



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103119038 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201180031281. 1

C07D 413/14(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 04. 21

C07D 417/14(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4245(2006. 01)

61/327, 315 2010. 04. 23 US

A61K 31/425(2006. 01)

A61K 31/4439(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/4985(2006. 01)

2012. 12. 24

A61K 31/506(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 29/00(2006. 01)

PCT/US2011/033364 2011. 04. 21

A61P 37/00(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

(56) 对比文件

W02011/133734 EN 2011. 10. 27

WO 2008141731 A2, 2008. 11. 27,

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

WO 03062252 A1, 2003. 07. 31,

地址 美国新泽西州

CN 101528726 A, 2009. 09. 09,

(72) 发明人 R. J. 彻尼 Y. 张

审查员 王丽

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

C07D 413/04(2006. 01)

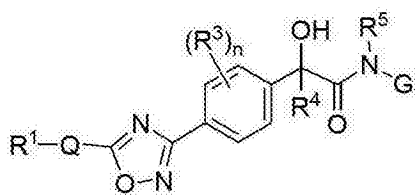
权利要求书12页 说明书120页

(54) 发明名称

作为 1- 磷酸鞘氨醇 1 受体激动剂的 4- (5- 异噁唑基或 5- 吡唑基 -1, 2, 4- 噁二唑基 -3- 基) 扁桃酰胺

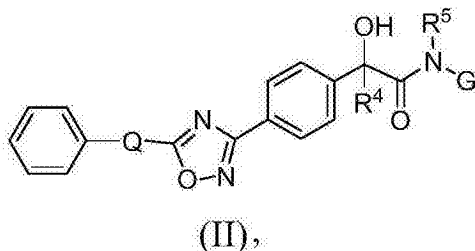
(57) 摘要

本发明披露了式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中 :Q 为 ;R<sup>1</sup>为取代有 0-3 个取代基的苯基 ;以及 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和 G 在本申请中定义。还披露了使用这种化合物作为 G 蛋白偶联受体 S1P<sub>1</sub> 的选择性激动剂的方法, 和包含这种化合物的药物组合物。这些化合物可在多种治疗领域中用于治疗、预防或减慢疾病或障碍的进展, 例如自身免疫性疾病和血管疾病。

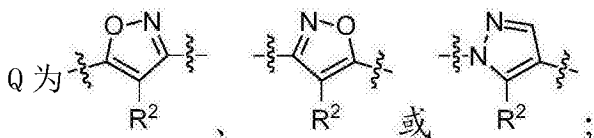


(I)

1. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有式 (II) :



其中 :



$R^2$  为  $-\text{CF}_3$ ;

$R^4$  为 H 或  $-\text{CH}_3$ ;

$R^5$  为 H 或  $-\text{CH}_3$ ; 以及

G 为 :

(i) H、 $\text{C}_{1-3}$  烷基, 或环丁基 ;

(ii)  $\text{C}_{1-2}$  烷基, 其取代有  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ , 或  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ ;

(iii) 羟基  $\text{C}_{2-6}$  烷基或氰基  $\text{C}_{1-4}$  烷基 ;

(iv)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-R^a$ , 其中  $R^a$  为取代有 0 或 1 个选自以下的取代基的  $\text{C}_{3-6}$  环烷基 :  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ , 和  $-\text{CH}_2\text{OH}$  ;

(v)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-R^b$ , 其中  $R^b$  为取代有 0 或 1 个选自以下的取代基的苯基 :  $-\text{OH}$ 、羟基  $\text{C}_{1-2}$  烷基, 和  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ;

(vi)  $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ , 其中  $R^c$  为 H 或  $-\text{CH}_3$ ; 以及  $R^d$  为 H、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、环丙基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OH})$ 、 $-\text{CH}_2$ (咪唑基)、N-甲基氮杂环丁烷基, 或 ;

(vii)  $-\text{CH}(\text{CN})\text{R}^e$ , 其中  $R^e$  为苯基、苄基或  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ;

(viii)  $-\text{CHR}^f\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ , 其中  $R^f$  为  $-\text{CH}_3$ 、叔丁基、 $-\text{CN}$ , 或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  苯基 ;

(ix)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^g$ , 其中  $R^g$  为  $-\text{CH}_3$  或  $-\text{O}$ (叔丁基) ;

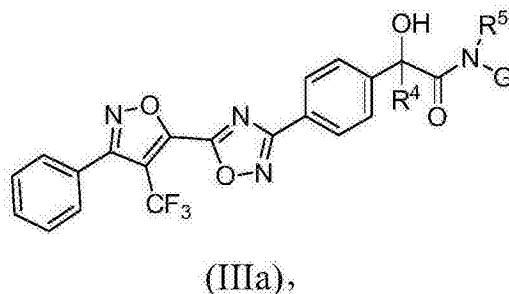
(x)  $-\text{CHR}^h-(\text{CH}_2)_{0-2}-R^i$ , 其中  $R^h$  为 H 或  $-\text{CH}_3$ , 和  $R^i$  为吡咯基、噁吩基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基, 或苯并咪唑基, 每个基团取代有 0-3 个独立选自以下的取代基 :  $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $-\text{NH}_2$ 、苯基、甲基苯基、苄基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  苯基、吡啶基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 和 / 或  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;

(xi)  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-R^j$ , 其中  $R^j$  为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、咪唑烷酮基, 或 或者

(xii)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{R}^k$ , 其中  $R^k$  为 以及每个  $R^x$  独立地选自 H、

F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ , 和 / 或  $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有式 (IIIa) :



其中 :

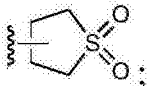
G 为 :

(i) H、C<sub>1-2</sub>烷基,或环丁基 ;

(ii) C<sub>1-2</sub>烷基,其取代有 -NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-C(O)OH,或 -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ;

(iii) 羟基 C<sub>2-5</sub>烷基或氰基 C<sub>1-4</sub>烷基 ;

(iv) 取代有 -CN 的环丙基 ;

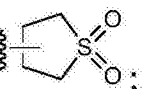
(v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>,其中 R<sup>c</sup>为 H 或 -CH<sub>3</sub>,和 R<sup>d</sup>为 H、C<sub>1-4</sub>烷基、环丙基、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)、-CH<sub>2</sub>(咪唑基)、N-甲基氮杂环丁烷基,或  ;


(vi) -CH(CN)R<sup>e</sup>,其中 R<sup>e</sup>为苯基、苄基,或 -C(O)NH<sub>2</sub> ;

(vii) -CHR<sup>f</sup>C(O)NH(CH<sub>3</sub>),其中 R<sup>f</sup>为 -CH<sub>3</sub>、叔丁基、-CN,或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-苯基 ;

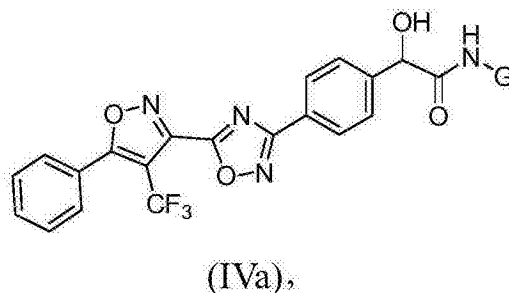
(viii) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>g</sup>,其中 R<sup>g</sup>为 -CH<sub>3</sub>或 -O(叔丁基) ;

(ix) -CHR<sup>h</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-R<sup>i</sup>,其中 R<sup>h</sup>为 H 或 -CH<sub>3</sub>,和 R<sup>i</sup>为吡咯基、噁吩基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基,或苯并咪唑基,每个基团取代有 0-3 个独立选自以下的取代基 :C<sub>1-3</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、苯基、甲基苯基、苄基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-苯基、吡啶基、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,和 / 或 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> ;

(x) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-R<sup>j</sup>,其中 R<sup>j</sup>为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、咪唑烷酮基,或  ; 或者

(xi) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-R<sup>k</sup>,其中 R<sup>k</sup>为  以及每个 R<sup>x</sup>独立地为 H、F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>,和 / 或 -C(O)OCH<sub>3</sub>。

3. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有式 (IVa) :

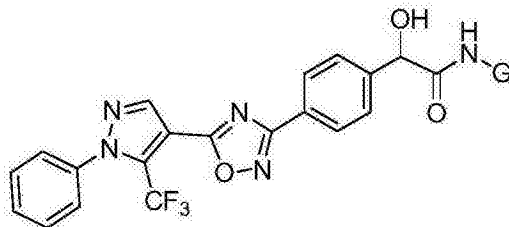


其中 :

G 为：

- (i) 乙基；
- (ii) 羟基 C<sub>2-4</sub>烷基；
- (iii) -CH<sub>2</sub>C(O)NHR<sup>d</sup>, 其中 R<sup>d</sup>为 -CH<sub>3</sub>或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;或者
- (iv) -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-R<sup>i</sup>, 其中 R<sup>i</sup>为咪唑基或吡啶基。

4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物具有式 (Va) :



(Va),

其中：

G 为：

- (i) C<sub>1-3</sub>烷基；
- (ii) 甲基, 其取代有 -C(O)OH 或 -C(O)O(C<sub>1-4</sub>烷基)；
- (iii) 羟基 C<sub>2-6</sub>烷基；
- (iv) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-R<sup>a</sup>, 其中 R<sup>a</sup>为取代有 0 或 1 个选自以下的取代基的 C<sub>3-6</sub>环烷基: -OH 和 -CH<sub>2</sub>OH；
- (v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-R<sup>b</sup>, 其中 R<sup>b</sup>为取代有 0 或 1 个选自以下的取代基的苯基: -OH、羟基 C<sub>1-2</sub>烷基, 和 -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；
- (vi) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>；
- (viii) -CH<sub>2</sub>-(吡啶基)；或者
- (vii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-R<sup>j</sup>, 其中 R<sup>j</sup>为吡咯烷基或 N-甲基吡咯烷基。

5. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自：

- 2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；
- N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；
- 2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；
- 3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)丙酸；
- N-(氰基甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；
- 3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)丙酰胺；
- 2-羟基-N-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

2-羟基-N-(噁唑-5-基甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-(2-(乙基氨基)-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-乙基-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-(氰基甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA;

2-羟基-N-甲基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-((1H-咪唑-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA;

2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA;

2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA;

2-羟基-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)丙酸;

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)乙酰胺;

N-乙基-2-羟基-N-甲基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

(2S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N,3,3-三甲基丁酰胺;

(2S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N-甲基-4-苯基丁酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)

苯基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺;

N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA;

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(3,3-二氧化-四氢噻吩-3-基)乙酰胺;

2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N-甲基丙酰胺;

2-羟基-N-(2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)乙酰胺;

2-羟基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(2-氧代-2-(1,1-二氧化-四氢噻吩-3-基氨基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(噻唑-4-基)乙基)乙酰胺;

2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-((R)-1-氰基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-((S)-1-氰基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-(1-氰基环丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-(2-氰基丙-2-基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-((S)-1-氰基-2-甲基丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-((R)-1-氰基-2-甲基丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-((S)-1-氰基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-((S)-2-羟基丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-(2,3-二羟基丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(3-羟基丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(2-甲氧基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)乙基氨基甲酸叔丁酯;

N-(2-氨基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA;

N-(2-乙酰氨基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-((2-氨基噁唑-4-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA;

3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)-N,N-二甲基丙酰胺;

3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)-N-甲基丙酰胺;

N-乙基-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)丙酰胺;

3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)-N,N-二甲基丙酰胺;

N-叔丁基-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)丙酰胺;

N-环丙基-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)丙酰胺;

3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)丙酰胺;

N-((1H-咪唑-2-基)甲基)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)丙酰胺-TFA;

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(噻吩-3-基甲基)乙酰胺;

N-((4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)

异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺；

2-羟基-N-(2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

N-((1H-吡啶-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

N-((1H-四唑-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)乙酰胺-TFA；

N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA；

N-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

N-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

2-羟基-N-(3-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

2-羟基-N-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

N-((4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(噻唑-4-基)乙基)乙酰胺；

2-羟基-N-(3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

1-(3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯；

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(噻唑-2-基甲基)乙酰胺；

2-羟基-N-(噻唑-2-基甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

2-羟基-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

2-羟基-N-((5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

2-羟基-N-((4-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺；

2-羟基-N-((3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-氰基-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N-甲基乙酰胺;

N-(1-氰基-2-苯基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-(氰基(苯基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-(2-氨基-1-氰基-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA;

2-羟基-N-((5-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA;

N-((S)-1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA;

2-羟基-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-((4-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA;

2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA;

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(吡嗪-2-基)乙基)乙酰胺-TFA;

N-环丁基-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-((5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

5-((2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯;

2-羟基-N-((3-异丙基异噁唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)

苯基)-N-((1-对甲苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺;

N-((1-苄基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-((4-苄乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(噁唑-5-基甲基)-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)甲基)乙酰胺;

2-羟基-N-((5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-((1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-((5-甲基-3-苄基异噁唑-4-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酰胺;

N-(氰基甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酰胺;以及

2-羟基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-(4-(5-(3-苄基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酰胺。

6. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:

2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(1-苄基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(3-羟基丙基)-2-(4-(5-(1-苄基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(4-(5-(1-苄基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-(2-羟基-2-(4-(5-(1-苄基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二

唑-3-基)苯基)乙酰氨基乙酸叔丁酯;

2-羟基-N-((S)-2-羟基丙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-(2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)乙酸;

2-羟基-N-甲基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-乙基-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-4-基甲基)乙酰胺;

2-羟基-N-(4-(2-羟基乙基)苯基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(4-羟基苯乙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(4-氨磺酰基苄基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(4-氨磺酰基苄基)乙酰胺;

N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-丙基乙酰胺;

3-(2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酰胺;

2-羟基-N-(4-(羟基甲基)苄基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基))-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(((1R,2R)-2-羟基环己基)甲基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(((1R,2S)-2-(羟基甲基)环己基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环己基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(4-羟基丁基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(1-(羟基甲基)环戊基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(3-羟基苄基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(4-羟基苄基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;以及

2-羟基-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺。

7. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物选自:

2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-((S)-2-羟基丙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA;

N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

N-乙基-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;

2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺-TFA;

2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺;以及

N-(2-(乙基氨基)-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺。

8. 药物组合物,其包含权利要求1-7中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

9. 权利要求 1-7 中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗自身免疫性疾病或慢性炎性疾病的药物中的用途。

## 作为 1-磷酸鞘氨醇 1 受体激动剂的 4-(5-异噁唑基或 5-吡唑基 -1,2,4-噁二唑基 -3-基)扁桃酰胺

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2010 年 4 月 23 日提交的美国临时专利申请 61/327,315 的权益。

### 技术领域

[0003] 本发明一般地涉及可用作 S1P<sub>1</sub>激动剂的扁桃酰胺杂环化合物。本申请提供扁桃酰胺杂环化合物、包含所述化合物的组合物,及其使用方法。本发明还涉及包含至少一种本发明化合物的药物组合物,其可用于治疗涉及 S1P<sub>1</sub>激动的病症,例如自身免疫性疾病和血管疾病。

### 背景技术

[0004] 已经证实 1-磷酸鞘氨醇 (S1P) 引起许多细胞效应,包括导致血小板聚集、细胞增殖、细胞形态学、肿瘤细胞侵入、内皮细胞和白细胞趋化作用、内皮细胞体外血管发生以及淋巴细胞运输的细胞效应。因此 S1P 受体为针对各种治疗应用诸如肿瘤生长抑制、血管疾病和自身免疫性疾病的有效靶标。S1P 通过名称为 S1P<sub>1</sub>或 S1P1、S1P<sub>2</sub>或 S1P2、S1P<sub>3</sub>或 S1P3、S1P<sub>4</sub>或 S1P4 以及 S1P<sub>5</sub>和 S1P5 的一组 G 蛋白偶联受体 (以前分别称为 EDG-1、EDG-5、EDG-3、EDG-6 和 EDG-8) 将信号部分传导至细胞。

[0005] S1P 对整个人体来说是重要的,因为其也是血管和免疫系统的主要调节剂。在血管系统中,S1P 调节血管发生、血管稳定性和渗透性。在免疫系统中,S1P 被认为是 T 细胞和 B 细胞运输的主要调节剂。免疫细胞由淋巴样器官 (诸如胸腺和淋巴结) 中流出而进入淋巴管的过程需要 S1P 与其受体 S1P<sub>1</sub>的相互作用。因此,显示出 S1P 受体的调节对免疫调节来说是重要的,且 S1P 受体调节剂是新的免疫抑制剂。

[0006] S1P<sub>1</sub>受体表达在许多组织中。S1P<sub>1</sub>受体为在淋巴细胞中表达的主要家族成员且在淋巴细胞运输中发挥重要作用。S1P<sub>1</sub>受体的下调扰乱淋巴细胞迁移及向许多组织的归巢 (homing)。这导致淋巴器官内的淋巴细胞的隔离并由此减少了能够迁移至受影响的组织的循环淋巴细胞的数目。因此,开发一种抑制淋巴细胞向与自身免疫和异常炎症过程相关的靶部位迁移的 S1P<sub>1</sub>受体药物能够在许多自身免疫和炎症疾病状态中有效。

[0007] 在五种 S1P 受体中,S1P<sub>1</sub>具有广泛的分布且在内皮细胞中非常丰富,在所述内皮细胞中其与 S1P<sub>3</sub>共同调节细胞迁移、分化和屏障作用。通过非选择性 S1P 受体调节来抑制淋巴细胞的再循环会产生防止移植排斥的临床免疫抑制,但所述调节也导致短暂的心动过缓。研究显示 S1P<sub>1</sub>活性与循环淋巴细胞的缺失显著相关。相反,S1P<sub>3</sub>受体激动作用对有效性来说不是必须的。取而代之的是,S1P<sub>3</sub>活性在观察到的非选择性 S1P 受体激动剂的急性毒性中发挥重要作用,导致不期望的心血管效应,诸如心动过缓和高血压 (参见例如 Hale 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14 :3501 (2004) ;Sanna 等人, *J. Biol. Chem.*, 279 :13839 (2004) ; Anliker 等人, *J. Biol. Chem.*, 279 :20555 (2004) ;Mandala 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 309 :758 (2004))。

[0008] S1P<sub>1</sub>激动剂的一个实例是 FTY720。该免疫抑制化合物 FTY720 (JPI1080026-A) 已经显示减少人和动物的循环淋巴细胞,并在器官排斥和免疫病症的动物模型中具有疾病调节活性。FTY720 在人类中的使用能够有效地减少人肾移植的器官排斥的速率并增加复发性间歇性多发性硬化症的缓解速率(参见 Brinkman 等人, *J. Biol. Chem.*, 277 : 21453 (2002); Mandala 等人, *Science*, 296 :346 (2002); Fujino 等人, *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 305 :45658 (2003); Brinkman 等人, *Am. J. Transplant.*, 4 :1019 (2004); Webb 等人, *J. Neuroimmunol.*, 153 :108 (2004); Morris 等人, *Eur. J. Immunol.*, 35 :3570 (2005); Chiba, *Pharmacology&TherapeuticS*, 108 :308 (2005); Kahan 等人, *Transplantation*, 76 : 1079 (2003); 和 Kappos 等人, *N. Engl. J. Med.*, 335 :1124 (2006))。在上述发现之后,已经证实 FTY720 为一种前药,其在体内经鞘氨醇激酶磷酸化成为对 S1P<sub>1</sub>、S1P<sub>3</sub>、S1P<sub>4</sub>和 S1P<sub>5</sub>受体有激动剂活性的更具生物活性的药物。对 S1P 受体家族的活性在很大程度上对 FTY720 在动物和人体内的药理作用负责。

[0009] 临床研究已经显示用 FTY720 进行治疗在最初的 24 小时治疗中导致心动过缓 (Kappos 等人, *N. Engl. J. Med.*, 335 :1124 (2006))。普遍认为观察到的心动过缓是由于 S1P<sub>3</sub> 受体的激动作用。上述结论基于很多基于细胞和动物的实验得出。这包括使用 S1P<sub>3</sub> 敲除动物,这些动物不同于野生型小鼠,在给予 FTY720 以及使用 S1P<sub>1</sub> 选择性化合物之后不能显示心动过缓 (Hale 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14 :3501 (2004); Sanna 等人, *J. Biol. Chem.*, 279 :13839 (2004); 和 Koyrakh 等人, *Am. J. Transplant.*, 5 :529 (2005))。

[0010] 下述申请已经描述了作为 S1P<sub>1</sub> 激动剂的化合物:WO 03/061567(美国专利申请公开号 2005/0070506)、WO 03/062248(美国专利号 7,351,725)、W003/062252(美国专利号 7,479,504)、WO 03/073986(美国专利号 7,309,721)、WO 03/105771、WO 05/058848、WO 05/000833、WO 05/082089(美国专利申请公开号 2007/0203100)、WO 06/047195、WO 06/100633、WO 06/115188、WO 06/131336、WO 2007/024922、WO 07/109330、WO 07/116866、W008/023783(美国专利申请公开号 2008/0200535)、WO 08/029370、W008/114157、WO 08/074820、WO 09/043889、WO 09/057079 和美国专利号 6,069,143。也参见 Hale 等人, *J. Med. Chem.*, 47 :6662 (2004)。

[0011] 仍然需要用作 S1P<sub>1</sub> 激动剂并且仍然对 S1P<sub>3</sub> 具有选择性的化合物。

[0012] 申请人已经发现具有作为 S1P<sub>1</sub> 激动剂活性的有效化合物。此外,申请人已经发现具有 S1P<sub>1</sub> 激动剂活性并具有对 S1P<sub>3</sub> 的选择性的化合物。提供这些化合物以用作具有对它们药物性 (drugability) 来说重要的预期稳定性、生物利用度、治疗指数和毒性值的药物。

## 发明内容

[0013] 本发明提供扁桃酰胺杂环化合物,其可用作 S1P<sub>1</sub> 活性调节剂,包括其立体异构体、盐、溶剂化物和前药。

[0014] 本发明还提供用于制备本发明化合物或其立体异构体、盐或前药的方法和中间体。

[0015] 本发明还提供药物组合物,其包含式 (I) 化合物,或其立体异构体、药学上可接受的盐或前药;以及药学上可接受的载体。

[0016] 本发明还提供治疗与 G 蛋白偶联受体 S1P<sub>1</sub> 的活性相关的疾病或障碍的方法,所述

方法包括向哺乳动物患者给药式 (I) 化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐或前药。

[0017] 本发明还提供本发明化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐或前药, 用于治疗。

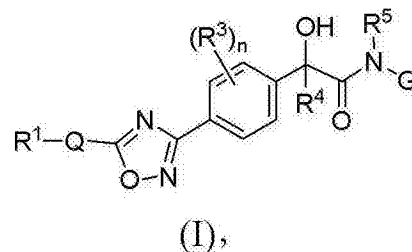
[0018] 本发明还提供本发明化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐或前药在制备用于治疗或预防 S1P<sub>1</sub>受体相关的病症, 例如自身免疫和血管疾病的药物中的用途。

[0019] 式 (I) 化合物和包含所述化合物的组合物为 S1P<sub>1</sub>激动剂, 其对 S1P<sub>1</sub>活性而不是 S1P<sub>3</sub>活性表现出选择性。所述式 (I) 的化合物以及包含所述化合物的组合物可用于治疗、预防或治愈各种 S1P<sub>1</sub>受体相关的病症, 同时降低或最小化由于 S1P<sub>3</sub>活性导致的副作用。包括这些化合物的药物组合物用于治疗、预防或减慢各种治疗领域中的疾病或病症的进程, 诸如自身免疫性疾病和血管疾病。

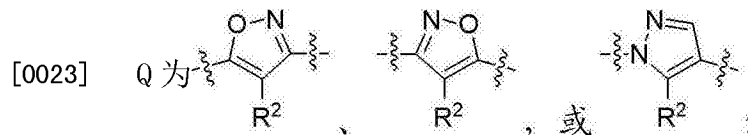
### 具体实施方式

[0020] 在第一方面, 本发明提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药:

[0021]



[0022] 其中:



[0024] R<sup>1</sup>为:

[0025] (i) C<sub>3-6</sub>烷基;

[0026] (ii) 取代有 0-3 个独立选自以下的取代基的 C<sub>3-7</sub>环烷基: 卤素、-CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>氟代烷基、C<sub>1-3</sub>氯代烷基和 / 或 C<sub>1-2</sub>氟代烷氧基;

[0027] (iii) 取代有 0-3 个独立选自以下的取代基的苯基: 卤素、-CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>氟代烷基、C<sub>1-3</sub>氯代烷基和 / 或 C<sub>1-2</sub>氟代烷氧基; 或者

[0028] (iv) 取代有 0-3 个独立选自以下的取代基的吡啶基: 卤素、-CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>氟代烷基、C<sub>1-3</sub>氯代烷基和 / 或 C<sub>1-2</sub>氟代烷氧基;

[0029] R<sup>2</sup>为 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>氟代烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基, 或取代有 0-3 个独立选自以下的取代基的苯基: 卤素、-CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>氟代烷基、C<sub>1-3</sub>氯代烷基和 / 或 C<sub>1-2</sub>氟代烷氧基;

[0030] n 为 0、1, 或 2;

[0031] 每个 R<sup>3</sup>独立地为 C<sub>1-3</sub>烷基、F、Cl、C<sub>1-3</sub>氟代烷基、C<sub>1-3</sub>氯代烷基、-CN、C<sub>1-3</sub>烷氧基和 / 或 C<sub>1-3</sub>氟代烷氧基;

[0032] R<sup>4</sup>为 H 或 -CH<sub>3</sub>;

[0033] R<sup>5</sup>为 H 或 -CH<sub>3</sub>; 以及

[0034] G 为：

[0035] (i) H、C<sub>1-6</sub>烷基，或 C<sub>3-6</sub>环烷基；

[0036] (ii) C<sub>1-6</sub>烷基，其取代有 -NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷氧基、-C(O)OH、-C(O)O(C<sub>1-6</sub>烷基)，或 -S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基；

[0037] (iii) 取代有一个或多个选自以下的取代基的 C<sub>1-6</sub>烷基：-OH、-CN，和 / 或环丙基；

[0038] (iv) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-R<sup>a</sup>，其中 R<sup>a</sup>为取代有 0-2 个独立选自以下的取代基的 C<sub>3-6</sub>环烷基：-OH、-CN，和 / 或 -CH<sub>2</sub>OH；

[0039] (v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-R<sup>b</sup>，其中 R<sup>b</sup>为取代有 0-2 个独立选自以下的取代基的苯基：-OH、C<sub>1-3</sub>羟基烷基和 / 或 -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>；

[0040] (vi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>，其中 R<sup>c</sup>为 H 或 -CH<sub>3</sub>；以及 R<sup>d</sup>为 H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>(杂芳基)，或 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>(杂环基)；

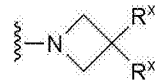
[0041] (vii) -CH(CN)R<sup>e</sup>，其中 R<sup>e</sup>为苯基、苄基、-C(O)NH<sub>2</sub>，或 -C(O)NH(C<sub>1-3</sub>烷基)；

[0042] (viii) -CHR<sup>f</sup>C(O)NH(CH<sub>3</sub>)，其中 R<sup>f</sup>为 C<sub>1-6</sub>烷基、-CN、苯基、苄基，或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 苯基；

[0043] (ix) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NHC(O)R<sup>g</sup>，其中 R<sup>g</sup>为 C<sub>1-6</sub>烷基或 -O(C<sub>1-6</sub>烷基)；

[0044] (x) -CHR<sup>h</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-R<sup>i</sup>，其中 R<sup>h</sup>为 H 或 -CH<sub>3</sub>，和 R<sup>i</sup>为杂芳基；

[0045] (xi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-R<sup>j</sup>，其中 R<sup>j</sup>为杂环基；或者

[0046] (xii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>C(O)-R<sup>k</sup>，其中 R<sup>k</sup>为  以及每个 R<sup>x</sup>独立地选自 H、

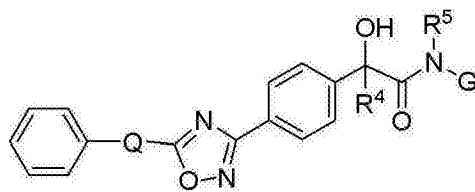
F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>，和 / 或 -C(O)OCH<sub>3</sub>；

[0047] 其中所述杂芳基中的每个取代有 0-3 个独立选自以下的取代基：C<sub>1-3</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、苯基、甲基苯基、苄基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 苯基、吡啶基、-C(O)OC<sub>1-3</sub>烷基和 / 或 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>；以及

[0048] 其中所述杂环基中的每个取代有 0-3 个独立选自以下的取代基：C<sub>1-3</sub>烷基、-OH、-NH<sub>2</sub>、苯基、甲基苯基、苄基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 苯基、吡啶基、-C(O)OC<sub>1-3</sub>烷基、= O，和 / 或 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>。

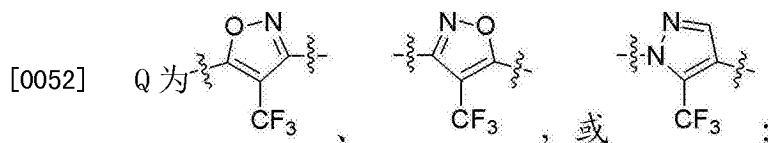
[0049] 一个实施方案提供式 (II) 化合物或其立体异构体、盐或前药：

[0050]



(II),

[0051] 其中：



[0053] R<sup>4</sup>为 H 或 -CH<sub>3</sub>；

[0054] R<sup>5</sup>为 H 或 -CH<sub>3</sub>；以及

[0055] G 为：

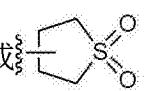
[0056] (i) H、C<sub>1-3</sub>烷基, 或环丁基;

[0057] (ii) C<sub>1-2</sub>烷基, 其取代有 -NH<sub>2</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-C(O)OH、-C(O)O(C<sub>1-4</sub>烷基), 或 -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0058] (iii) C<sub>2-6</sub>羟基烷基或 C<sub>1-4</sub>氰基烷基;

[0059] (iv) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-R<sup>a</sup>, 其中 R<sup>a</sup>为取代有 0 或 1 个选自以下的取代基的 C<sub>3-6</sub>环烷基: -OH、-CN, 和 -CH<sub>2</sub>OH;

[0060] (v) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-R<sup>b</sup>, 其中 R<sup>b</sup>为取代有 0 或 1 个选自以下的取代基的苯基: -OH、C<sub>1-2</sub>羟基烷基, 和 -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

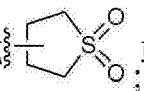
[0061] (vi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 其中 R<sup>c</sup>为 H 或 -CH<sub>3</sub>; 以及 R<sup>d</sup>为 H、C<sub>1-4</sub>烷基、环丙基、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)、-CH<sub>2</sub>(咪唑基)、N-甲基氮杂环丁烷基, 或 ;


[0062] (vii) -CH(CN)R<sup>e</sup>, 其中 R<sup>e</sup>为苯基、苄基、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(CH<sub>3</sub>), 或 -C(O)NH(异丙基);

[0063] (viii) -CHR<sup>f</sup>C(O)NH(CH<sub>3</sub>), 其中 R<sup>f</sup>为 -CH<sub>3</sub>、叔丁基、-CN, 或 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-苯基;

[0064] (ix) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>g</sup>, 其中 R<sup>g</sup>为 -CH<sub>3</sub>或 -O(叔丁基);

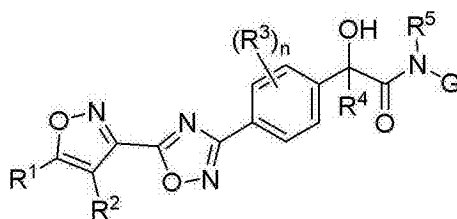
[0065] (x) -CHR<sup>h</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-R<sup>i</sup>, 其中 R<sup>h</sup>为 H 或 -CH<sub>3</sub>, 和 R<sup>i</sup>为吡咯基、噁吩基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基, 或苯并咪唑基, 每个基团取代有 0-3 个独立选自以下的取代基: C<sub>1-3</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、苯基、甲基苯基、苄基、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-苯基、吡啶基、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 和 / 或 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>;

[0066] (xi) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-R<sup>j</sup>, 其中 R<sup>j</sup>为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、咪唑烷酮基, 或 ; 或者

[0067] (xii) -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)-R<sup>k</sup>, 其中 R<sup>k</sup>为  以及每个 R<sup>x</sup>独立地选自 H、F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>, 和 / 或 -C(O)OCH<sub>3</sub>。

[0068] 一个实施方案提供式 (III) 化合物或其立体异构体、盐或前药:

[0069]

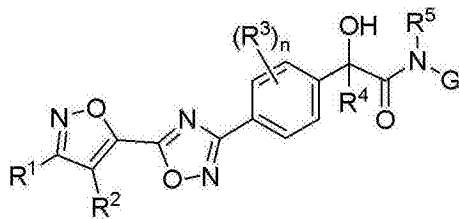


(III),

[0070] 其中: R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和 n 在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物, 即, 其中 R<sup>1</sup>为取代有 0-3 个独立选自以下的取代基的苯基: 卤素、-CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>氟代烷基、C<sub>1-3</sub>氯代烷基和 / 或 C<sub>1-2</sub>氟代烷氧基。

[0071] 一个实施方案提供式 (IV) 化合物或其立体异构体、盐或前药:

[0072]

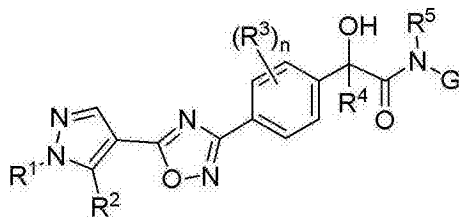


(IV),

[0073] 其中： $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和  $n$  在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物，即，其中  $R^1$  为取代有 0-3 个独立选自以下的取代基的苯基：卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  氟代烷基、 $C_{1-3}$  氯代烷基和 / 或  $C_{1-2}$  氟代烷氧基。

[0074] 一个实施方案提供式 (V) 化合物或其立体异构体、盐或前药：

[0075]

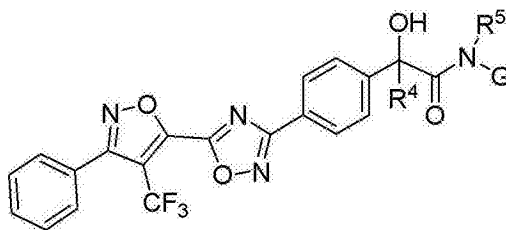


(V),

[0076] 其中： $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和  $n$  在第一方面中定义。在该实施方案中包括这样的化合物，即，其中  $R^1$  为取代有 0-3 个独立选自以下的取代基的苯基：卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  氟代烷基、 $C_{1-3}$  氯代烷基和 / 或  $C_{1-2}$  氟代烷氧基。

[0077] 一个实施方案提供式 (IIIa) 化合物或其立体异构体、盐或前药：

[0078]



(IIIa),

[0079] 其中：

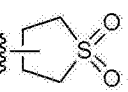
[0080] G 为：

[0081] (i) H、 $C_{1-2}$  烷基，或环丁基；

[0082] (ii)  $C_{1-2}$  烷基，其取代有  $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ ，或  $-S(O)_2CH_3$ ；

[0083] (iii)  $C_{2-5}$  羟基烷基或  $C_{1-4}$  氰基烷基；

[0084] (iv) 取代有  $-CN$  的环丙基；

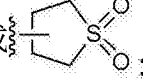
[0085] (v)  $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR^d$ ，其中  $R^c$  为 H 或  $-CH_3$ ，和  $R^d$  为 H、 $C_{1-4}$  烷基、环丙基、 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2$ (咪唑基)、N-甲基氮杂环丁烷基，或 

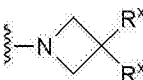
[0086] (vi)  $-CH(CN)R^e$ ，其中  $R^e$  为苯基、苄基，或  $-C(O)NH_2$ ；

[0087] (vii)  $-CHR^fC(O)NH(CH_3)$ ，其中  $R^f$  为  $-CH_3$ 、叔丁基、 $-CN$ ，或  $-CH_2CH_2-$  苯基；

[0088] (viii)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)R}^g$ , 其中  $\text{R}^g$  为  $-\text{CH}_3$  或  $-\text{O}$ (叔丁基);

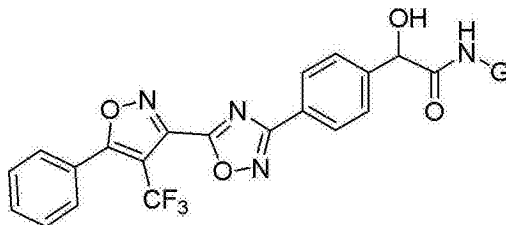
[0089] (ix)  $-\text{CHR}^h-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{R}^i$ , 其中  $\text{R}^h$  为  $\text{H}$  或  $-\text{CH}_3$ , 和  $\text{R}^i$  为吡咯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、或苯并咪唑基, 每个基团取代有 0-3 个独立选自以下的取代基:  $\text{C}_{1-3}$  烷基、 $-\text{NH}_2$ 、苯基、甲基苯基、苄基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  苯基、吡啶基、 $-\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$ , 和 / 或  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ;

[0090] (x)  $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{R}^j$ , 其中  $\text{R}^j$  为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、咪唑烷酮基, 或  或者

[0091] (xi)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)-R}^k$ , 其中  $\text{R}^k$  为  以及每个  $\text{R}^x$  独立地为  $\text{H}$ 、 $\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ , 和 / 或  $-\text{C(O)OCH}_3$ 。

[0092] 一个实施方案提供式 (IVa) 化合物或其立体异构体、盐或前药:

[0093]



(IVa),

[0094] 其中:

[0095] G 为:

[0096] (i) 乙基;

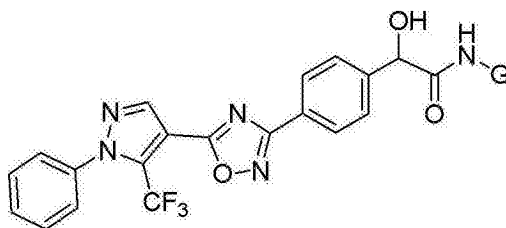
[0097] (ii)  $\text{C}_{2-4}$  羟基烷基;

[0098] (iii)  $-\text{CH}_2\text{C(O)NHR}^d$ , 其中  $\text{R}^d$  为  $-\text{CH}_3$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ; 或者

[0099] (iv)  $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{R}^i$ , 其中  $\text{R}^i$  为咪唑基或吡啶基。

[0100] 一个实施方案提供式 (Va) 化合物或其立体异构体、盐或前药:

[0101]



(Va),

[0102] 其中:

[0103] G 为:

[0104] (i)  $\text{C}_{1-3}$  烷基;

[0105] (ii) 取代有  $-\text{C(O)OH}$  或  $-\text{C(O)O}(\text{C}_{1-4}$  烷基) 的甲基;

[0106] (iii)  $\text{C}_{2-6}$  羟基烷基;

[0107] (iv)  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{R}^a$ , 其中  $\text{R}^a$  为取代有 0 或 1 个选自以下的取代基的  $\text{C}_{3-6}$  环烷基:  $-\text{OH}$

和  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ;

[0108] (v)  $-(\text{CH}_2)_0-2-\text{R}^b$ , 其中  $\text{R}^b$  为取代有 0 或 1 个选自以下的取代基的苯基:  $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-2}$  羟基烷基, 和  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ ;

[0109] (vi)  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;

[0110] (viii)  $-\text{CH}_2-$ (吡啶基); 或者

[0111] (vii)  $-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^j$ , 其中  $\text{R}^j$  为吡咯烷基或 N-甲基吡咯烷基。

[0112] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $\text{R}^1$  为  $\text{C}_{3-6}$  烷基。

[0113] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $\text{R}^1$  为取代有 0-3 个独立选自以下的取代基的  $\text{C}_{3-7}$  环烷基: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-3}$  氟代烷基、 $\text{C}_{1-3}$  氯代烷基和 / 或  $\text{C}_{1-2}$  氟代烷氧基。

[0114] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $\text{R}^1$  为取代有 0-3 个独立选自以下的取代基的苯基: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-3}$  氟代烷基、 $\text{C}_{1-3}$  氯代烷基和 / 或  $\text{C}_{1-2}$  氟代烷氧基。优选地,  $\text{R}^1$  为取代有 0 或 1 个取代基的苯基, 其中所述取代基选自  $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ , 和  $-\text{OCF}_3$ 。本实施方案包括式 (II) 化合物, 其中  $\text{R}^1$  为未取代的苯基。

[0115] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $\text{R}^1$  为取代有 0-3 个独立选自以下的取代基的吡啶基: 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-3}$  氟代烷基、 $\text{C}_{1-3}$  氯代烷基和 / 或  $\text{C}_{1-2}$  氟代烷氧基。

[0116] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $\text{R}^2$  为  $\text{C}_{1-2}$  烷基或  $\text{C}_{1-2}$  卤代烷基; 优选地,  $\text{R}^2$  为  $-\text{CH}_3$  或  $-\text{CF}_3$ ; 以及更优选地,  $\text{R}^2$  为  $-\text{CF}_3$ 。本实施方案包括式 (I) 化合物, 其中  $\text{R}^2$  为  $-\text{CF}_3$  以及  $\text{R}^1$  为取代有 0-2 个独立选自以下的取代基的苯基:  $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ , 和 / 或  $-\text{OCF}_3$ 。本实施方案包括式 (II) 化合物, 其中  $\text{R}^1$  为未取代的苯基以及  $\text{R}^2$  为  $-\text{CF}_3$ 。

[0117] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $n$  为 0-2; 以及每个  $\text{R}^3$  独立地为  $\text{C}_{1-2}$  烷基、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{C}_{1-2}$  氟代烷基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-2}$  烷氧基和 / 或  $\text{C}_{1-2}$  氟代烷氧基。优选地,  $n$  为 0-2; 以及每个  $\text{R}^3$  独立地为  $-\text{CH}_3$ 、 $\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ , 和 / 或  $-\text{CF}_3$ 。优选地,  $n$  为 0 或 1。优选地, 每个  $\text{R}^3$  独立地为  $-\text{CH}_3$ 、 $\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ , 和 / 或  $-\text{OCF}_3$ 。本实施方案包括式 (I) 化合物, 其中  $n$  为 0。本实施方案还包括式 (II) 化合物, 其中  $\text{R}^1$  为苯基,  $\text{R}^2$  为  $-\text{CF}_3$ , 和  $n$  为 0。

[0118] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $\text{R}^4$  为  $\text{H}$ 。本实施方案还包括式 (II) 化合物, 其中  $\text{R}^1$  为苯基,  $\text{R}^2$  为  $-\text{CF}_3$ ,  $n$  为 0, 和  $\text{R}^4$  为  $\text{H}$ 。

[0119] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $\text{R}^5$  为  $\text{H}$ 。本实施方案还包括式 (II) 化合物, 其中  $\text{R}^1$  为苯基,  $\text{R}^2$  为  $-\text{CF}_3$ ,  $n$  为 0, 和  $\text{R}^5$  为  $\text{H}$ 。

[0120] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $\text{R}^4$  为  $\text{H}$  以及  $\text{R}^5$  为  $\text{H}$ 。本实施方案还包括式 (II) 化合物, 其中  $\text{R}^1$  为苯基,  $\text{R}^2$  为  $-\text{CF}_3$ ,  $n$  为 0,  $\text{R}^4$  为  $\text{H}$ , 和  $\text{R}^5$  为  $\text{H}$ 。

[0121] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $G$  为  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-6}$  烷基, 或  $\text{C}_{3-6}$  环烷基; 以及优选地,  $G$  为  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-3}$  烷基, 或环丁基。本实施方案还包括式 (II) 化合物, 其中  $\text{R}^1$  为苯基,  $\text{R}^2$  为  $-\text{CF}_3$ ,  $n$  为 0, 和  $G$  为  $\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-3}$  烷基, 或环丁基。此外, 该实施方案包括式

(II) 化合物,其中  $R^4$  为 H 以及  $R^5$  为 H。

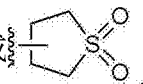
[0122] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药,其中 G 为  $C_{1-6}$  烷基,其取代有  $-NH_2$ 、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_{1-6}$  烷基),或  $-S(O)_2C_{1-6}$  烷基;以及优选地, G 为  $C_{1-2}$  烷基,其取代有  $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_{1-4}$  烷基),或  $-S(O)_2CH_3$ 。本实施方案包括式 (II) 化合物,其中  $R^1$  为苯基,  $R^2$  为  $-CF_3$ , n 为 0, 和 G 为  $C_{1-2}$  烷基,其取代有  $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_{1-4}$  烷基),或  $-S(O)_2CH_3$ 。此外,该实施方案包括式 (II) 化合物,其中  $R^4$  为 H 以及  $R^5$  为 H。

[0123] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药,其中 G 为取代有一个或多个选自以下的取代基的  $C_{1-6}$  烷基:  $-OH$ 、 $-CN$ , 和 / 或环丙基;优选地, G 为取代有一个或多个  $-OH$  的  $C_{1-6}$  烷基或 G 为取代有一个或多个  $-CN$  的  $C_{1-6}$  烷基;以及更优选地, G 为  $C_{2-6}$  羟基烷基或  $C_{1-4}$  氰基烷基。本实施方案包括式 (II) 化合物,其中  $R^1$  为苯基,  $R^2$  为  $-CF_3$ , n 为 0, 和 G 为  $C_{2-6}$  羟基烷基或  $C_{1-4}$  氰基烷基。

