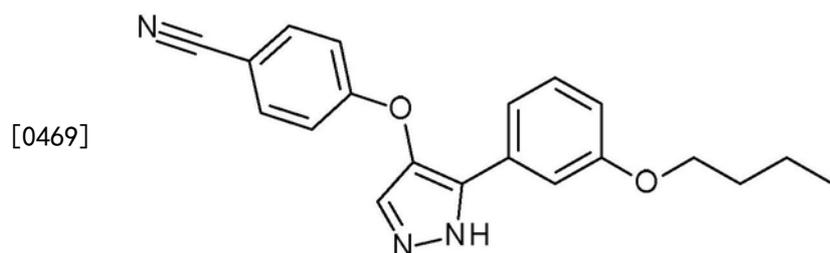
[0465]



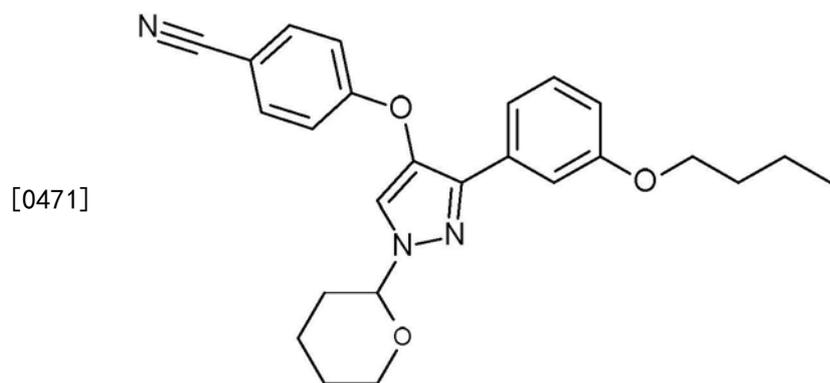
[0466] 向4-[[3-(3-吡咯烷-3-基氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈(实施例57)(0.022g,0.057mmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入三乙胺(0.017g,0.172mmol),乙酸(0.003g,0.057mmol)和TBTU(0.022g,0.069mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h。然后将混合物蒸发至干燥,将残留物溶解在水(5mL)中并且用EtOAc(2x10mL)萃取。将残留物通过制备型HPLC(Gemini NX 3u柱,梯度1%甲酸水溶液/乙腈)纯化,得到标题化合物(0.012g,43%),为无色非晶固体。MS:389.3(M+H⁺)。

[0467] 实施例59

[0468] 4-[[5-(3-丁氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

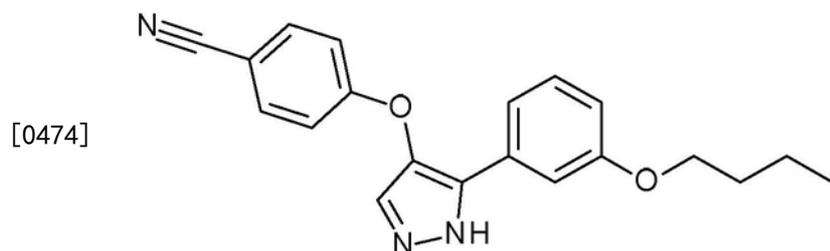


[0470] [A] (外消旋)-4-[3-(3-丁氧基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈



[0472] 类似于实施例57[A]中描述的步骤,将(外消旋)-4-[3-(3-羟基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈(实施例48[B])和3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯与(E)-二氮烯-1,2-二基二(哌啶-1-基甲酮)和三正丁基磷在THF中反应,得到标题化合物,为无色油状物。MS:418.4(M+H⁺)。

[0473] [B]4-[[5-(3-丁氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

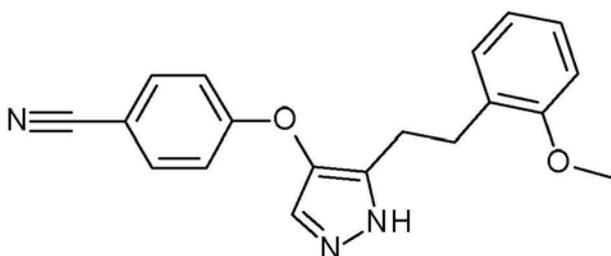


[0475] 类似于对于实施例44[B]的制备所描述的步骤,(外消旋)-4-[3-(3-丁氧基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈与HCl(4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物,为无色油状物。MS:334.2(M+H⁺)。

[0476] 实施例60

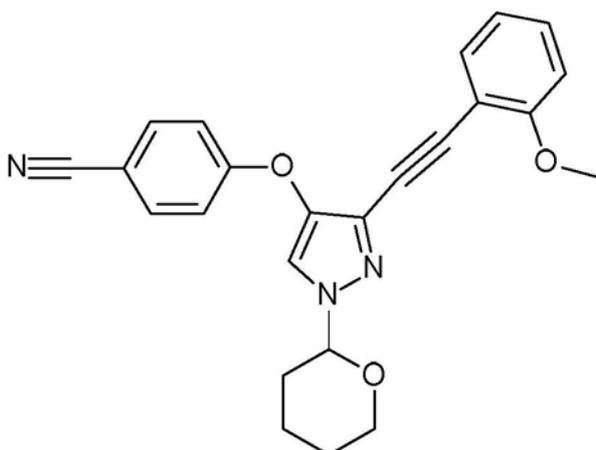
[0477] 4-[[3-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0478]



[0479] [A] (外消旋)-4-[3-[2-(2-甲氧基苯基)乙炔基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈

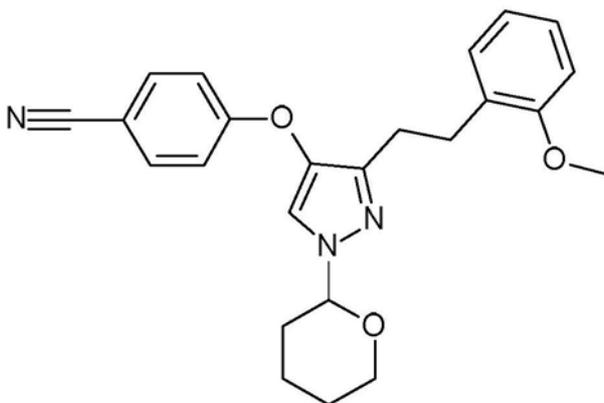
[0480]



