



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114430743 A

(43) 申请公布日 2022.05.03

(21) 申请号 202080066442.X

(22) 申请日 2020.08.21

(30) 优先权数据

62/891,078 2019.08.23 US

62/967,943 2020.01.30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.03.22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/047467 2020.08.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/041237 EN 2021.03.04

(71) 申请人 拓臻制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 T·A·基尔施伯格 R·哈尔康卜

徐英姿 F·A·罗曼罗

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司 11287

代理人 蒋林清

(51) Int.Cl.

C07K 14/705 (2006.01)

C07K 14/72 (2006.01)

C12N 1/00 (2006.01)

权利要求书5页 说明书121页

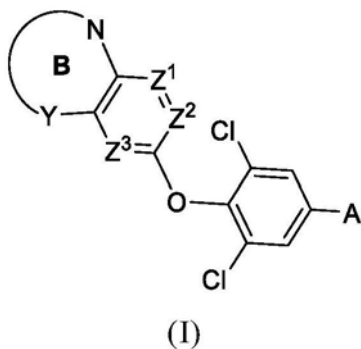
(54) 发明名称

甲状腺激素受体 β 激动剂化合物

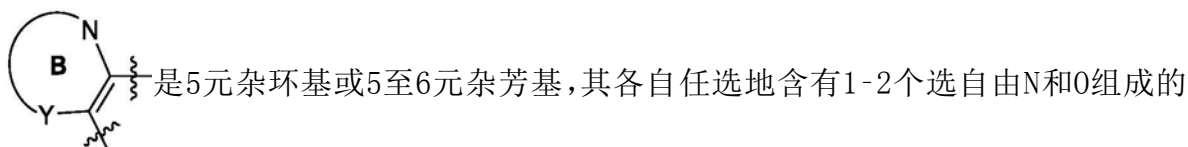
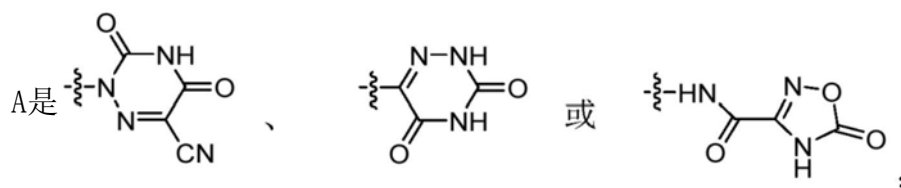
(57) 摘要

本文提供了化合物,优选甲状腺激素受体 β (THR β) 激动剂化合物、其组合物和其制备方法,以及激动THR β 的方法和治疗由THR β 介导的病症的方法。

1. 一种式 (I) 的化合物,



或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:



群组的附加环杂原子,

其中如果需要,所述杂环基或杂芳基的每个杂原子与一个 R^1 基团结合以完成杂原子的化合价,并且

其中如果需要,所述杂环基或杂芳基的每个碳原子与一个 R^2 基团结合以完成碳原子的化合价,条件是需要不超过一个 R^2 基团来完成每个碳原子的化合价;

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 独立地是N或CH;

Y是N或C;

每个 R^1 独立地是H、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基,

其中每个 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基任选地被1-5个 R^3 基团取代;

每个 R^2 独立地是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_3 - C_6 环烷基)、羟基或氧代基,

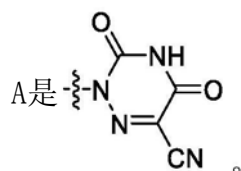
其中每个 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)或-O(C_3 - C_6 环烷基)基团任选地被1-5个 R^3 基团取代;

或者 R^1 和 R^2 一起形成5至6元杂芳基或5至7元杂环基;

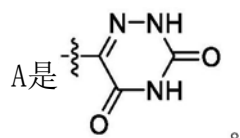
或者两个 R^2 基团一起形成5至6元杂芳基、5至7元杂环基、 C_5 - C_7 环烷基或 C_6 芳基;

每个 R^3 独立地是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、-NH₂、-CN或羟基。

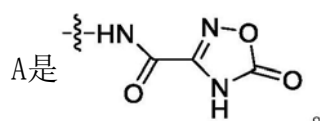
2. 根据权利要求1所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:



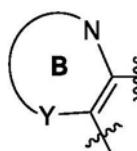
3. 根据权利要求1所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:



4. 根据权利要求1所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:



5. 根据权利要求1至4中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:



是5至6元杂芳基,其任选地含有1-2个选自由N和O组成的群组的附加环杂原子,

子,

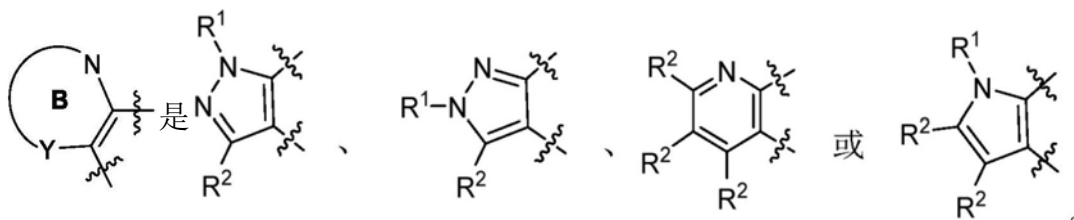
其中如果需要,所述杂芳基的每个杂原子与一个 R^1 基团结合以完成杂原子的化合价,并且

其中如果需要,所述杂芳基的每个碳原子与一个 R^2 基团结合以完成碳原子的化合价,条件是需要不超过一个 R^2 基团来完成每个碳原子的化合价。

6. 根据权利要求5所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

Y是C。

7. 根据权利要求6所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

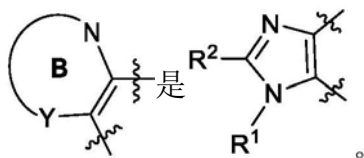


8. 根据权利要求5所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

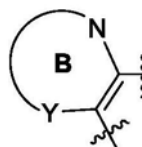
Y是N。

9. 根据权利要求8所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,

其中：



10. 根据权利要求1至4中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

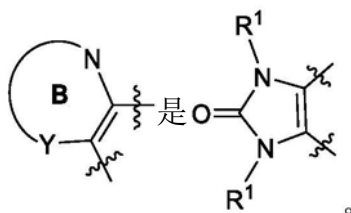


子,

其中如果需要,所述杂环基的每个杂原子与一个 R^1 基团结合以完成杂原子的化合价,并且

其中如果需要,所述杂环基的每个碳原子与一个 R^2 基团结合以完成碳原子的化合价,条件是需要不超过一个 R^2 基团来完成每个碳原子的化合价。

11. 根据权利要求10所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:



12. 根据权利要求1至11中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

Z^1 是CH。

13. 根据权利要求1至11中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

Z^1 是N。

14. 根据权利要求1至13中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

Z^2 是CH。

15. 根据权利要求1至13中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

Z^2 是N。

16. 根据权利要求1至15中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

Z^3 是CH。

17. 根据权利要求1至15中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

Z^3 是N。

18. 根据权利要求1至11中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自是CH。

19. 根据权利要求1至11中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

Z^1 是N;并且

Z^2 和 Z^3 各自是CH。

20. 根据权利要求1至11中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

Z^2 是N;并且


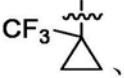
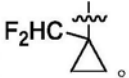
Z^1 和 Z^3 各自是CH。

21. 根据权利要求1至20中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

每个 R^1 独立地是H、 C_1 - C_3 烷基或 C_3 - C_5 环烷基,

其中每个 C_1 - C_3 烷基或 C_3 - C_5 环烷基任选地被1-3个 R^3 基团取代。

22. 根据权利要求21所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

每个 R^1 独立地是H、环丙基、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、叔丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、、、
或 。

23. 根据权利要求1至22中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

每个 R^2 独立地是H、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_5 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_5\text{环烷基})$ 、羟基或氧代基,

其中每个 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_5 环烷基、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 或 $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_5\text{环烷基})$ 基团任选地被1-3个 R^3 基团取代。

24. 根据权利要求23所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

每个 R^2 独立地是H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、环丙基或氧代基。

25. 根据权利要求1至20中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

R^1 和 R^2 一起形成5至6元杂芳基或5至7元杂环基。

26. 根据权利要求25所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

R^1 和 R^2 一起形成 。

27. 根据权利要求1至20中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

两个R²基团一起形成5至6元杂芳基、5至7元杂环基、C₅-C₇环烷基或C₆芳基。

28. 根据权利要求1至27中任一权利要求所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

每个R³在存在时独立地是卤素、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₁-C₃烷基-OH、-NH₂、-CN或羟基。

29. 根据权利要求28所述的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

每个R³独立地是Cl、F、-CH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂OH、-NH₂、-CN或羟基。

30. 一种化合物,其选自表1中的化合物,或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐。

31. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至30中任一权利要求所述的化合物或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

32. 一种激动甲状腺激素受体β (THRβ) 的方法,其包含使有效量的根据权利要求1至30中任一权利要求所述的化合物或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐或有效量的根据权利要求31所述的药物组合物与THRβ接触。

33. 一种治疗有需要的患者中由THRβ介导的病症的方法,其包含向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1至30中任一权利要求所述的化合物或其互变异构体或前述任一者的药学上可接受的盐或治疗有效量的根据权利要求31所述的药物组合物。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述病症是非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。

甲状腺激素受体 β 激动剂化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年8月23日提交的美国临时申请号62/891,078和2020年1月30日提交的美国临时申请号62/967,943的优先权,其各自的内容通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及化合物,优选甲状腺激素受体 β (THR β) 激动剂化合物、其组合物和其制备方法,以及激活THR β 的方法和治疗由THR β 介导的病症的方法。

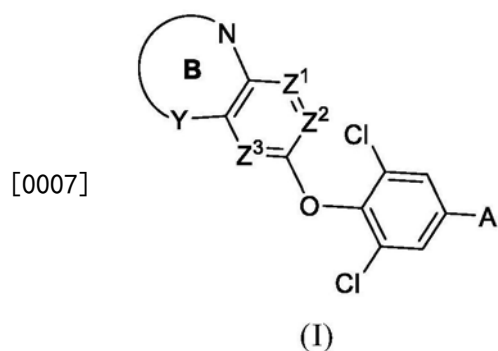
背景技术

[0004] 用T3/T4内源性配体或这些内源性配体的早期类似物治疗甲状腺机能亢进或甲状腺机能减退患者所产生的有益效果已在文献中有所描述(小理查森希尔(Richardson Hill Jr., S.) 等人,临床研究杂志(J.Clin.Invest.) 1960,39,523-533)。这些早期研究以及类似的后续研究将心脏确定为表现甲状腺机能亢进和甲状腺机能减退的副作用的主要器官(克莱因(Klein, I.) 等人,循环(Circulation), 2007,1725-1735)。特别是,心动过速、肥大、心房心律失常和心房颤动是严重的问题。此外,还注意到骨转换增加导致骨矿物质密度降低。心脏和骨骼这两个部位处的负作用与THR α 同种型的激动有关,而肝脏中THR激动的有益效果主要与THR β 同种型有关(辛哈(Sinha, R. A.) 等人,自然回顾内分泌学(Nat.Rev.Endocrinology) 2018,14,259-269)。

[0005] 与THR β 有关的疾病或病症包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、代谢综合征、血脂异常、高甘油三酯血症和高胆固醇血症。需要甲状腺激素类似物,例如作为THR β 激动剂的那些,并且优选是避免甲状腺机能亢进和甲状腺机能减退的不良效果并保持甲状腺激素的有益效果的那些,例如用于治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)患者。特别地,需要开发新的甲状腺激素类似物,该类似物是THR β 的选择性激动剂,并且优选是避免与THR α 激动有关的不良效果并保持甲状腺激素的有益效果的那些,例如用于治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、代谢综合征、血脂异常、高甘油三酯血症或高胆固醇血症患者。

发明内容

[0006] 在一个方面,本文提供了一种式(I)的化合物:



[0008] 或其互变异构体,或前述任一种的药学上可接受的盐,其中A、B、Y、Z¹、Z²和Z³如本文详述。

[0009] 在一个方面,本文提供了一种药物组合物,其包含本文提供的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0010] 在一个方面,本文提供了一种激动甲状腺激素受体 β (THR β) 的方法,其包含使有效量的本文提供的化合物或有效量的本文提供的药物组合物与THR β 接触。

[0011] 在一个方面,本文提供了一种治疗患者中由THR β 介导的病症的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或治疗有效量的本文提供的组合物。在一些实施例中,该病症是非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。

具体实施方式

[0012] 定义

[0013] 如本文中所用,除非另外指示,否则以下定义应适用。此外,如果本文使用的任何术语或符号未在下文列出定义,则应具有其在本领域的普通含义。

[0014] “包含”意指组合物和方法包括所提及的元素,但不排除其它元素。当用于定义组合物和方法时,“基本上由……组成”应指排除对组合具有任何实质意义的其它元素。例如,基本上由本文定义的元素组成的组合物不排除对所要求保护的发明的基本和新颖特征没有实质性影响的其它元素。“由……组成”应指排除超过痕量的例如其它成分和所列举的实质性方法步骤。由这些过渡术语中的每一个限定的实施例落在本发明的范围内。

[0015] 化合物或组合物的“有效量”或剂量是指基于本文公开内容产生所期望的预期结果的该化合物或组合物的量。有效量可以通过在细胞培养物或实验动物中的标准制药程序来确定,例如并不限于通过确定LD₅₀ (对50%群体致命的剂量) 和ED₅₀ (对50%群体治疗有效的剂量) 来确定。

[0016] 如本文所使用的,术语“赋形剂”是指可以用于药物或药品生产的惰性或非活性物质,如含有本发明化合物作为活性成分的片剂。术语赋形剂可以涵盖各种物质,包括但不限于用作粘合剂、崩解剂、包衣剂、压缩/包封助剂、乳膏或洗剂、润滑剂、肠胃外施用溶液、用于咀嚼片的材料、甜味剂或调味剂、悬浮剂/胶凝剂或湿法制粒剂等的任何物质。粘合剂包括例如卡波姆、聚维酮、黄原胶等;包衣剂包括例如醋酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、结冷胶、麦芽糖糊精、肠溶包衣等;压缩/包封助剂包括例如碳酸钙、右旋糖、果糖dc (dc=“可直接压缩”)、蜂蜜dc、乳糖 (无水或一水合物;任选与阿斯巴甜、纤维素或微晶纤维素组合)、淀粉dc、蔗糖等;崩解剂包括例如交联羧甲基纤维素钠、结冷胶、羧基乙酸淀粉钠等;乳膏或洗剂包括例如麦芽糖糊精、角叉菜胶等;润滑剂包括例如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂富马酸钠等;用于咀嚼片的材料包括例如右旋糖、果糖dc、乳糖 (一水合物,任选与阿斯巴甜或纤维素组合) 等;悬浮剂/胶凝剂包括例如角叉菜胶、羧基乙酸淀粉钠、黄原胶等;甜味剂包括例如阿斯巴甜、右旋糖、果糖dc、山梨糖醇、蔗糖dc等;并且湿法制粒剂包括例如碳酸钙、麦芽糖糊精、微晶纤维素等。

[0017] “患者”是指哺乳动物并且包括人类和非人类哺乳动物。患者的实例包括但不限于小鼠、大鼠、仓鼠、豚鼠、猪、兔、猫、狗、山羊、绵羊、牛和人。在一些实施例中,患者是指人。

[0018] “药学上可接受的”是指安全且无毒的,优选用于体内,更优选用于人类施用。

[0019] “药学上可接受的盐”是指在药学上可接受的盐。本文所述的化合物可以作为药学上可接受的盐施用。

[0020] “盐”是指在酸和碱之间形成的离子化合物。当本文提供的化合物含有酸性官能团时,此类盐包括但不限于碱金属、碱土金属和铵盐。如本文所用,铵盐包括含有质子化氮碱基和烷基化氮碱基的盐。可用于药学上可接受的盐的示例性和非限制性阳离子包括Na、K、Rb、Cs、 NH_4 、Ca、Ba、咪唑鎓和基于天然存在的氨基酸的铵阳离子。当本文使用的化合物含有碱性官能团时,此类盐包括但不限于有机酸如羧酸和磺酸,以及无机酸如卤化氢、硫酸、磷酸等的盐。可用于药学上可接受的盐的示例性和非限制性阴离子包括草酸根、马来酸根、乙酸根、丙酸根、琥珀酸根、酒石酸根、氯离子、硫酸根、硫酸氢根、磷酸二氢根、磷酸氢根、磷酸根、甲磺酸根、甲苯磺酸根等。

