(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117500795 A
(43)申请公布日 2024.02.02

(21)申请号 202280022439.7

(22)申请日 2022.03.17

(66)本国优先权数据
PCT/CN2021/081514 2021.03.18 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.09.18

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2022/081544 2022.03.17

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/194259 EN 2022.09.22

(71)申请人 维泰瑞隆有限公司
地址 开曼群岛大开曼岛

(72)发明人 苏亚宁 张朝兰 徐彦平 张志远

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 周齐宏 彭昶

(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)

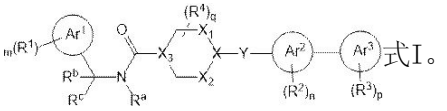
权利要求书21页 说明书81页

(54)发明名称

受体相互作用蛋白1抑制剂、其制备及用途

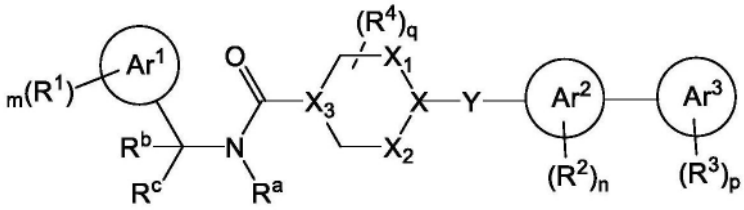
(57)摘要

本公开内容提供了式I的化合物、包含其的组合物及使用其的方法,包括在治疗各种疾病和状况(包括由受体相互作用蛋白1(RIP1)信号传导介导的那些)中的用途。


式I。

CN 117500795 A

1.以下结构式I的化合物：



式I

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐，其中：

X是C或N；

当X为N时，X_1和X_2为C；

当X为C时，X_1和X_2不存在；

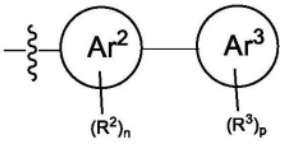
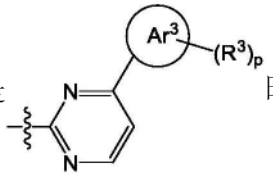
当X是C时，Y是O，或者当X是N时，Y不存在；

X_3是C或N；

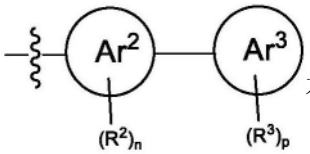
其中C的化合价由氢原子和/或R^4满足；

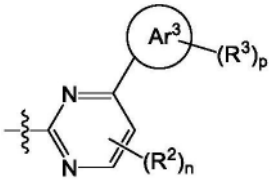
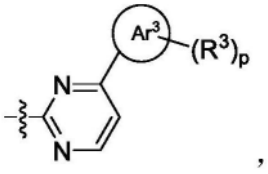
R^a是氢，C_1-C_6烷基，C_3-C_6环烷基，或-OH；

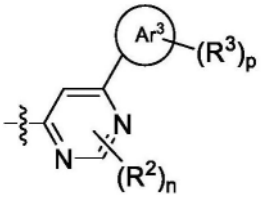
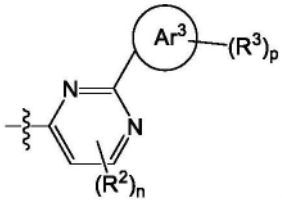
R^b和R^c各自独立地是氢，C_1-C_4烷基，或C_1-C_4杂烷基；

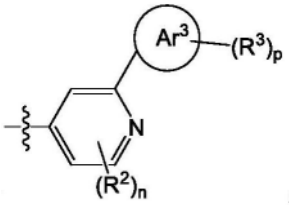
Ar^1是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；条件是当是时，Ar^1不能是呋喃基；

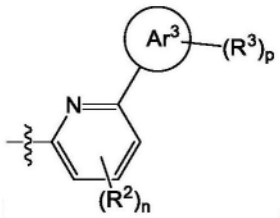
当X为C且Y为O时，Ar^2和Ar^3各自独立地是苯基、C_5-C_6碳环基、5至6元杂芳基、或5至6元杂环基；

当X是N并且Y不存在时，是：

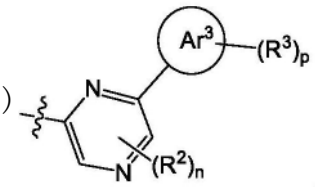
(i) ，(ii) ，

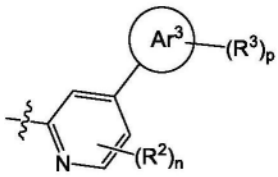
(iii) ，(iv) ，

(v) 

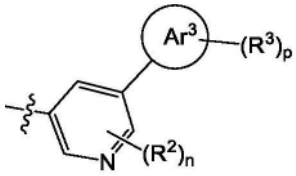
，(vi) 

，

(vii) 

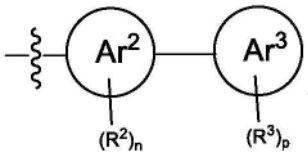
，(viii) 

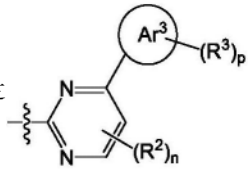
，或者

(ix) 

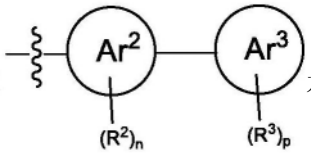
；

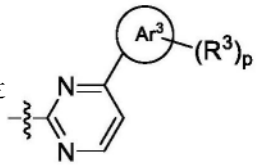
其中：

(i)当 

是 

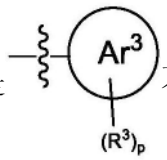
时，Ar^3是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，5-至6-元杂环基，或不存在；

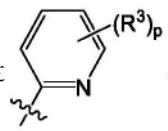
(ii)当 

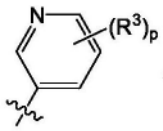
是 

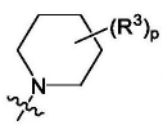
时：

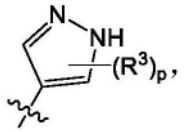
Ar^1不能是呋喃基；并且

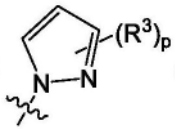
Ar^3是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；条件是 

不能是 

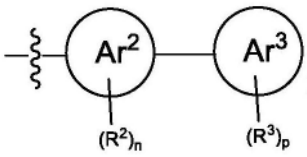
，

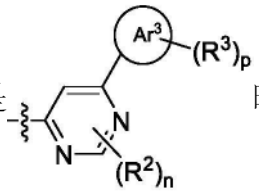
，

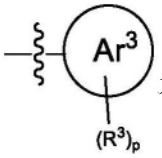
，

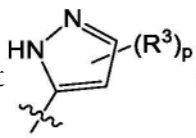
，或 

；

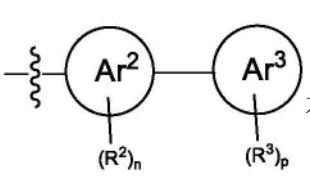
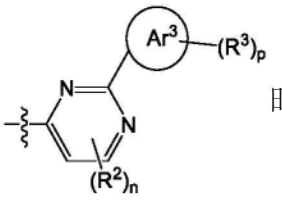
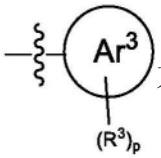
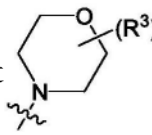
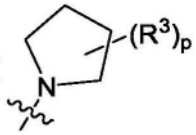
(iii)当 

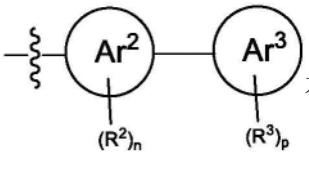
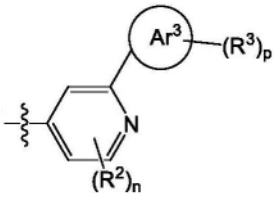
是 

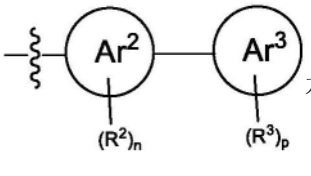
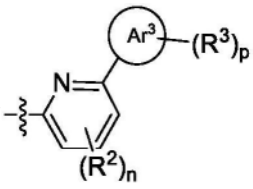
时，

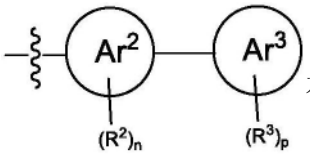
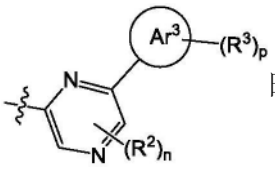
是 

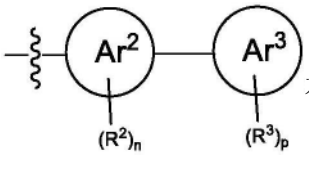
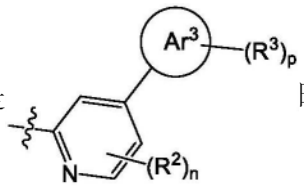
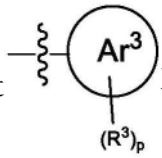
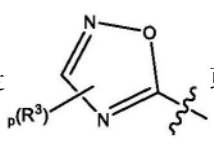
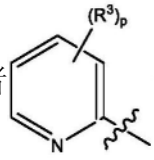
；

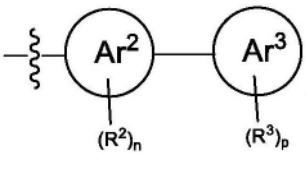
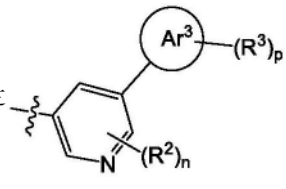
(iv)当是时，Ar_3是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；条件是不能是或；

(v)当是时，Ar_3是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；

(vi)当是时，Ar_3是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；

(vii)当是时，Ar_3是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；

(viii)当是时，Ar_3是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；条件是不能是或者；和

(ix)当是时，Ar_3是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；

R^1、R^2、R^3和R^4每次出现时各自独立地选自卤素，氰基，C_1-C_6烷基，C_3-C_6环烷基，C_2-C_6烯基，C_1-C_6烷氧基，-C(=O)(C_1-C_6烷基)，-C(=O)(C_3-C_6环烷基)，$-C(=O)NR^pR^q$，$-NR^pR^q$，$-NR^pC(=O)R^s$，$-NR^pC(=O)OR^s$，$-NR^pC(=O)NR^qR^r$，$-NR^pS(=O)_wR^s$，$-OR^s$，-OC(=O)R^s，-OC(=O)OR^s，-

OC(=O)NR^pR^q,-S(=O)$_wR^s$,和-S(=O)$_wNR^pR^q$;其中:

R^1、R^2、R^3和R^4中任一个的C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_6烯基和C_1-C_6烷氧基,-C(=O)(C_1-C_6烷基)的C_1-C_6烷基和-C(=O)(C_3-C_6环烷基)的C_3-C_6环烷基各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素,氰基,-C(=O)R^s,-C(=O)OR^s,-C(=O)NR^pR^q,-NR^pR^q,-NR^pC(=O)R^s,-NR^pC(=O)OR^s,-NR^pC(=O)NR^qR^r,-NR^pS(=O)$_wR^s$,-OR^s,-OC(=O)R^s,-OC(=O)OR^s,-OC(=O)NR^pR^q,-S(=O)$_wR^s$,和-S(=O)$_wNR^pR^q$;

R^p、R^q和R^r每次出现时各自独立地选自氢和C_1-C_4烷基;其中:

R^p、R^q和R^r中任一个的C_1-C_4烷基任选被1-3个选自卤素,氰基和-OH的基团取代;

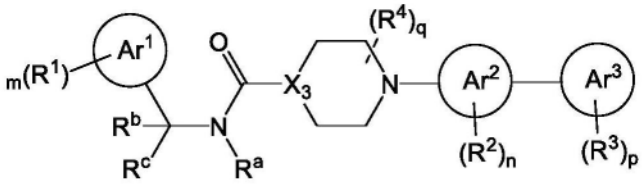
R^s每次出现时各自独立地选自氢和C_1-C_4烷基;其中:

R^s中任一个的C_1-C_4烷基任选被1-3个选自卤素,氰基和-OH的基团取代;

w是选自1和2的整数;和

m、n、p和q各自为独立选自0、1、2和3的整数。

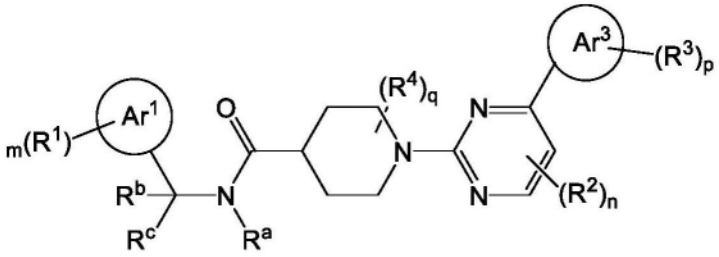
2.根据权利要求1的化合物,其中该化合物具有以下结构式IIa:



式 IIa

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐。

3.根据权利要求1或2的化合物,其中该化合物具有以下结构式IIIa-1:

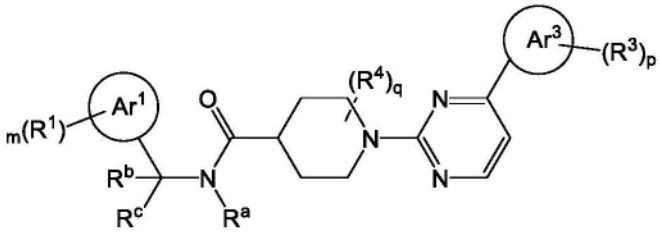


式 IIIa-1

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中

Ar^1和Ar^3各自独立地是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基。

4.根据权利要求1或2的化合物,其中该化合物具有以下结构式IIIa-2:

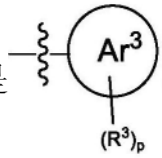


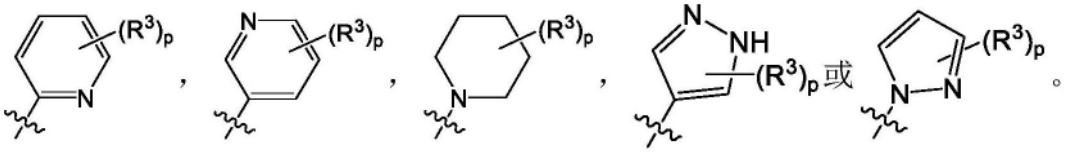
式 IIIa-2

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;

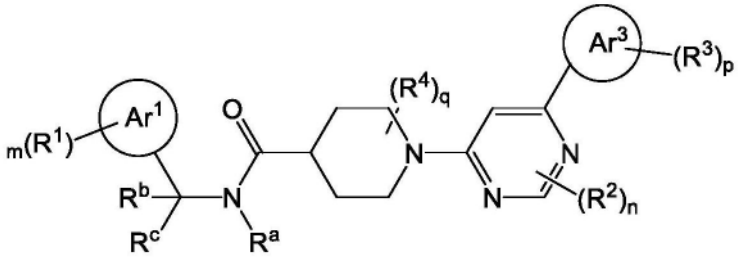
其中：

Ar^1是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；条件是Ar^1不能是呋喃基；并且

Ar^3是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基或5-至6-元杂环基；条件是不能是



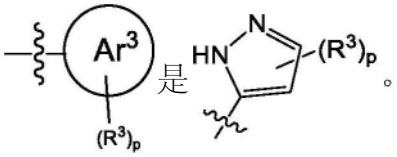
5.根据权利要求1或2的化合物，其中该化合物具有以下结构式IIIa-3：



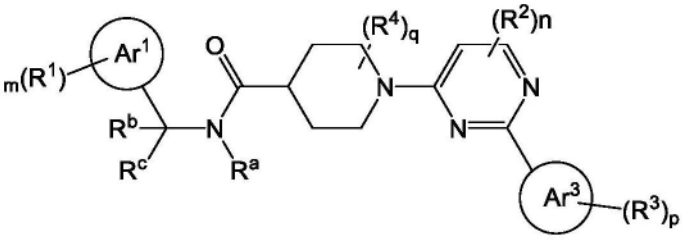
式 IIIa-3

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐；其中：

Ar^1是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；和



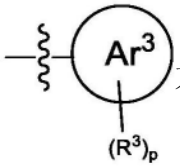
6.根据权利要求1或2的化合物，其中该化合物具有以下结构式IIIa-4：

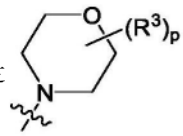
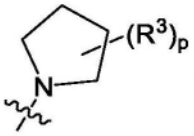


式 IIIa-4

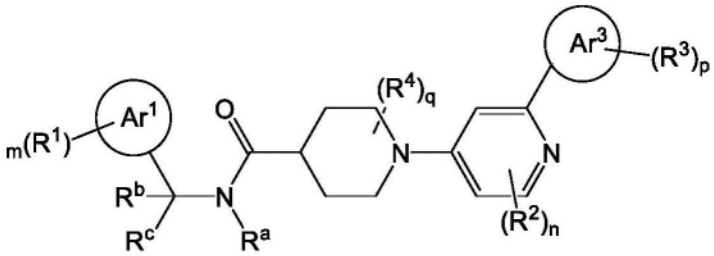
其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐；其中：

Ar^1是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；和

Ar^3是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；条件是不能

是  或  。

7.根据权利要求1或2的化合物,其中该化合物具有以下结构式IIIa-5:

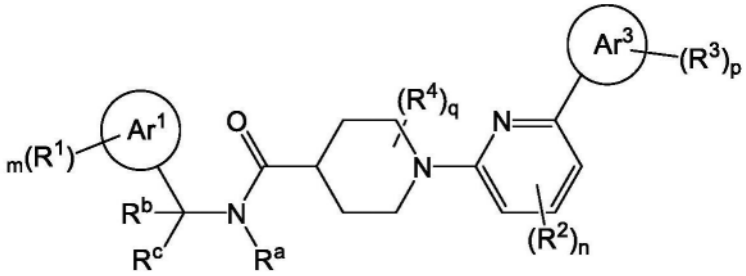


式 IIIa-5

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中

Ar^1和Ar^3各自独立地是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基。

8.根据权利要求1或2的化合物,其中该化合物具有以下结构式IIIa-6:

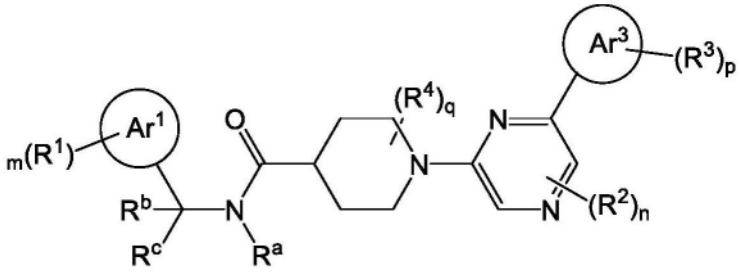


式 IIIa-6

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中

Ar^1和Ar^3各自独立地是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基。

9.根据权利要求1或2的化合物,其中该化合物具有以下结构式IIIa-7:

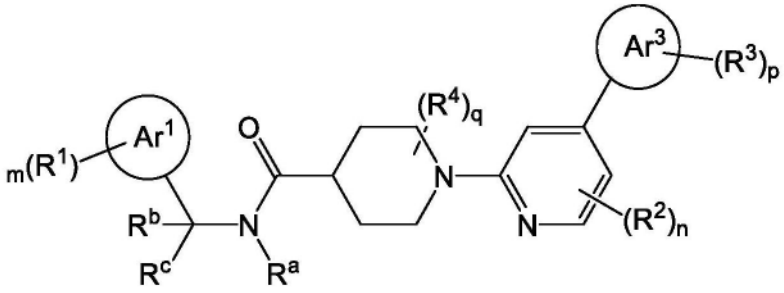


式 IIIa-7

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中

Ar^1和Ar^3各自独立地是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基。

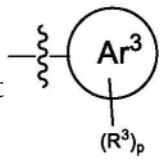
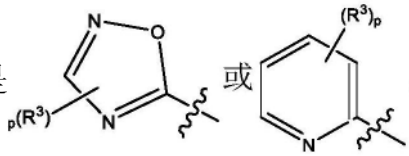
10.根据权利要求1或2的化合物,其中该化合物具有以下结构式IIIa-8:



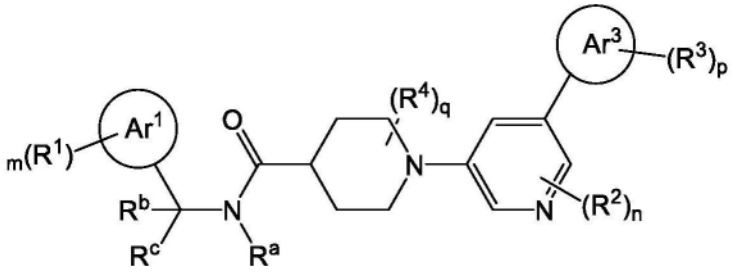
式 IIIa-8

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐；其中

Ar^1是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基，

并且Ar^3是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；条件是  不能是  或 。

11.根据权利要求1或2的化合物，其中该化合物具有以下结构式IIIa-9：

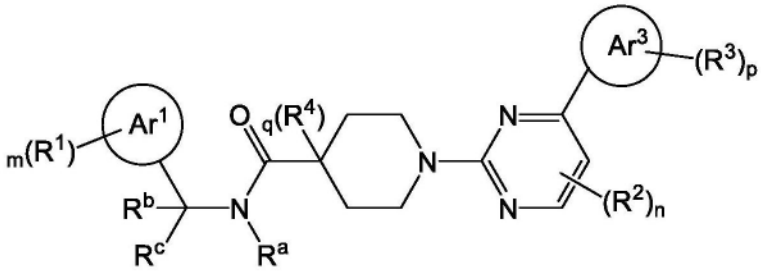


式 IIIa-9

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐；其中

Ar^1和Ar^3各自独立地是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基。

12.根据权利要求1-3中任一项的化合物，其中该化合物具有以下结构式IVa-1：



式 IVa-1

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐；

其中：

R^a是氢，任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基，或-OH；

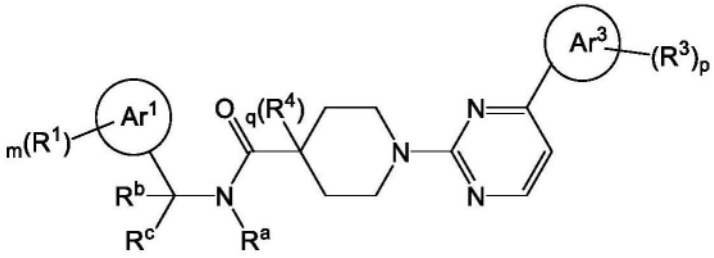
Ar^1是苯基，C_5-C_6碳环基，或5-至6-元杂芳基；

Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-至6-元杂环基；

R^b和R^c各自独立地是氢，氘，C_1-C_2烷基，或C_1-C_2杂烷基；其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代；和

q是选自0和1的整数。

13.根据权利要求1、2和4中任一项的化合物，其中该化合物具有以下结构式IVa-2：

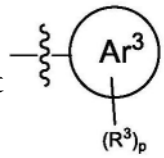
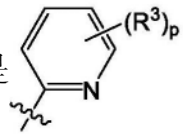
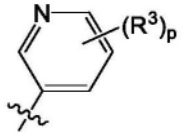
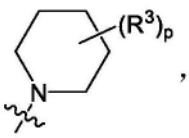
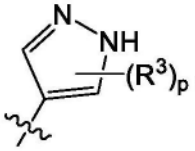
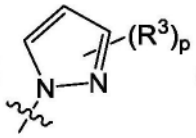


式 IVa-2

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐；其中：

R^a是氢，任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基，或-OH；

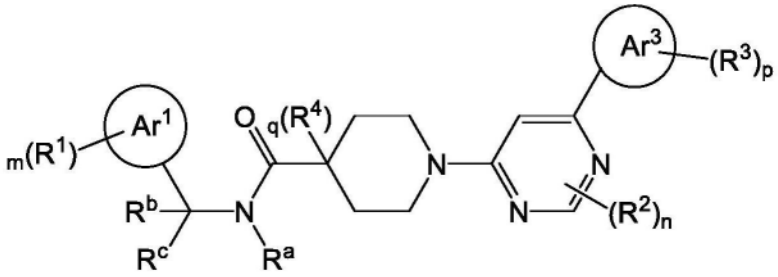
Ar^1是苯基，C_5-C_6碳环基，或5-至6-元杂芳基；

Ar^3是5-至6-元杂芳基；条件是不能是，，，，或；

R^b和R^c各自独立地是氢，氘，C_1-C_2烷基，或C_1-C_2杂烷基；其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代；和

q是选自0和1的整数。

14.根据权利要求1、2和5中任一项的化合物，其中该化合物具有以下结构式IVa-3：



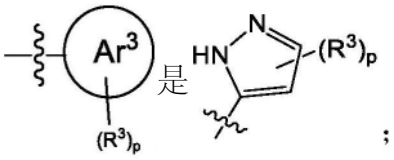
式 IVa-3

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐；

其中：

R^a是氢，任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基，或-OH；

Ar^1是苯基，C_5-C_6碳环基，或5-至6-元杂芳基；

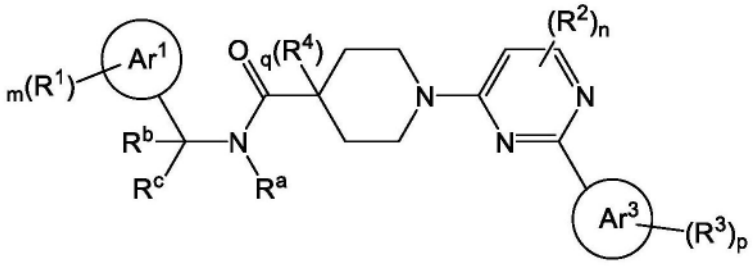


；

R^b和R^c各自独立地是氢，氘，C_1-C_2烷基，或C_1-C_2杂烷基；其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代；和

q是选自0和1的整数。

15.根据权利要求1、2和6中任一项的化合物，其中该化合物具有以下结构式IVa-4：



式 IVa-4

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐；其中：

R^a是氢，任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基，或-OH；

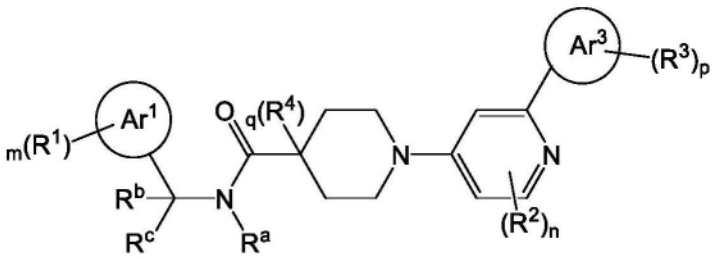
Ar^1是苯基，C_5-C_6碳环基，或5-至6-元杂芳基；

Ar^3是5-至6-元杂芳基；

R^b和R^c各自独立地是氢，氘，C_1-C_2烷基，或C_1-C_2杂烷基；其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代；和

q是选自0和1的整数。

16.根据权利要求1、2和7中任一项的化合物，其中该化合物具有以下结构式IVa-5：



式 IVa-5

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐；其中：

R^a是氢，任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基，或-OH；

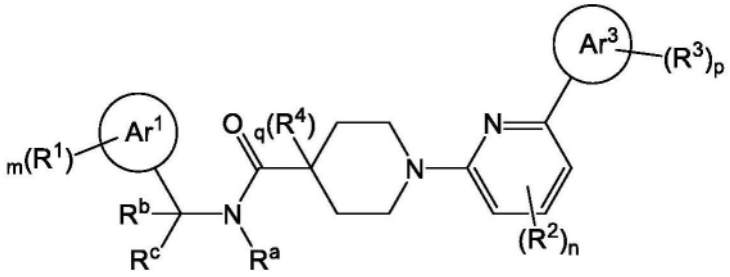
Ar^1是苯基，C_5-C_6碳环基，或5-至6-元杂芳基；

Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-或6-元杂环基；

R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

q是选自0和1的整数。

17.根据权利要求1、2和8中任一项的化合物,其中该化合物具有以下结构式IVa-6:



式 IVa-6

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中:

R^a是氢,任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基,或-OH;

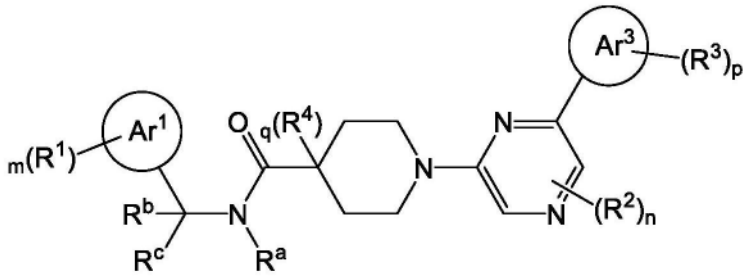
Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,或5-至6-元杂芳基;

Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-或6-元杂环基;

R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

q是选自0和1的整数。

18.根据权利要求1、2和9中任一项的化合物,其中该化合物具有以下结构式IVa-7:



式 IVa-7

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中:

R^a是氢,任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基,或-OH;

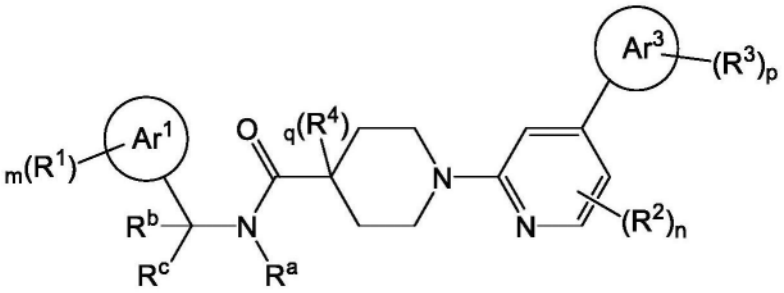
Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,或5-至6-元杂芳基;

Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-至6-元杂环基;

R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

q是选自0和1的整数。

19.根据权利要求1、2和10中任一项的化合物,其中该化合物具有以下结构式IVa-8:

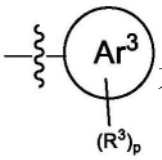
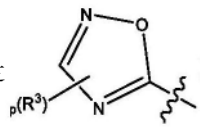
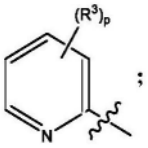


式 IVa-8

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐；其中：

R^a是氢，任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基，或-OH；

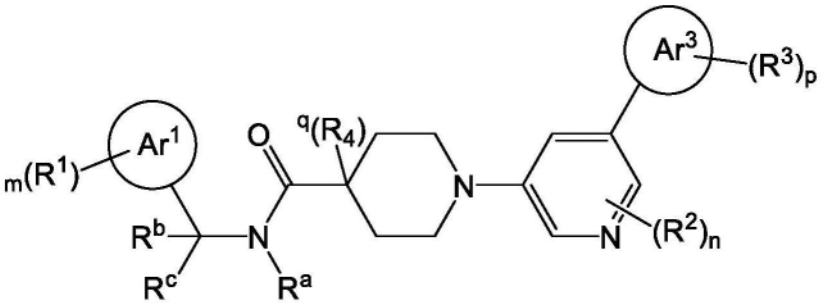
Ar^1是苯基，C_5-C_6碳环基，或5-至6-元杂芳基；

Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-至6-元杂环基；条件是不能是或者；

R^b和R^c各自独立地是氢，氘，C_1-C_2烷基，或C_1-C_2杂烷基；其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代；和

q是选自0和1的整数。

20.根据权利要求1、2和11中任一项的化合物，其中该化合物具有以下结构式IVa-9：



式 IVa-9

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐；其中：

R^a是氢，任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基，或-OH；

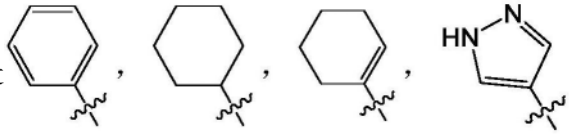
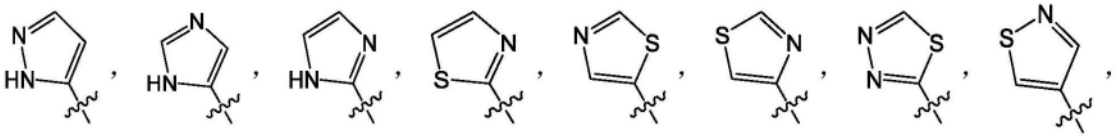
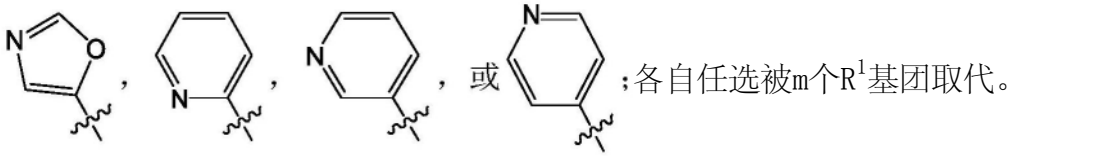
Ar^1是苯基，C_5-C_6碳环基，或5-至6-元杂芳基；

Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-至6-元杂环基；

R^b和R^c各自独立地是氢，氘，C_1-C_2烷基，或C_1-C_2杂烷基；其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代；和

q是选自0和1的整数。

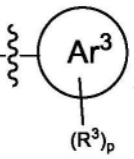
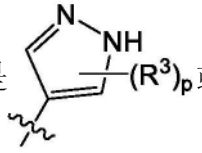
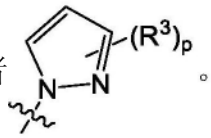
21.根据权利要求1-20中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中Ar^1是苯基，环己基，环己烯基，吡唑基，咪唑基，噻唑基，噻二唑基，异噻唑基，噁唑基，或吡啶基；各自任选被m个R^1基团取代。

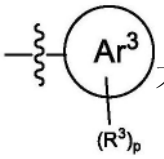
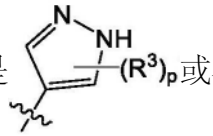
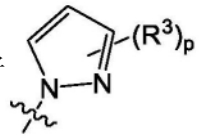
22.根据权利要求1-21中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中Ar^1是，，或；各自任选被m个R^1基团取代。

23.根据权利要求1-22中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中Ar^1是任选被m个R^1基团取代的苯基。

24.根据权利要求1-3、6-9、11、12、15-18、和20-23中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中Ar^3是任选被p个R^3基团取代的5-元杂芳基。

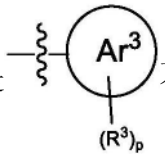
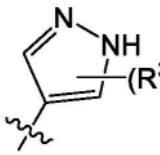
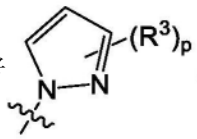
25.根据权利要求1-3、6-9、11、12、15-18、和20-24中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中Ar^3是包含1-3个氮原子并且任选被p个R^3基团取代的5-元杂芳基。

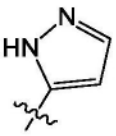
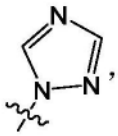
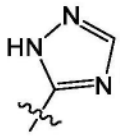
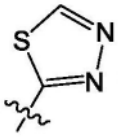
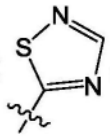
26.根据权利要求1、2、4、和13中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中Ar^3是任选被p个R^3基团取代的5-元杂芳基；条件是不能是或者。

27.根据权利要求1、2、4、13、和26中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中Ar^3是包含1-3个氮原子并且任选被p个R^3基团取代的5-元杂芳基；条件是不能是或者。

28.根据权利要求1-3、6-9、11、12、15-18、和20-25中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中Ar^3是三唑基，噻二唑基，或吡唑基；各自任选被p个R^3基团取代；并且p是选自0、1、和2的整数。

29.根据权利要求1、2、4、13、26、和27中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中Ar^3是吡唑基，三唑基，或噻二唑

基;各自任选被p个R^3基团取代;p是选自0、1、和2的整数;并且条件是不能是或者。

30.根据权利要求1-4、6-13、和15-28中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,其中Ar^3是,,,,或;各自任选被p个R^3基团取代;并且p是选自0、1、和2的整数。

31.根据权利要求1-30中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,其中R^a是氢,$-CH_3$,$-CD_3$,$-CH_2CH_3$,或-OH。

32.根据权利要求1-31中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,其中R^b和R^c各自独立地是氢,氘,或$-CH_2OH$。

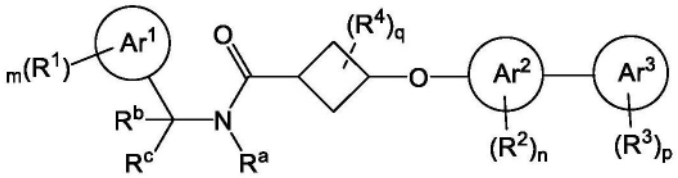
33.根据权利要求1-32中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,其中:

R^b和R^c都是氢;

R^b和R^c都是氘;或

R^b和R^c中的一个是氢并且另一个是$-CH_2OH$。

34.根据权利要求1的化合物,其中该化合物具有以下结构式IIb:

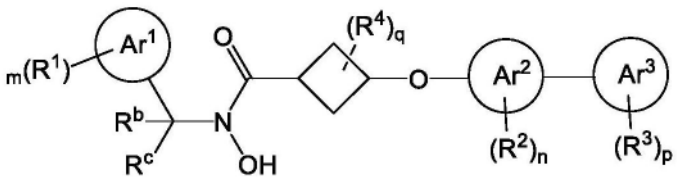


式 IIb

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中

R^a是氢,任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基,或-OH。

35.根据权利要求1或34的化合物,其中该化合物具有以下结构式IIIb:



式 IIIb

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐。

36.根据权利要求1、34和35中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,其中:

Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,或5-至6-元杂芳基;

Ar^2是5-至6-元杂芳基或5-至6-元杂环基;

R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和

R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

q是选自0和1的整数。

37.根据权利要求1和34-36中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,其中:

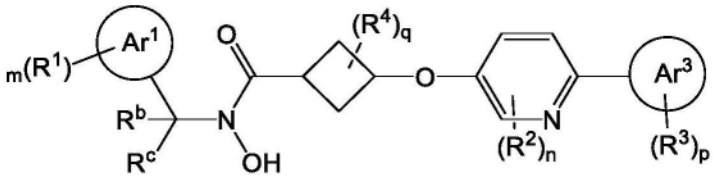
Ar^1是苯基或C_6碳环基;各自任选被m个R^1基团取代;和

Ar^2是5-至6-元杂芳基;各自任选被n个R^2基团取代。

38.根据权利要求1和34-36中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,其中Ar^2是6-元杂芳基;各自任选被n个R^2基团取代。

39.根据权利要求1和34-38中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,其中Ar^2是吡啶基或嘧啶基;各自任选被n个R^2基团取代。