[0481] 在密封管中,将(外消旋)-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]三氟甲磺酸酯(中间体B-2)(0.075g,0.180mmol),1-乙炔基-2-甲氧基苯(0.028g,0.216mmol)和TEA(0.091g,0.899mmol)在DMF(1.5mL)中混合。然后,加入二(三苯基膦)氯化钯(II)(0.013g,0.018mmol)和碘化酮(I)(0.007g,0.036mmol)并且将反应混合物加热至80℃达2h。将混合物用EtOAc稀释,倒入水(5mL)中并且将水层用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至40%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.01g,14%),为无色油状物。MS:316.2(M-THP+H⁺)。

[0482] [B] (外消旋)-4-[3-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈

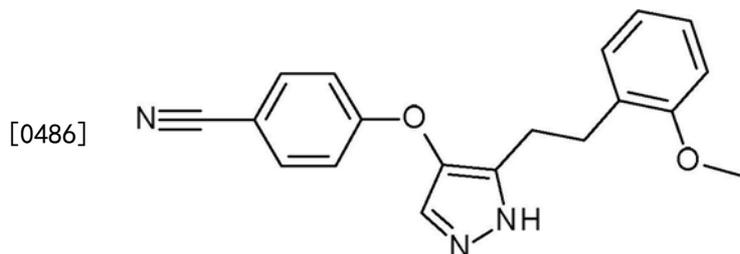
[0483]



[0484] 向用氩吹扫的(外消旋)-4-[3-[2-(2-甲氧基苯基)乙炔基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈(0.01g,0.025mmol)在EtOH(2mL)中的溶液中加入10%Pd/C(0.003g,

0.0025mmol)。然后将反应混合物在H₂(气球)下搅拌5h。将混合物用MeOH稀释,经玻璃纤维过滤器过滤并将滤液蒸发至干燥,得到标题化合物(0.007g,69%),为黄色油状物,在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。MS:404.3 (M+H⁺)。

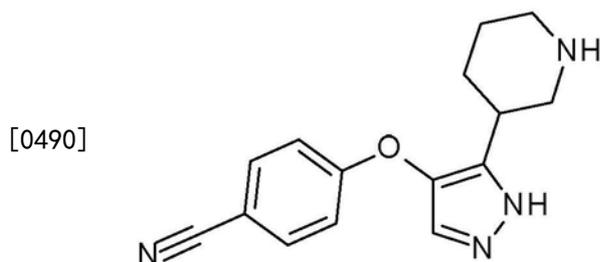
[0485] [C]4-[[3-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈



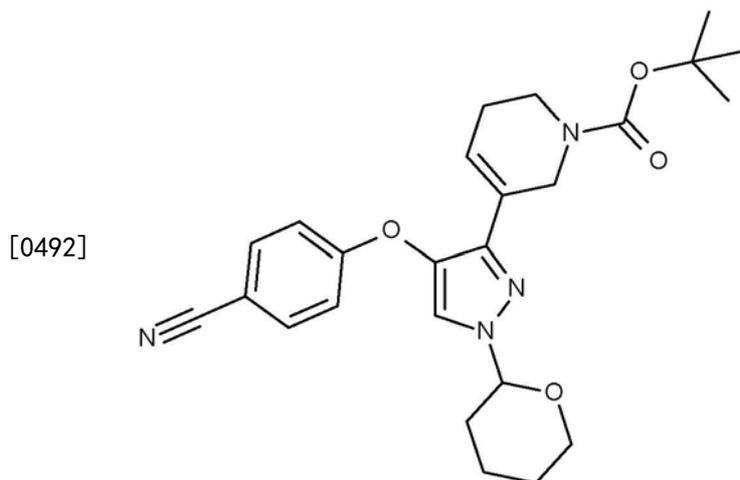
[0487] 类似于对于实施例44[B]的制备所描述的步骤,(外消旋)4-[3-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈与HCl(4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物黄色油状物。MS:320.2 (M+H⁺)。

[0488] 实施例61

[0489] (外消旋)-4-[[5-(3-哌啶基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈



[0491] [A](外消旋)-5-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯

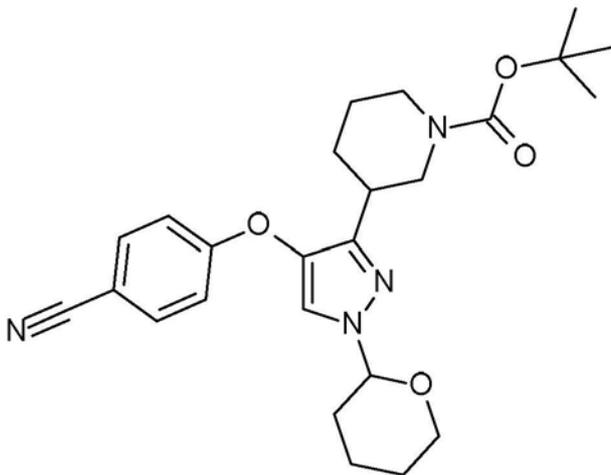


[0493] 在微波小瓶中,将(外消旋)-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]三氟甲磺酸酯(中间体B-2)(0.125g,0.3mmol)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(0.102g,0.329mmol)在DMF(2mL)中混合。将小瓶用氩吹扫,然后加入二(三苯基膦)氯化钯(II)(0.021g,0.03mmol)和1M Na₂CO₃水溶液(0.749mL,0.749mmol)并且然后在微波辐射下将反应混合物加热至120℃达15min。将混合

物用EtOAc稀释,倒入水(10mL)中并且将水层用EtOAc(2x15mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至70%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.095g,70%),为浅黄色油状物。MS:451.4(M+H⁺)。

[0494] [B] (外消旋,非对映异构)-3-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

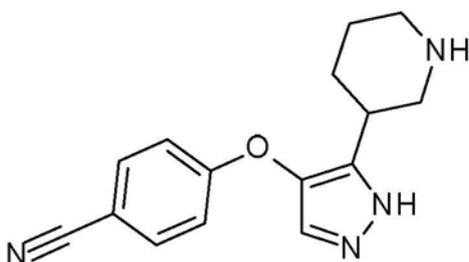
[0495]



[0496] 类似于对于实施例60[B]所描述的步骤,将(外消旋)-5-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁酯氢化,得到标题化合物,为无色油状物。MS:453.4(M+H⁺)。

[0497] [C] (外消旋)-4-[[5-(3-哌啶基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0498]