[0021] 化合物或组合物的“治疗有效量”或剂量是指导致患者症状减轻或抑制或存活延长的化合物或组合物的量。结果可能需要多剂量的化合物或组合物。

[0022] “治疗(treating或treatment)”患者中的疾病是指1)防止疾病在易患或尚未表现出疾病症状的患者中发生;2)抑制疾病或阻止其发展;或3)改善或导致疾病消退。如本文所用,“治疗(treatment或treating)”是一种用于获得包括临床结果在内的有益或期望结果的途径。对于本发明的目的,有益或期望的结果包括但不限于以下一或多项:减轻由疾病或病症引起的一或多种症状,减小疾病或病症的程度,稳定疾病或病症(例如,预防或延迟疾病或病症的恶化),延迟疾病或病症的发生或复发,延迟或减缓疾病或病症的进展,改善疾病或病症状态,提供疾病或病症缓解(无论是部分还是全部),减少治疗疾病或病症所需的一或多种其它药物的剂量,增强用于治疗疾病或病症的另一种药物的效果,延缓疾病或病症的进展,提高生活质量和/或延长患者存活。“治疗”还涵盖减少疾病或病症的病理性后果。本发明的方法设想了治疗的这些方面中的任何一或多个。

[0023] 化合物的“同位素异构体”是其中化合物的一或多个原子已被那些相同原子的同位素替代的化合物。例如,H已被D或T替代,或 ^{12}C 已被 ^{13}C 替代,或 ^{14}N 已被 ^{15}N 替代。例如但不限于,在某些情况下,用D替代会导致代谢率降低,并且因此半衰期更长。用T替代H可以提供在结合研究中可能有用的放射性配体。用短寿命同位素 ^{11}C 替代 ^{12}C 可以提供可用于正电子发射断层扫描(PET)扫描的配体。用 ^{15}N 替代 ^{14}N 提供了可以通过 ^{15}N NMR光谱学检测/监测的化合物。例如,含有 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 的化合物的同位素异构体是含有 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 而不是 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 的该化合物。

[0024] 除非在式中指明元素的特定同位素,否则本公开包括本文公开的化合物的所有同位素体,诸如例如化合物的氘化衍生物(其中H可以是 ^2H ,即D)。同位素体可以在结构中的任何或所有位置处具有同位素替代物,或者可以在结构中的任何或所有位置处具有以天然丰度存在的原子。

[0025] “立体异构体(stereoisomer或stereoisomers)”是指在组成原子的立体异构性,例如但不限于一或多个立体中心的手性或碳-碳或碳-氮双键的顺式或反式构型相关方面不同的化合物。立体异构体包括对映异构体和非对映异构体。

[0026] “互变异构体”是指质子位置不同的化合物的变体,例如烯醇-酮和亚胺-烯胺互变异构体,或含有连接到环-NH-部分和环=N-部分二者的环原子的杂芳基基团的互变异构形式,例如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑。

[0027] “烷基”是指具有1至12个碳原子,优选1至10个碳原子,并且更优选1至6个碳原子的单价饱和脂族烃基基团。例如,该术语包括直链和支链烃基基团,例如甲基(CH_3-)、乙基(CH_3CH_2-)、正丙基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、异丙基($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)、正丁基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、异丁基($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$)、仲丁基($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$)、叔丁基($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)、正戊基($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)和新戊基($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$)。 C_x 烷基是指具有x个碳原子的烷基基团。

[0028] “芳基”或“Ar”是指具有单环(例如,苯基(Ph))或多个稠环(例如,萘基或蒽基)的6至14个碳原子的单价芳香族碳环基团,其稠环可以是或可以不是芳香族的(例如,2-苯并噻唑啉酮、2H-1,4-苯并噻嗪-3(4H)-酮-7-基等),前提是连接点位于芳香族碳原子上。优选的芳基基团包含苯基和萘基。

[0029] “环烷基”是指具有单个或多个环状环,包括稠合、桥接和螺环体系的3至10个碳原子、优选3至8个碳原子、并且更优选3至6个碳原子的饱和或不饱和但非芳香族环状烷基基团。 C_x 环烷基是指具有x个环碳原子的环烷基基团。合适的环烷基基团的实例包括例如金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基和环辛基。一或多个环可以是芳基、杂芳基或杂环,条件是连接点穿过非芳香族、非杂环饱和碳环。

[0030] “卤代”或“卤素”是指氟代、氯代、溴代和碘代,并且优选为氟代或氯代。

[0031] “羟”或“羟基”是指基团-OH。

[0032] “杂芳基”是指环内的1至10个碳原子以及1至4个杂原子的芳香族基团,所述杂原子选自氧、氮和硫组成的群组。此类杂芳基基团可以具有单个环(例如,吡啶基或呋喃基)或多个稠环(例如,中氮茚基或苯并噻吩基),其中所述稠环可以是或可以不是芳香族的和/或可以含有或可以不含有杂原子,条件是连接点通过芳香族杂芳基基团的原子。在一个实施例中,杂芳基基团的氮和/或硫原子任选地被氧化以提供N氧化物($\text{N}\rightarrow\text{O}$)、亚磺酰基或磺酰基部分。优选的杂芳基包括5或6元杂芳基,例如吡啶基、吡咯基、噻吩基和呋喃基。其它优选的杂芳基包括9或10元杂芳基,例如吲哚基、喹啉基、喹诺酮基、异喹啉基和异喹诺酮基。

[0033] “杂环”或“杂环的”或“杂环烷基”或“杂环基”是指具有1至10个环碳原子,优选1至8个碳原子,并且更优选1至6个碳原子以及1至4个环杂原子,优选1至3个杂原子,并且更优选1至2个杂原子的饱和或部分饱和但非芳香族基团,所述杂原子选自氮、硫或氧组成的群组。 C_x 杂环烷基是指具有x个环原子、包括环杂原子的杂环烷基基团。杂环包括单环或多个稠环,包括稠合、桥接和螺环体系。在稠合环体系中,一或多个环可以是环烷基、芳基或杂芳基,条件是连接点穿过非芳香族环。在一个实施例中,杂环基团的氮和/或硫原子任选地被氧化以提供N氧化物、亚磺酰基、磺酰基部分。

[0034] 杂环基和杂芳基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲哚基、二氢吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘基吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、咪唑基、咪唑啉基、菲啶基、吡啶基、菲咯啉基、异噻唑基、吩嗪基、异噻唑基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、咪唑烷基、咪唑啉基、哌啶基、哌嗪基、吲哚啉基、邻苯二甲酰亚胺基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩基、噻唑基、噻唑烷基、噻吩基、苯并[b]噻吩基、吗啉基、硫代吗啉基(也称为硫杂吗啉基)、1,1-二氧化硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷基和四氢呋喃基。

[0035] “氧代基”是指原子($=\text{O}$)或(O)。

[0036] 在整个说明书中使用的术语“任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或环境可以但不是必须发生,并且该描述包括事件或环境发生的情况和不发生的情况。例如,“氮原子任选地被氧化以提供N氧化物(N→O)部分”是指氮原子可以但不是必须被氧化,并且描述包括氮原子未被氧化的情况和氮原子被氧化的情况。

[0037] 除非另外说明,否则“任选地被取代的”是指基团可以不被针对所述基团所列举的取代基中的一或多个(例如,1、2、3、4或5个)取代或被取代,其中所述取代基可相同或不同,条件为不超过基团的正常价。在一个实施例中,任选地被取代的基团具有一个取代基。在另一实施例中,任选地被取代的基团具有两个取代基。在另一实施例中,任选地被取代的基团具有三个取代基。在另一实施例中,任选地被取代的基团具有四个取代基。在一些实施例中,任选地被取代的基团具有1至2个、2至5个、3至5个、2至3个、2至4个、3至4个、1至3个、1至4个或1至5个取代基。

[0038] 除非另外说明,否则本文未明确定义的取代基的命名是通过命名官能度的末端部分,然后朝向连接点命名相邻官能度来实现的。例如,取代基“烷氧基羰基烷基”是指基团(烷氧基)-C(O)-(烷基)-。

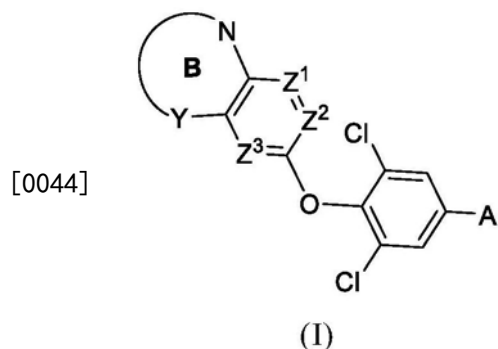
[0039] 应当理解,在以上定义的所有取代基团中,本文不旨在包括通过定义自身具有进一步取代基的取代基(例如,具有取代芳基基团作为取代基的取代芳基,该取代基自身被取代芳基基团取代等)得到的聚合物。在这种情况下,此类取代基的最大数目为三。也就是说,每个上述定义都受到限制约束,例如,取代的芳基基团限于-取代的芳基-(取代的芳基)-取代的芳基。

[0040] 应当理解,上述定义不旨在包括不允许的取代模式(例如,被4个氟代基团取代的甲基)。此类不允许的取代模式是本领域技术人员所熟知的。

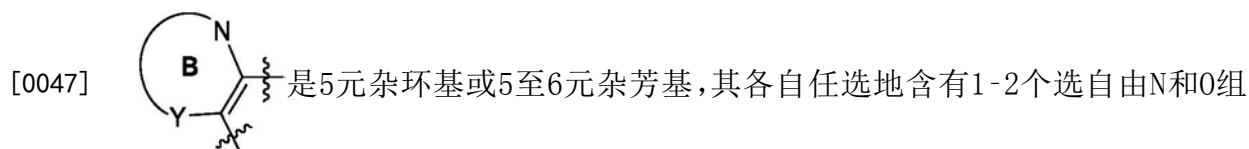
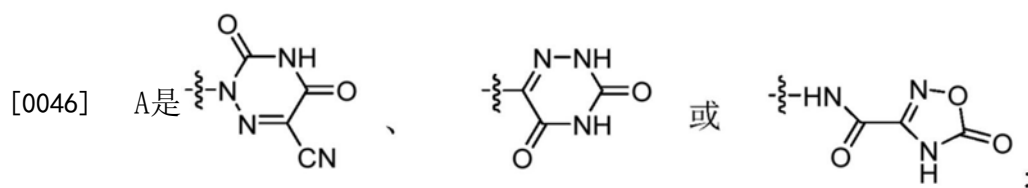
[0041] 应当了解,本发明出于清楚的目的在分开的实施例的上下文中描述的某些特征还可以组合形式提供于单个实施例中。相反地,为简洁起见而在单个实施例的上下文中描述的本发明的各种特征也可分开地或以任何合适的子组合形式提供。与由变量表示的化学基团有关的实施例的所有组合都被本发明具体涵盖并且在本文中公开,如同每一种组合都单独且明确地公开一样,范围是此类组合包含作为稳定化合物(即可以分离、表征和测试生物活性的化合物)的化合物。此外,在描述此类变量的实施例中列出的化学基团的所有子组合也被本发明具体涵盖并且在本文中公开,如同化学基团的每一个此类子组合在本文中单独且明确地公开一样。

[0042] 化合物

[0043] 在一个方面,本文提供了一种式(I)的化合物:



[0045] 或其互变异构体或N氧化物,或其各自的同位素异构体,或前述的立体异构体,或前述各自的药学上可接受的盐,或前述各自的溶剂化物,其中:



成的群组的附加环杂原子,

[0048] 其中如果需要,杂环基或杂芳基的每个杂原子与一个 R^1 基团结合以完成杂原子的化合价,并且

[0049] 其中如果需要,杂环基或杂芳基的每个碳原子与一个 R^2 基团结合以完成碳原子的化合价,条件是需要不超过一个 R^2 基团来完成每个碳原子的化合价;

[0050] Z^1 、 Z^2 和 Z^3 独立地是N或CH;

[0051] Y是N或C;

[0052] 每个 R^1 独立地是H、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基,

[0053] 其中每个 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基基团任选地被1-5个 R^3 基团取代;

[0054] 每个 R^2 独立地是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)、-O(C_3 - C_6 环烷基)、羟基或氧代基,

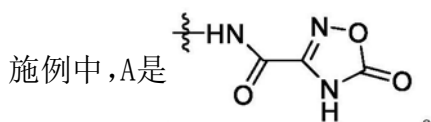
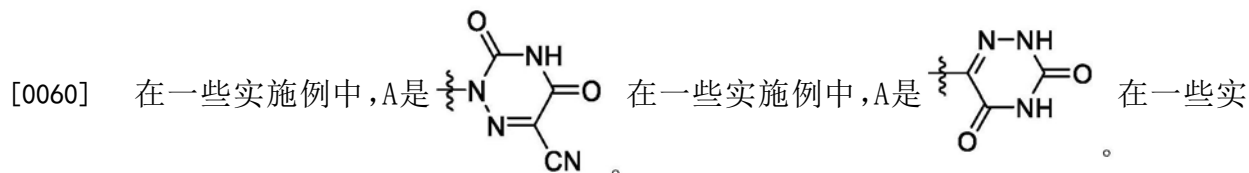
[0055] 其中每个 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、-O(C_1 - C_6 烷基)或-O(C_3 - C_6 环烷基)基团任选地被1-5个 R^3 基团取代;

[0056] 或者 R^1 和 R^2 一起形成5至6元杂芳基或5至7元杂环基;

[0057] 或者两个 R^2 基团一起形成5至6元杂芳基、5至7元杂环基、 C_5 - C_7 环烷基或 C_6 芳基;

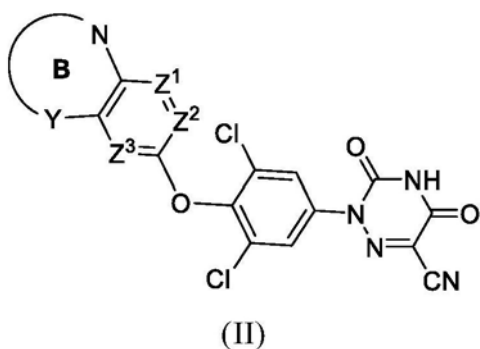
[0058] 每个 R^3 独立地是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷基-OH、- NH_2 、-CN或羟基。

[0059] 在一些实施例中,提供了一种式(I)的化合物或其互变异构体或前述任一种的药学上可接受的盐。在一些实施例中,式(I)的化合物是其药学上可接受的盐。



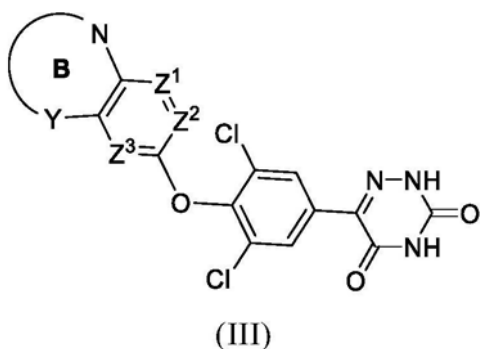
[0061] 在一些实施例中,式(I)的化合物是式(II)的化合物:

[0062]

[0063] 其中B、Y、Z¹、Z²和Z³如本文对式(I)所定义的。

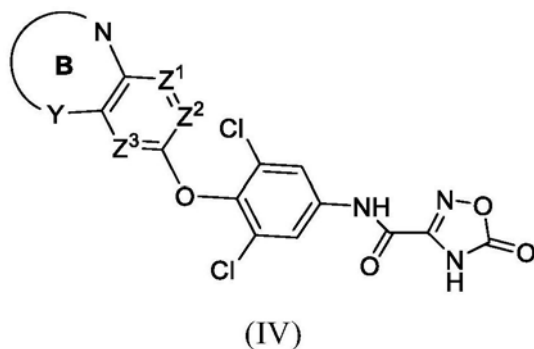
[0064] 在一些实施例中,式(I)的化合物是式(III)的化合物:

[0065]

[0066] 其中B、Y、Z¹、Z²和Z³如本文对式(I)所定义的。

[0067] 在一些实施例中,式(I)的化合物是式(IV)的化合物:

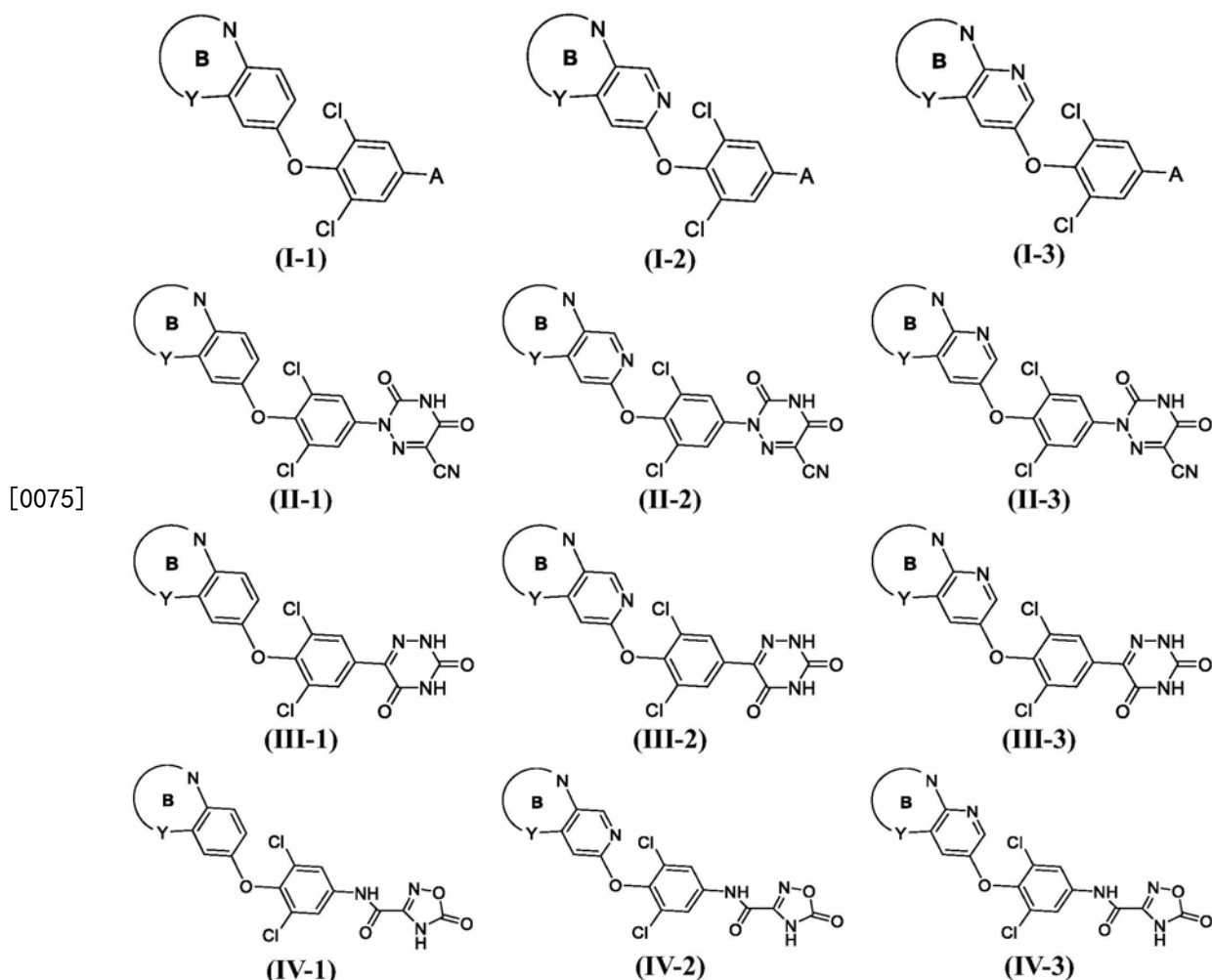
[0068]

[0069] 其中B、Y、Z¹、Z²和Z³如本文对式(I)所定义的。[0070] 在式(I)的化合物或其任何变体的一些实施例中,Z¹是CH。在一些实施例中,Z¹是N。[0071] 在式(I)的化合物或其任何变体的一些实施例中,Z²是CH。在一些实施例中,Z²是N。[0072] 在式(I)的化合物或其任何变体的一些实施例中,Z³是CH。在一些实施例中,Z³是N。

[0073] 在式(I)的化合物或其任何变体的一些实施例中,Z¹是CH并且Z²是CH。在一些实施例中,Z¹是CH并且Z²是N。在一些实施例中,Z¹是N并且Z²是CH。在一些实施例中,Z¹是N并且Z²是N。在一些实施例中,Z¹是CH并且Z³是CH。在一些实施例中,Z¹是CH并且Z³是N。在一些实施例中,Z¹是N并且Z³是CH。在一些实施例中,Z¹是N并且Z³是N。在一些实施例中,Z²是CH并且Z³是CH。在一些实施例中,Z²是CH并且Z³是N。在一些实施例中,Z²是N并且Z³是CH。在一些实施例中,Z²是N并且Z³是N。在一些实施例中,Z¹是CH;Z²是CH;并且Z³是CH。在一些实施例中,Z¹是CH;Z²是CH;并且Z³是N。在一些实施例中,Z¹是CH;Z²是N;并且Z³是N。在一些实施例中,Z¹是CH;Z²是N;并且Z³是CH。在一些实施例中,Z¹是

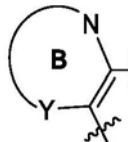
N; Z^2 是 CH; 并且 Z^3 是 N。在一些实施例中, Z^1 是 N; Z^2 是 N; 并且 Z^3 是 CH。在一些实施例中, Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中的一个 N。在一些实施例中, Z^1 、 Z^2 和 Z^3 中的两个是 N。

[0074] 在一些实施例中, 式 (I) 的化合物是式 (I-1) 至 (I-3)、(II-1) 至 (II-3)、(III-1) 至 (III-3) 和 (IV-1) 至 (IV-3) 中的任一个的化合物:



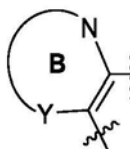
[0076] 其中 A、B、Y 如本文对式 (I) 所定义的。

[0077] 在式 (I) 的化合物的一些实施例中, 该化合物是式 (I-1) 的化合物。在一些实施例中, 该化合物是式 (I-2) 的化合物。在一些实施例中, 该化合物是式 (I-3) 的化合物。在一些实施例中, 该化合物是式 (II-1) 的化合物。在一些实施例中, 该化合物是式 (II-2) 的化合物。在一些实施例中, 该化合物是式 (II-3) 的化合物。在一些实施例中, 该化合物是式 (III-1) 的化合物。在一些实施例中, 该化合物是式 (III-2) 的化合物。在一些实施例中, 该化合物是式 (III-3) 的化合物。在一些实施例中, 该化合物是式 (IV-1) 的化合物。在一些实施例中, 该化合物是式 (IV-2) 的化合物。在一些实施例中, 该化合物是式 (IV-3) 的化合物。

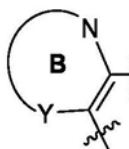
[0078] 在式 (I) 的化合物或其任何变体的一些实施例中,  是 5 至 6 元杂芳基, 其

任选地含有 1-2 个选自由 N 和 O 组成的群组的附加环杂原子, 其中如果需要, 杂芳基的每个杂原子与一个 R^1 基团结合以完成杂原子的化合价, 并且其中如果需要, 杂芳基的每个碳原子

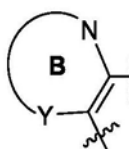
与一个 R^2 基团结合以完成碳原子的化合价,条件是需要不超过一个 R^2 基团来完成每个碳原子的化合价。在一些实施例中,



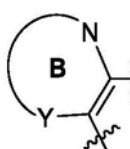
是5至6元杂芳基,其不含附加环杂原子。在一些实施例中,



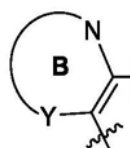
是5至6元杂芳基,其任选地含有1-2个为N的附加环杂原子。在一些实施例中,



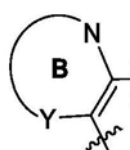
是5至6元杂芳基,其任选地含有1个为O的附加环杂原子。在一些实施例中,



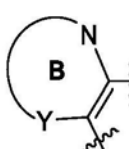
是5至6元杂芳基,其任选地含有2个为N的附加环杂原子。在一些实施例中,



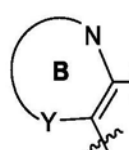
是6元杂芳基,其任选地含有1-2个选自由N和O组成的群组的附加环杂原子。在一



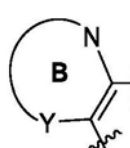
些实施例中,



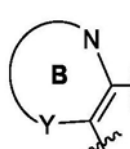
是6元杂芳基,其任选地含有1个为N的附加环杂原子。在一些实施例中,

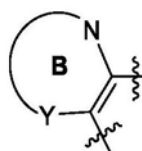


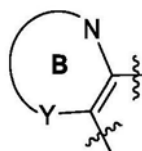
是6元杂芳基,其任选地含有2个为N的附加环杂原子。在一些实施例中,

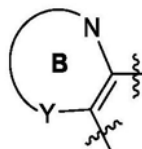


是5元杂芳基,其任选地含有1-2个为N的附加环杂原子。在一些实施例中,

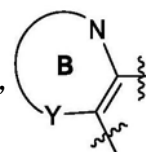


 是5元杂芳基,其任选地含有1个为N的附加环杂原子。在一些实施例中,

 是5元杂芳基,其任选地含有1个为O的附加环杂原子。在一些实施例中,

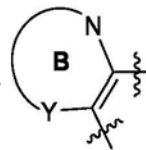
 是5元杂芳基,其任选地含有2个为N的附加环杂原子。

[0079] 在式(I)的化合物或其任何变体的一些实施例中,

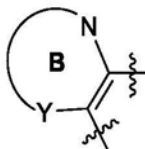


地含有1-2个选自由N和O组成的群组的附加环杂原子,其中如果需要,杂环基的每个杂原子与一个 R^1 基团结合以完成杂原子的化合价,并且其中如果需要,杂环基的每个碳原子与一个 R^2 基团结合以完成碳原子的化合价,条件是需要不超过一个 R^2 基团来完成每个碳原子的

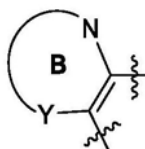
化合价。在式(I)的化合物或其任何变体的一些实施例中,



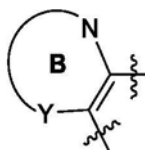
附加环杂原子。在一些实施例中,



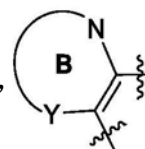
杂原子。在一些实施例中,



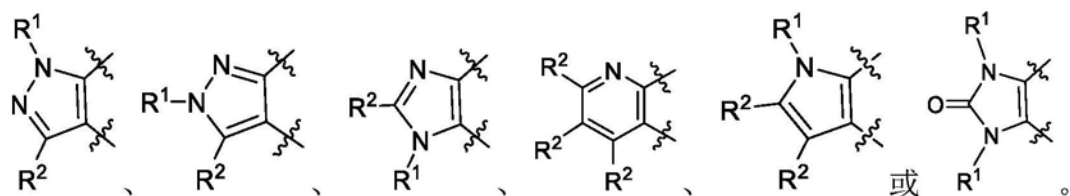
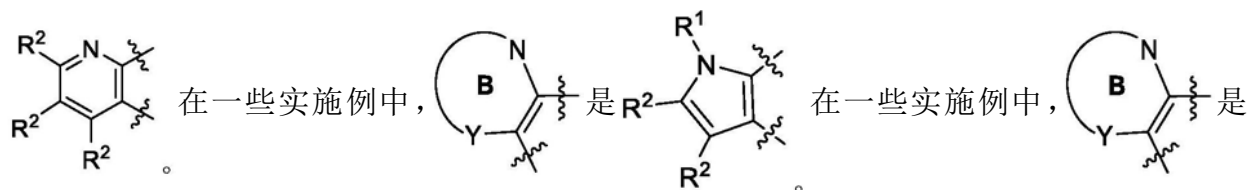
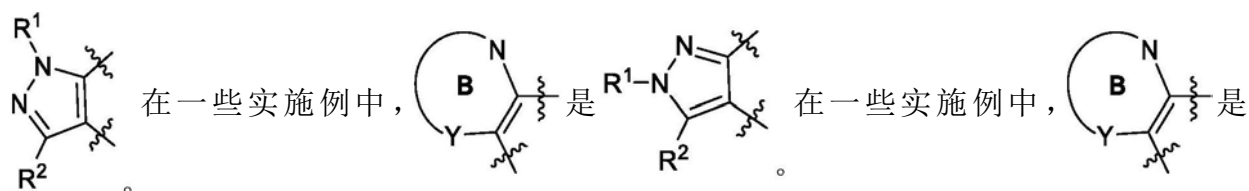
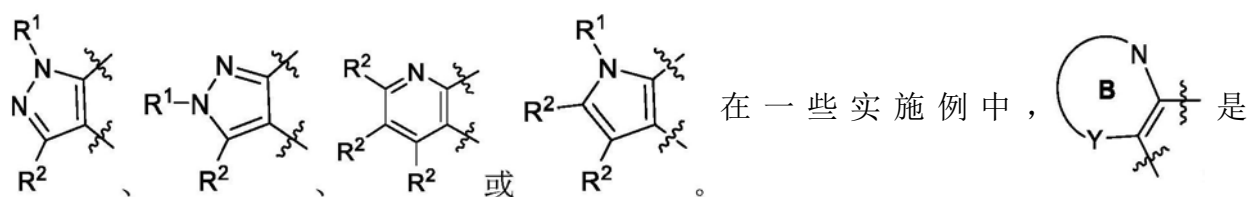
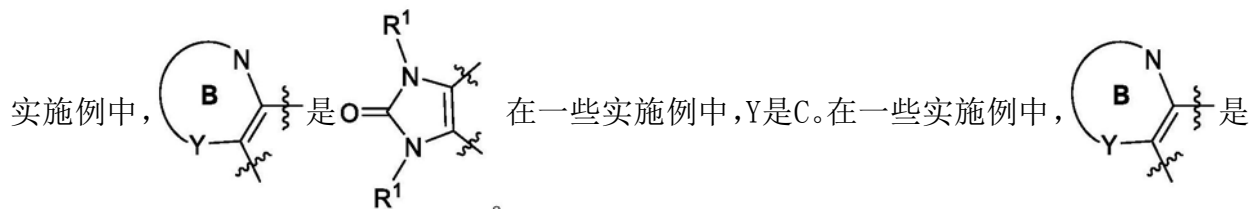
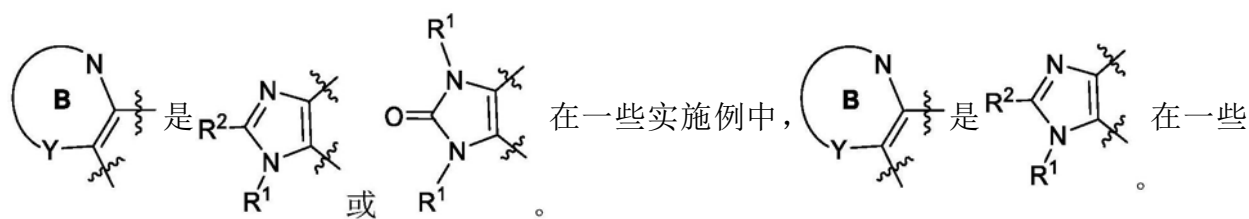
在一些实施例中,



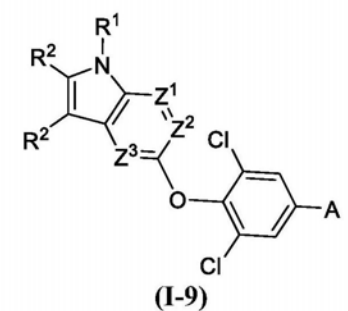
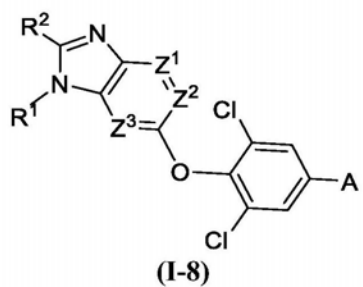
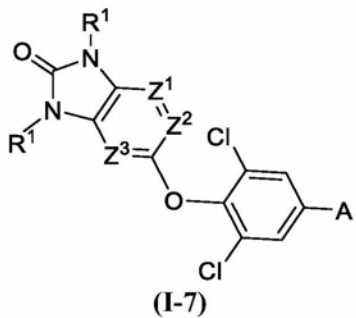
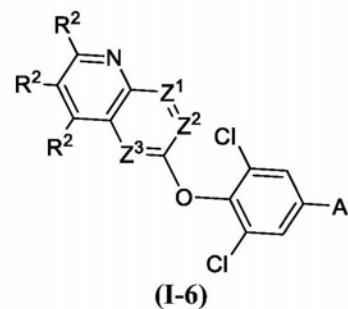
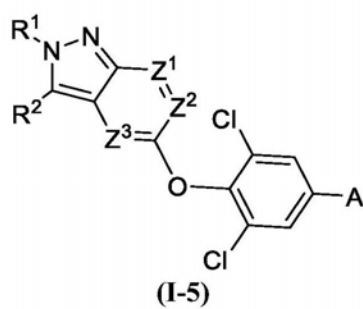
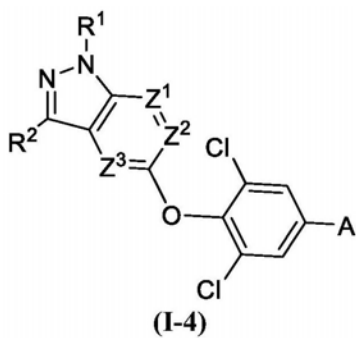
实施例中,