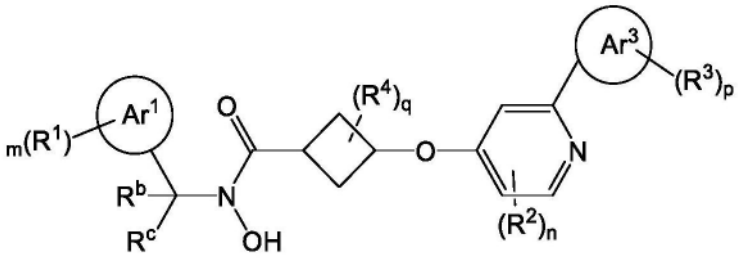
40.根据权利要求1和34-39中任一项的化合物,其中该化合物具有以下结构式IVb-1:



式 IVb-1

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐。

41.根据权利要求1和34-39中任一项的化合物,其中该化合物具有以下结构式IVb-2:



式 IVb-2

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中

q是选自0和1的整数。

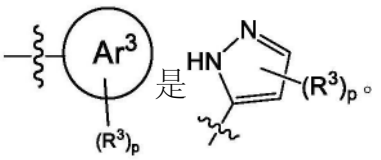
42.根据权利要求1和34-41中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,其中Ar^1是任选被m个R^1基团取代的苯基。

43.根据权利要求1和34-42中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异

构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-或6-元杂环基；各自任选被p个R^3基团取代。

44.根据权利要求1和34-43中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中Ar^3是任选被p个R^3基团取代的5-元杂芳基。

45.根据权利要求1和34-44中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中Ar^3是任选被p个R^3基团取代的吡唑基。

46.根据权利要求1和34-45中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中是。

47.根据权利要求1-46中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^3和R^4，每次出现时，各自独立地选自卤素，氰基，C_1-C_4烷基，C_2-C_4烯基，C_1-C_4烷氧基，-C(=O)(C_1-C_4烷基)，-C(=O)NR^pR^q，-NR^pR^q，和-OH；其中：

R^1、R^2、R^3和R^4中任一个的C_1-C_4烷基，C_2-C_4烯基，和C_1-C_4烷氧基和-C(=O)(C_1-C_4烷基)的C_1-C_4烷基各自任选被1-3个选自卤素，氰基，和-OH的基团取代；

R^p、R^q和R^r每次出现时各自独立地选自氢和C_1-C_4烷基。

48.根据权利要求1-47中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中R^1、R^2、R^3和R^4，每次出现时，各自独立地选自卤素，氰基，C_1-C_2烷基，C_1-C_2烷氧基，和-OH。

49.根据权利要求1-48中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中R^1，每次出现时，独立地选自F，Cl，氰基，CF_3，CF_2H，和-CH_3。

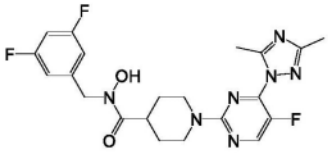
50.根据权利要求1-49中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中R^2，每次出现时，是F。

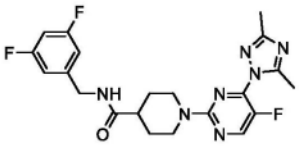
51.根据权利要求1-50中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中R^3，每次出现时，是-CH_3。

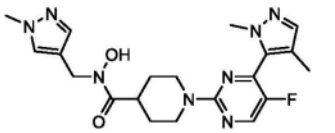
52.根据权利要求1-51中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中R^4，每次出现时，独立地选自F和-CH_3。

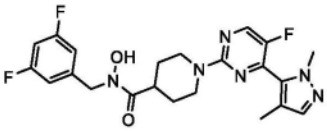
53.根据权利要求1-52中任一项所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐，其中p是选自1和2的整数。

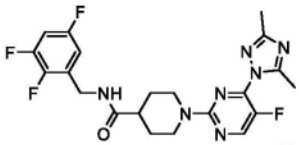
54.根据权利要求1的化合物，其中该化合物选自：

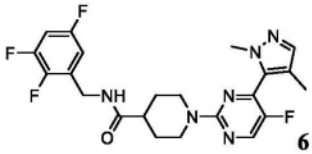

1

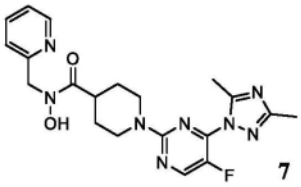

2

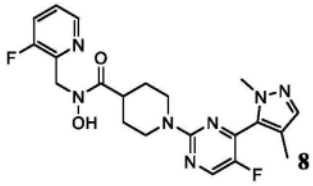

3

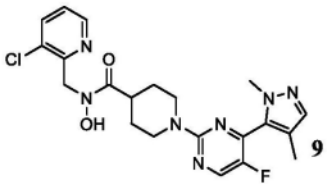

4

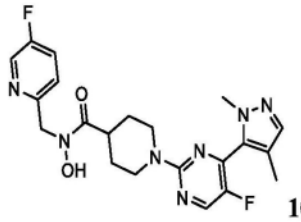

5

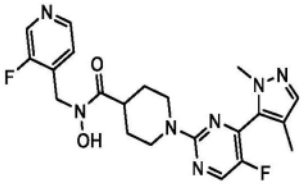

6

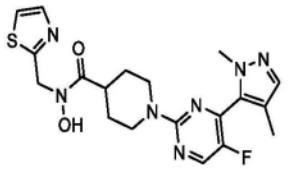

7

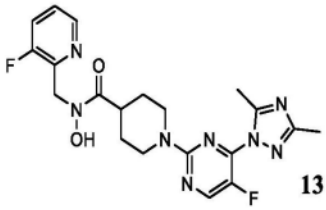

8

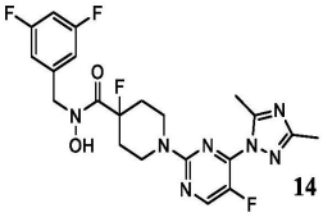

9

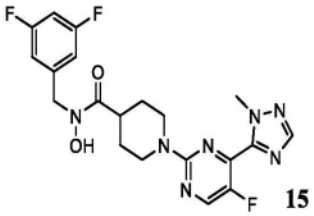

10

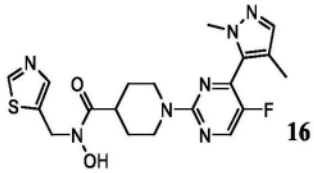

11

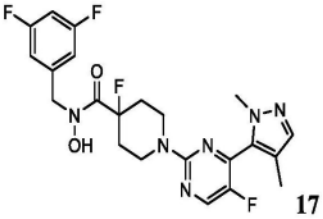

12

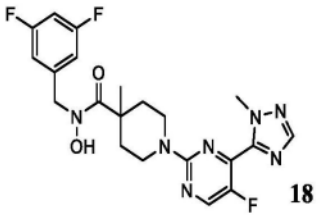

13

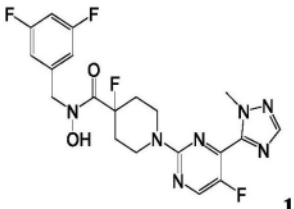

14

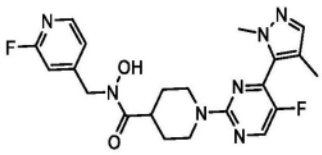

15

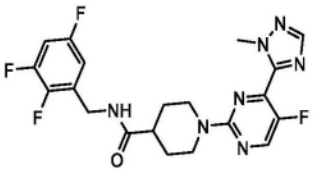

16

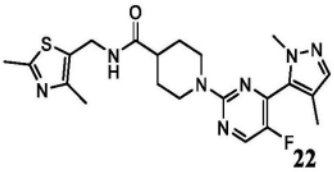

17

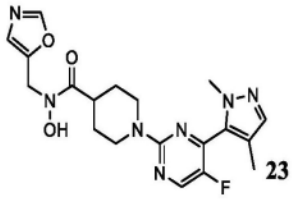

18

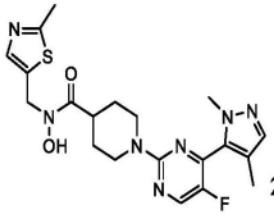

19

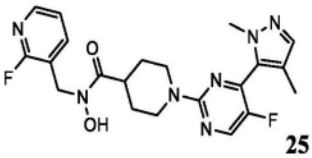

20

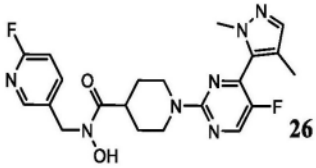

21

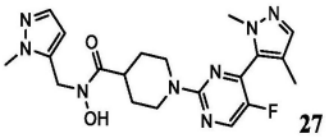

22

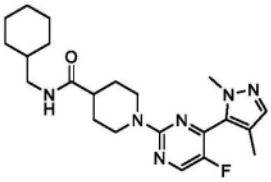

23

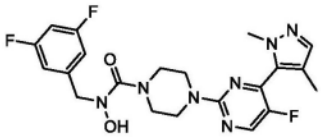

24

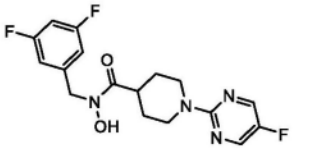

25

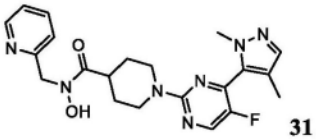

26

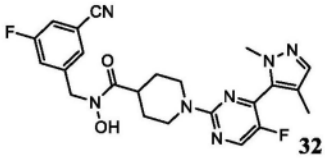

27

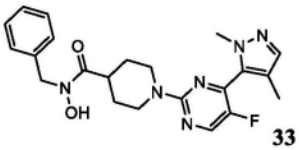

28

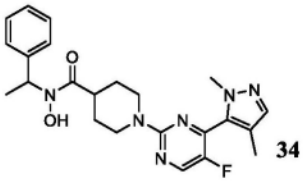

29

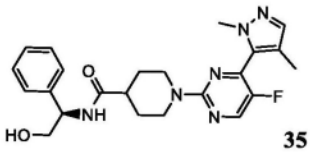

30

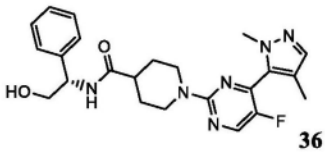

31

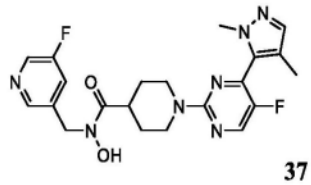

32

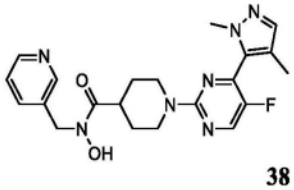

33

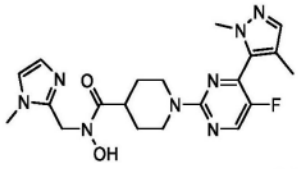

34

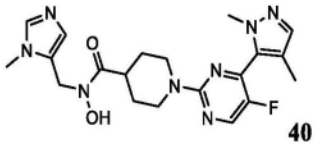

35

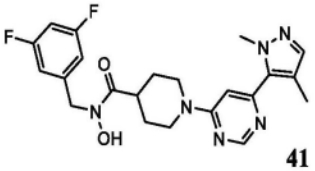

36

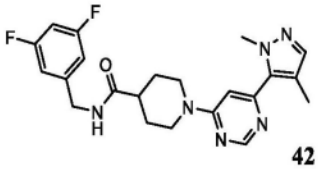

37

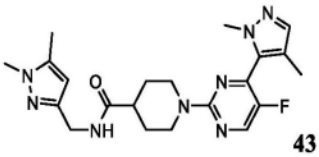

38

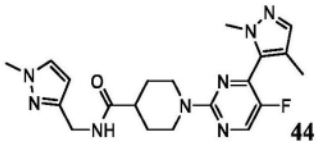

39

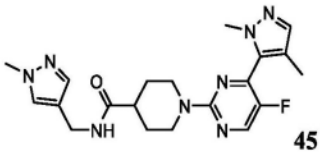

40

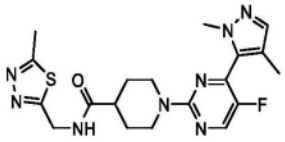

41

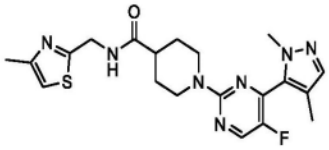

42

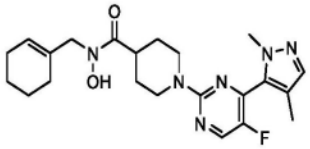

43

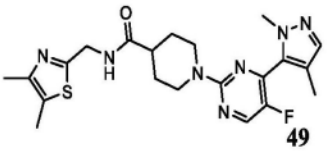

44

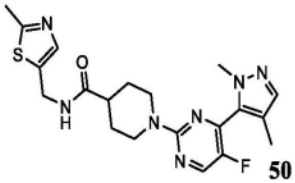

45

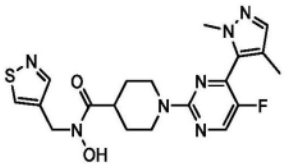

46

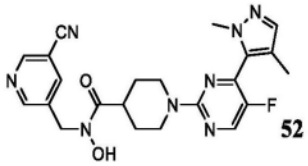

47

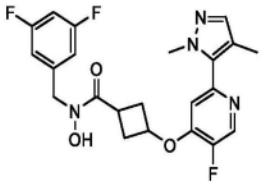

48

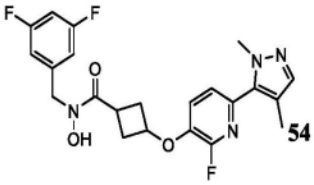

49

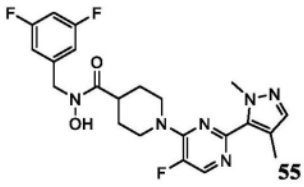

50

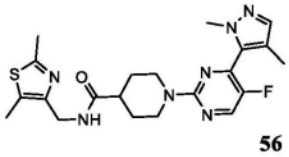

51

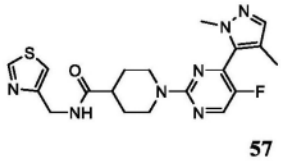

52

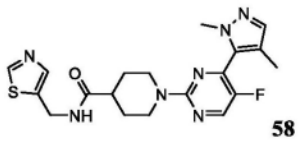

53

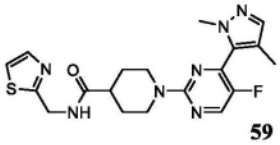

54

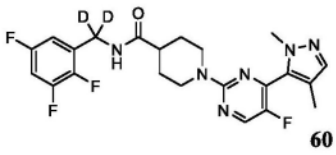

55

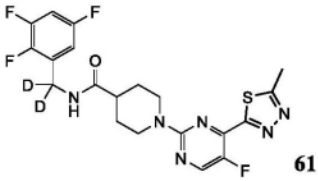

56

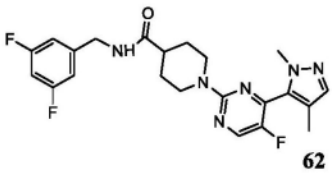

57

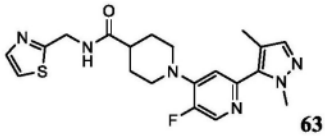

58

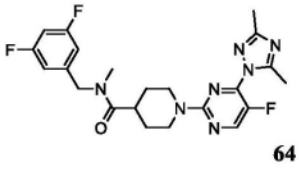

59

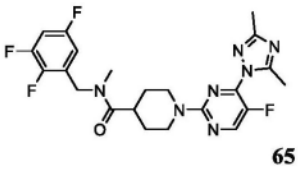

60

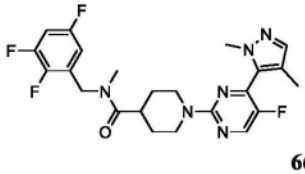

61

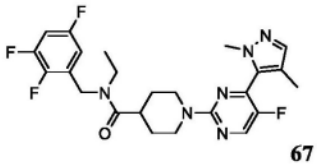

62

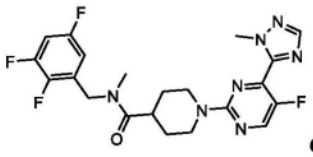

63

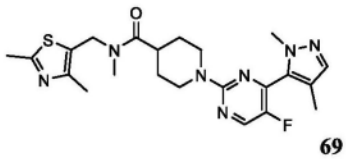

64

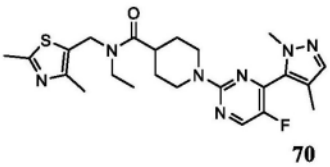

65

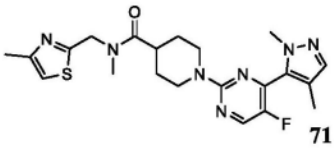

66

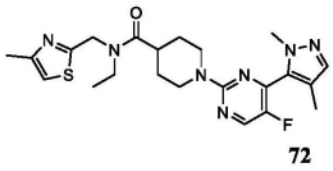

67

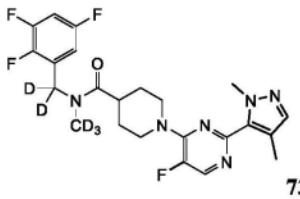

68

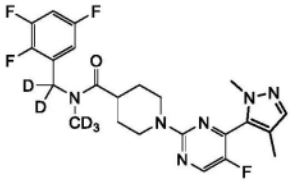

69

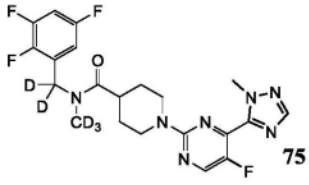

70

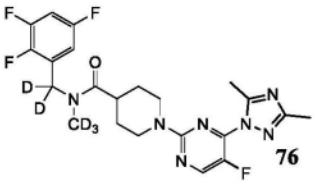

71

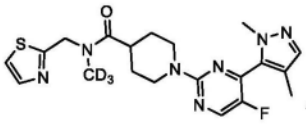

72

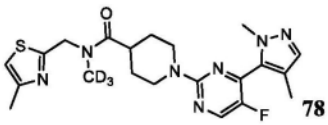

73

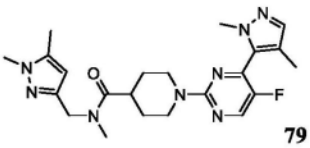

74

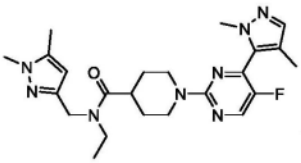

75

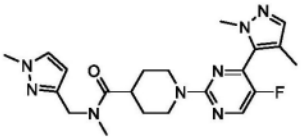

76

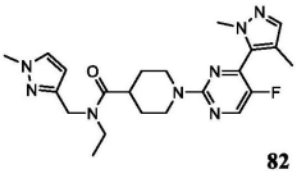

77

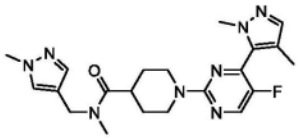

78

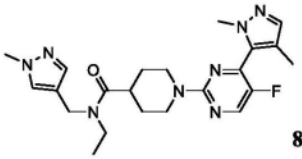

79

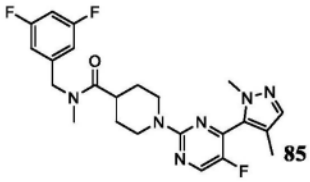

80

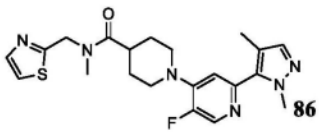

81

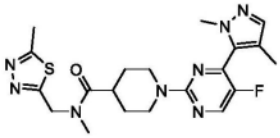

82

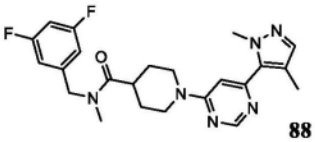

83

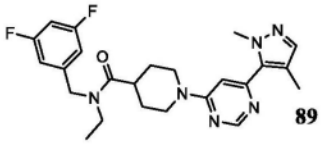

84

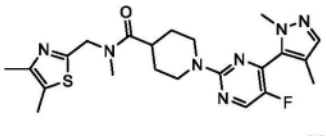

85

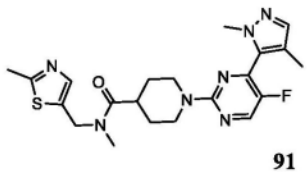

86

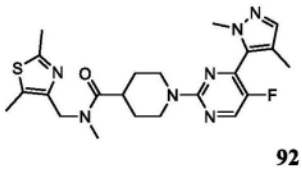

87

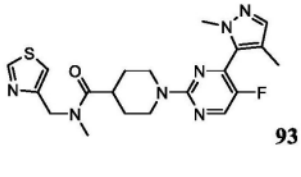

88

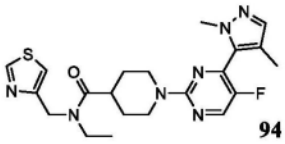

89

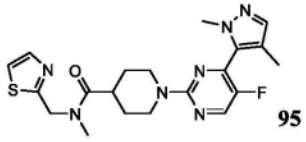

90

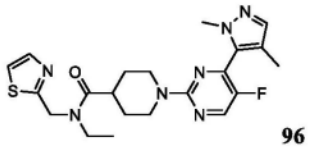

91

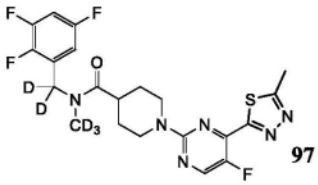

92

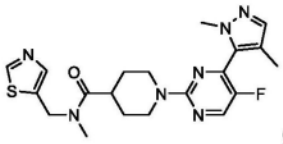

93

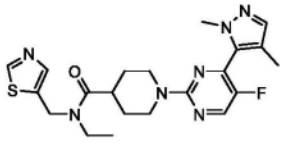

94


95


96


97


98


99

其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐。

55.一种药物组合物,其包括根据权利要求1-54中任一项所述的化合物、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

56.治疗疾病或状况的方法,包括给予受试者治疗有效量的根据权利要求1-54中任一项所述的化合物,其互变异构体,该化合物或该互变异构体的氘代衍生物,或前述的药学上可接受的盐或根据权利要求55的药物组合物;其中该疾病或状况选自炎性疾病,免疫性疾病,变应性疾病,移植排斥,坏死细胞疾病,神经变性疾病,中枢神经系统(CNS)疾病,缺血性脑损伤,眼病,传染病,和恶性肿瘤。

57.根据权利要求56的方法,其中该疾病或状况由受体相互作用蛋白1(RIP1)信号传导介导。

58.治疗由受体相互作用蛋白1(RIP1)信号传导介导的疾病或状况的方法,包括给予受试者治疗有效量的根据权利要求1-54中任一项所述的化合物,其互变异构体,该化合物或该互变异构体的氘代衍生物,或前述的药学上可接受的盐或根据权利要求55的药物组合物。

59.根据权利要求56-58中任一项所述的方法,其中该疾病或状况选自溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、类风湿性关节炎、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病和病毒感染。

60.抑制受体相互作用蛋白1(RIP1)的方法,包括使RIP1蛋白或其片段与根据权利要求1-54中任一项所述的化合物,其互变异构体,该化合物或该互变异构体的氘代衍生物,或前述的药学上可接受的盐或根据权利要求55的药物组合物接触。

受体相互作用蛋白1抑制剂、其制备及用途

技术领域

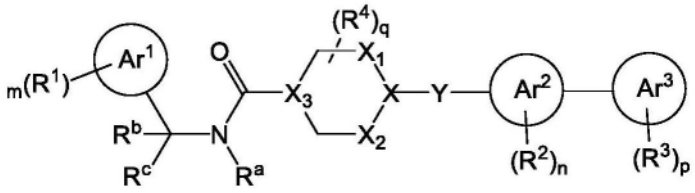
[0001] 本公开涉及调节受体相互作用蛋白1(RIP1)的化合物,包含这些化合物的组合物,制备这些化合物的方法,以及使用这些化合物治疗各种例如由RIP1介导的疾病或状况的方法。

背景技术

[0002] 坏死是程序性细胞死亡(PCD)的一种重要形式,是一种高度调节的半胱天冬酶非依赖类型的细胞死亡,在许多坏死细胞疾病中发挥着关键作用,表现为各种病理形式的细胞死亡,包括缺血性脑损伤、神经变性疾病、病毒感染和外周自身免疫疾病(Dunai,et al.,Dec 2011,Pathol.Oncol.Res.:POR 17(4):791-800.J.Med.Chem.2020,63,4,1490-1510.Nature Reviews Drug Discovery,19,553-571(2020))。RIP1是一种多功能信号转导物,参与介导核因子κB(NF-κB)活化、细胞凋亡和坏死。RIP1的激酶活性在介导坏死(一种半胱天冬酶非依赖途径的坏死性细胞死亡)中起关键作用(J.Med.Chem.2017,60,3,972-986.Holler et al.Nat Immunol 2000;1:489-495;Degterev etal.Nat Chem Biol 2008;4:313-321.)。RIP1已成为治疗许多人类神经变性、自身免疫和炎症疾病如银屑病、类风湿性关节炎和溃疡性结肠炎(Pharmacol.Res.Perspect.2017,5,e00365,PNAS May 14,2019 116(20)9714-9722)以及CNS适应症如ALS和阿尔茨海默病(Nat.Rev.Neurosci.2019,20,19-33)的有前景的治疗靶点。

发明内容

[0003] 本公开的一个方面提供了选自式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐的化合物,其可用于治疗各种疾病或状况例如由受体相互作用蛋白1(RIP1)介导的疾病或状况。例如,本文公开了以下结构式I的化合物:

[0004] 

[0005] 式I

[0006] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,其中:

[0007] X是C或N;

[0008] 当X为N时,X_1和X_2为C;

[0009] 当X为C时,X_1和X_2不存在;

[0010] 当X是C时,Y是O,或者当X是N时,Y不存在;

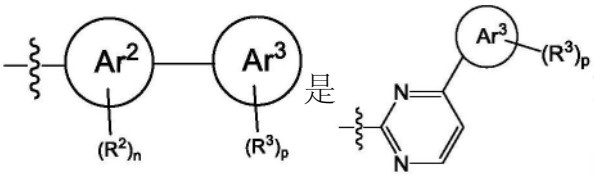
[0011] X_3是C或N；

[0012] 其中C的化合价由氢原子和/或R^4满足；

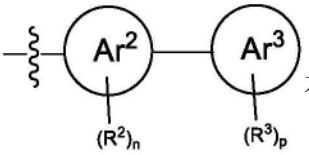
[0013] R^a是氢，C_1-C_6烷基，C_3-C_6环烷基，或-OH；

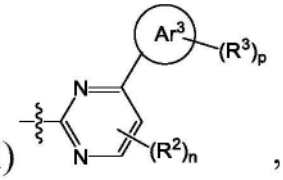
[0014] R^b和R^c各自独立地是氢，C_1-C_4烷基，或C_1-C_4杂烷基；

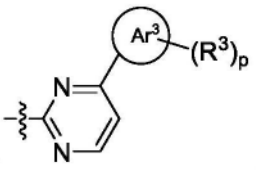
[0015] Ar^1是苯基，C_5-C_6碳环基，5-至6-元杂芳基，或5-至6-元杂环基；条件是当



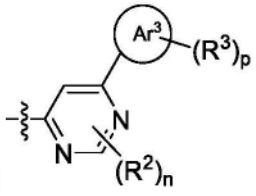
[0016] 当X为C且Y为O时，Ar^2和Ar^3各自独立地是苯基、C_5-C_6碳环基、5至6元杂芳基、或5至6元杂环基；

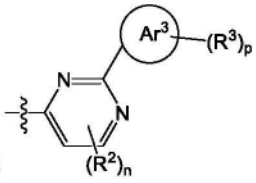
[0017] 当X是N并且Y不存在时，



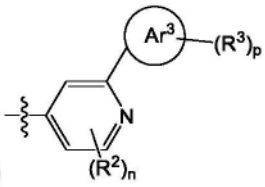
，

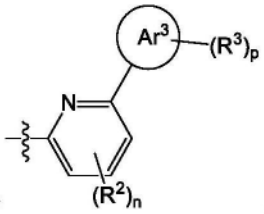
，

[0018] 

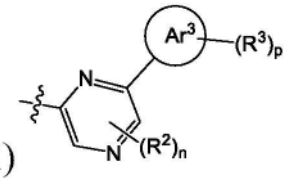
，

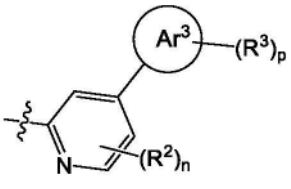
，



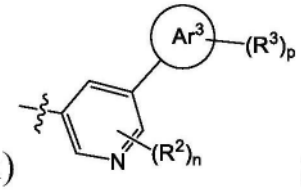
，

，

[0019] 

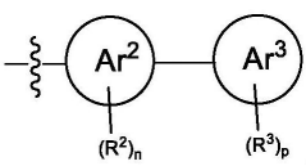
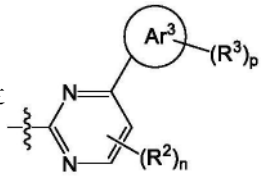
，

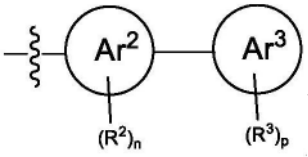
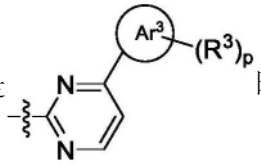
，或者

[0020] 

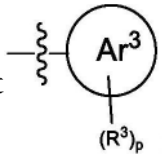
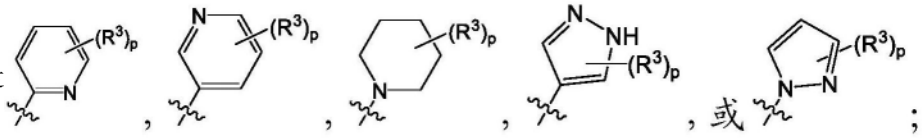
；

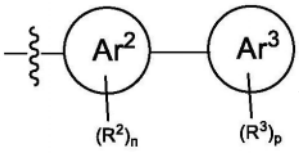
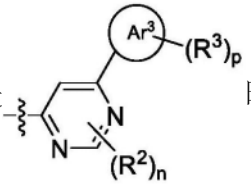
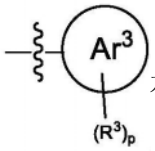
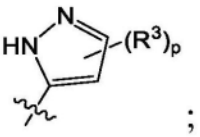
[0021] 其中：

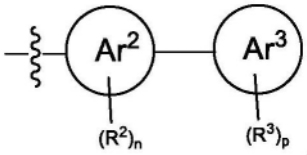
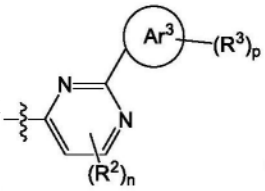
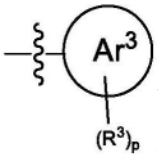
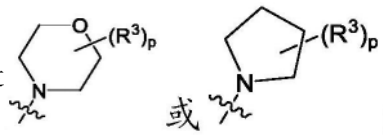
[0022] (i)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,5-至6-元杂环基,或不存在;

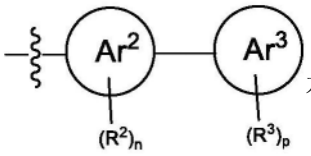
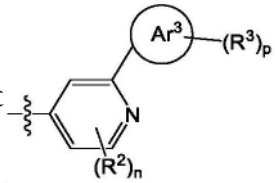
[0023] (ii)当是时:

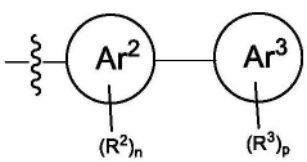
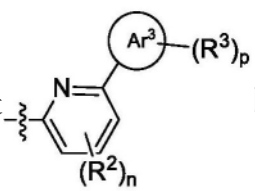
[0024] Ar^1不能是呋喃基;并且

[0025] Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;条件是不能是;

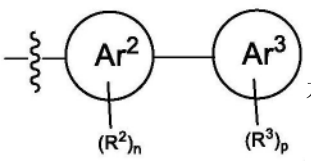
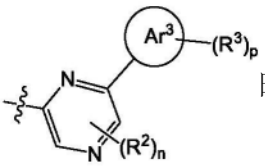
[0026] (iii)当是时,是;

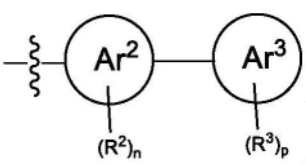
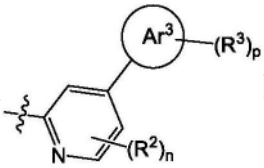
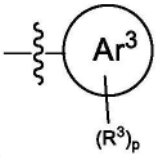
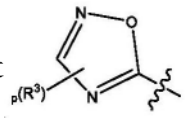
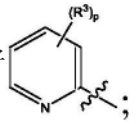
[0027] (iv)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;条件是不能是;

[0028] (v)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;

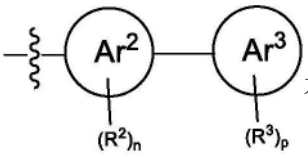
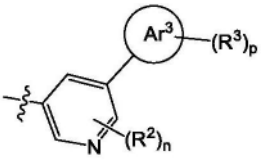
[0029] (vi)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-

至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;

[0030] (vii)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;

[0031] (viii)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;条件是不能是或者;

和

[0032] (ix)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;

[0033] R^1、R^2、R^3和R^4每次出现时各自独立地选自卤素,氰基,C_1-C_6烷基,C_3-C_6环烷基,C_2-C_6烯基,C_1-C_6烷氧基,-C(=O)(C_1-C_6烷基),-C(=O)(C_3-C_6环烷基),-C(=O)NR^pR^q,-NR^pR^q,-$NR^pC(=O)R^s$,-$NR^pC(=O)OR^s$,-$NR^pC(=O)NR^qR^r$,-$NR^pS(=O)_wR^s$,-OR^s,-OC(=O)R^s,-OC(=O)OR^s,-OC(=O)NR^pR^q,-$S(=O)_wR^s$,和-$S(=O)_wNR^pR^q$;其中:

[0034] R^1、R^2、R^3和R^4中任一个的C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_6烯基和C_1-C_6烷氧基,-C(=O)(C_1-C_6烷基)的C_1-C_6烷基和-C(=O)(C_3-C_6环烷基)的C_3-C_6环烷基各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素,氰基,-C(=O)R^s,-C(=O)OR^s,-C(=O)NR^pR^q,-NR^pR^q,-$NR^pC(=O)R^s$,-$NR^pC(=O)OR^s$,-$NR^pC(=O)NR^qR^r$,-$NR^pS(=O)_wR^s$,-OR^s,-OC(=O)R^s,-OC(=O)OR^s,-OC(=O)NR^pR^q,-$S(=O)_wR^s$,和-$S(=O)_wNR^pR^q$;

[0035] R^p、R^q和R^r每次出现时各自独立地选自氢和C_1-C_4烷基;其中:

[0036] R^p、R^q和R^r中任一个的C_1-C_4烷基任选被1-3个选自卤素,氰基和-OH的基团取代;

[0037] R^s每次出现时各自独立地选自氢和C_1-C_4烷基;其中:

[0038] R^s中任一个的C_1-C_4烷基任选被1-3个选自卤素,氰基和-OH的基团取代;

[0039] w是选自1和2的整数;和

[0040] m、n、p和q各自为独立选自0、1、2和3的整数。

[0041] 在本公开的一个方面中,式I的化合物选自下面所示的化合物1-99、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐。

[0042] 在一些实施方案中,本公开提供了药物组合物,其包括式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物、其互变异构体、该化

合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。在一些实施方案中,该药物组合物可以包括选自下面所示的化合物1-99的化合物、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐。这些组合物可以进一步包括另外的活性药剂。

[0043] 本公开的另一个方面提供了治疗疾病或状况的方法,包括给予受试者治疗有效量的式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或包括上述中任一种的药物组合物,其中该疾病或状况选自炎性疾病,免疫性疾病(自身免疫疾病),变应性疾病,移植排斥,坏死细胞疾病,神经变性疾病,中枢神经系统(CNS)疾病,眼病,传染病,和恶性肿瘤。本公开的进一步的方面提供了治疗由RIP1介导的疾病或状况的治疗,包括给予受试者治疗有效量的式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或包括上述中任一种的药物组合物。

[0044] 在一些实施方案中,该治疗方法包括给予受试者选自下面所示的化合物1-99的化合物、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或包括上述中任一种的药物组合物。在一些实施方案中,该治疗方法包括在与式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐相同的药物组合物中,或者在单独的组合物中,向需要其的受试者给予另外的活性药剂。在一些实施方案中,该治疗方法包括在相同的药物组合物中或者在单独的组合物中,给予选自下面所示的化合物1-99、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐的化合物,以及另外的活性药剂。

[0045] 本文还公开了介导例如抑制RIP1的方法,包括使RIP1蛋白或其片段与式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或包括上述中任一种的药物组合物接触。在一些实施方案中,该抑制RIP1的方法包括使RIP1蛋白或其片段与选自下面所示的化合物1-99、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐的化合物,或包括上述中任一种的药物组合物接触。

具体实施方式

[0046] 定义

[0047] 如本文中所用的,当术语“a”或“an”涉及名词时,涵盖表述“至少一”,因此涵盖名词的单数和复数单元。例如,“另外的药剂”是指单一或两个或更多个另外的药剂。

[0048] 术语“RIP1”、“RIPK1”、“受体相互作用蛋白1”、“受体相互作用蛋白1激酶”和“受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1”均指在人类中的,由位于6号染色体的RIPK1基因(也称

为RIP1基因)编码的酶。该蛋白属于受体相互作用蛋白(RIP)激酶家族,该家族由7个成员组成,RIP1是该家族的第一个成员。671-氨基酸和76kDa蛋白包含在300-氨基酸N端中的丝氨酸/苏氨酸激酶结构域,在112-氨基酸C端中的死亡结构域,以及激酶和死亡结构域之间的中间区域,称为中间结构域。如本文所用,当提及RIP1时,"片段"是指激酶、死亡和中间结构域中的任何一个或多个,或含有15-100个氨基酸残基的肽片段。

[0049] 如本文中所用的,术语"抑制剂"是指具有降低或抑制如上文所定义的受体相互作用蛋白1或RIP1的表达和/或降低或抑制受体相互作用蛋白1或RIP1的活性(例如,通过阻断蛋白的活性位点)的能力的有机化学小分子化合物(例如,≤10kDa)。

[0050] 除非另外指示为立体异构体的集合(例如,外消旋体的集合、顺式/反式立体异构体的集合,或(E)和(Z)立体异构体的集合),否则,当提及本公开的化合物时,术语"化合物"是指具有一致化学结构的分子的集合,不同之处在于在分子的组成性原子之间可存在同位素变异。因此,本领域技术人员将了解,由含有指示氘原子的特定化学结构表示的化合物也将含有在所述结构中的一个或多个指示氘位置处具有氢原子的更小量的同位素体。本公开的化合物中的此类同位素体的相对量将取决于多种因素,包括,例如,用于制备化合物的试剂的同位素纯度以及在用于制备化合物的多个合成步骤中掺入同位素的效率。然而,如上文所阐述,此类同位素体的相对量总计将小于化合物的49.9%。在其他实施方案中,此类同位素体的相对量总计将小于化合物的47.5%、小于40%、小于32.5%、小于25%、小于17.5%、小于10%、小于5%、小于3%、小于1%或小于0.5%。