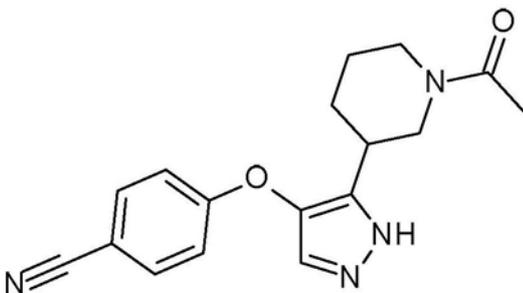


[0499] 类似于对于实施例44[B]的制备所描述的步骤,(外消旋,非对映异构)-3-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯与HCl(4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物,为浅黄色油状物。MS:269.2(M+H⁺)。

[0500] 实施例62

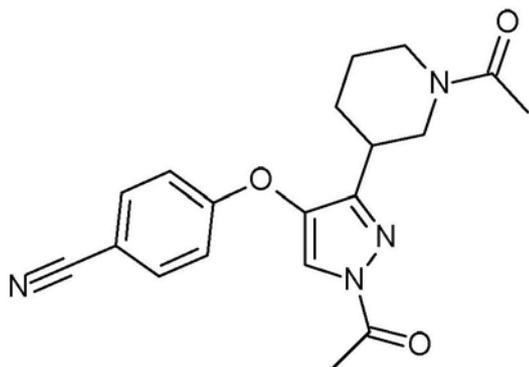
[0501] (外消旋)-4-[[3-(1-乙酰基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0502]



[0503] [A] (外消旋)-4-[1-乙酰基-3-(1-乙酰基-3-哌啶基)吡唑-4-基]氧基苯甲腈

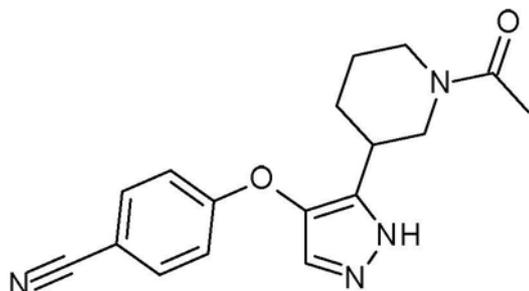
[0504]



[0505] 向冷却至0℃(冰浴)的(外消旋)-4-[[5-(3-哌啶基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈(实施例61)(0.04g,0.149mmol)在DMF(0.6mL)中的溶液中加入TEA(0.07g,0.745mmol),接着加入乙酰氯(0.035g,0.447mmol)并将反应混合物在室温搅拌1h。将混合物在EtOAc中稀释,倒入H₂O(2.5mL)中并将水层用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发,得到标题化合物(0.052g),为黄色油状物,在不进一步纯化的情况下将其用于下一步骤。MS:353.2(M+H⁺)。

[0506] [B](外消旋)-4-[[3-(1-乙酰基哌啶-3-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0507]

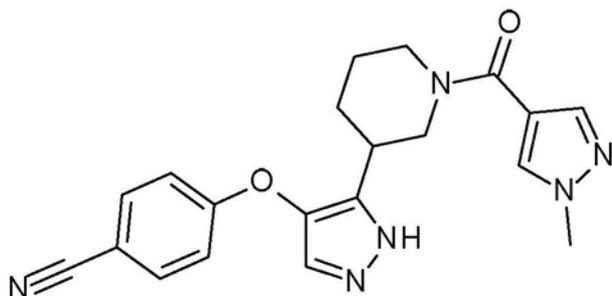


[0508] 向(外消旋)-4-[[1-乙酰基-3-(1-乙酰基-3-哌啶基)吡唑-4-基]氧基]苯甲腈(0.05g,0.142mmol)在二噁烷(0.5mL)中的溶液中加入4M NaOH水溶液(0.177mL,0.709mmol)并将反应混合物在室温搅拌1h。将混合物蒸发至干燥并将残留物通过硅胶急骤色谱(用0至10%MeOH-DCM梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.006g,16%),为无色固体。MS:311.2(M+H⁺)。

[0509] 实施例63

[0510] (外消旋)-4-[[3-[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0511]

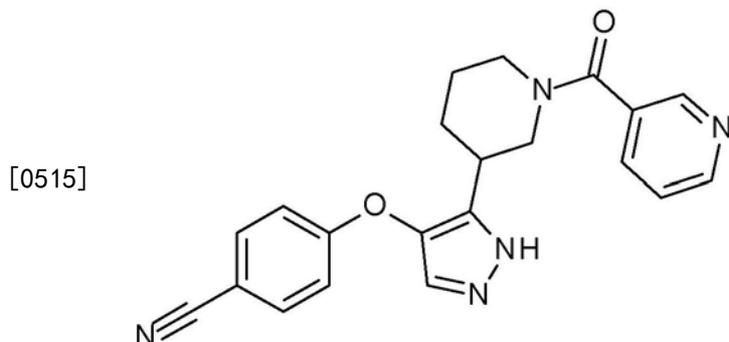


[0512] 向(外消旋)-4-[[5-(3-哌啶基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈(实施例61)(0.04g,0.149mmol)在DMF(0.6mL)中的溶液中加入1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(0.021g,0.164mmol)和

TEA (0.06g, 0.596mmol), 接着加入HATU (0.068g, 0.179mmol) 并将反应混合物在室温搅拌5h。将混合物用EtOAc稀释, 倒入水 (5mL) 中并将水层用EtOAc (2x15mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发。将残留物通过硅胶急骤色谱 (用0至10% MeOH-DCM梯度洗脱) 纯化, 得到标题化合物 (0.015g, 27%), 为无色非晶固体。MS: 377.3 (M+H⁺)。

[0513] 实施例64

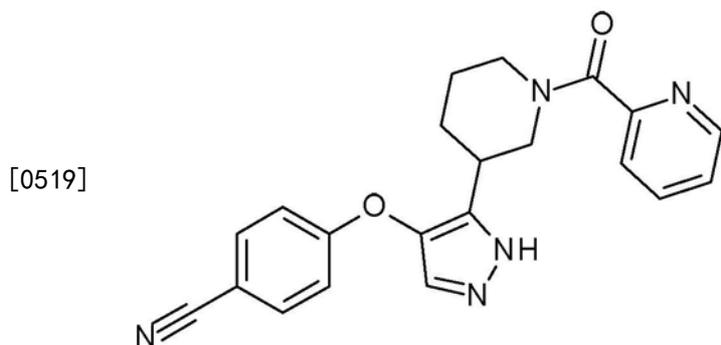
[0514] (外消旋)-4-[[3-[1-(吡啶-3-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈



[0516] 向(外消旋)-4-[[5-(3-哌啶基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈(实施例61) (0.029g, 0.087mmol) 在DMF (0.5mL) 中的溶液中加入烟酸 (0.011g, 0.087mmol) 和TEA (0.026g, 0.262mmol), 接着加入TBTU (0.034g, 0.105mmol) 并将反应混合物在室温搅拌2h。将混合物用EtOAc稀释, 倒入水 (5mL) 中并且将水层用EtOAc (2x15mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发。将残留物通过制备型HPLC (Gemini NX 3u柱, 梯度1%甲酸水溶液/乙腈) 纯化, 得到标题化合物 (0.004g, 10%), 为橙色油状物。MS: 374.3 (M+H⁺)。

[0517] 实施例65

[0518] (外消旋)-4-[[3-[1-(吡啶-2-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

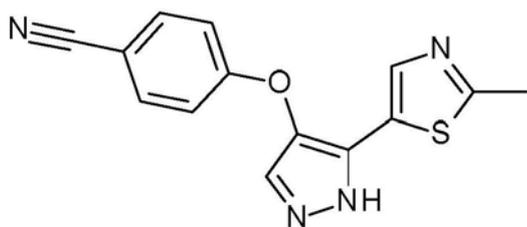


[0520] 类似于对于实施例64的制备所描述的步骤, (外消旋)-4-[[5-(3-哌啶基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈(实施例61) 与吡啶-2-甲酸和TBTU反应, 得到标题化合物, 为无色固体。MS: 374.2 (M+H⁺)。

[0521] 实施例66

[0522] 4-[[3-(2-甲基-1,3-噻唑-5-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0523]

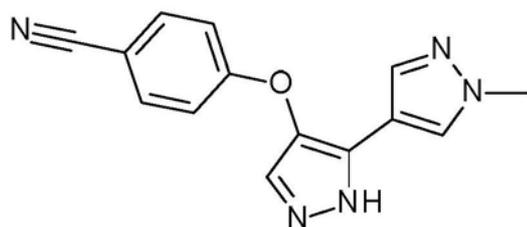


[0524] 类似于实施例61[A]和实施例44[B]中所述的步骤, (外消旋)-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]三氟甲磺酸酯(中间体B-2)与2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噻唑反应并且随后与HCl(4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物,为浅黄色油状物。MS:283.1(M+H⁺)。

[0525] 实施例67

[0526] 4-[[3-(1-甲基吡唑-4-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0527]

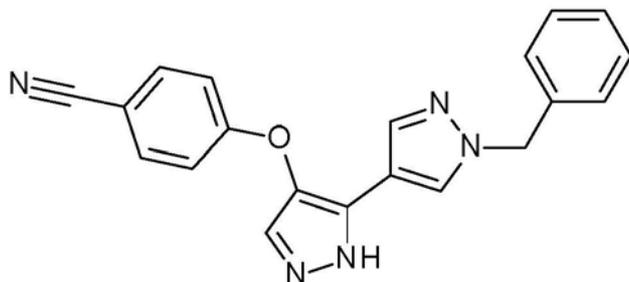


[0528] 类似于实施例61[A]和实施例44[B]中所述的步骤, (外消旋)-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]三氟甲磺酸酯(中间体B-2)与1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑接着与HCl(4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物,为无色油状物。MS:266.2(M+H⁺)。

[0529] 实施例68

[0530] 4-[[5-(1-苄基吡唑-4-基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0531]

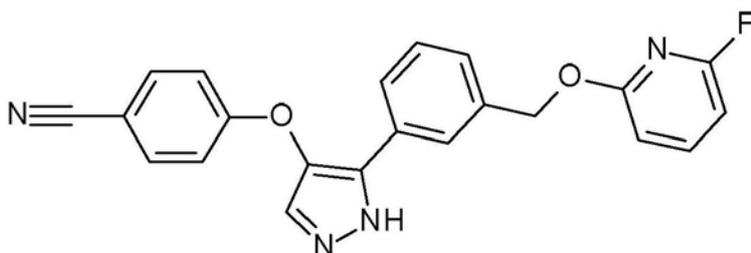


[0532] 类似于实施例61[A]和实施例44[B]中所述的步骤, (外消旋)-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]三氟甲磺酸酯(中间体B-2)与1-苄基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑反应并且接着与HCl(4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物,为无色油状物。MS:342.1(M+H⁺)。

[0533] 实施例69

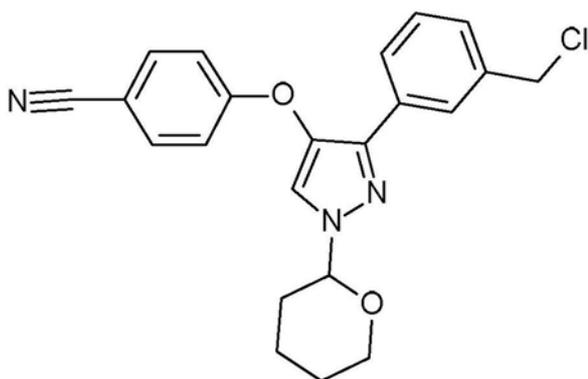
[0534] 4-[[3-[3-[(6-氟吡啶-2-基)氧基甲基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0535]



[0536] [A] (外消旋)-4-[3-[3-(氯甲基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈

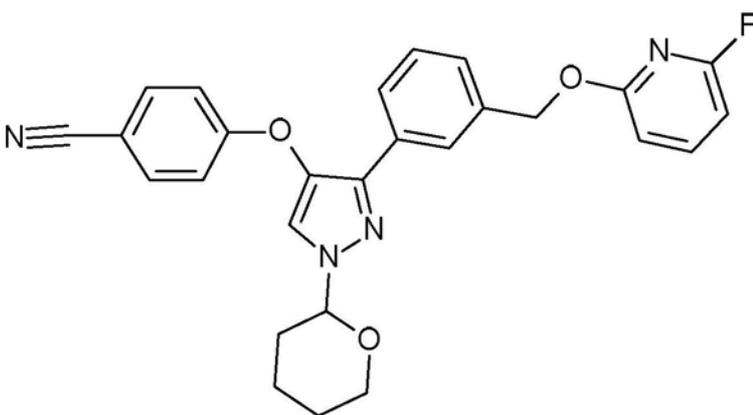
[0537]



[0538] 向冷却至0℃的(外消旋)-4-[3-[3-(羟基甲基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈(实施例49[A]) (0.13g, 0.329mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入2,4,6-三甲基吡啶 (0.064g, 0.527mmol), 甲磺酰氯 (0.64g, 0.56mmol) 和氯化锂 (0.028g, 0.658mmol)。将反应混合物在0℃搅拌10min并且随后在室温搅拌1h。将混合物用EtOAc稀释, 倒入饱和NaHCO₃溶液 (5mL) 中并将水层用EtOAc (2x10mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并蒸发, 得到标题化合物 (0.144g, 100%), 为无色油状物。在没有进一步纯化的情况下将粗产物用于下一步骤。MS: 394.2 (M+H⁺)。