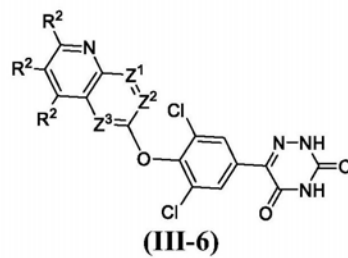
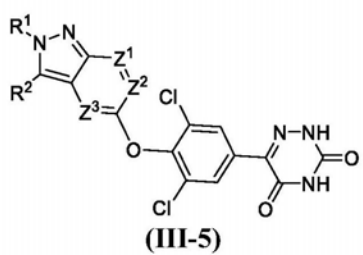
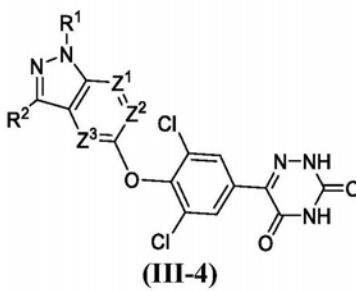
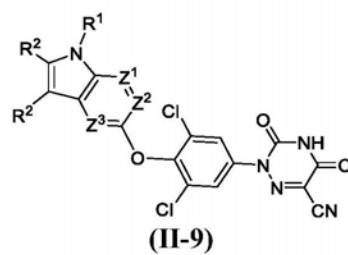
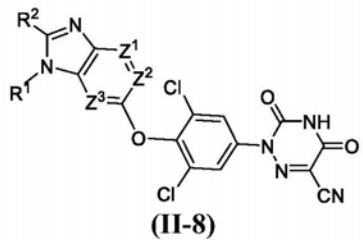
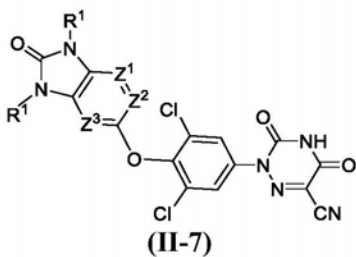
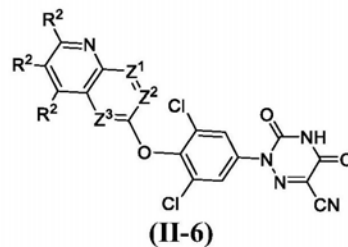
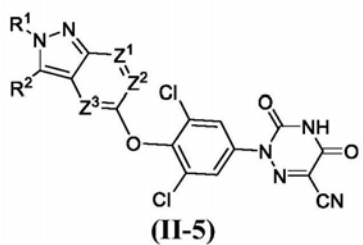
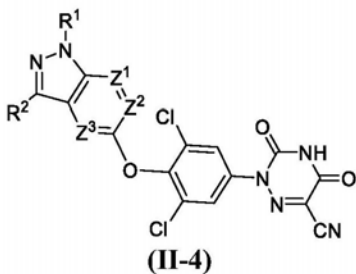
[0080] 在式(I)的化合物或其任何变体的一些实施例中,Y是N。在一些实施例中,

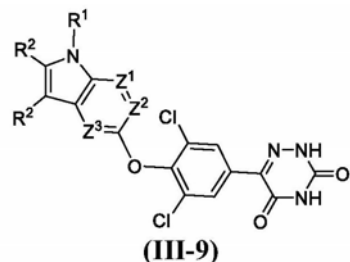
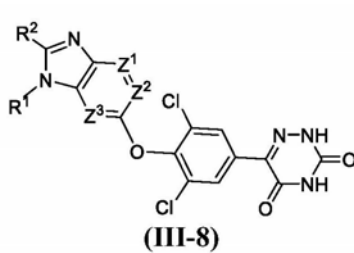
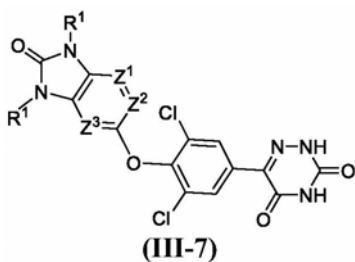


[0081] 在一些实施例中, 式(I)的化合物是式(I-4)至(I-9)、(II-4)至(II-9)、(III-4)至(III-9)和(IV-4)至(IV-9)中任一个的化合物:

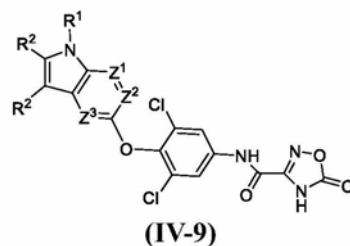
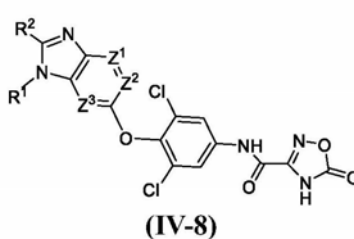
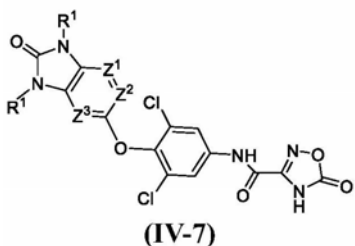
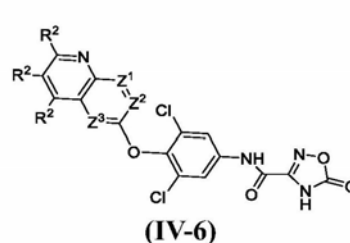
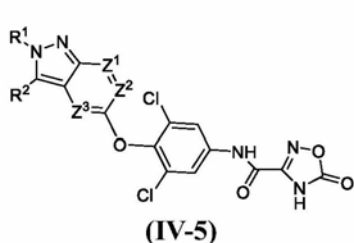
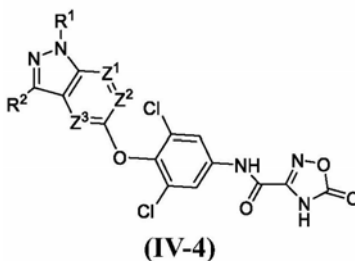


[0082]






[0083]


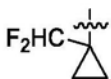





[0084] 其中A、Z¹、Z²、Z³、R¹和R²如对式(I)所定义的。

[0085] 在式(I)的化合物的一些实施例中,该化合物是式(I-4)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(I-5)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(I-6)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(I-7)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(I-8)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(I-9)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(II-4)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(II-5)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(II-6)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(II-7)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(II-8)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(II-9)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(III-4)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(III-5)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(III-6)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(III-7)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(III-8)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(III-9)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(IV-4)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(IV-5)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(IV-6)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(IV-7)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(IV-8)的化合物。在一些实施例中,该化合物是式(IV-9)的化合物。

[0086] 在式(I)的化合物或其任何变体的一些实施例中,每个R¹独立地是H、C₁-C₃烷基或C₃-C₅环烷基,其中每个C₁-C₃烷基或C₃-C₅环烷基基团任选地被1-3个R³基团取代。在一些实施例中,每个R¹独立地是H、-CH₃或-CH₂CH₃。在一些实施例中,每个R¹独立地是H、环丙基、-CH₃、-CH(CH₃)₂、叔丁基或-CH₂CH₃。在一些实施例中,在R¹存在时,至少一个R¹是H。在一些实施例中,在R¹存在时,至少一个R¹是C₁-C₆烷基,其任选地被1-5个R³基团取代。在一些实施例中,在R¹存在时,至少一个R¹是未被取代的C₁-C₆烷基。在一些实施例中,在R¹存在时,至少一个R¹是C₁-C₃烷基,其任选地被1-3个R³基团取代。在一些实施例中,在R¹存在时,至少一个R¹

是未被取代的 C_1 - C_3 烷基。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、叔丁基或 $-CH_2CH_3$ 。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是 $-CH_3$ 。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是 $-CH_2CH_3$ 。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是 $-CH(CH_3)_2$ 。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是叔丁基。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是 C_3 - C_6 环烷基,其任选地被1-5个 R^3 基团取代。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是未被取代的 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是 C_3 - C_5 环烷基,其任选地被1-3个 R^3 基团取代。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是未被取代的 C_3 - C_5 环烷基。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是环丙基。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是环丙基,其被1个 R^3 基团取代。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是环丙基,其被1个 R^3 基团取代,其中 R^3 基团是 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是 、

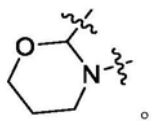
 或 。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是 。在一些实施例中,在

R^1 存在时,至少一个 R^1 是 。在一些实施例中,在 R^1 存在时,至少一个 R^1 是 。

[0087] 在式(I)的化合物或其任何变体的一些实施例中,每个 R^2 独立地是H、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_5 环烷基、 $-O(C_1$ - C_3 烷基)、 $-O(C_3$ - C_5 环烷基)、羟基或氧代基,其中每个 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_5 环烷基、 $-O(C_1$ - C_3 烷基)或 $-O(C_3$ - C_5 环烷基)基团任选地被1-3个 R^3 基团取代。在一些实施例中,每个 R^2 独立地是H、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_5 环烷基、 $-O(C_1$ - C_3 烷基)或氧代基,其中每个 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_5 环烷基或 $-O(C_1$ - C_3 烷基)基团任选地被1-3个 R^3 基团取代。在一些实施例中,每个 R^2 独立地是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或氧代基。在一些实施例中,每个 R^2 独立地是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、环丙基或氧代基。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是H。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是 C_1 - C_6 烷基,其任选地被1-5个 R^3 基团取代。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是未被取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是 C_1 - C_3 烷基,其任选地被1-3个 R^3 基团取代。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是未被取代的 C_1 - C_3 烷基。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是 $-CH_3$ 。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是 $-CH_2CH_3$ 。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是 C_3 - C_6 环烷基,其任选地被1-5个 R^3 基团取代。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是未被取代的 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是 C_3 - C_5 环烷基,其任选地被1-3个 R^3 基团取代。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是未被取代的 C_3 - C_5 环烷基。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是环丙基。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是 $-O(C_1$ - C_6 烷基),其任选地被1-5个 R^3 基团取代。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是未被取代的 $-O(C_1$ - C_6 烷基)。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是 $-O(C_1$ - C_3 烷基),其任选地被1-3个 R^3 基团取代。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是未被取代的 $-O(C_1$ - C_3 烷基)。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是 $-OCH_3$ 。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是 $-O(C_3$ - C_6 环烷基),其任选地被1-5个 R^3 基团取代。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是未被取代的 $-O(C_3$ - C_6 环烷基)。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是 $-O(C_3$ - C_5 环烷基),其任选地被1-3个 R^3 基团取代。

在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是未被取代的-O(C_3 - C_5 环烷基)。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是羟基。在一些实施例中,在 R^2 存在时,至少一个 R^2 是氧代基。

[0088] 在式(I)的化合物或其任何变体的一些实施例中, R^1 和 R^2 一起形成5至6元杂芳基或5至7元杂环基。在一些实施例中, R^1 和 R^2 一起形成5至6元杂芳基,例如吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基或呋喃基。在一些实施例中, R^1 和 R^2 一起形成5元杂芳基。在一些实施例中, R^1 和 R^2 一起形成6元杂芳基。在一些实施例中, R^1 和 R^2 一起形成5至7元杂环基,例如四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚烷基、噁唑基或硫代吗啉基。在一些实施例中, R^1 和 R^2 一起形成5至6元杂环基。在一些实施例中, R^1 和 R^2 一起形成5元杂环基。在一些实施例中, R^1 和 R^2 一起形成6元杂环基。在一些实施例中, R^1 和 R^2 一起形成7元杂环基。在一些实施例中, R^1 和 R^2 一起形成

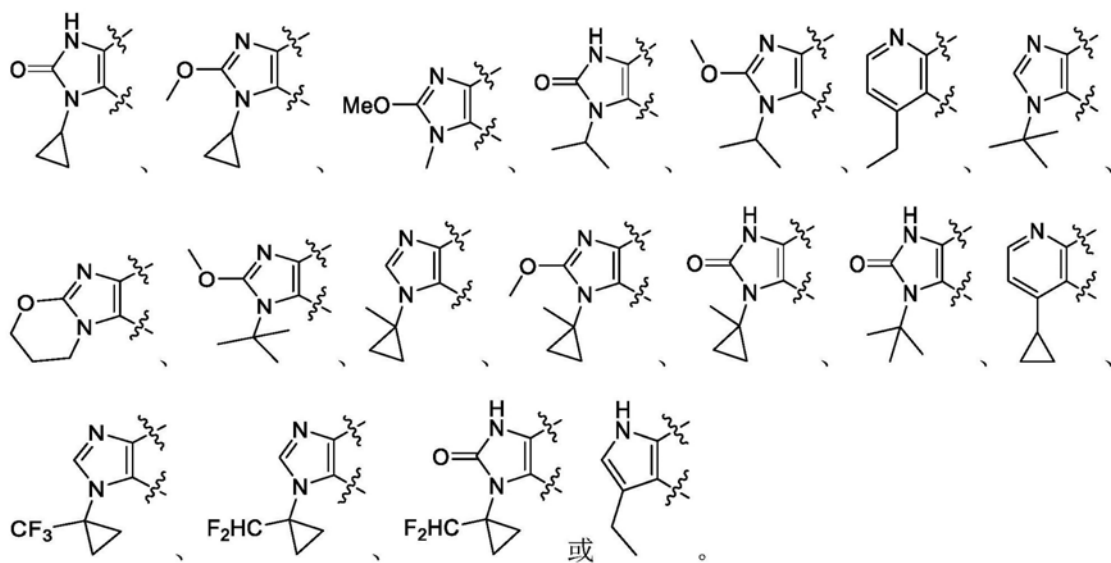
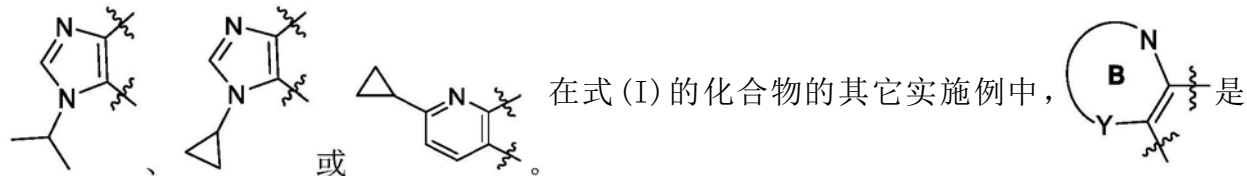
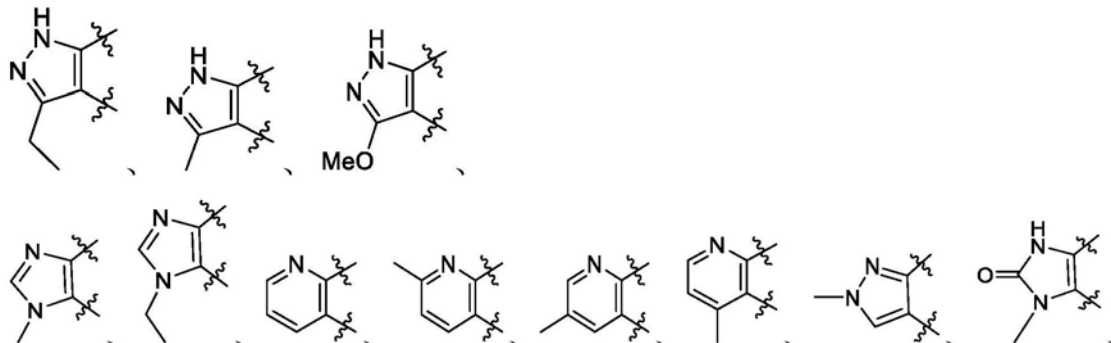
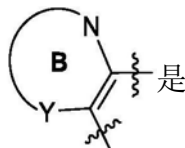


[0089] 在式(I)的化合物或其任何变体的一些实施例中,两个 R^2 基团一起形成5至6元杂芳基、5至7元杂环基、 C_5 - C_7 环烷基或 C_6 芳基。在一些实施例中,两个 R^2 基团一起形成5至6元杂芳基,例如吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基或呋喃基。在一些实施例中,两个 R^2 基团一起形成5元杂芳基。在一些实施例中,两个 R^2 基团一起形成6元杂芳基。在一些实施例中,两个 R^2 基团一起形成5至7元杂环基,例如四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚烷基或硫代吗啉基。在一些实施例中,两个 R^2 基团一起形成5至6元杂环基。在一些实施例中,两个 R^2 基团一起形成5元杂环基。在一些实施例中,两个 R^2 基团一起形成6元杂环基。在一些实施例中,两个 R^2 基团一起形成7元杂环基。在一些实施例中,两个 R^2 一起形成 C_5 - C_7 环烷基。在一些实施例中,两个 R^2 一起形成 C_5 - C_6 环烷基。在一些实施例中,两个 R^2 一起形成 C_5 环烷基。在一些实施例中,两个 R^2 一起形成 C_6 环烷基。在一些实施例中,两个 R^2 一起形成 C_7 环烷基。在一些实施例中,两个 R^2 一起形成 C_6 芳基。