[0124] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药,其中 G 为  $-(CH_2)_{0-3}-R^a$ , 其中  $R^a$  为取代有 0-2 个独立选自以下的取代基的  $C_{3-6}$  环烷基:  $-OH$ 、 $-CN$ , 和 / 或  $-CH_2OH$ ;以及优选地, G 为  $-(CH_2)_{0-2}-R^a$ , 其中  $R^a$  为取代有 0 或 1 个选自以下的取代基的  $C_{3-6}$  环烷基:  $-OH$ 、 $-CN$ , 和  $-CH_2OH$ 。本实施方案包括式 (II) 化合物,其中  $R^1$  为苯基,  $R^2$  为  $-CF_3$ , n 为 0, 和 G 为  $C_{2-6}$  羟基烷基或  $C_{1-4}$  氰基烷基。

[0125] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药,其中 G 为  $-(CH_2)_{0-3}-R^b$ , 其中  $R^b$  为取代有 0-2 个独立选自以下的取代基的苯基:  $-OH$ 、 $C_{1-3}$  羟基烷基和 / 或  $-S(O)_2NH_2$ ;以及优选地, G 为  $-(CH_2)_{0-2}-R^b$ , 其中  $R^b$  为取代有 0 或 1 个选自以下的取代基的苯基:  $-OH$ 、 $C_{1-2}$  羟基烷基, 和  $-S(O)_2NH_2$ 。本实施方案包括式 (II) 化合物,其中  $R^1$  为苯基,  $R^2$  为  $-CF_3$ , n 为 0, 和 G 为  $C_{2-6}$  羟基烷基或  $C_{1-4}$  氰基烷基。

[0126] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药,其中 G 为  $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR^cR^d$ , 其中  $R^c$  为 H 或  $-CH_3$ , 和  $R^d$  为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{1-6}$  羟基烷基、 $-(CH_2)_{0-2}$  (杂芳基), 或  $-(CH_2)_{0-2}$  (杂环基);以及优选地, G 为  $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR^cR^d$ , 其中  $R^c$  为 H 或  $-CH_3$ , 和  $R^d$  为 H、 $C_{1-4}$  烷基、环丙基、 $-CH_2C(CH_3)_2(OH)$ 、 $-CH_2$  (咪唑基)、N-甲基氮杂环

丁烷基,或  本实施方案包括式 (II) 化合物,其中  $R^1$  为苯基,  $R^2$  为  $-CF_3$ , n 为 0, 和 G 为  $C_{2-6}$  羟基烷基或  $C_{1-4}$  氰基烷基。

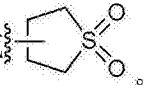
[0127] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药,其中 G 为  $-CH(CN)R^e$ , 其中  $R^e$  为苯基、苄基、 $-CH_2CH_2-$  苯基, 或  $-C(O)NH_2$ ;以及优选地, G 为  $-CH(CN)R^e$ , 其中  $R^e$  为苯基、苄基, 或  $-C(O)NH_2$ 。本实施方案包括式 (II) 化合物,其中  $R^1$  为苯基,  $R^2$  为  $-CF_3$ , n 为 0, 和 G 为  $C_{2-6}$  羟基烷基或  $C_{1-4}$  氰基烷基。


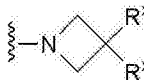
[0128] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药,其中 G 为  $-CHR^fC(O)NH(CH_3)$ , 其中  $R^f$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $-CN$ 、苯基、苄基, 或  $-CH_2CH_2-$  苯基;以及优选地,  $R^f$  为  $-CH_3$ 、叔丁基、 $-CN$ , 或  $-CH_2CH_2-$  苯基。本实施方案包括式 (II) 化合物,其中  $R^1$  为苯基,  $R^2$  为  $-CF_3$ , n 为 0, 和 G 为  $C_{2-6}$  羟基烷基或  $C_{1-4}$  氰基烷基。

[0129] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药,其中 G 为  $-(CH_2)_{1-3}NHC(O)R^g$ , 其中  $R^g$  为  $C_{1-6}$  烷基;以及 G 为  $-CH_2CH_2NHC(O)R^g$ , 其中  $R^g$  为  $-CH_3$  或  $-O$  (叔

丁基)。本实施方案包括式 (II) 化合物, 其中  $R^1$  为苯基,  $R^2$  为  $-CF_3$ ,  $n$  为 0, 和  $G$  为  $C_2$  羟基烷基或  $C_1$  氰基烷基。

[0130] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $G$  为  $-CHR^b-(CH_2)_{0-3}-R^i$ , 其中  $R^b$  为 H 或  $-CH_3$ , 和  $R^i$  为取代有 0-3 个独立选自以下的取代基的杂芳基:  $C_1$  烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、苯基、甲基苯基、苄基、 $-CH_2CH_2-$  苯基、吡啶基、 $-C(O)OC_1$  烷基和 / 或  $-CH_2OCH_3$ 。优选地,  $G$  为  $-CHR^b-(CH_2)_{0-2}-R^i$ , 其中  $R^b$  为 H 或  $-CH_3$ , 和  $R^i$  为吡咯基、噁吩基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、或苯并咪唑基, 每个基团取代有 0-3 个独立选自以下的取代基:  $C_1$  烷基、 $-NH_2$ 、苯基、甲基苯基、苄基、 $-CH_2CH_2-$  苯基、吡啶基、 $-C(O)OCH_2CH_3$ , 和 / 或  $-CH_2OCH_3$ 。本实施方案包括式 (II) 化合物, 其中  $R^1$  为苯基,  $R^2$  为  $-CF_3$ ,  $n$  为 0, 和  $G$  为  $C_2$  羟基烷基或  $C_1$  氰基烷基。

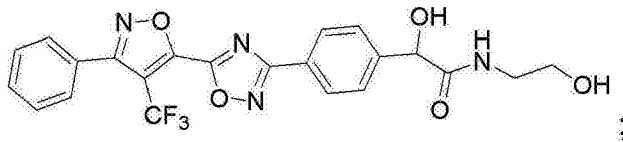
[0131] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $G$  为  $-(CH_2)_{0-3}-R^j$ , 其中  $R^j$  为取代有 0-3 个独立选自以下的取代基的杂环基:  $C_1$  烷基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、苯基、甲基苯基、苄基、 $-CH_2CH_2-$  苯基、吡啶基、 $-C(O)OC_1$  烷基、 $=O$ , 和 / 或  $-CH_2OCH_3$ 。优选地,  $G$  为  $-(CH_2)_{0-3}-R^j$ , 其中  $R^j$  为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、 $N$ -甲基吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、咪唑烷酮基, 或 。本实施方案包括式 (II) 化合物, 其中  $R^1$  为苯基,  $R^2$  为  $-CF_3$ ,  $n$  为 0, 和  $G$  为  $C_2$  羟基烷基或  $C_1$  氰基烷基。

[0132] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $G$  为  $-(CH_2)_{1-3}C(O)-R^k$ , 其中  $R^k$  为  以及每个  $R^x$  独立地为 H、F、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ , 和 / 或  $-C(O)OCH_3$ ; 以及优选地,  $G$  为  $-CH_2CH_2C(O)-R^k$ , 其中  $R^k$  为  以及每个  $R^x$  独立地为 H、F、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ , 和 / 或  $-C(O)OCH_3$ 。

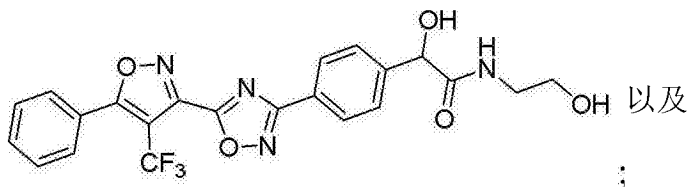
[0133] 本实施方案包括式 (II) 化合物, 其中  $R^1$  为苯基,  $R^2$  为  $-CF_3$ ,  $n$  为 0, 和  $G$  为  $C_2$  羟基烷基或  $C_1$  氰基烷基。

[0134] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中  $G$  为  $-CH_2CH_2OH$ 。本实施方案包括式 (II) 化合物, 其中  $R^1$  为苯基,  $R^2$  为  $-CF_3$ ,  $n$  为 0,  $R^4$  为 H, 和  $R^5$  为 H。该实施方案的化合物包括例如选自以下的化合物:

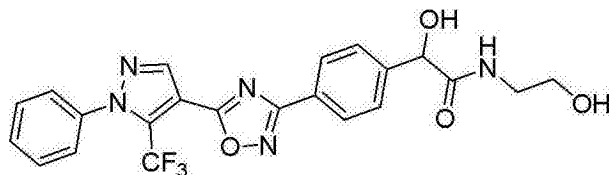
[0135]



[0136]

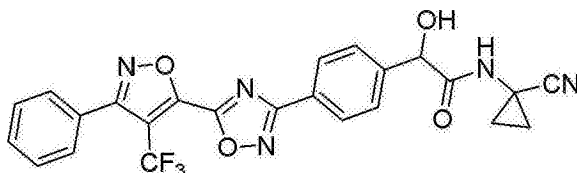


[0137]



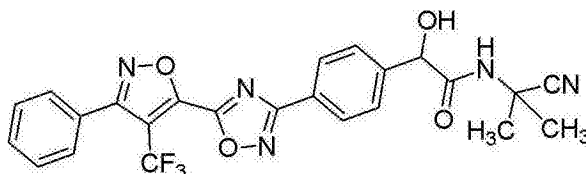
[0138] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中 G 为取代有 0 或 1 个选自以下的取代基的 C<sub>3</sub> 环烷基: -CN。本实施方案包括式 (II) 化合物, 其中 R<sup>1</sup> 为苯基, R<sup>2</sup> 为 -CF<sub>3</sub>, n 为 0, R<sup>4</sup> 为 H, 和 R<sup>5</sup> 为 H。该实施方案的一个化合物为:

[0139]



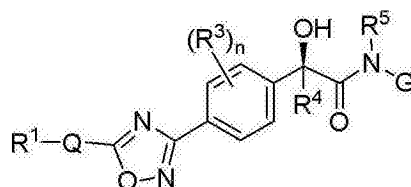
[0140] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中 G 为 C<sub>1-4</sub> 氰基烷基。本实施方案包括式 (II) 化合物, 其中 R<sup>1</sup> 为苯基, R<sup>2</sup> 为 -CF<sub>3</sub>, n 为 0, R<sup>4</sup> 为 H, 和 R<sup>5</sup> 为 H。该实施方案的一个化合物为:

[0141]



[0142] 一个实施方案提供式 (Ia) 化合物或其盐或前药:

[0143]

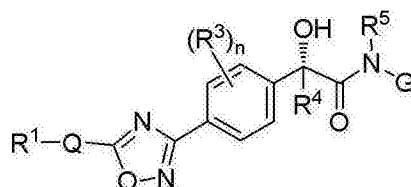


(Ia),

[0144] 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、n、Q 和 G 在上述本发明第一方面中定义。本实施方案包括式 (Ia) 化合物, 其中 R<sup>1</sup> 为苯基, R<sup>2</sup> 为 -CF<sub>3</sub>, n 为 0, R<sup>4</sup> 为 H, 和 R<sup>5</sup> 为 H。

[0145] 一个实施方案提供式 (Ib) 化合物或其盐或前药:

[0146]



(Ib),

[0147] 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、n、Q 和 G 在上述本发明第一方面中定义。本实施方案包括式 (Ib) 化合物, 其中 R<sup>1</sup> 为苯基, R<sup>2</sup> 为 -CF<sub>3</sub>, n 为 0, R<sup>4</sup> 为 H, 和 R<sup>5</sup> 为 H。

[0148] 一个实施方案提供式 (III) 化合物或其立体异构体、盐或前药, 其中所述化合物

选自:2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(1);N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(2);2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(3);3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)丙酸(4);N-(氰基甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(5);3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)丙酰胺(6);2-羟基-N-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(7);2-羟基-N-(噁唑-5-基甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(8);N-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(9);2-羟基-N-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(10);2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(11);N-(2-(乙基氨基)-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(12);N-乙基-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(13);N-(氰基甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(14);N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(15);2-羟基-N-甲基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(16);N-((1H-咪唑-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(17);2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(18);2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(19);2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(20);2-羟基-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(21);3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)丙酸(22);2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)乙酰胺(23);N-乙基-2-羟基-N-甲基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(24);(2S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N,3,3-三甲基丁酰胺(25);(2S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N-甲基-4-苯

基丁酰胺 (26); 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺 (27); 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺 (28); 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺 (29); N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA (30); 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(3,3-二氧化-四氢噻吩-3-基)乙酰胺 (31); 2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N-甲基丙酰胺 (32); 2-羟基-N-(2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (33); 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)乙酰胺 (34); 2-羟基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (35); 2-羟基-N-(2-氧代-2-(1,1-二氧化-四氢噻吩-3-基氨基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (36); 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(噻唑-4-基)乙基)乙酰胺 (37); 2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (38); N-((R)-1-氰基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (39); N-((S)-1-氰基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (40); N-(1-氰基环丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (41); N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (42); N-(2-氰基丙-2-基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (43); N-((S)-1-氰基-2-甲基丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (44); N-((R)-1-氰基-2-甲基丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (45); N-((S)-1-氰基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (46); 2-羟基-N-((S)-2-羟基丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (47); N-(2,3-二羟基丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (48); 2-羟基-N-(3-羟基丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (49); 2-羟基-N-(2-甲氧基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (50); 2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N-甲基氨基乙基氨基甲

酸叔丁酯 (51) ;N-(2-氨基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(52) ;N-(2-乙酰氨基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (59) ;2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (71) ;2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (72) ;N-((2-氨基噁唑-4-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(73) ;3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N,N-二甲基丙酰胺 (74) ;3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N-甲基丙酰胺 (75) ;N-乙基-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N,N-二甲基丙酰胺 (77) ;N-叔丁基-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N,N-二甲基丙酰胺 (78) ;N-环丙基-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N,N-二甲基丙酰胺 (79) ;3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)丙酰胺 (80) ;N-((1H-咪唑-2-基)甲基)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-TFA(81) ;2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(噁吩-3-基甲基)乙酰胺 (82) ;N-((4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (83) ;2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺 (84) ;2-羟基-N-(2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (85) ;N-((1H-吡啶-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (86) ;N-((1H-四唑-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (87) ;2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)乙酰胺-TFA(88) ;N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(89) ;N-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (90) ;N-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (91) ;2-羟基-N-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (92) ;2-羟基-N-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (92)

基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(93);N-((4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(94);2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(噁唑-4-基)乙基)乙酰胺(95);2-羟基-N-(3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(96);1-(3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯(97);2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(噁唑-2-基甲基)乙酰胺(98);2-羟基-N-(噁唑-2-基甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(99);2-羟基-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(100);2-羟基-N-((5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(101);2-羟基-N-((4-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(102);2-羟基-N-((3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(103);2-氰基-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)-N-甲基乙酰胺(104);N-(1-氰基-2-苯基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(105);N-(氰基(苯基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(106);N-(2-氨基-1-氰基-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(107);2-羟基-N-(1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(108);N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(109);2-羟基-N-((5-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(110);N-((S)-1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(111);2-羟基-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(112);2-羟基-N-((4-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(113);2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(114);2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(吡嗪-2-基)乙基)乙酰胺-TFA(115);N-环丁基-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(116);2-羟基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁

唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(117);2-羟基-N-((5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(118);5-((2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(119);2-羟基-N-((3-异丙基异噁唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(120);N-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(121);2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((1-对甲苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺(122);N-((1-苄基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(123);2-羟基-N-((1-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(124);2-羟基-N-((4-苄乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(125);2-羟基-N-(噁唑-5-基甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(126);2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)甲基)乙酰胺(127);2-羟基-N-((5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(128);N-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(129);N-((1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(130);2-羟基-N-((5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(131);2-羟基-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(132);2-羟基-N-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(133);2-羟基-N-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(134);2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酰胺(159);N-(氰基甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酰胺(160);以及2-羟基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酰胺(161)。

[0149] 一个实施方案提供式(III)化合物或其立体异构体、盐或前药,其中所述化合物选自:2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(53);2-羟基-N-(3-羟基丙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(54);2-羟基-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二

唑-3-基)苯基)乙酰胺(55);2-(2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(56);2-羟基-N-((S)-2-羟基丙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(57);2-(2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(58);2-羟基-N-甲基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(60);N-乙基-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(61);2-羟基-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(135);2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)乙酰胺(136);2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)乙酰胺(137);2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺(138);2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-4-基甲基)乙酰胺(139);2-羟基-N-(4-(2-羟基乙基)苯基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(140);2-羟基-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(141);2-羟基-N-(4-羟基苯乙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(142);2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(4-氨磺酰基苯乙基)乙酰胺(143);2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(4-氨磺酰基苄基)乙酰胺(144);N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(145);2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-丙基乙酰胺(146);3-(2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(147);2-羟基-N-(4-(羟基甲基)苄基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(148);2-羟基-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(149);2-羟基-N-(((1R,2R)-2-羟基环己基)甲基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(150);2-羟基-N-(((1R,2S)-2-(羟基甲基)环己基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(151);2-羟基-N-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(152);2-羟基-N-(((1R,2R)-2-(羟基甲基)环己基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(153);2-羟基-N-(4-羟基丁基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(154);2-羟基-N-(1-(羟基甲基)环戊基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二

唑-3-基)苯基)乙酰胺(155);2-羟基-N-(3-羟基苄基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(156);2-羟基-N-(4-羟基苄基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(157);以及2-羟基-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(158)。

[0150] 一个实施方案提供式(III)化合物或其立体异构体、盐或前药,其中所述化合物选自:2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(62);2-羟基-N-((S)-2-羟基丙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(63);2-羟基-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(64);N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(65);N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(66);N-乙基-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(67);2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺-TFA(68);2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(69);以及N-(2-(乙基氨基)-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(70)。

[0151] 如本申请下面所述的S1P<sub>1</sub>受体GTP $\gamma$ S结合测定所测量的那样,式(I)的化合物具有5 $\mu$ M或更低的GTP $\gamma$ S S1P<sub>1</sub>EC<sub>50</sub>值。优选地,式(I)的化合物具有在0.01nM至5 $\mu$ M范围内的,且更优选地,在0.01nM至1 $\mu$ M范围内的GTP $\gamma$ S S1P<sub>1</sub>EC<sub>50</sub>值。其它优选的式(I)的化合物具有在0.01nM至100nM范围内的GTP $\gamma$ S S1P<sub>1</sub>EC<sub>50</sub>值。

[0152] 如GTP $\gamma$ S S1P<sub>3</sub>EC<sub>50</sub>值相对于GTP $\gamma$ S S1P<sub>1</sub>EC<sub>50</sub>值的选择性比例(selectivity ratio)所测量的那样,所述式(I)的化合物对S1P<sub>1</sub>活性相对于对S1P<sub>3</sub>活性是具有选择性的。S1P<sub>1</sub>受体GTP $\gamma$ S结合测定和S1P<sub>3</sub>结合测定如本申请下面所述。所述式(I)的化合物具有至少1.4或更大,优选至少50或更大,且更优选至少100或更大的选择性比例(GTP $\gamma$ S S1P<sub>3</sub>/S1P<sub>1</sub>)。例如,适合的式(I)的化合物可以具有在50至50,000范围内的选择性比例。其它适合的式(I)的化合物可以具有在100至50,000范围内的选择性比例。

[0153] 在一个实施方案中,提供了具有在0.01nM至100nM范围内的GTP $\gamma$ SS1P<sub>1</sub>EC<sub>50</sub>值和具有至少50,且更优选地,至少100的选择性比例(GTP $\gamma$ SS1P<sub>3</sub>/S1P<sub>1</sub>)的所述式(I)的化合物。

[0154] 定义

[0155] 本领域的普通技术人员在阅读了下述详细描述后,可更容易地理解本发明的特征和优点。应当理解的是,为清楚起见,分开的实施方案上下文中描述的本发明的一些特征也可以组合形成单个的实施方案。相反地,为简洁起见,单个实施方案中描述的本发明的各种特征,也可组合形成亚组合。本申请鉴别的作为示例性或优选的实施方案意在示例说明而不进行限制。

[0156] 除非在本申请中另作具体说明,提及单数形式时,也可包括复数形式。例如,“一个”和“一种”可指一个或一种,也可指一个或多个,或一种或多种。

[0157] 除非另作说明,认为化合价未被满足的任何杂原子具有足以满足所述化合价的氢原子。

[0158] 在本申请中阐述的定义优先于在通过引用方式并入本申请的任何专利、专利申请和/或专利申请出版物中阐述的定义。

[0159] 下面所列的是用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义应用到的术语是在整个说明中单独地或作为较大基团的部分使用的(除非它们另外限制在特殊实例中)。

[0160] 在整个说明书中,基团及其取代基可由本领域的技术人员进行选择以提供稳定的部分和化合物。

[0161] 根据本领域的常规使用,在本申请的结构式中使用  $\text{---}\xi\text{---}$  以描述作为部分或取代基与核心或骨架结构的连接点的化学键。

[0162] 本申请使用的术语“卤代”和“卤素”是指 F、Cl、Br 和 I。

[0163] 本申请使用的术语“烷基”是指支链和直链的饱和脂族烃基,其含有例如 1 至 12 个碳原子、1 至 6 个碳原子或 1 至 4 个碳原子。烷基基团的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)以及戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基和 4-甲基戊基。当数字以下标的形式出现在符号“C”后时,所述下标更具体地定义特定基团可含有的碳原子的数目。例如,“C<sub>1-6</sub>烷基”表示具有一至六个碳原子的直链和支链烷基基团。

[0164] 本申请使用的“亚烷基”是指具有通式  $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$  的二价烷基基团,其中 n 为 1-10。非限制性的实例包括亚甲基、亚乙基(dimethylene)、亚丙基(trimethylene)、亚丁基(tetramethylene)、亚戊基(pentamethylene)和亚己基(hexamethylene)。例如,“C<sub>1-6</sub>亚烷基”是指具有 1-6 个碳原子的直链和支链亚烷基基团。进一步地,例如,“C<sub>0-4</sub>亚烷基”表示单键和具有 1-4 个碳原子的直链和支链亚烷基基团。

[0165] 本申请使用的术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被一个或多个卤素原子取代的烷基基团,所述卤素原子的数目可在一至多达可存在于母体烷基上的氢原子的总数的范围内。卤代烷基基团的代表性实例包括但不限于氯甲基( $\text{---CH}_2\text{Cl}$ )、三氟甲基( $\text{---CF}_3$ )和 2,2,2-三氟乙基( $\text{---CH}_2\text{CF}_3$ )。当数字以下标形式出现在符号“C”后时,所述下标更具体地定义特定的卤代烷基基团可含有的碳原子的数目。例如,“C<sub>1-4</sub>卤代烷基”表示具有一至四个碳原子的直链和支链卤代烷基基团。

[0166] 本申请使用的术语“氟代烷基”意图包括取代有一个或多个氟原子的支链和直链饱和脂肪族烃基。例如,“C<sub>1-4</sub>氟代烷基”意图包括取代有一个或多个氟原子的 C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>和 C<sub>4</sub>烷基基团。氟代烷基基团的代表性的实例包括但不限于  $\text{---CF}_3$  和  $\text{---CH}_2\text{CF}_3$ 。

[0167] 术语“羟基烷基”包括取代有一个或多个羟基基团的支链和直链饱和烷基基团。例如,“羟基烷基”包括  $\text{---CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  和 C<sub>1-4</sub>羟基烷基。

[0168] 术语“氰基”是指基团  $\text{---CN}$ 。

[0169] 术语“氰基烷基”包括取代有一个或多个氰基基团的支链和直链饱和烷基基团。例如,“氰基烷基”包括  $\text{---CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $\text{---C}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$  和 C<sub>1-4</sub>氰基烷基。

[0170] 本申请使用的术语“环烷基”是指通过由饱和环碳原子移去一个氢原子由非芳族单环或多环烃分子衍生得到的基团。环烷基基团的代表性实例包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。当数字以下标形式出现在符号“C”后时,所述下标更具体地定义特定的环烷基基团可含有的碳原子的数目。例如,“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”表示具有三至六个碳原子的环烷基基团。

[0171] 本申请使用的术语“烷氧基”是指经氧原子连接于母体分子部分的烷基基团,例如,甲氧基(-OCH<sub>3</sub>)。例如,“C<sub>1-4</sub>烷氧基”意图包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>和C<sub>4</sub>烷氧基。

[0172] “氟代烷氧基”和“-O(氟代烷基)”表示如上面所定义的通过氧键(-O-)连接的氟代烷基基团。例如,“C<sub>1-4</sub>氟代烷氧基”意图包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>和C<sub>4</sub>氟代烷氧基基团。

[0173] 本申请使用的术语“芳基”是指通过移去连接于一个或多个芳环的一个氢由含有所述一个或多个芳环的分子衍生得到的基团。芳基的代表性实例包括但不限于苯基、萘基和茚满基。

[0174] 本申请使用的术语“苄基”是指其中氢原子中的一个被苯基基团所代替的甲基基团。

[0175] 术语“杂原子”是指氧(O)、硫(S)和氮(N)。

[0176] 术语“杂环”或“杂环基”可以互换地使用并且是指非芳香性的3-7元单环基团和6-11元二环基团,其中所述环中的至少一个具有至少一个杂原子(O、S或N),所述含有杂原子的环优选具有1-3个独立地选自O、S和/或N的杂原子。含有杂原子的这样的基团中的每个环可以含有1或2个氧或硫原子和/或1-4个氮原子,条件是在每个环中杂原子的总数为4或更少,并且进一步的条件是所述环含有至少一个碳原子。氮和硫原子可以是任选被氧化的且氮原子可以是任选被季铵化的。构成二环基团的稠合的环可以仅含有碳原子并且可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。杂环基团可以连接于任何可利用的氮或碳原子上。杂环可以是未取代的或可以在化合价允许的前提下含有一个或多个取代基。

[0177] 示例性的单环杂环基基团包括氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂茛菪基、氮杂茛菪基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、S-氧化硫吗啉基(thiamorpholinyl sulfoxide)、S, S-二氧化硫吗啉基(thiamorpholinyl sulfone)、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基。示例性的二环杂环基团包括奎宁环基。

[0178] 术语“杂芳基”是指取代的和未取代的芳族5或6元单环基团和9或10元二环基团,所述基团在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、S或N),所述含有杂原子的优选具有1、2或3个独立地选自O、S和/或N杂原子。含有杂原子的杂芳基基团中的每个环可以含有1或2个氧或硫原子和/或1-4个氮原子,条件是在每个环中杂原子的总数为4或更少并且每个环具有至少一个碳原子。构成二环基团的稠合的环可以仅含有碳原子并且可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。氮和硫原子可以是任选被氧化的且氮原子可以是任选被季铵化的。二环或三环杂芳基基团必须包括至少一个完全的芳环,但其它稠合的一个或多个环可以是芳香性的或非芳香性的。杂芳基基团可以连接于任何环的任何可利用的氮或碳原子上。杂芳基环系统可以是未取代的或可以含有一个或多个取代基。

[0179] 示例性的单环杂芳基基团包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑

基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三嗪基。

[0180] 示例性的二环杂芳基基团包括吡啶基、苯并噻唑基、苯并二氧戊环基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹噁啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氢异吡啶基和四氢喹啉基。

[0181] 本申请采用的短语“药学上可接受的”是指这样的化合物、物质、组合物和 / 或剂型,其在合理的医药判断范围内适用于与人类和动物的组织接触而不引起过度的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症,这与合理的益处 / 风险比例相称。

[0182] 本申请使用的“药学上可接受的盐”是指披露的化合物的衍生物,其中将母体化合物通过制备其酸或碱的盐来修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基诸如胺的无机或有机酸盐;以及酸性残基诸如羧酸的碱盐或有机盐。药学上可接受的盐包括由例如无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。本发明的药学上可接受的盐可由含有碱性或酸性部分的母体化合物通过常规化学方法合成。一般地,这样的盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备;一般地,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈为优选的。适当盐的名单出现在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA, p. 1418, (1985) 中,将其公开的内容引入本申请作为参考。

[0183] 式 (I) 的化合物的一种或多种盐可通过例如使式 (I) 的化合物与例如一当量的酸或碱在介质中反应来形成,所述介质允许新形成的盐例如沉淀析出或经低压冻干分离。式 (I) 的化合物可与无机酸和 / 或有机酸形成的示例性酸性盐包括但不限于例如乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、酸式枸橼酸盐、枸橼酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、龙胆酸盐、葡糖酸盐、葡糖二酸盐、谷氨酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、异烟酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐 (mesylate)、甲磺酸盐 (methanesulfonate)、硝酸盐、泛酸盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、糖二酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐、乳酸盐和扑酸盐 [即 1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐)] 盐。这样的盐可根据本领域技术人员已知的方法形成。

[0184] 式 (I) 的化合物可与无机碱和 / 或有机碱形成的示例性碱性盐包括但不限于例如铵盐;碱金属盐,例如,钠盐、锂盐和钾盐;碱土金属盐,例如,钙盐和镁盐;与形成的盐,所述有机碱例如, N, N' - 双苄基乙撑二胺 (benzathine)、二环己基胺、2-氨基-2-(羟基甲基)丙-1,3-二醇(氨基丁三醇 (trisamine 或 tris))、哈胺 (hydrabamines) (例如 N,N-二(脱氢松香基)乙二胺)、N-甲基-D-葡糖胺 (N-methyl-D-glucamines)、N-甲基-D-咪唑双酰胺 (N-methyl-D-glycamides) 和叔丁基胺;与氨基酸 (例如精氨酸和赖氨酸) 形成的盐;和通过使用以下试剂以对碱性含氮基团进行季铵化而形成的盐,所述试剂为例如低级烷基卤化物 (例如甲基氯、甲基溴、甲基碘、乙基氯、乙基溴、乙基碘、丙基氯、丙基溴、丙基碘、丁基氯、丁基溴和丁基碘)、硫酸二烷基酯 (例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯)、长链卤化物 (例如癸基氯、癸基溴、癸基碘、月桂基氯、月桂基溴、月桂基碘、肉豆蔻基氯、肉豆蔻基溴、肉豆蔻基碘、硬脂基氯、硬脂基溴和硬脂基碘) 和芳烷基卤化物 (例如

苯基溴和苯乙基溴)。这样的盐可按照本领域技术人员已知的方法来形成。

[0185] 此外,式(I)的化合物在它们的制备后优选地进行分离和纯化,得到含有按重量计的量等于或大于99%的式(I)的化合物(“基本纯的”)的组合物,然后将其如本申请所述使用或配制。这样的“基本纯的”式(I)的化合物在本申请中也被认为是本发明的一部分。

[0186] 任何在体内可转化得到生物活性药剂(即式(I)的化合物)的化合物为本发明范围和主旨内的前药。

[0187] 本申请采用的术语“前药”包括通过如下形成的酯和碳酸酯:采用本领域技术人员已知的方法使式(I)的化合物的一个或多个羟基与烷基、烷氧基或芳基取代的酰化剂反应产生乙酸酯、特戊酸酯、甲基碳酸酯、苯甲酸酯等。

[0188] 前药的各种形式在本领域中已知且在如下有述:

[0189] a)Wermuth, C.G. 等人, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Chapter 31, Academic Press(1996);

[0190] b)*Design of Prodrugs*, Bundgaard, H. ed., Elsevier(1985);

[0191] c) Bundgaard, H., Chapter 5, “Design and Application of Prodrugs,” *A Textbook of Drug Design and Development*, pp.113-191, Krosgaard-Larsen, P. 等人, eds, Harwood Academic Publishers(1991); 和

[0192] d) Testa, B. 等人, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH(2003)。

[0193] 此外,式(I)的化合物在它们的制备后优选地进行分离和纯化,得到含有按重量计的量等于或大于99%的式(I)的化合物(“基本纯的”化合物I)的组合物,然后将其如本申请所述使用或配制。这样的“基本纯的”式(I)的化合物在本申请中也被认为是本发明的一部分。

[0194] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意味着表示化合物是足够稳定的,从而经受住从反应混合物中分离成有用的纯度,并形成有效的治疗剂。本发明意图涵盖稳定的化合物。

[0195] “治疗有效量”意图包括单独使用的本发明化合物的量或要求保护的化合物的组合的量或本发明化合物与有效用作S1P<sub>1</sub>激动剂或用于治疗或预防血管疾病或自身免疫性疾病的其它活性成分的组合的量。

[0196] 如本申请使用,“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖在哺乳动物特别是人类中对疾病状态进行治疗,并包括:(a)在哺乳动物中预防所述疾病状态发生,特别是当所述哺乳动物易患所述疾病状态但尚未确诊患上所述疾病状态时;(b)抑制所述疾病状态,即阻止其发展;和/或(c)减轻所述疾病状态,即令所述病症消退。

[0197] 本发明化合物可含有一个或多个额外的不对称碳原子,因此可按两种或更多种立体异构形式存在。本发明包括所有可能的单一立体异构体、它们的单一互变异构形式及它们的混合物。非对映异构体的分离可通过常规技术来实现,例如通过对本发明化合物或其合适的盐或衍生物的立体异构混合物进行分级结晶、色谱或HPLC。视情况而定,所述化合物的单一对映异构体也可由相应的光学纯的中间体来制备,或如下制备:使用合适的手性载体(support)对相应的外消旋体进行拆分(诸如通过HPLC),或对非对映异构盐进行分级结晶,所述非对映异构盐通过使相应的外消旋体与合适的光学活性酸或碱反应来制备。本发

明纯的或基本上纯的形式的所有立体异构体均包括在内。

[0198] 本发明化合物意图包括本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数而不同质量数的原子。作为一般实例而非限制,氢的同位素包括氘与氚。碳的同位素包括<sup>13</sup>C与<sup>14</sup>C。同位素标记的本发明化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本申请所述的方法使用适当的同位素标记的试剂替代在其它情况下所采用的未经标记的试剂来制备。

[0199] 本发明还包括一类药物组合物,所述药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐及一种或多种无毒药用载体和/或稀释剂和/或辅料(在本申请中统称为“载体”材料),且当期望时,所述药物组合物包含其它活性成分。式(I)的化合物可通过任何合适的途径优选以适于这样的途径的药物组合物的形式且以就所期望的治疗而言有效的剂量来给药。例如,本发明化合物和组合物可按含常规药用载体、辅料和媒介物的剂量单位制剂的形式来口服给药、粘膜给药或肠胃外(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌内、胸骨内和输注技术)给药。例如,所述药物载体可含有甘露醇或乳糖和微晶纤维素的混合物。所述混合物可含有其它组分,例如润滑剂如硬脂酸镁和崩解剂如交聚维酮。可将所述载体混合物填充到明胶胶囊中或压制成片剂。

[0200] 本发明药物活性化合物可按照常规药学方法来加工以生产用于向患者(包括人类和其它哺乳动物)给药的药剂。

[0201] 对于口服给药,所述药物组合物可呈以下形式:例如片剂、胶囊剂、混悬剂或液体制剂。优选将所述药物组合物制备成含特定量活性成分的剂量单位形式。所述剂量单位的实例为片剂或胶囊剂。例如,这些片剂或胶囊剂所含的活性分量可以是约0.5至2000mg,优选为约0.5至500mg,且更优选为约0.5至150mg。适于人类或其它哺乳动物的日剂量可基于患者的病症和其它因素而在宽范围内变化,但同样可使用常规方法来确定。

[0202] 所给药的化合物量以及用本发明化合物和/或组合物对病症进行治疗的给药方案取决于各种因素,包括受试者的年龄、体重、性别、医学状态、疾病的类型、疾病的严重性、给药的途径和频率及所使用的具体化合物。因此,所述给药方案可在宽范围内变化,但可使用标准方法来常规确定。约0.01至1500mg/kg体重、优选为约0.5至约50mg/kg体重且最优选为约0.1至20mg/kg体重的日剂量可以是合适的。所述日剂量可按1-4次/日来给药。

[0203] 出于治疗目的,通常将本发明活性化合物与一种或多种适于所期望给药途径的辅料组合。如果口服给药,则可将所述化合物与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯醇和/或聚乙烯吡咯烷酮混合,然后压片或包囊以方便给药。这样的胶囊剂或片剂可包括控释制剂,所述控释制剂可按活性化合物在羟丙基甲基纤维素中的分散体形式来提供。

[0204] 含式(I)的化合物的乳剂的油相可由已知成分以已知方式来构成。尽管所述相可仅包含乳化剂,但它可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油的混合物。优选地,亲水性乳化剂与作为稳定剂的亲脂性乳化剂包含在一起。同时包含油和脂肪也是优选的。另外,乳化剂(带有或不带有稳定剂)构成所谓的乳化蜡,且所述蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,所述乳化软膏基质形成乳膏制剂的油分散相。适于在本发明制剂中使用的乳化剂和乳剂稳定剂包括吐温60、司盘80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、月

桂基硫酸钠或二硬脂酸甘油酯,这些物质单独使用或与蜡或本领域公知的其它材料一起使用。

[0205] 为所述制剂选择合适的油或脂肪是基于实现所期望的化妆品性质 (cosmetic property) 来进行的,这是因为所述活性化合物在可能用于药物乳剂的大多数油中的溶解度是非常低的。因此,所述乳膏剂应该优选为非油腻的、非沾污的且可洗涤的产品,并具有合适的稠度以避免从管或其它容器中泄漏。可使用直链或支链的且一元或二元的烷基酯,例如二异己二酸酯、硬脂酸异鲸蜡酯、椰油脂肪酸丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸 2- 乙基己酯或支链酯的共混物。基于所需要的性质,这些物质可单独使用或组合使用。可选择地,可使用高熔点的脂质如白软石蜡和 / 或液体石蜡或其它矿物油。

[0206] 用于肠胃外给药的制剂可呈含水或非含水等渗无菌注射溶液剂或混悬剂的形式。这些溶液剂和混悬剂可由无菌粉末或颗粒使用就用于口服给药制剂所述的一种或多种载体或稀释剂或使用其它合适的分散剂或湿润剂和助悬剂来制备。可将所述化合物溶于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠、黄耆胶和 / 或各种缓冲液中。其它辅料和给药模式在药物领域中是充分且广泛已知的。所述活性成分也可按与合适的载体 (包括盐水、右旋糖或水) 或与环糊精 (即CAPTISOL®)、共溶剂增溶物质 (即丙二醇) 或胶束增溶物质 (即吐温 80) 在一起的组合物形式通过注射来给药。

[0207] 所述无菌注射剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液剂或混悬剂,例如在 1,3- 丁二醇中的溶液剂。所述可接受的可使用的媒介物和溶剂是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发油通常用作溶剂或混悬介质。就该目的而言,可使用任何温和的不挥发油,包括合成的甘油一酯或甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。

[0208] 所述药物组合物可经历常规制药操作,例如灭菌和 / 或可含有常规辅料,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。片剂和丸剂可额外地用肠溶衣制备。所述组合物还可包含辅料,例如湿润剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂。

[0209] 本发明药物组合物包括式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐以及任选包含其它物质,所述其它物质选自任何药学上可接受的载体、辅料或媒介物。可供选的本发明组合物包含本申请所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体、辅料或媒介物。

[0210] 可在本发明药物组合物中使用的药学上可接受的载体、辅料和媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统 (SEDDS) 如琥珀酸 D- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇 1000 酯 (d- $\alpha$ -tocopherolpolyethyleneglycol 1000succinate)、在药物剂型中使用的表面活性剂如吐温类或其它类似的聚合物递送基质、血清蛋白质如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。也可有利地使用环糊精如  $\alpha$ -、 $\beta$ - 和  $\gamma$ - 环糊精或化学改性衍生物如羟基烷基环糊精 (包括 2- 和 3- 羟基丙基-环糊精) 或其它可溶性衍生物以促进本申请所述制剂中的化合物递送。

[0211] 实用性

[0212] 人类免疫系统已经进化以防御机体免受可引起感染、疾病或死亡的微生物、病毒和寄生虫的侵害。复杂的调节机制确保了免疫系统的各种细胞成分以外来物质或有机体为靶点,而不引起个体的永久性或显著性损伤。尽管在目前初始事件并未被很好地了解,处于自身免疫性疾病状态的免疫系统引发了患病个体中的靶器官中发生炎性应答。不同的自身免疫性疾病典型地通过主要的或初始的受影响的靶器官或组织来表征;诸如类风湿性关节炎所牵涉的关节、桥本甲状腺炎所牵涉的甲状腺、多发性硬化症所牵涉的中枢神经系统、I型糖尿病所牵涉的胰腺以及炎性肠病所牵涉的肠。因此已观察到作用于免疫系统或某些细胞类型的免疫系统(诸如B淋巴细胞和T淋巴细胞、T细胞)的治疗剂可能对多于一种自身免疫性疾病有效。

[0213] 本领域(包括本申请所引用的参考文献)普遍认为S1P受体是包括自身免疫性疾病在内的宽范围的一类治疗应用的好的靶点。S1P受体成为好的药物靶点,这是因为单个受体既是组织特异性的又是应答特异性的。S1P受体的组织特异性是重要的,这是因为开发针对一种受体选择的激动剂或拮抗剂使细胞应答集中于含有该受体的组织,从而限制了不期望的副作用。S1P受体的应答特异性同样也是重要的,这是因为它允许开发启动或抑制某些细胞应答而不影响其它过程的激动剂或拮抗剂。因此,作用于一些S1P受体家族成员而对于其它家族成员具有减弱的或无活性的化合物是期望的且期望能够提供具有改善的副作用分布(即,减弱或消除不期望的副作用)的治疗作用。

[0214] 本申请所使用的涉及S1P<sub>1</sub>的术语“激动剂”是指发挥药理活性诸如减弱的T细胞的活动力、减弱的T细胞的运输或减弱的T细胞由淋巴样组织的流出的试剂(Rosen等人, Trends in Immunology, 28:102(2007))。

[0215] 由于它们作为激动剂的S1P<sub>1</sub>活性,本发明化合物为用于治疗或预防自身免疫性疾病或慢性炎症性疾病的免疫调节剂。本发明化合物可在处于免疫抑制诸如骨髓、器官或移植排斥、自身免疫性疾病和慢性炎症性疾病包括系统性红斑狼疮、慢性类风湿性关节炎、I型糖尿病、炎性肠病、胆汁性肝硬化、眼葡萄膜炎、多发性硬化症、克罗恩病、溃疡性结肠炎、大疱性类天疱疮、结节病、牛皮癣、自身免疫性肌炎、韦格纳肉芽肿病、鱼鳞病、格雷夫斯眼病和哮喘的情况下用于抑制免疫系统。

[0216] 更具体地,本发明化合物用于治疗或预防选自下述的疾病或病症:器官或组织移植、由移植导致的移植物抗宿主病、包括类风湿性关节炎的自身免疫综合征、系统性红斑狼疮、桥本甲状腺炎、多发性硬化症、重症肌无力、I型糖尿病、眼葡萄膜炎、后色素层葡萄膜炎、变应性脑脊髓炎、肾小球肾炎、包括风湿热和感染后的肾小球肾炎的感染后的自身免疫性疾病、炎性和过度增殖性皮肤疾病、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、特应性皮炎、接触性皮炎、湿疹性皮炎、脂溢性皮炎、扁平苔癣、天疱疮、大疱性类天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、红斑、表皮嗜酸粒细胞增多、红斑狼疮、痤疮、局限性脱发、角膜结膜炎、春季结膜炎、与贝赫切特病相关的眼葡萄膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、圆锥形角膜、角膜上皮营养不良、角膜白斑、眼天疱疮、莫伦溃疡、巩膜炎、格雷夫斯眼病、伏格特-小柳-原田三氏综合征、结节病、花粉变态反应、可逆阻塞性气道疾病、支气管哮喘、过敏性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、尘埃性哮喘、慢性或顽固性哮喘(chronic or inveterate asthma)、晚期哮喘(late asthma)和气道高反应性、支气管炎、胃溃疡、局部缺血性疾病和血栓形成引起

的血管损伤、局部缺血性肠疾病、炎性肠病、坏死性小肠结肠炎、与热灼伤相关的肠损伤、腹部疾病、直肠炎、嗜酸性细胞性胃肠炎、肥大细胞增生病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、偏头痛、鼻炎、湿疹、间质性肾炎、古德帕斯丘综合征、溶血性尿毒性综合征、糖尿病肾病、多发性肌炎、格-巴二氏综合征、梅尼埃病、多发性神经炎、多神经炎、单神经炎、神经根病、甲状腺功能亢进、巴泽多病、纯红细胞再生障碍、再生障碍性贫血、再生不良性贫血、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性溶血性贫血、粒细胞缺乏症、恶性贫血、巨幼红细胞性贫血、红细胞发生不能、骨质疏松症、结节病、纤维化肺、特发性间质性肺炎、皮炎、寻常性白斑病、寻常性鱼鳞病、光过敏性敏感 (photoallergic sensitivity)、皮肤 T 细胞淋巴瘤、动脉硬化、动脉粥样硬化、主动脉炎综合征、结节性多动脉炎、非炎性心肌病、硬皮病、韦格纳肉芽肿、舍格伦综合征、肥胖症、嗜酸性细胞性筋膜炎、牙龈、牙周组织、牙槽骨、牙骨质损伤、肾小球肾炎、通过预防脱发或提供毛发萌发和 / 或促进毛发产生和毛发生长的男性型脱发或老年性脱发、肌肉萎缩症、脓皮病和塞扎里综合征、艾迪生病、保藏时发生的器官缺血 - 再灌注损伤、移植或局部缺血性疾病、内毒素休克、假膜性结肠炎、药物或辐射引起的结肠炎、局部缺血性急性肾功能不全、慢性肾功能不全、肺部氧气或药物引起的中毒、肺癌、肺气肿、白内障、铁沉着病、视网膜色素变性、老年性黄斑变性、玻璃体瘢痕化 (vitreal scarring)、角膜碱烧伤、皮炎、多形性红斑、线性 IgA 大疱性皮炎 (linear IgA bullous dermatitis) 和牙骨质皮炎 (cementdermatitis)、龈炎、牙周炎、败血病、胰腺炎、环境污染引起的疾病、衰老、致癌作用、癌和低气压病的转移、由组胺或白三烯  $C_4$  释放引起的疾病、贝赫切特病、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬变、硬化性胆管炎、部分肝切除、急性肝坏死、毒素引起的坏死、病毒性肝炎、休克或缺氧、B- 病毒肝炎、非 -A/ 非 -B 型肝炎、肝硬变、酒精性肝硬变、肝衰竭、暴发性肝功能衰竭、迟发性肝衰竭、慢加急性肝衰竭、化疗效果强化、巨细胞病毒感染、人巨细胞病毒感染、艾滋病、癌症、老年性痴呆、外伤、神经性疼痛以及慢性细菌性感染。