[0539] [B] (外消旋)-4-[3-[3-[(6-氟-2-吡啶基)氧基甲基]苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈

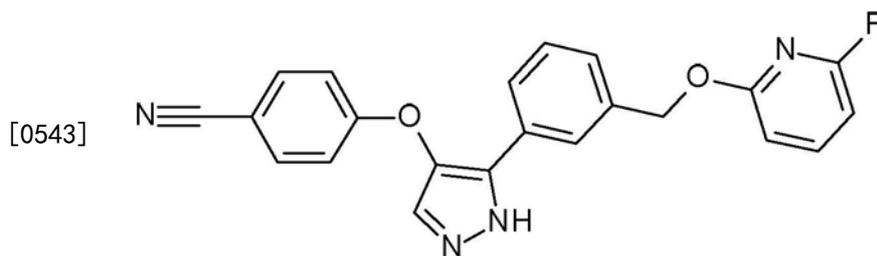
[0540]



[0541] 向(外消旋)-4-[3-[3-(氯甲基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈 (0.038g, 0.088mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中加入6-氟吡啶-2-醇 (0.01g, 0.088mmol) 和K₂CO₃ (30.4mg, 0.22mmol)。将反应混合物加热至60℃过夜。将混合物用EtOAc稀释, 倒入1M HCl溶液中并将水层用EtOAc (2x10mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过

滤并蒸发。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0%至40%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.047g,85%),为无色油状物。MS:471.2 (M+H⁺)。

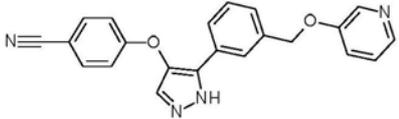
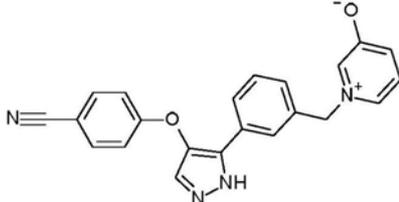
[0542] [C]4-[[3-[3-[(6-氟吡啶-2-基)氧基甲基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈



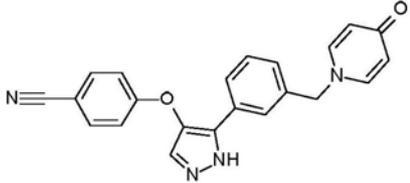
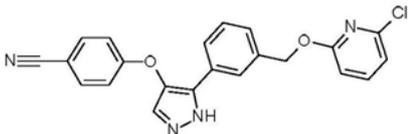
[0544] 类似于对于实施例44[B]的制备所描述的步骤,(外消旋)-4-[3-[3-[(6-氟-2-吡啶基)氧基甲基]苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈与HCl(4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物,为无色非晶固体。MS:387.2 (M+H⁺)。

[0545] 类似于对于实施例69[B]和[C]的制备所述的步骤,通过将(外消旋)-4-[3-[3-(氯甲基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈与指定的杂环反应并且随后用酸处理制备表5中列出的以下实施例。

[0546] 表5

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
70	<p>4-[[3-[3-(吡啶-3-基氧基甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈</p>  <p>无色油状物</p>	吡啶-3-醇	369.2
71	<p>1-[[3-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡唑-3-基]苯基]甲基]吡啶-1-鎓-3-醇盐</p>  <p>棕色油状物</p>	吡啶-3-醇	369.2

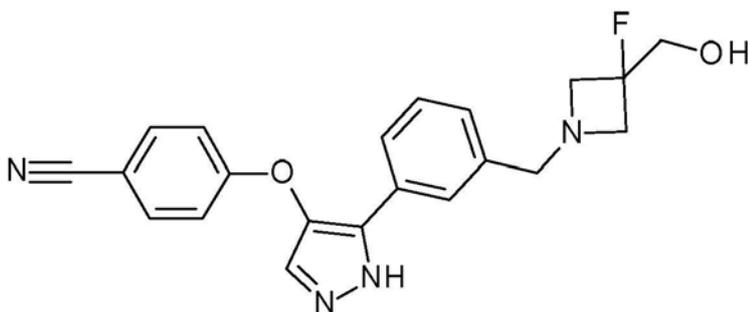
[0547]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
72	4-[[3-[3-[(4-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  无色油状物	吡啶-4-醇	369.2
73	4-[[3-[3-[(6-氯吡啶-2-基)氧基甲基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  无色油状物	6-氯吡啶-2-醇	403.1

[0549] 实施例74

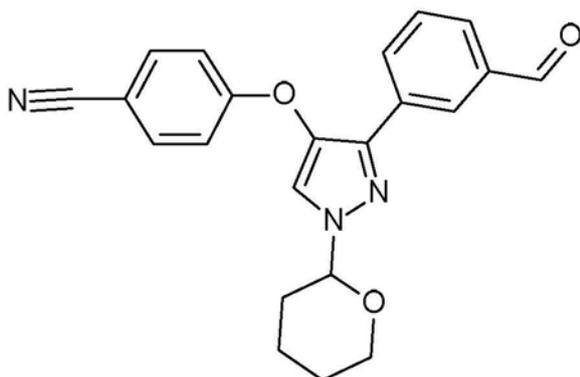
[0550] 4-[[3-[3-[[3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0551]



[0552] [A] (外消旋)-4-[3-(3-甲酰基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈

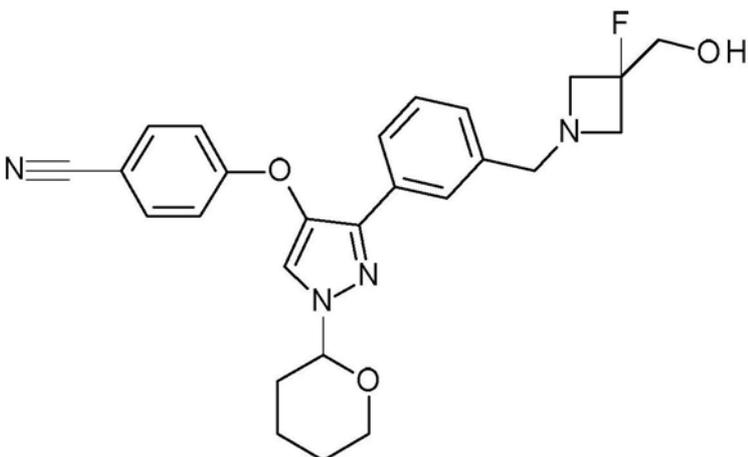
[0553]