[0090] 在式(I)的化合物的一些实施例中,每个 R^3 ,在存在时,独立地是卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_1 - C_3 烷基-OH、-NH₂、-CN或羟基。在一些实施例中,每个 R^3 ,在存在时,独立地是Cl、F、-CH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂OH、-NH₂、-CN或羟基。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是卤素,例如Cl或F。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是Cl。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是F。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是 C_1 - C_3 烷基,例如-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是-CH₃。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是具有1-3个卤素原子的 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是具有1个卤素原子的 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是具有2个卤素原子的 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是具有3个卤素原子的 C_1 - C_3 卤代烷基。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是-CF₃。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是-CHF₂。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是 C_1 - C_3 烷基-OH。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是-CH₂OH。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是-NH₂。在一些实施例中,在 R^3 存在

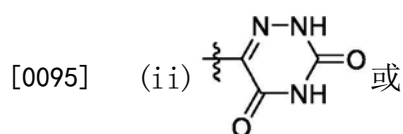
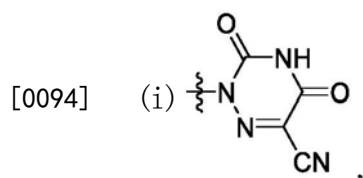
时,至少一个 R^3 是-CN。在一些实施例中,在 R^3 存在时,至少一个 R^3 是羟基。

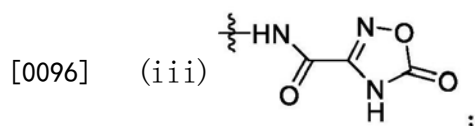
[0091] 在式(I)的化合物的一些实施例中,



[0092] 在一些实施例的一个中,提供了一种式(I)的化合物或其任何变体,其中该化合物具有以下特征中的任何一或多个:

[0093] (I) A是



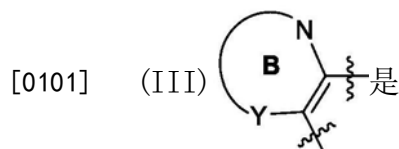


[0097] (II) Z^1 、 Z^2 、 Z^3 的组合是

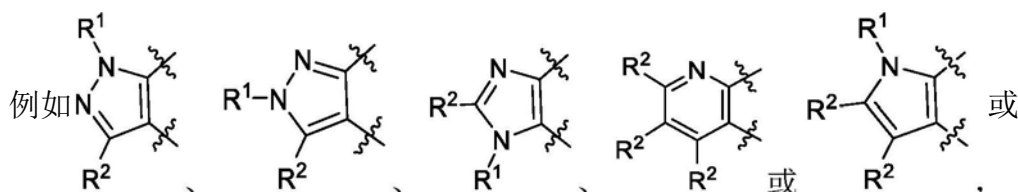
[0098] (iv) Z^1 、 Z^2 、 Z^3 各自是CH,

[0099] (v) Z^1 是N并且 Z^2 和 Z^3 各自是CH,或

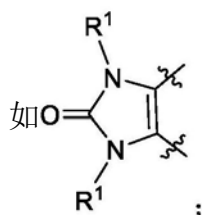
[0100] (vi) Z^2 是N并且 Z^1 和 Z^3 各自是CH;



[0102] (vii) 任选地含有1-2个选自由N和O组成的群组的附加环杂原子的5至6元杂芳基,



[0103] (viii) 任选地含有1-2个选自由N和O组成的群组的附加环杂原子的5元杂环基,例



[0104] (IV) 每个 R^1 独立地是H、 C_1 - C_3 烷基或 C_3 - C_5 环烷基,其中每个 C_1 - C_3 烷基或 C_3 - C_5 环烷基基团任选地被1-3个 R^3 基团取代;

[0105] (V) 每个 R^2 独立地是H、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_5 环烷基、-O(C_1 - C_3 烷基)或氧代基,其中每个 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_5 环烷基或-O(C_1 - C_3 烷基)基团任选地被1-3个 R^3 基团取代。

[0106] 在一些实施例中,应用(II)。在一些实施例中,应用(IV)。在一些实施例中,应用(V)。在一些实施例中,应用(i)。在一些实施例中,应用(ii)。在一些实施例中,应用(iii)。在一些实施例中,应用(iv)。在一些实施例中,应用(v)。在一些实施例中,应用(vi)。在一些实施例中,应用(vii)。在一些实施例中,应用(viii)。在一些实施例中,应用(i)和(II)。在一些实施例中,应用(ii)和(II)。在一些实施例中,应用(iii)和(II)。在一些实施例中,应用(vii)和(II)。在一些实施例中,应用(viii)和(II)。在一些实施例中,应用(iv)和(vii)。在一些实施例中,应用(iv)和(viii)。在一些实施例中,应用(v)和(vii)。在一些实施例中,应用(v)和(viii)。在一些实施例中,应用(vi)和(vii)。在一些实施例中,应用(vi)和(viii)。在一些实施例中,应用(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)。在一些实施例中,应用(i)、(II)、(III)、(IV)和(V)。在一些实施例中,应用(ii)、(II)、(III)、(IV)和(V)。在一些实施例中,应用(iii)、(II)、(III)、(IV)和(V)。在一些实施例中,应用(I)、(iv)、(III)、(IV)和(V)。在一些实施例中,应用(I)、(v)、(III)、(IV)和(V)。在一些实施例中,应用(I)、(vi)、(III)、(IV)和(V)。在一些实施例中,应用(I)、(II)、(vii)、(IV)和(V)。在一些实施例中,应

用(I)、(II)、(viii)、(IV)和(V)。

[0107] 在一些实施例中,式(I)的化合物是THR β 的激动剂。在一些实施例中,式(I)的化合物是THR β 的激动剂并且相对于THR α 具有选择性。在一些实施例中,式(I)的化合物对THR β 的选择性至少是对THR α 的2倍。在一些实施例中,式(I)的化合物对THR β 的选择性至少是对THR α 的5倍。在一些实施例中,式(I)的化合物对THR β 的选择性至少是对THR α 的10倍。在一些实施例中,式(I)的化合物对THR β 的选择性至少是对THR α 的20倍。在一些实施例中,式(I)的化合物对THR β 的选择性至少是对THR α 的50倍。在一些实施例中,式(I)的化合物对THR β 的选择性至少是对THR α 的75倍。在一些实施例中,式(I)的化合物对THR β 的选择性至少是对THR α 的100倍。在一些实施例中,式(I)的化合物对THR β 的选择性至少是对THR α 的2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100倍。在任何此类实施例中,在一方面,通过生化测定评估选择性,例如实例B1中描述的TR-FRET测定。在一些实施例中,在另一方面,通过生化测定评估选择性,例如实例B2中描述的RXR异二聚体测定。

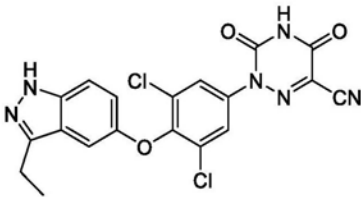
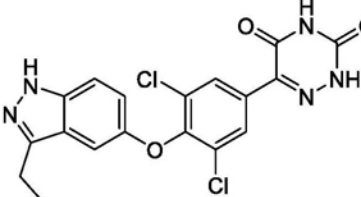
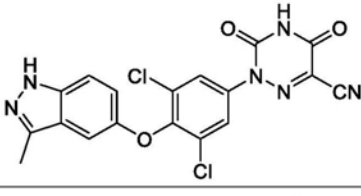
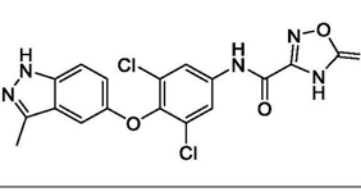
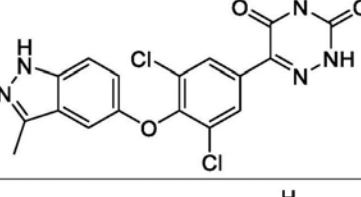
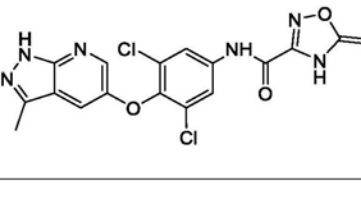
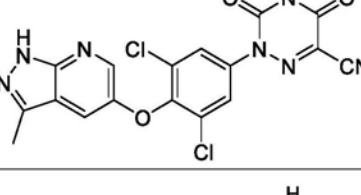
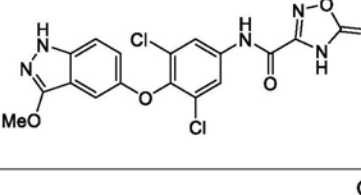
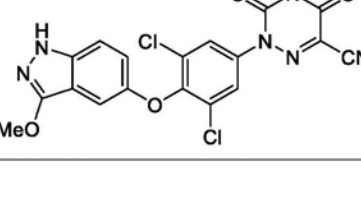
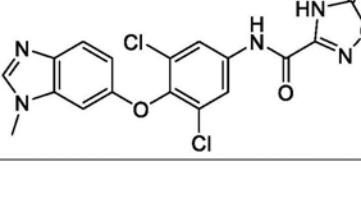
[0108] 在本文的描述中,应当理解,一个部分的每种描述、变体、实施例或方面可以与其它部分的每种描述、变体、实施例或方面组合,如同描述的每种组合均被具体和单独地列出那样。例如,本文提供的关于式(I)的A的每种描述、变体、实施例或方面可以与Z¹、Z²、Z³、R¹、R²、R³、B和Y的每种描述、变体、实施例或方面组合,如同每一种组合都被具体和单独列出一样。还应理解,适用时,关于式(I)的所有描述、变体、实施例或方面同等地适用于本文中详述的其它各式,并且同等地描述,如同分别且单独地列出关于所有各式的每种描述、变体、实施例或方面一样。例如,应理解,适用时,式(I)的所有描述、变体、实施例或方面同样适用于本文详述的任何式,例如式(I-1)至(I-9)、(II)、(II-1)至(II-9)、(III)、(III-1)至(III-9)、(IV)、(IV-1)至(IV-9),并且同等地描述,如同所有式的每一种描述、变体、实施例或方面都被分别且单独地列出一样。

[0109] 在一些实施例中,提供了一种选自表1中的化合物的化合物或其药学上可接受的盐。尽管本公开中描述的某些化合物,包括在表1中描述的那些化合物,以特定立体异构体和/或非立体化学形式呈现,但应理解,本文描述了本公开的任何化合物(包括在表1中描述的化合物)的任何或所有立体化学形式,包括任何对映异构体或非对映异构体形式,以及任何互变异构体或其它形式。

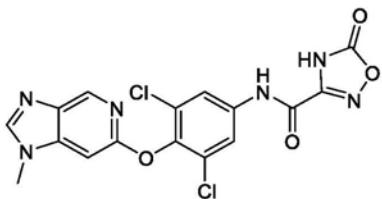
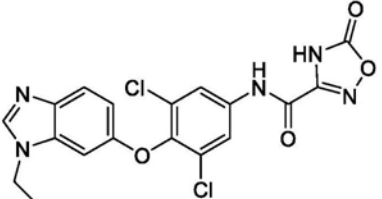
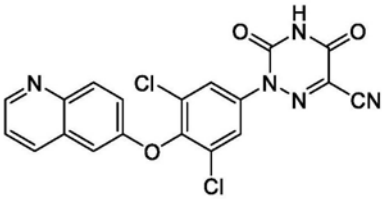
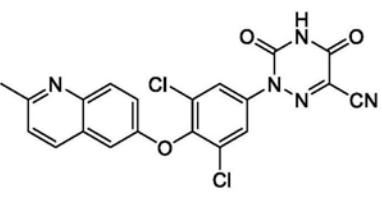
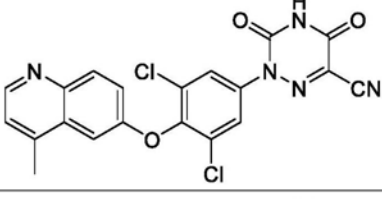
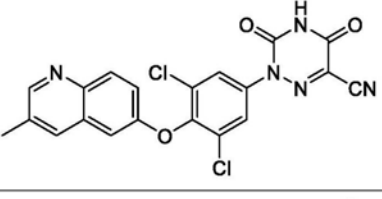
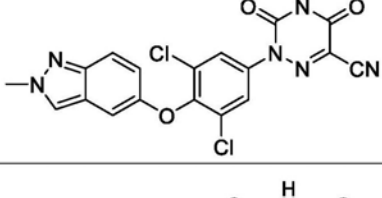
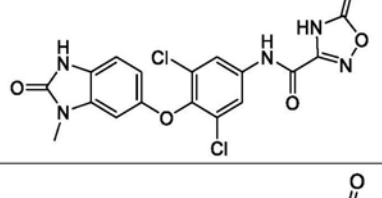
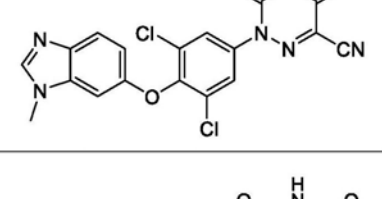
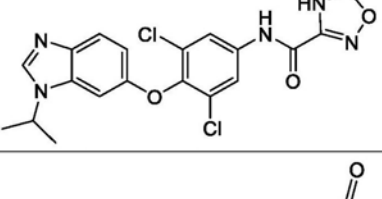
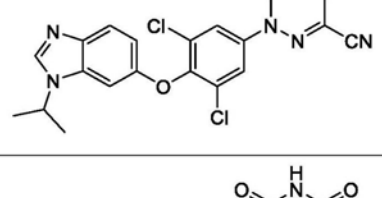
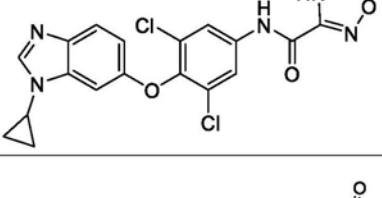
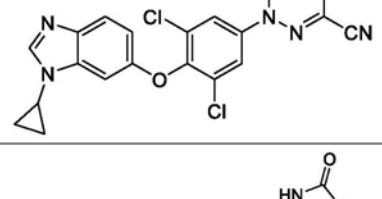
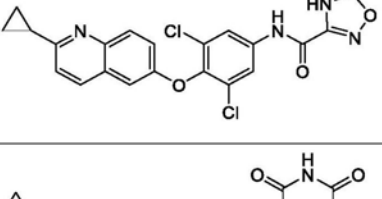
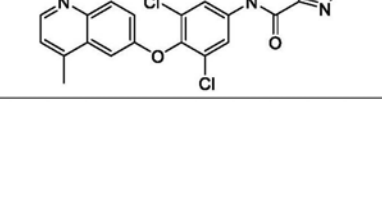
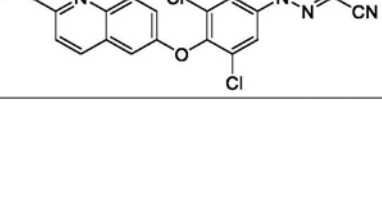
[0110] 在一个实施例中,本文提供了一种选自下表1中列出的那些的化合物:

[0111] 表1

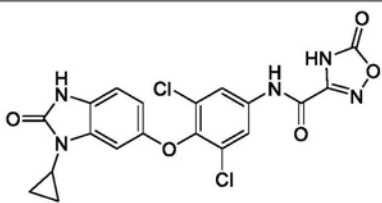
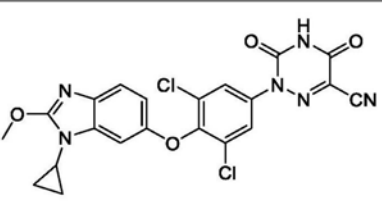
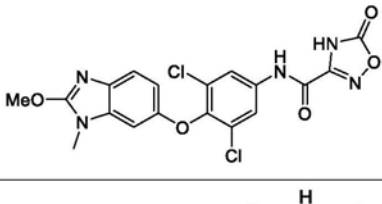
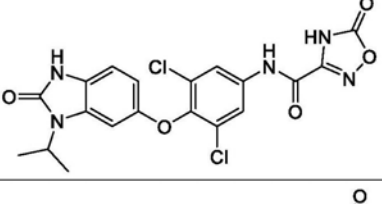
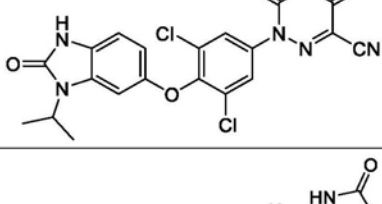
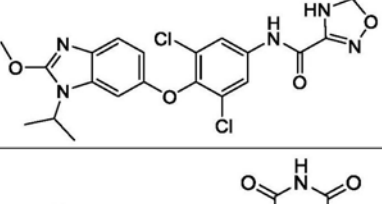
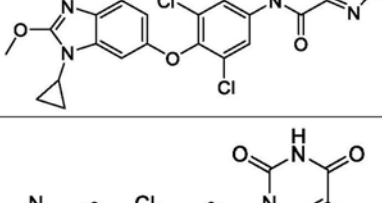
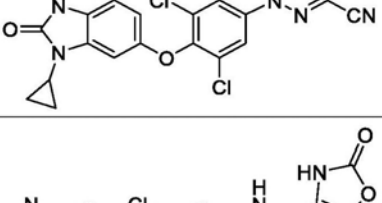
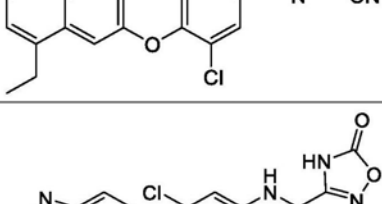
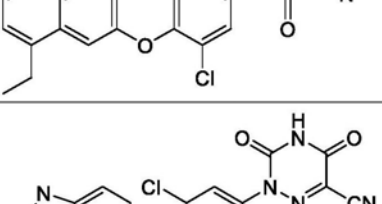
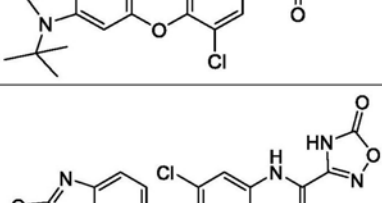
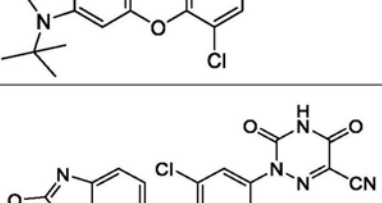
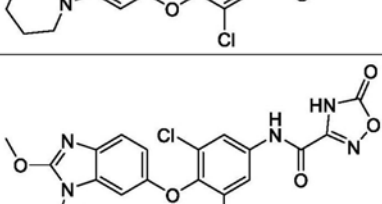
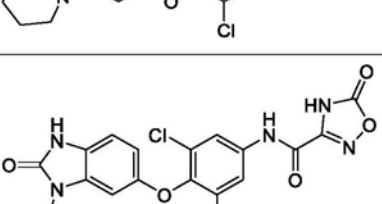
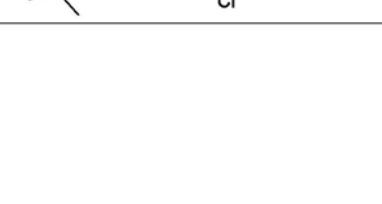
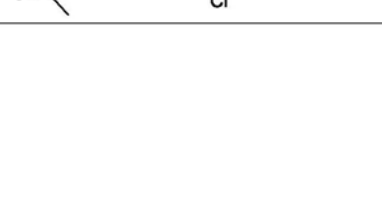
[0112]

□□	□□	□□	□□
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

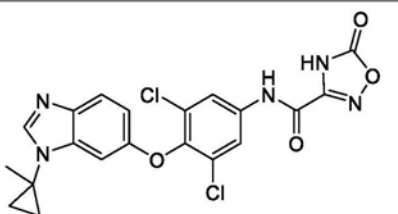
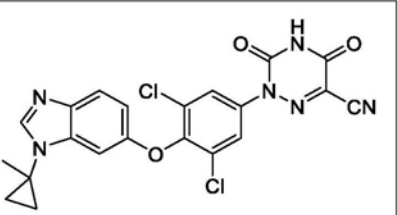
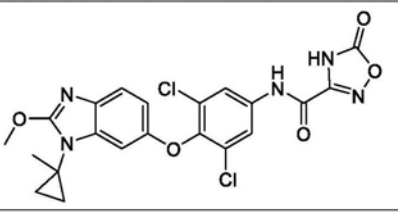
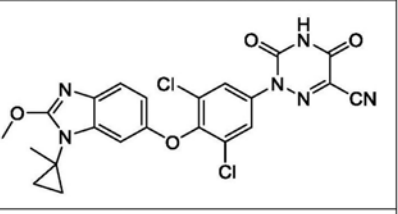
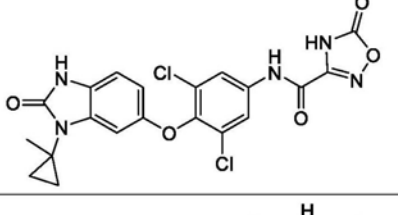
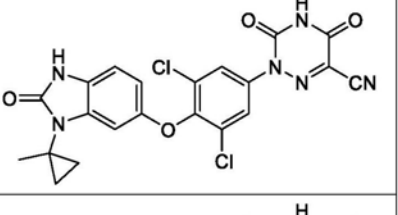
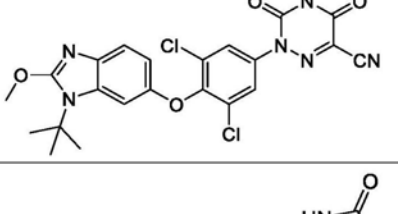
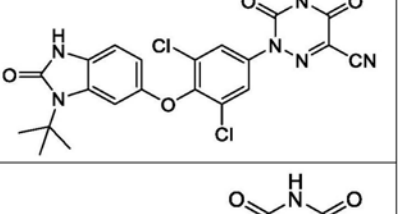
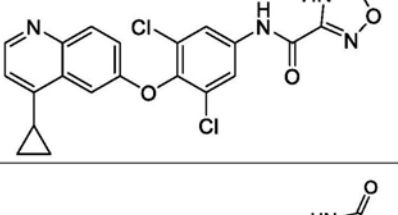
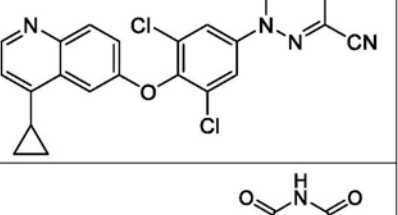
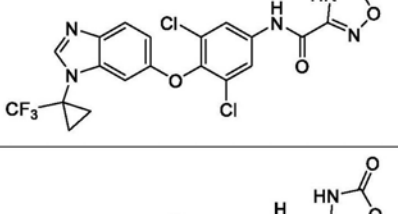
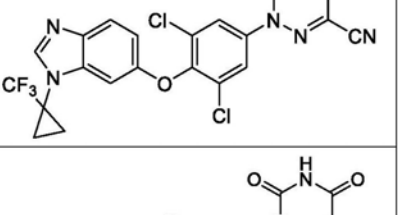
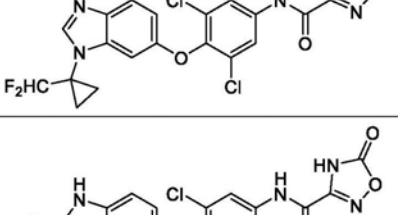
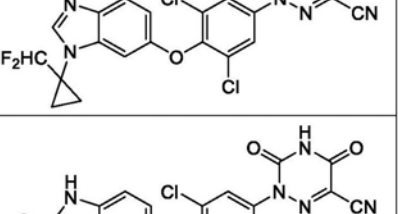
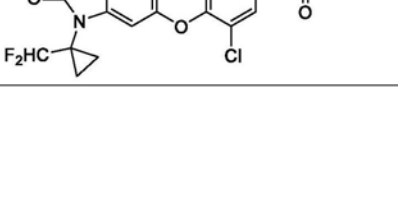
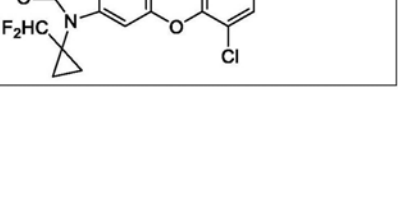
[0113]

11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

[0114]

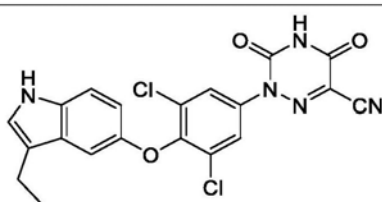
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

[0115]

43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

[0116]

59



[0117] 或其互变异构体或N氧化物,或其各自的同位素异构体,或前述的立体异构体,或前述各自的药学上可接受的盐,或前述各自的溶剂化物。

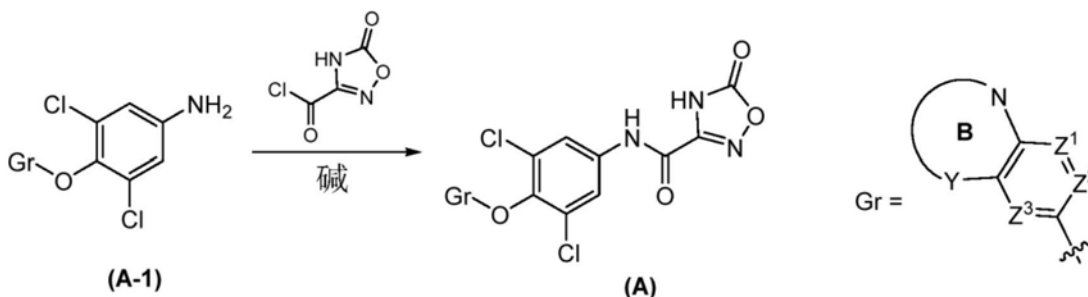
[0118] 在一些实施例中,本文提供了一种选自表1列出的那些的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,本文提供了一种选自实例1-59的化合物或其药学上可接受的盐。

[0119] 本发明还包括本文提及的化合物的所有盐,例如药学上可接受的盐。本发明还包括所述化合物的任何或所有立体化学形式,包括任何对映异构体或非对映异构体形式,以及任何互变异构体或其它形式,例如N氧化物、溶剂化物或同位素异构体。除非在化学结构或名称中明确指出立体化学,否则所述结构或名称旨在涵盖所描述化合物的所有可能的立体异构体。此外,在描述特定立体化学形式的情况下,应当理解,本发明还包括其它立体化学形式。本发明还涵盖了化合物的所有形式,如化合物的结晶或非结晶形式。还旨在包含本发明化合物的组合物,如基本上纯的化合物的组合物,包括其特定的立体化学形式。本发明还涵盖了以任何比例包含本发明化合物的混合物的组合物,包括任何比例的本发明化合物的两种或更多种立体化学形式的混合物,从而涵盖化合物的外消旋、非外消旋、对映异构体富集和鳞片状混合物。

[0120] 合成方法

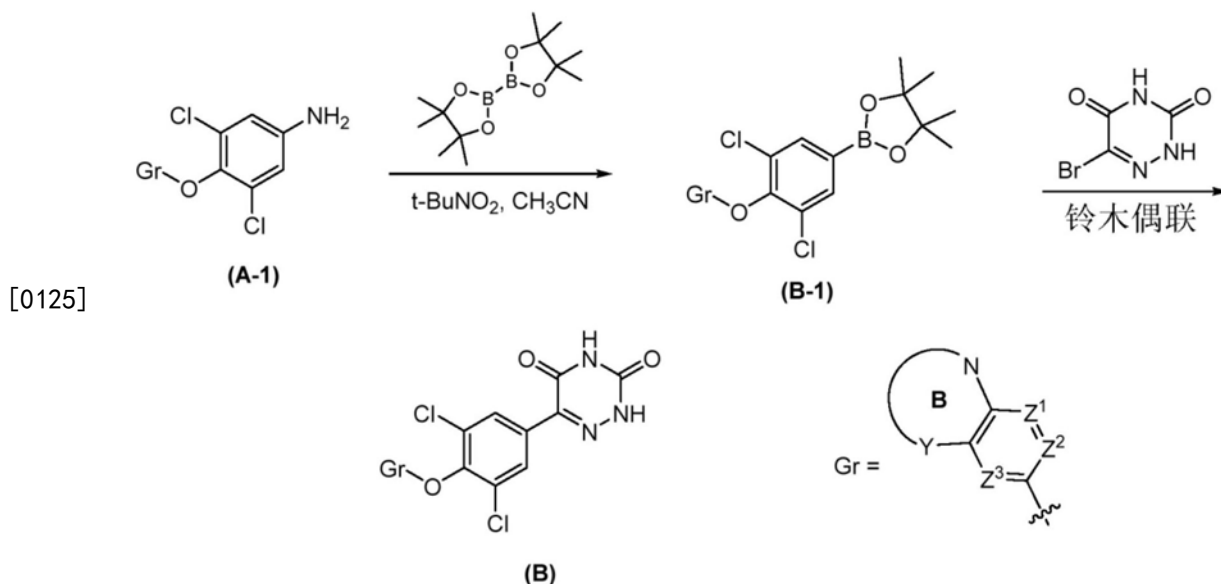
[0121] 方案1a:

[0122]



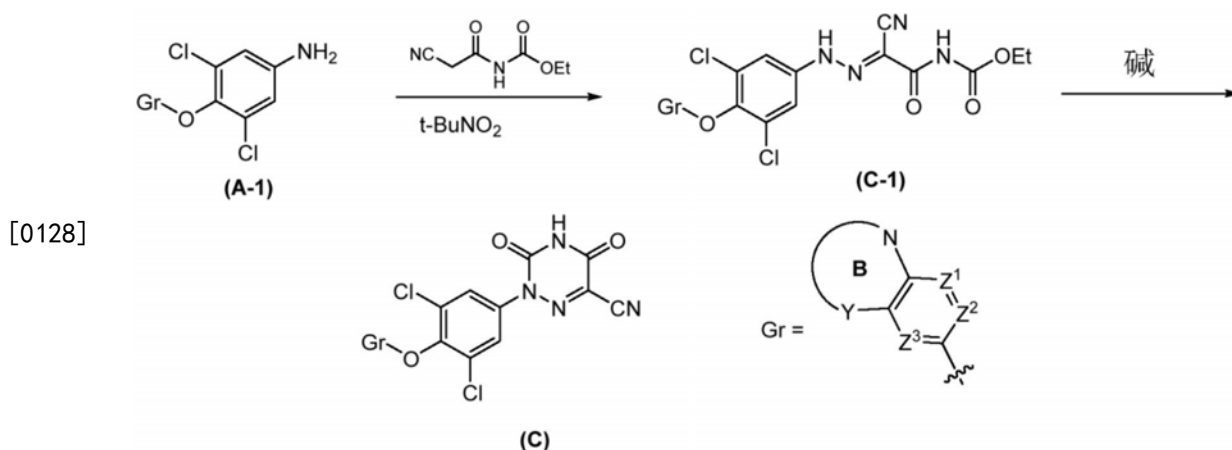
[0123] 方案1a示出了通式(A)的化合物的合成,其中变量B、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 如对式(I)的化合物所定义的。式(A-1)的胺衍生物可以在碱的存在下与5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-碳酰氯反应以形成式(A)的化合物。

[0124] 方案1b:



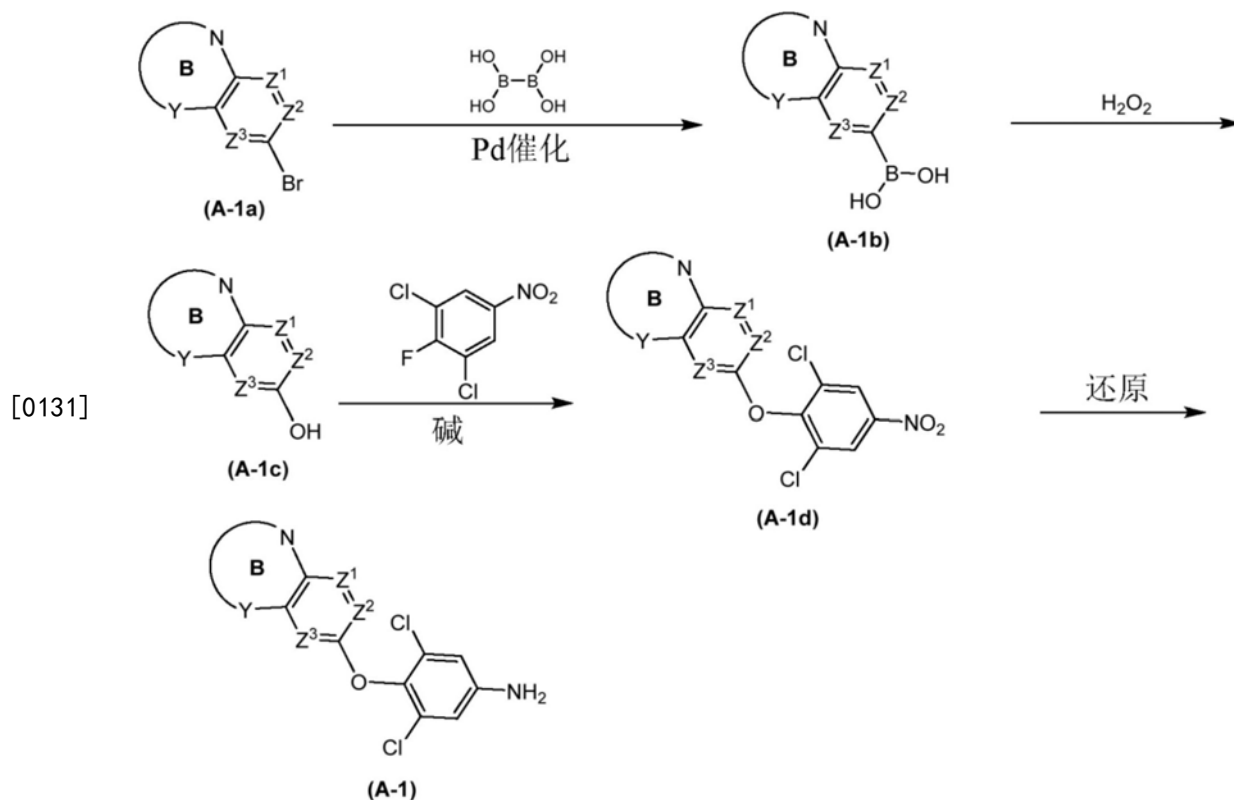
[0126] 方案1b概述了式(B)的化合物的一般合成,其中变量B、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 如对式(I)的化合物所定义的。用二氧杂硼杂环戊烷4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷处理式(A-1)的化合物得到式(B-1)的化合物,其然后可以与6-溴-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮进行Suzuki偶联以形成通式(B)的化合物。