[0051] 如本文所用,"任选取代的"可与短语"取代或未取代的"互换。一般来说,术语"取代的"是指给定结构中的氢自由基被指定取代基的基团置换。除非另外规定,否则"任选取代的"基团可在基团的每个可取代位置处具有取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置可被选自指定组的多于一个取代基取代时,每个位置处的取代基可以是相同或不同的。本公开所设想的取代基的组合是使得形成稳定或化学上可行的化合物的那些。

[0052] 术语"同位素体"是指化学结构仅在其同位素组成上不同的物类。另外,除非另外陈述,否则本文所描绘的结构还意在包括仅在一个或多个同位素富集的原子的存在方面不同的化合物。例如,除氢被氘或氚置换或碳被^{13}C或^{14}C置换之外具有本公开结构的化合物在本公开的范围内。

[0053] 除非另外指示,否则本文所描绘的结构还意在包括所述结构的所有异构形式,例如,外消旋混合物、顺式/反式异构体、几何(或构型)异构体,诸如(Z)和(E)双键异构体,以及(Z)和(E)构型异构体。因此,本发明化合物的几何和构型混合物在本公开的范围内。除非另外陈述,否则本公开化合物的所有互变异构形式均在本公开的范围内。

[0054] 如本文所用,术语"互变异构体"是指一起平衡存在并且容易地通过分子内的原子(例如氢原子)或基团的迁移互换的化合物的两种或更多种异构体中的一种。

[0055] 如本文所用,"立体异构体"是指对映异构体和非对映异构体。

[0056] 如本文所用,"氘代衍生物"是指具有与参考化合物相同的化学结构但一个或多个氢原子被氘原子("D"或"2H")替代的化合物。式I化合物的氘代衍生物的非限制性实例是化合物60、61、73至78和97。应认识到,取决于在合成中使用的化学材料的来源,一些天然同位素丰度变异发生在所合成的化合物中。天然丰富的稳定氢同位素的浓度,尽管这种变异,与本文所描述的氘代衍生物的稳定同位素替代的程度相比是小的并且不重要的。因此,除非

另外陈述,否则当提及本公开化合物的“氘代衍生物”时,至少一个氢以高于其天然同位素丰度(通常为约0.015%)许多的水平被氘替代。在一些实施方案中,本公开的氘代衍生物的各氘原子的同位素富集因子为至少3500(在各指定氘原子处52.5%氘掺入)、至少4500(在各指定氘原子处67.5%氘掺入)、至少5000(在各指定氘原子处75%氘掺入)、至少5500(在各指定氘原子处82.5%氘掺入)、至少6000(在各指定氘原子处90%氘掺入)、至少6333.3(在各指定氘原子处95%氘掺入)、至少6466.7(在各指定氘原子处97%氘掺入)或至少6600(在各指定氘原子处99%氘掺入)。

[0057] 如本文所用,术语“同位素富集因子”是指指定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。

[0058] 如本文中所用的,术语“烷基”是指完全饱和的直链或支链、取代或未取代的烃链。除非另有说明,烷基含有1至20个烷基碳原子。在一些实施方案中,烷基含有1至10个脂族碳原子。在一些实施方案中,烷基含有1至8个脂族碳原子。在一些实施方案中,烷基含有1至6个烷基碳原子。在一些实施方案中,烷基含有1至4个烷基碳原子。在其他实施方案中,烷基含有1至3个烷基碳原子。在又一些实施方案中,烷基含有1至2个烷基碳原子。在一些实施方案中,烷基被取代。在一些实施方案中,烷基是未被取代的。在一些实施方案中,烷基是线性或直链的或无支链的。在一些实施方案中,烷基是支链的。

[0059] 如本文中所用的,术语“杂烷基”是指如本文所定义的烷基,其中一个或多个组成碳原子已被氮、氧或硫替代,例如CH_3CH_2OH,$CH_3CH_2OC_2H_5$,CH_3CH_2SH,$CH_3CH_2SC_2H_5$,$CH_3CH_2NH_2$,$CH_3CH_2NHC_2H_5$等。在一些实施方案中,除了用氮、氧或硫替代一个或多个组成碳原子之外,杂烷基还任选地如本文所定义地被取代。

[0060] 术语“环烷基”是指完全饱和的单环烃(例如,C_{3-8})或螺环、稠合或桥连的双环或三环烃(例如,C_{8-14}),例如所述双环或三环环系中的任何单个环具有3至7个成员。在一些实施方案中,环烷基被取代。在一些实施方案中,环烷基是未被取代的。在一些实施方案中,环烷基是C_3-C_{12}环烷基。在一些实施方案中,环烷基是C_3-C_8环烷基。在一些实施方案中,环烷基是C_3-C_6环烷基。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0061] 术语“碳环基”涵盖术语“环烷基”并且是指完全饱和的单环烃(例如C_{3-8})或螺环、稠合或桥连的双环或三环烃(例如C_{8-14}),或者其是部分饱和的,因为它包含一个或多个不饱和单元但不是芳香性的,例如,所述双环环系中的任何单个环具有3至7个成员。双环碳环基包括这些的组合:稠合到例如苯基的单环碳环。在一些实施方案中,碳环基被取代。在一些实施方案中,碳环基是未被取代的。在一些实施方案中,碳环基是C_3-C_{12}碳环基。在一些实施方案中,碳环基是C_3-C_{10}碳环基。在一些实施方案中,碳环基是C_3-C_8碳环基。在一些实施方案中,碳环基是C_6碳环基。

[0062] 如本文中所用的,术语“烯基”是指含有一个或多个双键的直链或支链、取代或未取代的烃链。在一些实施方案中,烯基被取代。在一些实施方案中,烯基是未被取代的。在一些实施方案中,烯基是线性的、直链的或无支链的。在一些实施方案中,烯基是支链的。

[0063] 如本文中所用的,术语“杂环基”是指非芳族的(即,完全饱和的或部分饱和的,因为它含有一个或多个不饱和单元,但不是芳族的)、单环的、或螺环的、稠合的、或桥接的双环或三环环系,其中一个或多个环成员是独立选择的杂原子。双环杂环基包括例如单环的以下组合:与单环杂环基稠合的单环杂芳基;与另一个单环杂环基稠合的单环杂环基;与苯

基稠合的单环杂环基;与单环碳环基/环烷基稠合的单环杂环基;和与单环碳环基/环烷基稠合的单环杂芳基。在一些实施方案中,“杂环基”基团含有3至14个环成员,其中一个或多个环成员是独立地选自例如氧、硫、氮和磷的杂原子。在一些实施方案中,双环或三环环系中的每个环含有3至7个环成员。在一些实施方案中,杂环具有至少一个不饱和碳-碳键。在一些实施方案中,杂环具有至少一个不饱和碳-氮键。在一些实施方案中,杂环具有一个独立地选自氧、硫、氮和磷的杂原子。在一些实施方案中,杂环具有一个为氮原子的杂原子。在一些实施方案中,杂环具有一个为氧原子的杂原子。在一些实施方案中,杂环具有两个各自独立地选自氮和氧的杂原子。在一些实施方案中,杂环具有三个各自独立地选自氮和氧的杂原子。在一些实施方案中,杂环被取代。在一些实施方案中,杂环是未被取代的。在一些实施方案中,杂环基是3-12元杂环基。在一些实施方案中,杂环基是3-10元杂环基。在一些实施方案中,杂环基是4-9元杂环基,例如含有至少一个N原子和任选地至少一个O原子的4至9元杂环基。在一些实施方案中,杂环基是5-10元杂环基。在一些实施方案中,杂环基是5-8元杂环基。在一些实施方案中,杂环基是5或6元杂环基。在一些实施方案中,杂环基是6元杂环基。在一些实施方案中,杂环基是6元杂环基。单环杂环基的非限制性实例包括哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基等。

[0064] 术语“杂原子”是指氧、硫、氮和磷中的一种或多种,包括氮或硫的任何氧化形式;任何碱性氮或杂环的可取代氮的季铵化形式,例如N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中的)、NH(如在吡咯烷基中的)或NR^+(如在N-取代的吡咯烷基中的)。

[0065] 如本文中所用的,术语“不饱和的”是指某部分具有一个或多个不饱和单元或不饱和度。不饱和是这样的状态,其中化合物中并非所有可用的价键都被取代基满足,因此该化合物含有一个或多个双键或三键。

[0066] 如本文中所用的,“烷氧基”是指如上所定义的烷基,其中烷基的一个碳被氧(“烷氧基”)原子替代,条件是该氧原子连接在两个碳原子之间。

[0067] 术语“卤素”包括F、Cl、Br和I,即分别为氟、氯、溴和碘。

[0068] 如本文所用,“氰基”或“腈”基团是指C≡N。

[0069] 如本文中所用的,“芳环”是指含有具有由[4n+2]p轨道电子组成的离域π电子轨道的共轭平面环系的碳环或杂环,其中n是0至6的整数。“非芳”环是指不满足上述对芳族环提出的要求的碳环或杂环,并且可以是完全或部分饱和的。芳环的非限制性实例包括芳基和杂芳基环,其进一步定义如下。

[0070] 单独使用或作为较大部分如“芳基烷基”、“芳基烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的术语“芳基”是指单环或螺环、稠合或桥接的双环或三环环系,例如具有总共5至14个环成员,其中该系统中的每个环都是仅含有碳原子的芳环,并且其中双环或三环环系中的每个环含有3至7个环成员。芳基的非限制性实例包括苯基(C_6)和萘基(C_{10})环。在一些实施方案中,芳基被取代。在一些实施方案中,芳基是未被取代的。

[0071] 术语“杂芳基”是指单环或螺环、稠合或桥连的双环或三环环系,例如具有总共5-14个环成员,其中系统中的至少一个环是芳族的,系统中的至少一个环含有一个或多个杂原子,并且其中双环或三环环系中的每个环含有3至7个环成员。双环杂芳基包括例如单环的以下组合:单环杂芳基与另一个单环杂芳基稠合;和与苯基稠合的单环杂芳基。双环杂芳基的非限制性实例是异喹啉基、喹啉基、喹唑啉基和嘌呤基。在一些实施方案中,杂芳基被

取代。在一些实施方案中,杂芳基具有一个或多个选自例如氮、氧和硫的杂原子。在一些实施方案中,杂芳基具有一个杂原子。在一些实施方案中,杂芳基具有两个杂原子。在一些实施方案中,杂芳基是具有五个环成员的单环环系。在一些实施方案中,杂芳基是具有六个环成员的单环环系。在一些实施方案中,杂芳基是未取代的。在一些实施方案中,杂芳基是3-12元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是3-10元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是3-8元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5-10元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5-8元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是5元或6元杂芳基。在一些实施方案中,杂环基是5元杂芳基,例如含有1-3个氮原子的5元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基是6元杂芳基,例如含有1-3个氮原子的6元杂芳基。单环杂芳基的非限制性实例是吡啶基、嘧啶基、噻吩基、噻唑基、异噁唑基等。

[0072] 可用于本公开的适合溶剂的非限制性实例包括水、甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、二氯甲烷或亚甲基氯(CH_2Cl_2)、甲苯、乙腈(MeCN)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、乙酸甲酯(MeOAc)、乙酸乙酯(EtOAc)、庚烷、乙酸异丙酯(IPAc)、乙酸叔丁酯(t-BuOAc)、异丙醇(IPA)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、甲基乙基酮(MEK)、叔丁醇、二乙醚(Et_2O)、甲基-叔丁基醚(MTBE)、1,4-二氧己环以及N-甲基吡咯烷酮(NMP)。

[0073] 可用于本公开的适合的碱的非限制性实例包括1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、叔丁醇钾(KOtBu)、碳酸钾(K_2CO_3)、N-甲基吗啉(NMM)、三乙胺(Et_3N;TEA)、二异丙基-乙基胺(i-Pr_2EtN;DIPEA)、吡啶、氢氧化钾(KOH)、氢氧化钠(NaOH)、氢氧化锂(LiOH)以及甲醇钠(NaOMe;$NaOCH_3$)。

[0074] 本文公开了所公开的化合物的药学上可接受的盐。化合物的盐在酸和化合物的碱性基团之间形成,诸如氨基官能团;或在碱与化合物的酸性基团之间形成,诸如羧基官能团。

[0075] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内,适用于与人和其他哺乳动物的组织接触而无异常毒性、刺激、过敏反应等并且与合理益处/风险比相称的组分。“药学上可接受的盐”是指任何无毒盐,其在向受体施用后即能够直接地或间接地提供本公开的化合物。适合的药学上可接受的盐为例如公开于S.M.Berge等人J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,pp.1-19中的那些。

[0076] 通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸,诸如二硫化氢、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸;以及有机酸,诸如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、双酒石酸(bitartaric acid)、抗坏血酸、马来酸、苯磺酸(besylic acid)、富马酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、对溴苯基磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸以及乙酸;以及相关无机和有机酸。因此,此类药学上可接受的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐(monohydrogenphosphate)、磷酸二氢盐(dihydrogenphosphate)、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、癸酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐(propiolate)、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、β-羟基丁酸盐、乙醇酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺

酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐以及其他盐。在一些实施方案中，药学上可接受的酸加成盐包括与无机酸(诸如盐酸和氢溴酸)形成的那些，以及与有机酸(诸如马来酸)形成的那些。

[0077] 衍生自适当碱的药学上可接受的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐以及$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$盐。本公开还设想了本文所公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。碱金属盐和碱土金属盐的适合的非限制性实例包括钠、锂、钾、钙和镁。药学上可接受的盐的其他非限制性实例包括使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根以及芳基磺酸根的抗衡离子形成的铵、季铵以及胺阳离子。药学上可接受的盐的其他适合的非限制性实例包括苯磺酸盐和葡糖胺盐。

[0078] 术语“受试者”是指包括人类在内的动物。

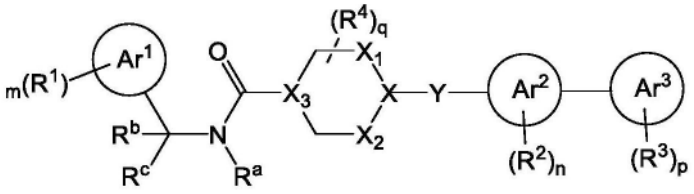
[0079] 术语“治疗有效量”是指产生给予其所期望效果(例如，疾病或状况的改善，减轻疾病或状况的严重性，和/或降低疾病或状况的进展，疾病或状况选自炎性疾病，免疫性疾病(例如，自身免疫疾病)，变应性疾病，移植排斥，坏死细胞疾病(例如，与程序性坏死(necroptosis)有关的疾病)，神经变性疾病，中枢神经系统(CNS)疾病，缺血性脑损伤，眼病，传染病，和恶性肿瘤，包括由受体相互作用蛋白1(RIP1)信号传导介导的那些；选自溃疡性结肠炎，克罗恩病，银屑病，类风湿性关节炎，肌萎缩性侧索硬化(ALS)，阿尔茨海默病，和病毒感染的疾病或状况，包括由RIP1信号传导介导的那些；由RIP1信号传导介导的疾病或状况)的化合物的量。治疗有效量的确切量将取决于治疗的目的并且可以由本领域技术人员使用已知技术确定(参见，例如，Lloyd(1999)，The Art，Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)。

[0080] 如本文中所用的，术语“治疗”及其同源词是指减缓或阻止疾病的进展。如本文中所用的，“治疗”及其同源词包括但不限于以下：完全或部分缓解、治愈疾病或状况或其症状、疾病或状况的较低风险，疾病或状况选自炎性疾病，免疫性疾病(例如，自身免疫疾病)，变应性疾病，移植排斥，坏死细胞疾病，神经变性疾病，中枢神经系统(CNS)疾病，缺血性脑损伤，眼病，传染病，和恶性肿瘤，包括由受体相互作用蛋白1(RIP1)信号传导介导的那些；选自溃疡性结肠炎，克罗恩病，银屑病，类风湿性关节炎，肌萎缩性侧索硬化(ALS)，阿尔茨海默病，和病毒感染的疾病或状况，包括由受体相互作用蛋白1(RIP1)信号传导介导的那些；由RIP1信号传导介导的疾病或状况。可以根据本领域已知的方法和技术评估这些症状中任一种的改善或其严重性的减轻。

[0081] 术语“约”和“大约”当与诸如百分数之类的数值结合使用时，包括如所指定的数值和本领域普通技术人员认可的数值范围(例如，百分数范围)。

[0082] II.化合物和组合物

[0083] 在第一个实施方案中，本公开的化合物是以下结构式I的化合物：

[0084] 

式 I

[0085] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受

的盐,其中:

[0086] X是C或N;

[0087] 当X为N时,X_1和X_2为C;

[0088] 当X为C时,X_1和X_2不存在;

[0089] 当X是C时,Y是O,或者当X是N时,Y不存在;

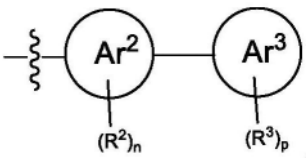
[0090] X_3是C或N;

[0091] 其中C的化合价由氢原子和/或R^4满足;

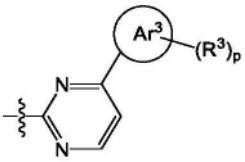
[0092] R^a是氢,C_1-C_6烷基,C_3-C_6环烷基,或-OH;

[0093] R^b和R^c各自独立地是氢,C_1-C_4烷基,或C_1-C_4杂烷基;

[0094] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;条件是当



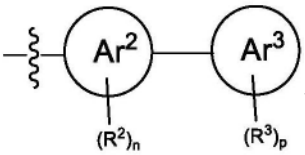
是



时,Ar^1不能是呋喃基;

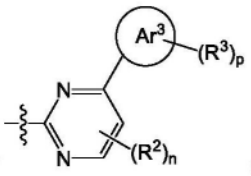
[0095] 当X为C且Y为O时,Ar^2和Ar^3各自独立地是苯基、C_5-C_6碳环基、5至6元杂芳基、或5至6元杂环基;

[0096] 当X是N并且Y不存在时,



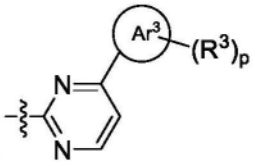
是:

(i)



,

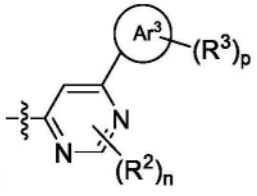
(ii)



,

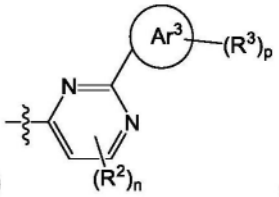
[0097]

(iii)



,

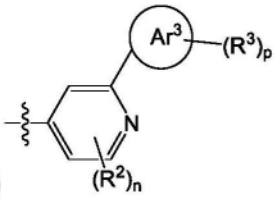
(iv)



,

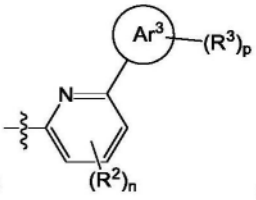
或者

(v)



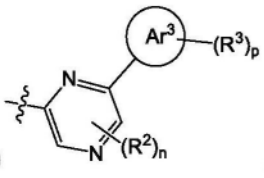
,

(vi)



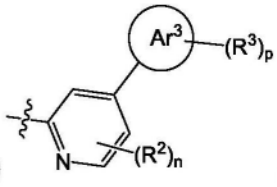
,

(vii)

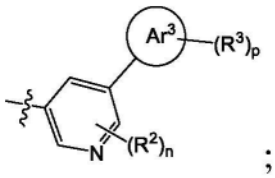


,

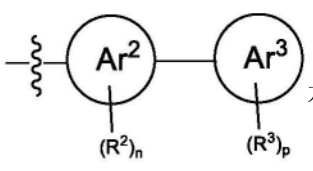
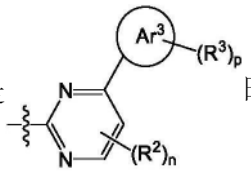
(viii)

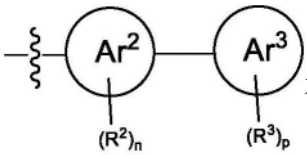
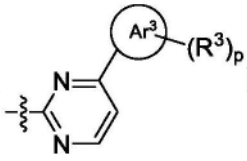


,

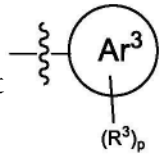
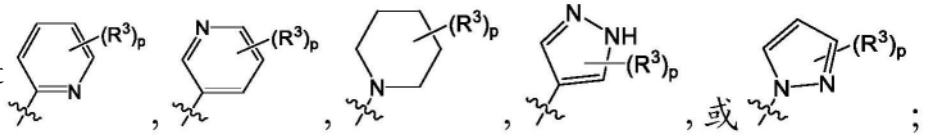
[0098]  ;

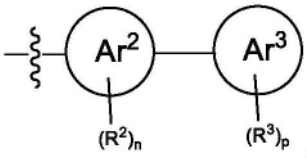
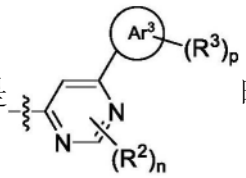
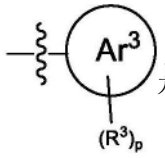
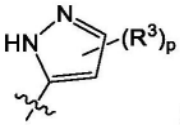
[0099] 其中:

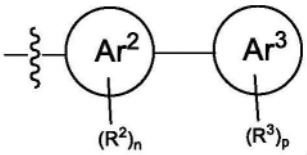
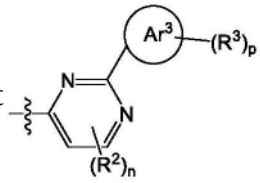
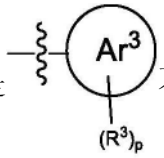
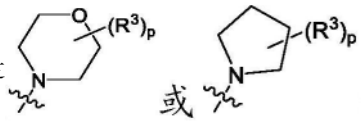
[0100] (i)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,5-至6-元杂环基,或不存在;

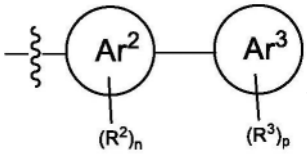
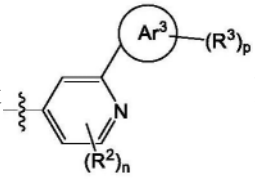
[0101] (ii)当是时:

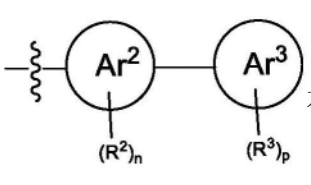
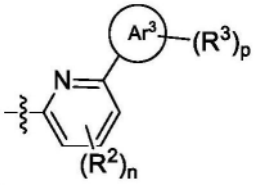
[0102] Ar^1不能是呋喃基;并且

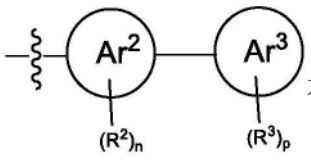
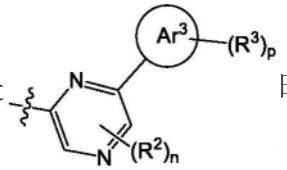
[0103] Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;条件是不能是;

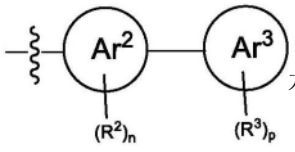
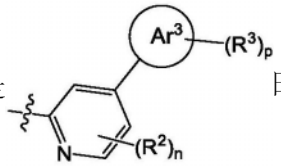
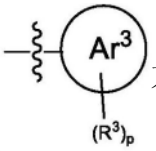
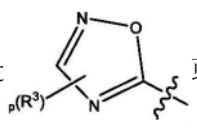
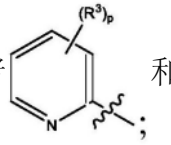
[0104] (iii)当是时,是;

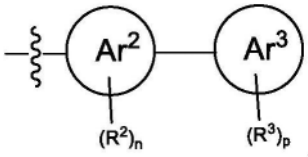
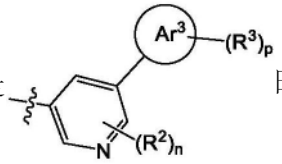
[0105] (iv)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;条件是不能是;

[0106] (v)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;

[0107] (vi)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;

[0108] (vii)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;

[0109] (viii)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;条件是不能是或者和

[0110] (ix)当是时,Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;

[0111] R^1、R^2、R^3和R^4每次出现时各自独立地选自卤素,氰基,C_1-C_6烷基,C_3-C_6环烷基,C_2-C_6烯基,C_1-C_6烷氧基,-C(=O)(C_1-C_6烷基),-C(=O)(C_3-C_6环烷基),-C(=O)NR^pR^q,-NR^pR^q,-$NR^pC(=O)R^s$,-$NR^pC(=O)OR^s$,-$NR^pC(=O)NR^qR^r$,-$NR^pS(=O)_wR^s$,-OR^s,-OC(=O)R^s,-OC(=O)OR^s,-OC(=O)NR^pR^q,-$S(=O)_wR^s$,和-$S(=O)_wNR^pR^q$;其中:

[0112] R^1、R^2、R^3和R^4中任一个的C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、C_2-C_6烯基和C_1-C_6烷氧基,-C(=O)(C_1-C_6烷基)的C_1-C_6烷基和-C(=O)(C_3-C_6环烷基)的C_3-C_6环烷基各自任选地被1至3个选自以下的基团取代:卤素,氰基,-C(=O)R^s,-C(=O)OR^s,-C(=O)NR^pR^q,-NR^pR^q,-$NR^pC(=O)R^s$,-$NR^pC(=O)OR^s$,-$NR^pC(=O)NR^qR^r$,-$NR^pS(=O)_wR^s$,-OR^s,-OC(=O)R^s,-OC(=O)OR^s,-OC(=O)NR^pR^q,-$S(=O)_wR^s$,和-$S(=O)_wNR^pR^q$;

[0113] R^p、R^q和R^r每次出现时各自独立地选自氢和C_1-C_4烷基;其中:

[0114] R^p、R^q和R^r中任一个的C_1-C_4烷基任选被1-3个选自卤素,氰基和-OH的基团取代;

[0115] R^s每次出现时各自独立地选自氢和C_1-C_4烷基;其中:

[0116] R^s中任一个的C_1-C_4烷基任选被1-3个选自卤素,氰基和-OH的基团取代;

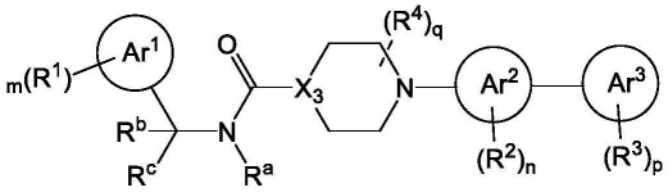
[0117] w是选自1和2的整数;和

[0118] m、n、p和q各自为独立选自0、1、2和3的整数。

[0119] 本文公开的取代基的组合是导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些。对于缩写或根据通常的实践,连接到某个原子(例如,碳原子C或氮原子N)上的某些氢原子在化学

结构、化学式或记号中没有被具体拼写;氢原子被认为以完成该某个原子(例如C或N)的化合价的程度而存在。例如,当X_1是C时,X_1可以连接到R^4和/或H,例如,X_1可以连接到两个氢原子,或者一个氢原子和一个卤素原子,或者一个氢原子和一个甲基,等等。

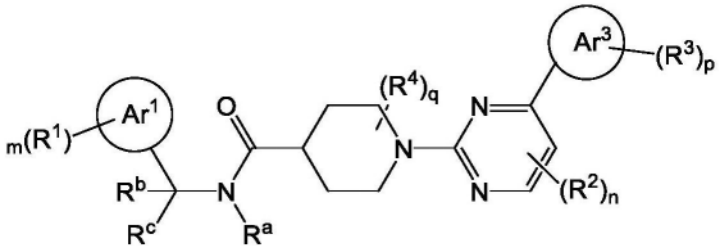
[0120] 在第二个实施方案中,本公开的化合物是以下结构式IIa的化合物:

[0121] 

式 IIa

[0122] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在前述实施方案中所定义。

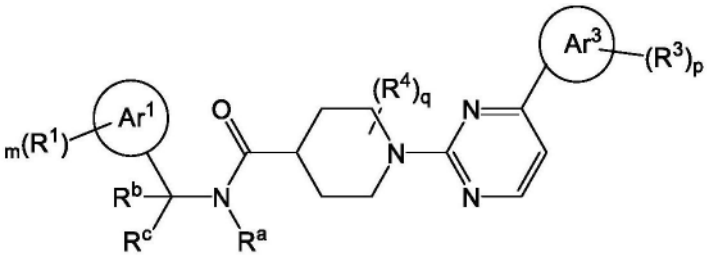
[0123] 在第三个实施方案中,本公开的化合物是以下结构式IIIa-1的化合物:

[0124] 

式 IIIa-1

[0125] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中Ar^1和Ar^3各自独立地是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在前述实施方案中的任一个中所定义。

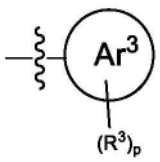
[0126] 在第四个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IIIa-2:

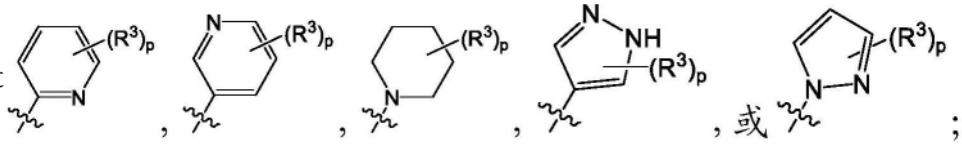
[0127] 

式 IIIa-2

[0128] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中:

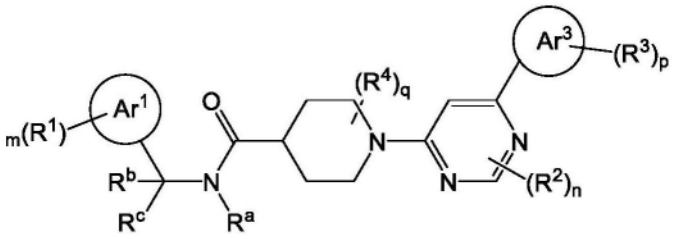
[0129] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;条件是Ar^1不能是呋喃基;并且

[0130] Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基或5-至6-元杂环基;条件是 

不能是 

[0131] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

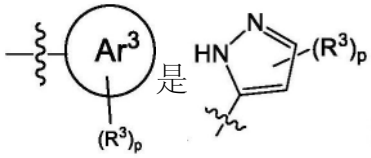
[0132] 在第五个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IIIa-3:

[0133] 

式 IIIa-3

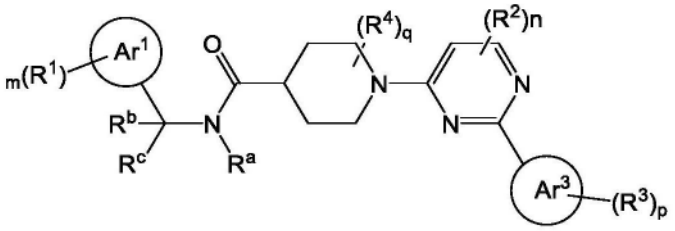
[0134] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中:

[0135] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;和

[0136] ;

[0137] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

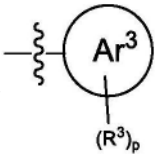
[0138] 在第六个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IIIa-4:

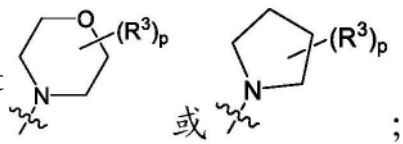
[0139] 

式 IIIa-4

[0140] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中:

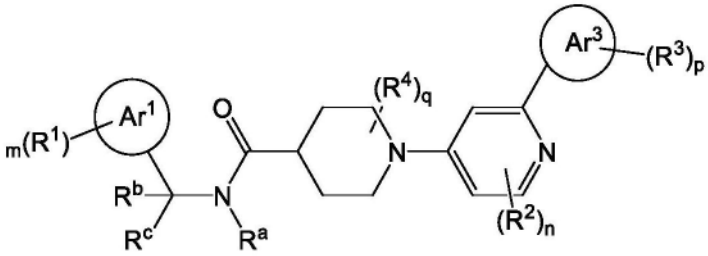
[0141] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;和

[0142] Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;条件是 

不能是 ;

[0143] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

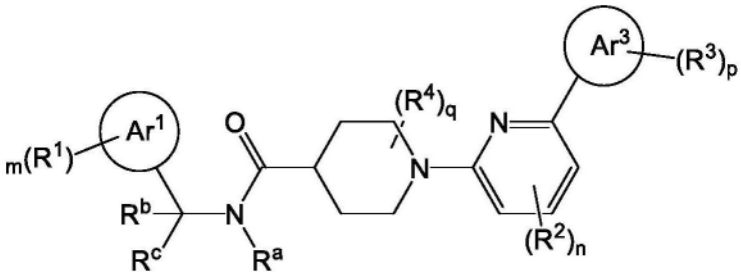
[0144] 在第七个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IIIa-5:

[0145] 

式 IIIa-5

[0146] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中Ar^1和Ar^3各自独立地是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

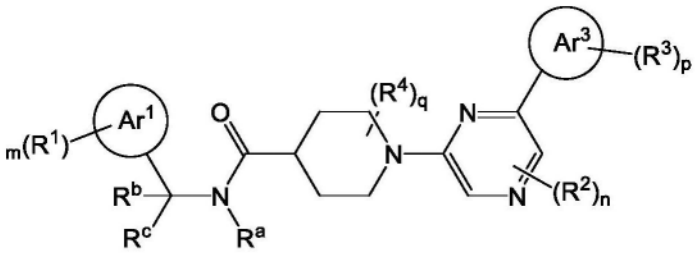
[0147] 在第八个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IIIa-6:

[0148] 

式 IIIa-6

[0149] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中Ar^1和Ar^3各自独立地是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

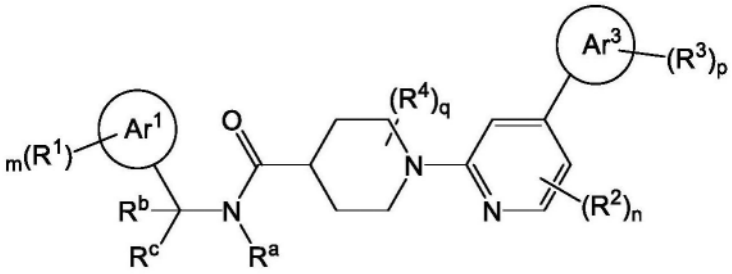
[0150] 在第九个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IIIa-7:

[0151] 

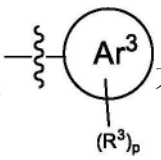
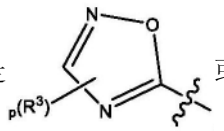
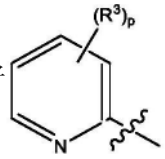
式 IIIa-7

[0152] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中Ar^1和Ar^3各自独立地是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

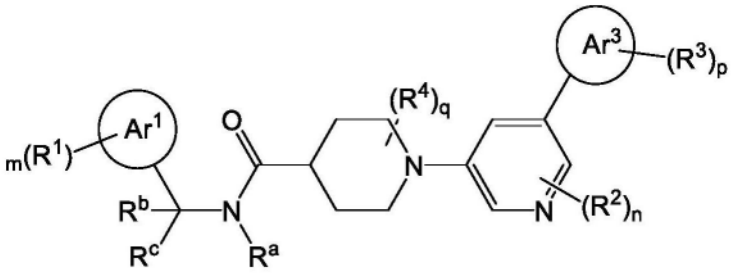
[0153] 在第十个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IIIa-8:

[0154] 

式 IIIa-8

[0155] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基,和Ar^3是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;条件是不能是或者;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

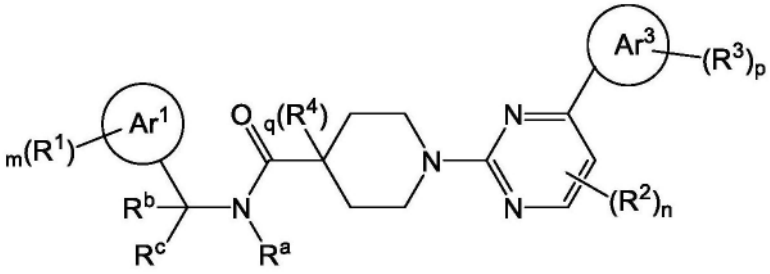
[0157] 在第十一个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IIIa-9:

[0158] 

式 IIIa-9

[0159] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中Ar^1和Ar^3各自独立地是苯基,C_5-C_6碳环基,5-至6-元杂芳基,或5-至6-元杂环基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0160] 在第十二个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IVa-1:

[0161] 

式 IVa-1

[0162] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受

的盐;其中:

[0163] R^a是氢,任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基,或-OH;

[0164] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,或5-至6-元杂芳基;

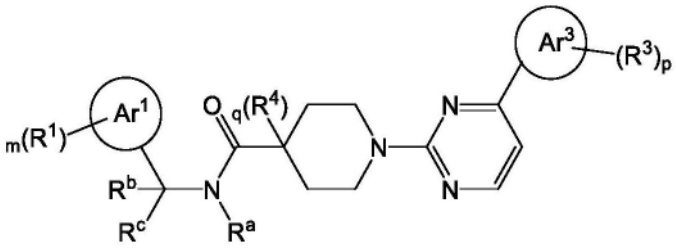
[0165] Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-至6-元杂环基;

[0166] R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

[0167] q是选自0和1的整数;

[0168] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0169] 在第十三个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IVa-2:

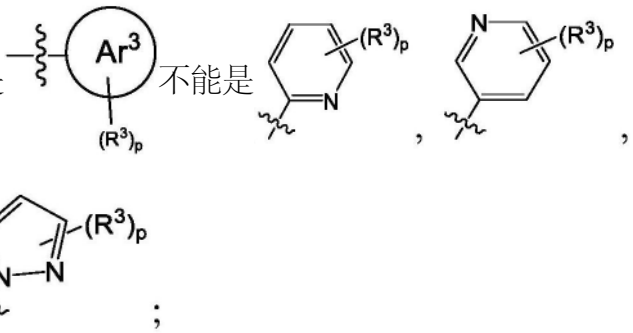
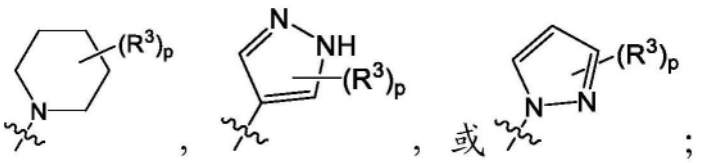
[0170] 

[0171] 式 IVa-2

[0172] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中:

[0173] R^a是氢,任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基,或-OH;

[0174] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,或5-至6-元杂芳基;

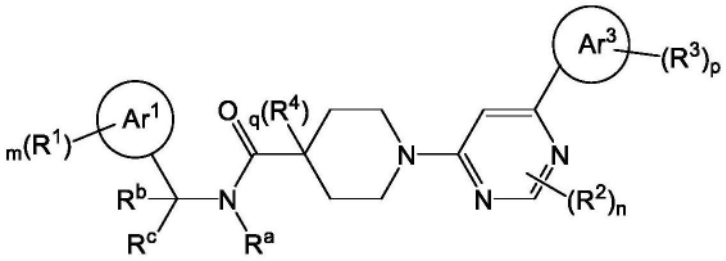
[0175] Ar^3是5-至6-元杂芳基;条件是不能是;

[0176] R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

[0177] q是选自0和1的整数;

[0178] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0179] 在第十四个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IVa-3:

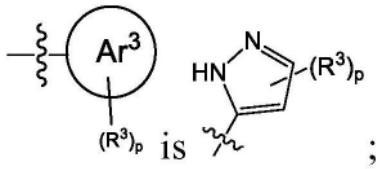
[0180] 

式 IVa-3

[0181] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中:

[0182] R^a是氢,任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基,或-OH;

[0183] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,或5-至6-元杂芳基;

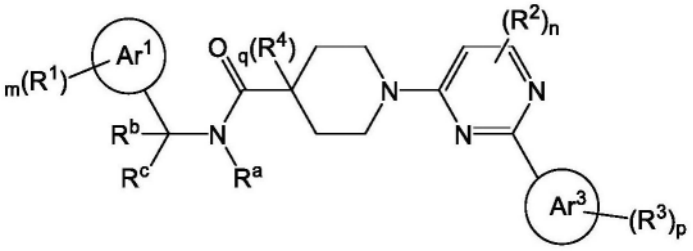
[0184] 

[0185] R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

[0186] q是选自0和1的整数;

[0187] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0188] 在第十五个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IVa-4:

[0189] 

式 IVa-4

[0190] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中:

[0191] R^a是氢,任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基,或-OH;

[0192] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,或5-至6-元杂芳基;

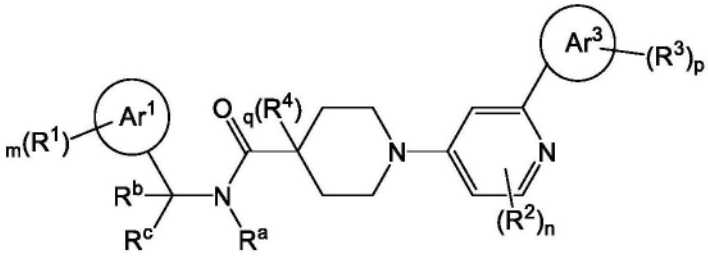
[0193] Ar^3是5-至6-元杂芳基;

[0194] R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

[0195] q是选自0和1的整数;

[0196] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0197] 在第十六个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IVa-5:

[0198] 

式 IVa-5

[0199] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中:

[0200] R^a是氢,任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基,或-OH;

[0201] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,或5-至6-元杂芳基;

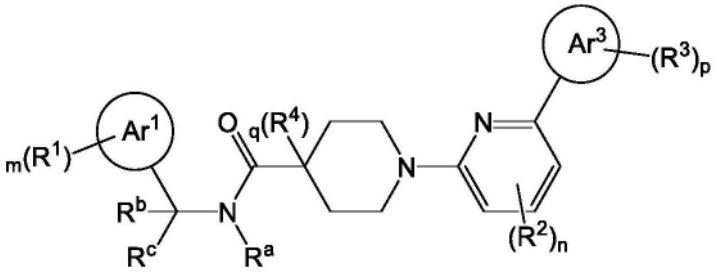
[0202] Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-或6-元杂环基;

[0203] R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

[0204] q是选自0和1的整数;

[0205] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0206] 在第十七个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IVa-6:

[0207] 

式 IVa-6

[0208] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中:

[0209] R^a是氢,任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基,或-OH;

[0210] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,或5-至6-元杂芳基;

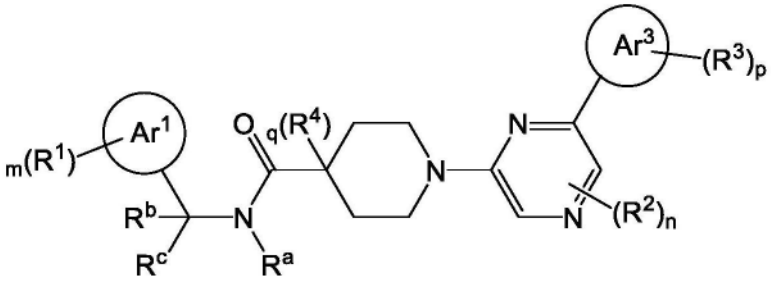
[0211] Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-或6-元杂环基;

[0212] R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

[0213] q是选自0和1的整数;

[0214] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0215] 在第十八个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IVa-7:

[0216] 

式 IVa-7

[0217] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中:

[0218] R^a是氢,任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基,或-OH;

[0219] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,或5-至6-元杂芳基;

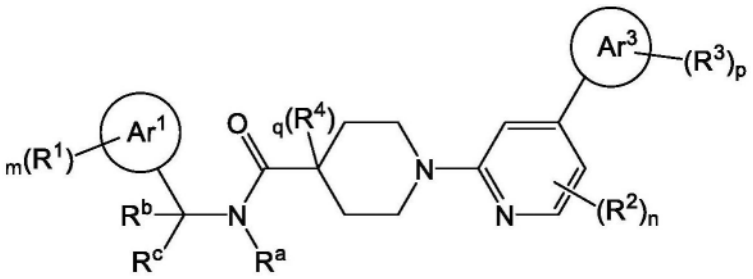
[0220] Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-至6-元杂环基;

[0221] R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

[0222] q是选自0和1的整数;

[0223] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0224] 在第十九个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IVa-8:

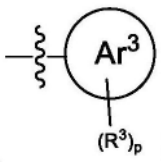
[0225] 

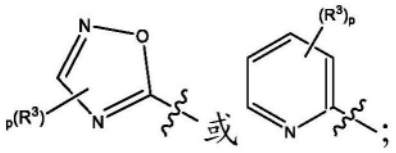
式 IVa-8

[0226] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中:

[0227] R^a是氢,任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基,或-OH;

[0228] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,或5-至6-元杂芳基;

[0229] Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-至6-元杂环基;条件是  不能是

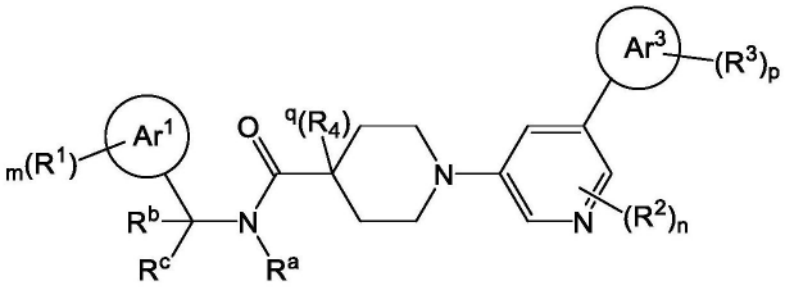
[0230] 

[0231] R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

[0232] q是选自0和1的整数;

[0233] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0234] 在第二十个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IVa-9:

[0235] 

式 IVa-9

[0236] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中:

[0237] R^a是氢,任选被1-3个氘原子取代的C_1-C_2烷基,或-OH;

[0238] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,或5-至6-元杂芳基;

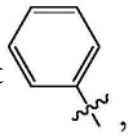
[0239] Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-至6-元杂环基;

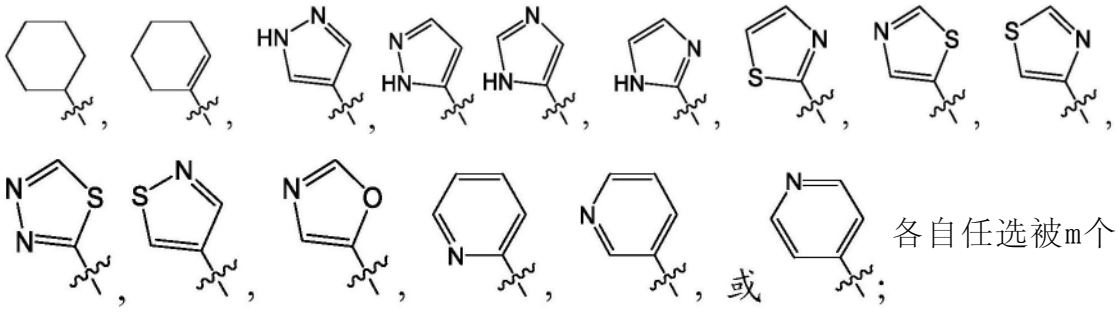
[0240] R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

[0241] q是选自0和1的整数;

[0242] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0243] 在第二十一个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,Ar^1是苯基,环己基,环己烯基,吡唑基,咪唑基,噻唑基,噻二唑基,异噻唑基,噁唑基,或吡啶基;各自任选被m个R^1基团取代;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0244] 在第二十二个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,Ar^1是 ,

[0245] 

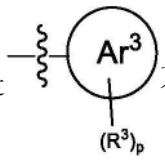
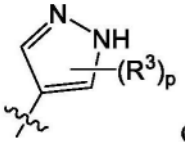
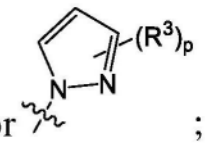
各自任选被m个R^1基团取代;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

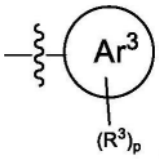
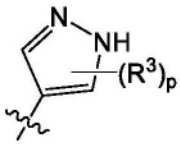
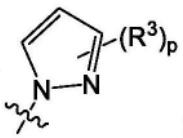
[0246] 在第二十三个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异

构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中，Ar^1是任选被m个R^1基团取代的苯基；并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

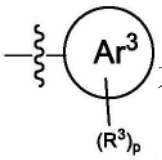
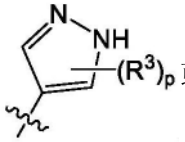
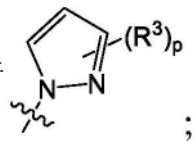
[0247] 在第二十四个实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中，Ar^3是任选被p个R^3基团取代的5-元杂芳基；并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0248] 在第二十五个实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中，Ar^3是包含1-3个氮原子并且任选被p个R^3基团取代的5-元杂芳基；并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

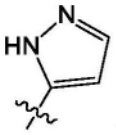
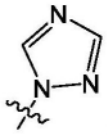
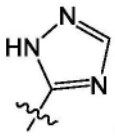
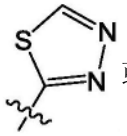
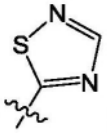
[0249] 在第二十六个实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中，Ar^3是任选被p个R^3基团取代的5-元杂芳基；条件是不能是or；并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0250] 在第二十七个实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中，Ar^3是包含1-3个氮原子并且任选被p个R^3基团取代的5-元杂芳基；条件是不能是或者；并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0251] 在第二十八个实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中，Ar^3是三唑基，噻二唑基，或吡唑基；各自任选被p个R^3基团取代；并且p是选自0、1、和2的整数；并且本文中未具体定义的所有其他变量如在前述实施方案中的任一个中所定义。

[0252] 在第二十九个实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中，Ar^3是吡唑基，三唑基，或噻二唑基；各自任选被p个R^3基团取代；p是选自0、1、和2的整数；并且条件是不能是或者；并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0253] 在第三十个实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构

体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中，Ar^3是、、、或者；各自任选被p个R^3基团取代；并且p是选自0、1、和2的整数；并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0254] 在第三十一个实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中，R^a是氢，$-CH_3$，$-CD_3$，$-CH_2CH_3$，或-OH；并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0255] 在第三十二个实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中，R^b和R^c各自独立地是氢，氘，或$-CH_2OH$；并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0256] 在第三十三个实施方案中，在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中：

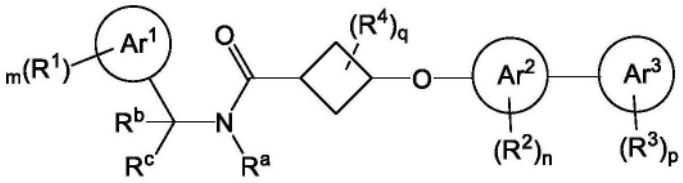
[0257] R^b和R^c都是氢；

[0258] R^b和R^c都是氘；或

[0259] R^b和R^c中的一个是氢并且另一个是$-CH_2OH$；

[0260] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

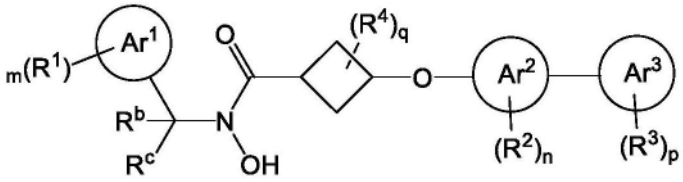
[0261] 在第三十四个实施方案中，本公开的化合物具有以下结构式Iib：

[0262] 

式 IIb

[0263] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐；并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。在某些实施方案中，R^a是氢，任选被1-3个氘原子取代的C1-C_2烷基，或-OH。

[0264] 在第三十五个实施方案中，本公开的化合物具有以下结构式IIIb：

[0265] 

式 IIIb

[0266] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐；并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0267] 在第三十六个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中:

[0268] Ar^1是苯基,C_5-C_6碳环基,或5-至6-元杂芳基;

[0269] Ar^2是5-至6-元杂芳基或5-至6-元杂环基;

[0270] R^b和R^c各自独立地是氢,氘,C_1-C_2烷基,或C_1-C_2杂烷基;其中R^b和R^c的C_1-C_2烷基和R^b和R^c的C_1-C_2杂烷基各自独立并且任选被1-3个氘原子取代;和

[0271] q是选自0和1的整数;

[0272] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0273] 在第三十七个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中:

[0274] Ar^1是苯基或C_6碳环基;各自任选被m个R^1基团取代;和

[0275] Ar^2是5-至6-元杂芳基;各自任选被n个R^2基团取代;

[0276] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0277] 在第三十八个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中:

[0278] Ar^2是6-元杂芳基;各自任选被n个R^2基团取代;

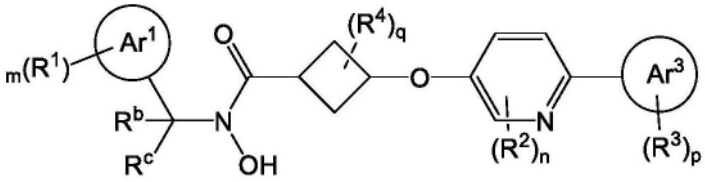
[0279] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0280] 在第三十九个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中:

[0281] Ar^2是吡啶基或嘧啶基;各自任选被n个R^2基团取代;

[0282] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

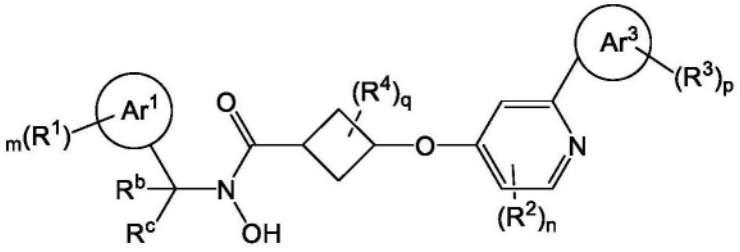
[0283] 在第四十个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IVb-1:

[0284] 

式 IVb-1

[0285] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0286] 在第四十一个实施方案中,本公开的化合物具有以下结构式IVb-2:

[0287] 

式 IVb-2

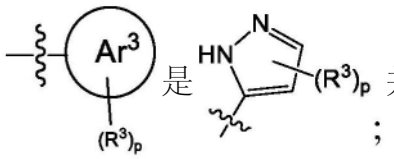
[0288] 其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐;其中q是选自0和1的整数;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0289] 在第四十二个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,Ar^1是任选被m个R^1基团取代的苯基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0290] 在第四十三个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,Ar^3是5-至6-元杂芳基或5-或6-元杂环基;各自任选被p个R^3基团取代;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0291] 在第四十四个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,Ar^3是任选被p个R^3基团取代的5-元杂芳基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0292] 在第四十五个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,Ar^3是任选被p个R^3基团取代的吡唑基;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0293] 在第四十六个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,  是 ; 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0294] 在第四十七个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,R^1、R^2、R^3和R^4,每次出现时,各自独立地选自卤素,氰基,C_1-C_4烷基,C_2-C_4烯基,C_1-C_4烷氧基,-C(=O)(C_1-C_4烷基),-C(=O)NR^pR^q,-NR^pR^q,和-OH;其中:

[0295] R^1、R^2、R^3和R^4中任一个的C_1-C_4烷基,C_2-C4烯基,和C_1-C_4烷氧基,和-C(=O)(C_1-C_4烷基)的C_1-C_4烷基各自任选被1-3个选自卤素、氰基和-OH的基团取代;

[0296] R^p、R^q和R^r每次出现时各自独立地选自氢和C_1-C_4烷基;

[0297] 并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0298] 在第四十八个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,R^1、R^2、R^3和R^4,每次出现时,各自独立地选自卤

素,氰基,C_1-C_2烷基,C_1-C_2烷氧基,和-OH;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0299] 在第四十九个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,R^1,每次出现时,独立地选自F,Cl,氰基,CF3,CF2H,和-CH_3;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

[0300] 在第五十个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,R^2,每次出现时,是F;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

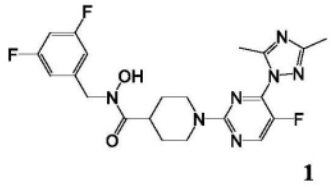
[0301] 在第五十一个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,R^3,每次出现时,是-CH_3;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

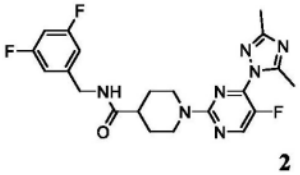
[0302] 在第五十二个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,R^4,每次出现时,独立地选自F和-CH_3;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

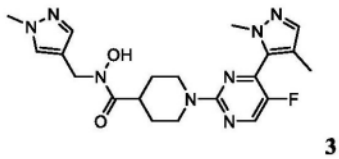
[0303] 在第五十三个实施方案中,在本公开的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐中,p是选自1和2的整数;并且本文中未具体定义的所有其他变量如在适当的前述实施方案中的任一个中所定义。

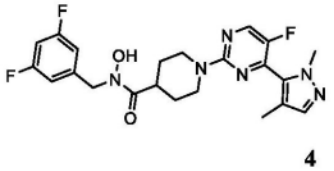
[0304] 在某些实施方案中,本公开的至少一种化合物选自表1所示的化合物1至99,其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐。

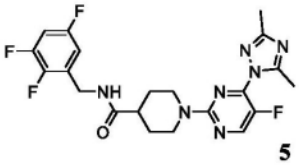
[0305] 表1:化合物1至99

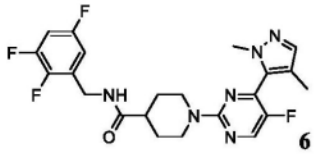

1

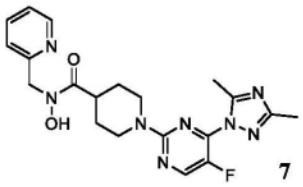

2

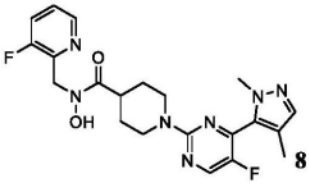

3

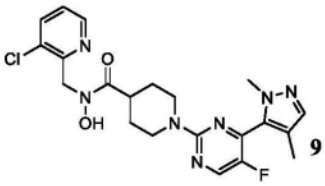

4


5

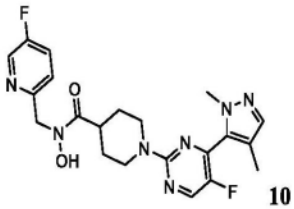

6

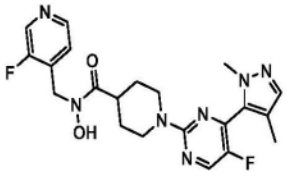

7

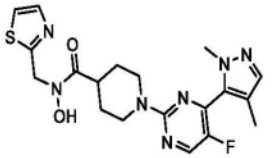

8

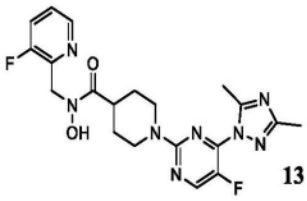

9

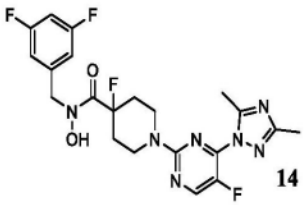
[0306]

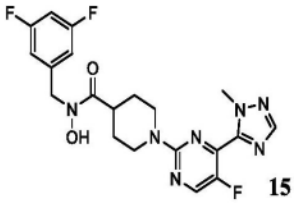

10

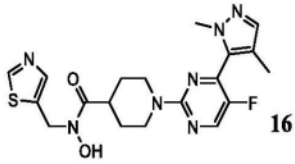

11

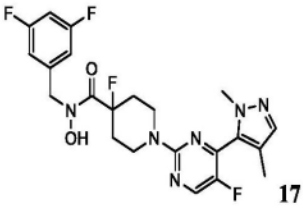

12

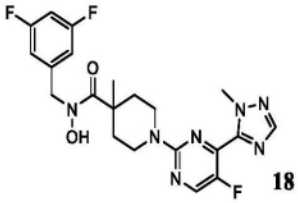

13


14

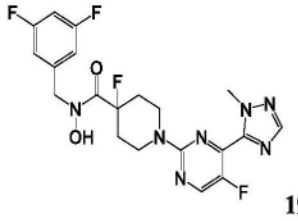

15

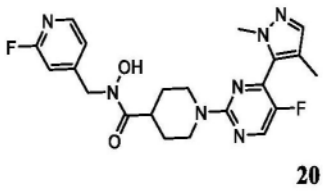

16

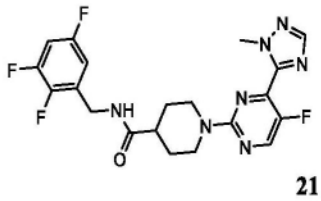

17

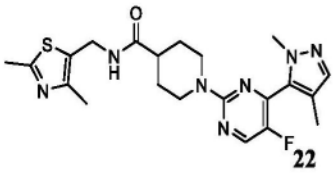

18

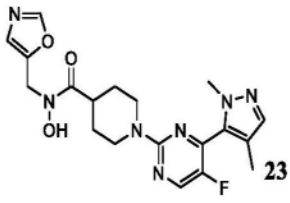
[0307]

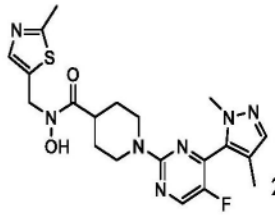

19

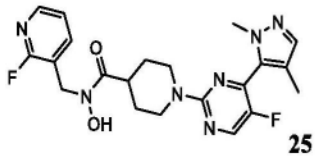

20

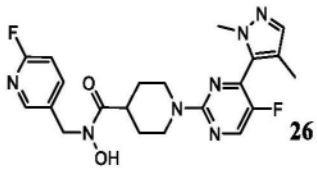

21

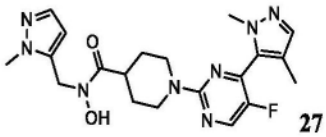

22

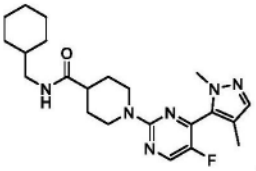

23

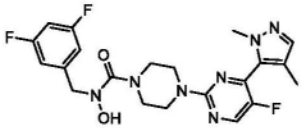

24

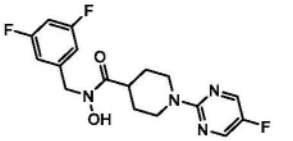

25

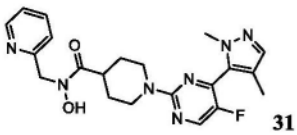

26

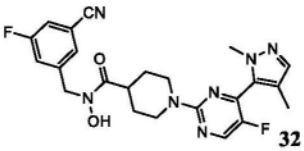

27

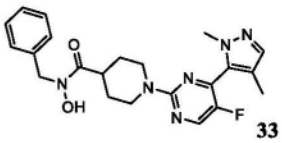

28

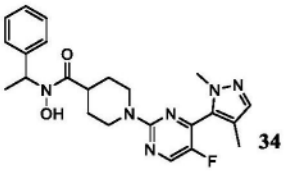

29

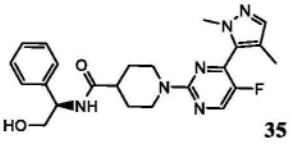

30

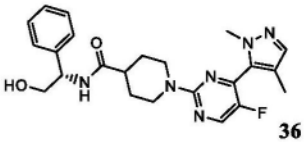

31

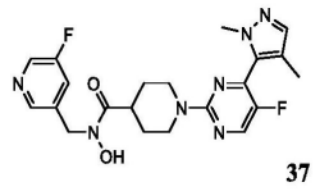

32

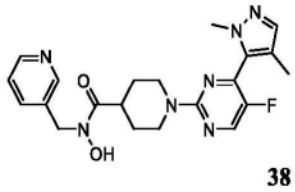

33

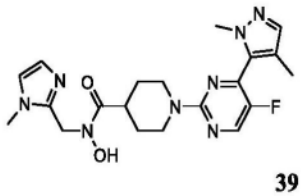

34

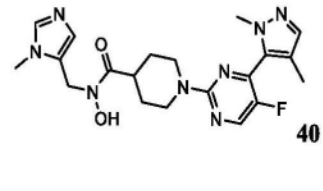

35

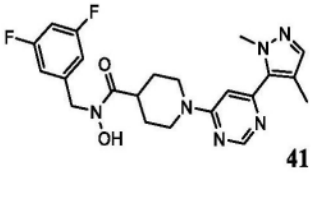

36

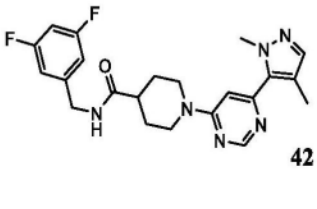

37

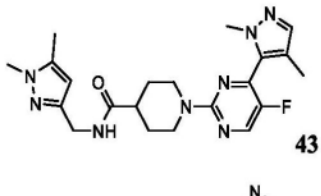

38

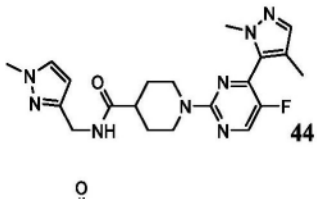

39

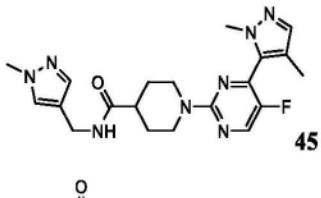

40


41

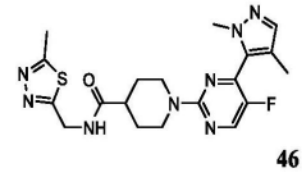

42

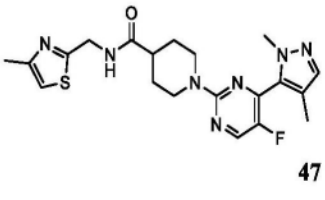

43

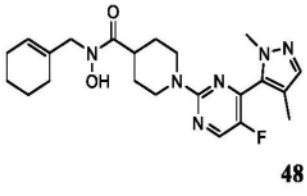

44

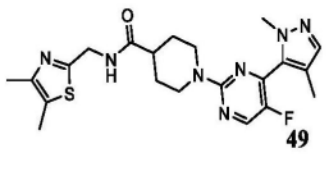

45

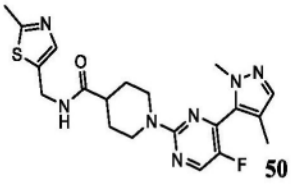
[0308]

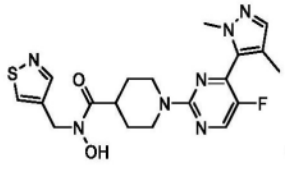

46

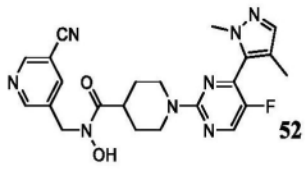

47

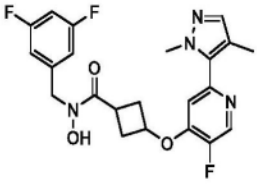

48

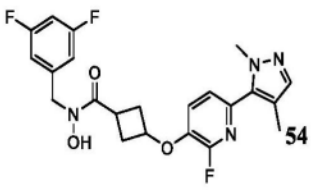

49

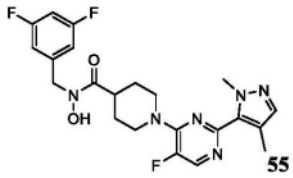

50

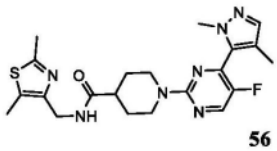

51

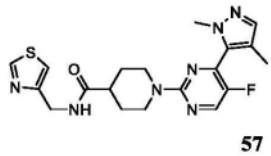

52

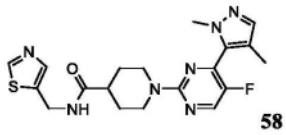

53

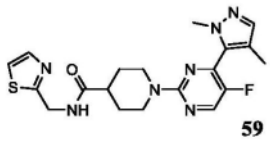

54

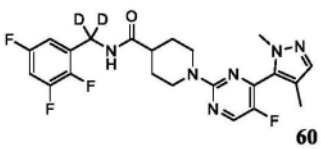

55

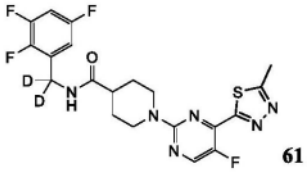

56

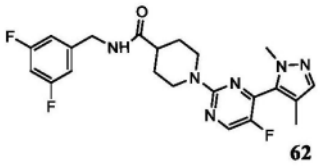

57

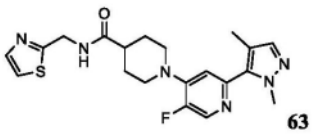

58

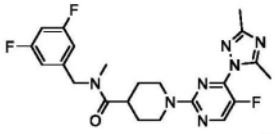

59

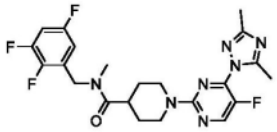

60

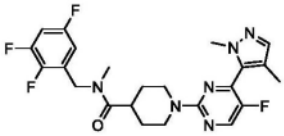

61


62

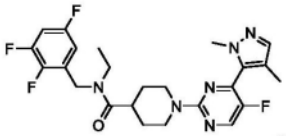

63

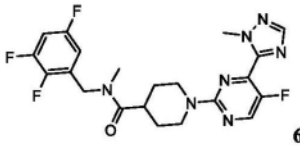

64

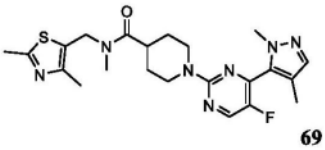

65

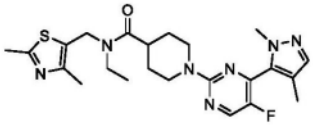

66

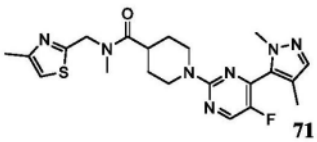
[0309]

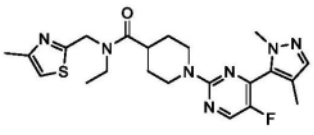

67

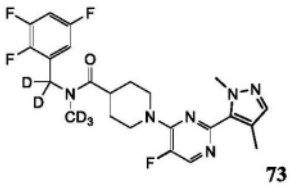

68

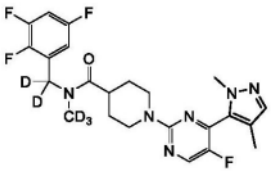

69

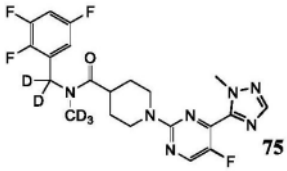

70

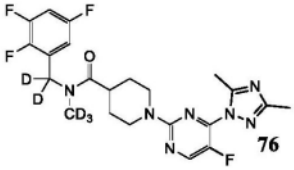

71

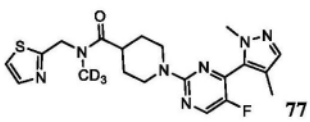

72

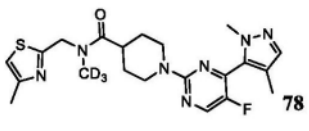

73

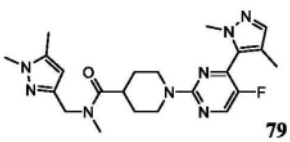

74

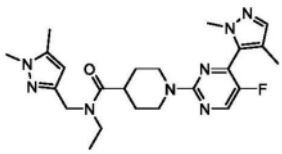

75

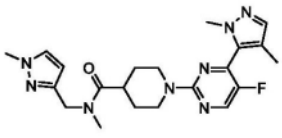

76


77

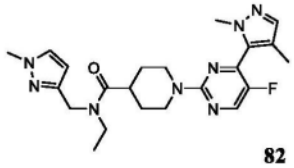

78

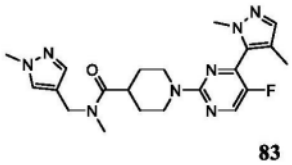

79

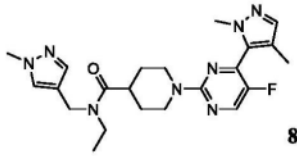

80

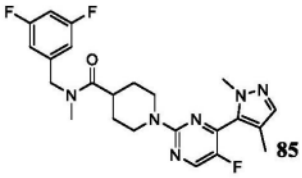

81

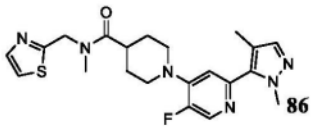
[0310]

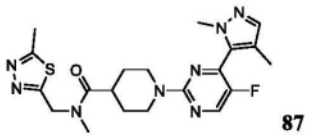

82

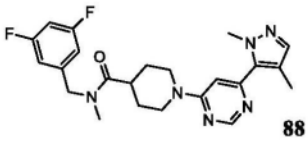

83

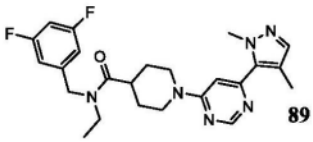

84

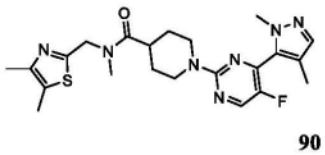

85

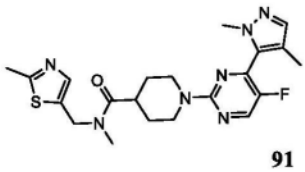

86

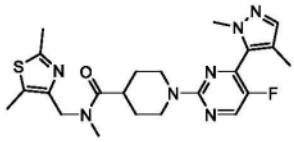

87

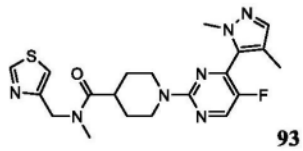

88

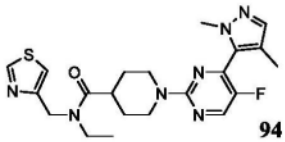

89

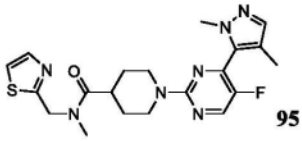

90

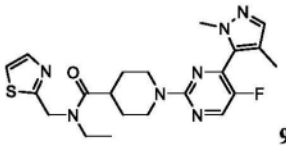

91

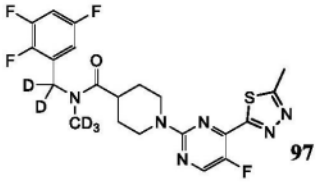

92

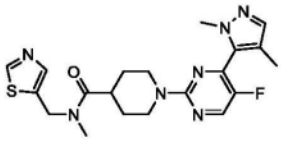

93

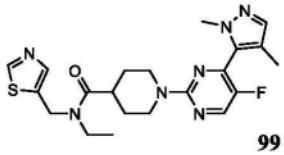

94


95


96


97


98


99

[0311] 本公开的另一个方面提供了一种药物组合物,其包括至少一种化合物,其选自式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99,其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

[0312] 在一些实施方案中,药学上可接受的载体选自药学上可接受的赋形剂和药学上可接受的助剂。在一些实施方案中,药学上可接受的载体选自药学上可接受的填料、崩解剂、表面活性剂、粘合剂和润滑剂。

[0313] 还将认识到,本公开的药物组合物可用于联合疗法;也就是说,本文所述的药物组合物可以进一步包括另外的活性药剂。备选地,包含选自式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99的化合物、其互

变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐的药物组合物可作为单独的组合物与包含另外的活性药剂的组合物同时、在其之前或在其之后被给予。

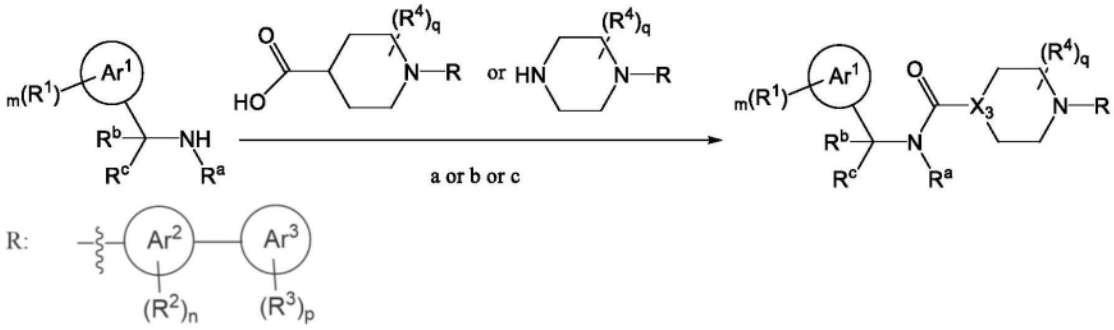
[0314] 如上所述,本文公开的药物组合物包含药学上可接受的载体。药学上可接受的载体可选自助剂和赋形剂。药学上可接受的载体,如本文中所用的,可以选自,例如,任何和所有的溶剂、稀释剂、其他液体赋形剂、分散助剂、悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂和润滑剂,其适合于所需的特定剂型。Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st edition,2005,ed.D.B.Troy,Lippincott Williams& Wilkins,Philadelphia,and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology,eds.J.Swarbrick and J.C.Boylan,1988to 1999,Marcel Dekker,New York公开了用于配制药物组合物的各种载体及其制备的已知技术。除非任何常规载体与本公开的化合物不相容,例如通过产生任何不期望的生物效应或以有害方式与药物组合物的任何其他组分相互作用,否则其的使用被认为在本公开的范围内。合适的药学上可接受的载体的非限制性实例包括离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸和山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐、和电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠和锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖(如乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉(如玉米淀粉和土豆淀粉),纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素)、粉末化黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石、赋形剂(如可可脂和栓剂蜡)、油(如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、二醇(如丙二醇和聚乙二醇)、酯(如油酸乙酯和月桂酸乙酯)、琼脂、缓冲剂(如氢氧化镁和氢氧化铝)、褐藻酸、无热原水、等渗盐水、林格溶液、乙醇、磷酸盐缓冲溶液、无毒相容润滑剂(如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁)、着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、矫臭剂、芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0315] III.化合物的制备