[0554] 向(外消旋)-4-[3-[3-(羟基甲基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈(实施例49[A])(0.159g,0.403mmol)在二噁烷(5mL)中的溶液中加入二氧化锰(0.421g,4.84mmol)并且将反应混合物加热至60℃达3h。将混合物用EtOAc稀释,通过Dicalite过滤并且用EtOAc洗涤。蒸发溶剂并且将残留物通过硅胶急骤色谱(用0% to 20%EtOAc-庚烷梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.115g,73%),为无色油状物。MS:290.1 (M+H-THP⁺)。

[0555] [B] (外消旋)-4-[3-[3-[[3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈

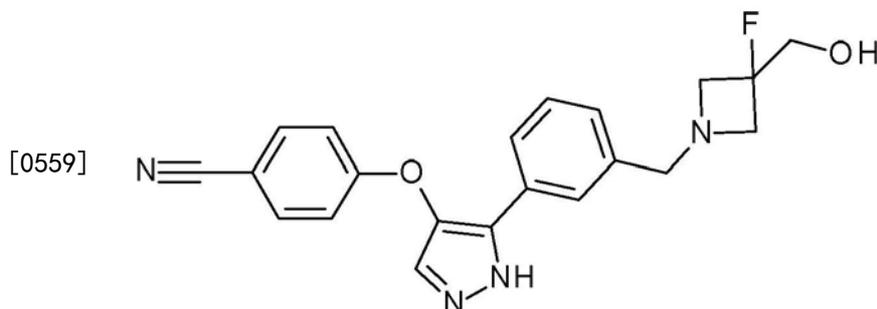
[0556]



[0557] 向(外消旋)-4-[3-(3-甲酰基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈(0.065g,0.164mmol)在DCE(1mL)中的溶液中加入3-氟氮杂环丁烷-3-基)甲醇(0.017g,0.164mmol)和乙酸(0.012mg,0.197mmol)。将反应混合物在室温搅拌30min,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.104g,0.493mmol)并且继续搅拌2h。将混合物用EtOAc稀释,倒入水(5mL)中并且将水层用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过

滤并蒸发。将残留物通过硅胶急骤色谱(用0%至15%MeOH-DCM梯度洗脱)纯化,得到标题化合物(0.019g,20%),为无色油状物。MS:463.3(M+H⁺)。

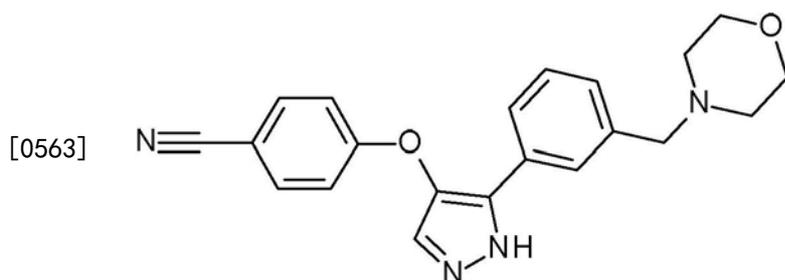
[0558] [C]4-[[3-[3-[[3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈



[0560] 类似于对于实施例44[B]的制备所描述的步骤,(外消旋)-4-[3-[3-[[3-氟-3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲基]苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈与HCl(4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物,为棕色固体。MS:379.2(M+H⁺)。

[0561] 实施例75

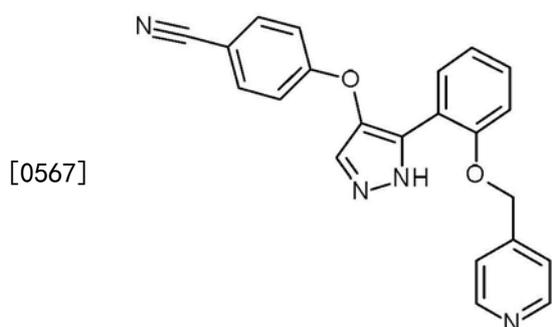
[0562] 4-[[3-[3-(吗啉-4-基甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈



[0564] 类似于对于实施例74的制备所描述的步骤,(外消旋)-4-[3-(3-乙酰基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈与吗啉并且接着与HCl(4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物,为黄色油状物。MS:361.2(M+H⁺)。

[0565] 实施例76

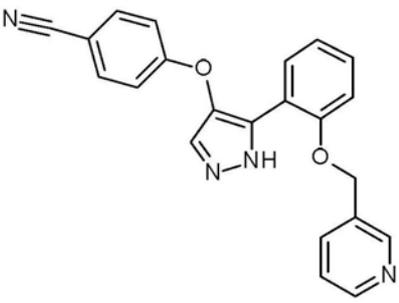
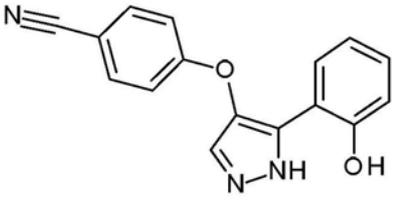
[0566] 4-[[3-[2-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

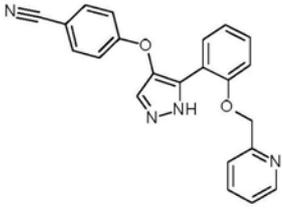
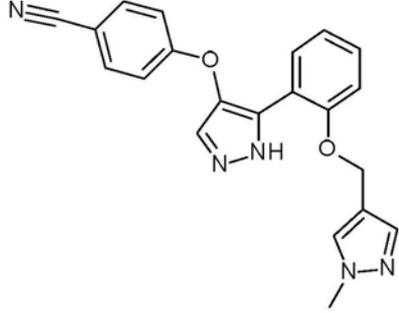


[0568] 类似于实施例48[A]和48[B],以及实施例50[A]和50[B]中所述的步骤,从4-[[5-(2-苯基甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈(实施例41)通过以下反应顺序制备标题化合物:i)与二氢-吡喃反应;ii)通过催化加氢去除苄基;iii)用4-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐,碳酸钾烷基化;iv)去除保护基团;获得其为无色非晶固体。MS:369.1(M+H⁺)。