[0127] 方案1c:



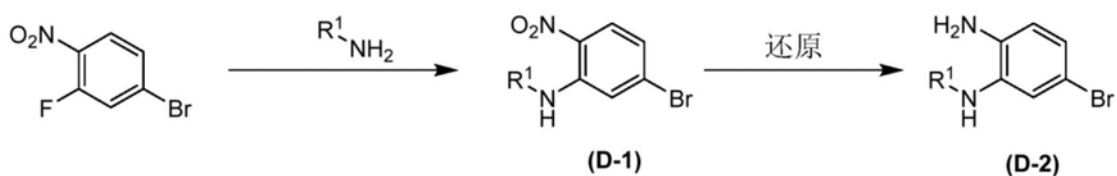
[0129] 方案1c示出了通式(C)的化合物的合成,其中变量B、 Z^1 、 Z^2 和 Z^3 如对式(I)的化合物所定义的。式(A-1)的化合物与(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯反应得到式(C-1)的中间体化合物,其随后可以用碱处理以得到式(C)的化合物。

[0130] 方案2:

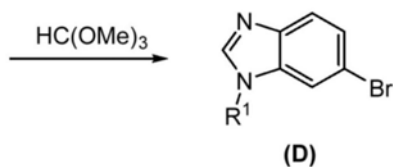


[0132] 方案2示出了通式(A-1)的化合物的合成,其中变量B、Z¹、Z²和Z³如对式(I)的化合物所定义的,其用于本文所述的和方案1a-1c中概述的合成方法。溴化物衍生物(A-1a)可与连二硼酸反应形成硼酸衍生物(A-1b),然后将其氧化形成氢氧化物(A-1c)。随后用1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯和碱处理式(A-1c)的化合物得到硝基衍生物(A-1d),然后可以将其还原以形成式(A-1)的化合物。

[0133] 方案3:



[0134]



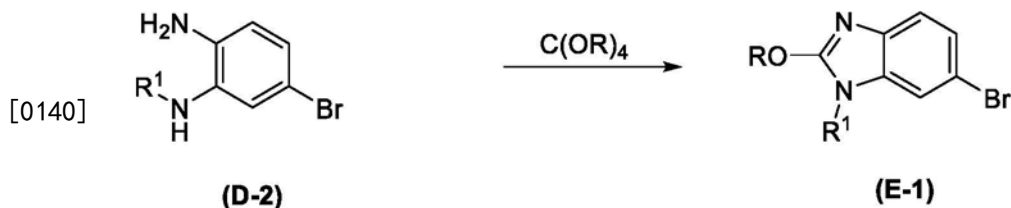
[0135] 方案3概述了通式(D)的化合物的合成,其中变量R¹如对式(I)的化合物所定义的,其用于本文所述的用于引入含环B的稠合环体系的合成方法。4-溴-2-氟-1-硝基苯与R¹取代的胺的反应得到式(D-1)的衍生物,可将其还原以形成式(D-2)的胺衍生物。式(D-2)的化合物与三甲氧基甲烷的后续反应产生式(D)的化合物。

[0136] 方案4:



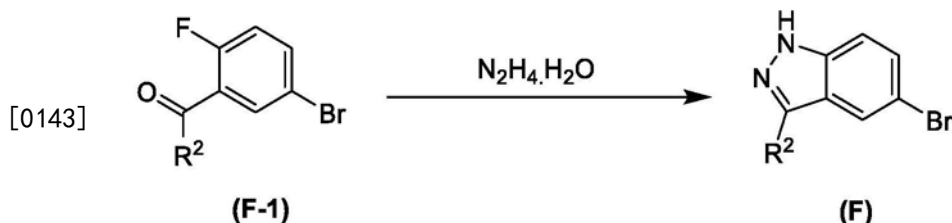
[0138] 方案4概述了通式 (E) 的化合物的合成, 其中变量 R^1 如对式 (I) 的化合物所定义的, 其用于本文所述的用于引入含环B的稠合环体系的合成方法。胺衍生物 (D-2) 与羰基源的反应得到式 (E) 的化合物。

[0139] 方案4a:



[0141] 方案4a概述了制备通式 (E-1) 的烷氧基衍生物的程序, 其中变量 R^1 如对式 (I) 的化合物所定义的, 并且R是烷基基团, 其用于本文所述的用于引入含环B的稠合环体系的合成方法。胺衍生物 (D-2) 与作为羰基源的 $C(OR)_4$ 反应得到式 (E-1) 的化合物。在一些变体中, R是甲基。在一些实施例中, 式 (E-1) 的化合物是在方案4中提供的式 (E) 的化合物的制备中的中间体。在一些实施例中, 式 (E-1) 的化合物可以进一步与裂解醚中的C-O键的试剂 (例如 BCl_3) 反应以得到如方案4所提供的式 (E) 的化合物。在一些实施例中, 式 (E-1) 的化合物是如方案2所提供的式 (A-1a) 的化合物, 并且可以按照方案2中概述的一般程序进行反应, 其中中间体和产物化合物保留式 (E-1) 的化合物中存在的-OR官能团。

[0142] 方案5:



[0144] 方案5概述了式 (F) 的化合物的一般合成, 其中变量 R^2 如对式 (I) 的化合物所定义的, 其用于本文所述的用于引入含环B的稠合环体系的合成方法。氟衍生物 (F-1) 与肼的反应得到式 (F) 的化合物。

[0145] 本文提供的某些化合物的合成在上文示意性地说明, 并在下面的实例部分中提供。上述方案中列出的变量如对式 (I) 的化合物或其任何变体、实施例或方面所定义的。基于本文提供的指导并基于本领域技术人员熟知的合成方法, 本文提供的其它化合物的合成对于本领域技术人员而言将是显而易见的。

[0146] 当期望获得一种化合物的特定对映异构体时, 这可由相应的对映异构体混合物, 使用适于分离或拆分对映异构体的任何常规程序实现。因此, 例如, 非对映异构衍生物可通过使对映异构体混合物, 例如外消旋体与适当手性化合物反应来制备。然后可以通过任何方便的方式分离非对映异构体, 例如通过结晶, 并回收所需的对映异构体。在另一个拆分过

程中,可以使用手性高效液相色谱法分离外消旋体。或者,在需要时,可在一种所描述的方法中,通过使用适当的手性中间物来获得特定对映异构体。

[0147] 在期望获得一种化合物的特定异构体或以其它方式纯化反应产物的情况下,也可将色谱法、再结晶和其它常规分离程序用于中间体或终产物。

[0148] 还设想了本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐的溶剂化物。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且通常是在结晶过程期间形成。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇化物。

[0149] 应当理解,可以通过选择合适的试剂和起始材料修改此处公开的合成方法以得到本发明的各种化合物。还应理解,在需要保护某些活性或不相容基团(例如胺或羧酸)的情况下,例如此处提供的方案中的式意图并包括其中此类活性或不相容基团处于适当的受保护形式的化合物。有关保护基团及其用途的一般描述参见P.G.M. 伍兹(P.G.M. Wuts)和T.W. 格林(T.W. Greene),格林的有机合成中的保护基团(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis)第4版,威利-跨科学(Wiley-Interscience),纽约,2006。

[0150] 药物组合物和制剂

[0151] 本文详述的任何化合物的药物组合物都包含在本发明中。因此,本发明包括药物组合物,所述药物组合物包含本发明化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂。在一个方面,药学上可接受的盐为酸加成盐,例如与无机酸或有机酸形成的盐。根据本发明的药物组合物可以采取适合于口服、口腔、肠胃外、鼻、局部或直肠施用的形式或适合于通过吸入施用的形式。

[0152] 本文详述的化合物在一个方面可以呈纯化形式,并且本文详述了包含纯化形式的化合物的组合物。提供包含如本文中详述的化合物或其盐的组合物,例如基本上纯的化合物的组合物。在一些实施例中,含有如本文中详述的化合物或其盐的组合物呈基本上纯的形式。在一种变体中,“基本上纯”意指含不超过35%杂质的组合物,其中杂质表示除了构成该组合物或其盐的大部分的化合物之外的化合物。例如,选自表1的化合物的基本上纯的化合物的组合物意指含不超过35%杂质的组合物,其中杂质表示除该化合物或其盐之外的化合物。在一种变体中,提供了一种基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中该组合物含不超过25%的杂质。在另一种变体中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中该组合物含不超过20%的杂质。在又一种变体中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中该组合物含不超过10%的杂质。在进一步的变体中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中该组合物含不超过5%的杂质。在另一种变体中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中该组合物含不超过3%的杂质。在又一种变体中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中该组合物含不超过1%的杂质。在进一步的变体中,提供了基本上纯的化合物或其盐的组合物,其中该组合物含不超过0.5%的杂质。在其它变体中,基本上纯的化合物的组合物是指该组合物含不超过15%,或优选不超过10%,或更优选不超过5%,或者甚至更优选不超过3%,并且最优选不超过1%的杂质,该杂质可以是不同立体化学形式的化合物。例如,但不限于,基本上纯的(S)化合物的组合物是指该组合物含不超过15%、或不超过10%、或不超过5%、或不超过3%、或不超过1%的(R)形式的化合物。

[0153] 在一种变体中,本文的化合物是制备为用于向个体,如人,施用的合成化合物。在另一种变体中,提供了含有基本上纯的形式的化合物的组合物。在另一种变体中,本发明涵

盖了包含本文详述的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。在另一种变体中,提供了施用化合物的方法。纯化形式、药物组合物和施用化合物的方法适用于本文详述的任何化合物或其形式。

[0154] 化合物可以被配制为用于任何可用的递送途径,包括口服、粘膜(例如,鼻、舌下、阴道、口腔或直肠)、肠胃外(例如,肌内、皮下或静脉内)、局部或透皮递送形式。可以将化合物与合适的载体一起配制以提供递送形式,所述递送形式包括但不限于片剂、囊片、胶囊(如硬明胶胶囊或软弹性明胶胶囊)、扁囊剂、锭剂、含片、胶姆剂、分散剂、栓剂、软膏剂、泥敷剂(泥罨剂)、糊剂、粉剂、敷料、乳膏、溶液、贴剂、气雾剂(例如,鼻喷雾剂或吸入剂)、凝胶剂、混悬剂(例如,水性或非水性液体混悬剂、水包油乳剂或油包水液体乳剂)、溶液和酏剂。

[0155] 通过将本文所述的一种或几种化合物作为活性成分与药学上可接受的载体(例如上述那些)组合,该化合物可用于制备制剂,例如药物制剂。根据系统的治疗形式(例如,透皮贴剂与口服片剂),载体可以是各种形式。另外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、再湿润剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节剂和用于调节渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。包含化合物的制剂还可含有其它物质,这些物质具有有价值的治疗特性。可以通过已知的制药学方法制备药物制剂。合适的制剂可见于例如雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司(Lippincott Williams&Wilkins),第21版(2005),其通过引用并入本文。

[0156] 本文所述的化合物可以以通常接受的口服组合物的形式(如片剂、包衣片剂和硬壳或软壳凝胶胶囊、乳剂或混悬剂)施用于个体(例如,人)。可用于制备这些组合物的载体的实例为乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸酯或其盐等。用于软壳凝胶胶囊的可接受载体是例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。另外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、再湿润剂、乳化剂、甜味剂、染料、调节剂和用于调节渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。

[0157] 本文所述的任何化合物可以以所述的任何剂型配制成片剂。

[0158] 还描述了包含本文提供的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。在一种变体中,组合物包含化合物和药学上可接受的载体或赋形剂。在另一种变体中,提供了基本上纯的化合物的组合物。

[0159] 使用方法/治疗

[0160] 本文详述的化合物和组合物,例如含有本文提供的任何式的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物,可用于本文提供的施用和治疗方法。所述化合物和组合物还可用于体外方法,如将化合物或组合物施用于细胞以进行筛选和/或执行质量控制测定的体外方法。

[0161] 在一个方面,本文提供了一种激动甲状腺激素受体 β (THR β)的方法,其包含使有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐或有效量的本文提供的药物组合物与THR β 接触。

[0162] 在一个方面,本文提供了一种治疗患者中由THR β 介导的病症的方法,其包含向有此需要的患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文提供的组合物。

[0163] 治疗由THR β 介导的病症,包括但不限于非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝

炎以及它们各自的症状和表现的方法是本领域技术人员熟知的并且可以适于用本发明提供的化合物或其药学上可接受的盐或组合物治疗此类病症。

[0164] 在一个方面,本文提供了一种激动甲状腺激素受体 β (THR β)的方法,其包含使有效量的本文提供的化合物或其盐如其药学上可接受的盐或有效量的本文提供的药物组合物与THR β 接触。在一个方面,本文提供了一种相对于THR α 选择性激动THR β 的方法,其包含使有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐或有效量的本文提供的药物组合物与THR β 接触。在一个此类方面中,该方法以相对于THR α 至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100倍选择性激动THR β 。在任何此类实施例中,在一方面,通过生化测定评估选择性,例如实例B1中描述的TR-FRET测定。在任何此类实施例中,在另一方面,通过生化测定评估选择性,例如实例B2中描述的RXR异二聚体测定。

[0165] 在一个方面,本文提供了一种治疗有此需要的患者中由THR β 介导的疾病或病症的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面,疾病或病症是肝脏疾病或病症。在一个方面,本文提供了一种治疗有此需要的患者中与次优THR β 激动相关的肝脏疾病或病症的方法,其包含向患者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中该化合物相对于THR α 选择性激动THR β 。

[0166] 在一个方面,本文提供了一种治疗有此需要的患者中非酒精性脂肪性肝病的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面,本文提供了一种治疗有此需要的患者中非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面,本文提供了一种治疗有此需要的患者中代谢综合征的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面,本文提供了一种治疗有此需要的患者中血脂异常的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面,本文提供了一种治疗有此需要的患者中高甘油三酯血症的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面,本文提供了一种治疗有此需要的患者中高胆固醇血症的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文提供的组合物。

[0167] 在本文所述的任何实施例中,患有与THR β 激动相关的疾病或病症的患者可包括但不限于患有潜在甲状腺机能减退症的患者。

[0168] 在另一个方面,提供了一种延迟患者(例如人)中由THR β 介导的疾病或病症的发作和/或发展的方法,该患者处于发展该疾病或病症的风险中。应当理解,延迟发展可包括在个体未发展疾病或病症的情况下的预防。处于发展由THR β 介导的疾病或病症的风险中的个体在一方面具有发展该疾病或病症的一或多个风险因素,例如年龄、腰围增加、高身体质量指数或存在相关的伴随疾病。

[0169] 在一个方面,本文提供了一种延迟有此需要的患者中非酒精性脂肪性肝病的发作和/或发展的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面,本文提供了一种延迟有此需要的患

者中非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的发作和/或发展的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面,本文提供了一种延迟有此需要的患者中代谢综合征的发作和/或发展的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面,本文提供了一种延迟有此需要的患者中血脂异常的发作和/或发展的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或本文提供的组合物的治疗有效量。在一个方面,本文提供了一种延迟有此需要的患者中高甘油三酯血症的发作和/或发展的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文提供的组合物。在一个方面,本文提供了一种延迟有此需要的患者中高胆固醇血症的发作和/或发展的方法,其包含向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,或治疗有效量的本文提供的组合物。