[0217] 一个实施方案提供了用于治疗自身免疫性疾病和 / 或炎性疾病的方法, 所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药至少一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。另一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其用于在治疗自身免疫性疾病和 / 或炎性疾病中的疗法中使用。在另一个实施方案中, 提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防自身免疫性疾病和 / 或炎性疾病的药物中的用途。可在这些实施方案中采用治疗有效量。优选地, 在这些实施方案中, 自身免疫性疾病和炎性疾病选自多发性硬化症、类风湿性关节炎、炎性肠病 (包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)、牛皮癣, 以及作为预防移植器官排斥的药物。本实施方案的方法包括给药治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药学上有效的盐。

[0218] 在另一个实施方案中, 提供了用于治疗血管疾病的方法, 所述方法包括向有此需要的哺乳动物给药至少一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。另一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在治疗血管疾病的疗法中的用途。在另一个实施方案中, 提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗血管疾病的药物中的用途。可在这些实施方案中采用治疗有效量。优选地, 在这些实施方案中, 血管疾病选自动脉粥样硬化和局部缺血再灌注损伤。

[0219] 治疗与  $S1P_1$ - 相关的病症的方法可包括单独给予式 (I) 的化合物或相互组合给予和 / 或其它合适的用于治疗这样的病症的治疗剂组合给予式 (I) 的化合物。因此, “治

疗有效量”也意图包括有效作为 S1P<sub>1</sub>受体激动剂的要求保护的化合物的组合的量。所述化合物的组合优选为协同作用的组合。协同作用,例如 Chou 等人, *Adv. Enzyme Regul.*, 22: 27-55 (1984) 所述的那样,发生于当组合给药的化合物的作用大于作为单一药物的单独给药的化合物的累加作用时。协同作用通常为在化合物的亚适浓度时被最清楚地显示出来。协同作用可以体现在与单个组分相比,组合的较低毒性、增强的效果或一些其它的有益效果。

[0220] 这样的其它治疗剂的示例性实例包括皮质激素或糖皮质激素诸如地塞米松、甲基泼尼松龙、泼尼松龙和泼尼松;PDE4 抑制剂诸如咯利普兰、西洛司特、罗氟司特和 oglemilast;细胞因子抑制性抗炎药 (CSAID) 和 p38 激酶抑制剂、美国专利号 4, 200, 750 公开的 4- 取代的咪唑并 [1, 2-A] 喹噁啉;靶向细胞表面分子诸如 CD2、CD3、CD4、CD8、CD20 诸如 RITUXAN®、CD25、CD30、CD40、CD69、CD80 (B7. 1)、CD86 (B7. 2)、CD90、CTLA 例如阿巴西普 (abatacept, ORENCIA®)、belatacept 或它们的配体包括 CD154 (GP39 或 CD40L) 的抗体或融合蛋白;人细胞因子或生长因子的抗体、融合蛋白或可溶性受体,例如,肿瘤坏死因子 (TNF) 诸如英夫利昔单抗 (REMICADE®)、依那西普 (Embrel®)、阿达木单抗 (HUMIRA®)、LT、白细胞介素 (IL)-1 诸如阿那白滞素 (KINERET®) (IL-1 受体拮抗剂)、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6, 诸如 CNT0 328 (嵌合体的抗 IL-6 抗体)、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-17、IL-21、IL-23 诸如伏特克单抗 (Ustekinumab, 人抗 IL-12/23 单克隆抗体) 以及干扰素类诸如干扰素 β 1a (AVOREX®、REBIF®)、干扰素 β 1b (BETASERON®);整合素受体拮抗剂诸如 TYSABRI®;多聚体药物诸如格拉默乙酸盐 (COPAXONE®);柳氮磺吡啶、5- 氨基水杨酸、羟氯喹、非甾体抗炎药 (NSAIDs) 诸如水杨酸盐包括阿司匹林、双水杨酯和水杨酸镁,以及非水杨酸盐诸如布洛芬、萘普生、美洛昔康、塞来考昔和罗非考昔;抗病毒剂诸如阿巴卡韦;抗增殖剂诸如甲氨喋呤、巯嘌呤、来氟米特、环孢霉素 A、霉酚酸吗啉乙酯 (mycophenololate)、FK506 (他克莫司, PROGRAF®);细胞毒类药物诸如硫唑嘌呤和环磷酰胺;核转位抑制剂,诸如脱氧精胍菌素 (DSG);含金制品诸如金兰诺芬;青霉胺和雷帕霉素 (西罗莫司或 RAPAMUNE®) 或其衍生物。

[0221] 当与本发明的化合物组合使用时,上述其它治疗剂可例如以 Physicians' Desk Reference (PDR) 指示的或其它情况下由本领域技术人员确定的那些量来使用。在本发明的方法中,所述其它治疗剂可以在本发明的化合物给药之前、同时或之后给予。

#### [0222] 制备方法

[0223] 本发明的化合物可以有有机合成领域技术人员已知的众多方式来制备。本发明的化合物可使用如下所述的方法与合成有机化学领域已知的合成方法或本领域技术人员理解的其变化形式一起来合成。优选的方法包括但不限于如下所述的那些。在此将本申请引用的所有参考整体并入作为参考。

[0224] 本发明的化合物可使用本部分所述的反应和技术来制备。反应在适于所采用的试剂和材料且适于起作用的转化的溶剂中进行。同样,在描述如下所述的合成方法的过程中,应该理解的是对所有提出的反应条件 (包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和操作方法的选择) 进行选择对所述反应而言标准的条件,其应该容易地被本领域技术人员所认识的。有机合成领域技术人员应该理解的是存在于分子各部分的官能团必须与所建议的试剂和反应相容。对与反应条件相容的取代基进行这样的限制,这对于本领域

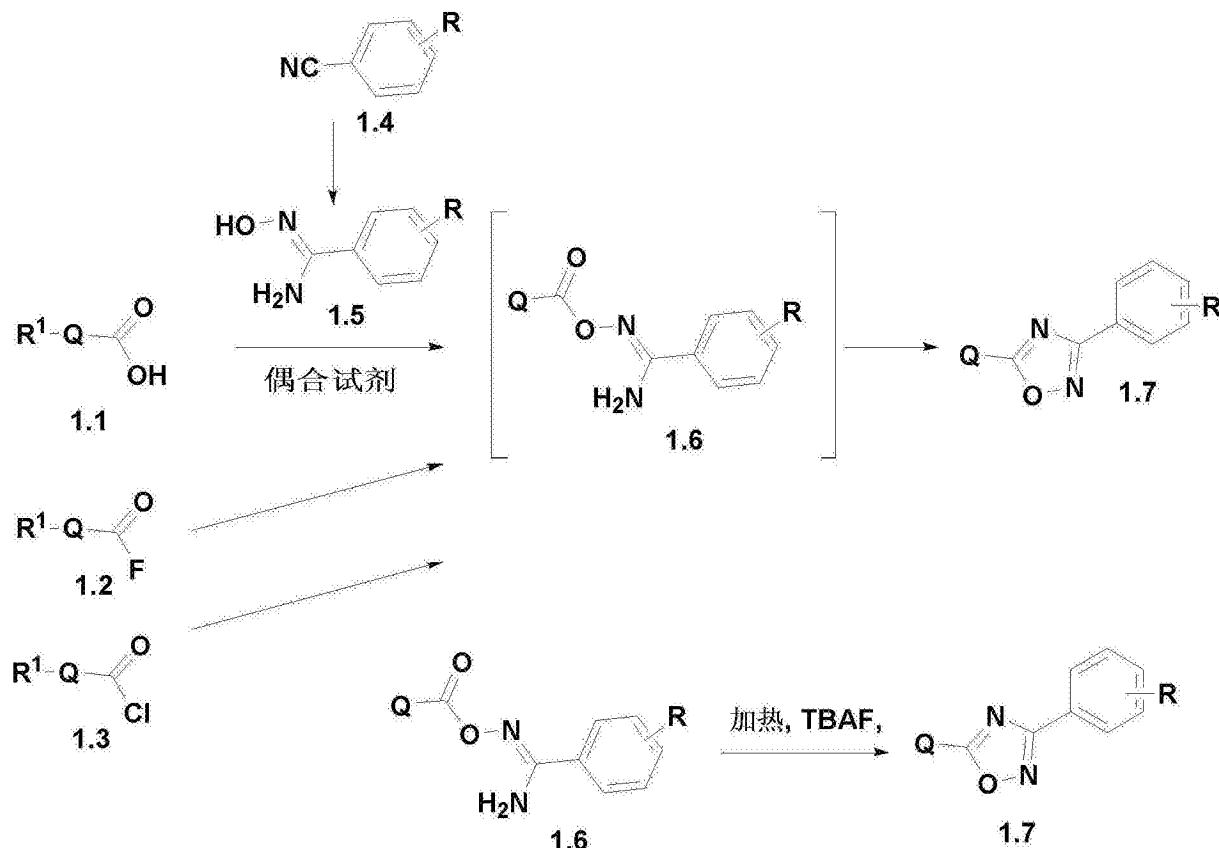
域技术人员来说应该是显而易见的,由此必须使用替代方法。这有时需要对修改合成步骤的顺序或选择相对于其它方案的一种特定操作方案进行判断,得到期望的本发明化合物。还将认识到对本领域任意合成途径设计的另一个主要考虑是正确选择用于保护本发明所述的化合物中存在的反应官能团的保护基团。对受训的从业者描述许多替代方法的权威解释参见 Greene 等人 (Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley&Sons(1999))。

[0225] 式 (I) 化合物可通过参照下列方案中所示的方法制备。如其中所示,最终产物为具有与式 (I) 相同的结构式的化合物。应理解的是,任何式 (I) 化合物可通过适当地选择具有适当取代的试剂通过所述方案制备。溶剂、温度、压力和其它反应条件可由本领域普通技术人员容易地选择。起始物质可商购或由本领域普通技术人员容易地制备。化合物的组分如本申请或说明书中的其它部分中所定义。

[0226] 如方案 1 中所示,本发明噁二唑化合物 (1.7) 可通过以下方法制备:使用多种偶合试剂 (例如, EDC、HOBT、BOP、BOP-Cl), 使羧酸 (1.1) 与 N'-羟基亚氨基代苯甲酰胺 (N'-hydroxybenzimidamides) (1.5) (由相应的苯腈 (1.4) 制备) 反应。可选择地,可使 N'-羟基亚氨基代苯甲酰胺与酰氟 (1.2) 或酰氯化合物 (1.3) 反应。在所有情况中,最初形成的 N'-酰氧基亚氨基代苯甲酰胺 (1.6) 可在反应条件下自发地转化成噁二唑。在 N'-酰氧基亚氨基代苯甲酰胺 (1.6) 不自发环化的情况下,可对它进行分离并且经历反应条件,以进行环化脱水反应,形成 (1.7)。所述条件包括加热 (常规或微波),或用氟源 (例如氟化四丁基铵) 处理。

[0227] 方案 1

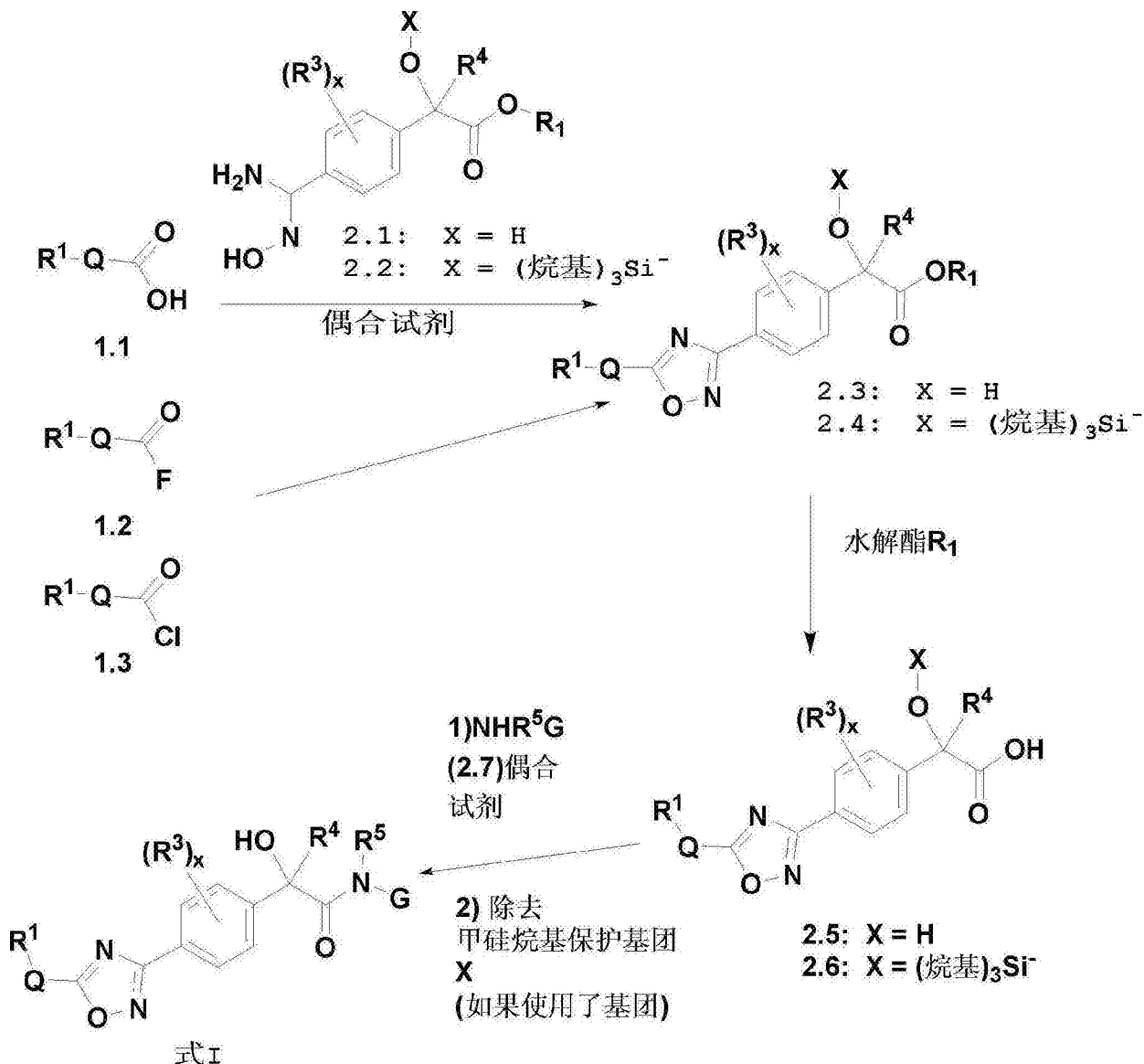
[0228]



[0229] 如方案 2 中所示,式 (I) 化合物可通过以下方法制备:经上述方法,使酸 (1.1)、酰氟 (1.2) 或酰氯 (1.3) 与完全官能化的 N'-酰氧基亚氨基代苯甲酰胺 (2.1) 和 (2.2) 反应,分别得到化合物 (2.3) 和 (2.4)。在许多情况中,不需要对 (2.2) 进行的甲硅烷基保护以及可用 (2.1) 实施方案 2 中的反应顺序,以提供式 (I) 化合物。因此,可将 (2.3) 的酯水解,以得到 (2.5)。例如,当 R<sub>1</sub> 为烷基酯时,用强酸 / 水 (例如, HCl) 处理或用碱 (例如, NaOH) 水解将提供相应的羧酸 (2.5)。然后可经多种偶合试剂 (例如, EDC、HOBT、BOP 和 BOP-Cl) 使这种羧酸 (2.5) 与胺 (2.7) 偶合,直接得到式 (I) 化合物。如果使用甲硅烷基保护基团 (X = 三烷基 Si), 可将化合物 (2.4) 水解,以得到 (2.6)。然后可经多种偶合试剂 (例如, EDC、HOBT、BOP、BOP-Cl) 使这种羧酸酯 (2.6) 与胺 (2.7) 偶合,接着实施甲硅烷基脱保护步骤 (“步骤 2”), 以提供式 (I) 化合物。例如,当 X 为三烷基甲硅烷基保护基团时,可使用强含水酸或氟化四丁基铵对其实施甲硅烷基脱保护,以提供式 (I) 化合物。

[0230] 方案 2

[0231]



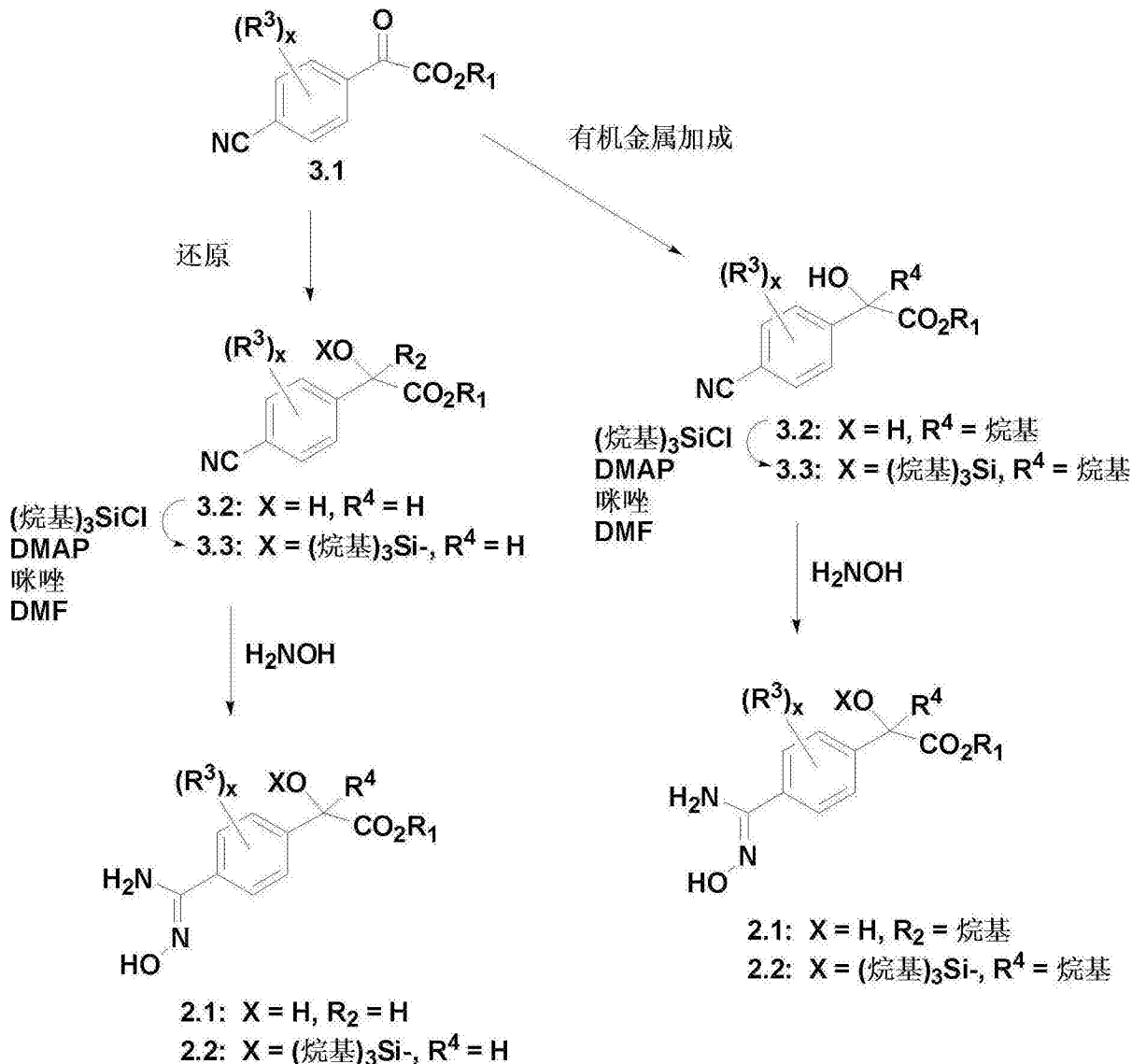
[0232] 可选择地,后阶段的中间体 (2.1) 和 (2.2) 也可如方案 3 中所述制备。酮酯 (3.1) 可例如用  $\text{NaBH}_4$  (或氢化) 还原,以提供羟基酯 (3.2, R<sup>4</sup> = H) (对于这种类型的不对称还原,

参见 :Sun, X. 等人, Chem. Eur. J., 15 :7302(2009)). 可使这种羟基酯 (3. 2,  $R^4 = H$ ) 与羟胺或其盐反应, 以提供  $N'$ -羟基亚氨代苯甲酰胺 (2. 1,  $R^4 = H$ )。为了合成其它  $N'$ -羟基亚氨代苯甲酰胺 (2. 2,  $R^4 = H$ ), 可将羟基酯 (3. 2,  $R^4 = H$ ) 例如用三烷基甲硅烷基氯保护起来, 得到甲硅烷基醚 (3. 3,  $R^4 = H$ )。可将这种甲硅烷基醚 (3. 3,  $R^4 = H$ ) 与羟胺或其盐反应, 以提供  $N'$ -羟基亚氨代苯甲酰胺 (2. 2,  $R^4 = H$ )。

[0233] 另外, 叔醇 (2. 1,  $R^4 = \text{烷基}$ ) 也可如方案 3 中所示制备。因此, 可使酮酯 (3. 1) 与有机金属试剂如  $TiMeCl_3$  反应 (参见, Reetz, M. T. 等人, Tetrahedron, 42 :2931-2935(1986)), 以提供羟基酯 (3. 2,  $R^4 = Me$ ) (对于这种类型的不对称加成, 参见 :Yazaki, R. 等人, J. Am. Chem. Soc., 131 :3195-3197(2009))。可使这种羟基酯 (3. 2,  $R^4 = \text{烷基}$ ) 与羟胺或其盐反应, 以提供  $N'$ -羟基亚氨代苯甲酰胺 (2. 1,  $R^4 = \text{烷基}$ )。为了合成甲硅烷基醚类似物, 可将羟基酯 (3. 2,  $R^4 = \text{烷基}$ ) 例如用三烷基甲硅烷基氯脱保护, 以得到甲硅烷基醚 (3. 3,  $R^4 = \text{烷基}$ )。可使这种甲硅烷基醚 (3. 3,  $R^4 = \text{烷基}$ ) 与羟胺或其盐反应, 以提供  $N'$ -羟基亚氨代苯甲酰胺 (2. 2,  $R^4 = \text{烷基}$ )。

[0234] 方案 3

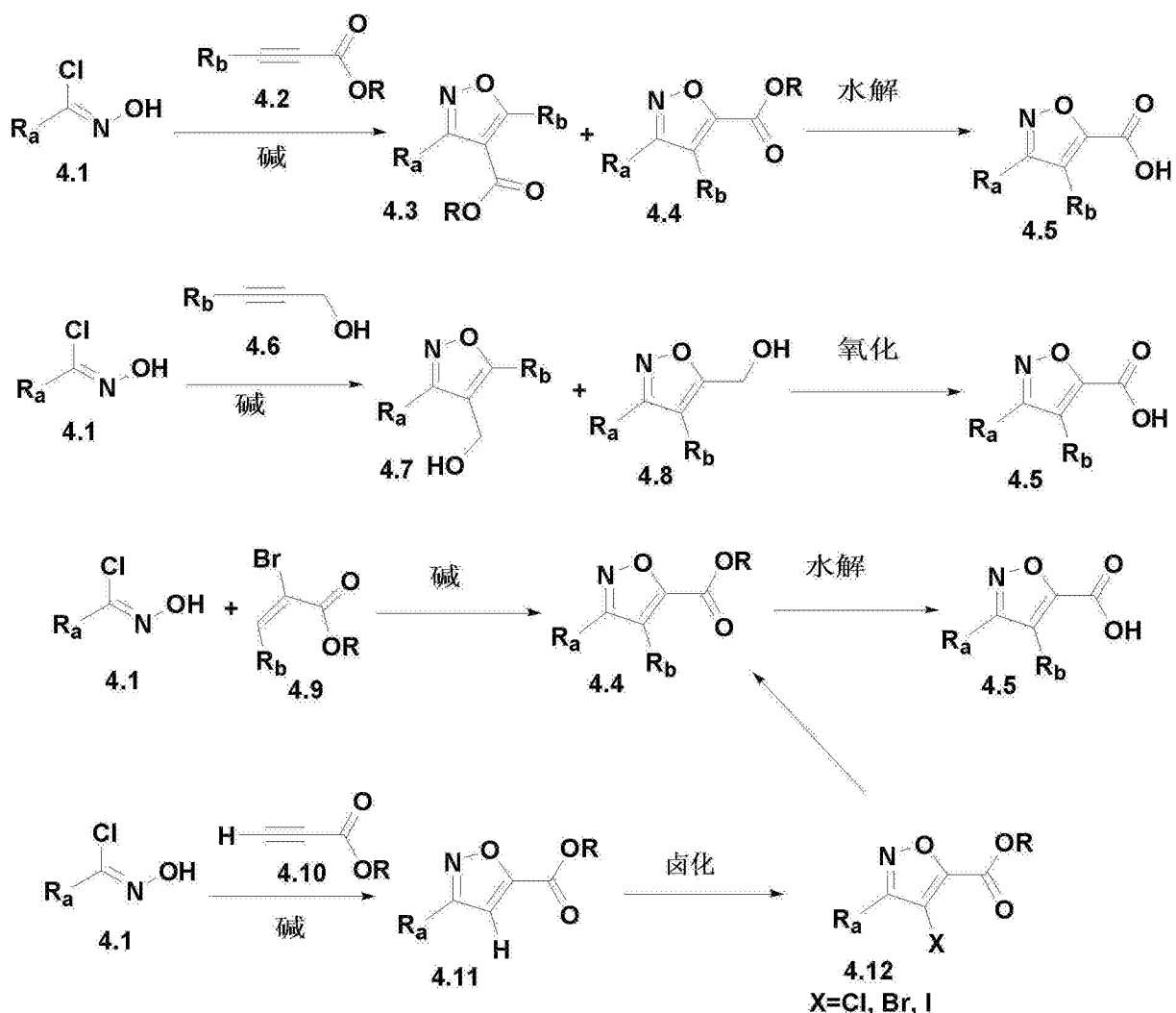
[0235]



[0236] 本发明的羧酸片段 (1.1) 可通过多种方法制备, 包括在方案 4 中对于在 5- 位带有羧基的异噁唑所示的那些。在碱性条件下氯代-肟 (4.1) 与取代的丙炔酸酯 (4.2) 的反应提供异噁唑羧酸酯混合物 (4.3/4.4), 通常有利于区域异构体 (4.3)。在分离异构体 (例如通过硅胶色谱法或反相制备性 HPLC) 后, 可水解 (4.4), 以得到期望的异噁唑羧酸 (4.5)。在碱性条件下氯代-肟 (4.1) 与取代的丙炔醇 (4.6) 的反应提供异噁唑羧酸酯混合物 (4.7/4.8), 通常有利于异构体 (4.8)。在分离异构体 (例如通过硅胶色谱法或反相制备性 HPLC) 后, 可氧化 (4.8), 以得到酸 (4.5)。通过 (4.1) 与取代的 2- 溴- 丙烯酸酯 (4.9) 反应, 也可区域选择性地得到酯 (4.4)。当氯代-肟 (4.1) 与未取代的丙炔酸酯 (4.10) 反应时, 区域选择性地产生异噁唑 (4.11)。然后可将未取代的异噁唑位置转化成卤化衍生物 (4.12), 其然后可用于其它转换, 包括但不限于过渡金属交叉偶合反应或插入反应。

[0237] 方案 4

[0238]

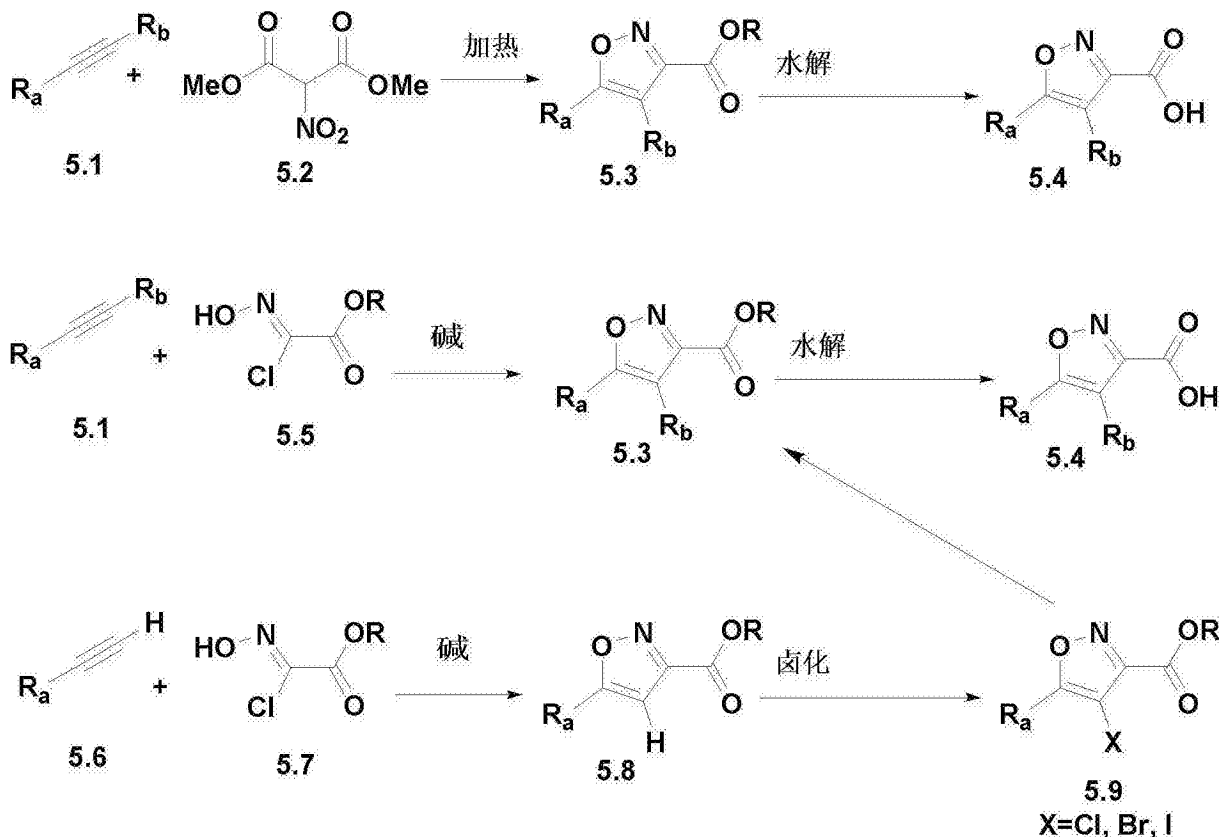


[0239] 在方案 5 中示出用于在 3- 位带有羧基的异噁唑的途径。异噁唑-3- 甲酸酯 (5.3) 可通过以下方法制备: 使内炔 (5.1) 在热分解条件 (加热, 在惰性溶剂中或不使用溶剂) 下与 2- 硝基丙二酸二甲酯 (5.2) 反应, 或在碱性条件下与氯代-肟 (5.5) 反应。然后, 酯 (5.3) 的水解提供酸 (5.4)。末端炔 (5.6) 与氯代-肟 (5.7) 的反应生成在 4- 位缺少取代的异噁唑酯。然后可将未取代的异噁唑位置转化成卤化衍生物 (5.9), 其然后可用于其它转

换,包括但不限于过渡金属交叉偶合反应或插入反应。

[0240] 方案 5

[0241]



[0242] 缩写

- [0243] AcOH 乙酸
- [0244] BOC 氨基甲酸叔丁酯
- [0245] BOP 苯并三唑-1-基氧基三(三甲基氨基)磷六氟磷酸盐
- [0246] BOP-Cl 二-(2-氧代-3-噁唑烷基)次膦酰氯
- [0247] DBU 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
- [0248] DCE 二氯乙烷
- [0249] DCM 二氯甲烷
- [0250] DIEA 二异丙基乙胺
- [0251] DMF 二甲基甲酰胺
- [0252] DMAP N,N-二甲基吡啶-4-胺
- [0253] DMSO 二甲基亚砷
- [0254] EDC 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐
- [0255] Et 乙基
- [0256] EtOAc 乙酸乙酯
- [0257] h 小时
- [0258] HATU 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
- [0259] HCl 盐酸

[0260]	HOBt	羟基苯并三唑
[0261]	HPLC	高压液相色谱法
[0262]	HMPA	六甲基磷三酰胺
[0263]	hr	小时
[0264]	IPA	异丙醇
[0265]	i-PrOH	异丙醇
[0266]	LC/MS	液相色谱法 / 质谱法
[0267]	m-CPBA	3- 氯过氧苯甲酸
[0268]	MeCN	乙腈
[0269]	MeOH	甲醇
[0270]	min	分钟
[0271]	MPLC	中压液相色谱法
[0272]	MS	质谱法
[0273]	NaOH	氢氧化钠
[0274]	NMR	核磁共振
[0275]	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	三-(二亚苄基丙酮)二钯
[0276]	Ph	苯基
[0277]	rt	室温
[0278]	SEM	三甲基甲硅烷基氧基乙氧基甲基
[0279]	TBAF	氟化四丁基铵
[0280]	TEA	三乙胺
[0281]	TEMPO	2,2,6,6- 四甲基哌啶 1- 氧自由基
[0282]	TFA	三氟乙酸
[0283]	THF	四氢呋喃
[0284]	TMS-Cl	氯化三甲基硅烷
[0285]	实施例	

[0286] 在下列实施例中进一步定义本发明。应理解的是,实施例仅以示例说明的方式给出。根据上面的讨论和实施例,本领域技术人员能够确定本发明的基本特征,并且能够作出各种改变和修饰以使本发明适于各种用途和条件,而不脱离本发明的主旨和范围。因此,本发明不受本文阐述的示例说明性实施例限制,而是由所附的权利要求限制。

[0287] 除非另作说明,化学缩写和符号以及科学缩写和符号具有它们通常且惯用的含义。在实施例以及本申请其它部分中所采用的另外缩写如上面所定义。常用中间体一般用于制备超过一个实施例并使用罗马数字(例如,中间体 I、中间体 II 等)连续标识并缩写为 Int-I、Int-II 等。在一些情况中,常用中间体的制备可能需要多个步骤。每个步骤通过常用中间体和步骤标识,例如,Int-I-A、Int-I-B 等。实施例的化合物通过其制备的实施例和步骤标识(例如,“1-A”或“制备 1A”表示实施例 1,步骤 A)或仅通过实施例标识,其中所述化合物为实施例的标题化合物(例如,“1”表示实施例 1 的标题化合物)。在一些情况中,描述了中间体或实施例的可替换的制备方法。通常合成领域的化学家可设计合乎需要的可替换的制备方法,所述方法是基于一种或多种考虑,诸如缩短保留时间、减少昂贵的起始物

质、容易操作、易于催化、避免毒性试剂、专门仪器操作的可获得性 (accessibility) 和 / 或减少线性步骤的数目。描述可替换的制备方法的目的是进一步实现本发明实施例的制备。

[0288] 那些指明在微波中进行的实验在 Personal Chemistry 制造的 SmithSynthesizer 或 CEM 公司制造的 DISCOVER® 微波中进行。微波炉产生可在 60-250°C 进行选择的温度。微波自动监测压力,其可为 0-300PSI。报导了反应保持时间和温度设定点。

[0289] 硅胶纯化在 Isco Companion 中压液相色谱仪上实施,使用 Isco 的预先装好的硅胶柱 (Redi-Sep) (12g、24g、40g、80g、120g、220、330g, 适合于纯化规模), 使用对每个实施例所述的溶剂梯度,但是在多数情况中为 0-100% EtOAc/ 己烷 (或 25-100%), 历时 25 分钟。

[0290] 对每个实施例报导的保留时间数据使用以下 5 个一般分析性 HPLC 方法之一:

[0291] 方法 A:柱:Waters Sunfire C18, 3.5- $\mu$ m 颗粒 (3.0x 150mm); 10-100% B 梯度, 历时 12 分钟,然后在 100% B 保持 3 分钟。流动相 A = 0.05% TFA/CH<sub>3</sub>CN : 水 (10 : 90), 流动相 B = 0.1% TFA/CH<sub>3</sub>CN : 水 (90 : 10); 流速 = 0.5ml/min; UV 检测 220nm。

[0292] 方法 B:柱:Xbridge Phenyl C18, 3.5- $\mu$ m 颗粒 (3.0x 150mm); 10-100% B 梯度, 历时 12 分钟,然后在 100% B 保持 3 分钟。流动相 A = 0.05% TFA/CH<sub>3</sub>CN : 水 (10 : 90), 流动相 B = 0.1% TFA/CH<sub>3</sub>CN : 水 (90 : 10); 流速 = 0.5ml/min; UV 检测 220nm。

[0293] 方法 C:与方法 A 相同, UV 检测 254nm。

[0294] 方法 D:与方法 B 相同, UV 检测 254nm。

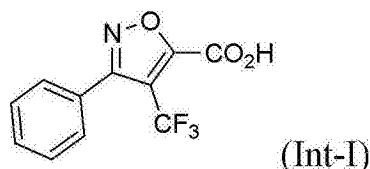
[0295] 方法 E:柱:Mac-mod Halo C18, 4.6x 50mm, 2.7- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A :5 : 95 乙腈 : 水, 含有 10mM 乙酸铵; 流动相 B :90 : 10 乙腈 : 水, 含有 10mM 乙酸铵; 温度 :35°C; 梯度 :0-100% B, 历时 4 分钟,然后在 100% B 保持 1 分钟; 流速 = 4mL/min; UV 检测 220nm。

[0296] 制备性 HPLC 方法使用以下方法之一,除非在具体实施例中另外指出。方法 1:柱:PHENOMENEX® Luna C18, 5- $\mu$ m 颗粒 (21.2x 250mm) 或另外指出, 保护柱:无; 流动相 A :90% 水, 以及 10% MeOH 和 0.1% TFA; 流动相 B :90% MeOH, 以及 10% 水和 0.1% TFA; 梯度 :0-100% B, 历时 30 分钟; 流速 :15mL/min, UV 检测 220nm。方法 2:柱:PHENOMENEX® LunaC18, 5- $\mu$ m 颗粒 (21.2x 250mm; 保护柱:无; 流动相 A :5 : 95 乙腈 : 水, 以及 0.1% TFA; 流动相 B :95 : 5 乙腈 : 水, 以及 0.1% TFA; 梯度 :0-100% B, 历时 30 分钟; 流速 :20mL/min, UV 检测 220nm。

[0297] 制备中间体 I

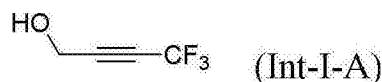
[0298] (3- 苯基 -4-( 三氟甲基 ) 异噁唑 -5- 羧酸)

[0299]



[0300] 制备 Int-I-A :4,4,4- 三氟丁 -2- 炔 -1- 醇

[0301]



[0302] 在 -78°C, 历时 5 分钟向二异丙胺 (24.7mL, 176mmol) 在乙醚 (ether) (100mL) 中的

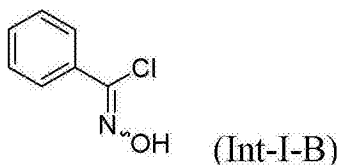
溶液添加正丁基锂在乙醚 (17.6mL, 176mmol) 中的 10M 溶液。在  $-78^{\circ}\text{C}$  10 分钟后, 将 2- 溴-3, 3- 三氟丙-1- 烯 (14.0g, 80mmol) 加至浅黄色溶液中。在另外 10 分钟后, 添加多聚甲醛 (2.40g, 80mmol), 移除干冰浴, 并将反应混合物在室温搅拌过夜。当反应混合物达到室温时, 它的颜色变深。将反应混合物用 1N 盐酸水溶液 (100mL) 淬灭, 用乙醚 (500mL) 稀释, 用 1N 盐酸水溶液 (2x 100mL) 洗涤, 用 100mL 盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 得到深色液体, 将其在低真空 ( $\sim 50\text{Torr}$ ,  $\sim 50^{\circ}\text{C}$ ) 下蒸馏, 得到 4, 4, 4- 三氟丁-2- 炔-1- 醇 (7.1g, 57.2mmol, 72% 收率), 为浅黄色液体。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2.31 (宽 s., 1H) 和 4.38-4.42 (m, 2H)。

[0303] 可替换地制备 Int-I-A : 4, 4, 4- 三氟丁-2- 炔-1- 醇

[0304] 在  $-78^{\circ}\text{C}$ , 在氮气下, 向菲咯啉 (2.16mg, 0.012mmol) 的醚 (用硫酸镁预先干燥) 溶液 (指示剂) 添加正丁基锂在戊烷中的 2M 溶液。立刻出现橙色。在  $-78^{\circ}\text{C}$ , 将三氟甲基乙炔气体鼓泡通过溶液。在气体引入  $\sim 4$  分钟后, 橙色几乎完全消失, 反应溶液变得浑浊 (由于一些沉淀物), 以及淡浅橙色持续。添加多聚甲醛, 在 5 分钟后移除干冰 / 异丙醇浴并用  $0^{\circ}\text{C}$  冰浴代替。继续搅拌 45 分钟, 移除冰浴, 并再继续搅拌 1.25 小时。将反应烧瓶浸入  $0^{\circ}\text{C}$  冰浴中, 并添加氯化铵饱和水溶液 (20.0mL)。分离各层, 并将有机层用水 (2x) 洗涤, 用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。在不加热的情况下在低真空 ( $\sim 50\text{Torr}$ ) 下浓缩, 得到深棕色液体, 将其通过真空蒸馏 ( $\sim 50\text{Torr}$ ,  $\sim 50^{\circ}\text{C}$ ) 纯化, 得到 4, 4, 4- 三氟丁-2- 炔-1- 醇 (7.1g, 57.2mmol, 72% 收率), 为无色液体。

[0305] 制备 Int-1-B : N- 羟基亚氨代苯甲酰氯

[0306]

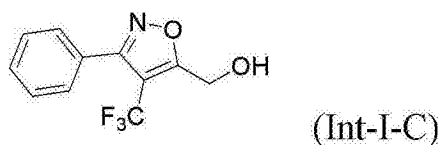


[0307] 该化合物根据 Liu, K. C. 等人, J. Org. Chem., 45 :3916-1918 (1980) 的方法制备。

[0308] 在室温, 历时 30 分钟向 (E)- 苯甲醛肟 (24.4g, 201mmol) 在 N, N- 二甲基甲酰胺 (60mL) 中的无色均匀溶液中逐份添加 N- 氯琥珀酰亚胺 (26.9g, 201mmol)。在每次添加期间, 反应混合物变成黄色, 然后逐渐返回至接近无色。另外, 在添加每份时观察到放热。(这对确保反应在添加了 NCS 的最初  $\sim 1/5$  后才开始是极其重要的; 可容易地利用冰浴。)。在添加结束后, 将均匀反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用 250mL 水稀释并用乙醚 (3x 100mL) 萃取。将有机层合并, 用水 (2x 100mL) 洗涤, 用 10% 氯化锂水溶液 (2x 100mL) 洗涤, 并用盐水 (100mL) 洗涤。用乙醚 (100mL) 反萃取水层, 并将合并的有机层 (400mL) 用无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 得到 (Z)-N- 羟基亚氨代苯甲酰氯 (30.84g, 198mmol, 98% 收率), 为蓬松的浅黄色固体。产物的 HPLC 保留时间 = 1.57 分钟 - 柱: CHROMOLITH® SpeedROD 4.6x 50mm (4 分钟); 溶剂 A = 10% MeOH, 90%  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH, 10%  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.1% TFA。LC/MS  $M+1 = 155.8$ 。 $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 7.30-7.64 (m, 3H), 7.73-7.87 (m, 2H), 和 12.42 (s, 1H)。

[0309] 制备 Int-I-C : 3- 苯基-4- (三氟甲基) 异噁唑-5- 基) 甲醇

[0310]