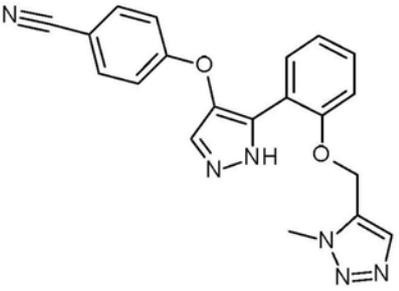
[0569] 类似于对于实施例50的制备所描述的步骤,通过将(外消旋)-4-[3-(2-羟基苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈(实施例76,步骤ii)反应产物)与卤代-甲基杂环化合物反应并随后与酸反应制备表6中列出的以下实施例。

[0570] 表6

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
77	4-[[3-[2-(吡啶-3-基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈 	3-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐	369.1
[0571]	棕色非晶固体		
78	4-[[3-(2-羟基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈 	仅脱保护(无烷基化)	278.1
	无色非晶固体		

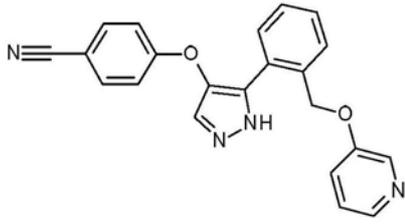
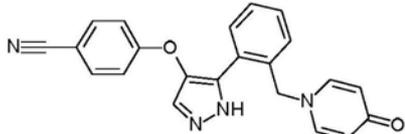
实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
79	4-[[3-[2-(吡啶-2-基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  无色非晶固体	2-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐	369.1
80	4-[[3-[2-[(1-甲基吡唑-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  无色非晶固体	4-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑盐酸盐	372.2

[0572]

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
[0573] 81	4-[[3-[2-[(3-甲基三唑-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  无色固体	5-(氯甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑	373.1

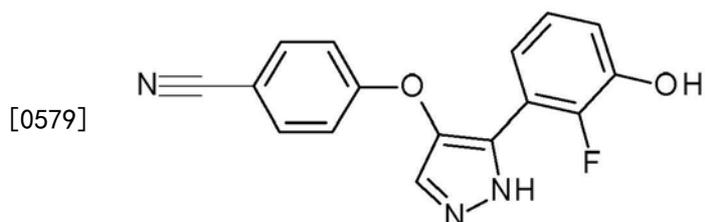
[0574] 类似于对于实施例69[B]和[C]的制备所述的步骤,通过将(外消旋)-4-[3-[2-(氯甲基)苯基]-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯甲腈(通过i)与二氢-吡喃反应;ii)用硼烷四氢呋喃复合物还原;iii)用甲磺酰氯, LiCl, 2,4,6-三甲基吡啶, DMF处理,从2-[4-(4-氰基苯氧基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸(实施例40)制备)与指定的杂环反应并随后与酸反应来制备表7中列出的以下实施例。

[0575] 表7

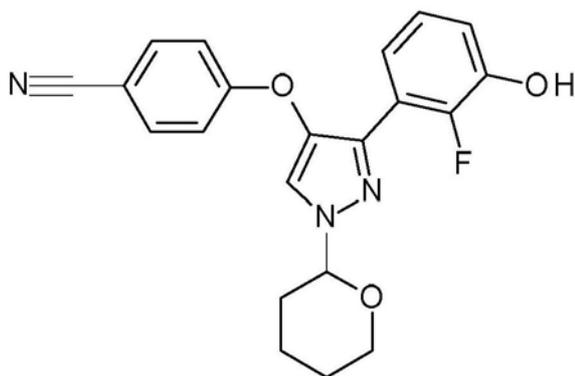
实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
82	4-[[3-[2-(吡啶-3-基氧基甲基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  浅棕色非晶固体	吡啶-3-醇	369.1
83	4-[[3-[2-[(4-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  无色非晶固体	吡啶-4-醇	369.1

[0577] 实施例84

[0578] 4-[[3-(2-氟-3-羟基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0580] [A] (外消旋)-[4-[3-(2-氟-3-羟基-苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基苯

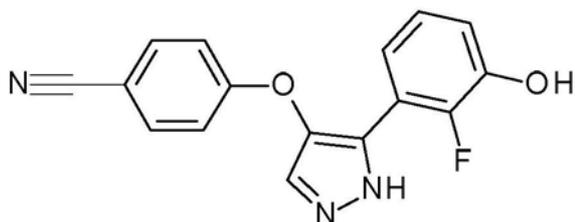
甲腈



[0581]

[0582] 在微波小瓶中,将(外消旋)-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]三氟甲磺酸酯(中间体B-2)(0.296g,0.674mmol)和2-氟-3-羟基苯基硼酸(0.105g,0.674mmol)在DMF(3.0mL)中混合。将混合物用氩吹扫,然后加入二(三苯基膦)氯化钯(II)(0.047g,0.067mmol),接着加入1M Na₂CO₃水溶液(2mL,2.02mmol)。然后将反应混合物在微波中立即加热至80℃达5min。将混合物用EtOAc稀释,倒入1M HCl水溶液中并且将水层用EtOAc(2x15mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并蒸发。将残留物通过制备型HPLC(Gemini NX 3u柱,梯度1%甲酸水溶液/乙腈)纯化,得到标题化合物(0.031g,10%),为无色油状物。MS:380.2(M+H⁺)。

[0583] [B]4-[[3-(2-氟-3-羟基苯基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

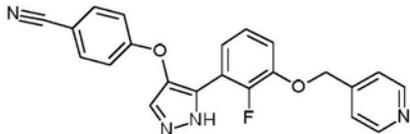


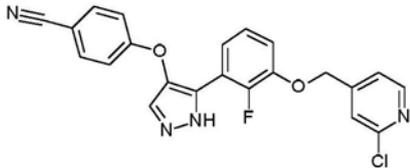
[0584]

[0585] 类似于对于实施例44[B]的制备所描述的步骤,(外消旋)-[4-[3-(2-氟-3-羟基-苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈与HCl(4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物,为无色固体。MS:296.1(M+H⁺)。

[0586] 类似于对于实施例50的制备所描述的步骤,通过将(外消旋)-[4-[3-(2-氟-3-羟基-苯基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈(实施例84[A])与卤代-甲基杂环化合物反应并且接着与酸反应,制备表8中列出的以下实施例。

[0587] 表8

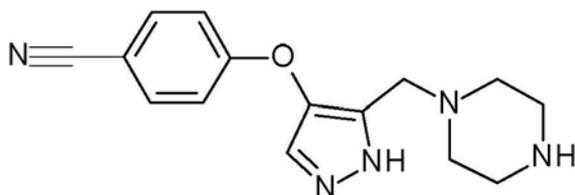
实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
[0588] 85	4-[[3-[2-氟-3-(吡啶-4-基甲氧基)苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  无色油状物	4-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐	387.1