[0316] 本公开中的化合物、互变异构体、氘化衍生物和盐可以根据标准化学实践或如本文所述制备。在一些实施方案中,I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,可以根据以下一般方案和实施例中所示的程序来制备。

[0317] 在一些实施方案中,方案1提供了制备式I,IIa,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,和IVa-9的化合物的方法。

[0318] 方案1

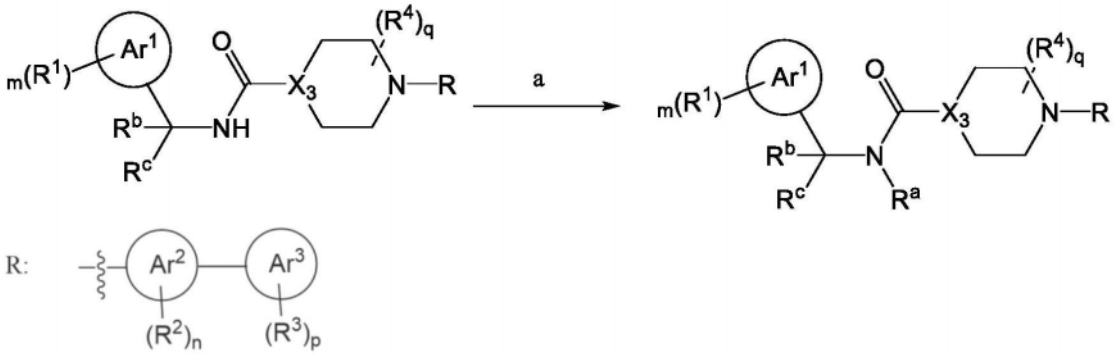
[0319] 

[0320] 其中方案1中描述的变量X_3、R^1、R^2、R^3、R^4、R^a、R^b、R^c、Ar^1、Ar^2、Ar^3和m、n、p和q是如为上述式I所定义的;和

[0321] 其中所述试剂和条件包括:(a)O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、三乙胺(TEA)、DMF,室温(RT),2.0小时;(b)(i)亚硫酰氯($SOCl_2$)、THF、DMF、RT,1小时,(ii)二氯甲烷(DCM)、TEA,0℃,然后RT,1小时;(c)双(三氯甲基)碳酸酯(BTC)、TEA、THF,室温,2.0小时。

[0322] 在一些实施方案中,方案2提供了制备式I,IIa,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,和IVa-9的化合物的方法。

[0323] 方案2

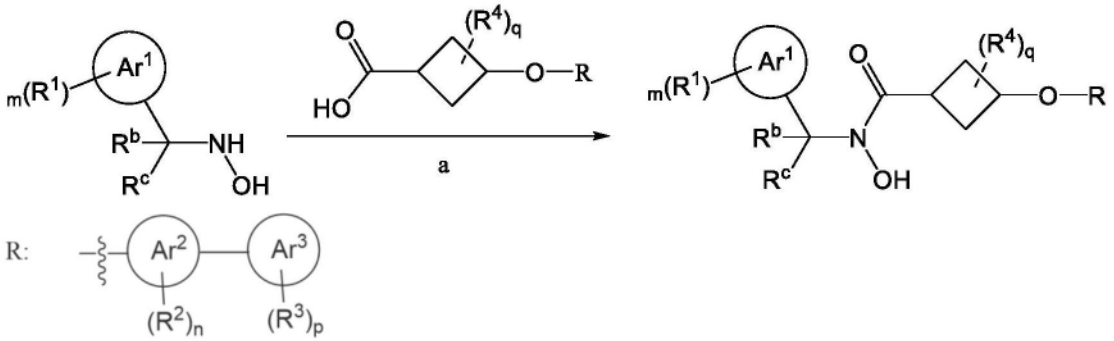
[0324] 

[0325] 其中方案2中描述的变量X_3、R^1、R^2、R^3、R^4、R^a、R^b、R^c、Ar^1、Ar^2、Ar^3和m、n、p和q是如为上述式I所定义的;和

[0326] 其中所述试剂和条件包括:(a)氢化钠(NaH)、碘甲烷或碘乙烷或碘甲烷-d3、DMF、RT,1小时。

[0327] 在一些实施方案中,方案3提供了制备式I、IIb、IIIb、IVb-1和IVb-2的化合物的方法。

[0328] 方案3

[0329] 

[0330] 其中方案3中描述的变量R^1、R^2、R^3、R^4、R^b、R^c、Ar^1、Ar^2、Ar^3和m、n、p和q是如为上述式I所定义的;和

[0331] 其中所述试剂和条件包括:(a)O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、三乙胺(TEA)、DMF,室温(RT),2.0小时。

[0332] IV:治疗方法和用途

[0333] 在本公开的另一个方面,如本文所述的化合物、互变异构体、氘代衍生物、或药学上可接受的盐,包括式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或其药物组合物,用于治疗选自炎性疾病,免疫性疾病(例如,自身免疫疾病),变应性疾病,移植排斥,坏死细胞疾病,神经变性疾病,中枢神经系统(CNS)疾病,缺血性脑损伤,眼病,传染病,和恶性肿瘤的疾病或状况。在一些实施方案中,该疾病或状况由受体相互作用蛋白1(RIP1)信号传导介导。在一些实施方案中,该疾病或状况选自溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、类风湿性关节炎、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病和病毒感染。

[0334] 在另一个方面,本文公开了如本文所述的化合物、互变异构体、氘代衍生物、或药学上可接受的盐,包括式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99,其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或其药物组合物,用作药物。

[0335] 在另一个方面,本文公开了如本文所述的化合物、互变异构体、氘代衍生物、或药学上可接受的盐,包括式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99,其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或其药物组合物,用于制造药物的用途,所述药物用于治疗选自炎性疾病,免疫性疾病(例如,自身免疫疾病),变应性疾病,移植排斥,坏死细胞疾病,神经变性疾病,中枢神经系统(CNS)疾病,缺血性脑损伤,眼病,传染病,和恶性肿瘤的疾病或状况。在一些实施方案中,该疾病或状况由RIP1信号传导介导。在一些实施方案中,该疾病或状况选自溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、类风湿性关节炎、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病和病毒感染。在又一个方面,本文公开了在受试者中治疗选自炎性疾病,免疫性疾病(例如,自身免疫疾病),变应性疾病,移植排斥,坏死细胞疾病,神经变性

疾病,中枢神经系统(CNS)疾病,缺血性脑损伤,眼病,传染病,和恶性肿瘤的疾病或状况的方法,包括给予治疗有效量的如本文所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,包括式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99,其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或其药物组合物。在一些实施方案中,该疾病或状况由RIP1信号传导介导。在一些实施方案中,该疾病或状况选自溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、类风湿性关节炎、ALS、阿尔茨海默病和病毒感染。

[0336] 在本公开的进一步的方面,如本文所述的化合物、互变异构体、氘代衍生物、或药学上可接受的盐,包括式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99,其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或其药物组合物,用于治疗由RIP1信号传导介导的疾病或状况。在一些实施方案中,该疾病或状况选自溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、类风湿性关节炎、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、阿尔茨海默病和病毒感染。在另一个方面,本文公开了如本文所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,包括式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99,其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或其药物组合物,用于制造药物的用途,所述药物用于治疗由RIP1信号传导介导的疾病或状况。在一些实施方案中,该疾病或状况选自溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、类风湿性关节炎、ALS、阿尔茨海默病和病毒感染。在又一个方面,本文公开了在受试者中治疗由RIP1信号传导介导的疾病或状况的方法,包括给予治疗有效量的如本文所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,包括式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99,其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或其药物组合物。在一些实施方案中,该疾病或状况选自溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、类风湿性关节炎、ALS、阿尔茨海默病和病毒感染。

[0337] 在本公开的另一个方面,如本文所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,包括式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99,其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或其药物组合物,用于通过使RIP1蛋白或其片段(例如激酶结构域、中间结构域和/或死亡结构域)与该化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、药学上可接受的盐,或药物组合物接触来介导例如抑制RIP1。在又一个方面,本文中公开了抑制RIP1的方法,包括对于受试者,使RIP1蛋白或其片段(例如激酶结构域、中间结构域和/或死亡结构域)与如本文所述的化合物、互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或药学上可接受的盐,包括式I,IIa,

IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或其药物组合物接触。

[0338] 式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或其药物组合物可每天一次、每天两次或每天三次给予,例如用于治疗如上所述的疾病或状况,例如选自以下的疾病或状况:炎性疾病,免疫性疾病(例如,自身免疫疾病),变应性疾病,移植排斥,坏死细胞疾病,神经变性疾病,CNS疾病,缺血性脑损伤,眼病,传染病,和恶性肿瘤,包括由RIP1信号传导介导的那些;选自以下的疾病或状况:溃疡性结肠炎,克罗恩病,银屑病,类风湿性关节炎,ALS,阿尔茨海默病,和病毒感染,包括由RIP1信号传导介导的那些;由RIP1信号传导介导的疾病或状况。

[0339] 在一些实施方案中,每日一次、每日两次或每日三次给予2mg至1500mg或5mg至1000mg的式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或其药物组合物。

[0340] 可以例如通过口服、肠胃外、舌下、局部、直肠、经鼻、颊、阴道、透皮、贴剂、泵施用或通过植入储库给予式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物,化合物1-99、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,或其药物组合物,并且可相应地配制药物组合物。肠胃外给予包括静脉内、腹膜内、皮下、肌内、经上皮、经鼻、肺内、鞘内、直肠和局部模式的给予。肠胃外给予可以通过在选定的时间段内连续输注来进行。本公开中设想的其他给予形式如国际专利申请号WO2013/075083、WO2013/075084、WO2013/078320、WO2013/120104、WO2014/124418、WO2014/151142和WO2015/023915中所述。

[0341] 实施例

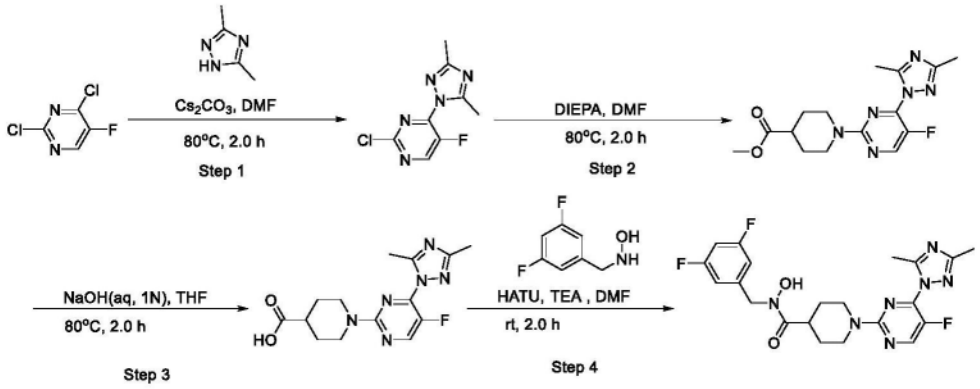
[0342] 为可以更全面地理解本文描述的公开内容,本文公开了以下实施例。应当理解,这些实施例仅用于说明性目的并且不应被解释为以任何方式限制本公开。

[0343] 实施例1:示范性化合物的合成

[0344] 本公开的化合物,选自式I,IIa,IIb,IIIa-1,IIIa-2,IIIa-3,IIIa-4,IIIa-5,IIIa-6,IIIa-7,IIIa-8,IIIa-9,IIIb,IVa-1,IVa-2,IVa-3,IVa-4,IVa-5,IVa-6,IVa-7,IVa-8,IVa-9,IVb-1,或IVb-2的化合物、其互变异构体、该化合物或该互变异构体的氘代衍生物、或前述的药学上可接受的盐,可根据标准化学实践或如本文所述来制备,包括以下对于作为式I化合物的代表性实例的化合物1-99的合成方案。

[0345] 化合物1

[0346] N-(3,5-二氟苄基)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0347] 

[0348] 步骤1:2-氯-4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶的合成

[0349] 在室温下向2,4-二氯-5-氟嘧啶(5g,29.95mmol)和3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑(3.2g,32.94mmol)/二甲基甲酰胺或DMF(80mL)的搅拌溶液中添加碳酸铯Cs_2CO_3(17.3g,89.85mmol)。在80℃搅拌所得到的混合物另外的2小时。使混合物冷却至室温。用水(100mL)稀释所得到的混合物。用EtOAc(3×80mL)萃取所得到的混合物。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱提纯,用(PE:EtOAc)(1:1)洗脱,得到2-氯-4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶(3g,44.1%),棕黄色固体。MS(m/z):228.6$[M+H]^+$。

[0350] 步骤2:1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯的合成

[0351] 在室温下向2-氯-4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶(3g,13.18mmol)和哌啶-4-甲酸甲酯哌啶-4-甲酸甲酯(2.08g,14.50mmol)/DMF(20mL)的搅拌溶液中添加N,N-二异丙基乙胺或DIEA(5.1g,39.54mmol)。在80℃搅拌所得到的混合物另外的2小时。使混合物冷却至室温。用水(40mL)稀释所得到的混合物。用EtOAc(3×40mL)萃取所得到的混合物。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,用无水硫酸钠或Na_2SO_4干燥,过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱提纯,用石油醚:乙酸乙酯(PE:EtOAc)(1:1)洗脱,得到1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(2.6g,59%),黄色油。MS(m/z):335.3$[M+H]^+$。

[0352] 步骤3:1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸的合成

[0353] 在室温下向1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯(2.6g,7.78mmol)/四氢呋喃或THF(10mL)的搅拌溶液中添加1N氢氧化钠或NaOH(5mL)。在25℃搅拌所得到的混合物另外的2小时。用1N盐酸或HCl将该混合物酸化至pH=3-4。用EtOAc(3×15mL)萃取所得到的混合物。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱提纯,用(PE:EtOAc)(1:2)洗脱,得到1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(1.9g,76.3%),棕黄色固体。LC-MS(m/z)321.3$[M+H]^+$。

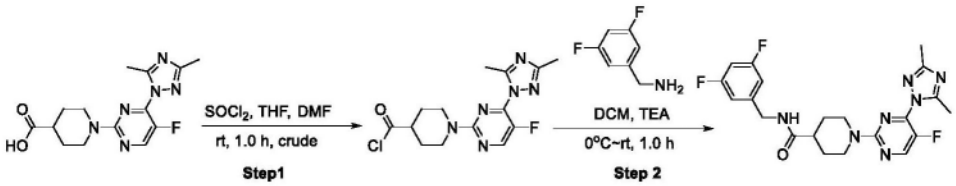
[0354] 步骤4:N-(3,5-二氟苄基)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺(化合物1)的合成

[0355] 在室温下向1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-

甲酸(70mg,0.22mmol)和N-(3,5-二氟苄基)羟胺(38mg,0.24mmol)/DMF(2mL)的搅拌溶液中添加四甲基氮杂苯并三唑六氟磷酸脲或HATU(125mg,0.33mmol)和三乙胺或TEA(67mg,0.66mmol)。在25℃搅拌所得到的混合物另外的2小时。用水(4mL)稀释所得到的混合物。用EtOAc(3×2mL)萃取所得到的混合物。将合并的有机层用盐水(4mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过反相快速色谱法提纯,条件如下:柱:球形C18 40-60μm,40g;流动相B:乙腈或ACN;流速:40mL/min;梯度:35%B-60%B,20min;检测器:254nm。在51%B下收集含有期望产物的级分,并在减压下浓缩,得到标题化合物1(40mg,39.6%),灰白色固体。LC-MS(m/z):462.4$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO)δ10.12(brs,1H),8.67(d,J=3.0Hz,1H),7.20-7.10(m,1H),6.95(t,J=4.3,3.8Hz,2H),4.73(s,2H),4.54(d,J=13.1Hz,2H),3.05(td,J=13.2,2.8Hz,2H),2.61(s,3H),2.29(s,3H),2.08(s,1H),1.84(d,J=12.8Hz,2H),1.53(d,J=12.4,4.0Hz,2H)。

[0356] 化合物2

[0357] N-(3,5-二氟苄基)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺

[0358] 

[0359] 步骤1:1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基氯的合成

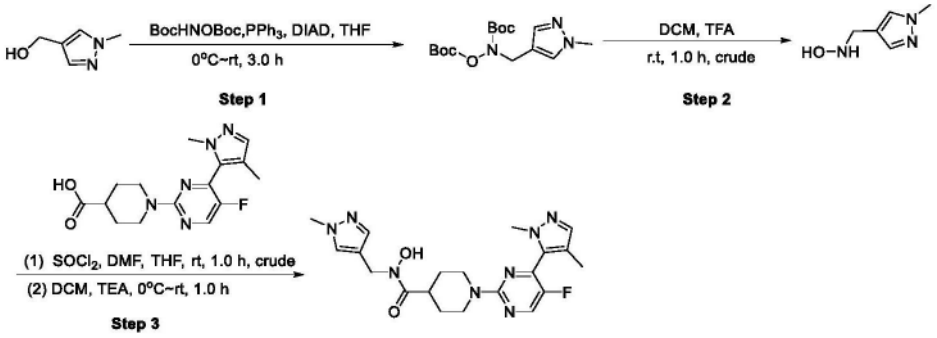
[0360] 将化合物1的合成中如上所述的1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(75mg,0.234mmol)溶于3毫升四氢呋喃或THF。在室温下添加1毫升亚硫酰氯或$SOCl_2$。添加一滴DMF。在室温下搅拌混合物1小时。将溶剂蒸干并且用于下一步而没有进一步提纯。

[0361] 步骤2:N-(3,5-二氟苄基)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺(化合物2)的合成

[0362] 将1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基氯溶于3毫升二氯甲烷或DCM。在0℃下,将其缓慢添加到(3,5-二氟苯基)甲胺(36.9mg,0.258mmol)和TEA(0.2mL)/2毫升DCM的混合物中。在室温下搅拌混合物1小时。将溶剂蒸干并通过柱色谱法(PE/EA=1/3)提纯而得到60mg白色固体,即标题化合物2。收率:57.7%。LC-MS(m/z):446.5$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(d,J=2.4Hz,1H),6.81-6.76(m,2H),6.71(tt,J=8.8,2.4Hz,1H),5.85(t,J=6.0Hz,1H),4.74-4.64(m,2H),4.44(d,J=6.0Hz,2H),3.05-2.95(m,2H),2.68(s,3H),2.49-2.38(m,4H),2.01-1.91(m,2H),1.77(ddd,J=24.8,12.0,4.4Hz,2H)。

[0363] 化合物3

[0364] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0365] 

[0366] 步骤1:((叔丁氧基羰基)氧基)((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0367] 在30毫升THF中混合(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇(1g,8.918mmol),((叔丁氧基羰基)氧基)氨基甲酸叔丁酯(2.5g,10.717mmol)和三苯基膦PPh3(2.8g,10.687mmol)。在0℃下将偶氮二甲酸二异丙酯(2.164g,10.7mmol)缓慢添加至溶液中。在室温下搅拌混合物3小时。将溶剂蒸干并通过柱色谱法(PE/EA=2/1)提纯而得到2.4克白色固体。收率:82.3%。LC-MS(m/z):328.4[M+H]$^+$。

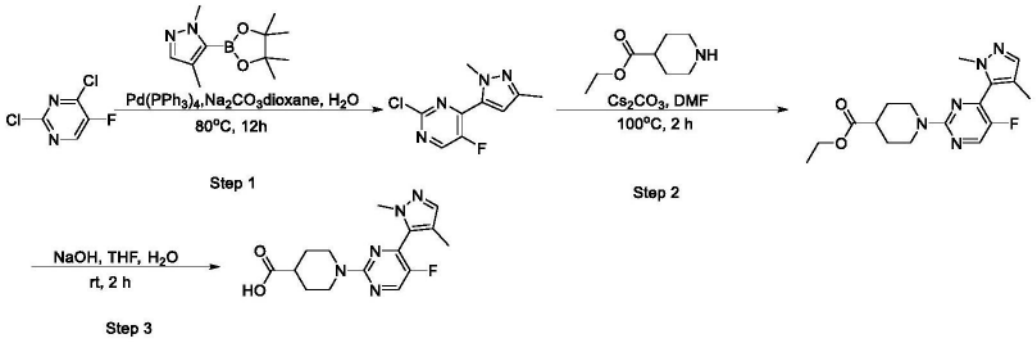
[0368] 步骤2:N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)羟基胺的合成

[0369] 将((叔丁氧基羰基)氧基)((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(186mg,0.569mmol)溶于2毫升DCM。添加2毫升二氯甲烷/三氟乙酸或DCM/TFA(1/1)。在室温下搅拌混合物1小时。将溶剂蒸干并且用于下一步而没有进一步提纯。LC-MS(m/z):128.3[M+H]$^+$。

[0370] 步骤3:1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物3)的合成

[0371] 将1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(70mg,0.219mmol)溶于3毫升四氢呋喃或THF,在室温下添加1毫升亚硫酰氯或$SOCl_2$。添加一滴DMF。在室温下搅拌混合物1小时。将溶剂蒸干并且用于下一步而没有进一步提纯。将上述残余物溶于3毫升DCM中。在0℃下,将其缓慢添加到N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)羟基胺的三氟乙酸盐(144.6mg,0.6mmol)和TEA(0.2mL)/2毫升DCM的混合物中。在室温下搅拌混合物1小时。将溶剂蒸干并通过Prep-TLC(DCM/MeOH=18/1)提纯而得到7毫克白色固体。收率:7.5%。LC-MS(m/z):429.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(d,J=1.6Hz,1H),7.44-7.37(m,2H),7.36(s,1H),5.35(t,J=4.8Hz,2H),4.80-4.65(m,4H),3.92(s,3H),3.87(s,3H),3.20-3.07(m,1H),3.04-2.94(m,2H),2.08(d,J=2.4Hz,3H),1.88-1.73(m,4H)。

[0372] 中间体1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸和其他的中间体的制备

[0373] 

[0374] 步骤1:2-氯-4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶的合成

[0375] 将2,4-二氯-5-氟嘧啶(200mg,1.19mmol)溶于6毫升的1,4-二氧已环/H_2O(5:1)中。在氮气下在室温下将1,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(293mg,1.32mmol),碳酸钠或Na_2CO_3(1.8mL,2N)和四(三苯基膦)钯或Pd(PPh3)4(138mg,0.12mmol)添加到上述混合物中。将混合物在80℃下搅拌12小时。将混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,干燥(用Na_2SO_4),并真空浓缩。通过硅胶色谱法进行提纯而得到2-氯-4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶(150mg,55%),白色固体。LC-MS(m/z):227.2$[M+H]^+$。

[0376] 步骤2:1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯的合成

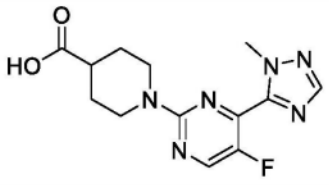
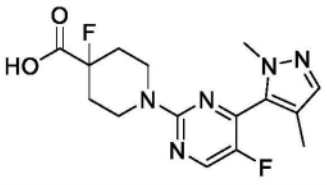
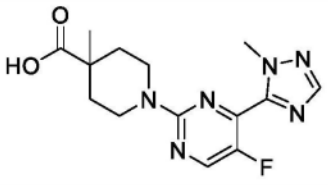
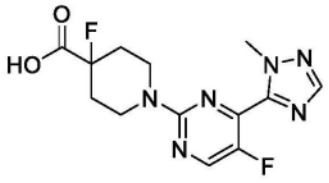
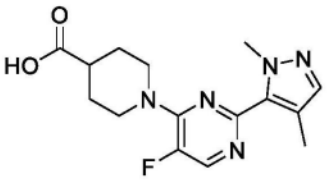
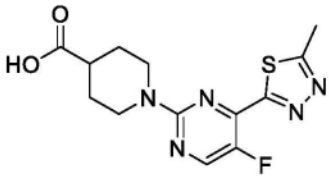
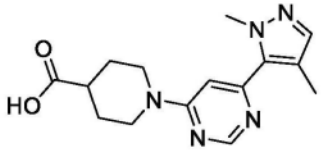
[0377] 将2-氯-4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶(150mg,0.66mmol)溶于10毫升的DMF中,在室温下向上述溶液中加入哌啶-4-甲酸乙酯(157mg,1.00mmol)和Cs_2CO_3(326mg,1.00mmol)。将混合物在100℃下搅拌2小时。将混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,干燥(用Na_2SO_4),并真空浓缩。通过硅胶色谱法进行提纯而得到1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯(200mg,87%),白色固体。LC-MS(m/z):348.4$[M+H]^+$。

[0378] 步骤3:1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸的合成

[0379] 将1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯(200mg,0.57mmol)溶于10毫升的THF中,在室温下向上述溶液中加入NaOH(aq)(2.0mL,1N)。在室温下搅拌混合物2小时。用1N HCl将该混合物酸化至pH=3-4。用EtOAc(3×15mL)萃取所得到的混合物。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤后,将滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱提纯,用(PE:EtOAc)(1:2)洗脱,得到中间体1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(150mg,81.9%),黄色固体。LC-MS(m/z):320.3$[M+H]^+$。

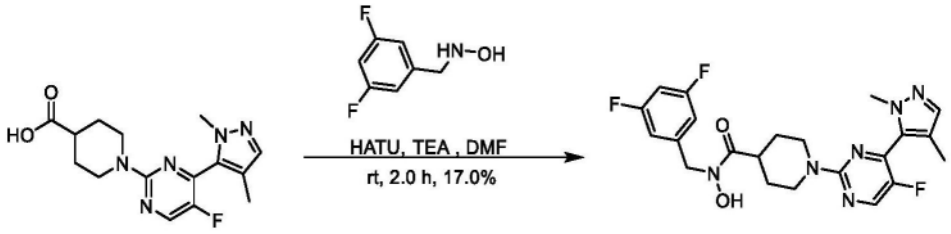
[0380] 使用类似于制备如上所述的1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸的方法合成用于制备化合物4、20至28、31至52、56至62的以下中间体。

[0381]

		
1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸	1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-4-氟哌啶-4-甲酸	1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-甲酸
		
4-氟-1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸	1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸	1-(5-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸
		
1-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸		

[0382] 化合物4

[0383] N-(3,5-二氟苄基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

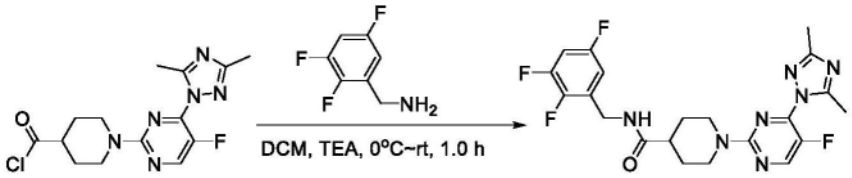
[0384] 

[0385] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物4,白色固体,收率17.0%。LC-MS(m/z)461.3$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.31(s,1H),7.40-7.33(m,1H),6.84(d,J=6.6Hz,2H),6.80-6.69(m,1H),4.93-4.80(m,2H),4.75(d,J=13.1Hz,2H),3.93(s,3H),3.35-2.61(m,3H),2.08(s,3H),1.95-1.65(m,4H)。

[0386] 化合物5

[0387] 1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(2,3,5-三氟苄

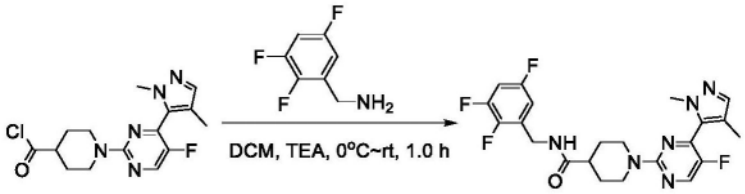
基)哌啶-4-甲酰胺

[0388] 

[0389] 按照为化合物2概述的程序,由1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基氯制备标题化合物5,白色固体,收率54.9%。LC-MS(m/z):464.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(d,J=2.8Hz,1H),6.90-6.78(m,2H),5.92(t,J=5.2Hz,1H),4.72-4.64(m,2H),4.50(d,J=5.6Hz,2H),3.05-2.93(m,2H),2.68(s,3H),2.44(s,3H),2.43-2.37(m,1H),1.97-1.89(m,2H),1.80-1.72(m,2H)。

[0390] 化合物6

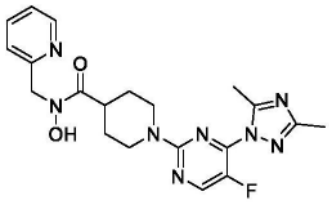
[0391] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(2,3,5-三氟苄基)哌啶-4-甲酰胺

[0392] 

[0393] 按照为化合物2概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基氯制备标题化合物6,白色固体,收率57.2%。LC-MS(m/z):463.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(d,J=1.6Hz,1H),7.37(s,1H),6.89-6.79(m,2H),5.92(t,J=5.6Hz,1H),4.79-4.71(m,2H),4.50(d,J=5.6Hz,2H),3.93(s,3H),3.01-2.91(m,2H),2.42(tt,J=11.6,4.0Hz,1H),2.07(d,J=2.4Hz,3H),1.98-1.85(m,2H),1.74(ddd,J=25.2,12.4,4.0Hz,2H)。

[0394] 化合物7

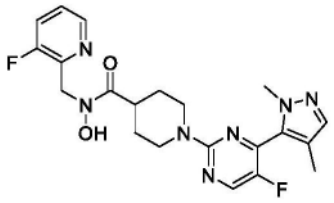
[0395] 1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0396] 

[0397] 按照为化合物2概述的程序,由1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基氯制备标题化合物7,灰白色固体,收率6.5%。LC-MS(m/z):427.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.16(brs,1H),8.67(d,J=3.2Hz,1H),8.60(d,J=5.2Hz,1H),7.96(t,J=7.2Hz,1H),7.48-7.32(m,2H),4.87(s,2H),3.31-2.99(m,4H),2.62(s,3H),2.30(s,3H),2.08-1.97(m,1H),1.87(d,J=11.2Hz,2H),1.62-1.49(m,2H)。

[0398] 化合物8

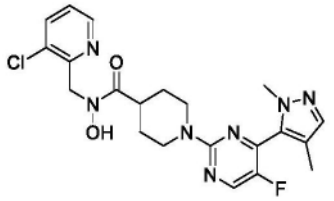
[0399] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0400] 

[0401] 按照为化合物2概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基氯制备标题化合物8,白色固体,收率24.7%。LC-MS(m/z):444.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.13(brs,1H),8.30(dd,J=8.4,3.2Hz,2H),7.45(ddd,J=9.2,8.4,1.2Hz,1H),7.39-7.34(m,1H),7.30(dt,J=8.8,4.4Hz,1H),5.18-5.06(m,2H),4.75(d,J=13.2Hz,2H),3.93(s,3H),3.36(t,J=9.4Hz,1H),3.05(t,J=12.8Hz,2H),2.08(d,J=2.4Hz,3H),1.94(d,J=12.4Hz,2H),1.76(qd,J=12.4,4.0Hz,2H)。

[0402] 化合物9

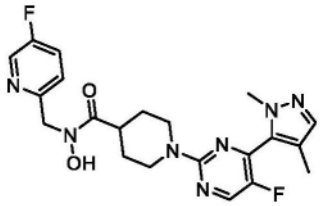
[0403] N-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0404] 

[0405] 按照为化合物2概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基氯制备标题化合物9,白色固体,收率4.0%。LC-MS(m/z):460.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,CDC13)δ8.36(d,J=4.8Hz,1H),8.22(d,J=2.0Hz,1H),7.78-7.62(m,1H),7.30(s,1H),7.27-7.20(m,1H),5.08(s,2H),4.68(d,J=13.2Hz,2H),3.87(s,3H),3.30(t,J=11.6Hz,1H),2.99(t,J=12.8Hz,2H),2.01(d,J=2.4Hz,3H),1.89(d,J=13.6Hz,2H),1.69(d,J=12.4Hz,2H)。

[0406] 化合物10

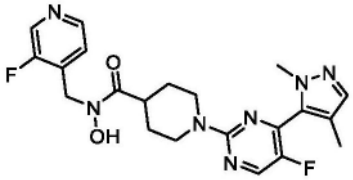
[0407] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0408] 

[0409] 按照为化合物2概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基氯制备标题化合物10,白色固体,收率6.7%。LC-MS(m/z):444.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.17(brs,1H),8.57(dd,J=20.8,1.8Hz,2H),8.34(t,J=46.2Hz,1H),7.39(s,1H),7.32 -7.17(m,1H),4.82(s,2H),4.60(d,J=13.2Hz,2H),3.86(s,3H),3.18(s,1H),3.03(t,J=11.6Hz,2H),2.01(d,J=2.0Hz,3H),1.83(d,J=11.2Hz,2H),1.53(qd,J=12.4,3.6Hz,2H)。

[0410] 化合物11

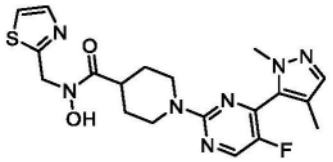
[0411] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0412] 

[0413] 按照为化合物2概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基氯制备标题化合物11,白色固体,收率6.7%。LC-MS(m/z):444.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.03(brs,1H),8.60(d,J=2.0Hz,1H),8.50(dd,J=7.0,2.8Hz,1H),7.84-7.64(m,1H),7.40(s,1H),7.30(dd,J=8.4,4.4Hz,1H),4.79(d,J=13.2Hz,2H),4.61(d,J=13.2Hz,2H),3.86(s,3H),3.20(s,1H),3.03(t,J=11.6Hz,2H),2.01(d,J=2.0Hz,3H),1.84(d,J=11.2Hz,2H),1.62-1.43(m,2H)。

[0414] 化合物12

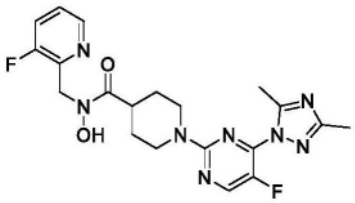
[0415] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0416] 

[0417] 按照为化合物2概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基氯制备标题化合物12,白色固体,收率8.4%。LC-MS(m/z):432.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.87(brs,1H),8.22(d,J=2.0Hz,1H),7.59(s,1H),7.32 -7.28(m,1H),7.26(s,1H),7.19(s,1H),5.11(s,2H),4.75 -4.61(m,2H),3.86(s,3H),3.22(s,1H),2.96(t,J=13.2Hz,2H),2.01(s,3H),1.85(d,J=13.2Hz,2H),1.69(d,J=13.2Hz,2H)。

[0418] 化合物13

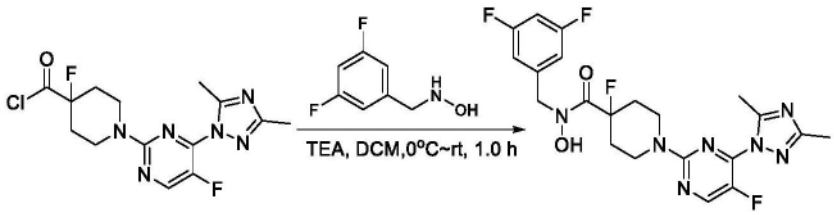
[0419] 1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((3-氟吡啶-2-基)甲基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0420] 

[0421] 按照为化合物2概述的程序,由1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基氯制备标题化合物13,灰白色固体,收率3.5%。LC-MS(m/z):445.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.89(brs,1H),8.67(d,J=3.0Hz,1H),8.39(d,J=4.4Hz,1H),7.78 -7.57(m,1H),7.43(dt,J=8.4,4.4Hz,1H),4.91(s,2H),4.53(d,J=13.2Hz,2H),3.17(s,1H),3.05(t,J=11.6Hz,2H),2.62(s,3H),2.32(d,J=15.2Hz,3H),1.83(d,J=11.2Hz,2H),1.61-1.48(m,2H)。

[0422] 化合物14

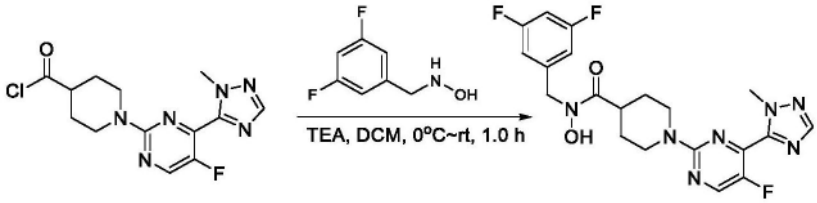
[0423] N-(3,5-二氟苄基)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)-4-氟-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0424] 

[0425] 按照为化合物2概述的程序,由1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)-4-氟哌啶-4-羰基氯制备标题化合物14,黄色固体,收率57.2%。LC-MS(m/z)480.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.41(d,J=2.36Hz,1H),6.89-6.82(m,2H),6.80-6.73(m,1H),5.04(s,2H),4.63-4.46(m,2H),3.40-3.29(m,2H),2.72(s,3H),2.46(s,3H),2.34-2.18(m,2H),2.05-1.97(m,2H)。

[0426] 化合物15

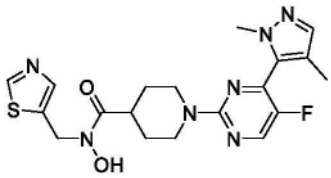
[0427] N-(3,5-二氟苄基)-1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0428] 

[0429] 按照为化合物2概述的程序,由1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基氯制备标题化合物15,灰白色固体,收率11.7%。LC-MS(m/z)448.4[M+H$^+$]。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.12(brs,1H),8.41(d,J=2.4Hz,1H),8.01(d,J=17.8Hz,1H),6.89-6.80(m,2H),6.76(s,1H),4.69(s,2H),4.22(s,3H),3.04(d,J=57.2Hz,4H),2.74(s,1H),1.26(s,4H)。

[0430] 化合物16

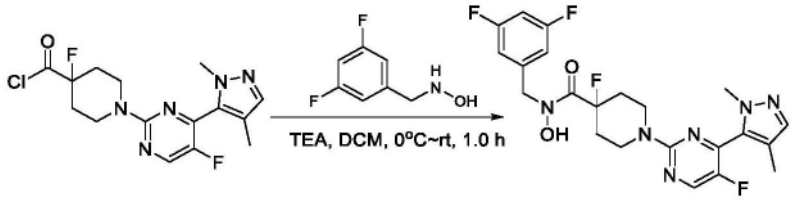
[0431] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-(噻唑-5-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0432] 