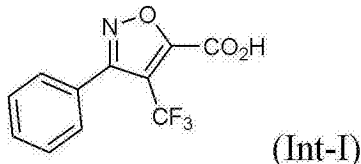


[0311] 在 250mL 圆底烧瓶中,在 70°C,经加料漏斗历时 2.5 小时向 N-羟基亚氨代苯甲酰氯 (5.50g, 35.4mmol) 和 4,4,4-三氟丁-2-炔-1-醇 (5.46g, 39.6mmol) 在二氯乙烷 (85mL) 中的浅黄色均匀混合物中添加在 22mL 二氯乙烷中的三乙胺 (9.85mL, 70.7mmol) (最初~50%历时 2 小时以及剩余 50%历时 0.5 小时)。在添加结束后,反应混合物通过 HPLC 完成 (在 70°C 的总时间为 3 小时)。将反应混合物在室温搅拌过夜。

[0312] 将反应混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释,用水 (100mL) 洗涤,并收集有机层。用二氯甲烷 (2x 50mL) 萃取水层,并用无水硫酸钠干燥合并的有机层。减压除去溶剂。分析显示,产物混合物为期望的区域异构体 (Int-I-C) (3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基) 甲醇和不期望的区域异构体 (3-苯基-5-(三氟甲基)异噁唑-4-基) 甲醇的 86 : 14 混合物。将混合物通过硅胶色谱法使用乙酸乙酯和己烷的混合物 (1% 装填并加载 -5% -9% -12%) 纯化,得到 (3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基) 甲醇 (5.34g, 21.96mmol, 62.1% 收率), 为浅黄色油状物。化合物的 HPLC 保留时间 = 1.91 分钟 - 柱: CHROMOLITH® SpeedROD 4.6x 50mm (4 分钟); 溶剂 A = 10% MeOH, 90% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH, 10% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA。LC/MS M+1 = 244.2。<sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.21 (宽 s., 1H), 4.97 (s, 2H), 7.47-7.56 (m, 3H), 和 7.65 (d, J = 6.60Hz, 2H)。

[0313] 可替换地制备 Int-I : 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-羧酸

[0314]



[0315] 制备 Jones 试剂

[0316] 在 0°C,在搅拌下,经加料漏斗,历时 30 分钟向三氧化铬 (12.4g, 0.123mol) 在水 (88.4mL) 中的橙色均匀溶液滴加硫酸 (10.8mL)。用水 (1mL) 洗涤加料漏斗,得到 Jones 试剂的 1.23M 溶液 (在 100mL 溶剂中的 0.123mol 试剂)。

[0317] 在室温 (浸入水浴中),经加料漏斗,历时 1.5 小时向 (3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基) 甲醇 (5.24g, 21.6mmol) 在丙酮 (75mL) 中的溶液缓慢添加 Jones 试剂 (43.8mL, 53.9mmol)。将深色反应混合物在室温搅拌过夜。通过 HPLC,反应完成 93%。添加另外 0.5 当量 (9mL) Jones 试剂。在 1 小时后,反应完成 95%。在另外 3 小时后,反应完成 96%。添加另外 0.5 当量 (9mL) Jones 试剂。将反应混合物再搅拌 2.5 小时。通过 HPLC,反应完成 97%。添加异丙醇 (6mL),并将混合物搅拌 90 分钟,得到深绿色沉淀物。将混合物用乙醚 (600mL) 稀释,用 2% 亚硫酸氢钠水溶液 (5x 100mL) 洗涤,并收集有机层。用乙醚 (2x 100mL) 反萃取水层。通过 HPLC,在水层中没有另外的产物。将合并的有机层用水 (100mL) 洗涤,用饱和盐水溶液 (100mL) 洗涤,并用无水硫酸钠干燥。用乙醚 (100mL) 反萃取水层,并将有机层加至先前的有机层。减压浓缩溶液,得到 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-羧酸,为灰白色固体。将固体用二氯甲烷 (200mL) 稀释,用 2% 亚硫酸氢钠水溶液洗涤,用盐

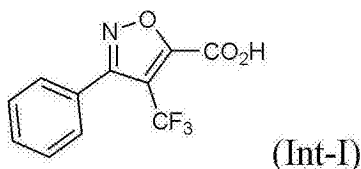
水洗涤,并用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,得到 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-羧酸(3.84g,14.93mmol,69.3%收率),为浅黄色固体。通过 HPLC,产物为 96%纯度,保留时间=1.60 分钟-柱:CHROMOLITH® SpeedROD 4.6x 50mm(4 分钟);溶剂 A = 10% MeOH,90% H<sub>2</sub>O,0.1% TFA;溶剂 B = 90% MeOH,10% H<sub>2</sub>O,0.1% TFA。LC/MS M+1 = 258.2。

[0318] 亚硫酸氢钠水层仍含有大量产物。盐水层不含另外的产物,将其丢弃。将水层用氯化钠饱和,将 pH 调节至~3.5,并用乙醚(3x 100mL)萃取溶液。将有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,得到另外的 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-羧酸(1.12g,4.36mmol,20.21%收率),为白色固体。通过 HPLC,产物为>99%纯度,保留时间=1.60 分钟-柱:CHROMOLITH® SpeedROD 4.6x 50mm(4 分钟);溶剂 A = 10% MeOH,90% H<sub>2</sub>O,0.1% TFA;溶剂 B = 90% MeOH,10% H<sub>2</sub>O,0.1% TFA。LC/MS M+1 = 258.1。<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.55-7.63(m,5H)。

[0319] 合并产物,得到 4.96g(90%收率)3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-羧酸或 Int-1。

[0320] 可替换地制备 Int-I:3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-羧酸,用(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)甲醇开始

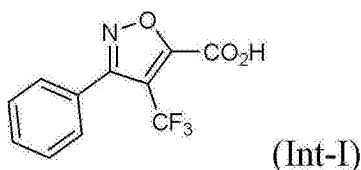
[0321]



[0322] 将(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)甲醇(2.1g,8.64mmol)、TEMPO(0.094g,0.604mmol)和磷酸钠缓冲剂(0.67M)(32.2mL,21.59mmol)在乙腈(30mL)中的混合物加热至 35℃。制备由 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(20mL,0.67M)和 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(20mL,0.67M)的 1:1 溶液组成的磷酸钠缓冲剂的新鲜溶液(40mL,pH~6.5)并使用该溶液。历时 40 分钟,同时添加氯化钠(3.91g,34.5mmol)在水(4.5mL)中的溶液和漂白剂(4.3mL,6% wt.)。通过 HPLC 监测反应,在 2 小时后,剩余~30%起始物质。在 6 小时后,剩余 10%。添加另外的漂白剂(100 μL),并将反应混合物留在室温过夜。添加另外的漂白剂(100 μL)。将所得混合物在 35℃再搅拌 2 小时。HPLC 显示完全转化。通过缓慢添加亚硫酸钠(2.07mL,43.2mmol)在水(90mL)中的 0℃溶液淬灭反应,导致棕色反应颜色消失。减压除去溶剂,并用乙酸乙酯(3x 40mL)萃取剩余的含水残余物。将有机层合并,用水(8mL)洗涤,用盐水(8mL)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,得到 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-羧酸(2.2g,8.55mmol,99%收率),为浅黄色固体。

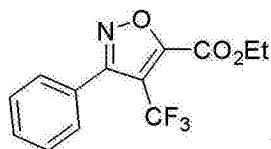
[0323] 用 4,4,4-三氟丁-2-炔酸酯开始,可替换地制备 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-羧酸(Int-I)

[0324]



[0325] 制备 Int-I-D:3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-甲酸乙酯

[0326]



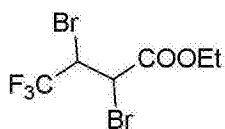
(Int-I-D)

[0327] 在室温,历时 15 分钟向 (Z)-N-羟基亚氨代苯甲酰氯 (1.04g, 6.68mmol) 和 4,4,4-三氟丁-2-炔酸乙酯 (1.238g, 7.45mmol) 在乙醚 (20mL) 中的浅黄色混合物添加三乙胺 (1.86mL, 13.4mmol), 导致沉淀物。在添加结束后,在室温搅拌浅黄色浆液过周末。减压过滤不均匀反应混合物,除去三乙胺盐酸盐,并浓缩滤液,得到产物混合物,为深黄色粘性油状物 (2.03g)。通过 HPLC,反应混合物包含期望的区域异构体 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-甲酸乙酯和不期望的区域异构体 3-苯基-5-(三氟甲基)异噁唑-4-甲酸乙酯的混合物,比率约为 15 : 85。将化合物混合物溶于己烷中并超声处理 5 分钟。淋析己烷,通过 HPLC 发现深红色油性残余物仅具有微量产物。减压除去己烷,并通过制备性 HPLC 纯化残余物 (1.89g)。浓缩含有 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-甲酸乙酯的期望的级份,将残余物用二氯甲烷稀释,用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤,并用无水硫酸钠干燥。减压浓缩,得到 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-甲酸乙酯 (0.087g, 0.305mmol, 4.6% 收率),为浅黄色固体。化合物的 HPLC 保留时间 = 2.88 分钟 - 柱: CHROMOLITH® SpeedROD 4.6x50mm (4 分钟); 溶剂 A = 10% MeOH, 90% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH, 10% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.46 (t, J = 7.15Hz, 3H), 4.53 (q, J = 7.03Hz, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), 和 7.58 (d, J = 7.53Hz, 2H)。

[0328] 用 4,4,4-三氟丁-2-炔酸乙酯开始,可替换地制备 Int-I-D: 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-甲酸乙酯

[0329] 制备 Int-I-E: 2,3-二溴-4,4,4-三氟丁酸乙酯:

[0330]

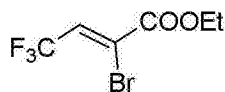


(Int-I-E)

[0331] 在室温,在氮气下,历时 30 分钟将溴 (18.4mL, 357mmol) 滴加至可商购的 (E)-4,4,4-三氟丁-2-炔酸乙酯 (50g, 297mmol) 在四氯化碳 (50mL) 中的溶液中。将所得深红色溶液回流 4 小时。添加另外的溴 (2ml) 并继续加热,直到 HPLC 分析显示起始物质已消耗。减压浓缩反应混合物,得到浅棕色油状物,其不经纯化就在后续步骤中使用。HPLC (XBridge 5 μ C184.6x50mm, 4mL/min, 溶剂 A: 10% MeOH/水, 以及 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 溶剂 B: 90% MeOH/水, 以及 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 梯度为 0-100% B, 历时 4 分钟): 2.96 和 3.19 分钟。

[0332] 制备 Int-I-F (Z/E): 2-溴-4,4,4-三氟丁-2-炔酸乙酯:

[0333]



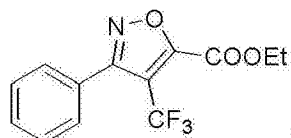
(Int-I-F)

[0334] 历时 35 分钟向 2,3-二溴-4,4,4-三氟丁酸乙酯 (Int-I-E) 在己烷 (200mL) 中的冷却至 0°C 的溶液滴加三乙胺 (49.7ml, 357mmol), 在此期间形成白色沉淀物。将反应混合

物再搅拌 2 小时,直到 LC 显示完全转化。将固体过滤并用己烷 (3x 50mL) 洗涤,浓缩滤液并使其通过短硅胶垫,用 10% 乙酸乙酯/己烷洗脱,得到 (Z/E)-2-溴-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯 (65.5g, 265mmol, 89% 收率, 历经两个步骤), 为无色油状物。可选择地,粗产物可通过蒸馏 (85°C / ~ 60mmHg) 纯化。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.41 (q, 1H, J = 7.28Hz), 4.35 (q, 2H, J = 7.11Hz), 1.38 (t, 3H, J = 7.15Hz); HPLC(XBridge 5 μ C184. 6x50mm, 4mL/min, 溶剂 A: 10% MeOH/水, 以及 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 溶剂 B: 90% MeOH/水, 以及 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 梯度为 0-100% B, 历时 4 分钟): 3.09 分钟。

[0335] 可替换地制备 Int-I-D: 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-甲酸乙酯

[0336]

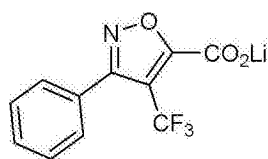


(Int-I-D)

[0337] 将 (Z/E)-2-溴-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯 Int-I-F, (39.7g, 161mmol) 和 N-羧基亚氨代苯甲酰氯 (30g, 193mmol) 溶于乙酸乙酯 (150mL) 中。添加氯化铟 (III) (8.89g, 40.2mmol), 并将所得混合物在室温在 N<sub>2</sub> 下搅拌 60 分钟。将碳酸氢钾 (32.2g, 321mmol) 加至反应混合物, 然后将反应混合物在室温搅拌过夜, 持续 14 小时。真空除去溶剂。将残余物重新悬浮在 300mL 己烷中并搅拌 10 分钟, 然后过滤。用己烷 (3X30mL) 洗涤滤饼并真空浓缩合并的滤液, 得到粗产物, 用快速色谱法进一步纯化粗产物, 得到 33g 产物 (72%), 为浅黄色油状物, 为比率为 ~ 30/1 的期望的异构体 Int-I-D 和不期望的异构体 3-苯基-5-(三氟甲基)异噁唑-4-甲酸乙酯的混合物。MSm/e 286.06 (M+H<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.56 (m, 5H), 4.53 (q, 2H, J = 7.3Hz), 1.46 (t, 3H, J = 7.2Hz); HPLC(XBridge 5 μ C184. 6x50mm, 4mL/min, 溶剂 A: 10% MeOH/水, 以及 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 溶剂 B: 90% MeOH/水, 以及 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 梯度为 0-100% B, 历时 4 分钟): 3.57 分钟。

[0338] 制备 Int-I Li 盐: 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-羧酸锂盐

[0339]



(Int-I Li 盐)

[0340] 将 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-甲酸乙酯 (Int-I-D, 0.085g, 0.298mmol) 和氢氧化锂水合物 (0.013g, 0.298mmol) 在甲醇 (2.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干, 得到 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-羧酸锂盐 (0.079g, 0.299mmol, 100% 收率), 为浅黄色固体。化合物的 HPLC 保留时间 = 1.72 分钟 - 柱: CHROMOLITH® SpeedROD 4.6x 50mm (4 分钟); 溶剂 A = 10% MeOH, 90% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH, 10% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA。LC/MS M+1 = 258.0。 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.49-7.57 (m, 3H) 和 7.58-7.62 (m, 2H)。

[0341] 制备 Int-I-G: 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-甲酰氟

[0342]



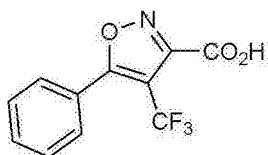
(Int-I-G)

[0343] 在室温向 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-羧酸 (3.00g, 11.7mmol) 和吡啶 (1.132mL, 14.0mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的混合物添加 2,4,6-三氟-1,3,5-三嗪 (氰脲酰氟) (1.18mL, 14.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷 (300mL) 稀释,用 0.5N 盐酸冰冷水溶液 (2x 100mL) 洗涤,并收集有机层。用二氯甲烷 (200mL) 反萃取水层,将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩,得到 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-甲酰氟 (2.91g, 11.2mmol, 96% 收率),为黄色粘性油状物。发现产物容易与甲醇反应,并且经分析鉴定为甲酯,其 HPLC 保留时间 = 2.56 分钟 - 柱: CHROMOLITH® SpeedROD 4.6x 50mm (4 分钟); 溶剂 A = 10% MeOH, 90% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH, 10% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA。LC/MS M+1 = 272.3 (甲酯)。

[0344] 制备中间体 II

[0345] 5-苯基异噁唑-3-甲酸乙酯

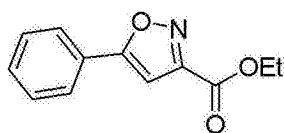
[0346]



(Int-II)

[0347] 制备 Int-II-A: 5-苯基异噁唑-3-甲酸乙酯

[0348]

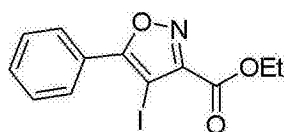


(Int-II-A)

[0349] 在室温,历时 60 分钟向 (Z)-2-氯-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯 (3.03g, 20mmol) 和乙炔苯 (4.39mL, 40mmol) 在乙醚 (80mL) 中的混合物滴加三乙胺 (5.58mL, 40.0mmol) 在乙醚 (20mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。过滤反应混合物,并将滤液浓缩成黄色油状物,通过快速硅胶色谱法使用乙酸乙酯/己烷 (0-12%) 的混合物纯化黄色油状物,得到 5-苯基异噁唑-3-甲酸乙酯 (3.06g, 14.09mmol, 70% 收率),为白色固体。化合物的 HPLC 保留时间 = 2.99 分钟 (YMC-Combi 4.6x 50mm S-50DS 柱),用 10-90% 甲醇水溶液 + 0.2% 磷酸历时 4 分钟梯度洗脱。MS: (M+H) = 218.12。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.45 (t, J = 7.3Hz, 3H), 4.48 (q, J = 7.3, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 和 7.77-7.85 (m, 2H)。

[0350] 制备 Int-II-B: 4-碘-5-苯基异噁唑-3-甲酸乙酯

[0351]



(Int-II-B)

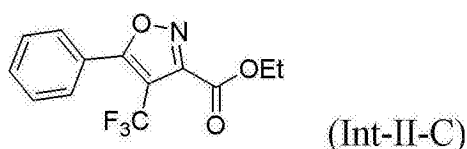
[0352] 将 5-苯基异噁唑-3-甲酸乙酯 (406mg, 1.87mmol) 和 N-碘琥珀酰亚胺 (505mg, 2.24mmol) 在三氟乙酸 (10mL) 中的混合物在室温搅拌 1.5 小时。减压除去挥发物,并将残余

物在乙酸乙酯 (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。将有机层用 1N 氢氧化钠水溶液 (50mL) 洗涤, 用 2.5% 亚硫酸氢钠水溶液 (50mL) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。减压浓缩, 得到 4-碘-5-苯基异噁唑-3-甲酸乙酯 (641mg, 1.87mmol, 100% 收率), 为浅黄色油状物。化合物的 HPLC 保留时间 = 3.36 分钟 (YMC-Combi 4.6x 50mm S-50DS 柱), 用 10-90% 甲醇水溶液 +0.2% 磷酸历时 4 分钟梯度洗脱。MS: (M+H) = 343.97。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.47 (t, J = 7.1Hz, 3H), 4.50 (q, J = 7.0Hz, 2H), 7.52-7.56 (m, 3H), 和 8.05 (m, 2H)。

[0353] 大规模: 将 5-苯基异噁唑-3-甲酸乙酯 (3.05g, 14.0mmol) 和 N-碘琥珀酰亚胺 (3.79g, 16.9mmol) 在三氟乙酸 (78mL) 中的混合物在室温搅拌 3.5 小时。减压除去挥发物, 并将残余物在乙酸乙酯 (150mL) 和水 (150mL) 之间分配。将有机层用 1N 氢氧化钠水溶液 (150mL) 洗涤, 用 3% 亚硫酸氢钠水溶液 (2x 150mL) 洗涤, 用盐水 (150mL) 洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。减压浓缩, 得到 4-碘-5-苯基异噁唑-3-甲酸乙酯 (4.69g, 13.7mmol, 97% 收率), 为浅黄色油状物。

[0354] 制备 Int-II-C: 5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-甲酸乙酯

[0355]

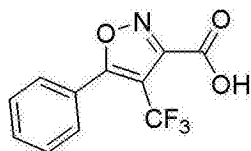


[0356] 在室温向 4-碘-5-苯基异噁唑-3-甲酸乙酯 (638mg, 1.86mmol) 和碘化亚铜 (I) (70.8mg, 0.372mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (9mL) 和 HMPA (1.2mL) 中的溶液一次性添加 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯 (0.947mL, 7.44mmol)。将反应混合物立即浸入 75-80°C 的油浴中并搅拌 6 小时。然后将反应混合物冷却至室温并搅拌过夜。将反应混合物在乙醚 (125mL) 和氯化铵饱和水溶液 (125mL) 之间分配。将有机层用氯化铵饱和水溶液 (125mL) 洗涤, 用水 (2x 125mL) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。减压浓缩, 接着通过硅胶色谱法使用乙酸乙酯在己烷 (0-10%) 中的混合物纯化, 得到 5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-甲酸乙酯 (454mg, 1.59mmol, 86% 收率), 为无色油状物。化合物的 HPLC 保留时间 = 3.44 分钟 (YMC-Combi 4.6x 50mm S-50DS 柱), 用 10-90% 甲醇水溶液 +0.2% 磷酸历时 4 分钟梯度洗脱。MS: (M+H) = 286.01。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.45 (t, J = 7.2Hz, 3H), 4.51 (q, J = 7.3Hz, 2H), 7.52-7.62 (m, 3H), 和 7.69 (d, J = 7.5Hz, 2H)。

[0357] 大规模: 在室温向 4-碘-5-苯基异噁唑-3-甲酸乙酯 (4.62g, 13.5mmol) 和碘化亚铜 (I) (0.513g, 2.69mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (59.8mL) 和 HMA (7.48mL) 中的溶液一次性添加 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯 (6.86mL, 53.9mmol)。将反应混合物立即浸入 75-80°C 的油浴中。在此温度继续搅拌 3.5 小时。在冷却至室温后, 在冰浴中冷却反应混合物。缓慢添加氯化铵饱和水溶液 (~50mL) 以淬灭反应。在乙醚 (400mL) 和氯化铵饱和水溶液 (400mL) 之间分配混合物。将有机层用氯化铵饱和水溶液 (200mL) 洗涤, 用水 (2x 200mL) 洗涤, 用盐水 (50mL) 洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。减压浓缩, 接着通过硅胶色谱法使用乙酸乙酯在己烷 (0-10%) 中的混合物纯化, 得到 5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-甲酸乙酯 (3.6g, 12.6mmol, 94% 收率), 为无色油状物。

[0358] 制备 Int-III: 5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-羧酸

[0359]

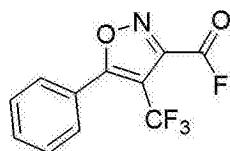


(Int-II)

[0360] 在室温向 5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-甲酸乙酯 (3.6g, 12.6mmol) 在甲醇 (100mL) 和水 (20mL) 中的溶液添加氢氧化锂一水合物 (0.583g, 13.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。减压除去甲醇, 并用水 (~100mL) 稀释残余物。添加乙醚 (200mL), 并将水层 pH 用 1N 盐酸水溶液调节至 < 1。将混合物转移至分液漏斗, 在搅动后, 分离各层。将有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 并浓缩, 得到 5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-羧酸 (3.12g, 12.13mmol, 96% 收率), 为白色结晶固体。化合物的 HPLC 保留时间 = 2.58 分钟 (YMC-Combi 4.6x 50mm S-50DS 柱), 用 10-90% 甲醇水溶液 + 0.2% 磷酸历时 4 分钟梯度洗脱。MS: (M+Na) = 279.95。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.53-7.64 (m, 3H), 和 7.70 (d, J = 7.5Hz, 2H)。

[0361] 制备 Int-II-D: 5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-甲酰氟

[0362]



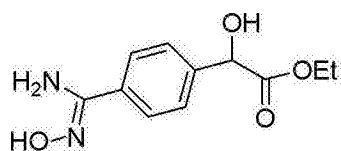
(Int-II-D)

[0363] 在室温向 5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-羧酸 (197mg, 0.766mmol) 和吡啶 (0.074mL, 0.919mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的混合物添加氰尿酰氟 (0.078mL, 0.919mmol)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时。将混合物用二氯甲烷 (40mL) 稀释并用冰冷 0.5N 盐酸水溶液 (20mL) 洗涤。用二氯甲烷 (20mL) 萃取水层, 将合并的有机层用冰冷水 (20mL) 洗涤并用无水硫酸镁干燥。减压浓缩, 得到 5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-甲酰氟 (199mg, 0.768mmol, 100% 收率), 为浅黄色油状物。化合物的 HPLC 保留时间 = 2.53 分钟。(甲酯)-柱: CHROMOLITH® SpeedROD 4.6x 50mm (4 分钟); 溶剂 A = 10% MeOH, 90% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA; 溶剂 B = 90% MeOH, 10% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA。

[0364] 制备中间体 III

[0365] (R/S)-(E/Z)-2-羟基-2-(4-(N'-羟基亚氨基氨基甲酰基)苯基)乙酸乙酯

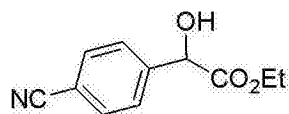
[0366]



(Int-III)

[0367] 制备 Int-III-A: (R/S)-2-(4-氰基苯基)-2-羟基乙酸乙酯

[0368]



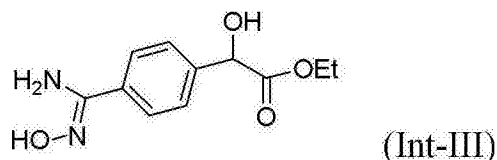
(Int-III-A)

[0369] 将 (R/S)-2-(4-氰基苯基)-2-氧代乙酸乙酯 (1.128g, 5.55mmol) 溶于 MeOH (20mL) 中并冷却至 0°C 并添加 NaBH<sub>4</sub> (0.105g, 2.78mmol)。在搅拌 1 小时后, 浓缩溶

液,然后添加 EtOAc。用盐水和 NaHCO<sub>3</sub>饱和溶液洗涤 EtOAc 溶液。将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并浓缩,得到 (R/S)-2-(4-氰基苯基)-2-羟基乙酸乙酯 III-A(1.045g, 5.09mmol, 92%收率):LCMS = 206.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.58-7.82(4H, m), 5.28(1H, s), 4.05-4.27(2H, m), 1.20(3H, t, J = 7.15Hz)。

[0370] 制备 Int-III:(R/S)-(E/Z)-2-羟基-2-(4-(N'-羟基亚氨基代氨基甲酰基)苯基)乙酸乙酯

[0371]

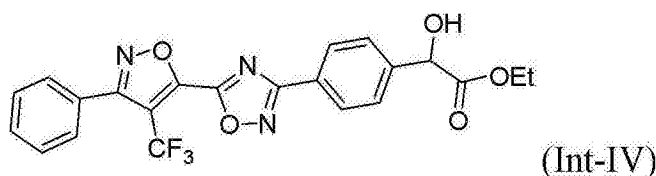


[0372] 将 (R/S)-2-(4-氰基苯基)-2-羟基乙酸乙酯 (Int-III-A, 1.045g, 5.09mmol) 溶于 i-PrOH(20mL) 中并添加羟胺盐酸盐 (0.708g, 10.18mmol) 和碳酸氢钠 (1.711g, 20.37mmol)。将其在 70℃加热 6 小时。在冷却后,浓缩溶液,然后添加 EtOAc。用盐水洗涤 EtOAc。将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并浓缩,得到 (R/S)-(E/Z)-2-羟基-2-(4-(N'-羟基亚氨基代氨基甲酰基)苯基)乙酸乙酯 Int-III(0.87g, 3.65mmol, 71.7%收率):LCMS = 239.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.64(2H, d, J = 8.35Hz), 7.48(2H, d, J = 7.91Hz), 5.20(1H, s), 4.02-4.29(2H, m), 1.09-1.28(3H, m)。

[0373] 制备中间体 IV

[0374] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸乙酯

[0375]

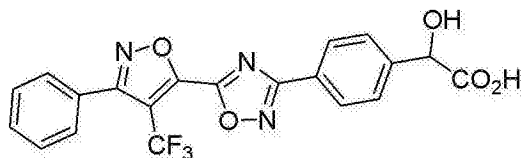


[0376] 将 (R/S)-(E/Z)-2-羟基-2-(4-(N'-羟基亚氨基代氨基甲酰基)苯基)乙酸乙酯 Int-III(375mg, 1.574mmol) 溶于 MeCN(5mL) 中并添加 3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-甲酰氟 (Int-I-G, 408mg, 1.574mmol) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.357mL, 2.047mmol)。在搅拌过夜后,浓缩溶液并添加 EtOAc。用盐水和 NaHCO<sub>3</sub>饱和溶液洗涤 EtOAc。将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 并浓缩。所得残余物通过柱色谱法 (Isco Combiflash Companion, 12g 硅胶, 10%乙酸乙酯-己烷保持 5 分钟, 然后历时 7 分钟逐渐变为 50%乙酸乙酯-己烷, 然后 50%乙酸乙酯-己烷再保持 3 分钟, 产物在级份 13-17 中于 8-10 分钟出来) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸乙酯 (Int-IV, 246mg, 0.500mmol, 31.8%收率):LCMS = 460.0[M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.22(2H, d, J = 8.35Hz), 7.47-7.80(7H, m), 5.21-5.31(1H, m), 4.14-4.38(2H, m), 3.59(1H, d, J = 5.27Hz), 1.26(3H, t, J = 7.03Hz)。

[0377] 制备中间体 V

[0378] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸

[0379]

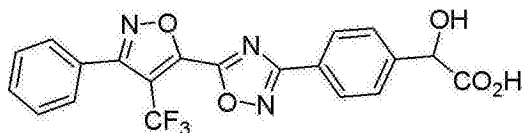


(Int-V)

[0380] 在 0℃ 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸乙酯 (150mg, 0.327mmol) 溶于 THF (2mL) 中并添加 MeOH (0.5mL) 和 1N LiOH (0.327mL, 0.327mmol)。在搅拌 1 小时后, 浓缩溶液然后添加 EtOAc。用 1N HCl 水溶液洗涤 EtOAc。将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩, 得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 Int-V (110mg, 0.240mmol, 73.4% 收率); LCMS = 431.9 [M+H]<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.19 (2H, d, J = 8.79Hz), 7.51-7.79 (7H, m), 5.26 (1H, s)。

[0381] SFC 手性分离 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸

[0382]



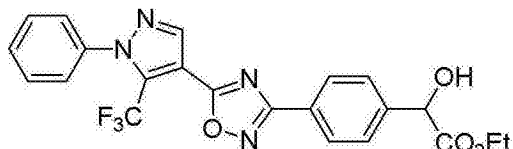
(Int-V)

[0383] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 2.0g, 4.6mmol) 通过手性制备性 SFC (CHIRALPAK® AD-H 25x 3cm-5 μm, 柱温 45℃, 用流动相 CO<sub>2</sub>/MeOH = 60/40 等度洗脱, 130mL/min, 250nM, 第一产物峰保留时间 = 7.4 分钟以及第二产物峰保留时间 = 9.6 分钟) 分离为单独的对映异构体, 得到分离的对映异构体: Int-Va (578mg) 在 7.4 分钟首先洗脱, [α]<sub>D</sub> = 48.4 (c = 3.6, DMSO), LCMS = 432.1 [M+H]<sup>+</sup>; 以及 Int-Vb (558mg) 在 9.6 分钟第二个洗脱, [α]<sub>D</sub> = -68.3° (c = 4.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), LCMS = 432.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0384] 制备中间体 VI

[0385] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸乙酯

[0386]



(Int-VI)

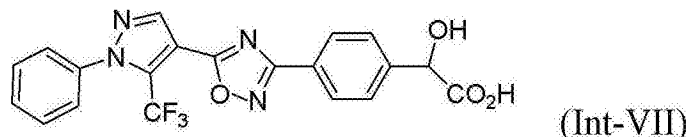
[0387] 将 1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 (2.28g, 8.90mmol)、EDC (2.218g, 11.57mmol) 和 HOBT (1.772g, 11.57mmol) 加至 DMF (1mL), 制备澄清溶液。将其搅拌 15 分钟。将 (R/S)-(E/Z)-2-羟基-2-(4-(N'-羟基亚氨基氨基甲酰基)苯基)乙酸乙酯 (Int-III, 2.54g, 10.68mmol) 加至反应混合物中。将反应混合物在 140℃ 加热 2 小时, 然后另外添加 0.3 当量的 EDC 和 HOBT。在 30 分钟后, 将反应混合物冷却并过滤。通过柱色谱法 (Isco Combiflash Companion, 己烷: 乙酸乙酯 (4:1)) 纯化, 得到产物 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸乙酯

乙酸乙酯 (Int-VI, 1.95g, 4.25mmol, 47.8% 收率) :LCMS = 459.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0388] 制备中间体 VII

[0389] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸

[0390]

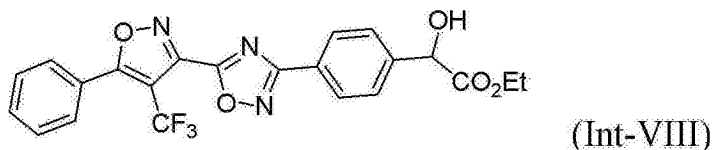


[0391] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸乙酯 (Int-VI, 1.95g, 4.25mmol) 溶于 THF(11mL) 中并添加 MeOH(5.50mL)。然后,添加 1N LiOH(4.25mL, 4.25mmol)。将其搅拌 10 分钟,并添加另外的 1N LiOH(0.85mL, 0.85mmol)。在 10 分钟后,再添加 1N LiOH(0.42mL, 0.42mmol)。在搅拌 10 分钟后,浓缩溶液,然后添加 EtOAc。用 1N HCl 水溶液洗涤 EtOAc。将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩,得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-VII, 1.8g, 4.1mmol, 97%) :LCMS = 431.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0392] 制备中间体 VIII

[0393] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸乙酯

[0394]

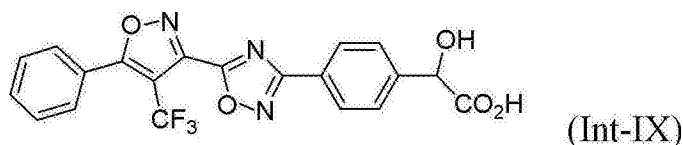


[0395] 将 (R/S)-(E/Z)-2-羟基-2-(4-(N'-羟基亚氨基代氨基甲酰基)苯基)乙酸乙酯 (Int-III, 427mg, 1.794mmol) 溶于乙腈 (5mL) 中。接着,将 5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-甲酰氟 (Int-II-D, 465mg, 1.794mmol) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (348mg, 2.69mmol) 加至反应混合物中。将反应混合物搅拌 3 小时。然后,添加 TBAF(235mg, 0.897mmol)。在 20 分钟后,浓缩反应混合物并添加乙酸乙酯。将有机层用盐水洗涤,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 并过滤。浓缩滤液,得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸乙酯 (Int-VIII, 385mg, 0.779mmol, 43.4% 收率) :LCMS = 460.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.16(2H, d, J = 8.36Hz), 7.54-7.84(7H, m), 5.30(1H, s), 4.08-4.28(2H, m), 1.22(3H, t, J = 7.04Hz)。

[0396] 制备中间体 IX

[0397] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸

[0398]



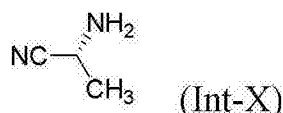
[0399] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁

二唑-3-基)苯基)乙酸乙酯(Int-VIII, 380mg, 0.83mmol)溶于THF(5.00mL)和MeOH(5mL)中。然后,添加1N LiOH(0.83mL, 0.83mmol)。将混合物搅拌20分钟并添加另外的1N LiOH(0.83mL, 0.83mmol)。在搅拌15分钟后,将溶液通过1N HCl中和至pH = 5。浓缩反应混合物,然后添加EtOAc。用盐水洗涤EtOAc。将有机层干燥,过滤并浓缩,得到(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-IX, 376mg, 0.785mmol, 95%收率); LCMS = 432.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.02-8.20(2H, m), 7.49-7.79(7H, m), 5.27(1H, s)。

[0400] 制备中间体 X

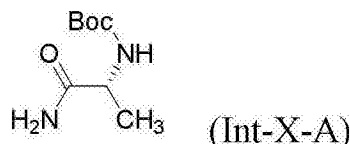
[0401] (R)-2-氨基丙腈

[0402]



[0403] 制备 Int-X-A : (R)-1-氨基-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯

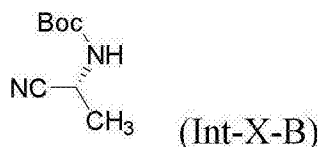
[0404]



[0405] 步骤 A : 将 (R)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸(1g, 5.29mmol)、EDC(1.216g, 6.34mmol)和 HOBt(0.971g, 6.34mmol)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中。将氨(0.5M)/二噁烷(52.9mL, 26.4mmol)和4-甲基吗啉(3.49mL, 31.7mmol)加至反应混合物中。在搅拌1小时后,除去溶剂并添加乙酸乙酯。用盐水和NaHCO<sub>3</sub>饱和溶液洗涤。将有机层干燥并浓缩,得到产物(R)-1-氨基-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(Int-X-A, 229mg, 1.217mmol, 23.02%收率); [M+Na]<sup>+</sup> = 211.2; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 4.06(1H, q), 1.44(9H, s), 1.31(3H, d, J = 7.04Hz)。

[0406] 制备 Int-X-B : (R)-1-氰基乙基氨基甲酸叔丁酯

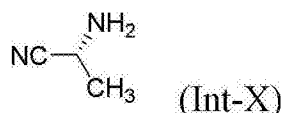
[0407]



[0408] 步骤 B : 向 (R)-1-氨基-1-氧代丙-2-基氨基甲酸叔丁酯(Int-X-A, 1g, 5.31mmol)和4-甲基苯-1-磺酰氯(4.05g, 21.25mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中的溶液中添加吡啶(2.101g, 26.6mmol)。在3小时后,添加乙酸酐(0.651g, 6.38mmol)。将其搅拌过夜,然后浓缩并添加EtOAc。添加饱和NaHCO<sub>3</sub>,并将两相混合物剧烈搅拌2小时。先后用1N HCl和饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤有机层。干燥并浓缩有机层。将所得残余物通过快速色谱法(Isco Combiflash Companion, 40g 硅胶, 15%乙酸乙酯-己烷)纯化,得到产物(R)-1-氰基乙基氨基甲酸叔丁酯(Int-X-B, 336mg, 1.974mmol, 37.2%收率); [M+Na]<sup>+</sup> = 193.2; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 4.51(1H, q), 1.34-1.58(12H, m)。

[0409] 制备中间体 X : (R)-2-氨基丙腈

[0410]

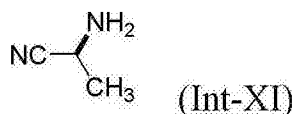


[0411] 将 (R)-1-氰基乙基氨基甲酸叔丁酯 (Int-X-B, 20mg, 0.118mmol) 溶于浓甲酸 (96%) (5.41mg, 0.118mmol) 中。在搅拌 2 小时后, 浓缩反应混合物。将所得残余物溶于 EtOAc 中并用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和溶液洗涤。将有机层干燥并浓缩, 得到胺 (R)-2-氨基丙腈 (Int-X, 7mg, 0.100mmol, 85% 收率); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17 (2H, s), 4.13 (1H, q, J = 7.04Hz), 1.53 (3H, d, J = 7.04Hz)。

[0412] 制备中间体 XI (Int-XI)

[0413] (S)-2-氨基丙腈

[0414]

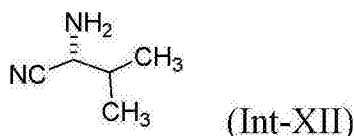


[0415] 将 (S)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙酸加至上述方案 (Int-X, 步骤 A) 中, 得到 (S)-2-氨基丙腈 (Int-XI); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17 (2H, s), 4.13 (1H, q, J = 7.04Hz), 1.53 (3H, d, J = 7.04Hz)。

[0416] 制备中间体 XII

[0417] (R)-2-氨基-3-甲基丁腈

[0418]

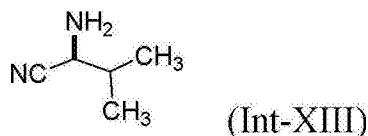


[0419] 将 (R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基丁酸加至上述方案 (Int-X, 步骤 A) 中, 得到 (R)-2-氨基-3-甲基丁腈 (Int-XII); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 3.61 (1H, d, J = 5.72Hz), 1.91 (1H, dq, J = 12.41, 6.72Hz), 1.06 (6H, t, J = 6.49Hz)。

[0420] 制备中间体 XIII

[0421] (S)-2-氨基-3-甲基丁腈

[0422]

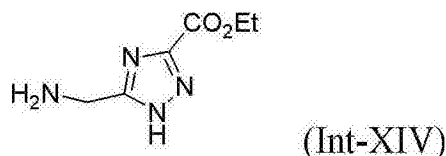


[0423] 将 (S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基丁酸加至上述方案 (Int-X, 步骤 A) 中, 得到 (S)-2-氨基-3-甲基丁腈 (Int-XIII); <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 3.67 (1H, d, J = 5.72Hz), 1.86-1.99 (1H, m), 1.06 (6H, t, J = 6.49Hz)。

[0424] 制备中间体 XIV

[0425] 5-(氨基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯, TFA

[0426]

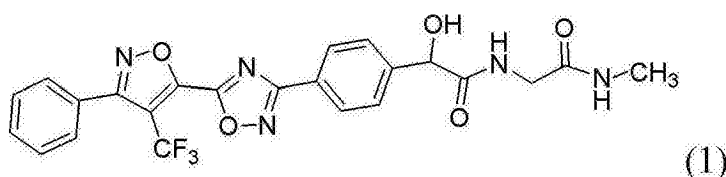


[0427] 将5-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯(100mg, 0.37mmol) [Borg, S. 等人, J. Org. Chem., 60:3112-3120(1995)] 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL) 和 TFA (1mL) 中。在1小时后, 将其浓缩, 得到5-(氨基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯, TFA (Int-XIV, 95mg, 0.33mmol, 90%); LCMS = 171.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 4.45 (2H, q, J = 7.12Hz), 4.35 (2H, s), 1.40 (3H, t, J = 7.15Hz)。

[0428] 实施例1

[0429] (R/S)-2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0430]

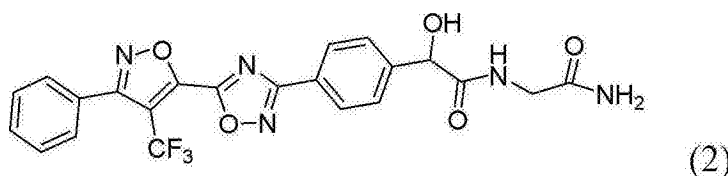


[0431] 将(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 25mg, 0.058mmol) 溶于 DMF (1mL) 中并添加4-甲基吗啉 (0.038mL, 0.348mmol)、2-氨基-N-甲基乙酰胺, HCl (14.44mg, 0.116mmol) 和 HATU (39.7mg, 0.104mmol)。将该溶液搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21.2x 100mm, 用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时10分钟, 20mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 11.4分钟) 纯化, 得到(R/S)-2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (6.2mg, 0.012mmol, 19.97% 收率); LCMS = 502.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.14-8.23 (2H, m), 7.66-7.79 (4H, m), 7.52-7.66 (3H, m), 5.20 (1H, s), 3.88-4.00 (2H, m), 3.78-3.88 (2H, m), 2.75 (3H, s); HPLC 峰 RT = 8.1分钟 (分析方法 C)。

[0432] 实施例2

[0433] (R/S)-N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0434]



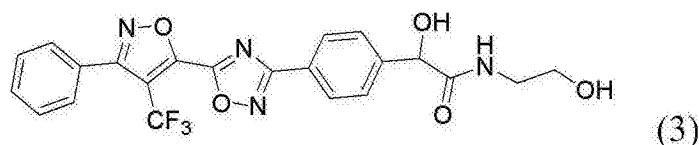
[0435] 将(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.07mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加4-甲基吗啉 (0.061mL, 0.556mmol)、2-氨基乙酰胺 (6.70mg, 0.090mmol) 和 HATU (39.7mg, 0.104mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna

5u C1821.2x 100mm,用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水,0%B-100%B,历时10分钟,20mL/min,220nM)纯化,得到(R/S)-N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(17.4mg,0.030mmol,43.2%收率):LCMS = 488.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.18(2H,d,J = 8.35Hz),7.66-7.80(4H,m),7.51-7.65(3H,m),5.20(1H,s),3.80-4.02(2H,m);HPLC峰RT = 8.1分钟(分析方法D)。

[0436] 实施例3

[0437] (R/S)-2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0438]

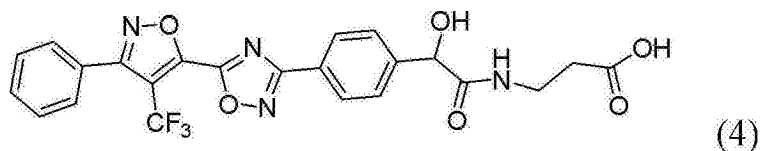


[0439] 将(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-V,130mg,0.3mmol)溶于DMF(2mL)中并冷却至0℃,然后添加2-氨基乙醇(27.6mg,0.452mmol)、4-甲基吗啉(0.133mL,1.206mmol)和HATU(149mg,0.392mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后通过制备性HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 250mm,用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水,0%B-100%B,历时30分钟,15mL/min,220nM,产物保留时间=33.8分钟)纯化,得到(R/S)-2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(34mg,0.065mmol,21.3%收率):LCMS[M+H]<sup>+</sup> = 475.1; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.16(2H,dd,J = 8.35,4.39Hz),7.64-7.77(4H,m),7.47-7.64(3H,m),5.10-5.21(1H,m),4.46(2H,t,J = 5.49Hz),3.55-3.69(2H,m),3.37(1H,m)。HPLC峰RT = 8.6分钟(分析方法A)。

[0440] 实施例4

[0441] 3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)丙酸

[0442]