实施例	名称 外观	反应物	MS (M+H ⁺)
[0589] 86	4-[[3-[3-[(2-氯吡啶-4-基)甲氧基]-2-氟苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈  黄色油状物	2-氯-4-(氯甲基)吡啶	421.1

[0590] 实施例87

[0591] 4-[[5-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0592]

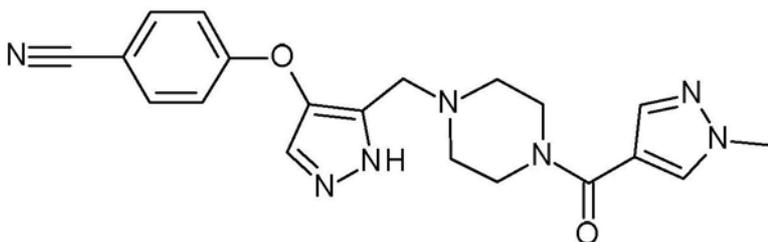


[0593] 类似于对于实施例44[B]的制备所描述的步骤, (外消旋)-4-[[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]甲基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间体B-3)与HCl(4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物,为无色油状物。MS:284.2(M+H⁺)。

[0594] 实施例88

[0595] 4-[[5-[[4-(1-甲基吡唑-4-羰基)哌嗪-1-基]甲基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0596]

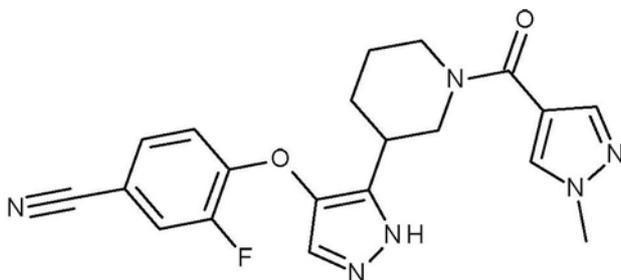


[0597] 类似于对于实施例64的制备所描述的步骤, 4-[[5-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈(实施例87)与1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸和TBTU反应,得到标题化合物,为无色非晶固体。MS:392.2(M+H⁺)。

[0598] 实施例89

[0599] (外消旋)-3-氟-4-[[5-[1-(1-甲基吡唑-4-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0600]

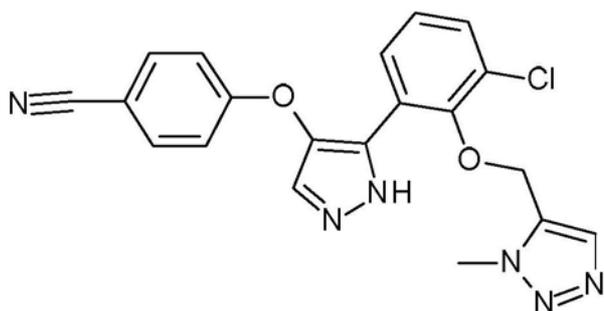


[0601] 通过以下反应顺序制备标题化合物:i)类似于对于实施例61[A]的制备所描述的步骤, (外消旋)-[4-(4-氰基-2-氟-苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]三氟甲磺酸酯(类似于对于中间体B-2所述的步骤制备,但用3-氟-4-羟基-苯甲腈替代4-羟基苯甲腈)与3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯反应;ii)类似于对于实施例60[B]的制备所描述的步骤催化氢化;iii)类似于对于实施例44[B]所述的步骤去除保护基团;iv)类似于对于实施例64的制备所描述的步骤,在TBTU的帮助下与1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸偶联;得到标题化合物,为无色非晶固体。MS:395.2(M+H⁺)。

[0602] 实施例90

[0603] 4-[[3-[3-氯-2-[(3-甲基三唑-4-基)甲氧基]苯基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0604]

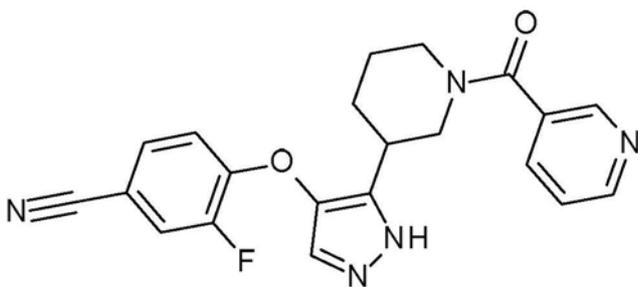


[0605] 类似于实施例61 [A], 实施例50 [A] 和实施例44 [B] 中所述的步骤, (外消旋)-[4-(4-氰基苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]三氟甲磺酸酯(中间体B-2)与3-氯-2-羟基苯基硼酸反应,接着与5-(氯甲基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑反应,随后与HCl (4M的二噁烷溶液)在MeOH中反应,得到标题化合物,为无色非晶固体。MS: 407.1 (M+H⁺)。

[0606] 实施例91

[0607] (外消旋)-3-氟-4-[[3-[1-(吡啶-3-羰基)哌啶-3-基]-1H-吡唑-4-基]氧基]苯甲腈

[0608]



[0609] 通过以下反应顺序制备标题化合物: i) 类似于对于实施例61 [A] 的制备所描述的步骤, (外消旋)-[4-(4-氰基-2-氟-苯氧基)-1-四氢吡喃-2-基-吡唑-3-基]三氟甲磺酸酯(类似于对于中间体B-2的制备所描述的步骤制备, 但用3-氟-4-羟基-苯甲腈替代4-羟基苯甲腈)与3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯反应; ii) 类似于对于实施例60 [B] 的制备所描述的步骤催化氢化; iii) 类似于对于实施例44 [B] 的制备所述的步骤去除保护基团; iv) 类似于对于实施例64的制备所描述的步骤, 在TBTU的帮助下与烟酸偶联; 得到标题化合物, 为棕色油状物。MS: 392.2 (M+H⁺)。

[0610] 实施例A

[0611] 式(I)化合物可以以本身已知的方式用作制备以下组成的片剂中的活性成分:

	每片
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
[0612] 玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟丙基甲基纤维素	20 mg
	425 mg

[0613] 实施例B

[0614] 式(I)化合物可以以本身已知的方式用作制备以下组成的胶囊中的活性成分：

每胶囊

活性成分	100.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
[0615] 乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	<u>0.5 mg</u>
	220.0 mg