[0433] 按照为化合物2概述的程序,由1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-羰基氯制备标题化合物16,灰白色固体,收率20.2%。LC-MS(m/z)432.4[M+H]$^+$。

[0434] 化合物17

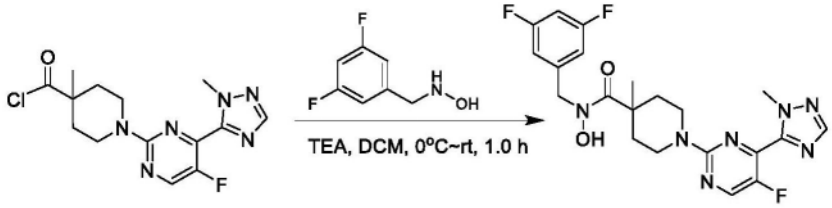
[0435] N-(3,5-二氟苄基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-4-氟-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0436] 

[0437] 按照为化合物2概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-4-氟哌啶-4-羰基氯制备标题化合物17,灰白色固体,收率2.0%。LC-MS(m/z)479.4[M+H$^+$]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.24(s,1H),8.62(d,J=2.0Hz,1H),7.40(s,1H),7.25-7.07(m,2H),6.95(dd,J=4.4,2.4Hz,1H),4.76(s,2H),4.45(d,J=13.2Hz,2H),3.86(s,3H),2.98-2.81(m,2H),2.25-2.06(m,4H),2.01(d,J=2.4Hz,3H)。

[0438] 化合物18

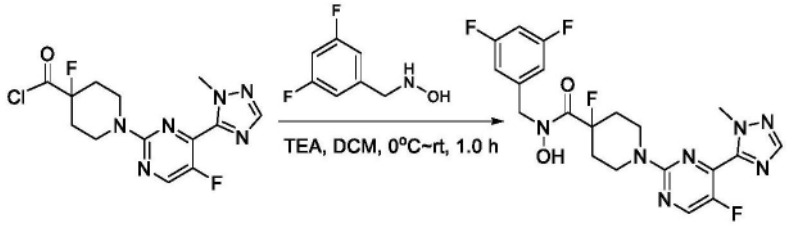
[0439] N-(3,5-二氟苄基)-1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)-N-羟基-4-甲基哌啶-4-甲酰胺

[0440] 

[0441] 按照为化合物2概述的程序,由1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)-4-甲基哌啶-4-羰基氯制备标题化合物18,灰白色固体,收率10.0%。LC-MS(m/z)462.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(d,J=6.4Hz,1H),8.04(s,1H),6.83-6.79(m,2H),6.74-6.68(m,1H),4.81(s,2H),4.19(s,3H),4.10-4.02(m,2H),3.54-3.46(m,2H),2.38-2.30(m,2H),1.60-1.52(m,2H),1.35(s,3H)。

[0442] 化合物19

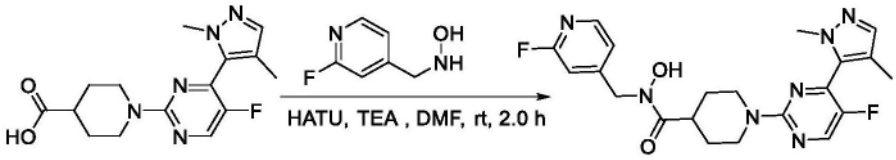
[0443] N-(3,5-二氟苄基)-4-氟-1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0444] 

[0445] 按照为化合物2概述的程序,由4-氟-1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物19,灰白色固体,收率10.0%。LC-MS(m/z)466.1[M+H]$^+$。

[0446] 化合物20

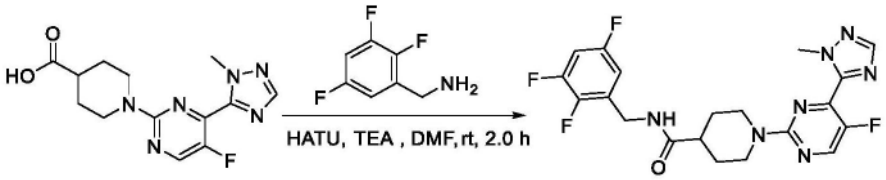
[0447] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2-氟吡啶-4-基)甲基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0448] 

[0449] 按照为化合物1概述的程序,由N-((2-氟吡啶-4-基)甲基)羟基胺的三氟乙酸盐制备标题化合物20,褐色固体,收率11.7%。LC-MS(m/z):444.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30(d,J=1.6Hz,1H),8.03(s,1H),7.32(s,1H),7.11(d,J=4.8Hz,1H),6.85(s,1H),5.39-5.31(m,1H),4.97-4.82(m,2H),4.80-4.69(m,2H),3.91(s,3H),3.33-3.19(m,1H),3.07-2.90(m,2H),2.08(d,J=2.0Hz,3H),1.94-1.75(m,4H)。

[0450] 化合物21

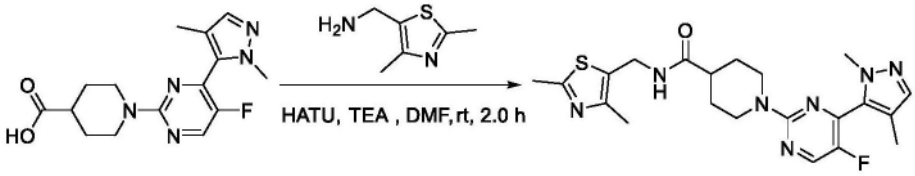
[0451] 1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)-N-(2,3,5-三氟苄基)哌啶-4-甲酰胺

[0452] 

[0453] 按照为化合物1概述的程序,由1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物21,淡黄色固体,收率58.6%。LC-MS(m/z)450.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.67(d,J=2.4Hz,1H),8.53(brs,1H),8.15(s,1H),7.43(dddd,J=11.2,9.2,6.4,3.2Hz,1H),6.96(ddq,J=10.2,5.2,2.4Hz,1H),4.58(dt,J=13.0,3.6Hz,2H),4.33(d,J=5.6Hz,2H),4.15(s,3H),3.02(td,J=12.8,2.8Hz,2H),2.57(dt,J=11.6,3.6Hz,1H),1.82(dd,J=13.6,3.6Hz,2H),1.56(qd,J=12.4,4.0Hz,2H)。

[0454] 化合物22

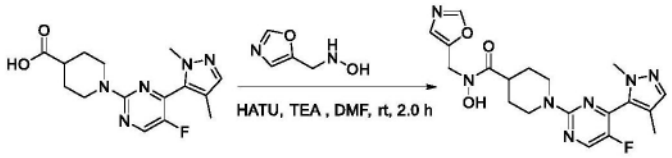
[0455] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0456] 

[0457] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物22,灰白色固体,收率70.5%。LC-MS(m/z)444.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.59(d,J=2.0Hz,1H),8.45(brs,1H),7.40(s,1H),4.57(dt,J=13.6,3.6Hz,2H),4.30(d,J=5.6Hz,2H),3.86(s,3H),2.96(td,J=12.8,2.8Hz,2H),2.48(s,3H),2.43(ddt,J=11.6,7.2,3.6Hz,1H),2.25(s,3H),2.01(d,J=2.4Hz,3H),1.79-1.68(m,2H),1.58-1.45(m,2H)。

[0458] 化合物23

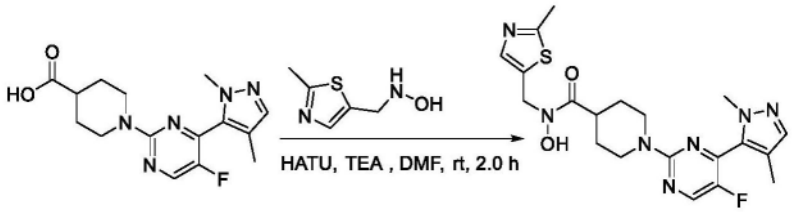
[0459] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-(噁唑-5-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0460] 

[0461] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物23,黄色固体,收率24.5%。LC-MS(m/z)416.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.30(d,J=2.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.32(s,1H),6.96(s,1H),4.88(s,2H),4.74(d,J=13.2Hz,2H),3.90(s,3H),3.21(s,1H),3.07-2.93(m,2H),2.07(d,J=2.4Hz,3H),1.87(d,J=3.6Hz,2H),1.78(s,2H)。

[0462] 化合物24

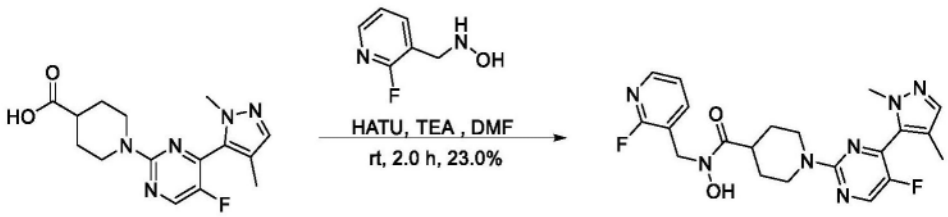
[0463] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0464] 

[0465] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物24,白色固体,收率38.6%。LC-MS(m/z)446.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.04(s,1H),8.29(d,J=2.0Hz,1H),7.34(s,1H),7.29(s,1H),4.89(s,2H),4.74(dt,J=13.6,3.6Hz,2H),3.92(s,3H),3.23(s,1H),3.02(td,J=13.2,2.8Hz,2H),2.50(s,3H),2.08(d,J=2.4Hz,3H),1.98-1.73(m,4H)。

[0466] 化合物25

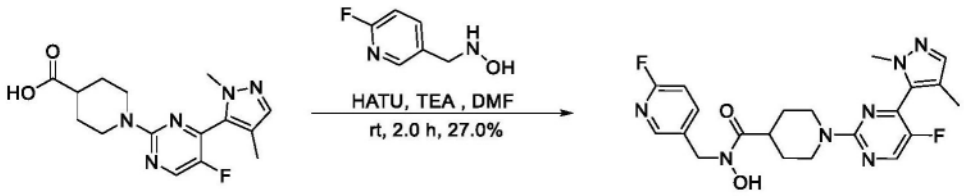
[0467] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2-氟吡啶-3-基)甲基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0468] 

[0469] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物25,白色固体,收率23.0%。LC-MS(m/z)444.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.21(s,1H),8.37-7.93(m,2H),7.82(d,J=29.6Hz,1H),7.30(s,1H),7.13(s,1H),5.01-4.64(m,4H),3.90(d,J=5.2Hz,3H),3.17(d,J=55.8Hz,1H),3.06-2.72(m,2H),2.06(d,J=2.3Hz,3H),1.82(d,J=35.7Hz,4H)。

[0470] 化合物26

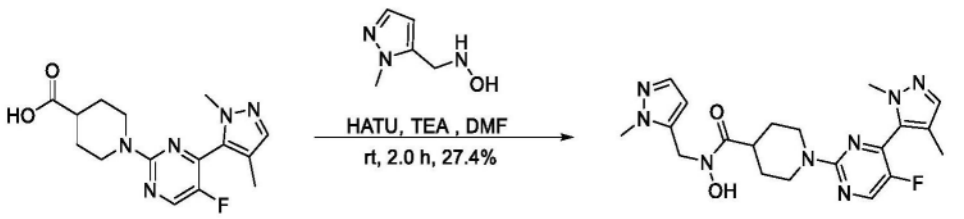
[0471] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2-氟吡啶-3-基)甲基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0472] 

[0473] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物26,白色固体,收率27.0%。LC-MS(m/z)444.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.68(s,1H),8.28(d,J=1.6Hz,1H),8.02(s,1H),7.80(td,J=8.0,2.5Hz,1H),7.27(s,1H),6.79(d,J=8.4Hz,1H),4.91-4.67(m,4H),3.87(s,3H),3.24(s,1H),3.03-2.93(m,2H),2.06(d,J=2.3Hz,3H),1.93-1.66(m,4H)。

[0474] 化合物27

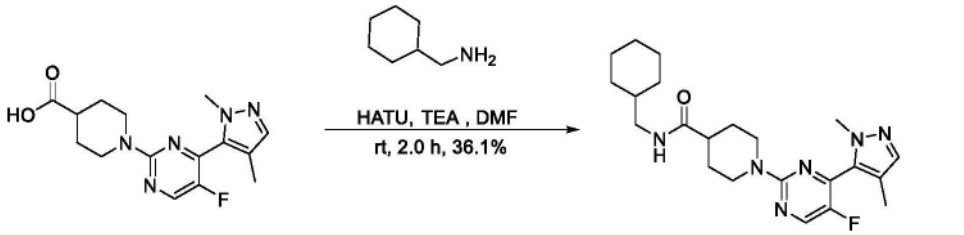
[0475] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0476] 

[0477] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物27,白色固体,收率27.4%。LC-MS(m/z)429.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.30(d,J=1.9Hz,1H),7.33(s,1H),7.23(s,1H),6.28(s,1H),4.80(d,J=34.5Hz,4H),3.92(s,3H),3.53(s,3H),3.28(s,1H),3.04(t,J=12.4Hz,2H),2.08(d,J=2.3Hz,3H),1.93(s,2H),1.83(d,J=11.9Hz,2H)。

[0478] 化合物28

[0479] N-(环己基甲基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺

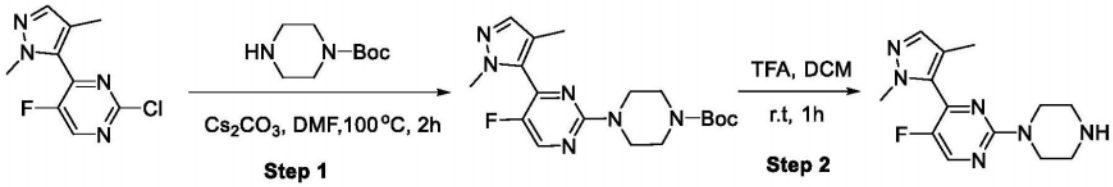
[0480] 

[0481] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物28,黄色固体,收率36.1%。LC-MS(m/z)415.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.29(d,J=1.9Hz,1H),7.37(s,1H),5.52(s,1H),4.74(dt,J=13.4,3.3Hz,2H),3.93(s,3H),3.16-3.06(m,2H),3.00-2.89(m,2H),2.35(tt,J=11.6,3.9Hz,1H),2.08(d,J=2.3Hz,3H),1.98(s,1H),1.94-1.87(m,2H),1.79-1.59(m,8H),1.25-1.16(m,2H),1.00-0.82(m,2H)。

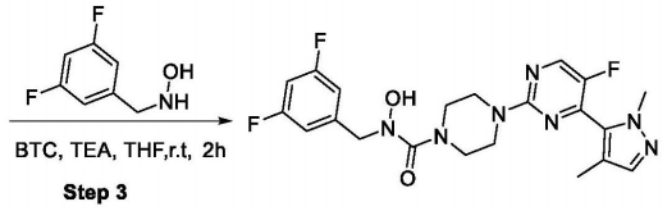
[0482] 化合物29

[0483] N-(3,5-二氟苄基)-4-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基

哌嗪-1-甲酰胺



[0484]



[0485] 步骤1:4-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[0486] 将2-氯-4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶(410mg,1.809mmol)溶于12毫升的DMF中,在室温下向上述溶液中加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯(371mg,1.992mmol)和Cs_2CO_3(1.18g,3.63mmol)。将混合物在100℃下搅拌2小时。将混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,干燥(用Na_2SO_4),并真空浓缩。通过硅胶色谱法进行提纯而得到4-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(360mg,52.9%),白色油。LC-MS(m/z):377.3[M+H]$^+$。

[0487] 步骤2:4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟-2-(哌嗪-1-基)嘧啶的合成

[0488] 将4-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(360mg,0.956mmol)溶于5毫升DCM中。加入4毫升二氯甲烷/三氟乙酸或DCM/TFA(1/1)。在室温下搅拌混合物1小时。将溶剂蒸干并且用于下一步而没有进一步提纯。LC-MS(m/z):277.4[M+H]$^+$。

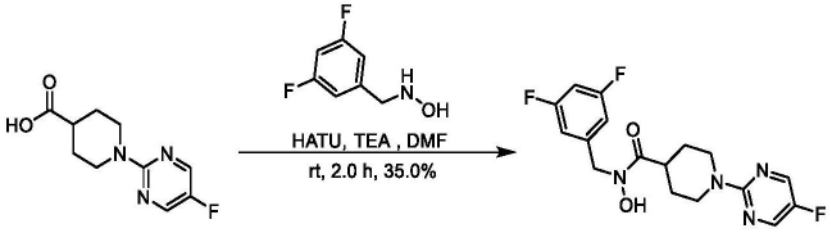
[0489] 步骤3:N-(3,5-二氟苄基)-4-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基哌嗪-1-甲酰胺(化合物29)的合成

[0490] 将N-(3,5-二氟苄基)羟胺(41mg,0.258mmol),4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟-2-(哌嗪-1-基)嘧啶的三氟乙酸盐(100mg,0.257mmol)和双(三氯甲基)碳酸酯(38mg,0.128mmol)溶于10毫升THF。在室温下搅拌混合物2小时。将溶剂蒸干并通过C18柱提纯而得到32mg产物,白色固体。收率:27%。LC-MS(m/z):462.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ 8.33(d,J=2.0Hz,1H),7.13-6.98(m,1H),6.97-6.87(m,2H),6.74(tt,J=8.8,2.4Hz,1H),4.39(s,2H),3.90(s,3H),3.88-3.84(m,4H),3.66 -3.58(m,4H),2.09-2.04(m,4H)。

[0491] 化合物30

[0492] N-(3,5-二氟苄基)-1-(5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

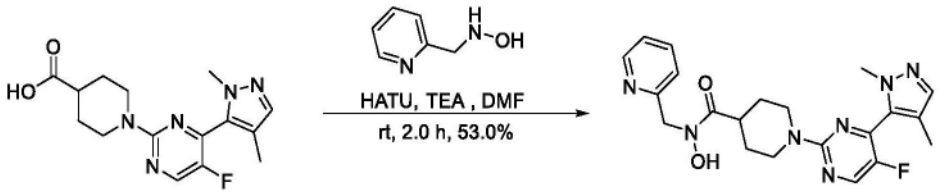
[0493]



[0494] 按照为化合物1概述的程序,由1-(5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物30,白色固体,收率35.0%。LC-MS(m/z)367.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.08(s,1H),8.44(d,J=0.8Hz,2H),7.15(tt,J=9.4,2.4Hz,1H),7.02-6.90(m,2H),4.72(s,2H),4.61-4.52(m,2H),3.20-3.10(m,1H),3.02-2.91(m,2H),1.86-1.73(m,2H),1.55-1.42(m,2H)。

[0495] 化合物31

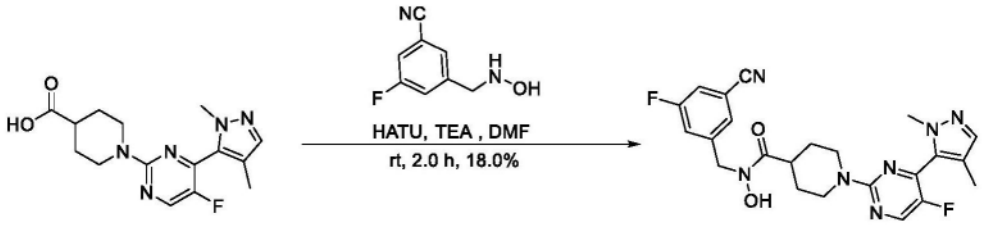
[0496] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0497] 

[0498] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物31,白色固体,收率53.0%。LC-MS(m/z)426.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.75(d,J=5.7Hz,1H),8.35(t,J=7.8Hz,1H),8.29(d,J=1.9Hz,1H),7.86(d,J=7.4Hz,1H),7.81(t,J=6.6Hz,1H),7.42(s,1H),5.15(s,2H),4.65-4.73(m,2H),3.94(s,3H),3.30-3.19(m,1H),3.05-2.92(m,2H),2.07(d,J=2.3Hz,3H),1.93-1.84(m,2H),1.69-1.56(m,2H)。

[0499] 化合物32

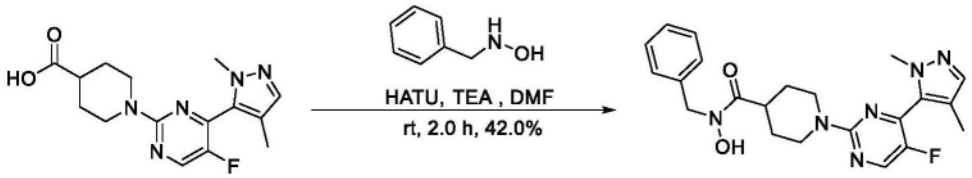
[0500] N-(3-氰基-5-氟苄基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0501] 

[0502] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物32,米黄色固体,收率18.0%。LC-MS(m/z)468.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.13(s,1H),8.59(d,J=2.1Hz,1H),7.81-7.76(m,1H),7.58-7.55(m,1H),7.47-7.42(m,1H),7.40-7.38(m,1H),4.77(s,2H),4.60(d,J=13.3Hz,2H),3.85(s,3H),3.23-3.12(m,1H),3.08-2.97(m,2H),2.01(d,J=2.3Hz,3H),1.83(d,J=13.0Hz,2H),1.58-1.45(m,2H)。

[0503] 化合物33

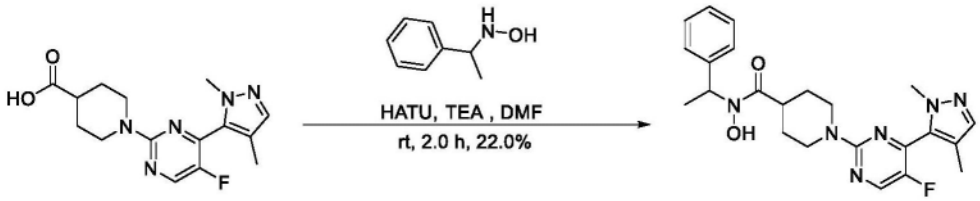
[0504] N-苄基-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0505] 

[0506] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物33,白色固体,收率42.0%。LC-MS(m/z)425.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.29(d,J=1.9Hz,1H),7.42-7.17(m,6H),4.88(d,J=28.4Hz,2H),4.73(d,J=13.3Hz,2H),3.87(s,3H),3.21(s,0.5H),3.04-2.85(m,2H),2.75(s,0.5H),2.06(d,J=2.3Hz,3H),1.96-1.56(m,4H)。

[0507] 化合物34

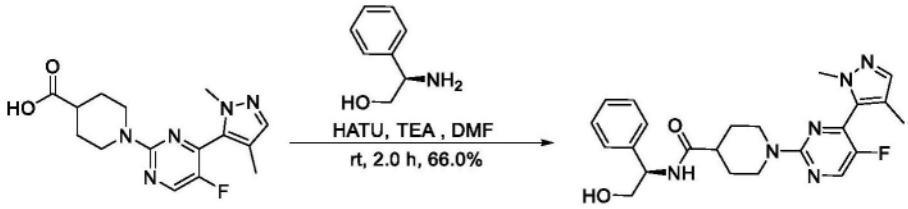
[0508] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-(1-苯乙基)哌啶-4-甲酰胺

[0509] 

[0510] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物34,白色固体,收率22.0%。LC-MS(m/z)438.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.59(s,1H),8.58(d,J=2.1Hz,1H),7.41-7.37(m,1H),7.36-7.27(m,4H),7.27-7.22(m,1H),5.59(q,J=7.1Hz,1H),4.58(t,J=13.1Hz,2H),3.85(s,3H),3.18-3.06(m,1H),3.06-2.93(m,2H),2.00(d,J=2.3Hz,3H),1.86-1.70(m,2H),1.59-1.38(m,4H)。

[0511] 化合物35

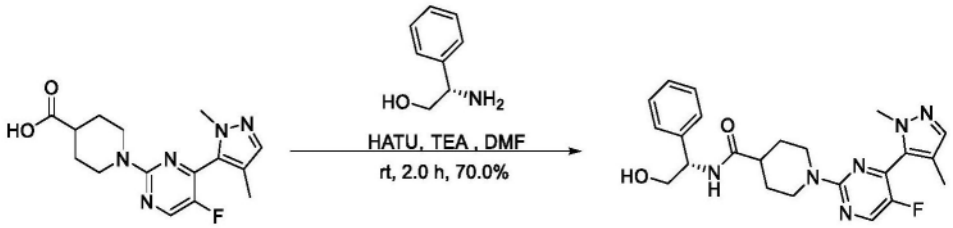
[0512] (R)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(2-羟基-1-苯乙基)哌啶-4-甲酰胺

[0513] 

[0514] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物35,白色固体,收率66.0%。LC-MS(m/z)439.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.29(d,J=1.9Hz,1H),7.42-7.33(m,3H),7.34-7.27(m,3H),6.20(d,J=7.1Hz,1H),5.12-5.05(m,1H),4.81-4.70(m,2H),3.94(s,3H),3.93-3.89(m,2H),3.03-2.93(m,2H),2.47(tt,J=11.5,3.8Hz,1H),2.08(d,J=2.2Hz,3H),2.02-1.89(m,2H),1.84-1.67(m,2H)。

[0515] 化合物36

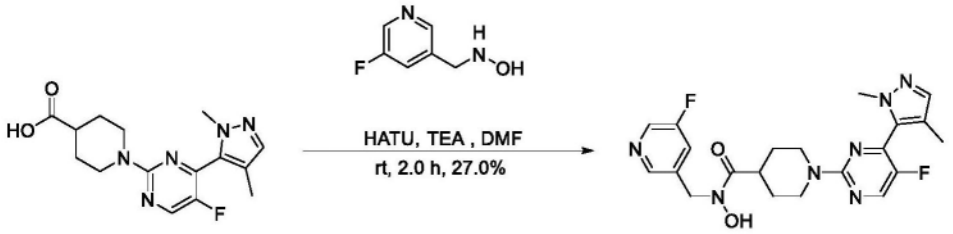
[0516] (S)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(2-羟基-1-苯乙基)哌啶-4-甲酰胺

[0517] 

[0518] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物36,白色固体,收率70.0%。LC-MS(m/z)439.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.29(d,J=2.0Hz,1H),7.40-7.34(m,3H),7.33-7.27(m,3H),6.21(d,J=7.0Hz,1H),5.12-5.05(m,1H),4.82-4.71(m,2H),3.94(s,3H),3.92-3.89(m,2H),3.04-2.93(m,2H),2.47(tt,J=11.5,3.8Hz,1H),2.08(d,J=2.4Hz,3H),2.00-1.90(m,2H),1.85-1.68(m,2H)。

[0519] 化合物37

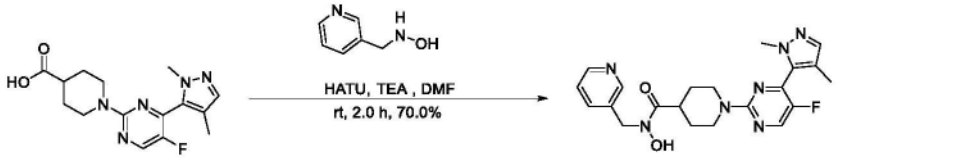
[0520] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0521] 

[0522] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物37,浅黄色固体,收率27.0%。LC-MS(m/z)444.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.12(s,1H),8.59(d,J=2.1Hz,1H),8.51(d,J=2.8Hz,1H),8.39-8.34(m,1H),7.59-7.53(m,1H),7.39(s,1H),4.78(s,2H),4.64-4.55(m,2H),3.85(s,3H),3.21-3.10(m,1H),3.07-2.95(m,2H),2.01(d,J=2.3Hz,3H),1.85-1.76(m,2H),1.59-1.44(m,2H)。

[0523] 化合物38

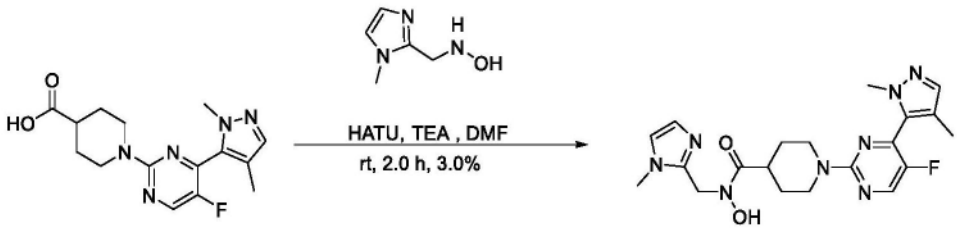
[0524] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0525] 

[0526] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物38,浅黄色固体,收率27.0%。LC-MS(m/z)426.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.15(s,1H),8.68-8.64(m,1H),8.63(s,1H),8.59(d,J=2.1Hz,1H),8.02-7.97(m,1H),7.68(dd,J=8.0,5.2Hz,1H),7.39(s,1H),4.82(s,2H),4.64-4.55(m,2H),3.85(s,3H),3.21-3.10(m,1H),3.08-2.96(m,2H),2.01(d,J=2.2Hz,3H),1.85-1.76(m,2H),1.58-1.45(m,2H)。

[0527] 化合物39

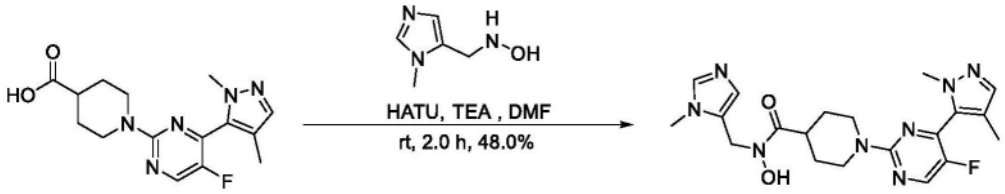
[0528] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0529] 

[0530] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸制备标题化合物39,黄色固体,收率3.0%。LC-MS(m/z)429.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.59(s,1H),8.59(d,J=2.2Hz,1H),7.70(d,J=2.0Hz,1H),7.64(d,J=1.9Hz,1H),7.39(s,1H),5.06(s,2H),4.63-4.54(m,2H),3.85(s,3H),3.75(s,3H),3.20-3.10(m,1H),3.06-2.96(m,2H),2.00(d,J=2.3Hz,3H),1.85-1.76(m,2H),1.56-1.43(m,2H)。

[0531] 化合物40

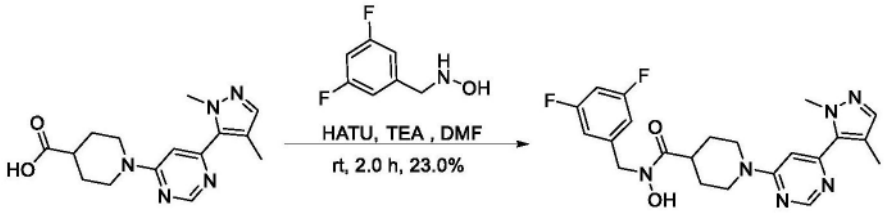
[0532] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0533] 

[0534] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸制备标题化合物40,褐色固体,收率48.0%。LC-MS(m/z)429.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22(s,1H),9.08-9.03(m,1H),8.59(d,J=2.2Hz,1H),7.67-7.62(m,1H),7.39(s,1H),4.83(s,2H),4.63-4.54(m,2H),3.85(s,3H),3.75(s,3H),3.19-3.08(m,1H),3.06-2.95(m,2H),2.00(d,J=2.3Hz,3H),1.84-1.75(m,2H),1.56-1.42(m,2H)。

[0535] 化合物41

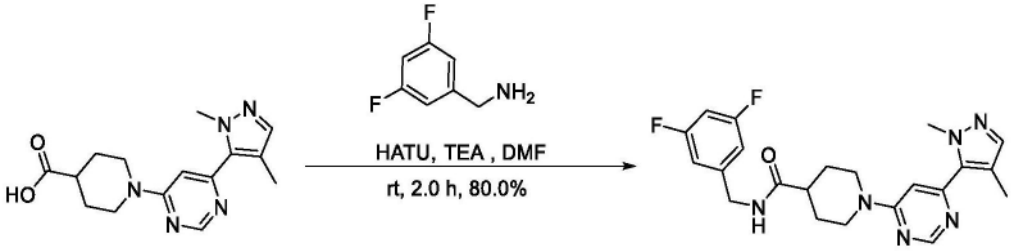
[0536] N-(3,5-二氟苄基)-1-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0537] 

[0538] 按照为化合物1概述的程序,由1-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物41,暗橙色固体,收率23.0%。LC-MS(m/z)443.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.16(s,1H),8.72(s,1H),7.41(s,1H),7.20-7.09(m,2H),6.99-6.91(m,2H),4.73(s,2H),4.57(s,2H),3.89(s,3H),3.35-3.12(m,3H),2.09(s,3H),1.94-1.86(m,2H),1.66-1.50(m,2H)。

[0539] 化合物42

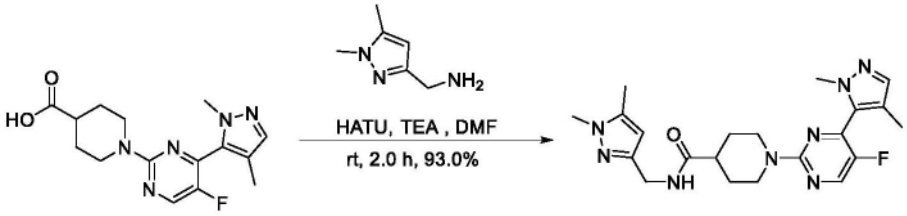
[0540] N-(3,5-二氟苄基)-1-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺

[0541] 

[0542] 按照为化合物1概述的程序,由1-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物42,白色固体,收率80.0%。LC-MS(m/z)427.3[M+H]$^+$。

[0543] 化合物43

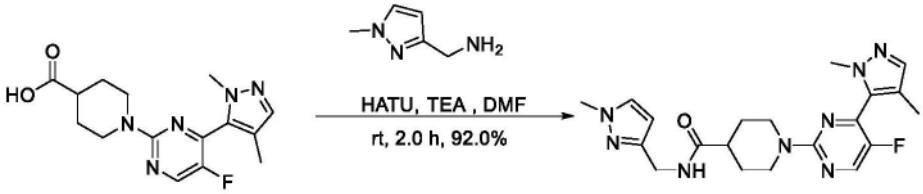
[0544] N-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺

[0545] 

[0546] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸制备标题化合物43,白色固体,收率93.0%。LC-MS(m/z)427.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(d,J=2.1Hz,1H),8.16(t,J=5.8Hz,1H),7.40-7.38(m,1H),5.85-5.83(m,1H),4.62-4.53(m,2H),4.09(d,J=5.7Hz,2H),3.85(s,3H),3.63(s,3H),2.99-2.89(m,2H),2.56-2.41(m,1H),2.18(s,3H),2.00(d,J=2.4Hz,3H),1.77-1.69(m,2H),1.58-1.45(m,2H)。

[0547] 化合物44

[0548] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

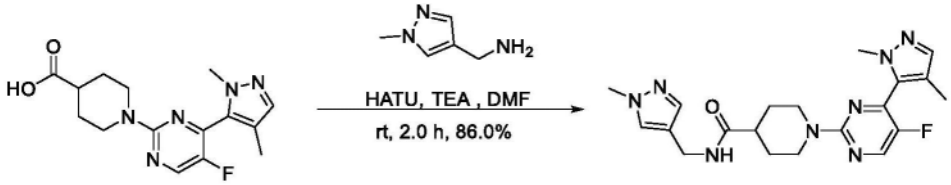
[0549] 

[0550] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物44,白色固体,收率92.0%。LC-MS(m/z)413.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(d,J=2.1Hz,1H),8.21(t,J=5.8Hz,1H),7.56(d,J=2.1Hz,1H),7.40-7.38(m,1H),6.04(d,J=2.2Hz,1H),4.62-4.53(m,2H),4.17(d,J=5.7Hz,2H),3.85(s,3H),3.76(s,3H),3.00-2.89(m,2H),2.55-2.42(m,1H),2.00(d,J=2.3Hz,3H),1.78-1.69(m,2H),1.59-1.46(m,2H)。

[0551] 化合物45

[0552] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-

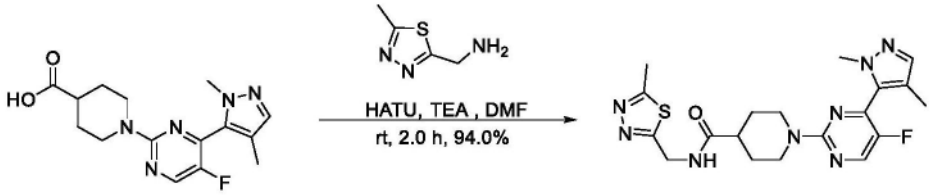
基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0553] 

[0554] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物45,白色固体,收率86.0%。LC-MS(m/z)413.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(d,J=2.1Hz,1H),8.14(t,J=5.6Hz,1H),7.51(s,1H),7.40-7.38(m,1H),7.28-7.26(m,1H),4.62-4.53(m,2H),4.06(d,J=5.6Hz,2H),3.85(s,3H),3.77(s,3H),2.99-2.89(m,2H),2.55-2.38(m,2H),2.00(d,J=2.2Hz,3H),1.78-1.69(m,2H),1.58-1.45(m,2H)。

[0555] 化合物46

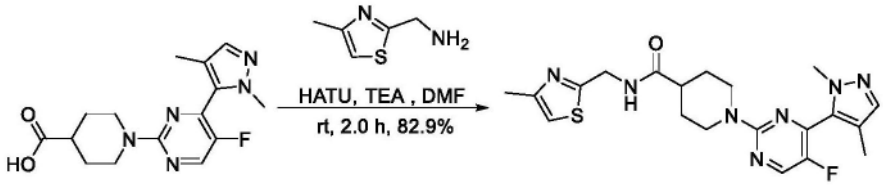
[0556] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0557] 

[0558] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物46,白色固体,收率94.0%。LC-MS(m/z)431.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.81(t,J=6.0Hz,1H),8.59(d,J=2.1Hz,1H),7.39(s,1H),4.63-4.52(m,4H),3.85(s,3H),3.04-2.94(m,2H),2.66(s,3H),2.53-2.45(m,1H),2.00(d,J=2.3Hz,3H),1.81-1.72(m,2H),1.59-1.47(m,2H)。

[0559] 化合物47

[0560] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

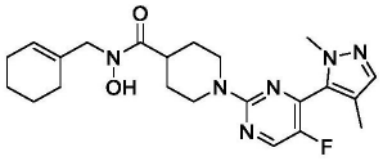
[0561] 

[0562] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物47,灰白色固体,收率82.9%。LC-MS(m/z)430.5[M+H$^+$]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.76(t,J=6.1Hz,1H),8.59(brs,J=2.1Hz,1H),7.39(d,J=0.7Hz,1H),7.14-7.11(m,1H),4.58(dt,J=13.3,3.5Hz,2H),4.48(d,J=6.0Hz,2H),3.86(s,3H),3.01(td,J=12.8,2.7Hz,2H),2.56(dd,J=7.6,3.8Hz,1H),2.31(d,J=1.0Hz,3H),2.01(d,J=2.2Hz,3H),1.85-1.73(m,2H),1.61-1.49(m,2H)。