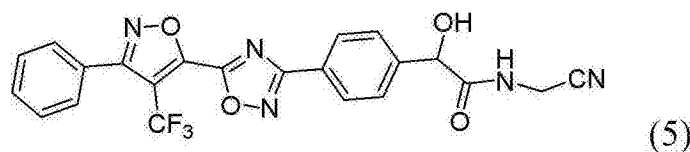
[0443] 将2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-Va,70mg,0.162mmol)溶于DMF(2mL)中,然后添加4-甲基吗啉(0.107mL,0.974mmol)、3-氨基丙酸叔丁酯-HCl(53.1mg,0.292mmol)和HATU(111mg,0.292mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后添加EtOAc和盐水。用盐水、1N HCl和饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤有机层。然后将有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,得到3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)丙酸叔丁酯(85mg,0.152mmol,94%收率):LCMS = 559.3[M+H]<sup>+</sup>,将其用于后续步骤。将该物质,3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)

苯基) 乙酰氨基) 丙酸叔丁酯 (160mg, 0.286mmol), 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1mL) 和 TFA (2.0mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后浓缩, 得到单一对映异构体 3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸 (147mg, 0.293mmol): LCMS = 503.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.17 (2H, d, J = 8.35Hz), 7.69 (4H, d, J = 7.91Hz), 7.52-7.65 (3H, m), 5.11 (1H, s), 3.50 (2H, t, J = 6.59Hz), 2.54 (2H, t, J = 6.81Hz)。

[0444] 实施例 5

[0445] (R/S)-N-(氰基甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0446]

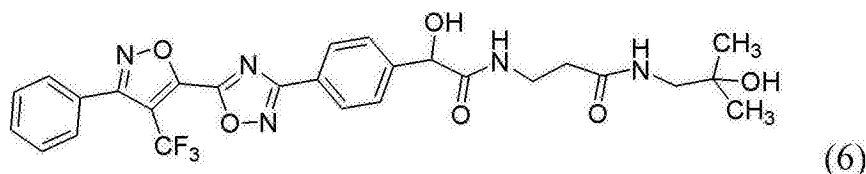


[0447] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 50mg, 0.116mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.102mL, 0.927mmol)、2-氨基乙腈, HCl (13.94mg, 0.151mmol) 和 HATU (66.1mg, 0.174mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后添加 EtOAc。用 1N HCl、饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤 EtOAc 溶液。然后将有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥并浓缩, 得到 N-(氰基甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (51mg, 0.088mmol, 76% 收率): LCMS = 470.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.15-8.23 (2H, m), 7.65-7.76 (4H, m), 7.53-7.64 (3H, m), 5.21 (1H, s), 4.19 (2H, d, J = 2.86Hz)。HPLC 峰 RT = 9.5 分钟 (分析方法 A)。

[0448] 实施例 6

[0449] 3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)丙酰胺

[0450]



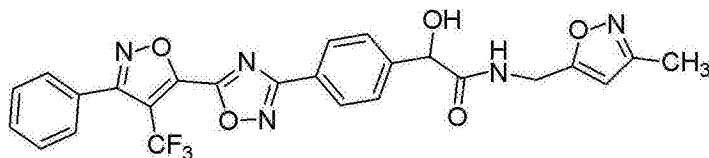
[0451] 将 3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸 (实施例 4, 35mg, 0.070mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 1-氨基-2-甲基丙-2-醇 (12.42mg, 0.139mmol)、4-甲基吗啉 (0.046mL, 0.418mmol) 和 BOP (61.6mg, 0.139mmol)。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u C18 21.2x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 15mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 33.2 分钟) 纯化, 得到单一对映异构体 3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)丙酰胺 (15.3mg, 0.026mmol, 36.8% 收率): LC/MS = 574.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)

$\delta$  ppm 8.17(2H, d,  $J = 8.36\text{Hz}$ ), 7.69(4H, d,  $J = 8.14\text{Hz}$ ), 7.52-7.65(3H, m), 5.11(1H, s), 3.52(2H, t,  $J = 6.71\text{Hz}$ ), 3.31(3H, dt,  $J = 3.25, 1.57\text{Hz}$ ), 2.48(2H, t,  $J = 6.71\text{Hz}$ ), 1.16(6H, d,  $J = 1.76\text{Hz}$ )。HPLC 峰 RT = 9.0 分钟 (分析方法 D)。

[0452] 实施例 7

[0453] 2-羟基-N-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0454]



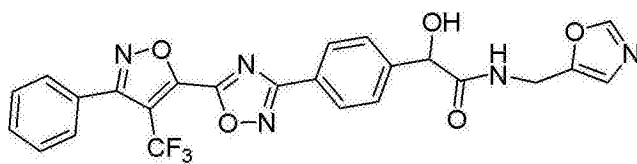
(7)

[0455] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 35mg, 0.081mmol) 溶于 DMF(1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.054mL, 0.487mmol)、(3-甲基异噁唑-5-基)甲胺 (16.38mg, 0.146mmol) 和 BOP(64.6mg, 0.146mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u C1821. 2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.8 分钟) 纯化, 得到单一对映异构体 2-羟基-N-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (14.1mg, 0.025mmol, 30.8% 收率): LCMS = 526.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.13-8.24(2H, m), 7.66-7.78(4H, m), 7.53-7.66(3H, m), 6.04(1H, s), 5.19(1H, s), 4.51(2H, s), 2.22(3H, s); HPLC 峰 = 9.9 分钟 (分析方法 A)。

[0456] 实施例 8

[0457] 2-羟基-N-(噁唑-5-基甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0458]



(8)

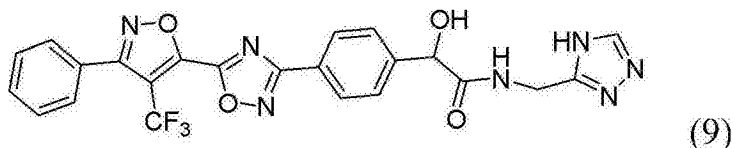
[0459] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 35mg, 0.081mmol) 溶于 DMF(1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.054mL, 0.487mmol)、噁唑-5-基甲胺, HCl(19.65mg, 0.146mmol) 和 BOP(64.6mg, 0.146mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u C1821. 2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.6 分钟) 纯化, 得到单一对映异构体 2-羟基-N-(噁唑-5-基甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (17.2mg, 0.032mmol, 38.8% 收率): LCMS = 512.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.13-8.25(2H, m), 7.66-7.78(4H, m), 7.54-7.66(4H, m), 6.04(1H, s), 5.19(1H, s), 4.51(2H, s)。HPLC 峰 RT = 10.1 分钟 (分析

方法 D)。

[0460] 实施例 9

[0461] N-((4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0462]

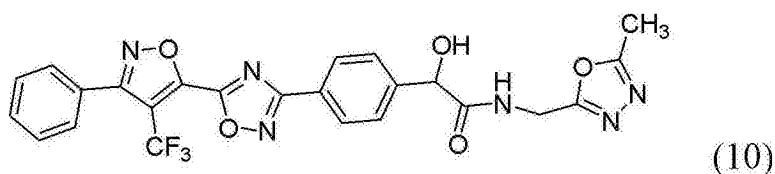


[0463] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 30mg, 0.070mmol) 溶于 DMF(1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.046mL, 0.417mmol)、(1H-1,2,4-三唑-5-基)甲胺 (12.28mg, 0.125mmol) 和 BOP(55.4mg, 0.125mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 15mL/min, 220nM, 保留时间 = 32.9 分钟) 纯化, 得到单一对映异构体 N-((1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (22mg, 0.041mmol, 58.8% 收率): LCMS = 512.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.11-8.24(2H, m), 7.66-7.78(4H, m), 7.54-7.66(3H, m), 6.04(1H, s), 5.19(1H, s), 4.51(2H, s)。HPLC 峰 RT = 8.4 分钟 (分析方法 C)。

[0464] 实施例 10

[0465] 2-羟基-N-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0466]

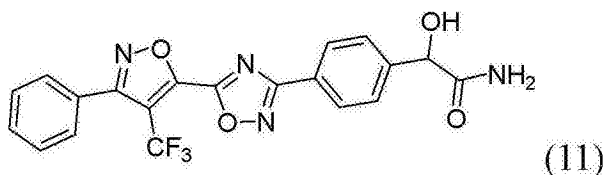


[0467] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 35mg, 0.081mmol) 溶于 DMF(1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.054mL, 0.487mmol)、(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲胺 (16.52mg, 0.146mmol) 和 BOP(64.6mg, 0.146mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.5 分钟) 纯化, 得到单一对映异构体 2-羟基-N-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (15.1mg, 0.027mmol, 33.7% 收率): LCMS = 527.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.13-8.24(2H, m), 7.66-7.78(4H, m), 7.54-7.66(3H, m), 5.21(1H, s), 4.63(2H, d, J = 3.30Hz), 2.49(3H, s)。HPLC 峰 RT = 9.2 分钟 (分析方法 C)。

[0468] 实施例 11

[0469] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0470]

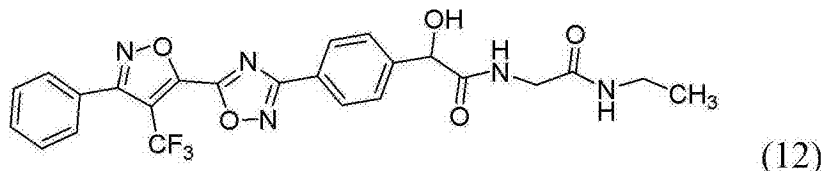


[0471] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.076mL, 0.696mmol)、氨 (0.5M, 在二噁烷中, 0.278mL, 0.139mmol) 和 HATU (39.7mg, 0.104mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.4 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (10mg, 0.021mmol, 30.4% 收率): LCMS = 431.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.18 (2H, d, J = 8.36Hz), 7.65-7.80 (4H, m), 7.52-7.65 (3H, m), 5.11 (1H, s)。HPLC 峰 RT = 7.9 分钟 (分析方法 C)。

[0472] 实施例 12

[0473] (R/S)-N-(2-(乙基氨基)-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0474]

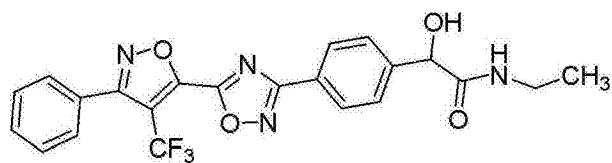


[0475] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.061mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.041mL, 0.369mmol)、乙胺, HCl (9.02mg, 0.111mmol) 和 HATU (42.0mg, 0.111mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.6 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-(2-(乙基氨基)-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (8.6mg, 0.014mmol, 23.60% 收率): LCMS = 516.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.18 (2H, d, J = 8.36Hz), 7.65-7.78 (4H, m), 7.53-7.65 (3H, m), 5.20 (1H, s), 3.81-3.96 (2H, m), 3.23 (2H, q, J = 7.26Hz), 1.07-1.14 (3H, m)。HPLC 峰 RT = 9.5 分钟 (分析方法 D)。

[0476] 实施例 13

[0477] (R/S)-N-乙基-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0478]



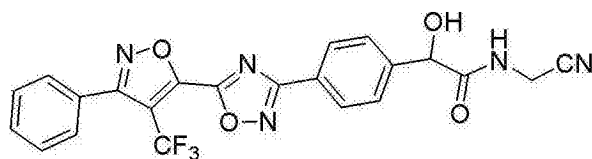
(13)

[0479] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 20mg, 0.046mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.041mL, 0.371mmol)、乙胺, HCl (4.92mg, 0.060mmol) 和 HATU (31.7mg, 0.083mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 12.0 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-乙基-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (14.5mg, 0.026mmol, 56.5% 收率); LCMS = 459.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17 (2H, d, J = 8.35Hz), 7.66-7.74 (4H, m), 7.53-7.64 (3H, m), 5.10 (1H, s), 3.21-3.30 (2H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.25Hz)。HPLC 峰 RT = 10.60 分钟 (分析方法 C)。

[0480] 实施例 14

[0481] N-(氰基甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0482]



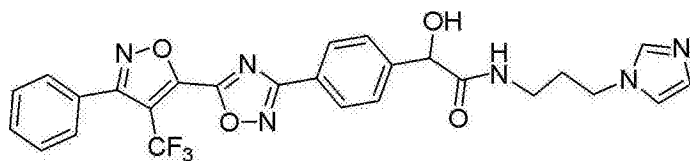
(14)

[0483] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 35mg, 0.081mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.054mL, 0.487mmol)、2-氨基乙腈, HCl (15.02mg, 0.162mmol) 和 HATU (61.7mg, 0.162mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 33.2 分钟) 纯化, 得到单一对映异构体 N-(氰基甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (18.3mg, 0.038mmol, 46.6% 收率); LCMS = 470.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.15-8.23 (2H, m), 7.65-7.76 (4H, m), 7.53-7.64 (3H, m), 5.21 (1H, s), 4.19 (2H, d, J = 2.86Hz)。HPLC 峰 RT = 9.5 分钟 (分析方法 A)。

[0484] 实施例 15

[0485] (R/S)-N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0486]



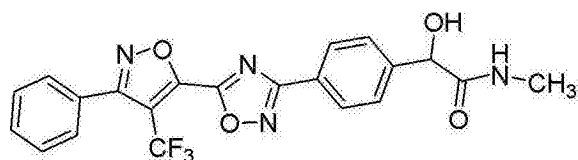
(15)

[0487] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.061mL, 0.556mmol)、1-(3-氨基丙基)咪唑 (9.96  $\mu$ L, 0.083mmol) 和 HATU (39.7mg, 0.104mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 10.6 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA (10mg, 0.014mmol, 19.61% 收率); LCMS = 539.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.90 (1H, s), 8.52 (1H, t, J = 6.15Hz), 8.19 (2H, d, J = 8.35Hz), 7.47-7.80 (9H, m), 5.16 (1H, s), 4.23 (2H, td, J = 6.81, 3.52Hz), 3.22-3.29 (2H, m), 2.12 (2H, dq, J = 6.81, 6.66Hz)。HPLC 峰 RT = 6.3 分钟 (分析方法 A)。

[0488] 实施例 16

[0489] (R/S)-2-羟基-N-甲基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0490]



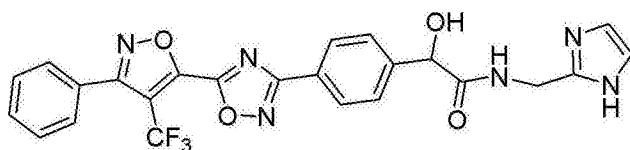
(16)

[0491] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.061mL, 0.556mmol)、甲胺-HCl (4.70mg, 0.070mmol) 和 HATU (39.7mg, 0.104mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.7 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-N-甲基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (7mg, 0.014mmol, 20.3% 收率); LCMS = 445.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.17 (2H, d, J = 7.92Hz), 7.65-7.78 (4H, m), 7.49-7.66 (3H, m), 5.12 (1H, s), 2.79 (3H, s); HPLC 峰 RT = 8.3 分钟 (分析方法 A)。

[0492] 实施例 17

[0493] N-((1H-咪唑-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0494]



(17)

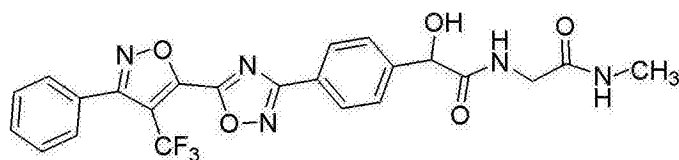
[0495] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 30mg, 0.070mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加

4-甲基吗啉(0.046mL,0.417mmol)、C-(1H-咪唑-2-基)-甲基胺-2HCl(13.51mg,0.139mmol)和HATU(52.9mg,0.139mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后通过制备性HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 250mm,用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水,0%B-100%B,历时30分钟,15mL/min,220nM,产物保留时间=29.3分钟)纯化,得到单一对映异构体N-((1H-咪唑-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(8.8mg,0.014mmol,19.4%收率):LCMS=511.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.11-8.24(2H,m),7.43-7.78(9H,m),5.19-5.31(1H,m),4.57-4.77(2H,m);HPLC峰RT=8.1分钟(分析方法A)。

[0496] 实施例 18

[0497] 2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0498]



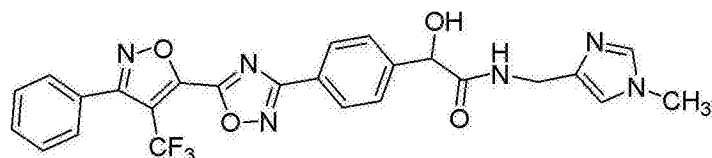
(18)

[0499] 将2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-Vb,60mg,0.139mmol)溶于DMF(1mL)中,然后添加4-甲基吗啉(0.092mL,0.835mmol)、2-氨基-N-甲基乙酰胺-HCl(31.2mg,0.250mmol)和HATU(95mg,0.250mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后通过制备性HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 250mm,用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水,0%B-100%B,历时30分钟,15mL/min,220nM,产物保留时间=33.0分钟)纯化,得到单一对映异构体2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(33mg,0.064mmol,46.4%收率):LCMS=502.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.14-8.23(2H,m),7.66-7.79(4H,m),7.52-7.66(3H,m),5.20(1H,s),3.88-4.00(2H,m),3.78-3.88(2H,m),2.75(3H,s);HPLC峰RT=9.1分钟(分析方法B)。

[0500] 实施例 19

[0501] (R/S)-2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0502]



(19)

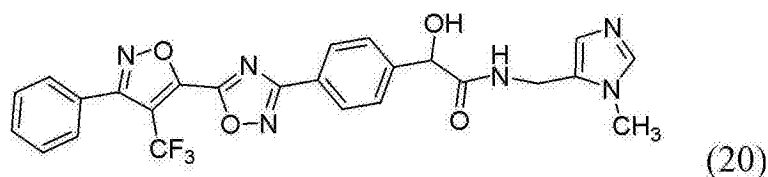
[0503] 将(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-V,30mg,0.070mmol)溶于DMF(1mL)中,然后添加4-甲基吗啉(0.046mL,0.417mmol)、(1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲胺(15.46mg,0.139mmol)和BOP(55.4mg,0.125mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后通过制备性

HPLC( PHENOMENEX® Luna 5u C1821x 250mm,用方法1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水,0% B-100% B, 历时 30 分钟,15mL/min,220nM,产物保留时间= 29 分钟) 纯化,得到 (R/S)-2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(18.4mg, 0.034mmol,49.4%收率):LCMS = 525.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17(2H, d, J = 8.36Hz), 7.66-7.77(4H, m), 7.53-7.65(4H, m), 6.93(1H, s), 5.15(1H, s), 4.24-4.43(2H, m), 3.65-3.76(3H, m)。HPLC 峰 RT = 8.2 分钟(分析方法 A)。

[0504] 实施例 20

[0505] (R/S)-2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0506]

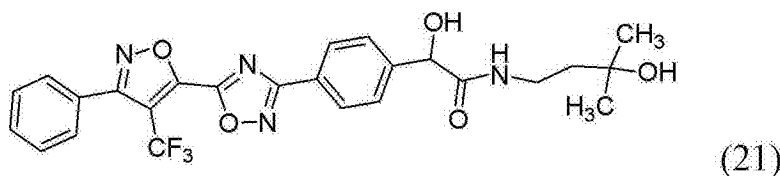


[0507] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-V,30mg,0.070mmol) 溶于 DMF(1mL) 中,然后添加 4-甲基吗啉(0.046mL,0.417mmol)、(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲胺(13.91mg, 0.125mmol) 和 BOP(55.4mg,0.125mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后通过制备性 HPLC( PHENOMENEX® Luna 5u C1821x 250mm,用方法1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水,0% B-100% B, 历时 30 分钟,15mL/min,220nM,产物保留时间= 29.3 分钟) 纯化,得到 (R/S)-2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(20.0mg,0.038mmol,54.3%收率):LCMS = 525.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.39(1H, s), 8.12-8.24(2H, m), 7.66-7.77(4H, m), 7.55-7.66(3H, m), 7.21(1H, s), 5.19(1H, s), 4.50(2H, d, J = 2.20Hz), 3.75(3H, s)。HPLC 峰 RT = 8.2 分钟(分析方法 A)。

[0508] 实施例 21

[0509] (R/S)-2-羟基-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0510]



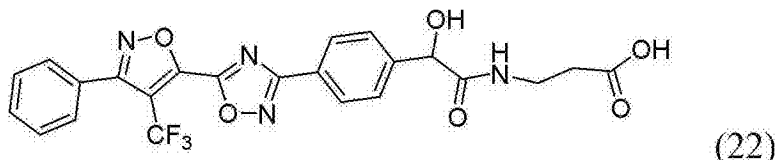
[0511] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-V,30mg,0.070mmol) 溶于 DMF(1mL) 中,然后添加 4-甲基吗啉(0.046mL,0.417mmol)、4-氨基-2-甲基丁-2-醇(12.92mg,0.125mmol) 和 BOP(55.4mg, 0.125mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后通过制备性 HPLC( PHENOMENEX® Luna 5u C1821x 250mm,用方法1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟,15mL/min,220nM,产物保留时间= 34.1 分钟) 纯化,得

到 (R/S)-2-羟基-N-(3-羟基-3-甲基丁基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (10.5mg, 0.019mmol, 26.9% 收率): LCMS = 517[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.12-8.23 (2H, m), 7.65-7.77 (4H, m), 7.54-7.66 (3H, m), 5.10 (1H, s), 3.32-3.42 (2H, m), 1.62-1.78 (2H, m), 1.22 (6H, s)。HPLC 峰 RT = 9.2 分钟 (分析方法 A)。

[0512] 实施例 22

[0513] (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸

[0514]

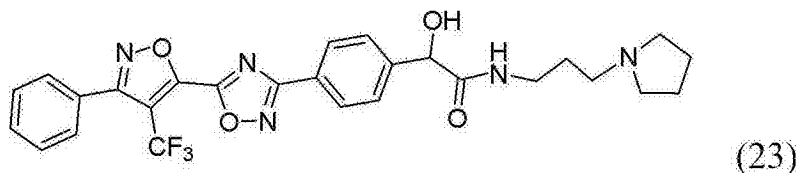


[0515] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 N-甲基吗啉 (0.031mL, 0.278mmol)、3-氨基丙酸叔丁酯-HCl (16.43mg, 0.090mmol) 和 EDC (17.33mg, 0.090mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后添加 EtOAc 和盐水。用盐水、1N HCl 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤有机层。然后将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。将所得残余物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 和 TFA (2.0mL) 中。在 1 小时后, 将其浓缩, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u C1821, 2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物的保留时间 = 12.4 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸叔丁酯 (10mg, 0.018mmol, 25.7% 收率): LCMS = 559.1[M+H]<sup>+</sup>。将该物质溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5mL) 中, 然后添加 TFA (1mL)。在搅拌 1 小时后, 浓缩溶液, 得到 (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸 (10mg, 0.018mmol, 98% 收率): LCMS = 503.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17 (2H, d, J = 8.35Hz), 7.69 (4H, d, J = 7.91Hz), 7.52-7.65 (3H, m), 5.11 (1H, s), 3.50 (2H, t, J = 6.59Hz), 2.54 (2H, t, J = 6.81Hz); HPLC 峰 RT = 8.8 分钟 (分析方法 A)。

[0516] 实施例 23

[0517] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)乙酰胺

[0518]



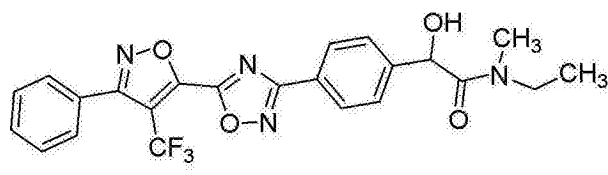
[0519] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 20mg, 0.046mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.031mL, 0.278mmol)、1-(3-氨基丙基)吡咯烷 (11.89mg, 0.093mmol) 和

BOP(41.0mg,0.093mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后浓缩。所得残余物经制备性 LCMS 用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5- $\mu$ m 颗粒;保护柱:Waters XBridge C18,19x 10mm,5- $\mu$ m 颗粒;流动相 A:5:95 乙腈:水,含有 10-mM 乙酸铵;流动相 B:95:5 乙腈:水,含有 10-mM 乙酸铵;梯度:15-100% B,历时 25 分钟,然后在 100% B 保持 5 分钟;流速=20mL/min。将含有期望产物的级份合并,并经离心蒸发干燥,得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)乙酰胺(13.7mg,0.025mmol,53.5%收率):LCMS = 542.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.18(2H,d,J = 8.28Hz),7.50-7.81(7H,m),5.14(1H,s),3.33-3.41(2H,m),2.90(4H,宽 s.),2.78(2H,t,J = 7.65Hz),1.74-2.01(6H,m);分析性 LC/MS:柱:Mac-modHalo C18,4.6x 50mm,2.7- $\mu$ m 颗粒;流动相 A:5:95 乙腈:水,含有 10mM 乙酸铵;流动相 B:90:10 乙腈:水,含有 10mM 乙酸铵;温度:45°C;梯度:0-100% B,历时 4 分钟,流速=4mL/min,产物保留时间=2.2 分钟。

[0520] 实施例 24

[0521] (R/S)-N-乙基-2-羟基-N-甲基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0522]

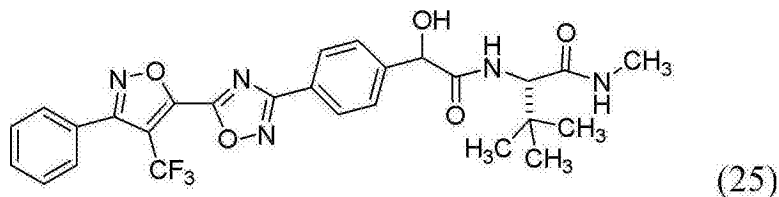


[0523] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-V,20mg,0.046mmol)溶于 DMF(1mL)中,然后添加 4-甲基吗啉(0.031mL,0.278mmol)、N-甲基乙胺(4.93mg,0.083mmol)和 HATU(31.7mg,0.083mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后通过制备性 HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 100mm,用方法 1 梯度洗脱-如上定义的含有 0.1%三氟乙酸的 MeOH/水,0% B-100% B,历时 10 分钟,20mL/min,220nM,产物保留时间=12.2 分钟)纯化,得到 (R/S)-N-乙基-2-羟基-N-甲基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(11mg,0.022mmol,47.7%收率):LCMS = 473.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(旋转异构体的混合物,400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.16-8.27(2H,m),7.48-7.75(7H,m),5.54(1H,s),5.51(1H,s),3.35-3.55(2H,m),2.96(3H,s),2.91(3H,s),1.11(3H,t,J = 7.15Hz),0.92(3H,t,J = 7.04Hz)。

[0524] 实施例 25

[0525] (2S)-2-((R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)-N,3,3-三甲基丁酰胺

[0526]

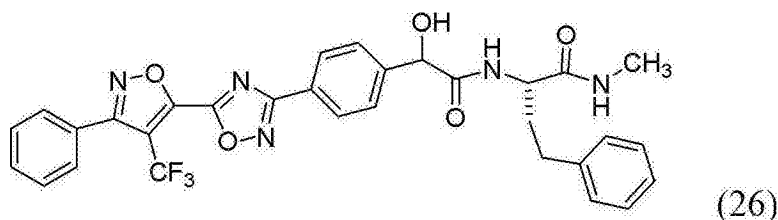


[0527] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 20mg, 0.046mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.031mL, 0.278mmol)、(S)-2-氨基-N,3,3-三甲基丁酰胺 (6.69mg, 0.046mmol) 和 HATU (31.7mg, 0.083mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 50-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速 = 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (S)-2-((R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)-N,3,3-三甲基丁酰胺 (7.6mg, 0.013mmol, 29.1% 收率): LCMS = 558.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (非对映异构体的混合物, 400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.17 (4H, dd, J = 8.28, 6.53Hz), 7.51-7.76 (14H, m), 5.20 (1H, s), 5.15 (1H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.02Hz), 2.74 (3H, s), 2.71 (3H, s); 分析性 LCMS: 柱: Mac-mod Halo C18, 4.6x 50mm, 2.7- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 乙腈: 水, 含有 10mM 乙酸铵; 流动相 B: 90 : 10 乙腈: 水, 含有 10mM 乙酸铵; 温度: 45°C; 梯度: 0-100% B, 历时 4 分钟, 流速 = 4mL/min, 产物保留时间 = 2.6 分钟 + 2.7 分钟 (非对映异构体的混合物)。

[0528] 实施例 26

[0529] (R/S)-(2S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)-N-甲基-4-苯基丁酰胺

[0530]



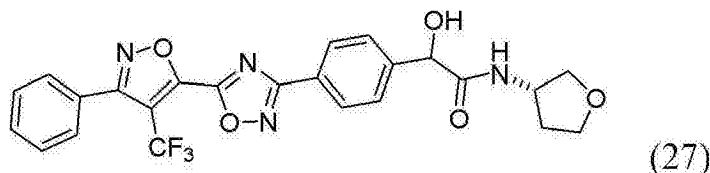
[0531] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 20mg, 0.046mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.031mL, 0.278mmol)、(S)-2-氨基-N-甲基-4-苯基丁酰胺 (8.91mg, 0.046mmol) 和 HATU (31.7mg, 0.083mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 50-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速 = 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (S)-2-((R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)-N-甲基-4-苯基丁酰胺 (7.3mg, 0.012mmol, 25.7% 收率): LCMS = 606.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (非对映异构体的混合物, 400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.10-8.25 (4H, m), 7.48-7.83 (14H, m), 6.95-7.30 (10H, m), 5.20 (2H, d, J = 2.01Hz), 4.24-4.42 (2H, m), 2.74 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.43-2.68 (4H, m), 1.88-2.16 (4H, m); 分析性 LCMS: 柱: Mac-mod Halo C18, 4.6x 50mm, 2.7- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 乙腈: 水, 含有 10mM 乙酸铵; 流动相 B: 90 : 10 乙腈: 水,

含有 10mM 乙酸铵 ; 温度 : 45°C ; 梯度 : 0-100% B, 历时 4 分钟, 流速 = 4mL/min, 产物保留时间 = 2.7 分钟 + 2.8 分钟 (非对映异构体的混合物)。

[0532] 实施例 27

[0533] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0534]

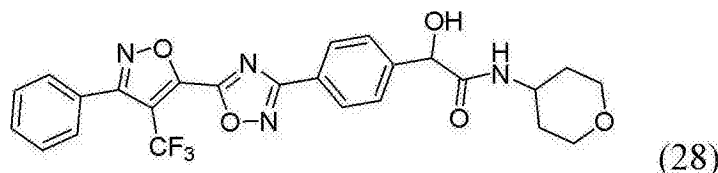


[0535] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.07mmol) 溶于 DMF(1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (38.2  $\mu$ L, 0.348mmol)、(S)-四氢呋喃-3-胺-HCl (15.47mg, 0.125mmol) 和 BOP (55.4mg, 0.125mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 50-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速 = 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((S)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺 (12.9mg, 0.026mmol, 37.1% 收率): LCMS = 501.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.05-8.24 (4H, m), 7.48-7.79 (14H, m), 5.00-5.21 (2H, m), 4.35-4.47 (2H, m), 3.91-3.99 (2H, m), 3.74-3.91 (4H, m), 3.57-3.70 (2H, m), 2.13-2.33 (2H, m), 1.80-1.98 (2H, m); 分析性 LCMS: 柱: Mac-mod Halo C18, 4.6x 50mm, 2.7- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 乙腈: 水与 0.05% TFA; 流动相 B: 90 : 10 乙腈: 水与 0.05% TFA; 温度: 45°C; 梯度: 0-100% B, 历时 4 分钟, 流速 = 4mL/min, 产物保留时间 = 2.4 分钟 (非对映异构体的混合物)。

[0536] 实施例 28

[0537] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[0538]



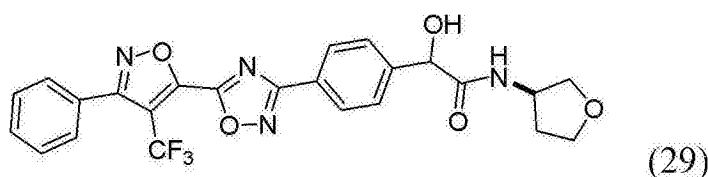
[0539] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.07mmol) 溶于 DMF(1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (38.2  $\mu$ L, 0.348mmol)、四氢-2H-吡喃-4-胺 (12.66mg, 0.125mmol) 和 BOP (55.4mg, 0.125mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 50-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速 = 20mL/min。将含有

期望产物的级份合并,并经离心蒸发干燥,得到(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺(14.3mg,0.028mmol,40%):LCMS = 515.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.06-8.25(2H, m), 7.49-7.78(7H, m), 5.04-5.18(1H, m), 3.81-4.01(2H, m), 3.38-3.58(2H, m), 1.73-1.93(2H, m), 1.48-1.73(2H, m);分析性LCMS:柱:Mac-mod Halo C18,4.6x 50mm, 2.7-μm 颗粒;流动相A:5:95 乙腈:水,含有10mM 乙酸铵;流动相B:90:10 乙腈:水,含有10mM 乙酸铵;温度:45°C;梯度:0-100% B,历时4分钟,流速=4mL/min,产物保留时间=2.6分钟。

[0540] 实施例 29

[0541] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺

[0542]

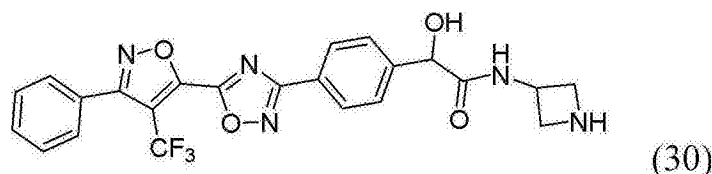


[0543] 将(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-V,30mg,0.070mmol)溶于DMF(1mL)中,然后添加4-甲基吗啉(0.046mL,0.417mmol)、R(+)-3-氨基四氢呋喃甲苯-4-磺酸盐(32.5mg,0.125mmol)和BOP(55.4mg,0.125mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后经制备性LCMS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5-μm 颗粒;保护柱:Waters XBridge C18,19x 10mm,5-μm 颗粒;流动相A:5:95 甲醇:水,含有10-mM 乙酸铵;流动相B:95:5 甲醇:水,含有10-mM 乙酸铵;梯度:50-100% B,历时25分钟,然后在100% B保持5分钟;流速=20mL/min。将含有期望产物的级份合并,并经离心蒸发干燥,得到(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(R)-四氢呋喃-3-基)乙酰胺(14.9mg,0.029mmol,42.4% 收率):LCMS = 501.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(非对映异构体的混合物,400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.11-8.27(4H, m), 7.50-7.78(14H, m), 5.13(2H, s), 4.33-4.48(2H, m, J = 7.73, 5.91, 3.96, 3.96Hz), 3.91-4.00(2H, m), 3.84-3.90(2H, m), 3.75-3.83(2H, m), 3.64(2H, ddd, J = 16.95, 9.02, 3.74Hz), 2.16-2.31(2H, m), 1.83-1.97(2H, m);分析性LCMS:柱:Mac-mod Halo C18,4.6x 50mm,2.7-μm 颗粒;流动相A:5:95 乙腈:水,含有10mM 乙酸铵;流动相B:90:10 乙腈:水,含有10mM 乙酸铵;温度:45°C;梯度:0-100% B,历时4分钟,流速=4mL/min,产物保留时间=2.6分钟(非对映异构体的混合物)。

[0544] 实施例 30

[0545] N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0546]

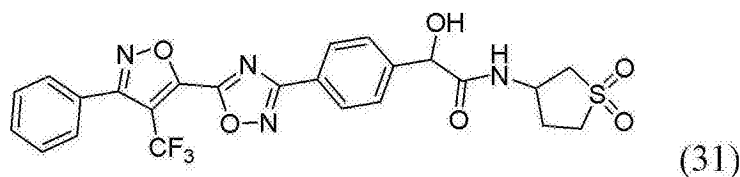


[0547] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 90mg, 0.209mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (115  $\mu$ L, 1.043mmol)、3-氨基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (53.9mg, 0.313mmol) 和 BOP (166mg, 0.376mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后添加 EtOAc。用盐水、1N HCl 和 NaHCO<sub>3</sub> 饱和溶液洗涤溶液。将有机层干燥并浓缩, 得到单一对映异构体 3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (120.6mg, 0.206mmol, 99% 收率): LCMS = 586.4 [M+H]<sup>+</sup>。将该 3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (118mg, 0.202mmol) 的一部分溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 和 TFA (2mL) 中。将该混合物搅拌 1 小时, 然后浓缩。将所得残余物通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B%, 历时 10 分钟, 产物保留时间 = 10.5 分钟, 20mL/min, 220nM) 纯化, 得到单一对映异构体 N-(氮杂环丁烷-3-基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA (30mg, 0.046mmol, 22.60% 收率): LCMS = 486.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.14-8.25 (2H, m), 7.65-7.78 (4H, m), 7.54-7.65 (3H, m), 5.18 (1H, s), 4.71 (1H, t, J = 7.81Hz), 4.16-4.32 (4H, m)。HPLC 峰 RT = 8.3 分钟 (分析方法 A)。

[0548] 实施例 31

[0549] 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(3,3-二氧化-四氢噻吩-3-基)乙酰胺

[0550]



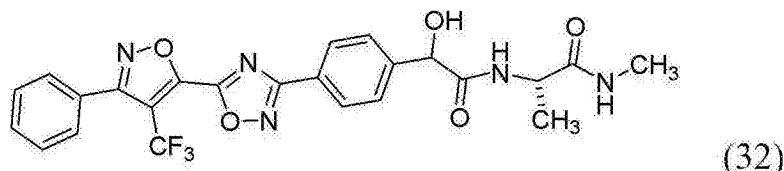
[0551] 将单一对映异构体 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 30mg, 0.07mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (38.2  $\mu$ L, 0.348mmol)、四氢-3-噻吩胺 1,1-二氧化物 (9.40mg, 0.070mmol) 和 BOP (55.4mg, 0.125mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 15mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 32.9 分钟) 纯化, 得到 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(3,3-二氧化-四氢噻吩-3-基)乙酰胺 (17.7mg, 0.031mmol, 44.5% 收率), 为非对映异构体的混合物: LCMS = 548.9 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (非对映异构体的混合物, 400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.56 (2H, d, J = 7.48Hz), 8.18 (4H, d, J = 8.36Hz), 7.49-7.77 (14H, m), 5.15 (2H, s), 4.56-4.71 (2H, m), 3.43 (2H, ddd, J = 16.89,

13.37, 7.59Hz), 3.25-3.29 (2H, m), 2.99-3.21 (4H, m), 2.42-2.60 (2H, m), 2.26 (2H, ddd, J = 16.89, 13.37, 8.69Hz), HPLC 峰 RT = 9.4 分钟 (分析方法 A)。

[0552] 实施例 32

[0553] (R/S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)-N-甲基(S)丙酰胺

[0554]

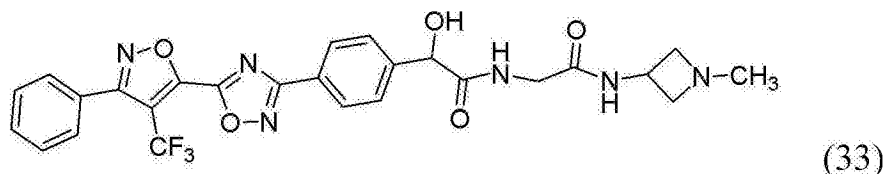


[0555] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 20mg, 0.046mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.031mL, 0.278mmol)、(S)-2-氨基-N-甲基丙酰胺-HCl (6.43mg, 0.046mmol) 和 HATU (31.7mg, 0.083mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 50-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速 = 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (R/S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)-N-甲基(S)丙酰胺 (9.6mg, 0.019mmol, 40.2% 收率); LCMS = 516.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (非对映异构体的混合物, 400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.11-8.25 (4H, m), 7.50-7.78 (14H, m), 5.16 (2H, d, J = 3.08Hz), 4.37 (2H, qd, J = 7.08, 1.43Hz), 2.75 (3H, s), 2.72 (3H, s), 1.39 (3H, d, J = 7.26Hz), 1.35 (3H, d, J = 7.04Hz); 分析性 LCMS: 柱: Mac-mod Halo C18, 4.6x 50mm, 2.7- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 乙腈: 水, 含有 10mM 乙酸铵; 流动相 B: 90 : 10 乙腈: 水, 含有 10mM 乙酸铵; 温度: 45°C; 梯度: 0-100% B, 历时 4 分钟, 流速 = 4mL/min, 产物保留时间 = 2.3 分钟 + 2.4 分钟 (非对映异构体的混合物)。

[0556] 实施例 33

[0557] (R/S)-2-羟基-N-(2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基氨基)-2-氧代乙酰基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0558]



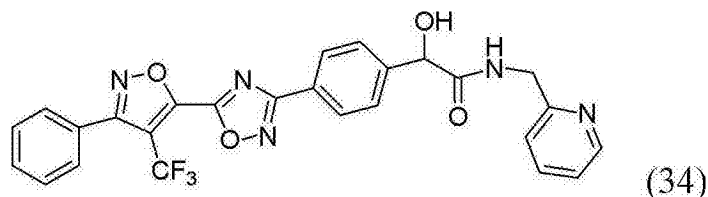
[0559] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 160mg, 0.371mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.245mL, 2.226mmol)、2-氨基乙酸叔丁酯 (88mg, 0.668mmol) 和 HATU (254mg, 0.668mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后添加 EtOAc。用 1N HCl、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤 EtOAc 溶液。然后将有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并浓缩, 得到 (R/S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟

甲基) 异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 苯基) 乙酰氨基) 乙酸叔丁酯 (159.5mg, 0.293mmol); LCMS = 546.2[M+H]<sup>+</sup>。将 (R/S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基) 异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 苯基) 乙酰氨基) 乙酸叔丁酯 (159mg, 0.294mmol) 溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1mL) 和 TFA (2.0mL) 中。将混合物搅拌 1 小时, 然后浓缩, 得到 2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基) 异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 苯基) 乙酰氨基) 乙酸 (148mg, 0.303mmol); LCMS = 489.1[M+H]<sup>+</sup>。将 (R/S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基) 异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 苯基) 乙酰氨基) 乙酸 (30mg, 0.061mmol) 的一部分溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.041mL, 0.369mmol)、1-甲基氮杂环丁烷-3-胺-2HCl (17.59mg, 0.111mmol) 和 HATU (42.0mg, 0.111mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 50-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速 = 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (R/S)-2-羟基-N-(2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基氨基)-2-氧代乙酰基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基) 异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 苯基) 乙酰胺 (11.3mg, 0.020mmol, 32.4% 收率); LCMS = 557.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.18(2H, d, J = 8.28Hz), 7.66-7.80(4H, m), 7.55-7.65(3H, m), 5.20(1H, s), 4.47(1H, t, J = 7.28Hz), 3.82-4.02(4H, m), 3.49(2H, t, J = 7.78Hz), 2.58(3H, s); 分析性 LCMS: 柱: Mac-mod Halo C18, 4.6x 50mm, 2.7- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 乙腈: 水, 含有 10mM 乙酸铵; 流动相 B: 90 : 10 乙腈: 水, 含有 10mM 乙酸铵; 温度: 45°C; 梯度: 0-100% B, 历时 4 分钟, 流速 = 4mL/min, 产物保留时间 = 2.1 分钟。

[0560] 实施例 34

[0561] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基) 异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 苯基)-N-(吡啶-2-基甲基) 乙酰胺

[0562]



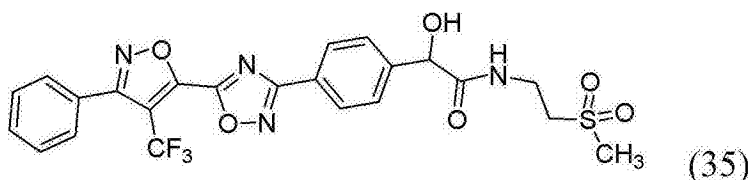
[0563] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基) 异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 苯基) 乙酸 (Int-V, 20mg, 0.046mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.031mL, 0.278mmol)、吡啶-2-基甲胺 (9.03mg, 0.083mmol) 和 BOP (36.9mg, 0.083mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 50-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速 = 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基) 异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 苯基)-N-(吡啶-2-基甲基) 乙酰胺 (9.9mg, 0.019mmol, 40.5% 收率); LCMS = 522.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.47(1H, dd, J =

5.40, 1.88Hz), 8.11-8.23 (2H, m), 7.62-7.77 (5H, m), 7.48-7.61 (3H, m), 7.21-7.32 (2H, m), 5.20 (1H, s), 4.44-4.62 (2H, m); 分析性 LCMS: 柱: Mac-mod Halo C18, 4.6x 50mm, 2.7- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 乙腈: 水与 0.05% TFA; 流动相 B: 90 : 10 乙腈: 水与 0.05% TFA; 温度: 45 $^{\circ}$ C; 梯度: 0-100% B, 历时 4 分钟, 流速 = 4mL/min, 产物保留时间 = 2.1 分钟。

[0564] 实施例 35

[0565] (R/S)-2-羟基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0566]

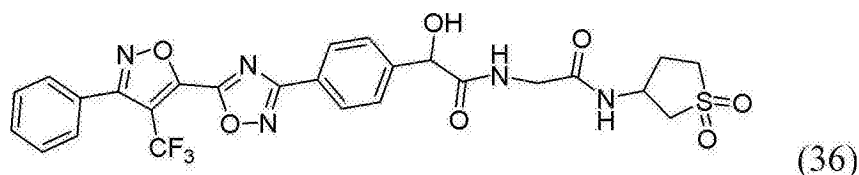


[0567] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 20mg, 0.046mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.031mL, 0.278mmol)、2-(甲基磺酰基)乙胺 (10.28mg, 0.083mmol) 和 BOP (36.9mg, 0.083mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 50-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速 = 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (R/S)-2-羟基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (9.2mg, 0.017mmol, 36.2% 收率): LCMS = 537.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub> 和 CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.15 (2H, d, J = 8.28Hz), 7.66 (4H, t, J = 7.78Hz), 7.47-7.60 (3H, m), 5.13 (1H, s), 3.73 (2H, t, J = 6.40Hz), 3.23-3.31 (2H, m), 2.94 (3H, s); 分析性 LCMS: 柱: Mac-mod Halo C18, 4.6x 50mm, 2.7- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 乙腈: 水与 0.05% TFA; 流动相 B: 90 : 10 乙腈: 水与 0.05% TFA; 温度: 45 $^{\circ}$ C; 梯度: 0-100% B, 历时 4 分钟, 流速 = 4mL/min, 产物保留时间 = 2.4 分钟。

[0568] 实施例 36

[0569] (R/S)-2-羟基-N-(2-氧代-2-(1,1-二氧化-四氢噻吩-3-基氨基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0570]



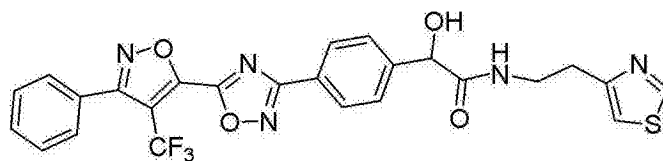
[0571] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.061mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.041mL, 0.369mmol)、四氢-3-噻吩胺 1,1-二氧化物 (14.95mg, 0.111mmol) 和 HATU (42.0mg, 0.111mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化:

柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5- $\mu$ m颗粒;保护柱:Waters XBridge C18,19x 10mm,5- $\mu$ m颗粒;流动相A:5:95 甲醇:水,含有10-mM 乙酸铵;流动相B:95:5 甲醇:水,含有10-mM 乙酸铵;梯度:50-100% B,历时25分钟,然后在100% B保持5分钟;流速=20mL/min。将含有期望产物的级份合并,并经离心蒸发干燥,得到(R/S)-2-羟基-N-(2-氧代-2-(1,1-二氧化-四氢噻吩-3-基氨基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(8.4mg,0.014mmol,22.4%收率):LCMS = 606.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>和 CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.16(2H, d, J = 8.53Hz), 7.61-7.76(4H, m), 7.47-7.61(3H, m), 5.18(1H, s), 4.53-4.63(1H, m), 3.77-4.00(2H, m), 3.37-3.49(1H, m), 3.22-3.29(1H, m), 3.10(1H, dt, J = 13.49, 8.19Hz), 2.91-3.03(1H, m), 2.49(1H, dd, J = 13.43, 6.90Hz), 2.16(1H, ddd, J = 13.24, 8.47, 4.64Hz);分析性 LCMS:柱:Mac-mod Halo C18,4.6x 50mm,2.7- $\mu$ m颗粒;流动相A:5:95 乙腈:水,含有10mM 乙酸铵;流动相B:90:10 乙腈:水,含有10mM 乙酸铵;温度:45℃;梯度:0-100% B,历时4分钟,流速=4mL/min,产物保留时间=2.3分钟。

[0572] 实施例 37

[0573] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(噻唑-4-基)乙基)乙酰胺

[0574]



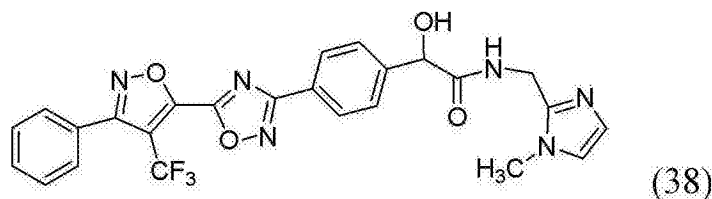
(37)

[0575] 将(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-V,20mg,0.046mmol)溶于DMF(1mL)中,然后添加4-甲基吗啉(0.031mL,0.278mmol)、2-(噻唑-4-基)乙基胺(11.89mg,0.093mmol)和BOP(41.0mg,0.093mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后经制备性LCMS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5- $\mu$ m颗粒;保护柱:Waters XBridge C18,19x 10mm,5- $\mu$ m颗粒;流动相A:5:95 甲醇:水,含有10-mM 乙酸铵;流动相B:95:5 甲醇:水,含有10-mM 乙酸铵;梯度:50-100% B,历时25分钟,然后在100% B保持5分钟;流速=20mL/min。将含有期望产物的级份合并,并经离心蒸发干燥,得到(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(噻唑-4-基)乙基)乙酰胺(11.8mg,0.022mmol,47.0%收率):LCMS = 542.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.82(1H, d, J = 2.01Hz), 8.13(2H, d, J = 8.28Hz), 7.46-7.69(7H, m), 7.08(1H, d, J = 2.01Hz), 5.08(1H, s), 3.50-3.69(2H, m), 3.03(2H, t, J = 6.90Hz);分析性 LCMS:柱:Mac-mod Halo C18,4.6x 50mm,2.7- $\mu$ m颗粒;流动相A:5:95 乙腈:水,含有10mM 乙酸铵;流动相B:90:10 乙腈:水,含有10mM 乙酸铵;温度:45℃;梯度:0-100% B,历时4分钟,流速=4mL/min,产物保留时间=2.6分钟。

[0576] 实施例 38

[0577] (R/S)-2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0578]

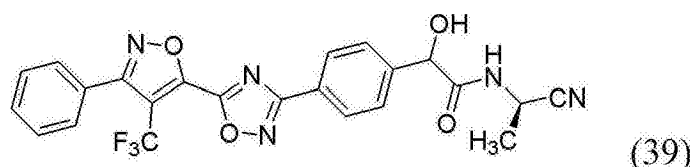


[0579] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol) 溶于 DMF (1mL) 中, 然后添加 4-甲基吗啉 (0.046mL, 0.417mmol)、C-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-甲基胺二盐酸盐 (13.91mg, 0.125mmol) 和 BOP (55.4mg, 0.125mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇 : 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇 : 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 50-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速 = 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (R/S)-2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (4.9mg, 0.001mmol, 13% 收率): LCMS = 525.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.10-8.24 (2H, m), 7.70 (4H, t, J = 8.03Hz), 7.52-7.64 (3H, m), 7.00 (1H, d, J = 1.25Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.51Hz), 5.18 (1H, s), 4.40-4.58 (2H, m), 3.60 (3H, s); 分析性 LCMS: 柱: Mac-mod Halo C18, 4.6x 50mm, 2.7- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 乙腈 : 水与 0.05% TFA; 流动相 B: 90 : 10 乙腈 : 水与 0.05% TFA; 温度: 45°C; 梯度: 0-100% B, 历时 4 分钟, 流速 = 4mL/min, 产物保留时间 = 2.0 分钟。

[0580] 实施例 39

[0581] N-((R)-1-氰基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0582]

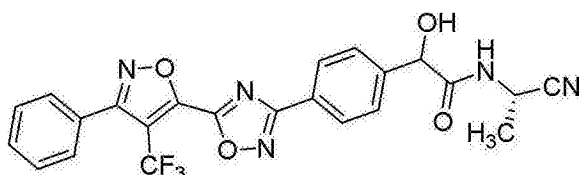


[0583] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 40mg, 0.093mmol) 和 (R)-2-氨基丙腈 (Int-X, 13.00mg, 0.185mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。添加 4-甲基吗啉 (37.5mg, 0.371mmol) 和 HATU (45.8mg, 0.121mmol)。在搅拌 1 小时后, 将混合物通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 250mm, 用方法 2 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 CH<sub>3</sub>CN/水, 0% B-100% B, 历时 35 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 28.5 分钟) 纯化, 得到单一一对映异构体 N-((R)-1-氰基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (27mg, 0.055mmol, 59.6% 收率): [M+H]<sup>+</sup> = 484.0; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.93 (1H, d, J = 7.70Hz), 8.13-8.24 (2H, m), 7.50-7.80 (7H, m), 5.17 (1H, s), 4.86-4.91 (1H, m), 1.56 (3H, d, J = 7.04Hz); HPLC 峰 RT = 9.9 分钟 (方法 A)。

[0584] 实施例 40

[0585] N-((S)-1-氰基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0586]



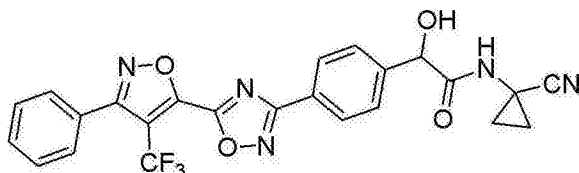
(40)

[0587] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 37mg, 0.086mmol)、(S)-2-氨基丙腈 (Int-XI, 9.0mg, 0.13mmol) [还参见, McLaughlin, M. 等人, J. Org. Chem., 68:50-54(2003)]、4-甲基吗啉 (34.7mg, 0.343mmol) 和 HATU (42.4mg, 0.112mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。在搅拌 1 小时后, 将反应混合物通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® 21x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 38 分钟, 25mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 29.3 分钟) 纯化, 得到单一对映异构体 N-((S)-1-氰基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (12mg, 0.023mmol, 27.3% 收率):  $[M+H]^+ = 484.2$ ;  $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.13-8.25 (2H, m), 7.54-7.77 (7H, m), 5.19 (1H, s), 4.87 (1H, q), 1.54 (3H, d,  $J = 7.04$ Hz); HPLC 峰 RT = 11.1 分钟 (方法 A)。

[0588] 实施例 41

[0589] N-(1-氰基环丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0590]



(41)

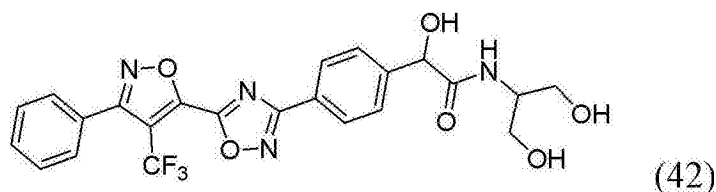
[0591] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 60mg, 0.139mmol)、1-氨基环丙腈-HCl (24.74mg, 0.21mmol)、HATU (68.8mg, 0.181mmol) 和 4-甲基吗啉 (56.3mg, 0.556mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。在搅拌 1 小时后, 将反应混合物通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® 21.0x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 25mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 29.8 分钟) 纯化, 得到单一对映异构体 N-(1-氰基环丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (15mg, 0.028mmol, 20.46% 收率): LCMS = 496.1  $[M+H]^+$ ;  $^1H$ NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.12-8.28 (2H, m), 7.52-7.79 (7H, m), 5.16 (1H, s), 1.42-1.61 (2H, m), 1.12-1.34 (2H, m); HPLC 峰 RT = 9.9 分钟 (方法 A)。

[0592] 实施例 42

[0593] N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁

唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0594]

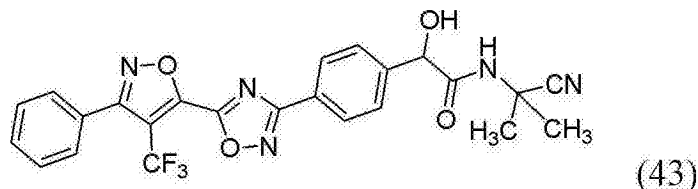


[0595] 将单一对映异构体 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 30mg, 0.070mmol)、(R/S)-2-氨基丙烷-1,3-二醇 (9.51mg, 0.104mmol)、4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 和 HATU (34.4mg, 0.090mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。在搅拌 1 小时后, 将反应混合物通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 11.33 分钟) 纯化, 得到产物 N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺, 为非对映异构体的混合物 (13mg, 0.023mmol, 32.6% 收率): LCMS = 505.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.12-8.27 (2H, m), 7.92-8.01 (1H, m), 7.50-7.81 (7H, m), 5.16 (1H, s), 3.95 (1H, dt, J = 8.53, 5.42Hz), 3.55-3.79 (4H, m); HPLC 峰 RT = 8.3 分钟 (方法 A)。

[0596] 实施例 43

[0597] N-(2-氰基丙-2-基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0598]



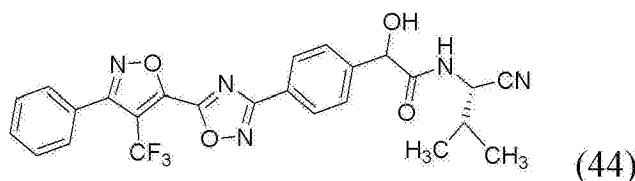
[0599] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 30mg, 0.070mmol)、2-氨基-2-甲基丙腈-HCl (12.58mg, 0.104mmol) [Ingate, S. T. 等人, Tetrahedron, 53:17795-17814 (1997)]、HATU (34.4mg, 0.090mmol) 和 4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。在搅拌 1 小时后, 将混合物经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5-μm 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5-μm 颗粒; 流动相 A: 5:95 甲醇:水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95:5 甲醇:水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 40-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速: 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到单一对映异构体 N-(2-氰基丙-2-基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (3.7mg, 0.007mmol, 10.7% 收率): LCMS = 498.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.13-8.19 (2H, m), 7.49-7.70 (7H, m), 5.13 (1H, s), 1.71 (3H, s), 1.67 (3H, s); HPLC 峰 RT = 2.9 分钟 (方法 E)。

[0600] 实施例 44

[0601] N-((S)-1-氰基-2-甲基丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁

唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0602]

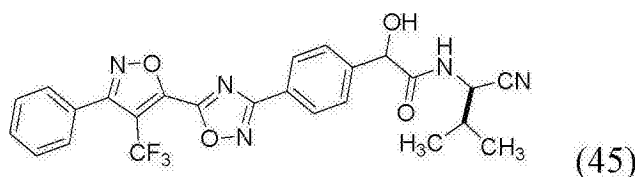


[0603] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 45mg, 0.104mmol)、(S)-2-氨基-3-甲基丁腈 (Int-XIII), 甲酸盐 (15.04mg, 0.104mmol)、4-甲基吗啉 (42.2mg, 0.417mmol) 和 HATU (51.6mg, 0.136mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。在搅拌 1 小时后, 将反应混合物经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 乙腈: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 乙腈: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 30-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速: 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到单一对映异构体 N-((S)-1-氰基-2-甲基丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (3.8mg, 0.007mmol, 7.1% 收率, 以及纯度为 100%): LCMS = 512.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.16 (2H, d, J = 8.32Hz), 7.48-7.72 (7H, m), 5.19 (1H, s), 4.63 (1H, d, J = 7.49Hz), 2.01-2.15 (1H, m, J = 13.80, 6.83, 6.83, 6.66Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.66Hz), 0.95 (3H, d, J = 6.94Hz); HPLC 峰 RT = 3.0 分钟 (方法 E)。

[0604] 实施例 45

[0605] N-((R)-1-氰基-2-甲基丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0606]

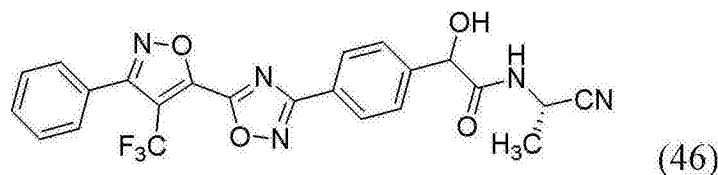


[0607] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 40mg, 0.093mmol)、(R)-2-氨基-3-甲基丁腈 (Int-VII, 9.10mg, 0.093mmol)、HATU (45.8mg, 0.121mmol) 和 4-甲基吗啉 (37.5mg, 0.371mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。在搅拌 1 小时后, 将混合物通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 250mm, 用方法 2 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 CH<sub>3</sub>CN/ 水, 0% B-100% B, 历时 35 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 30.3 分钟) 纯化, 得到单一对映异构体 N-((R)-1-氰基-2-甲基丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (20mg, 0.037mmol, 40.1% 收率): LCMS = 512.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.90 (1H, d, J = 8.58Hz), 8.13-8.26 (2H, m), 7.50-7.81 (7H, m), 5.21 (1H, s), 4.54-4.69 (1H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.82Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.60Hz); HPLC 峰 RT = 10.5 分钟 (方法 A)。

[0608] 实施例 46

[0609] N-((S)-1-氰基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0610]

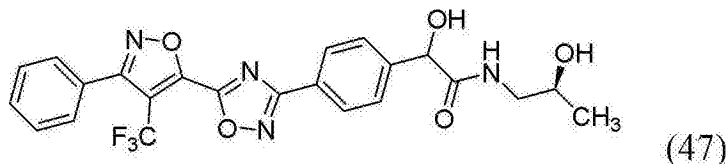


[0611] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Vb, 25mg, 0.058mmol)、(S)-2-氨基丙腈 (Int-X, 6.09mg, 0.087mmol)、HATU (28.7mg, 0.075mmol) 和 4-甲基吗啉 (23.45mg, 0.232mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 250mm 用方法 2 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 CH<sub>3</sub>CN/ 水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 25.5 分钟) 纯化, 得到单一对映异构体 N-((S)-1-氰基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (10mg, 0.019mmol, 32.1% 收率): LCMS = 484.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.12-8.26 (2H, m), 7.50-7.78 (7H, m), 5.17 (1H, s), 4.85-4.94 (1H, m), 1.56 (3H, d, J = 7.26Hz); HPLC 峰 RT = 9.9 分钟 (方法 A)。

[0612] 实施例 47

[0613] 2-羟基-N-((S)-2-羟基丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0614]

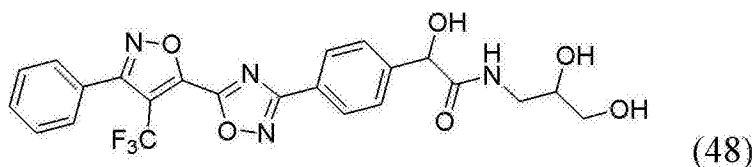


[0615] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol)、(S)-(+)-1-氨基-2-丙醇 (7.84mg, 0.104mmol)、HATU (34.4mg, 0.090mmol) 和 4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。在搅拌 1 小时后, 将混合物通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.8 分钟) 纯化, 得到 2-羟基-N-((S)-2-羟基丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (19mg, 0.031mmol, 44.7% 收率), 为非对映异构体的混合物: LCMS = 489.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.16 (2H, d, J = 8.35Hz), 7.54-7.74 (7H, m), 5.15 (1H, s), 3.80-3.92 (1H, m), 3.12-3.42 (2H, m), 1.13 (3H, d, J = 4.83Hz); HPLC 峰 RT = 8.6 分钟 (方法 A)。

[0616] 实施例 48

[0617] N-((R,S)-2,3-二羟基丙基)-(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0618]

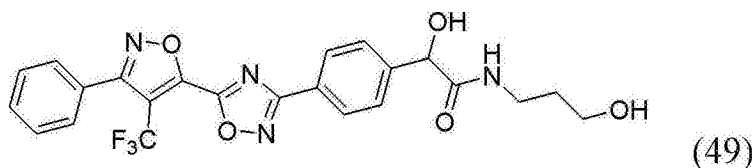


[0619] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol)、(R/S)-3-氨基丙烷-1,2-二醇 (9.51mg, 0.104mmol)、4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 和 HATU (34.4mg, 0.090mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。将混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱-如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 25mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 28.9 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-(2,3-二羟基丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (15mg, 0.022mmol, 32.1% 收率): LCMS = 505.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17 (2H, d, J = 8.35Hz), 7.50-7.81 (7H, m), 5.15 (1H, s), 3.65-3.79 (1H, m), 3.41-3.52 (2H, m), 3.23-3.39 (2H, m); HPLC 峰 RT = 7.9 分钟 (方法 A)。

[0620] 实施例 49

[0621] (R/S)-2-羟基-N-(3-羟基丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0622]

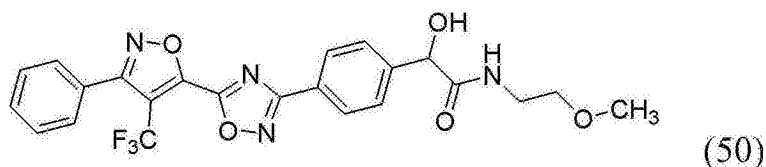


[0623] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol)、3-氨基丙-1-醇 (7.84mg, 0.104mmol)、4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 和 HATU (34.4mg, 0.090mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。将混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna5u 21x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱-如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 25mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 29.4 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-N-(3-羟基丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (12mg, 0.018mmol, 26.5% 收率): LCMS = 489.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.12-8.30 (2H, m), 7.47-7.74 (7H, m), 7.06 (1H, 宽 s.), 5.22 (1H, d, J = 4.83Hz), 4.38 (1H, t, J = 5.71Hz), 3.56-3.75 (2H, m), 3.31-3.52 (2H, m), 1.91-2.08 (1H, m), 1.63-1.81 (2H, m); HPLC 峰 RT = 8.4 分钟 (方法 A)。

[0624] 实施例 50

[0625] (R/S)-2-羟基-N-(2-甲氧基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0626]

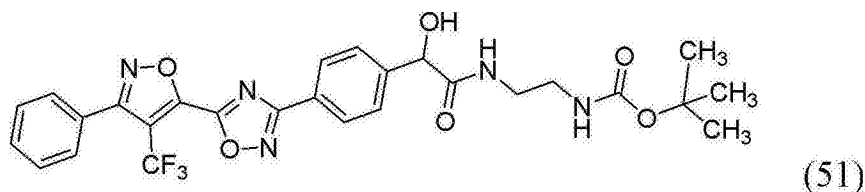


[0627] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol)、3-氨基丙-1-醇 (7.84mg, 0.104mmol)、4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 和 HATU (34.4mg, 0.090mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。将混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna5u 21x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 25mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 29.4min) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-N-(3-羟基丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (12mg, 0.018mmol, 26.5% 收率); LCMS = 489.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.20 (2H, d, J = 8.35Hz), 7.50-7.71 (7H, m), 6.82-6.90 (1H, m), 5.20 (1H, s), 3.41-3.62 (4H, m), 3.34 (3H, s) HPLC 峰 RT = 9.1 分钟 (方法 A)。

[0628] 实施例 51

[0629] (R/S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)乙基氨基甲酸叔丁酯

[0630]

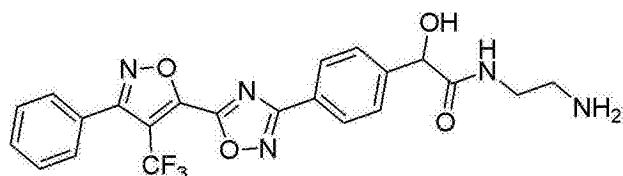


[0631] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 170mg, 0.394mmol)、2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯 (95mg, 0.591mmol)、4-甲基吗啉 (159mg, 1.577mmol) 和 HATU (195mg, 0.512mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 25mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 31.6 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (80mg, 0.133mmol, 33.6% 收率); LCMS = 474.1 [M+H-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17 (2H, d, J = 8.35Hz), 7.51-7.74 (7H, m), 5.12 (1H, s), 3.35 (2H, 宽 s.), 3.17-3.22 (2H, m), 1.43 (9H, s); HPLC 峰 RT = 9.8 分钟 (方法 A)。

[0632] 实施例 52

[0633] (R/S)-N-(2-氨基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0634]



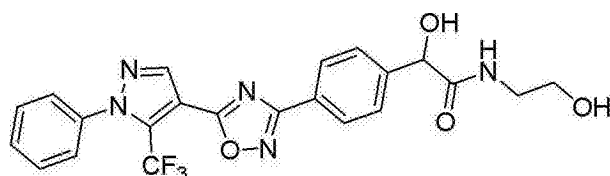
(52)

[0635] 将 (R/S)-2-(2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (实施例 51, 80mg, 0.139mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中。添加 TFA (1mL, 12.98mmol)。将反应混合物搅拌 30 分钟。除去全部溶剂, 得到 (R/S)-N-(2-氨基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA (70mg, 0.116mmol, 83% 收率): LCMS = 474.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.62 (1H, t, J = 5.93Hz), 8.19 (2H, d, J = 8.35Hz), 7.55-7.76 (7H, m), 5.20 (1H, s), 3.39-3.64 (2H, m), 3.07 (2H, t, J = 6.15Hz); HPLC 峰 RT = 6.3 分钟 (方法 A)。

[0636] 实施例 53

[0637] (R/S)-2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0638]



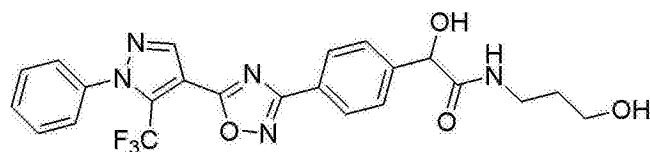
(53)

[0639] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-VII, 40mg, 0.093mmol)、2-氨基乙醇 (8.52mg, 0.139mmol)、HATU (45.9mg, 0.121mmol) 和 4-甲基吗啉 (37.6mg, 0.372mmol) 加至瓶中。将反应混合物搅拌 20 分钟, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱-如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.1 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (20mg, 0.040mmol, 43.2% 收率): LCMS = 474.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.46 (1H, s), 8.12 (2H, d, J = 8.35Hz), 7.50-7.73 (7H, m), 5.13 (1H, s), 3.58-3.69 (2H, m), 3.35-3.40 (2H, m); HPLC 峰 RT = 6.8 分钟 (方法 A)。

[0640] 实施例 54

[0641] (R/S)-2-羟基-N-(3-羟基丙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0642]



(54)

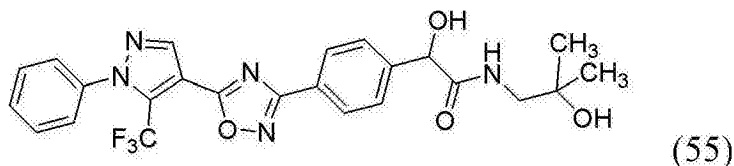
[0643] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,

4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-VII, 40mg, 0.093mmol)、3-氨基丙-1-醇(10.47mg, 0.139mmol)、HATU(45.9mg, 0.121mmol)和4-甲基吗啉(37.6mg, 0.372mmol)溶于DMF(1mL)中。将反应混合物搅拌20分钟,然后通过制备性HPLC(PHENOMENEX®Luna 5u 21.2x 100mm,用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水,0%B-100%B,历时10分钟,20mL/min,220nM,产物保留时间=11.1分钟)纯化,得到(R/S)-2-羟基-N-(3-羟基丙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(20mg, 0.032mmol, 34.4%收率):LCMS = 488.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.42-8.50(1H, m), 8.12(2H, dd, J = 8.57, 3.30Hz), 7.51-7.73(7H, m), 5.11(1H, s), 3.58(2H, t, J = 6.15Hz), 3.35(2H, t, J = 6.81Hz), 1.74(2H, 五重峰, J = 6.59Hz);HPLC峰RT = 6.8分钟(方法A)。

[0644] 实施例 55

[0645] (R/S)-2-羟基-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0646]

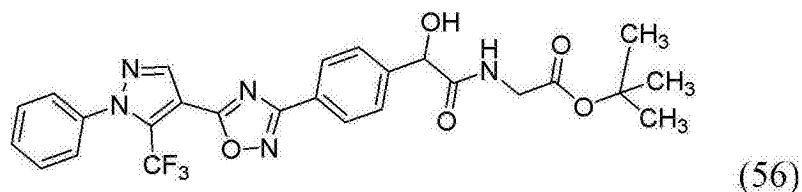


[0647] 将(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-VII, 40mg, 0.093mmol)、1-氨基-2-甲基丙-2-醇(12.43mg, 0.139mmol)、4-甲基吗啉(37.6mg, 0.372mmol)和HATU(45.9mg, 0.121mmol)溶于DMF(1mL)中。将反应混合物搅拌20分钟,然后通过制备性HPLC(PHENOMENEX®Luna 5u 21.2x 100mm,用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水,0%甲醇-100%甲醇,历时10分钟,20mL/min,220nM,产物保留时间=11.2分钟)纯化,得到(R/S)-2-羟基-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(20mg, 0.036mmol, 39.2%收率):LCMS = 502.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.48(1H, s), 8.13(2H, d, J = 8.35Hz), 7.52-7.76(7H, m), 5.16(1H, s), 3.25(2H, s), 1.17(3H, s), 1.14(3H, s);HPLC峰RT = 7.3分钟(方法A)。

[0648] 实施例 56

[0649] (R/S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)乙酸叔丁酯

[0650]



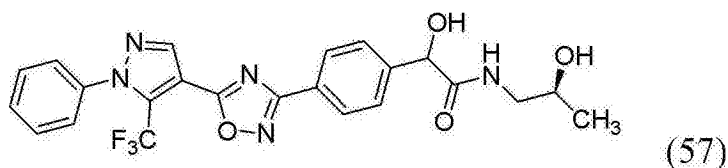
[0651] 将(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-VII, 40mg, 0.093mmol)、2-氨基乙酸叔丁酯(18.29mg, 0.139mmol)、HATU(45.9mg, 0.121mmol)和4-甲基吗啉(37.6mg, 0.372mmol)加至DMF(1mL)中。将反应混合物搅拌20分钟,然后通过制备性HPLC(PHENOMENEX®Luna 5u 21.2x

100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 15 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 16.4 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基乙酸叔丁酯 (20mg, 0.035mmol, 37.9% 收率): LCMS = 488.1 [M+H-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.46(1H, s), 8.12(2H, d, J = 8.35Hz), 7.50-7.75(7H, m), 5.17(1H, s), 3.90(2H, s), 1.44(9H, s); HPLC 峰 RT = 9.1 分钟 (方法 A)。

[0652] 实施例 57

[0653] 2-羟基-N-((S)-2-羟基丙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0654]

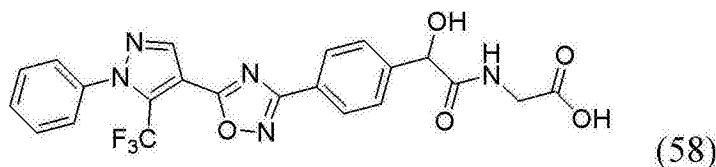


[0655] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-VII, 40mg, 0.093mmol)、(S)-1-氨基丙-2-醇 (10.47mg, 0.139mmol)、HATU (45.9mg, 0.121mmol) 和 4-甲基吗啉 (37.6mg, 0.372mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 20 分钟, 然后添加另外的 HATU (35.3mg, 0.093mmol)。在另外搅拌 10 分钟后, 将反应混合物通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 15 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间为 15.1 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-N-((S)-2-羟基丙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (20mg, 0.041mmol, 43.8% 收率), 为非对映异构体的混合物: LCMS = 488.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.46(1H, s), 8.12(2H, d, J = 8.35Hz), 7.52-7.72(7H, m), 5.14(1H, s), 3.78-3.94(1H, m), 3.13-3.34(2H, m), 1.13(3H, d, J = 7.47Hz); HPLC 峰 RT = 7.0 分钟 (方法 A)。

[0656] 实施例 58

[0657] (R/S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)乙酸

[0658]



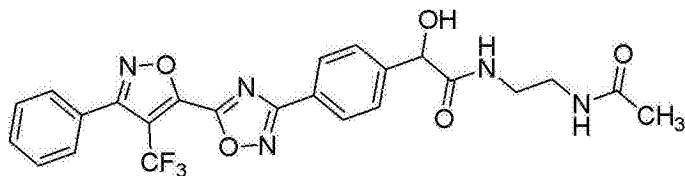
[0659] 将 (R/S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)乙酸叔丁酯 (实施例 56, 30mg, 0.055mmol) 溶于 THF (3mL) 和 MeOH (1.50mL) 中。接着, 添加 LiOH (2.64mg, 0.110mmol)。在 20 分钟后, 添加另外的 LiOH (2.64mg, 0.110mmol)。在另外 20 分钟后, 使用 1NHCl 将 pH 调节为 4-5。浓缩反应混合物。添加 EtOAc 并过滤所得混合物。浓缩滤液, 得到 (R/S)-2-(2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)乙酸 (15mg,

0.029mmol, 52.2%收率):LCMS = 488.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.47(1H, s), 8.13(2H, d, J = 8.35Hz), 7.53-7.75(7H, m), 5.17(1H, s), 3.99(2H, s); HPLC 峰 RT = 7.1 分钟(方法 A)。

[0660] 实施例 59

[0661] (R/S)-N-(2-乙酰氨基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0662]



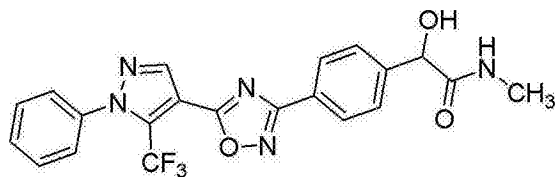
(59)

[0663] 将 (R/S)-N-(2-氨基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(实施例 52, 30mg, 0.063mmol)、乙酸(7.61mg, 0.127mmol)、HATU(36.1mg, 0.095mmol) 和 4-甲基吗啉(32.0mg, 0.317mmol) 加至 DMF(1mL) 中。将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后通过制备性 HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 20mL/min, 220nM, 用方法 1 梯度洗脱-如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 15 分钟, 产物保留时间为 18.4 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-(2-乙酰氨基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(10mg, 0.019mmol, 29.8%收率):LCMS = 516.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.18(2H, d, J = 8.35Hz), 7.54-7.73(7H, m), 5.12(1H, s), 3.34-3.39(2H, m), 3.24-3.29(2H, m), 1.89(3H, s); HPLC 峰 RT = 7.4 分钟(方法 A)。

[0664] 实施例 60

[0665] (R/S)-2-羟基-N-甲基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0666]



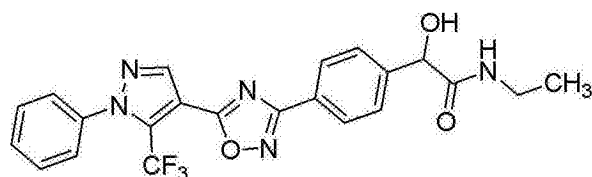
(60)

[0667] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(Int-VII, 35mg, 0.081mmol)、甲胺-HCl(8.24mg, 0.122mmol)、HATU(40.2mg, 0.106mmol) 和 4-甲基吗啉(32.9mg, 0.325mmol) 加至 DMF(1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱-如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 12 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间为 13.0 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-N-甲基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(30mg, 0.066mmol, 82%收率):LCMS = 444.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.46(1H, s), 8.07-8.15(2H, m), 7.51-7.71(7H, m), 5.11(1H, s), 3.35(1H, s), 2.79(3H, s); HPLC 峰 RT = 7.4 分钟(方法 A)。

[0668] 实施例 61

[0669] (R/S)-N-乙基-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0670]



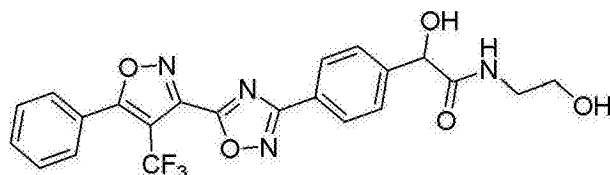
(61)

[0671] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-VII, 35mg, 0.081mmol)、乙胺-HCl (9.95mg, 0.122mmol)、HATU (40.2mg, 0.106mmol) 和 4-甲基吗啉 (32.9mg, 0.325mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 12 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 13.3 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-乙基-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (30mg, 0.063mmol, 77% 收率): LCMS = 458.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.46 (1H, s), 8.11 (2H, d, J = 8.58Hz), 7.51-7.72 (7H, m), 5.09 (1H, s), 3.24-3.30 (2H, m), 1.14 (3H, t, J = 7.15Hz); HPLC 峰 RT = 7.9 分钟 (方法 A)。

[0672] 实施例 62

[0673] (R/S)-2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0674]



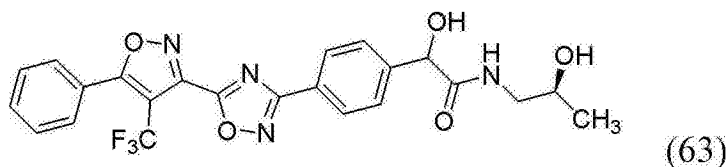
(62)

[0675] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-IX, 30mg, 0.070mmol)、2-氨基乙醇 (6.37mg, 0.104mmol)、HATU (34.4mg, 0.090mmol) 和 4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 18 分钟, 产物保留时间 = 17.9 分钟, 20mL/min, 220nM) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (25mg, 0.047mmol, 68.2% 收率): LCMS = 475.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.25 (1H, t, J = 5.94Hz), 8.09-8.19 (2H, m), 7.58-7.84 (7H, m), 5.14 (1H, s), 3.60-3.67 (2H, m), 3.34-3.44 (2H, m); HPLC 峰 RT = 8.2 分钟 (方法 A)。

[0676] 实施例 63

[0677] (R/S)-2-羟基-N-((S)-2-羟基丙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0678]

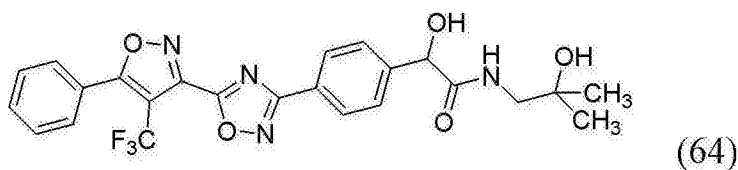


[0679] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-IX, 30mg, 0.070mmol)、(S)-1-氨基丙-2-醇 (7.84mg, 0.104mmol)、HATU (34.4mg, 0.090mmol) 和 4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时,并通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 11.9 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-N-((S)-2-羟基丙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (18mg, 0.033mmol, 47.1% 收率), 为非对映异构体的混合物。LCMS = 489.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.09-8.20 (2H, m), 7.55-7.86 (7H, m), 5.15 (1H, s), 3.80-3.94 (1H, m, J = 9.11, 6.67, 6.67, 4.62Hz), 3.09-3.37 (2H, m), 1.14 (3H, dd, J = 6.27, 1.21Hz); HPLC 峰 RT = 8.4 分钟 (方法 A)。

[0680] 实施例 64

[0681] (R/S)-2-羟基-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0682]

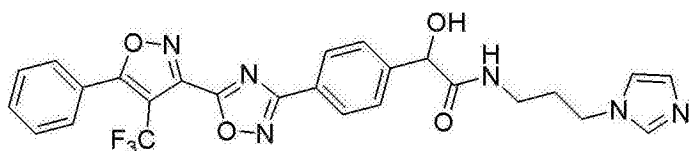


[0683] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-IX, 30mg, 0.070mmol)、1-氨基-2-甲基丙-2-醇 (9.30mg, 0.104mmol)、HATU (34.4mg, 0.090mmol) 和 4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时,然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 11.9 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (20mg, 0.037mmol, 52.6% 收率); LCMS = 503.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.11-8.20 (2H, m), 7.54-7.85 (7H, m), 5.17 (1H, s), 3.25 (2H, s), 1.17 (3H, s), 1.15 (3H, s); HPLC 峰 RT = 8.7 分钟 (方法 A)。

[0684] 实施例 65

[0685] (R/S)-N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0686]



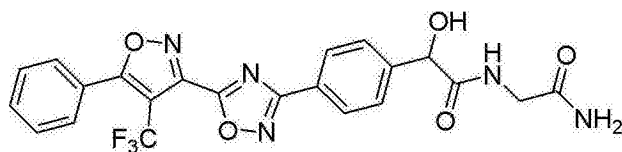
。 TFA (65)

[0687] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-IX, 30mg, 0.070mmol)、3-(1H-咪唑-1-基)丙-1-胺 (13.06mg, 0.104mmol)、HATU (34.4mg, 0.090mmol) 和 4-甲基咪啉 (28.1mg, 0.278mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 10.5 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 -TFA (20mg, 0.029mmol, 42.3% 收率): LCMS = 539.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.90 (1H, s), 8.13-8.19 (2H, m), 7.52-7.83 (9H, m), 5.16 (1H, s), 4.23 (2H, td, J = 6.88, 3.41Hz), 3.26-3.31 (2H, m), 2.12 (2H, dq, J = 6.82, 6.68Hz); HPLC 峰 RT = 7.8 分钟 (方法 A)。

[0688] 实施例 66

[0689] (R/S)-N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0690]



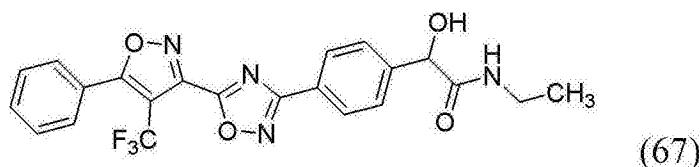
(66)

[0691] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-IX, 30mg, 0.070mmol)、2-氨基乙酰胺 (7.73mg, 0.104mmol)、HATU (34.4mg, 0.090mmol) 和 4-甲基咪啉 (28.1mg, 0.278mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.5 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-(2-氨基-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (18mg, 0.029mmol, 42.2% 收率): LCMS = 488.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.16 (2H, d, J = 7.48Hz), 7.58-7.87 (7H, m), 5.20 (1H, s), 3.81-4.13 (2H, m); HPLC 峰 RT = 8.0 分钟 (方法 A)。

[0692] 实施例 67

[0693] (R/S)-N-乙基-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0694]

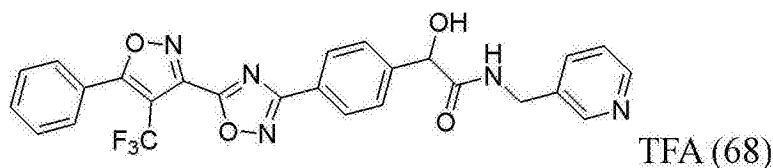


[0695] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-IX, 30mg, 0.070mmol)、乙胺-HCl (8.51mg, 0.104mmol)、HATU (34.4mg, 0.090mmol) 和 4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 12.1 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-乙基-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (25mg, 0.049mmol, 69.8% 收率); LCMS = 459.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.14 (2H, d, J = 8.36Hz), 7.48-7.85 (7H, m), 5.10 (1H, s), 3.28 (2H, dd, J = 7.15, 0.99Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.26Hz); HPLC 峰 RT = 9.2 分钟 (方法 A)。

[0696] 实施例 68

[0697] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺-TFA

[0698]

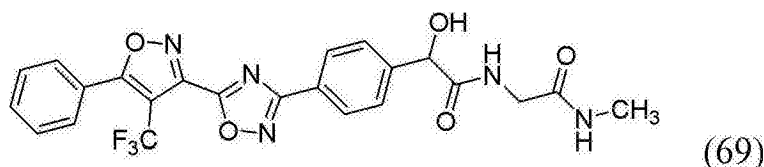


[0699] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-IX, 30mg, 0.070mmol)、吡啶-3-基甲胺 (11.28mg, 0.104mmol)、HATU (34.4mg, 0.090mmol) 和 4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 10.7 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺-TFA (20mg, 0.029mmol, 41.8% 收率); LCMS = 522.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.72 (2H, 宽 s.), 8.47 (1H, d, J = 8.14Hz), 8.15 (2H, d, J = 8.58Hz), 7.99 (1H, dd, J = 7.92, 5.94Hz), 7.57-7.88 (7H, m), 5.22 (1H, s), 4.62 (2H, s); HPLC 峰 RT = 7.7 分钟 (方法 A)。

[0700] 实施例 69

[0701] (R/S)-2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0702]

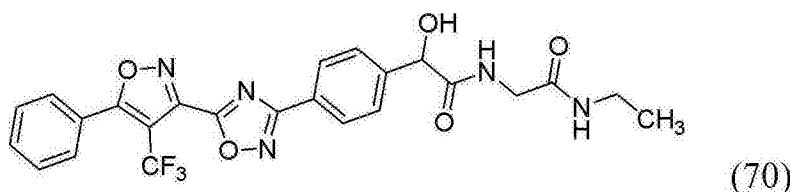


[0703] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-IX, 30mg, 0.070mmol)、2-氨基-N-甲基乙酰胺 (9.19mg, 0.104mmol)、HATU (34.4mg, 0.090mmol) 和 4-甲基吗啉 (70.4mg, 0.696mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌过夜, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱-如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 25mL/min, 220nM, 产物保留时间=29.0 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (3.5mg, 6.28 μmol, 9.03% 收率): LCMS = 502.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.55 (1H, 宽 s.), 8.17 (2H, d, J = 8.14Hz), 7.59-7.85 (7H, m), 5.20 (1H, s), 3.78-4.01 (2H, m), 2.75 (3H, s); HPLC 峰 RT = 8.2 分钟 (方法 A)。

[0704] 实施例 70

[0705] (R/S)-N-(2-(乙基氨基)-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0706]

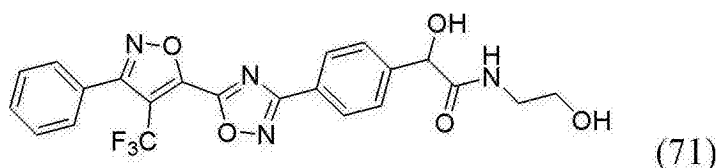


[0707] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-IX, 24mg, 0.049mmol)、乙胺-HCl (6.01mg, 0.074mmol)、4-甲基吗啉 (19.88mg, 0.197mmol) 和 HATU (24.29mg, 0.064mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱-如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 15 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间=15.7 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-(2-(乙基氨基)-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (5mg, 7.62 μmol, 15.52% 收率): LCMS = 516.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17 (2H, d, J = 8.36Hz), 7.59-7.84 (7H, m), 5.20 (1H, s), 3.79-3.99 (2H, m), 3.15-3.27 (2H, m), 1.11 (3H, t, J = 7.26Hz); HPLC 峰 RT = 8.6 分钟 (方法 A)。