[0563] 化合物48

[0564] N-(环己-1-烯-1-基甲基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-

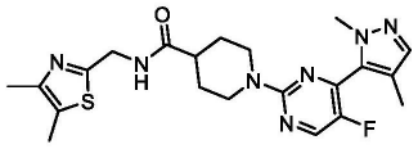
N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0565] 

[0566] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物48,白色固体,收率35.2%。LC-MS(m/z)429.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ9.62(s,1H),8.58(d,J=2.0Hz,1H),7.39(s,1H),5.51(s,1H),4.59(d,J=13.2Hz,2H),3.99(s,2H),3.85(s,3H),3.14(t,J=12.0Hz,2H),3.00(t,J=12.0Hz,2H),2.00(d,J=2.0Hz,3H),1.96(s,2H),1.84-11.72(m,4H),1.60-1.41(m,6H)。

[0567] 化合物49

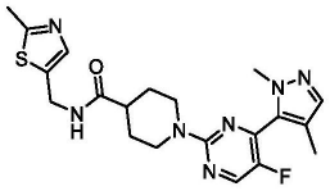
[0568] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((4,5-二甲基噻唑-2-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0569] 

[0570] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物49,灰白色固体,收率56.3%。LC-MS(m/z)444.4[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(d,J=2.0Hz,1H),7.37(s,1H),6.37(t,J=5.2Hz,1H),4.74(d,J=13.6Hz,2H),4.63(d,J=5.6Hz,2H),3.93(s,3H),3.06-2.90(m,2H),2.49-2.41(m,1H),2.32(s,6H),2.30(s,3H),2.08(d,J=2.4Hz,3H),1.93(dd,J=12.8,2.4Hz,2H),1.75(ddd,J=16.4,12.0,4.0Hz,2H)。

[0571] 化合物50

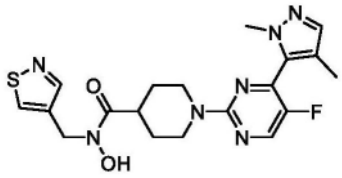
[0572] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0573] 

[0574] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物50,灰白色固体,收率52.6%。LC-MS(m/z)430.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(d,J=2.0Hz,1H),7.44(s,1H),7.36(s,1H),5.92(t,J=5.2Hz,1H),4.73(d,J=13.6Hz,2H),4.56(d,J=5.6Hz,2H),3.92(s,3H),3.01-2.86(m,2H),2.66(s,3H),2.43-2.31(m,1H),2.07(d,J=2.4Hz,3H),1.93-1.86(m,2H),1.75(ddd,J=16.4,12.4,4.0Hz,2H)。

[0575] 化合物51

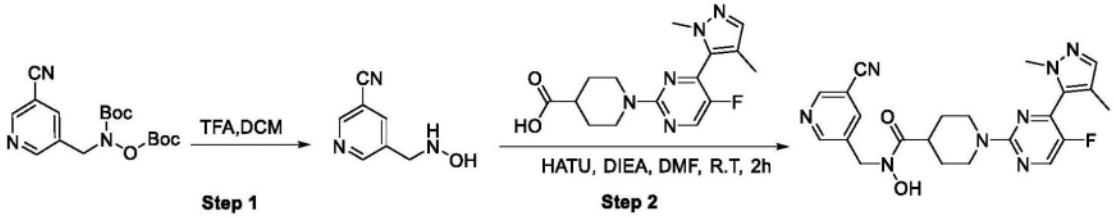
[0576] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基-N-(异噻唑-4-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0577] 

[0578] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物51,灰白色固体,收率46.8%。LC-MS(m/z)432.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.08(brs,1H),8.85(s,1H),8.59(d,J=2.0Hz,1H),8.46(s,1H),7.39(s,1H),4.77(s,2H),4.58(d,J=12.8Hz,2H),3.85(s,3H),3.17-3.07(m,1H),3.03-2.94(m,2H),2.00(d,J=2.0Hz,3H),1.78(d,J=11.2Hz,2H),1.56-1.41(m,2H)。

[0579] 化合物52

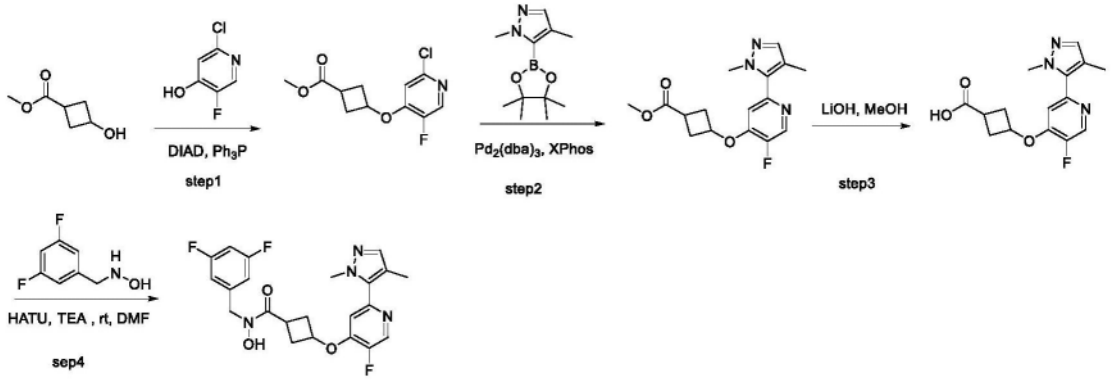
[0580] N-((5-氰基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺

[0581] 

[0582] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸和5-((羟基氨基)甲基)烟腈获得标题化合物52,灰白色固体,收率36.7%。在TFA和DCM的存在下由((叔丁氧基羰基)氧基)((5-氰基吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯获得5-((羟氨基)甲基)烟腈。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.79(s,2H),8.31(d,J=1.9Hz,1H),7.97(s,1H),7.31(s,1H),4.90(s,2H),4.74(d,J=13.3Hz,2H),3.90(s,3H),3.25-3.10(m,1H),3.01(t,J=13.9Hz,2H),2.08(d,J=2.3Hz,3H),1.87-1.82(m,2H),1.67-1.63(m,2H)。质谱(m/z):451.2[M+H]$^+$。

[0583] 化合物53

[0584] N-(3-氰基-5-氟苄基)-3-((2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-4-基)氧基)-N-羟基环丁烷-1-甲酰胺

[0585] 

[0586] 步骤1:3-((2-氯-5-氟吡啶-4-基)氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯的合成

[0587] 在0℃下将3-羟基环丁烷-1-甲酸甲酯(2.86g,22mmol),2-氯-5-氟吡啶-4-醇(2.94g,20mmol),偶氮二甲酸二异丙酯或DIAD(4.85g,24mmol)和PPh3(6.29g,24mmol)溶于THF(40mL)中。将混合物在70℃下搅拌4小时,然后浓缩并通过快速(PE/EA=85/15)提纯而

得到3-((2-氯-5-氟吡啶-4-基)氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯,无色油(3.47g,收率:67.0%)。

[0588] 步骤2:3-((2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-4-基)氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯的合成

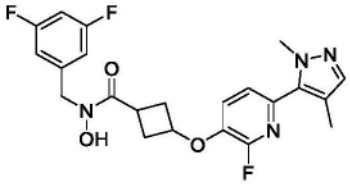
[0589] 在氮气或N_2(g)气氛下将3-((2-氯-5-氟吡啶-4-基)氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯(3.47g,13.4mmol),1,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(3.27g,14.7mmol),三(二亚苄基丙酮)二钯(0)或$Pd_2(dba)_3$(1.23g,1.34mmol),2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯或XPhos(638mg,1.34mmol)和2N磷酸钾或K_3PO_4(20mL,40.2mmol)溶于二氧己环(40mL)。将混合物在90℃下搅拌2小时。浓缩并通过快速(PE/EA=90/10)提纯而得到3-((2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-4-基)氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯,无色油(2.0g,收率:46.8%)。

[0590] 步骤3:3-((2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-4-基)氧基)环丁烷-1-甲酸的合成

[0591] 将氢氧化锂或LiOH(225mg,9.4mmol)添加到3-((2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-4-基)氧基)环丁烷-1-甲酸甲酯(2.0g,6.3mmol)/MeOH(20mL)的溶液。在室温下搅拌混合物3小时。添加2N HCl来调整pH至pH=2,用EtOAc萃取而得到3-((2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-4-基)氧基)环丁烷-1-甲酸,黄色油(1.3g,收率:68.4%)。按照为化合物1概述的程序,由3-((2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-4-基)氧基)环丁烷-1-甲酸和N-(3,5-二氟苄基)羟胺获得标题化合物53,灰白色固体,收率7.0%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.38(d,J=2.9Hz,1H),7.22(s,1H),6.80(m,4H),5.13-4.90(m,1H),4.77(s,2H),3.85(s,3H),3.80-3.70(m,1H),2.90-2.72(m,2H),2.62-2.46(m,2H),2.06(s,3H)。LC-MS(m/z):447.2$[M+H]^+$。

[0592] 化合物54

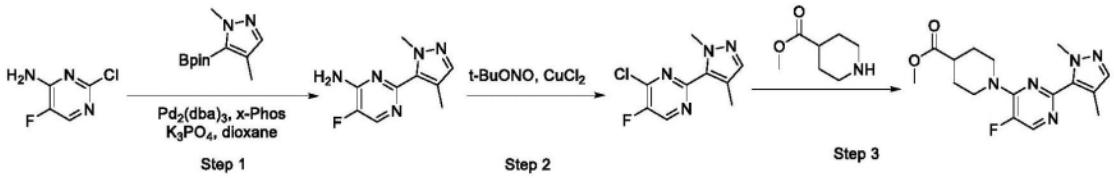
[0593] N-(3,5-二氟苄基)-3-((6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氟吡啶-3-基)氧基)-N-羟基环丁烷-1-甲酰胺

[0594] 

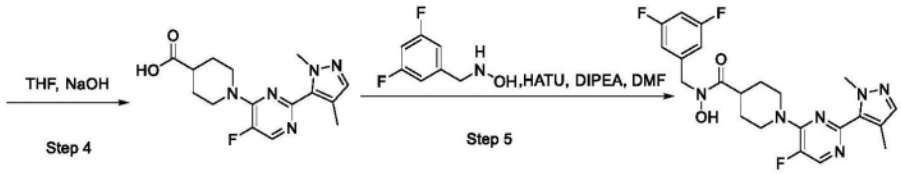
[0595] 按照为化合物53概述的程序,由3-((6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氟吡啶-3-基)氧基)环丁烷-1-甲酸和N-(3,5-二氟苄基)羟基胺获得标题化合物54,灰白色固体,收率10.2%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.31-7.27(m,1H),7.19(d,J=7.7Hz,2H),6.92-6.70(m,3H),5.02(d,J=46.9Hz,1H),4.81(s,2H),3.94(s,3H),3.83-3.67(m,1H),2.90-2.72(m,2H),2.58-2.49(m,2H),2.11(s,3H)。质谱(m/z):447.2$[M+H]^+$。

[0596] 化合物55

[0597] N-(3,5-二氟苄基)-1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺



[0598]



[0599] 步骤1:2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-4-胺的合成

[0600] 将2-氯-5-氟嘧啶-4-胺(1.13g,7.66mmol),1,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(2.04g,9.19mmol),$Pd_2(dba)_3$(705mg,0.77mmol),X-Phos(735mg,1.54mmol)和K_3PO_4(8.1g,38.3mmol)/二氧已环(20mL)和水(19mL)的混合物在Ar下在100℃下搅拌4小时。使反应混合物冷却至室温并且用水稀释。用EtOAc萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤并且用Na_2SO_4干燥。真空除去溶剂,粗产物通过二氧化硅柱用DCM/MeOH=40/1提纯,得到黄色油状产物(1.3g,收率:82%)。

[0601] 步骤2:4-氯-2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶的合成

[0602] 在80℃下在搅拌下将2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-4-胺(1.3g,6.3mmol)添加至无水氯化铜(II)(1.02g,7.6mol)、亚硝酸叔丁酯(1.3g,12.6mmol)/乙腈(800mL)的混合物中。3小时后,将混合物冷却至室温并过滤。浓缩滤液,将残余物溶解在乙酸乙酯中,用水、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥。真空除去溶剂,粗产物通过二氧化硅柱用DCM/MeOH=30/1提纯,得到黄色固体产物(370mg,收率:26%)。

[0603] 步骤3:1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸甲酯的合成

[0604] 在70℃下将4-氯-2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶(100mg,0.44mmol),哌啶-4-甲酸甲酯(76mg,0.53mmol)和Cs_2CO_3(433mg,1.33mmol)/DMF(10mL)的混合物搅拌4小时。使反应混合物冷却至室温并且用水稀释。用EtOAc萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤并且用Na_2SO_4干燥。真空除去溶剂并将粗产物直接用于下一步。

[0605] 步骤4:1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸的合成

[0606] 向1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸甲酯(140mg,0.42mmol)/THF的溶液中添加NaOH(15%,5mL)。在室温下搅拌反应混合物2小时。真空除去溶剂并用1N HCl将反应酸化至pH=3。用EtOAc萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤并经Na_2SO_4干燥。真空除去溶剂,粗产物直接用于下一步。

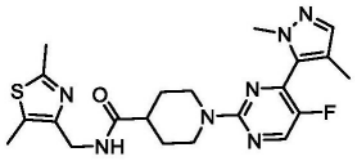
[0607] 步骤5:N-(3,5-二氟苄基)-1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)-N-羟基哌啶-4-甲酰胺(化合物55)的合成

[0608] 在室温下搅拌1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酸(133mg,0.42mmol),N-(3,5-二氟苄基)羟基胺(60mg,0.38mmol),HATU(160mg,0.42mmol)和N,N-二异丙基乙胺或DIPEA/DMF的混合物16小时。反应混合物用水稀释。用EtOAc萃取水相。将合并的有机萃取物用盐水洗涤并经Na_2SO_4干燥。通过pre-HPLC(高效液相色谱)提纯粗产

物,得到60mg期望产物,化合物55,白色固体。收率:31%。LC-MS(m/z)461.3(M+H$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.14(d,J=6.5Hz,1H),7.23(s,1H),6.87-6.79(m,2H),6.72(s,1H),4.78(s,2H),4.60(d,J=13.5Hz,2H),4.07(s,3H),3.25(s,1H),3.13(t,J=14.0Hz,2H),2.26(s,3H),1.90(s,3H)。

[0609] 化合物56

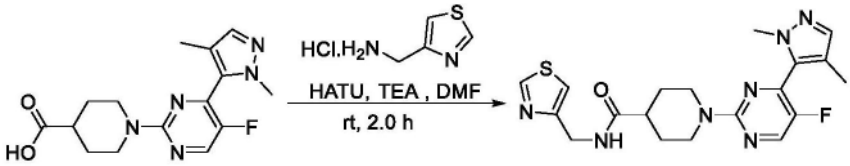
[0610] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2,5-二甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0611] 

[0612] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸制备标题化合物56,灰白色固体,收率37.6%。LC-MS(m/z)444.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(d,J=2.0Hz,1H),7.36(s,1H),6.32(s,1H),4.77-4.69(m,2H),4.37(d,J=4.8Hz,2H),3.93(s,3H),2.99-2.92(m,2H),2.61(s,3H),2.45-2.35(m,4H),2.08(d,J=2.4Hz,3H),1.96-1.87(m,2H),1.75-1.70(m,2H)。

[0613] 化合物57

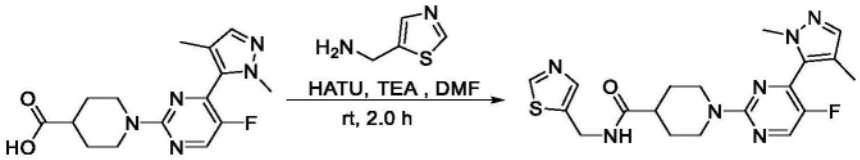
[0614] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(噻唑-4-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0615] 

[0616] 在室温(rt)下向1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸(制备如上所述的)(468mg,1.46mmol)和噻唑-4-基甲胺盐酸盐(200mg,1.33mmol)/DMF(3mL)的搅拌溶液中添加HATU(758mg,1.99mmol)和DIEA(515mg,3.99mmol)。将所得混合物在25℃下再搅拌2小时。用水(6mL)稀释所得的混合物。将所得的混合物用EtOAc(3×3mL)萃取。将合并的有机层用盐水(6mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤后,将滤液减压浓缩。残余物通过反相快速色谱纯化,条件如下:柱:球形C18 40-60um,80g;流动相B:ACN;流速:50毫升/分钟;梯度:在20分钟内30%B-60%B;检测器:254nm。在48%B处收集含有所需产物的级分并减压浓缩,得到标题化合物57(300mg,49.3%),灰白色固体。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.84(d,J=2.1Hz,1H),8.24(d,J=1.9Hz,1H),7.36(d,J=0.7Hz,1H),7.30(d,J=2.1Hz,1H),6.77-6.68(brs,1H),4.65(dt,J=13.7,3.5Hz,2H),4.54(d,J=5.7Hz,2H),3.88(s,3H),2.89(ddd,J=13.4,12.1,2.8Hz,2H),2.37(tt,J=11.7,3.8Hz,1H),2.01(d,J=2.3Hz,3H),1.86-1.82(m,2H),1.70-1.60(m,2H)。LC-MS(m/z)416.4[M+H]$^+$。

[0617] 化合物58

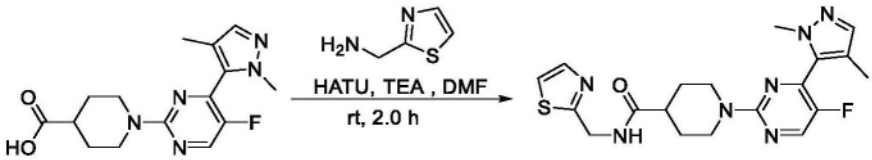
[0618] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基-N-(噻唑-5-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0619] 

[0620] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸和噻唑-5-基甲胺获得标题化合物58,灰白色固体,收率51.1%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.75(d,J=0.8Hz,1H),8.31(d,J=1.9Hz,1H),7.76(d,J=0.9Hz,1H),7.38(d,J=0.7Hz,1H),6.13(brs,1H),4.75(dt,J=14.0,3.4Hz,2H),4.68(dd,J=6.0,0.9Hz,2H),3.94(d,J=0.6Hz,3H),2.98(ddd,J=13.4,12.0,2.8Hz,2H),2.42(tt,J=11.6,3.8Hz,1H),2.09(d,J=2.3Hz,3H),1.97-1.88(m,2H),1.81-1.69(m,2H)。LC-MS(m/z)416.4[M+H]$^+$。

[0621] 化合物59

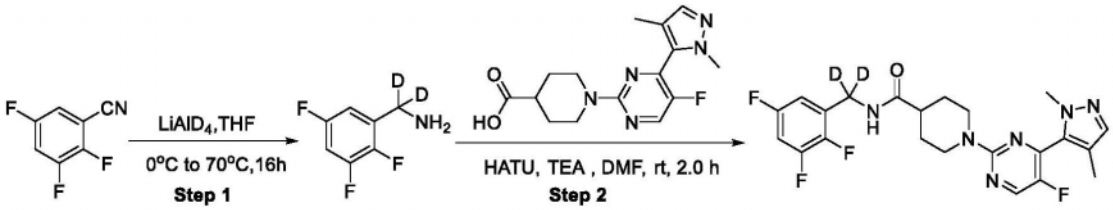
[0622] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0623] 

[0624] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸和噻唑-2-基甲胺获得标题化合物59,灰白色固体,收率55.2%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.31(d,J=1.9Hz,1H),7.73(d,J=3.3Hz,1H),7.39(d,J=0.7Hz,1H),7.33(d,J=3.3Hz,1H),6.56-6.47(brs,1H),4.82-4.73(m,4H),3.95(s,3H),3.00(ddd,J=13.4,12.0,2.8Hz,2H),2.49(tt,J=11.5,3.8Hz,1H),2.10(d,J=2.3Hz,3H),2.01-1.93(m,2H),1.84-1.79(m,2H)。LC-MS(m/z)416.4[M+H]$^+$。

[0625] 化合物60

[0626] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺

[0627] 

[0628] 步骤1:(2,3,5-三氟苯基)甲-d2-胺的合成

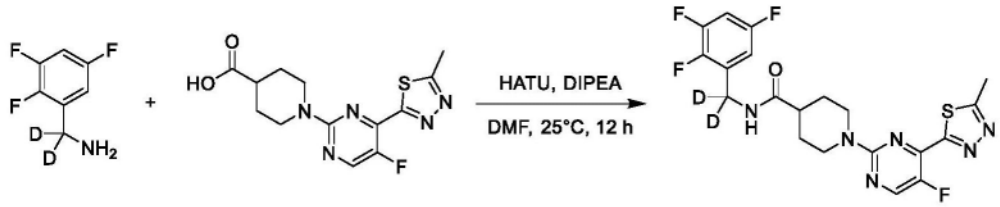
[0629] 在0℃在N2气氛下,向氘化锂铝或LiAlD4(1.0g,24.82mmol)/THF(40mL)的搅拌溶液中添加2,3,5-三氟苯甲腈(1.3g,8.27mmol)。将所得的混合物在70℃下再搅拌16小时。在0℃下添加水(10mL)和1N NaOH(5mL)来淬灭反应。用EtOAc(3×60mL)萃取所得到的混合物。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤后,减压浓缩滤液,得到(2,3,5-三氟苯基)甲-d2-胺(1.1g,81.5%),浅黄色油。LC-MS(m/z)164.1[M+H]$^+$。

[0630] 步骤2:1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺(化合物60)的合成

[0631] 按照为化合物1概述的程序,获得标题化合物60,灰白色固体,收率49%。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d6)δ8.62(brs,J=3.1,0.9Hz,1H),8.42(s,1H),7.45-7.34(m,1H),6.92 (dddd,J=9.0,5.1,3.2,2.0Hz,1H),4.48(dt,J=13.2,3.4Hz,2H),2.96(td,J=12.9, 2.7Hz,2H),2.57(s,3H),2.52-2.48(m,1H),2.25(s,3H),1.83-1.71(m,2H),1.50(qd,J= 12.3,4.2Hz,2H)。LC-MS(m/z)466.4[M+H]$^+$。

[0632] 化合物61

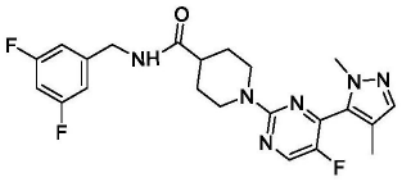
[0633] 1-(5-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)嘧啶-2-基)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺

[0634] 

[0635] 按照为化合物1概述的程序,由1-(5-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸和(2,3,5-三氟苯基)甲-d2-胺,获得标题化合物61,灰白色固体,收率20.2%。LC-MS(m/z)469.3[M+H]$^+$。

[0636] 化合物62

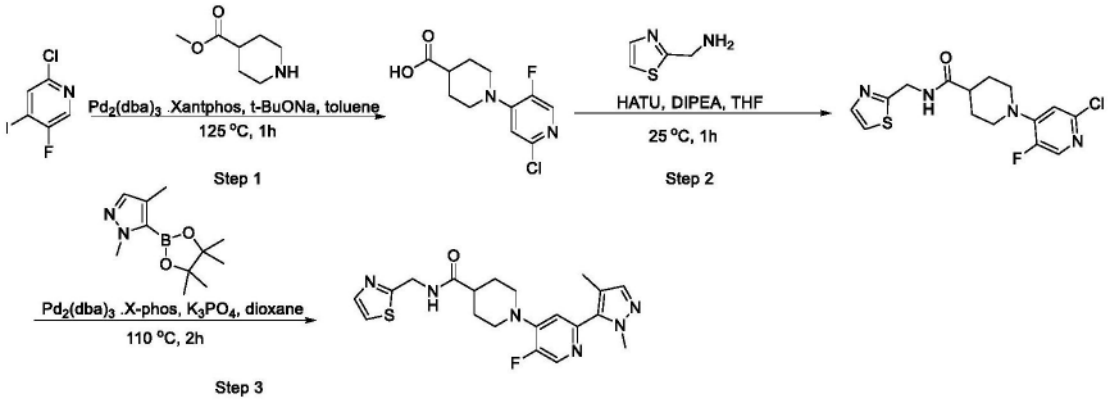
[0637] N-(3,5-二氟苄基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺

[0638] 

[0639] 按照为化合物1概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酸和(3,5-二氟苯基)甲胺,获得标题化合物62,白色固体,收率56%。LC-MS (m/z):445.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.30(d,J=2.0Hz,1H),7.38-7.36(m,1H), 6.81-6.76(m,2H),6.71(tt,J=9.0,2.3Hz,1H),5.91-5.79(m,1H),4.82-4.73(m,2H),4.44 (d,J=5.9Hz,2H),3.93(s,3H),3.04-2.92(m,2H),2.50-2.39(m,1H),2.08(d,J=2.3Hz, 3H),1.99-1.91(m,2H),1.83-1.70(m,2H)。

[0640] 化合物63

[0641] 1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-4-基)-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0642] 

[0643] 步骤1:1-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸的合成

[0644] 将2-氯-5-氟-4-碘吡啶(5.14g,20mmol)、哌啶-4-甲酸甲酯(2.58g,18mmol)、$Pd_2(dba)_3$(1.83g,2.0mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨或Xantphos(2.30g,4.0mmol)、t-BuONa(4.8g,50.0mmol)置于甲苯(100mL)中。将混合物在N2下在125℃搅拌1小时。将混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并真空浓缩。通过硅胶色谱法进行提纯而得到1-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸(6.0g,85%),橙色固体。LC-MS(m/z)259.1$[M+H]^+$。

[0645] 步骤2:1-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺的合成

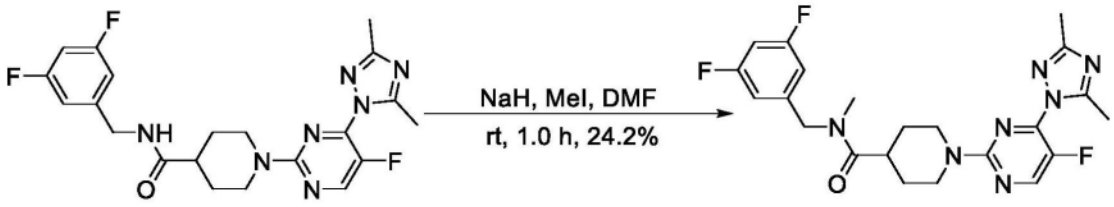
[0646] 将1-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)哌啶-4-甲酸(258mg,1.0mmol)、噻唑-2-基甲胺(225mg,1.2mmol)、HATU(570mg,1.5mmol)和DIPEA(645mg,5.0mmol)溶解在THF(5mL)中并在25℃搅拌1小时。将混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,干燥(用Na_2SO_4),并真空浓缩。通过硅胶色谱法进行提纯而得到1-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺(353mg,99%),黄色固体。LC-MS(m/z)354.8$[M+H]^+$。

[0647] 步骤3:1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-4-基)-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物63)的合成

[0648] 将1-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺(353mg,0.99mmol)、1,4-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(266mg,1.2mmol)、$Pd_2(dba)_3$(92mg,0.1mmol)、X-phos(95mg,0.2mmol)、K_3PO_4(2N,1.5mL,3.0mmol)置于1,4-二氧己环(5mL)中。将混合物在N2下在110℃搅拌2小时。将混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,干燥(用Na_2SO_4),并真空浓缩。通过硅胶色谱法提纯而得到标题化合物63(360mg,粗品,87%),黄色固体。通过prep-HPLC进行提纯(120mg)而得到1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-4-基)-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺(50mg,36.5%)(化合物63),白色固体。LC-MS(m/z)415.2$[M+H]^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.30(d,J=5.4Hz,1H),7.71(d,J=3.3Hz,1H),7.33(d,J=0.6Hz,1H),7.31(d,J=3.3Hz,1H),6.81(d,J=7.4Hz,1H),6.51(t,J=5.6Hz,1H),4.78(d,J=5.5Hz,2H),3.92(s,3H),3.86-3.79(m,2H),2.95(ddd,J=12.6,10.5,3.8Hz,2H),2.43(tt,J=9.9,4.8Hz,1H),2.10(s,3H),2.04-1.93(m,4H)。

[0649] 化合物64

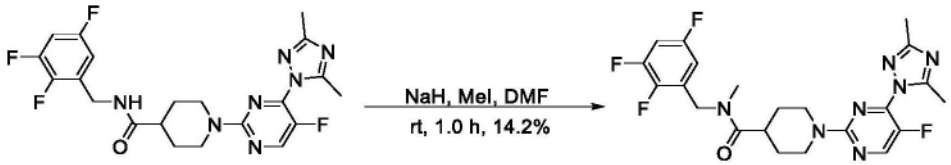
[0650] N-(3,5-二氟苄基)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺

[0651] 

[0652] 将N-(3,5-二氟苄基)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺(化合物2)(40mg,0.09mmol)溶解在2毫升DMF中。在室温下添加氢化钠或NaH(8mg,0.2mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟。添加碘甲烷或MeI(0.1mL)。将混合物在室温下搅拌1小时。添加水以猝灭反应并用EtOAc(10×3mL)萃取。将溶剂蒸干并通过Prep-TLC(PE/EA=1/2)提纯而得到10mg棕色固体。收率:24.2%。LC-MS(m/z):460.3[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.38(d,J=2.8Hz,1H),6.78-6.67(m,3H),4.74-4.62(m,2H),4.56(s,2H),3.12-2.96(m,5H),2.91-2.82(m,1H),2.69(s,3H),2.44(s,3H),1.91-1.81(m,4H)。

[0653] 化合物65

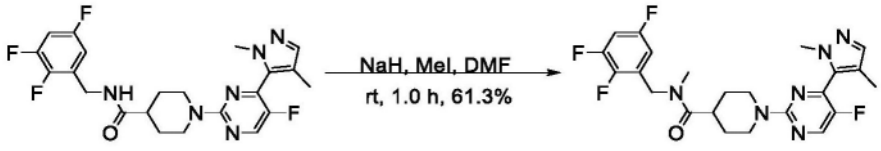
[0654] 1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基-N-(2,3,5-三氟苄基)哌啶-4-甲酰胺

[0655] 

[0656] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(2,3,5-三氟苄基)哌啶-4-甲酰胺(化合物5),制备标题化合物65,浅黄色固体,收率:14.2%。LC-MS(m/z):478.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(d,J=2.8Hz,1H),6.89-6.80(m,1H),6.78-6.67(m,1H),4.72-4.66(m,2H),4.65(s,2H),3.10(s,3H),3.08-2.98(m,2H),2.89-2.81(m,1H),2.69(s,3H),2.44(s,3H),1.89-1.77(m,4H)。

[0657] 化合物66

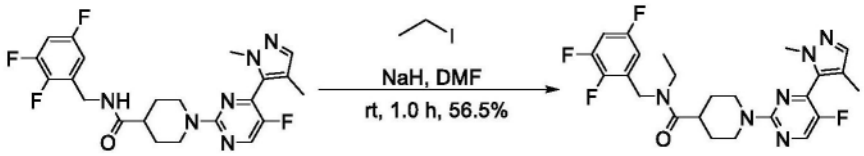
[0658] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基-N-(2,3,5-三氟苄基)哌啶-4-甲酰胺

[0659] 

[0660] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(2,3,5-三氟苄基)哌啶-4-甲酰胺(化合物6),制备标题化合物66,浅黄色固体,收率:61.3%。LC-MS(m/z):477.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30(d,J=2.0Hz,1H),7.37(s,1H),6.88-6.79(m,1H),6.78-6.72(m,1H),4.82-4.71(m,2H),4.64(s,2H),3.93(s,3H),3.11(s,3H),3.05-2.96(m,2H),2.89-2.77(m,1H),2.08(d,J=2.0Hz,3H),1.88-1.77(m,4H)。

[0661] 化合物67

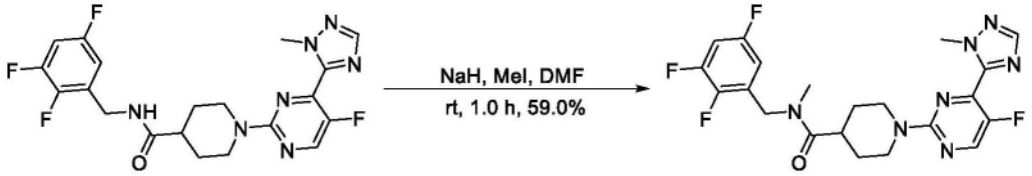
[0662] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-乙基-N-(2,3,5-三氟苄基)哌啶-4-甲酰胺

[0663] 

[0664] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(2,3,5-三氟苄基)哌啶-4-甲酰胺(化合物6),制备标题化合物67,浅黄色固体,收率:56.5%。LC-MS(m/z):491.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(d,J=2.0Hz,1H),7.36(s,1H),6.88-6.77(m,1H),6.76-6.70(m,1H),4.84-4.70(m,2H),4.62(s,2H),3.92(s,3H),3.41(q,J=7.2Hz,2H),3.05-2.90(m,2H),2.87-2.76(m,1H),2.08(d,J=2.4Hz,3H),1.94-1.73(m,4H),1.25(t,J=7.2Hz,3H)。

[0665] 化合物68

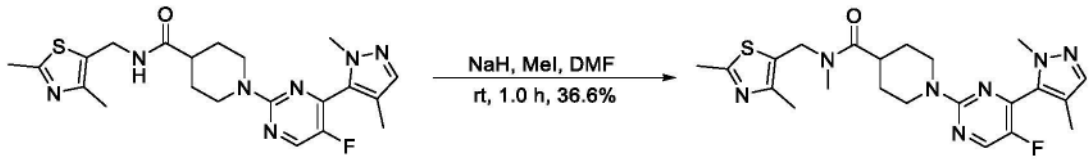
[0666] 1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)-N-甲基-N-(2,3,5-三氟苄基)哌啶-4-甲酰胺

[0667] 

[0668] 按照为化合物64概述的程序,由1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)-N-(2,3,5-三氟苄基)哌啶-4-甲酰胺(化合物21),制备标题化合物68,浅黄色固体,收率:59.0%。LC-MS(m/z)464.4[M+H$^+$]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.66(t,J=3.0Hz,1H),8.15(d,J=1.1Hz,1H),7.57-7.39(m,1H),6.96-6.75(m,1H),4.60(d,J=14.4Hz,4H),4.15(d,J=4.9Hz,3H),3.11(s,3H),3.08-2.94(m,2H),2.79(s,1H),1.81(d,J=12.7Hz,2H),1.55(qt,J=12.4,7.3Hz,2H)。

[0669] 化合物69

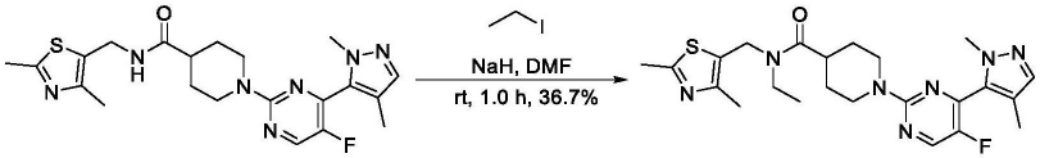
[0670] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺

[0671] 

[0672] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物22),制备标题化合物69,灰白色固体,收率36.6%。LC-MS(m/z)458.5[M+H$^+$]。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.59(d,J=2.1Hz,1H),7.41-7.38(m,1H),4.65-4.55(m,2H),4.54(s,2H),3.86(s,3H),3.26(s,3H),3.00-2.88(m,2H),2.75(s,1H),2.29(s,3H),2.01(d,J=2.4Hz,3H),1.75-1.65(m,2H),1.58-1.44(m,2H)。

[0673] 化合物70

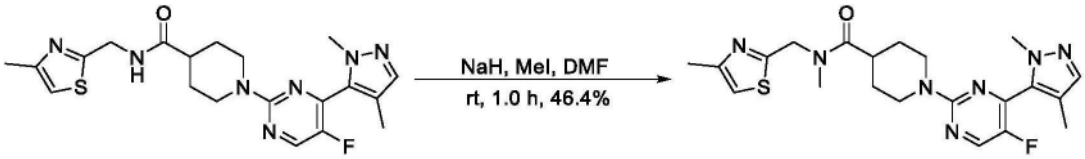
[0674] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)-N-乙基哌啶-4-甲酰胺

[0675] 

[0676] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2,4-二甲基噻唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物22),制备标题化合物70,灰白色固体,收率36.7%。LC-MS(m/z)472.6[M+H$^+$].HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.59(d,J=2.1Hz,1H),7.40(s,1H),4.61(d,J=13.1Hz,2H),4.53(s,2H),3.86(s,3H),3.26-2.82(m,4H),2.57(s,1H),2.29(s,3H),2.02(d,J=2.2Hz,3H),1.67(dd,J=13.1,3.7Hz,2H),1.55(qd,J=12.5,4.1Hz,2H),1.15(s,J=7.0Hz,3H)。

[0677] 化合物71

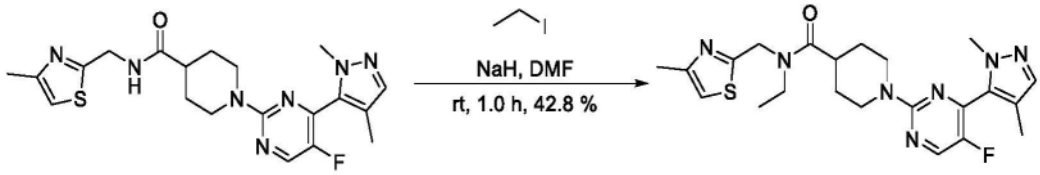
[0678] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基-N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0679] 

[0680] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物47),制备标题化合物71,灰白色固体,收率46.4%。LC-MS(m/z)444.5[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.59(dd,J=4.6,2.1Hz,1H),7.41-7.38(m,1H),7.28-7.15(m,1H),4.60(d,J=12.9Hz,2H),3.85(d,J=3.7Hz,3H),3.15(s,3H),3.10-2.93(m,4H),2.36(d,J=1.1Hz,1H),2.33(d,J=1.1Hz,3H),2.01(s,J=2.2Hz,3H),1.72(dd,J=24.8,12.7Hz,2H),1.61-1.46(m,2H)。

[0681] 化合物72

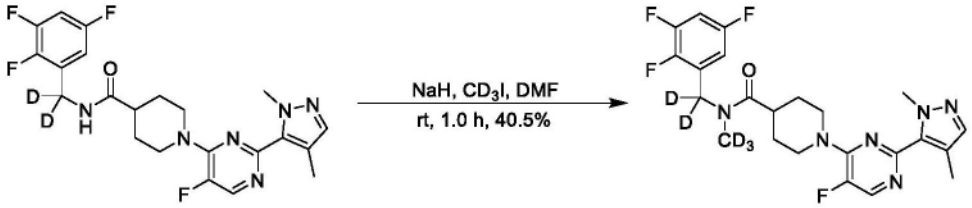
[0682] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-乙基-N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0683] 