[0708] 实施例 71

[0709] 2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0710]

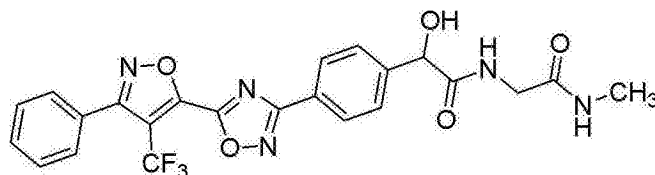


[0711] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Ex-Va, 60mg, 0.139mmol)、2-氨基乙醇 (12.75mg, 0.209mmol)、4-甲基吗啉 (56.3mg, 0.556mmol) 和 HATU (68.8mg, 0.181mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna5u 21x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 25mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 29.5 分钟) 纯化, 得到 2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (40mg, 0.078mmol, 56.4% 收率), 为单一对映异构体。LCMS = 475.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.15 (2H, d, J = 8.36Hz), 7.52-7.73 (7H, m), 5.14 (1H, s), 3.64 (2H, t), 3.38 (2H, td, J = 5.67, 3.63Hz), 2.15 (1H, s); HPLC 峰 RT = 8.4 分钟 (方法 A)。

[0712] 实施例 72

[0713] 2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0714]



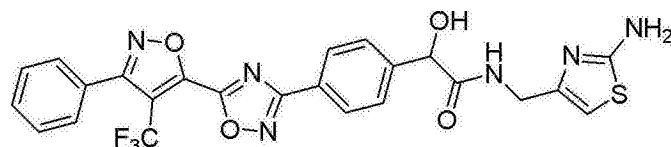
(72)

[0715] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 60mg, 0.139mmol)、2-氨基-N-甲基乙酰胺 (12.26mg, 0.139mmol)、4-甲基吗啉 (56.3mg, 0.556mmol) 和 HATU (68.8mg, 0.181mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 25mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 29.4 分钟) 纯化, 得到 2-羟基-N-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (13mg, 0.025mmol, 18.02% 收率), 为单一对映异构体。LCMS = 502.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.10-8.25 (2H, m), 7.53-7.82 (7H, m), 5.20 (1H, s), 3.77-4.01 (2H, m), 2.75 (3H, s); HPLC 峰 RT = 8.4 分钟 (方法 A)。

[0716] 实施例 73

[0717] (R/S)-N-((2-氨基噻唑-4-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0718]



TFA (73)

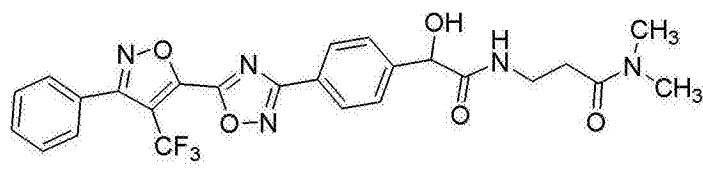
[0719] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol)、4-(氨基甲基)噻唑-2-胺 (13.48mg, 0.104mmol)、4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 和 HATU (34.4mg, 0.090mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x

100mm,用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水,0%B-100%B,历时10分钟,20mL/min,220nM,产物保留时间=11.4分钟)纯化,得到(R/S)-N-((2-氨基噁唑-4-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA(10mg,0.012mmol,17.4%收率):LCMS=543.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HNMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.18(2H, d, J=8.36Hz),7.53-7.78(7H, m),6.54(1H, s),5.21(1H, s),4.32(2H, s);HPLC峰RT=8.1分钟(方法A)。

[0720] 实施例74

[0721] 3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N,N-二甲基丙酰胺

[0722]

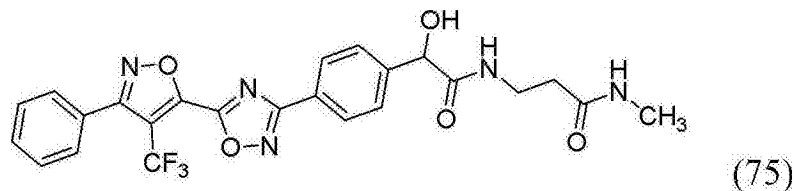


[0723] 将3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N,N-二甲基丙酰胺(实施例4,35mg,0.070mmol)溶于DMF(1mL)中,然后添加二甲胺-HCl(11.36mg,0.139mmol)、4-甲基吗啉(0.046mL,0.418mmol)和BOP(61.6mg,0.139mmol)。将反应混合物搅拌1小时,然后通过制备性HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u C1821.2x 250mm,用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水,0%B-100%B,历时30分钟,15mL/min,220nM,产物保留时间=33.5分钟)纯化,得到3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N,N-二甲基丙酰胺(16.1mg,0.030mmol,42.8%收率),为单一对映异构体。LCMS=530.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17(2H, d, J=8.36Hz),7.69(4H, d, J=8.14Hz),7.49-7.65(3H, m),5.11(1H, s),3.51(2H, t, J=6.49Hz),2.98(3H, s),2.92(3H, s),2.60(2H, t, J=6.60Hz)。HPLC峰RT=9.6分钟(分析方法D)。

[0724] 实施例75

[0725] (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N-甲基丙酰胺

[0726]



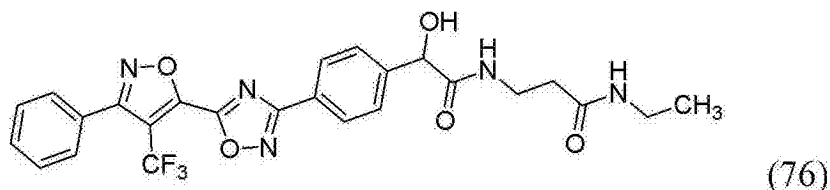
[0727] 将(R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺)-N-甲基丙酰胺(实施例22,22mg,0.044mmol)、甲胺-HCl(4.43mg,0.066mmol)、4-甲基吗啉(17.72mg,0.175mmol)和HATU(21.65mg,0.057mmol)加至DMF(1mL)中。将反应混合物搅拌1小时,然后通过制备性HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm,用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水,0%B-100%B,历时10分钟,20mL/min,220nM,产物保留时间=11.6分钟)纯化,得到(R/

S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)-N-甲基丙酰胺 (9mg, 0.015mmol, 35.2% 收率): LCMS = 516.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17(2H, d, J = 8.36Hz), 7.53-7.77(7H, m), 5.11(1H, s), 3.50(2H, td, J = 6.71, 2.64Hz), 2.69(3H, s), 2.40(2H, t, J = 6.71Hz); HPLC 峰 RT = 8.3 分钟 (方法 A)。

[0728] 实施例 76

[0729] (R/S)-N-乙基-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酰胺

[0730]

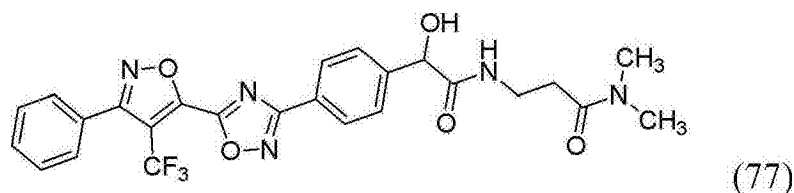


[0731] 将 (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸 (实施例 22, 22mg, 0.044mmol)、乙胺-HCl (5.36mg, 0.066mmol)、4-甲基吗啉 (17.72mg, 0.175mmol) 和 HATU (21.65mg, 0.057mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 12 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间为 13.4 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-乙基-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酰胺 (8mg, 0.015mmol, 33.5% 收率): LCMS = 530.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.10-8.23(2H, m), 7.52-7.74(7H, m), 5.11(1H, s), 3.43-3.57(2H, m), 3.17(2H, q, J = 7.41Hz), 2.40(2H, t, J = 6.71Hz), 1.09(3H, t, J = 7.26Hz); HPLC 峰 RT = 8.6 分钟 (方法 A)。

[0732] 实施例 77

[0733] (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)-N,N-二甲基丙酰胺

[0734]



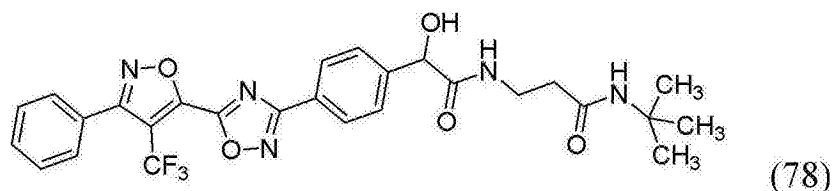
[0735] 将 (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸 (实施例 22, 22mg, 0.044mmol)、二甲胺-HCl (5.36mg, 0.066mmol)、4-甲基吗啉 (17.72mg, 0.175mmol) 和 HATU (21.65mg, 0.057mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 12 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 13.4 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁

唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)-N,N-二甲基丙酰胺(9mg,0.016mmol,36.4%收率):LCMS = 530.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.14-8.19(2H, m), 7.55-7.71(7H, m), 5.11(1H, s), 3.51(2H, t, J = 6.60Hz), 2.98(3H, s), 2.92(3H, s), 2.60(2H, t, J = 6.49Hz); HPLC 峰 RT = 8.8 分钟(方法A)。

[0736] 实施例 78

[0737] (R/S)-N-叔丁基-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酰胺

[0738]

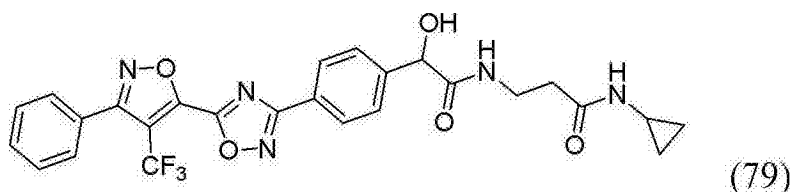


[0739] 将(R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸(实施例22,22mg,0.044mmol)、2-甲基丙-2-胺(4.80mg,0.066mmol)、4-甲基吗啉(17.72mg,0.175mmol)和HATU(21.65mg,0.057mmol)加至DMF(1mL)中。将反应混合物搅拌1小时,然后通过制备性HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm,用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水,0% B-100% B,历时12分钟,20mL/min,220nM,产物保留时间=13.9分钟)纯化,得到(R/S)-N-叔丁基-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酰胺(10mg,0.016mmol,37.1%收率):LCMS = 558.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.16(2H, d, J = 8.36Hz), 7.53-7.74(7H, m), 5.11(1H, s), 3.41-3.53(2H, m), 2.27-2.41(2H, m), 1.30(9H, s); HPLC 峰 RT = 9.4 分钟(方法A)。

[0740] 实施例 79

[0741] (R/S)-N-环丙基-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酰胺

[0742]



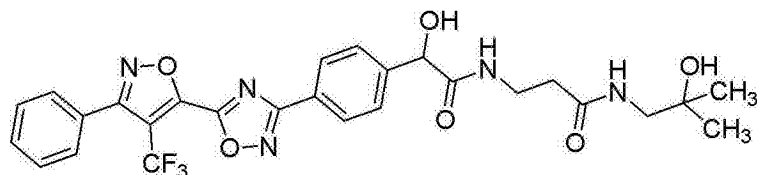
[0743] 将(R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸(实施例22,22mg,0.044mmol)、环丙胺-HCl(6.15mg,0.066mmol)、4-甲基吗啉(17.72mg,0.175mmol)和HATU(21.65mg,0.057mmol)加至DMF(1mL)中。将反应混合物搅拌1小时,然后通过制备性HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm,用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水,0% B-100% B,历时12分钟,20mL/min,220nM,产物保留时间=13.3分钟)纯化,得到(R/S)-N-环丙基-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酰胺(9mg,0.016mmol,35.5%收率):LCMS = 542.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17(2H, d, J = 8.36Hz),

7.54-7.75 (7H, m), 5.10 (1H, s), 3.45-3.55 (2H, m), 2.56-2.68 (1H, m), 2.37 (2H, t, J = 6.49Hz), 0.63-0.76 (2H, m), 0.35-0.49 (2H, m); HPLC 峰 RT = 8.7 分钟 (方法 A)。

[0744] 实施例 80

[0745] (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酰胺

[0746]



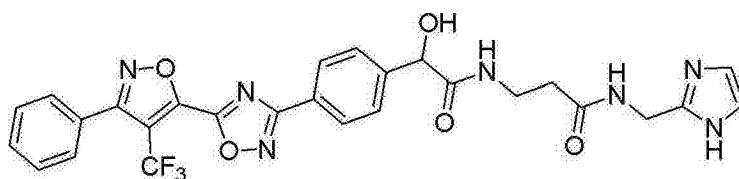
(80)

[0747] 将 (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸 (实施例 22, 22mg, 0.044mmol)、1-氨基-2-甲基丙-2-醇 (5.85mg, 0.066mmol)、4-甲基吗啉 (17.72mg, 0.175mmol) 和 HATU (21.65mg, 0.057mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 12 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 13.2 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)丙酰胺 (2mg, 2.99 μmol, 6.83% 收率): LCMS = 574.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17 (2H, d, J = 8.36Hz), 7.50-7.79 (7H, m), 5.11 (1H, s), 3.48-3.58 (2H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 2.48 (2H, t, J = 6.71Hz), 1.16 (3H, s), 1.16 (3H, s); HPLC 峰 RT = 8.2 分钟 (方法 A)。

[0748] 实施例 81

[0749] (R/S)-N-((1H-咪唑-2-基)甲基)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酰胺-TFA

[0750]



TFA (81)

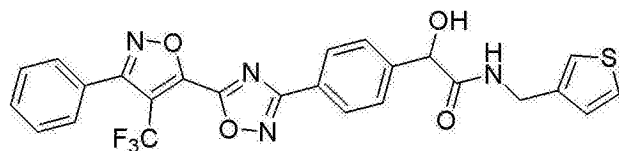
[0751] 将 (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸 (实施例 22, 22mg, 0.044mmol)、(1H-咪唑-2-基)甲胺-2HCl (11.17mg, 0.066mmol)、4-甲基吗啉 (17.72mg, 0.175mmol) 和 HATU (21.65mg, 0.057mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 12 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 13.1 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-((1H-咪唑-2-基)甲基)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酰胺-TFA (1mg, 1.252 μmol, 2.86% 收率): LCMS = 582.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)

$\delta$  ppm 8.15(2H, d,  $J = 8.36\text{Hz}$ ), 7.54-7.74(7H, m), 7.41(2H, s), 5.13(1H, s), 4.59(2H, s), 3.46-3.69(2H, m), 2.44-2.58(2H, m); HPLC 峰 RT = 7.7 分钟 (方法 A)。

[0752] 实施例 82

[0753] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(噻吩-3-基甲基)乙酰胺

[0754]



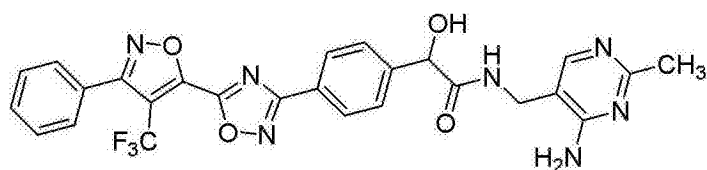
(82)

[0755] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol)、噻吩-3-基甲胺 (11.8mg, 0.104mmol)、4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 和 HATU (34.4mg, 0.090mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu\text{m}$  颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu\text{m}$  颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇 : 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇 : 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 50-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速: 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(噻吩-3-基甲基)乙酰胺 (12.9mg, 0.025mmol, 35.2% 收率): LCMS = 527.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.16(2H, d,  $J = 8.53\text{Hz}$ ), 7.52-7.76(7H, m), 7.26(1H, dd,  $J = 5.02, 1.25\text{Hz}$ ), 6.85-7.01(2H, m), 5.16(1H, s), 4.60(2H, s); HPLC 峰 RT = 3.0 分钟 (方法 E)。

[0756] 实施例 83

[0757] (R/S)-N-((4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0758]



(83)

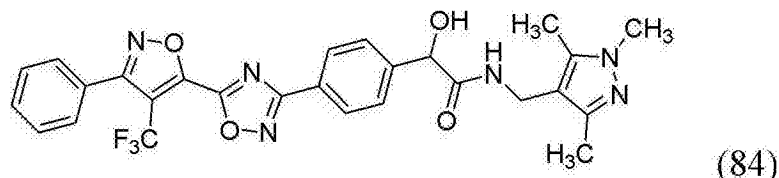
[0759] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol)、5-(氨基甲基)-2-甲基嘧啶-4-胺-2HCl (22.02mg, 0.104mmol)、4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 和 HATU (34.4mg, 0.090mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu\text{m}$  颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu\text{m}$  颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇 : 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇 : 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 45-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速: 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (R/S)-N-((4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (17.5mg, 0.032mmol, 45.6% 收率): LCMS = 552.1 [M+H]<sup>+</sup>;

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.14(2H, d,  $J = 8.53\text{Hz}$ ), 7.93(1H, s), 7.50-7.70(7H, m), 5.15(1H, s), 4.25(2H, d,  $J = 4.02\text{Hz}$ ), 2.40(3H, s); HPLC 峰 RT = 2.4 分钟(方法 E)。

[0760] 实施例 84

[0761] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺

[0762]

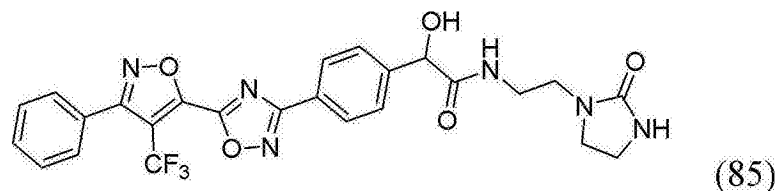


[0763] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol)、(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺-HCl(18.33mg, 0.104mmol)、4-甲基吗啉(28.1mg, 0.278mmol) 和 HATU(34.4mg, 0.090mmol) 加至 DMF(1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu\text{m}$  颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu\text{m}$  颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇 : 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇 : 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 50-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速: 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺 (17.2mg, 0.031mmol, 44.8% 收率): LCMS = 553.2[M+H]<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8.14(2H, d,  $J = 8.28\text{Hz}$ ), 7.50-7.69(8H, m), 5.10(1H, s), 4.19(2H, d,  $J = 5.27\text{Hz}$ ), 3.65(3H, s), 2.17(3H, s), 2.12(3H, s); HPLC 峰 RT = 2.6 分钟(方法 E)。

[0764] 实施例 85

[0765] (R/S)-2-羟基-N-(2-(2-氧代咪唑烷-1-基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0766]



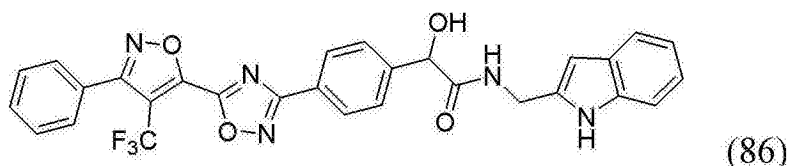
[0767] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 25mg, 0.058mmol)、1-(2-氨基乙基)咪唑烷-2-酮(22.46mg, 0.087mmol)、4-甲基吗啉(23.45mg, 0.232mmol) 和 HATU(28.7mg, 0.075mmol) 加至 DMF(1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu\text{m}$  颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu\text{m}$  颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇 : 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇 : 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 45-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速: 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (R/S)-2-羟基-N-(2-(2-氧代咪唑

烷-1-基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (13.2mg, 0.024mmol, 42.0% 收率): LCMS = 543.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.11-8.23(2H, m), 7.54-7.73(7H, m), 5.11(1H, s), 3.32-3.49(6H, m), 3.21-3.29(2H, m); HPLC 峰 RT = 2.4 分钟(方法 E)。

[0768] 实施例 86

[0769] (R/S)-N-((1H-吡啶-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0770]

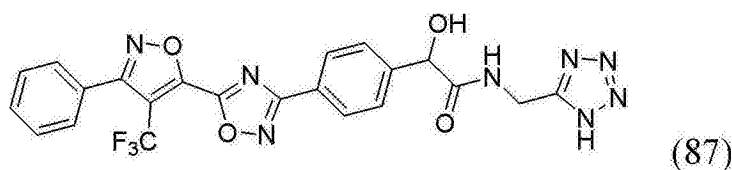


[0771] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 20mg, 0.046mmol)、(1H-吡啶-2-基)甲胺 (10.17mg, 0.070mmol)、4-甲基吗啉 (18.76mg, 0.185mmol) 和 HATU (22.92mg, 0.060mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (YMC S50DS 5u 20x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 12.3 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-((1H-吡啶-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (13mg, 0.02mmol, 43.7% 收率): LCMS = 560.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.15-8.20(2H, m), 7.55-7.75(9H, m), 7.27-7.46(2H, m), 6.92-7.08(2H, m), 6.29(1H, s), 5.20(1H, s), 4.48-4.64(2H, m); HPLC 峰 RT = 10.7 分钟(方法 A)。

[0772] 实施例 87

[0773] (R/S)-N-((1H-四唑-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0774]

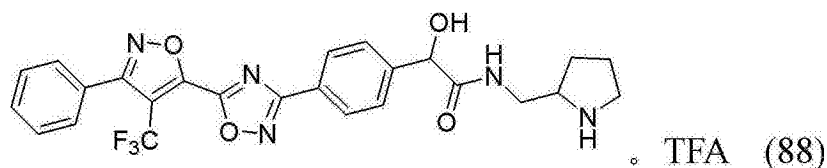


[0775] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 20mg, 0.046mmol)、5-(氨基甲基)四唑 (6.89mg, 0.070mmol)、4-甲基吗啉 (18.76mg, 0.185mmol) 和 HATU (22.92mg, 0.060mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 25mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 29.2 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-((1H-四唑-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (12mg, 0.023mmol, 49.8% 收率): LCMS = 513.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.11-8.24(2H, m), 7.53-7.75(7H, m), 5.22(1H, s), 4.67-4.81(2H, m); HPLC 峰 RT = 8.8 分钟(方法 A)。

## [0776] 实施例 88

[0777] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)乙酰胺-TFA

[0778]

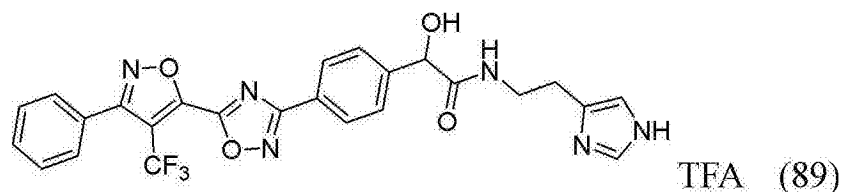


[0779] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 30mg, 0.070mmol)、2-(氨基甲基)-1N-Boc-吡咯烷 (20.9mg, 0.104mmol)、4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 和 HATU (34.4mg, 0.090mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 25mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 32.9 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-((2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (28mg, 0.046mmol, 65.6% 收率): LCMS = 614.3 [M+H]<sup>+</sup>。将 (R/S)-2-((2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (28mg, 0.046mmol) 加至 TFA (1mL, 12.98mmol) 并搅拌 30 分钟。浓缩反应混合物, 得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡咯烷-2-基甲基)乙酰胺-TFA (24mg, 0.037mmol, 80% 收率): LCMS = 514.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>HNMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.18 (2H, d, J = 7.92Hz), 7.54-7.79 (7H, m), 5.21 (1H, s), 3.66-3.81 (1H, m), 3.48-3.62 (2H, m), 3.16-3.30 (2H, m), 1.91-2.18 (3H, m), 1.70-1.82 (1H, m); HPLC 峰 RT = 8.3 分钟 (条件 A)。

## [0780] 实施例 89

[0781] (R/S)-N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0782]



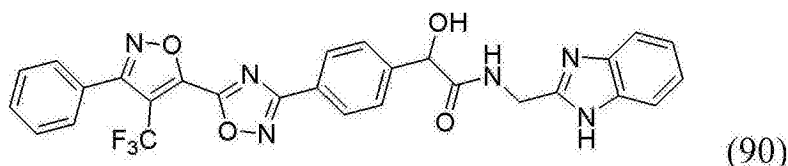
[0783] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 20mg, 0.046mmol)、组胺-2HCl (7.73mg, 0.070mmol)、HATU (22.92mg, 0.060mmol) 和 4-甲基吗啉 (18.76mg, 0.185mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后经制备性 LC/MS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5-μm 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5-μm 颗粒; 流动相 A: 5:95 甲醇:水与 0.05% TFA; 流动相 B: 95:5 甲醇:水与 0.05% TFA; 梯度: 35-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速: 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (R/S)-N-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟

甲基) 异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 苯基) 乙酰胺-TFA(9.5mg,0.015mmol,32.1%收率):LCMS = 525.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.65(1H, s), 8.17(2H, d, J = 8.36Hz), 7.54-7.75(7H, m), 7.16(1H, s), 5.09(1H, s), 3.57-3.69(1H, m), 3.47-3.57(1H, m), 2.92(2H, t, J = 6.71Hz); HPLC 峰 RT = 2.2 分钟(方法 E)。

[0784] 实施例 90

[0785] (R/S)-N-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0786]

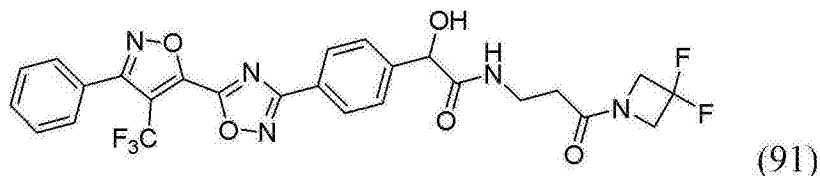


[0787] 将(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-V, 20mg, 0.046mmol)、(1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲胺(10.24mg, 0.070mmol)、HATU(22.92mg, 0.060mmol)和4-甲基吗啉(18.76mg, 0.185mmol)加至DMF(1mL)中。将反应混合物搅拌1小时,然后经制备性LCMS用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5-μm颗粒;保护柱:Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5-μm颗粒;流动相A:5:95 甲醇:水,含有10-mM 乙酸铵;流动相B:95:5 甲醇:水,含有10-mM 乙酸铵;梯度:45-100% B,历时25分钟,然后在100% B保持5分钟;流速:20mL/min。将含有期望产物的级份合并,并经离心蒸发干燥,得到(R/S)-N-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(12.8mg, 0.023mmol, 49.3%收率):LCMS = 561.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.19(2H, d, J = 8.58Hz), 7.51-7.79(10H, m), 7.34(2H, dd, J = 6.05, 3.19Hz), 5.27(1H, s), 4.76-4.94(2H, m); HPLC 峰 RT = 2.6 分钟(方法 E)。

[0788] 实施例 91

[0789] (R/S)-N-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0790]



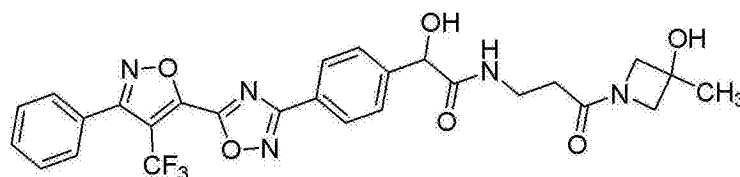
[0791] 将(R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)丙酸(Int-V, 25mg, 0.050mmol)、3,3-二氟氮杂环丁烷-HCl(6.45mg, 0.050mmol)、4-甲基吗啉(20.13mg, 0.199mmol)和HATU(24.60mg, 0.065mmol)加至DMF(1mL)中。将反应混合物搅拌1小时,然后通过制备性HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水, 0% B-100% B, 历时10分钟, 20mL/min, 220nm, 产物保留时间=10.6分钟)纯化,得到(R/S)-N-(3-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-羟

基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (5mg, 6.53  $\mu\text{mol}$ , 13.12%收率); LCMS = 578.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.14-8.24(2H, m), 7.51-7.74(7H, m), 5.11(1H, s), 4.49(2H, td, J = 11.77, 7.04Hz), 4.29(2H, t, J = 12.21Hz), 3.45-3.58(2H, m), 2.38-2.52(2H, m); HPLC 峰 RT = 9.4 分钟 (方法 A)。

[0792] 实施例 92

[0793] (R/S)-2-羟基-N-(3-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0794]



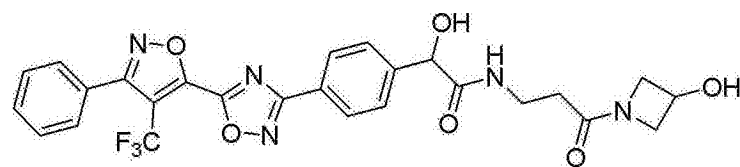
(92)

[0795] 将 (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸 (Int-V, 25mg, 0.050mmol)、4-甲基吗啉 (20.13mg, 0.199mmol)、3-甲基氮杂环丁烷-3-醇, HCl (6.15mg, 0.050mmol) 和 HATU (24.60mg, 0.065mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (Sun Fire C185u19x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 11.3 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-N-(3-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (9mg, 0.014mmol, 27.8% 收率); LCMS = 572.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.16-8.20(2H, m), 7.54-7.74(7H, m), 5.11(1H, s), 3.96-4.04(2H, m), 3.81-3.87(2H, m), 3.47-3.52(2H, m), 2.36-2.43(2H, m), 1.44(3H, d, J = 6.60Hz); HPLC 峰 RT = 8.3 分钟 (方法 A)。

[0796] 实施例 93

[0797] (R/S)-2-羟基-N-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0798]



(93)

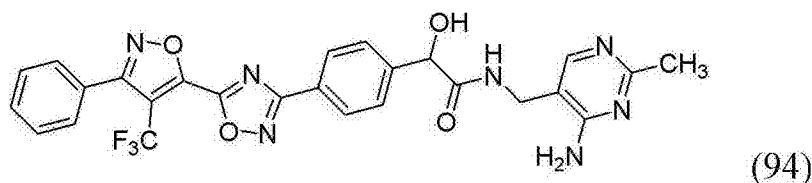
[0799] 将 (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸 (Int-V, 25mg, 0.050mmol)、氮杂环丁烷-3-醇, HCl (5.45mg, 0.050mmol)、4-甲基吗啉 (20.13mg, 0.199mmol) 和 HATU (24.60mg, 0.065mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (Sun Fire C185u19x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 产物保留时间 = 11.15 分钟, 20mL/min, 220nm) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟

基-N-(3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(8mg,0.013mmol,26.2%收率):LCMS = 558.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.19(2H,d,J = 8.36Hz),7.52-7.78(7H,m),5.11(1H,s),4.40-4.57(1H,m),4.10-4.38(2H,m),3.89(1H,ddd,J = 9.52,4.24,1.21Hz),3.68-3.80(1H,m),3.49(2H,t,J = 6.27Hz),2.27-2.46(2H,m);HPLC峰RT = 8.1分钟(方法A)。

[0800] 实施例 94

[0801] N-((4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0802]

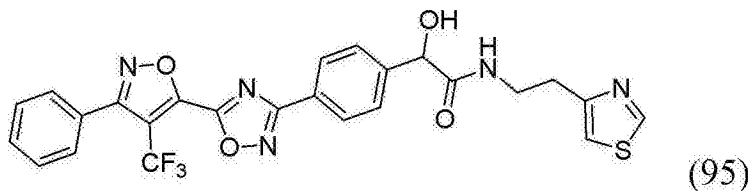


[0803] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-Va,50mg,0.116mmol)、5-(氨基甲基)-2-甲基嘧啶-4-胺·2HCl(36.7mg,0.174mmol)、4-甲基吗啉(46.9mg,0.464mmol)和 HATU(57.3mg,0.151mmol)加至 DMF(2mL)。将混合物搅拌 1 小时。添加甲醇并将混合物过滤用于制备性 HPLC。将其通过制备性 HPLC(PHENOMENEX® Luna 5u21.2x 100mm,用方法 1 梯度洗脱-如上定义的含有 0.1%三氟乙酸的 MeOH/水,0% B-100% B,历时 10 分钟,20mL/min,220nm,产物保留时间 = 11.2 分钟)纯化,得到单一对映异构体 N-((4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺(45mg,0.078mmol,67.6%收率):LCMS = 552.3[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.13-8.25(2H,m),7.91(1H,s),7.53-7.75(7H,m),5.21(1H,s),4.20-4.39(2H,m),2.51(3H,s);HPLC峰RT = 8.3 分钟(方法 A)。

[0804] 实施例 95

[0805] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(噻唑-4-基)乙基)乙酰胺

[0806]



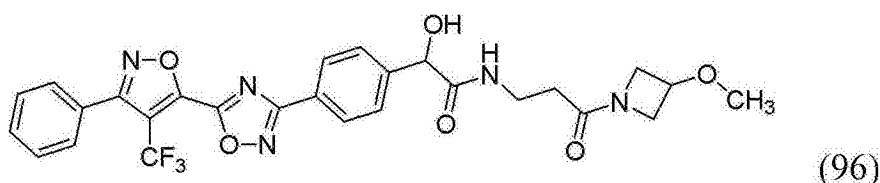
[0807] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸(Int-V,20mg,0.046mmol)、2-(噻唑-4-基)乙胺(8.92mg,0.070mmol)、4-甲基吗啉(18.76mg,0.185mmol)和 HATU(22.92mg,0.060mmol)加至 DMF(1mL)中。将反应混合物搅拌 1 小时,然后经制备性 LC/MS 用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5-μm 颗粒;保护柱:Waters XBridge C18,19x 10mm,5-μm 颗粒;流动相 A:5:95 甲醇:水,含有 10-mM 乙酸铵;流动相 B:95:5 甲醇:水,含有 10-mM 乙

酸铵；梯度：40-100% B，历时 25 分钟，然后在 100% B 保持 5 分钟；流速：20mL/min。将含有期望产物的级份合并，并经离心蒸发干燥，得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(噁唑-4-基)乙基)乙酰胺 (10.1mg, 0.019mmol, 40.2% 收率)；LCMS = 542.1[M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.82(1H, d, J = 2.01Hz), 8.13(2H, d, J = 8.28Hz), 7.49-7.72(8H, m), 7.08(1H, d, J = 2.01Hz), 5.08(1H, s), 3.53-3.69(2H, m), 3.03(2H, t, J = 6.78Hz)；HPLC 峰 RT = 2.6 分钟 (方法 E)。

[0808] 实施例 96

[0809] (R/S)-2-羟基-N-(3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0810]

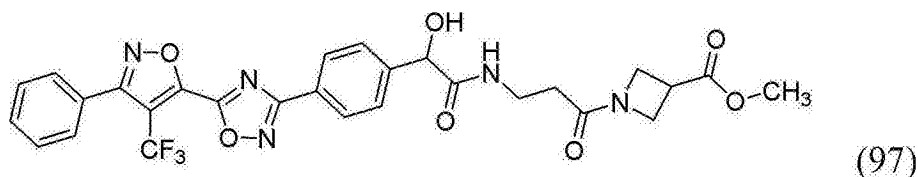


[0811] 将 (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸 (Int-V, 25mg, 0.050mmol)、3-甲氧基氮杂环丁烷, HCl (6.15mg, 0.050mmol)、4-甲基吗啉 (20.13mg, 0.199mmol) 和 HATU (24.60mg, 0.065mmol) 加至 DMF (3mL)。将反应混合物搅拌 1 小时，然后经制备性 LC/MS 用以下条件纯化：柱：Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5-μm 颗粒；保护柱：Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5-μm 颗粒；流动相 A：5：95 甲醇：水，含有 10-mM 乙酸铵；流动相 B：95：5 甲醇：水，含有 10-mM 乙酸铵；梯度：35-100% B，历时 25 分钟，然后在 100% B 保持 5 分钟；流速：20mL/min。将含有期望产物的级份合并，并经离心蒸发干燥，得到 (R/S)-2-羟基-N-(3-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代丙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (14.1mg, 0.025mmol, 49.6% 收率)；LCMS = 572.2[M+H]<sup>+</sup>；<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.19(2H, dd, J = 8.41, 1.88Hz), 7.54-7.77(7H, m), 5.11(1H, d, J = 2.01Hz), 4.06-4.31(3H, m), 3.84-3.98(1H, m), 3.69-3.83(1H, m), 3.43-3.56(2H, m), 3.26(3H, d, J = 2.76Hz), 2.29-2.44(2H, m)；HPLC 峰 RT = 2.4 分钟 (方法 E)。

[0812] 实施例 97

[0813] (R/S)-1-(3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯

[0814]



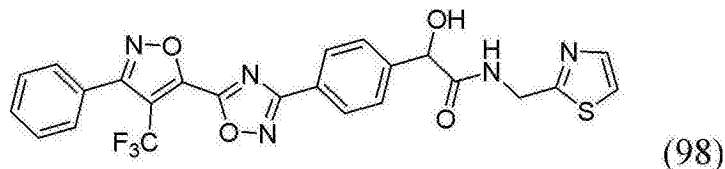
[0815] 将 (R/S)-3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酸 (Int-V, 25mg, 0.050mmol)、氮杂环丁烷-3-甲

酸甲酯-HCl (7.54mg, 0.050mmol)、4-甲基吗啉 (20.13mg, 0.199mmol) 和 HATU (24.60mg, 0.065mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后经制备性 LCMS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 乙腈: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 乙腈: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 25-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速: 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (R/S)-1-(3-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酰基)氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯 (11.9mg, 0.020mmol, 39.9% 收率): LCMS = 600.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.14-8.26 (2H, m), 7.54-7.77 (7H, m), 5.12 (1H, s), 4.00-4.34 (4H, m), 3.73 (3H, d, J = 5.27Hz), 3.39-3.56 (3H, m), 2.36 (2H, q, J = 6.44Hz); HPLC 峰 RT = 2.5 分钟 (方法 E)。

[0816] 实施例 98

[0817] (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(噁唑-2-基甲基)乙酰胺

[0818]

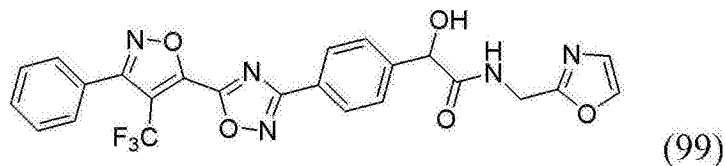


[0819] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 23mg, 0.053mmol)、噁唑-2-基甲胺-HCl (12.05mg, 0.080mmol)、4-甲基吗啉 (21.57mg, 0.213mmol) 和 HATU (26.4mg, 0.069mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (YMC S520x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱-如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 11.8 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(噁唑-2-基甲基)乙酰胺 (19mg, 0.033mmol, 62.3% 收率): LCMS = 528.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.13-8.22 (2H, m), 7.46-7.78 (9H, m), 5.22 (1H, s), 4.67-4.82 (2H, m); HPLC 峰 RT = 9.5 分钟 (方法 A)。

[0820] 实施例 99

[0821] (R/S)-2-羟基-N-(噁唑-2-基甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0822]



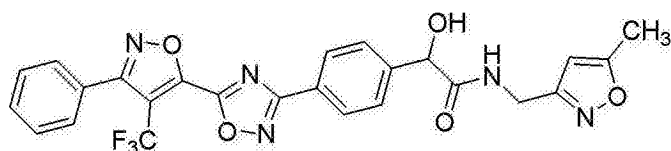
[0823] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 20mg, 0.046mmol)、噁唑-2-基甲胺 (6.82mg, 0.070mmol)、4-甲基吗啉 (18.76mg, 0.185mmol) 和 HATU (22.92mg, 0.060mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反

应混合物搅拌 1 小时,然后经制备性 LC/MS 用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5- $\mu$ m 颗粒;保护柱:Waters XBridgeC18,19x 10mm,5- $\mu$ m 颗粒;流动相 A:5:95 甲醇:水,含有 10-mM 乙酸铵;流动相 B:95:5 甲醇:水,含有 10-mM 乙酸铵;梯度:35-100% B,历时 25 分钟,然后在 100% B 保持 5 分钟;流速:20mL/min。将含有期望产物的级份合并,并经离心蒸发干燥,得到 (R/S)-2-羟基-N-((噁唑-2-基甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (3.7mg,7.23  $\mu$ mol,15.60% 收率):LCMS = 512.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.16(2H,d,J = 8.28Hz), 7.50-7.83(9H,m),7.09(1H,s),5.20(1H,s),4.45-4.67(2H,m);HPLC 峰 RT = 2.6 分钟(方法 E)。

[0824] 实施例 100

[0825] (R/S)-2-羟基-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0826]



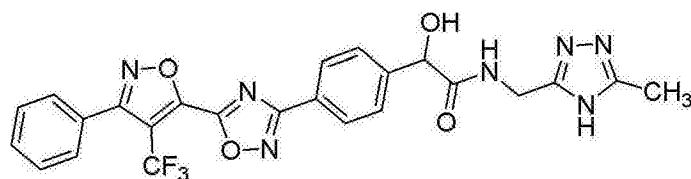
(100)

[0827] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V,20mg,0.046mmol)、(5-甲基异噁唑-3-基)甲胺 (7.80mg,0.070mmol)、4-甲基吗啉 (18.76mg,0.185mmol) 和 HATU(22.92mg,0.060mmol) 加至 DMF(1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时,然后经制备性 LC/MS 用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5- $\mu$ m 颗粒;保护柱:Waters XBridge C18,19x 10mm,5- $\mu$ m 颗粒;流动相 A:5:95 甲醇:水,含有 10-mM 乙酸铵;流动相 B:95:5 甲醇:水,含有 10-mM 乙酸铵;梯度:40-100% B,历时 25 分钟,然后在 100% B 保持 5 分钟;流速:20mL/min。将含有期望产物的级份合并,并经离心蒸发干燥,得到 (R/S)-2-羟基-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (4.1mg,7.41  $\mu$ mol,15.99% 收率):LCMS = 526.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.11-8.25(2H,m),7.50-7.73(8H,m),5.94(1H,s),5.17(1H,s),4.43(2H,d,J = 2.51Hz),2.36(3H,s);HPLC 峰 RT = 2.7 分钟(方法 E)。

[0828] 实施例 101

[0829] (R/S)-2-羟基-N-((5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0830]



(101)

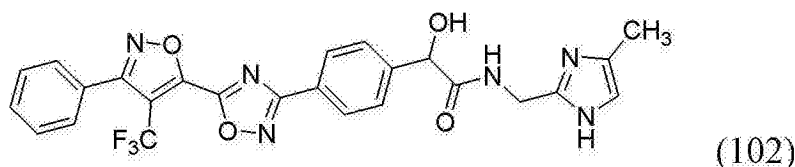
[0831] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V,20mg,0.046mmol)、甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基-甲基胺盐酸盐 (7.80mg,0.070mmol)、4-甲基吗啉 (18.76mg,0.185mmol) 和 HATU(22.92mg,

0.060mmol) 溶于 DMF(1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时,然后经制备性 LC/MS 用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5- $\mu$ m 颗粒;保护柱:Waters XBridge C18,19x 10mm,5- $\mu$ m 颗粒;流动相 A:5:95 甲醇:水,含有 10-mM 乙酸铵;流动相 B:95:5 甲醇:水,含有 10-mM 乙酸铵;梯度:35-100% B,历时 25 分钟,然后在 100% B 保持 5 分钟;流速:20mL/min。将含有期望产物的级份合并,并经离心蒸发干燥,得到 (R/S)-2-羟基-N-((5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (12.6mg,0.024mmol,51.2%收率):LCMS = 526.1[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.15(2H, d, J = 8.28Hz),7.49-7.76(8H, m),5.18(1H, s),4.35-4.61(2H, m),4.26(1H, s),2.41(3H, 宽 s.);HPLC 峰 RT = 2.3 分钟(方法 E)。

[0832] 实施例 102

[0833] (R/S)-2-羟基-N-((4-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0834]

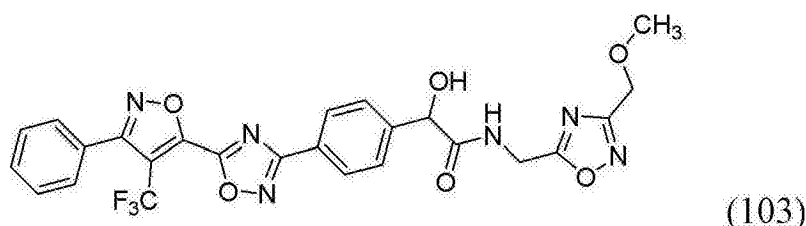


[0835] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V,20mg,0.046mmol)、C-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-甲基胺盐酸盐 (5.15mg,0.046mmol)、4-甲基吗啉 (18.76mg,0.185mmol) 和 HATU(22.92mg,0.060mmol) 溶于 DMF(1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时,然后经制备性 LC/MS 用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19x 250mm,5- $\mu$ m 颗粒;保护柱:Waters XBridge C18,19x 10mm,5- $\mu$ m 颗粒;流动相 A:5:95 甲醇:水,含有 10-mM 乙酸铵;流动相 B:95:5 甲醇:水,含有 10-mM 乙酸铵;梯度:45-100% B,历时 25 分钟,然后在 100% B 保持 5 分钟;流速:20mL/min。将含有期望产物的级份合并,并经离心蒸发干燥,得到 (R/S)-2-羟基-N-((4-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (5.5mg,10.07  $\mu$ mol,21.71%收率):LCMS = 525.2[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.15(2H, d, J = 8.53Hz),7.48-7.72(8H, m),6.64(1H, d, J = 1.00Hz),5.17(1H, s),4.28-4.53(2H, m),2.18(3H, d, J = 1.00Hz);HPLC 峰 RT = 2.5 分钟(方法 E)。

[0836] 实施例 103

[0837] (R/S)-2-羟基-N-((3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0838]

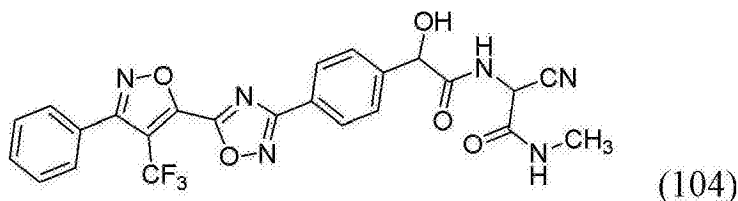


[0839] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 20mg, 0.046mmol)、(3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲胺 (9.96mg, 0.070mmol)、4-甲基吗啉 (18.76mg, 0.185mmol) 和 HATU (22.92mg, 0.060mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后经制备性 LC/MS 用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19x 250mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 保护柱: Waters XBridge C18, 19x 10mm, 5- $\mu$ m 颗粒; 流动相 A: 5 : 95 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 流动相 B: 95 : 5 甲醇: 水, 含有 10-mM 乙酸铵; 梯度: 45-100% B, 历时 25 分钟, 然后在 100% B 保持 5 分钟; 流速: 20mL/min。将含有期望产物的级份合并, 并经离心蒸发干燥, 得到 (R/S)-2-羟基-N-((3-(甲氧基甲基)-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (9.7mg, 0.017mmol, 37.6% 收率): LCMS = 557.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.16 (2H, d, J = 8.53Hz), 7.50-7.76 (8H, m), 5.21 (1H, s), 4.69 (2H, d, J = 7.53Hz), 4.54 (2H, s), 3.43 (3H, s); HPLC 峰 RT = 2.7 分钟 (方法 E)。

[0840] 实施例 104

[0841] 2-氰基-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)-N-甲基乙酰胺

[0842]

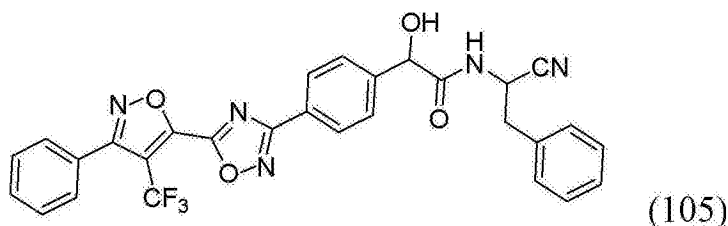


[0843] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 20mg, 0.046mmol)、(R/S)-2-氨基-2-氰基-N-甲基乙酰胺 (7.87mg, 0.070mmol)、4-甲基吗啉 (18.76mg, 0.185mmol) 和 HATU (22.92mg, 0.060mmol) 加至 DMF (2mL)。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.5 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-氰基-2-(2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)-N-甲基乙酰胺 (8mg, 0.012mmol, 26.5% 收率), 为非对映异构体的混合物。LCMS = 527.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 8.12-8.28 (2H, m), 7.48-7.78 (7H, m), 5.40-5.58 (1H, m), 5.27 (1H, s), 2.80 (3H, s); HPLC 峰 RT = 9.4 分钟 (方法 A)。

[0844] 实施例 105

[0845] N-(1-氰基-2-苯基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0846]

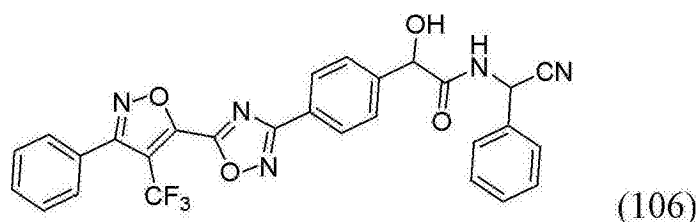


[0847] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 20mg, 0.046mmol)、(R/S)-2-氨基-3-苯基丙腈盐酸盐 (8.47mg, 0.046mmol)、4-甲基吗啉 (18.76mg, 0.185mmol) 和 HATU (22.92mg, 0.060mmol) 加至 DMF (2mL)。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 12.2 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-(1-氰基-2-苯基乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (8mg, 0.012mmol, 26.2% 收率), 为非对映异构体的混合物: LCMS = 546.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.05-8.17 (2H, m), 7.18-7.72 (12H, m), 5.08-5.15 (1H, m), 5.02 (1H, t, J = 7.70Hz), 3.11-3.27 (2H, m); HPLC 峰 RT = 11.0 分钟 (方法 A)。

[0848] 实施例 106

[0849] N-(氰基(苯基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0850]

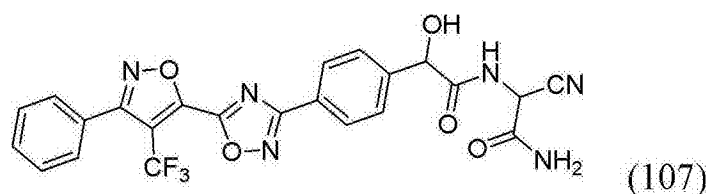


[0851] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 20mg, 0.046mmol)、(R/S)-2-苯基甘氨酸腈盐酸盐 (11.73mg, 0.070mmol)、4-甲基吗啉 (18.76mg, 0.185mmol) 和 HATU (22.92mg, 0.060mmol) 加至 DMF (2mL)。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 产物保留时间 = 12.2 分钟, 20mL/min, 220nm) 纯化, 得到 N-(氰基(苯基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (8mg, 0.013mmol, 27.2% 收率), 为非对映异构体的混合物。LCMS = 546.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17 (2H, dd, J = 8.36, 6.38Hz), 7.32-7.77 (12H, m), 6.18 (1H, d, J = 7.04Hz), 5.24 (1H, d, J = 8.14Hz); HPLC 峰 RT = 10.9 分钟 (方法 A)。

[0852] 实施例 107

[0853] N-(2-氨基-1-氰基-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0854]

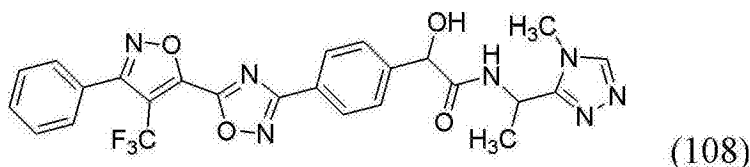


[0855] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 20mg, 0.046mmol)、(R/S)-2-氨基-2-氰基乙酰胺 (4.59mg, 0.046mmol)、4-甲基吗啉 (18.76mg, 0.185mmol) 和 HATU (22.92mg, 0.060mmol) 加至 DMF (2mL)。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.4 分钟) 纯化, 得到 N-(2-氨基-1-氰基-2-氧代乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (8mg, 0.013mmol, 28.6% 收率), 为非对映异构体的混合物。LCMS = 513.2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.12-8.28 (2H, m), 7.50-7.80 (7H, m), 5.40-5.63 (1H, m), 5.27 (1H, s); HPLC 峰 RT = 9.2 分钟 (方法 A)。

[0856] 实施例 108

[0857] 2-羟基-N-(1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0858]

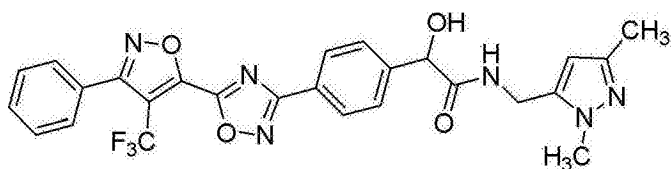


[0859] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 17mg, 0.039mmol)、(R/S)-1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙胺 (7.46mg, 0.059mmol)、4-甲基吗啉 (15.95mg, 0.158mmol) 和 HATU (19.48mg, 0.051mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 12.2 分钟) 纯化, 得到 2-羟基-N-(1-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (8mg, 0.014mmol, 34.6% 收率), 为外消旋非对映异构体的混合物。LCMS = 540.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.90 (1H, s), 8.16 (2H, d, J = 8.36Hz), 7.52-7.77 (7H, m), 5.36 (1H, q), 5.21 (1H, s), 3.62 (3H, s), 1.69 (3H, d, J = 7.04Hz); HPLC 峰 RT = 8.4 分钟 (方法 A)。

[0860] 实施例 109

[0861] (R/S)-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0862]



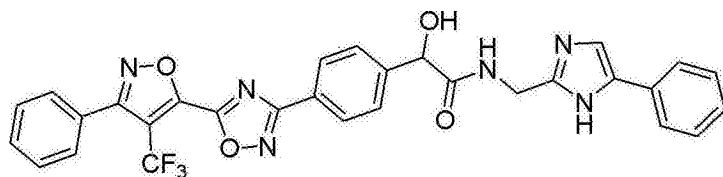
.TFA (109)

[0863] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 17mg, 0.039mmol)、(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲胺 (7.40mg, 0.059mmol)、4-甲基吗啉 (15.95mg, 0.158mmol) 和 HATU (19.48mg, 0.051mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 13.0 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-((1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA (7mg, 10.22 μmol, 25.9% 收率); LCMS = 539.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.11-8.23 (2H, m), 7.52-7.76 (7H, m), 6.06 (1H, s), 5.18 (1H, s), 4.44 (2H, s), 3.77 (3H, s), 2.21 (3H, s); HPLC 峰 RT = 9.0 分钟 (方法 A)。

[0864] 实施例 110

[0865] (R/S)-2-羟基-N-((5-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0866]



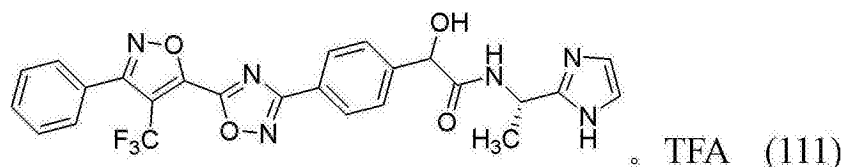
. TFA (110)

[0867] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 17mg, 0.039mmol)、C-(5-苯基-1H-咪唑-2-基)-甲胺 (6.83mg, 0.039mmol)、4-甲基吗啉 (15.95mg, 0.158mmol) 和 HATU (19.48mg, 0.051mmol) 溶于 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nm, 产物保留时间 = 12.0 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-N-((5-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA (5mg, 6.85 μmol, 17.38% 收率); LCMS = 587.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.12-8.27 (2H, m), 7.40-7.84 (13H, m), 5.27 (1H, s), 4.73 (2H, q, J = 16.29Hz); HPLC 峰 RT = 9.2 分钟 (方法 A)。

[0868] 实施例 111

[0869] N-((S)-1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0870]

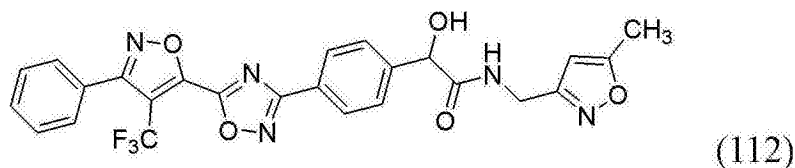


[0871] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 20mg, 0.046mmol)、(S)-1-(1H-咪唑-2-基)乙胺 (5.15mg, 0.046mmol)、HATU (22.92mg, 0.060mmol) 和 4-甲基吗啉 (18.76mg, 0.185mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.3 分钟) 纯化, 得到 N-((S)-1-(1H-咪唑-2-基)乙基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA (17mg, 0.021mmol, 44.4% 收率), 为单一对映异构体。LCMS = 525.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.10-8.27 (2H, m), 7.42-7.77 (11H, m), 5.26-5.33 (1H, m), 5.23 (1H, s), 1.68 (3H, d, J = 7.26Hz); HPLC 峰 RT = 8.4 分钟 (方法 A)。

[0872] 实施例 112

[0873] 2-羟基-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0874]

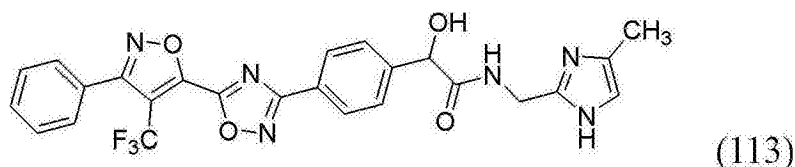


[0875] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 25mg, 0.058mmol)、(5-甲基异噁唑-3-基)甲胺 (9.75mg, 0.087mmol)、HATU (28.7mg, 0.075mmol) 和 4-甲基吗啉 (23.45mg, 0.232mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 12 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 14.0 分钟) 纯化, 得到 2-羟基-N-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (15mg, 0.028mmol, 48.2% 收率), 为单一对映异构体。LCMS = 526.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.11-8.23 (2H, m), 7.50-7.82 (7H, m), 5.98 (1H, s), 5.18 (1H, s), 4.43 (2H, s), 2.36 (3H, s); HPLC 峰 RT = 10.0 分钟 (方法 A)。

[0876] 实施例 113

[0877] 2-羟基-N-((4-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0878]

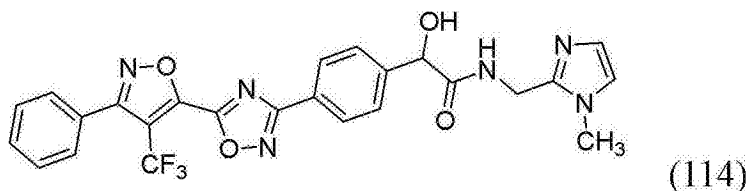


[0879] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 25mg, 0.058mmol)、C-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)-甲基胺-HCl (9.66mg, 0.087mmol)、HATU (28.7mg, 0.075mmol) 和 4-甲基咪啉 (23.45mg, 0.232mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 12 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 12.4 分钟) 纯化, 得到 2-羟基-N-((4-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA (10mg, 0.015mmol, 25.2% 收率), 为单一对映异构体。LCMS = 525.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.16 (2H, d, J = 8.36Hz), 7.43-7.78 (8H, m), 6.64 (1H, s), 5.19 (1H, s), 4.29-4.56 (2H, m), 2.17 (3H, s); HPLC 峰 RT = 8.5 分钟 (方法 A)。

[0880] 实施例 114

[0881] 2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA

[0882]

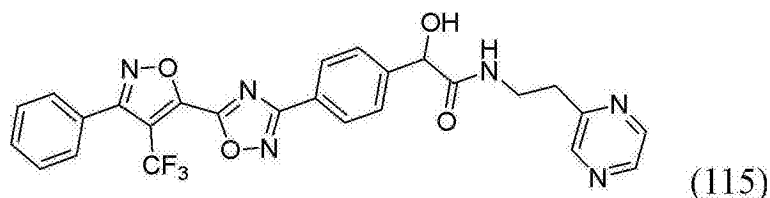


[0883] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 25mg, 0.058mmol)、C-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-甲基胺-HCl (9.66mg, 0.087mmol)、HATU (28.7mg, 0.075mmol) 和 4-甲基咪啉 (23.45mg, 0.232mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 12 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 12.2 分钟) 纯化, 得到 2-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺-TFA (9mg, 0.013mmol, 22.15% 收率), 为单一对映异构体。LCMS = 525.3 [M+H]<sup>+</sup> = 525.3; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.08-8.21 (2H, m), 7.44-7.75 (8H, m), 7.00 (1H, d, J = 1.32Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.32Hz), 5.18 (1H, s), 4.37-4.60 (2H, m), 3.60 (3H, s); HPLC 峰 RT = 8.5 分钟 (方法 A)。

[0884] 实施例 115

[0885] 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(吡嗪-2-基)乙基)乙酰胺-TFA

[0886]

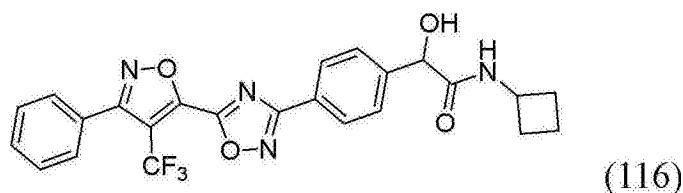


[0887] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 25mg, 0.058mmol)、2-吡嗪-2-基-乙基胺 (10.71mg, 0.087mmol)、HATU (28.7mg, 0.075mmol) 和 4-甲基吗啉 (23.45mg, 0.232mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 12 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 13.6 分钟) 纯化, 得到 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(吡嗪-2-基)乙基)乙酰胺-TFA (10mg, 0.018mmol, 30.6% 收率), 为单一对映异构体。LCMS = 537.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.05-8.58 (5H, m), 7.49-7.78 (7H, m), 5.06 (1H, s), 3.67 (2H, dt, J = 13.59, 6.74Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.71Hz); HPLC 峰 RT = 9.1 分钟 (方法 A)。

[0888] 实施例 116

[0889] (R/S)-N-环丁基-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0890]

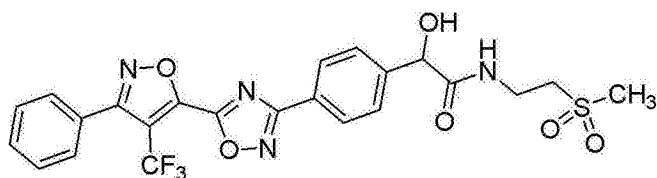


[0891] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-V, 20mg, 0.046mmol)、环丁胺 (4.95mg, 0.070mmol)、HATU (22.92mg, 0.060mmol) 和 4-甲基吗啉 (18.76mg, 0.185mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/ 水, 0% B-100% B, 历时 12 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 14.17 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-N-环丁基-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (7mg, 0.011mmol, 23.93% 收率); LCMS = 485.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.12-8.23 (2H, m), 7.53-7.73 (7H, m), 5.09 (1H, s), 4.15-4.42 (1H, m), 2.28 (2H, dddd, J = 10.07, 4.90, 4.62, 2.86Hz), 1.98-2.13 (2H, m), 1.70-1.79 (2H, m); HPLC 峰 RT = 10.4 分钟 (方法 A)。

[0892] 实施例 117

[0893] 2-羟基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0894]



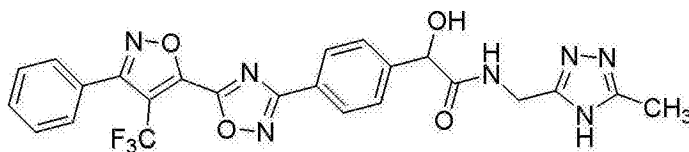
(117)

[0895] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 30mg, 0.070mmol)、2-(甲基磺酰基)乙胺 (12.85mg, 0.104mmol)、HATU (34.4mg, 0.090mmol) 和 4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.5 分钟) 纯化, 得到 2-羟基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (15mg, 0.027mmol, 38.2% 收率), 为单一对映异构体。LCMS = 537.3 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17 (2H, d, J = 8.58Hz), 7.54-7.74 (7H, m), 5.14 (1H, s), 3.73 (2H, t, J = 6.60Hz), 3.35 (2H, t, J = 6.60Hz), 2.97 (3H, s); HPLC 峰 RT = 9.3 分钟 (方法 A)。

[0896] 实施例 118

[0897] 2-羟基-N-((5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺

[0898]



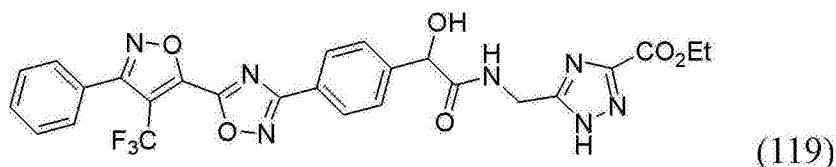
(118)

[0899] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 30mg, 0.070mmol)、(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲胺 (11.70mg, 0.104mmol)、HATU (34.4mg, 0.090mmol) 和 4-甲基吗啉 (28.1mg, 0.278mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21.2x 100mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 10 分钟, 20mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 11.3 分钟) 纯化, 得到 2-羟基-N-((5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺 (12mg, 0.022mmol, 31.7% 收率), 为单一对映异构体。LCMS = 526.4 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.17 (2H, d, J = 8.36Hz), 7.51-7.76 (7H, m), 5.21 (1H, s), 4.46-4.66 (2H, m), 2.52 (3H, s); HPLC 峰 RT = 8.4 分钟 (方法 A)。

[0900] 实施例 119

[0901] 5-((2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯

[0902]

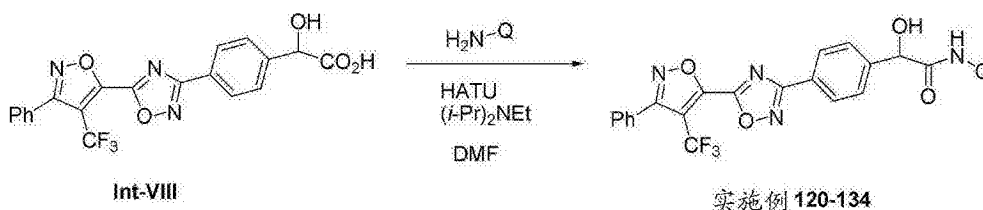


[0903] 将 2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-Va, 120mg, 0.278mmol)、5-(氨基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯, TFA (Int-XIV, 95mg, 0.334mmol)、4-甲基吗啉 (113mg, 1.113mmol) 和 HATU (138mg, 0.362mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® Luna 5u 21x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱-如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 25mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 30.1 分钟) 纯化, 得到 5-((2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯 (40mg, 0.058mmol, 20.77% 收率), 为单一对映异构体。LCMS = 584.1 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.08-8.22 (2H, m), 7.50-7.78 (7H, m), 5.22 (1H, s), 4.48-4.72 (2H, m), 4.42 (2H, q, J = 7.04Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.04Hz); HPLC 峰 RT = 10.0 分钟 (方法 A)。

[0904] 实施例 120-134

[0905] 实施例 120-134 通过下述的一般偶合操作制备:

[0906]

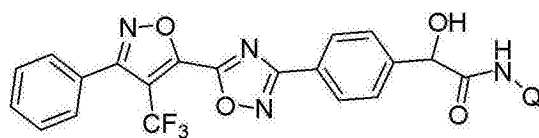


[0907] 一般偶合操作

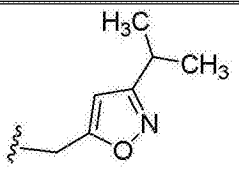
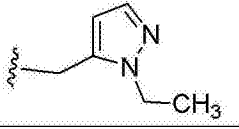
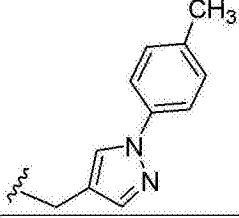
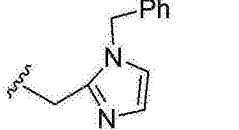
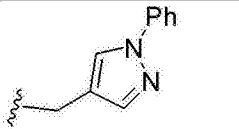
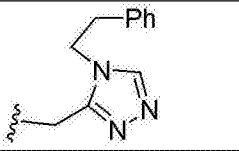
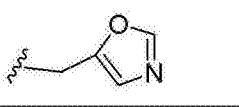
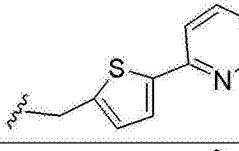
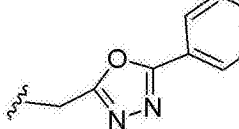
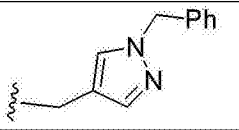
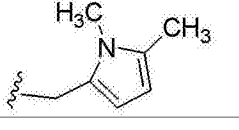
[0908] 将胺 (90 μmol, 2 当量) 称入单独的 16x 100Wheaton 管中。接下来制备储液: 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸乙酯 (Int-VIII, 361mg, 每个反应 45 μmol, 1 当量) 溶于 DMF (3mL) 中, 以及单独地, 将 HATU (730mg, 每个反应 90 μmol, 2 当量) 溶于 DMF (3.8mL) 中。向每个含有胺的 Wheaton 管添加 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(5-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸乙酯 (Int-VIII) 溶液 (161 μL), 接着添加 HATU 溶液 (180 μL) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (31 μL, 180 μmol, 4 当量)。将反应混合物在室温以 400rpm 在 INNOVA® 平台摇床上搅动过夜。在 16 小时后, 将反应混合物作为在 DMF 中的溶液转移至制备性 LCMS。将样品在 Waters Xbridge 19x 100mm C18 柱上历时 20 分钟以 0% B-100% B (溶剂 A = 5 : 95MeOH : H<sub>2</sub>O, 含有 10mM NH<sub>4</sub>OAc, 溶剂 B = 95 : 5MeOH : H<sub>2</sub>O, 含有 10mM NH<sub>4</sub>OAc) 的梯度纯化。将含有期望产物的级份合并, 并在 Genevac 中于 45°C 干燥 16 小时, 以提供实施例 120-134, 为外消旋混合物 (见表 1)。

[0909] 表 1

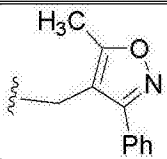
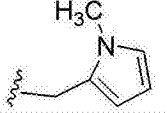
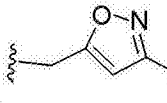
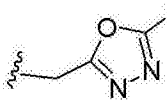
[0910]



[0911]

实施例	Q	名称	观察到的 <sup>a</sup> MS 离子 (M+H) <sup>+</sup>	RT <sup>a</sup> [min]
120		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-((3-异丙基异噁唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	553.9	2.9
121		( <i>R/S</i> )-N-((1-乙基-1H-吡唑-5-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	538.9	2.6
122		( <i>R/S</i> )-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((1-对甲苯基-1H-吡唑-4-基)甲基)乙酰胺	601.0	3.1
123		( <i>R/S</i> )-N-((1-苄基-1H-咪唑-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	601.0	2.9
124		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	587.0	2.8
125		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-((4-苄乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	616.0	2.7
126		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-(噁唑-5-基甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	511.9	2.5
127		( <i>R/S</i> )-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-((5-(吡啶-2-基)噻吩-2-基)甲基)乙酰胺	603.9	3.0
128		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-((5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	589.0	2.8
129		( <i>R/S</i> )-N-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	601	2.9
130		( <i>R/S</i> )-N-((1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	538.0	3.0

[0912]

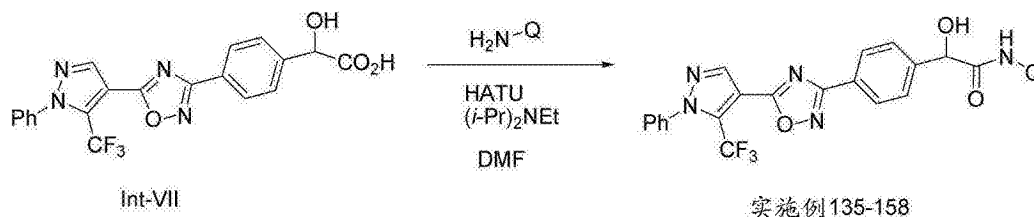
实施例	Q	名称	观察到的 <sup>a</sup> MS 离子 (M+H) <sup>+</sup>	RT <sup>a</sup> [min]
131		(R/S)-2-羟基-N-((5-甲基-3-苯基异噁唑-4-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	602.0	3.1
132		(R/S)-2-羟基-N-((1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	524.0	2.9
133		(R/S)-2-羟基-N-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	525.9	2.7
134		(R/S)-2-羟基-N-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	527.2	2.4

[0913] <sup>a</sup> LCMS 在配有 4.6x50mm 2.7 μM MacMod Halo C18 柱的 Waters Masslynx 仪器上, 使用以下方法分析: 0-100% B 溶剂, 历时 4 分钟, 流速为 4mL/min。溶剂 A 为 5 : 95 乙腈 / 水; 溶剂 B 为 95 : 5 乙腈 / 水, 并且二者均含有 10mM 乙酸铵。

[0914] 实施例 135-158

[0915] 实施例 135-158 通过下述的一般偶合操作制备:

[0916]

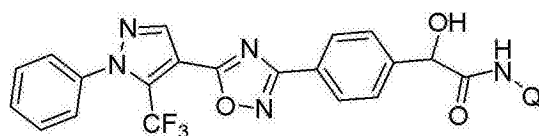


[0917] 一般偶合操作

[0918] 将胺 (150 μmol, 3 当量) 称入单独的 16x 100Wheaton 管中。接下来制备储液: 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-VII, 494.5mg, 每个反应 50 μmol, 1 当量) 溶于 DMF (3mL) 中, 以及单独地, 将 HATU (541mg, 每个反应 100 μmol, 2 当量) 溶于 DMF (3.8mL) 中。向每个含有胺的 Wheaton 管添加 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酸 (Int-VII) 溶液 (130 μL), 接着添加 HATU 溶液 (165 μL) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (35 μL, 200 μmol, 4 当量)。将反应混合物在室温以 400rpm 在 INNOVA® 平台摇床上搅动过夜。在 16 小时后, 将反应混合物作为在 DMF 中的溶液转移至制备性 LCMS。将样品在 Waters Xbridge 19x 100mm C18 柱上历时 20 分钟以 0% B-100% B (溶剂 A = 5 : 95MeOH : H<sub>2</sub>O, 含有 10mM NH<sub>4</sub>OAc, 溶剂 B = 95 : 5MeOH : H<sub>2</sub>O, 含有 10mM NH<sub>4</sub>OAc) 的梯度纯化。将含有期望产物的级份合并, 并在 Genevac 中于 45°C 干燥 16 小时, 以提供实施例 135-158, 为外消旋混合物 (见表 2)。

[0919] 表 2

[0920]



[0921]

实施例	Q	名称	观察到的 <sup>a</sup> MS 离子 (M+H) <sup>+</sup>	RT <sup>a</sup> [min]
135		(R/S)-2-羟基-N-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	541.2	2.0
136		(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)乙酰胺	527.1	2.1
137		(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-2-基甲基)乙酰胺	521.1	2.4
138		(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-3-基甲基)乙酰胺	521.1	2.3
139		(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(吡啶-4-基甲基)乙酰胺	521.1	2.3
140		(R/S)-2-羟基-N-(4-(2-羟基乙基)苯基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	550.1	2.5
141		(R/S)-2-羟基-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	502.1	2.4
142		(R/S)-2-羟基-N-(4-羟基苯乙基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	550.1	2.5
143		(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(4-氨基磺酰基苯乙基)乙酰胺	613.1	2.3
144		(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-(4-氨基磺酰基苯基)乙酰胺	599.1	2.3
145		(R/S)-N-(1,3-二羟基丙-2-基)-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	504.1	2.0

[0922]

实施例	Q	名称	观察到的 <sup>a</sup> MS 离子 (M+H) <sup>+</sup>	RT <sup>a</sup> [min]
146		( <i>R/S</i> )-2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-N-丙基乙酰胺	472.1	2.6
147		( <i>R/S</i> )-3-(2-羟基-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰氨基)丙酰胺	501.1	2.0
148		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-(4-(羟基甲基)苄基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	550.1	2.4
149		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-(1-羟基-4-甲基戊-2-基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	530.2	2.6
150		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-(((1R,2R)-2-羟基环己基)甲基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	542.2	2.6
151		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-((1R,2S)-2-(羟基甲基)环己基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	542.2	2.6
152		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	542.2	2.5
153		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-((1R,2R)-2-(羟基甲基)环己基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	542.1	2.5
154		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-(4-羟基丁基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	502.0	2.2
155		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-(1-(羟基甲基)环戊基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	528.1	2.5
156		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-(3-羟基苄基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	536.0	2.4
157		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-(4-羟基苄基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	536.0	2.4
158		( <i>R/S</i> )-2-羟基-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)-2-(4-(5-(1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)乙酰胺	528.1	2.2

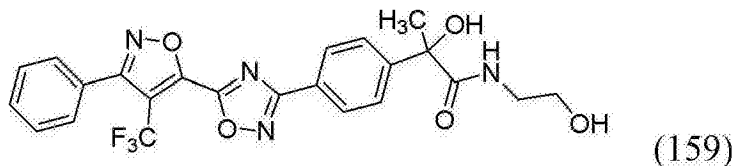
[0923] <sup>a</sup> LCMS在配有4.6x50mm 2.7 μM MacMod Halo C18柱的WatersMasslynx仪器上,使用以下方法分析:0-100% B溶剂,历时4分钟,流速为4mL/min。溶剂A为5:95乙腈/

水;溶剂B为95:5乙腈/水,并且二者均含有10mM乙酸铵。

[0924] 实施例 159

[0925] (R/S)-2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酰胺

[0926]

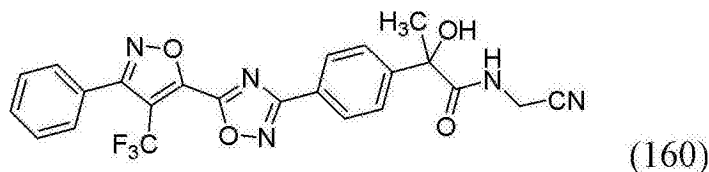


[0927] 将(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酸(Int-XV, 30mg, 0.067mmol)、BOP(29.8mg, 0.067mmol)、4-甲基吗啉(27.3mg, 0.269mmol)和2-氨基乙醇(6.17mg, 0.101mmol)加至DMF(1mL)中。将反应混合物搅拌1小时,然后通过制备性HPLC(PHENOMENEX® 21x 250mm,用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水,0%B-100%B,历时30分钟,25mL/min,220nM,产物保留时间=30.0分钟)纯化,得到(R/S)-2-羟基-N-(2-羟基乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酰胺(6mg, 9.83 μmol, 14.59%收率):LCMS = 489.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.10-8.21(2H, m), 7.53-7.92(7H, m), 3.60(2H, td, J = 5.61, 3.74Hz), 3.33-3.43(2H, m), 1.80(3H, s);HPLC峰RT = 9.0分钟(方法A)。

[0928] 实施例 160

[0929] (R/S)-N-(氰基甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酰胺

[0930]

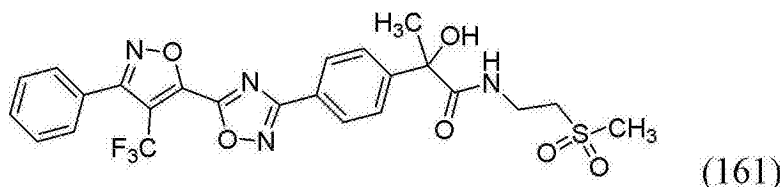


[0931] 将(R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酸(Int-XV, (30mg, 0.067mmol)、4-甲基吗啉(27.3mg, 0.269mmol)和HATU(33.3mg, 0.088mmol)加至DMF(1mL)中。将反应混合物搅拌1小时,然后通过制备性HPLC(PHENOMENEX® 21x 250mm,用方法1梯度洗脱-如上定义的含有0.1%三氟乙酸的MeOH/水,0%B-100%B,历时30分钟,25mL/min,220nM,产物保留时间=30.21分钟)纯化,得到(R/S)-N-(氰基甲基)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酰胺(7mg, 0.014mmol, 20.16%收率):LCMS = 484.0[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.81(1H, t, J = 5.83Hz), 8.11-8.23(2H, m), 7.51-7.92(7H, m), 4.04-4.23(2H, m), 1.81(3H, s);HPLC峰RT = 10.0分钟(方法A)。

[0932] 实施例 161

[0933] (R/S)-2-羟基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酰胺

[0934]



[0935] 将 (R/S)-2-羟基-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酸 (Int-XV, 30mg, 0.067mmol)、4-甲基吗啉 (27.3mg, 0.269mmol) 和 HATU (33.3mg, 0.088mmol) 加至 DMF (1mL) 中。将反应混合物搅拌 1 小时, 然后通过制备性 HPLC (PHENOMENEX® 21x 250mm, 用方法 1 梯度洗脱 - 如上定义的含有 0.1% 三氟乙酸的 MeOH/水, 0% B-100% B, 历时 30 分钟, 25mL/min, 220nM, 产物保留时间 = 30.07 分钟) 纯化, 得到 (R/S)-2-羟基-N-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-(4-(5-(3-苯基-4-(三氟甲基)异噁唑-5-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)丙酰胺 (6mg, 7.74 μmol, 11.49% 收率): LCMS = 551.0 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 8.11-8.27 (2H, m), 7.49-7.81 (7H, m), 5.16 (1H, s), 3.22 (2H, t, J = 6.38Hz), 3.04 (2H, t, J = 7.26Hz), 2.82 (3H, s), 1.46 (3H, s); HPLC 峰 RT = 9.5 分钟 (方法 A)。

[0936] 生物测定

[0937] S1P<sub>1</sub>结合测定

[0938] 膜由表达人 S1P<sub>1</sub>的 CHO 细胞制备。将细胞在缓冲液 (含有 20mMHEPES, pH 7.5、50mM NaCl、2mM EDTA 和蛋白酶抑制剂混合物 (Roche)) 中离解, 并且使用 Polytron 匀浆器在冰上破裂。将匀浆物在 20,000rpm (48,000G) 离心并弃去上清液。将膜沉淀物重悬于缓冲液 (含有 50mMHEPES, pH 7.5、100mM NaCl、1mM MgCl<sub>2</sub>、2mM EDTA) 中并在蛋白浓度确定后以等分试样的形式在 -80°C 储存。

[0939] 将膜 (2 μg/well) 和 0.03nM 终浓度的 <sup>33</sup>P-S1P 配体 (1mCi/ml, American Radiolabeled Chemicals) 加至化合物板。在室温进行结合 45 分钟, 通过收集在 GF/B 滤板上的膜来终止, 并通过 OPCOUNT® 测量放射性。一定浓度范围内的测试化合物的竞争性数据作为放射性配体特异性结合的抑制百分数来绘图。IC<sub>50</sub> 被定义为需要减少 50% 特异性结合的竞争性配体的浓度。

[0940] 下表 A 列出了来自本发明的下述实施例的在如上所述的 S1P<sub>1</sub>结合测定中测量的 S1P<sub>1</sub>结合 IC<sub>50</sub>值。表 A 中的结果被四舍五入为两位有效数字。

[0941] 表 A

[0942]

实施例	S1P <sub>1</sub> 结合 IC <sub>50</sub> (nM)
6	0.46
10	2.0
17	6.7
22	29

24	350
26	910
30	4.5
31	4.5
32	2.6
41	2.6
51	31
61	8.5
62	3.2
67	17
71	0.85
74	0.30
86	180
88	29
90	13
93	2.9
116	43
126	2.1
132	42
137	4.9
152	260

[0943] 受体 [<sup>35</sup>S]GTP  $\gamma$  S 结合测定

[0944] 将化合物加载在 384 FALCON® v 形底板 (0.5  $\mu$ l/孔, 3 倍稀释) 中。将由 SIP<sub>1</sub>/CHO 细胞或 EDG3-Ga15-b1a HEK293T 细胞制备的膜加至具有 MULTIDROP® 的化合物板 (40  $\mu$ l/孔, 最终蛋白 3  $\mu$ g/孔)。将 [<sup>35</sup>S]GTP (1250Ci/mmol, Perkin Elmer) 在测定缓冲液 (20mM HEPES, pH7.5、10mM MgCl<sub>2</sub>、150mM NaCl、1mM EGTA、1mM DTT、10  $\mu$ M GDP、0.1% 无脂

肪酸的 BSA, 和 10  $\mu\text{g/ml}$  皂苷) 中稀释至 0.4nM。将 40  $\mu\text{l}$  [ $^{35}\text{S}$ ]GTP 溶液以 0.2nM 的终浓度加至化合物板。将反应混合物在室温保持 45 分钟。在孵育结束时, 将化合物板中的全部混合物经 GPCR 机器人系统转移至 384 孔 FB 滤板。将滤板通过使用改良的多功能 Embla 洗板器 (modified manifold Embla plate washer) 用水洗涤 4 次, 并在 60 $^{\circ}\text{C}$  干燥 45 分钟。将 30  $\mu\text{l}$  MicroScint 20 闪烁液加至每个孔, 用于在 Packard TOPCOUNT<sup>®</sup> 上计数。将 EC<sub>50</sub> 定义为对应于针对测试的每个单独化合物得到的 Y<sub>max</sub> (最大应答) 的 50% 的激动剂浓度。

[0945] 表 B

[0946]

实施例	GTP $\gamma$ S SIP <sub>1</sub> EC <sub>50</sub> (nM)	GTP $\gamma$ S SIP <sub>3</sub> EC <sub>50</sub> (nM)
6	0.67	3135
10	4.7	13140
17	6.7	6906
22	103.4	62500*
24	1049	62500*
26	4283	6202
30	50.9	31250**
31	11.9	9539
32	1.5	16060
41	15.7	3641
51	89.4	13630
61	34.2	62500*
62	12.6	9213
67	17.4	17500
71	2	10468
74	1.9	3430
86	1560	31250**
88	102.5	5943

90	31.5	5379
93	5.8	11950
116	161.6	62500*
126	13.6	20180
132	635.7	17100
137	41.4	11040

[0947]

实施例	GTP $\gamma$ S SIP <sub>1</sub> EC <sub>50</sub> (nM)	GTP $\gamma$ S SIP <sub>3</sub> EC <sub>50</sub> (nM)
152	517.4	11227

[0948] \*在 GTP  $\gamma$  S SIP<sub>3</sub>测定中检测限为 62,500nM。[0949] \*\*在 GTP  $\gamma$  S SIP<sub>3</sub>测定中检测限为 32,500nM。[0950] GTP  $\gamma$  S SIP<sub>1</sub>EC<sub>50</sub>值的较小值表示化合物在 GTP  $\gamma$  S SIP<sub>1</sub>结合测定中具有较大活性。GTP  $\gamma$  S SIP<sub>3</sub>EC<sub>50</sub>值的较大值表示在 GTP  $\gamma$  S SIP<sub>3</sub>结合测定中的较小活性。[0951] 如表 B 中的实施例所例示,本发明化合物显示小于 5  $\mu$ M 的 GTP  $\gamma$  S SIP<sub>1</sub>EC<sub>50</sub>值。[0952] 由表 B 中的数据计算的 GTP  $\gamma$  S SIP<sub>3</sub>EC<sub>50</sub>值与 GTP  $\gamma$  S SIP<sub>1</sub>EC<sub>50</sub>值的比率在表 C 中示出。

[0953] 表 C

[0954]

实施例	GTP $\gamma$ S SIP <sub>3</sub> /SIP <sub>1</sub>
6	4679
10	2795
17	1031
22	604*
24	60*
26	1.4
30	614**
31	802
32	10707

41	232
51	153
61	1827*
62	731
67	1006
71	5234
74	1805
86	20**
88	58
90	171
93	2060
116	387*
126	1484
132	27
137	267
152	22

[0955] \*在 GTP  $\gamma$  S S1P<sub>3</sub>中检测限为 62, 500nM。

[0956] \*\*在 GTP  $\gamma$  S S1P<sub>3</sub>中检测限为 32, 500nM。

[0957] 在表 C 中, GTP  $\gamma$  S S1P<sub>3</sub>EC<sub>50</sub>值与 GTP  $\gamma$  S S1P<sub>1</sub>EC<sub>50</sub>值的比率的较大值表示对 S1P<sub>1</sub>活性的选择性较大地超越对 S1P<sub>3</sub>活性的选择性。

[0958] 如表 C 中的实施例所例示, 本发明化合物作为 S1P<sub>1</sub>激动剂显示意料不到的优点并具有对 S1P<sub>1</sub>而不是 S1P<sub>3</sub>的选择性。

[0959] 本发明的化合物具有作为 S1P<sub>1</sub>激动剂的活性以及具有对 S1P<sub>1</sub>而不是 S1P<sub>3</sub>的选择性, 且因此可用于治疗、预防或治愈各种 S1P<sub>1</sub>受体相关的病症, 同时降低或最小化由于 S1P<sub>3</sub>活性导致的副作用。本发明化合物的令人惊讶的选择性表明它们如下的潜在用途: 治疗、预防或治愈自身免疫性疾病和炎性疾病诸如多发性硬化、类风湿性关节炎、炎性肠病或牛皮癣, 同时降低或最小化可能的心血管副作用诸如心动过缓和高血压。本发明化合物的其它潜在用途包括最小化或降低移植器官的排斥, 同时降低或最小化由于 S1P<sub>3</sub>活性导致的副作用。

[0960] 啮齿动物的血液淋巴细胞降低测定 (BLR)

[0961] 对路易斯大鼠 (Lewis Rats) 口服给予测试物质 (作为在媒介物中的溶液或混悬液) 或单独的媒介物 (聚乙二醇 300, “PEG300”)。通过眶后取血 (retro-orbital bleeding) 在 4 小时和 24 小时抽取血液。血液淋巴细胞计数在 ADVIA<sup>®</sup> 120 血液学分析器 (Siemens Healthcare Diagnostics) 上确定。结果按如下测量: 在 4 小时测量中相比于媒介物处理组的循环淋巴细胞百分数的降低。结果表示在每个处理组 (n = 3-4) 内的所有动物的平均结果。

[0962] 在如上所述的血液淋巴细胞降低测定 (BLR) 中针对大鼠测试了下述实施例且结果示于表 D 中。

[0963] 表 D

[0964]

实施例	剂量 (mg/kg)	在 4 小时时淋巴细胞降低 的百分数
6	3	73
17	3	69
31	1	54
40	1	80
41	1	80
71	1	71
74	3	84

[0965]

实施例	剂量 (mg/kg)	在 4 小时时淋巴细胞降低 的百分数
93	3	73