[0684] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物47),制备标题化合物72,灰白色固体,收率42.8%。LC-MS(m/z)458.5[M+H$^+$]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ8.59(t,J=2.3Hz,1H),7.39(d,J=1.3Hz,1H),7.19(dd,J=43.3,1.1Hz,1H),4.68(s,2H),4.60(dd,J=13.1,9.9Hz,2H),3.85(d,J=3.6Hz,3H),3.50(q,J=7.0Hz,2H),3.08-2.95(m,2H),2.36(s,1H),2.32(d,J=1.0Hz,3H),2.01(d,J=2.2Hz,3H),1.77-1.65(m,2H),1.64-1.48(m,2H),1.08(dt,J=66.7,7.0Hz,3H)。

[0685] 化合物73

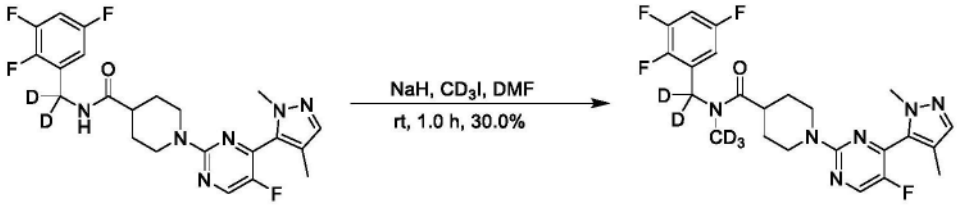
[0686] 1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)-N-(甲基-d3)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺

[0687] 

[0688] 按照为化合物64概述的程序,由1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺,制备标题化合物73,白色固体,收率40.5%。按照为化合物60概述的程序,制备1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-4-基)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺。LC-MS(m/z)482.2[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.16(d,J=6.62Hz,1H),7.31(s,1H),6.87-6.80(m,1H),6.78-6.73(m,1H),4.65-4.59(m,2H),4.13(s,3H),3.18-3.11(m,2H),2.92-2.85(m,1H),2.27(s,3H),2.00-1.76(m,4H)。

[0689] 化合物74

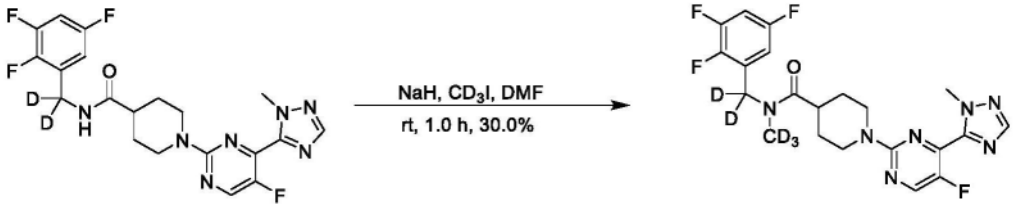
[0690] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(甲基-d3)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺

[0691] 

[0692] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺(化合物60),制备标题化合物74,白色固体,收率30.0%。LC-MS(m/z)482.4[M+H]$^+$。

[0693] 化合物75

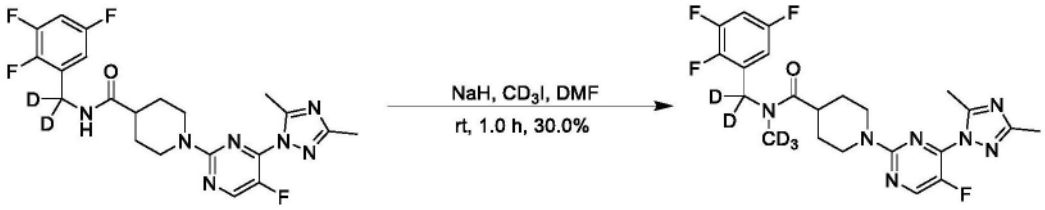
[0694] 1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)-N-(甲基-d3)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺

[0695] 

[0696] 按照为化合物64概述的程序,由1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺,制备标题化合物75,白色固体,收率30.0%。按照为化合物60概述的程序,制备1-(5-氟-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)嘧啶-2-基)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺。LC-MS(m/z)469.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(d,J=2.36Hz,1H),8.03(s,1H),6.95-6.60(m,2H),4.80-4.65(m,2H),4.23(s,3H),3.12-2.72(m,3H),1.95-1.71(m,4H)。

[0697] 化合物76

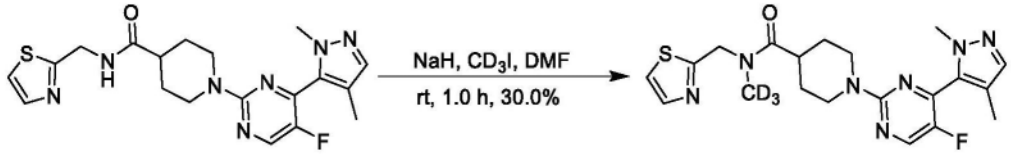
[0698] 1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(甲基-d3)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺

[0699] 

[0700] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺,制备标题化合物76,白色固体,收率30.0%。按照为化合物60概述的程序,制备1-(4-(3,5-二甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺。LC-MS(m/z)483.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,J=2.74Hz,1H),6.86-6.79(m,1H),6.77-6.72(m,1H),4.72-4.2(m,2H),3.05-2.96(m,2H),2.86-2.78(m,1H),2.66(s,3H),2.41(s,3H),1.86-1.76(m,4H)。

[0701] 化合物77

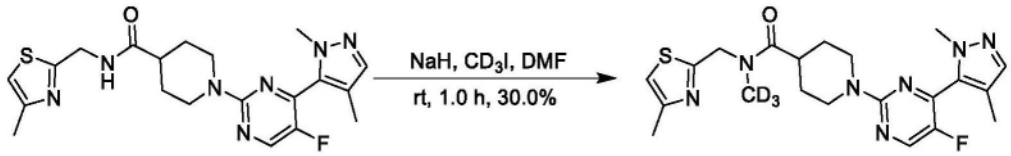
[0702] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(甲基-d3)-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0703] 

[0704] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物59),制备标题化合物77,白色固体,收率30.0%。LC-MS(m/z)433.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(d,J=2.0Hz,1H),7.72(d,J=3.3Hz,1H),7.40(s,1H),7.33(d,J=3.3Hz,1H),4.89(s,3H),4.79-4.72(m,2H),3.94(s,3H),3.05-2.97(m,1H),2.91-2.70(m,2H),2.09(s,3H),1.87-1.76(m,2H),1.35-1.22(m,2H)。

[0705] 化合物78

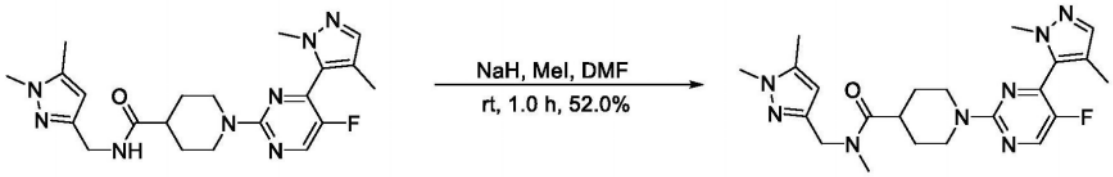
[0706] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(甲基-d3)-N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0707] 

[0708] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物47),制备标题化合物78,白色固体,收率30.0%。LC-MS(m/z)447.1[M+H]$^+$。

[0709] 化合物79

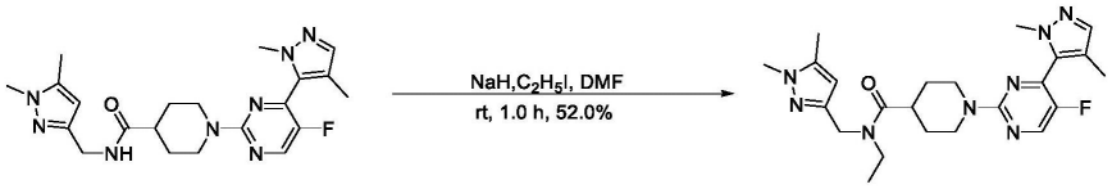
[0710] N-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺

[0711] 

[0712] 按照为化合物64概述的程序,由N-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺(化合物43),制备标题化合物79,白色固体,收率52.0%。LC-MS(m/z)441.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(dd,J=2.9,2.1Hz,1H),7.39(s,1H),5.93(s,0.5H),5.77(s,0.5H),4.59(d,J=13.1Hz,2H),4.46(s,1H),4.31(s,1H),3.85(d,J=2.1Hz,3H),3.65(d,J=12.3Hz,3H),3.15-2.90(m,4H),2.77(s,2H),2.24-2.15(m,3H),2.02-1.99(m,3H),1.75-1.65(m,2H),1.58-1.44(m,2H)。

[0713] 化合物80

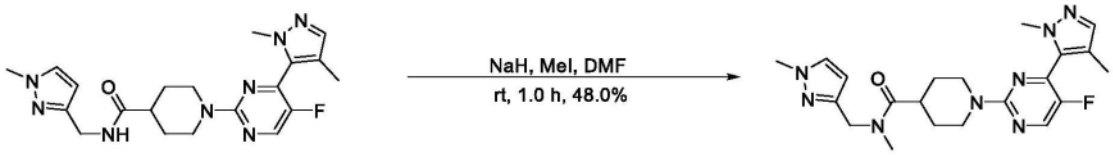
[0714] N-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-乙基哌啶-4-甲酰胺

[0715] 

[0716] 按照为化合物64概述的程序,由N-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺(化合物43),制备标题化合物80,白色固体,收率52.0%。LC-MS(m/z)455.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(dd,J=3.1,2.1Hz,1H),7.40-7.38(m,1H),5.94(d,J=0.9Hz,0.5H),5.76(d,J=0.9Hz,0.5H),4.65-4.53(m,2H),4.42(s,1H),4.31(s,1H),3.85(d,J=2.0Hz,3H),3.65(d,J=14.1Hz,3H),3.38-3.30(m,1H),3.24(q,J=7.0Hz,1H),3.11-2.84(m,3H),2.23-2.15(m,3H),2.03-1.97(m,3H),1.72-1.63(m,2H),1.62-1.46(m,2H),1.11(t,J=7.0Hz,1.5H),0.96(t,J=7.0Hz,1.5H)。

[0717] 化合物81

[0718] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基-N-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

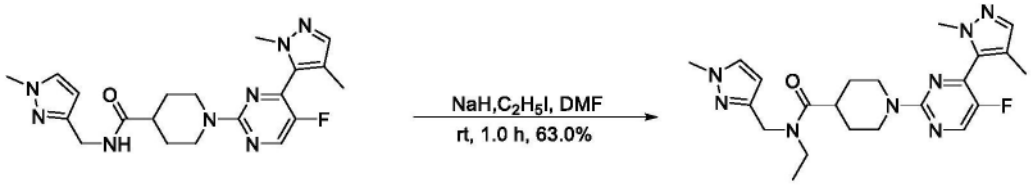
[0719] 

[0720] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物44),制备标题化合物81,白色固体,收率48.0%。LC-MS(m/z)427.3[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(dd,J=2.8,2.1Hz,1H),7.64(d,J=2.2Hz,0.5H),7.57(d,J=2.2Hz,0.5H),7.40-7.38(m,1H),6.14(d,J=2.2Hz,0.5H),5.97(d,J=2.1Hz,0.5H),4.63-4.55(m,2H),4.53(s,1H),4.39(s,1H),3.85(d,J=2.2Hz,3H),3.79(d,J=12.8Hz,3H),3.16-2.92(m,4H),2.79(s,2H),2.05-1.98

(m,3H),1.78-1.64(m,2H),1.59-1.45(m,2H)。

[0721] 化合物82

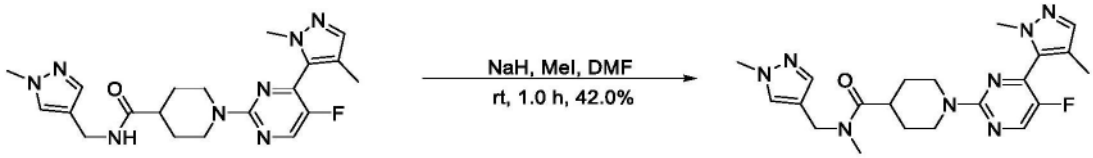
[0722] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-乙基-N-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0723] 

[0724] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物44),制备标题化合物82,白色固体,收率63.0%。LC-MS(m/z)441.3[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(dd,J=3.0,2.1Hz,1H),7.64(d,J=2.2Hz,0.5H),7.55(d,J=2.2Hz,0.5H),7.40-7.37(m,1H),6.14(d,J=2.2Hz,0.5H),5.95(d,J=2.2Hz,0.5H),4.65-4.54(m,2H),4.50(s,1H),4.38(s,1H),3.85(d,J=2.2Hz,3H),3.78(d,J=14.6Hz,3H),3.41-3.31(m,1H),3.27(q,J=7.0Hz,1H),3.11-2.85(m,3H),2.03-1.99(m,3H),1.72-1.63(m,2H),1.63-1.45(m,2H),1.11(t,J=7.1Hz,1.5H),0.96(t,J=7.0Hz,1.5H)。

[0725] 化合物83

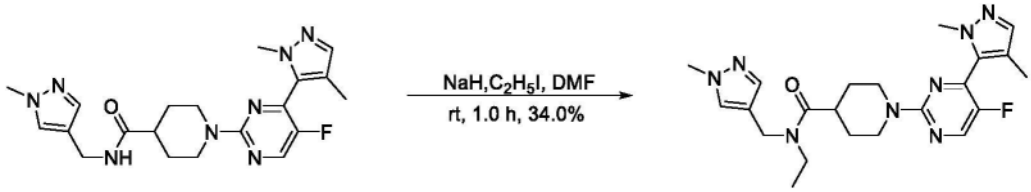
[0726] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0727] 

[0728] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物45),制备标题化合物83,白色固体,收率42.0%。LC-MS(m/z)427.3[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.61-8.56(m,1H),7.68(s,0.4H),7.54(s,0.6H),7.41-7.37(m,1.4H),7.27(s,0.6H),4.59(d,J=13.1Hz,2H),4.45(s,0.7H),4.27(s,1.3H)3.85(s,3H),3.82-3.75(m,3H),3.13-2.86(m,5H),2.77(s,1H),2.01(d,J=2.3Hz,3H),1.74-1.63(m,2H),1.59-1.44(m,2H)。

[0729] 化合物84

[0730] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-乙基-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

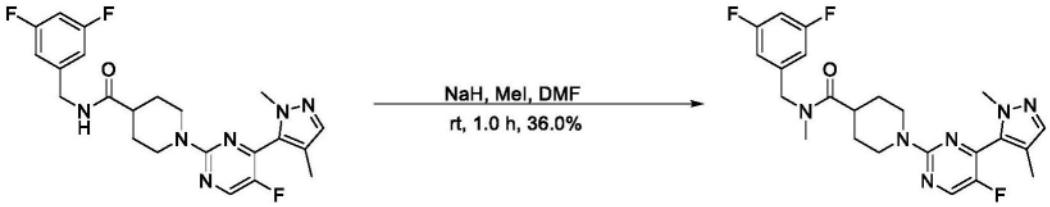
[0731] 

[0732] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物45),制备标题化合物84,白色固体,收率34.0%。LC-MS(m/z)441.3[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60-8.57(m,1H),

7.67(s,0.4H),7.52(s,0.6H),7.39(s,1H),7.38-7.36(m,0.4H),7.26(d,J＝0.8Hz,0.6H),4.65-4.53(m,2H),4.42(s,0.8H),4.25(s,1.2H),3.87-3.84(m,3H),3.82-3.75(m,3H),3.37-3.29(m,1H),3.24(q,J＝7.0Hz,1H),3.07-2.81(m,3H),2.01(d,J＝2.3Hz,3H),1.71-1.62(m,2H),1.61-1.47(m,2H),1.13(t,J＝7.0Hz,1.8H),0.96(t,J＝7.0Hz,1.2H)。

[0733] 化合物85

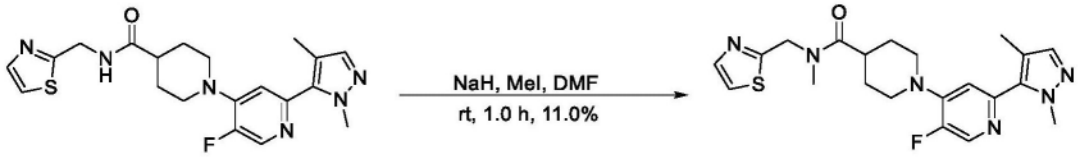
[0734] N-(3,5-二氟苄基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺

[0735] 

[0736] 按照为化合物64概述的程序,由N-(3,5-二氟苄基)-1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)哌啶-4-甲酰胺(化合物62),制备标题化合物85,白色固体,收率36.0%。LC-MS(m/z)459.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.35-8.28(m,1H),7.38(s,1H),6.77-6.67(m,3H),4.85-4.69(m,2H),4.63-4.52(m,2H),3.98-3.91(m,3H),3.10-2.81(m,6H),2.13-2.05(m,3H),1.94-1.74(m,4H)。

[0737] 化合物86

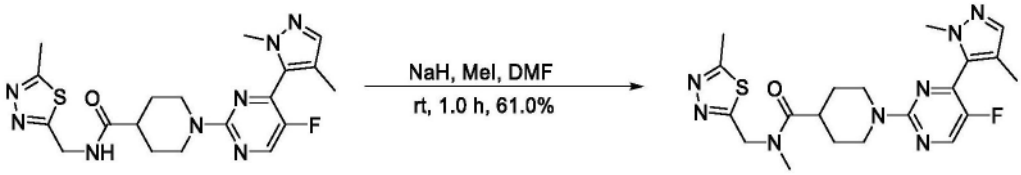
[0738] 1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-4-基)-N-甲基-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0739] 

[0740] 按照为化合物64概述的程序,由1-(2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟吡啶-4-基)-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物63),制备标题化合物86,白色固体,收率11.0%。LC-MS(m/z)429.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.30(d,J＝5.4Hz,1H),7.71(d,J＝3.3Hz,1H),7.34(d,J＝2.3Hz,1H),7.31(d,J＝3.3Hz,1H),6.82(d,J＝7.6Hz,1H),4.88(d,J＝4.0Hz,2H),3.92(d,J＝2.9Hz,3H),3.86(d,J＝12.6Hz,2H),3.17(s,3H),3.00(td,J＝12.1,2.7Hz,2H),2.85-2.76(m,1H),2.10(d,J＝3.9Hz,3H),2.04(t,J＝5.9Hz,2H),1.88(d,J＝13.6Hz,2H)。

[0741] 化合物87

[0742] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

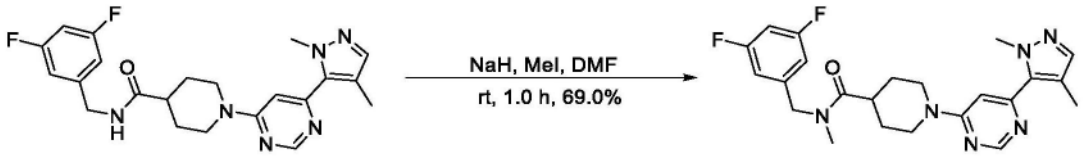
[0743] 

[0744] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物46),制备标题化合物

87,白色固体,收率61.0%。LC-MS(m/z)445.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.61-8.57(m,1H),7.39(s,1H),4.78(s,2H),4.63-4.54(m,2H),3.87-3.84(m,3H),3.13(s,3H),3.09-2.94(m,2H),2.86-2.70(m,1H),2.67(s,3H),2.03-1.97(m,3H),1.77-1.64(m,2H),1.58-1.43(m,2H)。

[0745] 化合物88

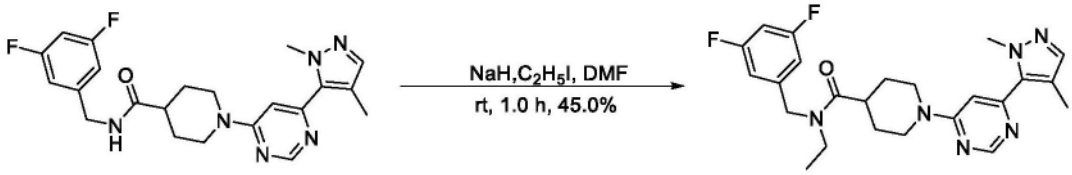
[0746] N-(3,5-二氟苄基)-1-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺

[0747] 

[0748] 按照为化合物64概述的程序,由N-(3,5-二氟苄基)-1-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺(化合物42),制备标题化合物88,白色固体,收率69.0%。LC-MS(m/z)441.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.61-8.59(m,1H),7.34(s,1H),6.98-6.92(m,1H),6.92-6.89(m,2H),6.89-6.86(m,1H),4.51(s,2H),3.91(s,3H),3.13-2.93(m,8H),2.11(s,3H),1.85-1.75(m,2H),1.57-1.50(m,2H)。

[0749] 化合物89

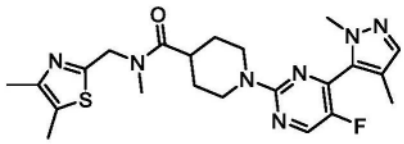
[0750] N-(3,5-二氟苄基)-1-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基)-N-乙基哌啶-4-甲酰胺

[0751] 

[0752] 按照为化合物64概述的程序,由N-(3,5-二氟苄基)-1-(6-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺(化合物42),制备标题化合物89,白色固体,收率45.0%。LC-MS(m/z)455.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60(d,J=1.1Hz,1H),7.34-7.33(m,1H),6.99-6.92(m,1H),6.92-6.88(m,2H),6.88-6.86(m,1H),4.50(s,2H),3.91(s,3H),3.41(q,J=7.0Hz,2H),3.26(q,J=7.0Hz,1H),3.18-3.01(m,3H),3.00-2.86(m,1H),2.11(s,3H),1.83-1.74(m,2H),1.65-1.54(m,2H),1.14(t,J=7.0Hz,3H)。

[0753] 化合物90

[0754] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((4,5-二甲基噻唑-2-基)甲基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺

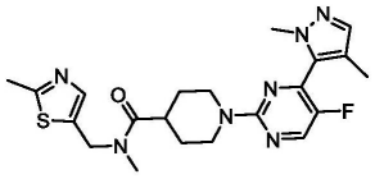
[0755] 

[0756] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((4,5-二甲基噻唑-2-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物49),制备标题化合物90,白色固体,收率45.5%。LC-MS(m/z)458.3[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(d,J=2.0Hz,1H),7.37(s,1H),4.79-4.71(m,4H),3.93(d,J=3.2Hz,3H),3.16(s,2H),3.06-2.90(m,

3H),2.87-2.79(m,1H),2.34(d,J＝13.6Hz,2H),2.30(s,4H),2.08(d,J＝2.0Hz,3H),1.92-1.73(m,4H)。

[0757] 化合物91

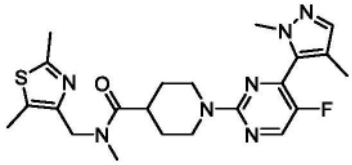
[0758] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基-N-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0759] 

[0760] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2-甲基噻唑-5-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物50),制备标题化合物91,白色固体,收率38.2%。LC-MS(m/z)444.3[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(d,J＝2.0Hz,1H),7.46(s,1H),7.37(s,1H),4.81-4.71(m,2H),4.66(d,J＝24Hz,2H),3.93(s,3H),3.10-3.01(m,3H),3.00-2.90(m,2H),2.82-2.74(m,1H),2.68(d,J＝20.0Hz,3H),2.08(d,J＝2.4Hz,3H),1.80-1.72(m,4H)。

[0761] 化合物92

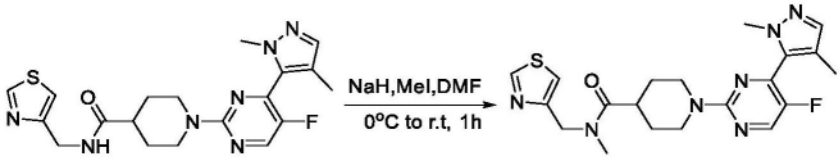
[0762] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2,5-二甲基噻唑-4-基)甲基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺

[0763] 

[0764] 按照为化合物64概述的程序,由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-((2,5-二甲基噻唑-4-基)甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物56),制备标题化合物92,白色固体,收率47.2%。LC-MS(m/z)458.4[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(d,J＝1.6Hz,1H),7.36(s,1H),4.80-4.71(m,2H),4.54(d,J＝34.8Hz,2H),3.93(s,3H),3.15(s,2H),3.03-2.92(m,2H),2.85-2.75(m,1H),2.59(d,J＝6.4Hz,3H),2.39(d,J＝6.8Hz,3H),2.08(d,J＝1.6Hz,3H),1.88-1.73(m,4H)。

[0765] 化合物93

[0766] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基-N-(噻唑-4-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

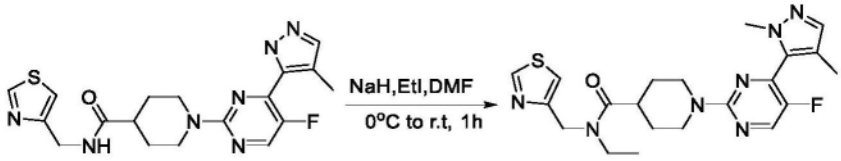
[0767] 

[0768] 由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基-N-(噻唑-4-基甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物57),按照为化合物64概述的程序,制备标题化合物93,灰白色固体,收率37.4%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.76(d,J＝2.1Hz,1H),8.29(d,J＝2.0Hz,1H),7.37(s,1H),7.20(d,J＝2.0Hz,1H),4.74(s,2H),3.93(s,3H),3.20(s,3H),3.02-2.95(m,

4H),2.87-2.81(m,1H),2.08(s,3H),1.82(t,J＝4.6Hz,4H)。LC-MS(m/z)430.5[M+H]$^+$。

[0769] 化合物94

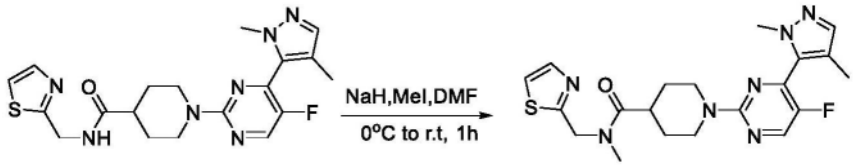
[0770] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-乙基-N-(噻唑-4-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0771] 

[0772] 由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基-N-(噻唑-4-基甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物57),按照为化合物64概述的程序,制备标题化合物94,灰白色固体,收率33.6%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.79(dd,J＝43.8,2.0Hz,1H),8.29(dd,J＝4.2,1.9Hz,1H),7.37(d,J＝1.7Hz,1H),7.22-7.10(m,1H),4.80-4.73(m,2H),3.93(d,J＝2.5Hz,3H),3.51(dq,J＝21.7,7.1Hz,2H),3.06-2.74(m,3H),2.08(t,J＝2.3Hz,3H),1.87(dd,J＝12.1,4.6Hz,1H),1.81-1.72(m,4H),1.25(t,J＝7.1Hz,3H)。LC-MS(m/z)444.5[M+H]$^+$。

[0773] 化合物95

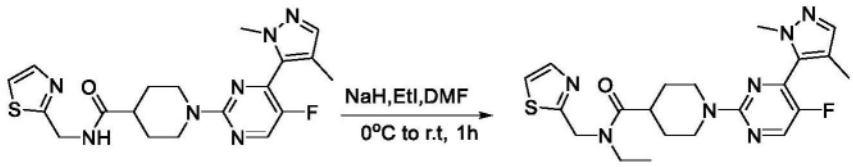
[0774] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0775] 

[0776] 由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物59)和碘代甲烷,按照为化合物64概述的程序,获得标题化合物95,灰白色固体,收率47.5%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.31(dd,J＝4.1,1.9Hz,1H),7.72(d,J＝3.3Hz,1H),7.39(s,1H),7.33(d,J＝3.3Hz,1H),4.90(d,J＝3.7Hz,2H),4.84-4.71(m,2H),3.95(d,J＝3.6Hz,3H),3.21(d,3H),3.08(s,1H),3.06-2.80(m,2H),2.10(d,J＝2.4Hz,3H),1.88-1.81(m,2H)。LC-MS(m/z)430.5[M+H]$^+$。

[0777] 化合物96

[0778] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-乙基-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

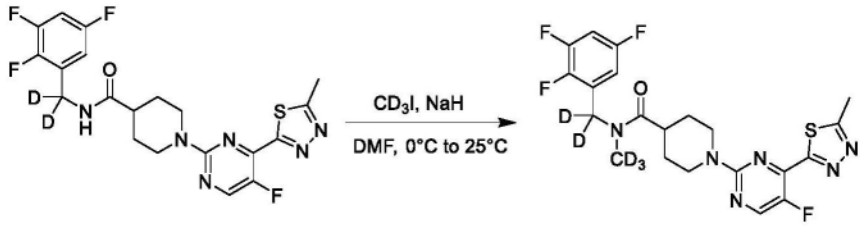
[0779] 

[0780] 由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物59)和碘乙烷,按照为化合物64概述的程序,获得标题化合物96,灰白色固体,收率60.4%。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.32(dd,J＝5.6,1.9Hz,1H),7.74(d,J＝3.4Hz,1H),7.43(s,1H),7.35(d,J＝3.4Hz,1H),4.91(s,2H),4.80(d,J＝13.7Hz,2H),3.97(d,J＝4.3Hz,3H),3.54(q,J＝7.1Hz,2H),3.09-2.96(m,2H),2.84(td,J＝11.0,5.6Hz,

1H),2.11(d,J＝2.4Hz,3H),1.93-1.79(m,4H),1.28(t,J＝7.1Hz,3H)。LC-MS(m/z)444.5[M+H]$^+$。

[0781] 化合物97

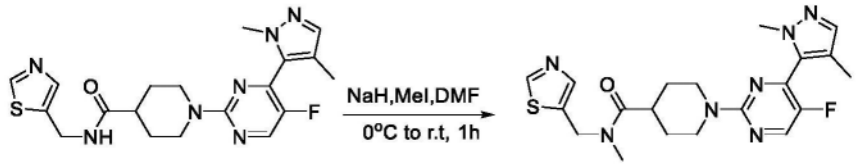
[0782] 1-(5-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)嘧啶-2-基)-N-(甲基-d3)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺

[0783] 

[0784] 由1-(5-氟-4-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)嘧啶-2-基)-N-((2,3,5-三氟苯基)甲基-d2)哌啶-4-甲酰胺(化合物61)和碘代甲烷,按照为化合物64概述的程序,获得标题化合物97,灰白色固体,收率17.2%。LC-MS(m/z)486.4[M+H]$^+$。

[0785] 化合物98

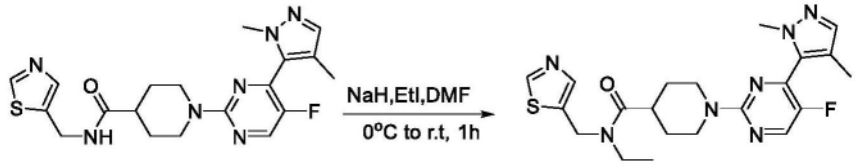
[0786] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-甲基-N-(噻唑-5-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0787] 

[0788] 由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(噻唑-5-基甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物58)和碘代甲烷,按照为化合物64概述的程序,获得标题化合物98,灰白色固体,收率44.2%。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.75(s,1H),8.30(d,J＝1.9Hz,1H),7.80-7.75(m,1H),7.37(s,1H),4.84-4.75(m,2H),3.94(s,3H),3.09(s,3H),3.05-2.93(m,4H),2.80(tt,J＝10.3,4.8Hz,1H),2.09(d,J＝2.3Hz,3H),1.80(qd,J＝10.3,9.8,4.7Hz,4H)。LC-MS(m/z)430.5(M+H)$^+$。

[0789] 化合物99

[0790] 1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-乙基-N-(噻唑-5-基甲基)哌啶-4-甲酰胺

[0791] 

[0792] 由1-(4-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-N-(噻唑-5-基甲基)哌啶-4-甲酰胺(化合物58)和碘乙烷,按照为化合物64概述的程序,获得标题化合物99,灰白色固体,收率29.1%。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.73(s,1H),8.30(d,J＝1.9Hz,1H),7.76(s,1H),7.37(s,1H),4.71(s,2H),3.94(s,3H),3.40(q,J＝7.2Hz,3H),3.04-2.91(m,3H),2.76(ddt,J＝11.2,7.3,3.9Hz,1H),1.90-1.75(m,4H),1.26(s,3H)。LC-MS(m/z)444.5[M+H]$^+$。

[0793] 实施例2:生物测定

[0794] 按照下述实验程序测试本公开的化合物1-99(在下表2中表示为化合物编号1-99)的结合和细胞RIP1抑制活性。

[0795] 材料

[0796] 细胞系:HT-29(ATCC®HTB-38™)

[0797] 培养基:McCOY's 5A,Gibco,Cat No.16600-082

[0798] FBS,Gibco,Cat No.10099-141C

[0799] 胰蛋白酶:Gibco,Cat No.25200-056

[0800] DMSO:Sigma,Cat No.67-68-5,1L

[0801] 测定板:Corning#3903

[0802] 化合物稀释板:Corning#3357

[0803] 诱导剂:TNFα,GenScript,Cat No.Z01001-50,

[0804] SmacM,Cat.No.,HY-15989,MedChemExpress(MCE)

[0805] Z VAD FMK,TargetMol,T6013

[0806] Cell Titer-Glo®Luminescent Cell Viability Assay Kit(发光细胞活力测定试剂盒):Promega,Cat No.G7573

[0807] EnVision:PerkinElmer,2105-0010

[0808] 方法

[0809] 细胞接种

[0810] 1.每天检查HT-29细胞,以确保它们健康并按预期生长。当它们大约80%汇合时,对它们进行传代培养(sub-culturing)。

[0811] 2.培养基为含有10%胎牛血清或FBS(Gibco,CatNo.10099-141C)的McCOY's 5A培养基(Gibco,CatNo.16600-082),在37℃水浴中预热至少30分钟。

[0812] 3.当细胞在T75烧瓶中达到所需的80%汇合水平时,吸出培养基,并用温磷酸盐缓冲盐水或PBS洗涤细胞两次。

[0813] 4.将2-3mL新鲜的温胰蛋白酶(Gibco,CatNo.25200-056)溶液添加到洗涤的细胞中。将装有细胞的烧瓶转移至37℃培养箱中。

[0814] 5.在5分钟后,轻敲烧瓶的侧面,并在显微镜下检查烧瓶的细胞与烧瓶的脱离情况。如有必要,将细胞在培养箱中再放置5-10分钟,偶尔轻敲,直至完成提升(lifting)。

[0815] 6.通过将6-9mL细胞培养基转移至无菌15mL锥形管中,并通过以300×g离心细胞培养物7分钟以沉淀(pellet)细胞(倒出上清液)来中和胰蛋白酶反应。

[0816] 7.将细胞重悬于新鲜细胞培养基中,并使用血细胞计数器进行细胞计数。

[0817] 8.将100μL含有约5,000个细胞的重悬细胞培养基转移至无菌96孔细胞培养板(Corning 3903)的每个孔中,并在37℃、5%CO_2下培养过夜。

[0818] 化合物滴定和处理

[0819] 1.将所有测试化合物溶解在DMSO(二甲亚砜)中以形成20mM储备液。

[0820] 2.3μL的各化合物20mM储备液与27μL的DMSO混合,以1:3的滴定比(20μL化合物溶液+40μL的DMSO)进一步稀释化合物溶液,直至10个点结束。

[0821] 3.从充满HT-29细胞培养物的测定板中除去所有培养基。然后用1×PBS洗涤细胞,并重悬于新鲜、不含FBS的McCOY's 5A培养基中,该培养基含有TNF-α(10ng/ml)、SMAC模拟

化合物(6μM)和Z-VAD-氟甲基酮或zVAD-FMK(10μM)的混合物(cocktail),以刺激HT-29细胞来增加RIP1激酶水平和程序性坏死(Necroptosis)。

[0822] 4.将0.5μL稀释的化合物溶液添加到相应的96孔测定板中。

[0823] 5.将测定板在37℃、5%CO_2下孵育20小时。

[0824] 细胞活力检测

[0825] 1.使用CellTiter-Glo®Luminescent Cell Viability Assay(发光细胞活力测定)来检测存活的HT-29细胞的ATP水平。

[0826] 2.在使用前将CellTiter-Glo®缓冲液和冻干底物平衡至室温。

[0827] 3.将CellTiter-Glo®底物用CellTiter-Glo®缓冲液重悬,然后通过轻轻涡旋混合以获得均匀溶液。

[0828] 4.通过多通道移液将20μL酶/底物混合物转移至96孔测定板中。

[0829] 5.将测定板置于定轨摇床上,摇动内容物3分钟以诱导细胞裂解。

[0830] 6.将测定板在室温下孵育10分钟以稳定发光信号。

[0831] 7.使用EnVision读取并记录发光信号。

[0832] 8.几何平均EC_{50}值由重复的10个点反应剂量计算得出。

[0833] 测试化合物的细胞RIP1抑制活性总结于表2中。在表2中,活性提供如下:+++=0.1nM≤EC_{50}<100nM;++=100nM≤EC_{50}<1000nM;+=1000nM≤EC_{50}<10000nM。

[0834] 表2:测试化合物的体外细胞RIP1抑制活性的EC_{50}值

[0835]

化合物编号	EC_{50} (nM)	化合物编号	EC_{50} (nM)	化合物编号	EC_{50} (nM)
1	+++	35	+++	69	++
2	+++	36	+	70	+
3	+++	37	+++	71	+++
4	+++	38	+++	72	+++
5	+++	39	+	73	+++
6	+++	40	+	74	+++
7	++	41	+++	75	+++
8	+++	42	++	76	+++
9	+++	43	+	77	+++
10	+++	44	+	78	+++
11	+++	45	+	79	++
12	+++	46	+	80	++
13	+++	47	++	81	+++
14	+++	48	+++	82	+++
15	+++	49	++	83	++
16	+++	50	++	84	++
17	+++	51	+++	85	+++
18	+++	52	+++	86	+++
19	+++	53	+++	87	++
20	+++	54	++	88	+++
21	+++	55	+++	89	++

[0836]

化合物编号	EC_{50} (nM)	化合物编号	EC_{50} (nM)	化合物编号	EC_{50} (nM)
22	++	56	+++	90	+++
23	+++	57	++	91	+++
24	+++	58	++	92	++
25	+++	59	++	93	+++
26	+++	60	+++	94	+++
27	++	61	+++	95	+++
28	+++	62	+++	96	+++
29	+++	63	++	97	+++
30	++	64	+++	98	+++
31	+++	65	+++	99	+++
32	+++	66	+++		
33	+++	67	+++		
34	+++	68	+++		

[0837] 本说明书中引用的所有出版物,包括但不限于公开内容和公开申请,均通过引用并入本文,如同完整阐述一样。如果本文引用的出版物的某些内容与本公开内容矛盾或不一致,则以本公开内容为准。

[0838] 本领域技术人员将容易地从本公开和权利要求中认识到,在不脱离如所附权利要求所限定的本公开的精神和范围的情况下,可以在其中做出各种改变、修改和变型。