[0170] 在一个方面,本文提供了一种用于治疗的式 (I) 的化合物或其任何变体或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗非酒精性脂肪性肝病的式 (I) 的化合物或其任何变体或其药学上可接受的盐,或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施例中,本文提供了一种用于治疗非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的式 (I) 的化合物或其任何变体或其药学上可接受的盐,或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施例中,提供了一种用于治疗代谢综合征的式 (I) 的化合物或其任何变体或其药学上可接受的盐,或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施例中,提供了一种用于治疗血脂异常的式 (I) 的化合物或其任何变体或其药学上可接受的盐,或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施例中,提供了一种用于治疗高甘油三酯血症的式 (I) 的化合物或其任何变体或其药学上可接受的盐,或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施例中,提供了一种用于治疗高胆固醇血症的式 (I) 的化合物或其任何变体或其药学上可接受的盐,或包含此类化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0171] 在另一个实施例中,本文提供了一种用于制备用于治疗非酒精性脂肪性肝病的药物的式 (I) 的化合物或其任何变体或其药学上可接受的盐。在另一个实施例中,本文提供了一种用于制备用于治疗非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的药物的式 (I) 的化合物或其任何变体或其药学上可接受的盐。在另一个实施例中,本文提供了一种用于制备用于治疗代谢综合征的药物的式 (I) 的化合物或其任何变体或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该药物用于治疗血脂异常。在一些实施例中,该药物用于治疗高甘油三酯血症。在一些实施例中,该药物用于治疗血脂异常。在一些实施例中,该药物用于治疗高胆固醇血症。

[0172] 在一些实施例中,个体是哺乳动物。在一些实施例中,个体是灵长类动物、狗、猫、兔或啮齿动物。在一些实施例中,个体是灵长类动物。在一些实施例中,个体是人。在一些实施例中,人是至少约或约18、21、30、50、60、65、70、75、80或85岁中的任一者。在一些实施例中,人是儿童。在一些实施例中,人是小于约或约21、18、15、10、5、4、3、2或1岁中的任一者。

[0173] 剂量和施用方法

[0174] 施用于个体 (例如人) 的本文所述化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物或盐的剂量可随特定化合物或其盐、施用方法和正在治疗的特定疾病或病症而变化,例如

非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、代谢综合征、高甘油三酯血症、血脂异常或高胆固醇血症。在一些实施例 中,化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物或盐的量是治疗有效量。

[0175] 本文提供的化合物或其盐可经由各种途径,包括例如静脉内、肌肉内、皮下、口服和透皮向个体施用。

[0176] 在一个方面,化合物的有效量可为约 0.01 至约 100mg/kg 之间的剂量。本公开化合物的有效量或剂量可通过常规方法,如建立模型、剂量递增或临床试验确定,其中要考虑常规因素,例如施用或药物递送的模式或途径、药剂的药物动力学、待治疗的疾病的严重程度和病程、受试者的健康状况、病况和体重。示范性剂量范围为约每天约 0.7mg 至 7g、或每天约 7mg 至 350mg、或每天约 350mg 至 1.75g、或每天约 1.75g 至 7g。

[0177] 本文提供的任何方法在一方面可以包含向个体施用药物组合物,该药物组合物含有有效量的本文提供的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物或盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0178] 本文所提供的化合物或组合物可根据有效给药方案施用给个体,持续所期望的时间段或持续时间,如至少约一个月、至少约 2 个月、至少约 3 个月、至少约 6 个月、或至少约 12 个月或更长时间,在一些变体中,施用可持续个体生命的持续时间。在一种变体中,根据每天或间歇性时程施用化合物。可在一段时间内连续地(例如每天至少一次)向个体施用化合物。给药频率也可小于每天一次,例如约每周给药一次。给药频率可超过每天一次,例如每天两次或三次。给药频率也可 为间歇性的,包括“休药期”(例如每天给药一次,持续 7 天,接着停药 7 天,重复任何 14 天时间段,例如约 2 个月、约 4 个月、约 6 个月或更长时间)。任何给药频率可以使用本文所述的任何化合物或其药学上可接受的盐,连同本文所述的任何剂量。

[0179] 制品和试剂盒

[0180] 本公开进一步提供制品,所述制品在合适的包装中包含本文所述的化合物或其盐、本文所述的组合物、或本文所述的一或多个单元剂量。在某些实施例 中,所述制品用于本文所述的任何方法中。合适的包装是本领域中已知的并且包括例如小瓶、容器、安瓿、瓶子、广口瓶、柔性包装等。制品可进一步进行灭菌和/或密封。

[0181] 本公开进一步提供了用于实施本公开的方法的试剂盒,其包含一或多种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,或包含本文所述的化合物的组合物。试剂盒可以采用本文公开的任何化合物或其药学上可接受的盐。在一种变体中,试剂盒采用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。试剂盒可用于本文所述的任何一或多种用途,并且因此可含有用于治疗本文所述的任何疾病或的说明书,例如用于治疗非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的说明书。

[0182] 试剂盒通常包含合适的包装。试剂盒可以包含一或多个包含本文所述的任何化合物的容器。每一组分(如果存在超过一个组分)可包装在分开的容器中,或在交叉反应性和保存期限容许的情况下,一些组分可组合在一个容器中。

[0183] 试剂盒可以是单位剂量形式、散装包装(例如多剂量包装)或亚单位剂量。例如,可提供含足够剂量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐和/或可用于本文详述的疾病的额外药学活性化合物的试剂盒,以提供对个体的有效治疗,持续延长的时段,例如 1 周、2 周、3 周、4 周、6 周、8 周、3 个月、4 个月、5 个月、7 个月、8 个月、9 个月或更长时间中的任一者。试

剂盒还可包括多个单位剂量的化合物和使用说明书,并且以足以存储并在药店(例如医院药店和配药药房)中使用的量包装。

[0184] 试剂盒可任选地包括一组说明书,一般是书面说明书,不过,含有与本公开方法中组分的用法有关的说明书的电子储存媒体(例如磁盘或光盘)也是可接受的。包括在试剂盒中的说明书通常包括有关组分及其对个体的施用的信息。

[0185] 实例

[0186] 应当理解,本公开仅以示例的方式作出,并且在不脱离本公开的精神和范围的情况下,本领域技术人员可以对部件的组合和布置进行多种改变。

[0187] 所描述的实例中的化学反应可易于适于制备本文所公开的多种其它化合物,并且认为用于制备本公开化合物的替代性方法在本公开的范围内。例如,通过本领域普通技术人员显而易见的修饰,例如通过适当地保护干扰基团、通过利用除所描述试剂外的本领域中已知的其它适合试剂、或通过常规地改变反应条件、试剂和起始材料,可成功地合成根据本公开的非示例性化合物。或者,本文所公开或本领域中已知的其它反应将被认为适用于制备本公开的其它化合物。

[0188] 以下缩写可能与本申请相关。

[0189] 缩写

[0190] Ac:乙酰基

[0191] ACN或MeCN:乙腈

[0192] BAST:双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫

[0193] BINAP:2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘

[0194] BPD:双频哪醇合二硼

[0195] Boc:叔丁氧基羰基

[0196] Bu:丁基

[0197] cataCXium A-Pd-G2:氯[(二(1-金刚烷基)-N-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II)

[0198] DBA:二亚苄基丙酮

[0199] DCM:二氯甲烷

[0200] DIEA或DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0201] DMA:二甲基乙酰胺

[0202] DMAP:二甲基氨基吡啶

[0203] DMF:二甲基甲酰胺

[0204] DMF-DMA:二甲基甲酰胺二甲基缩醛

[0205] DMSO:二甲亚砜

[0206] DPPA:叠氮磷酸二苯酯

[0207] DSC:二琥珀酰亚胺基碳酸酯

[0208] Et:乙基

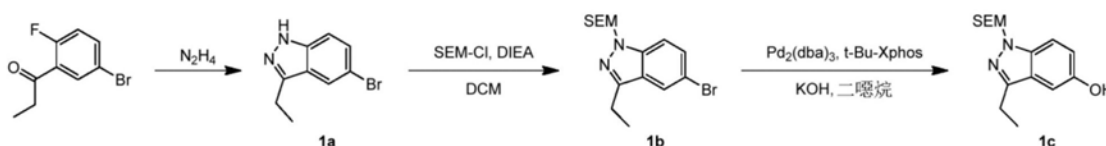
[0209] FA:甲酸

[0210] MBTE:甲基叔丁基醚

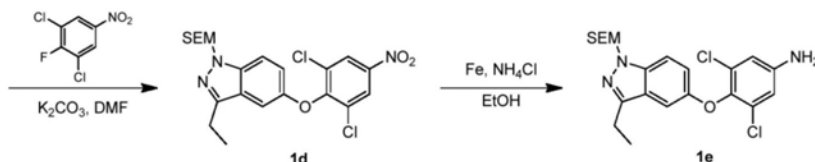
[0211] Me:甲基

[0212] NIS:N-碘代琥珀酰亚胺

- [0213] Pd(dba)₂: 双(二亚苺基丙酮) 钯(0)
- [0214] Pr: 丙基
- [0215] Py或Pyr: 吡啶
- [0216] rt: 室温
- [0217] sat: 饱和
- [0218] SEMCl: 2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲基氯
- [0219] SFC: 超临界流体色谱法
- [0220] TEA: 三乙胺
- [0221] TFA: 三氟乙酸
- [0222] THF: 四氢呋喃
- [0223] Tol: 甲苯
- [0224] XPhos: 2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
- [0225] t-Bu Xphos: 2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
- [0226] 合成实例
- [0227] 方案A.3,5-二氯-4-((3-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基)-1H-吡唑-5-基) 氧基) 苯胺(化合物1e)的合成



[0228]



[0229] 5-溴-3-乙基-1H-吡唑(1a)的合成. 将1-(5-溴-2-氟苯基)丙烷-1-酮(770mg, 3.33mmol)在N₂H₄·H₂O(6.72mL)中的溶液在115℃下在密封管下搅拌32小时。LCMS显示起始材料完全消耗,并检测到所需的MS。将该混合物倒入冰和水的混合物中。沉淀通过过滤收集,并用水彻底洗涤以得到1a。计算[M+1]⁺(C₉H₉BrN₂)的MS质量要求m/z 225.0,LCMS实测值m/z 225.1;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.81(br s,1H),7.87(d,J=1.0Hz,1H),7.46(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.33(d,J=8.8Hz,1H),2.99(q,J=7.8Hz,2H),1.41(t,J=7.6Hz,3H)。

[0230] 5-溴-3-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基)-1H-吡唑(1b)的合成. 在0℃下向5-溴-3-乙基-1H-吡唑(1a)(610mg,2.71mmol)在DCM(8mL)中的溶液中滴加SEM-Cl(451.83mg,2.71mmol,479.65uL)和DIEA(420.30mg,3.25mmol,566.45uL)。然后将该混合物在20℃下搅拌4小时。TLC显示1a完全消耗,并形成两个新斑点。LCMS显示所需的MS。混合物经DCM(30mL*2)和H₂O(10mL)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到1b。计算[M+1]⁺(C₁₅H₂₃BrN₂OSi)的MS质量要求m/z 355.1,LCMS实测值m/z 355.1;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.81(d,J=1.0Hz,1H),7.55(d,J=9.0Hz,1H),7.33(dd,J=9.2,1.8Hz,1H),5.72(s,2H),3.57-3.64(m,2H),3.11(q,J=7.6Hz,2H),1.38(t,J=7.6Hz,3H),0.87-

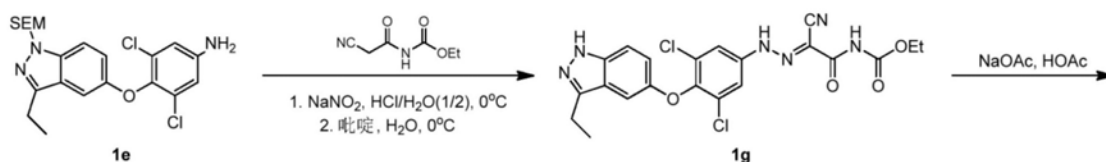
0.95 (m, 2H), -0.04 (s, 9H)。

[0231] 3-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-醇(1c)的合成.将5-溴-3-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(1b) (190mg, 534.69 μ mol)、2-[(5-溴-3-乙基-吡啶-2-基)甲氧基]乙基-三甲基-甲硅烷(200mg, 562.83 μ mol)、KOH (39.00mg, 695.10 μ mol)、Pd₂(dba)₃ (48.96mg, 53.47 μ mol)和t-Bu Xphos (34.06mg, 80.20 μ mol)在二噁烷(5mL)和H₂O(5mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在100℃下搅拌3.5小时。TLC显示1b完全消耗,并形成多个新斑点。LCMS显示所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用EtOAc (5mL*3)洗涤垫饼。合并后的滤液经乙酸乙酯(20mL*2)和H₂O(10mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC(SiO₂, 乙酸乙酯:石油醚)纯化以得到1c。计算[M+1]⁺(C₁₅H₂₄N₂O₂Si)的MS质量要求m/z 293.2, LCMS实测值m/z 293.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.61 (m, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 6.90 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.96 (br s, 2H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.07 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.23-1.29 (m, 3H), 0.87-0.94 (m, 4H), -0.04 (s, 9H)。

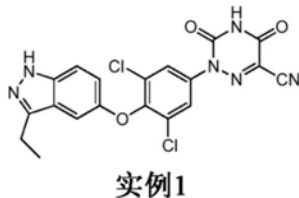
[0232] 5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(1d)的合成.向3-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-醇(1c) (115mg, 393.23 μ mol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(90.83mg, 432.56 μ mol)在DMF(5mL)中的溶液中加入K₂CO₃ (81.52mg, 589.85 μ mol)。将混合物脱气并用N₂吹扫3次并在20℃下搅拌1小时。TLC显示1c完全消耗,并形成一个新斑点。LCMS显示所需的MS。混合物经乙酸乙酯(30mL*2)和H₂O(10mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到1d。计算[M+1]⁺(C₂₁H₂₅Cl₂N₃O₄Si)的MS质量要求m/z 482.1, LCMS实测值m/z 482.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 2H), 7.68 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.12 (dd, J=9.4, 2.4Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.59-3.64 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 1H), 3.02 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.26-1.31 (m, 4H), -0.03 (s, 9H)。

[0233] 3,5-二氯-4-((3-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)氧基)苯胺(1e)的合成.向5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(1d) (100mg, 207.28 μ mol)在EtOH(4mL)中的溶液中加入铁粉(57.88mg, 1.04mmol)和NH₄Cl (55.44mg, 1.04mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。TLC显示1d完全消耗,并形成一个新斑点。LCMS显示所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用EtOAc (5mL*3)洗涤垫饼。合并的滤液经乙酸乙酯(20mL*2)萃取并用H₂O(10mL)洗涤。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC(SiO₂, 乙酸乙酯:石油醚)纯化以得到1e。计算[M+1]⁺(C₂₁H₂₇Cl₂N₃O₂Si)的MS质量要求m/z 452.1, LCMS实测值m/z 452.1。

[0234] 实例1. 2-(3,5-二氯-4-((3-乙基-1H-吡啶-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



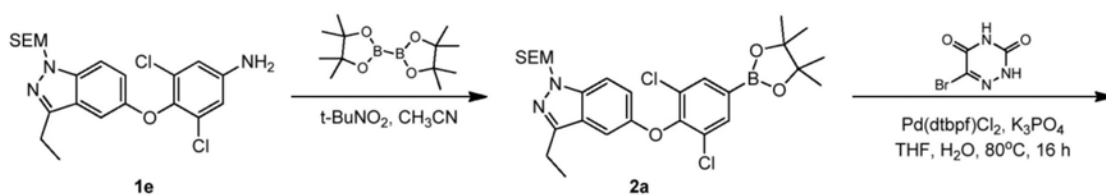
[0235]



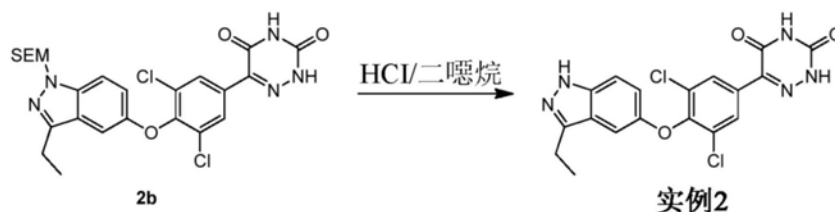
[0236] (E)-2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3-乙基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(1g)的合成.将3,5-二氯-4-((3-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯胺(1e)(20mg,44.20 μmol)在 HCl (0.5mL)和 H_2O (1mL)中的溶液置于 0°C 下,然后加入 NaNO_2 (3.96mg,57.47 μmol),将混合物在 0°C 下搅拌0.5小时.在 0°C 下将溶液加至在 H_2O (1mL)和 Py (0.5mL)中的(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(7.59mg,48.62 μmol)中,然后将反应混合物在 0°C 下继续搅拌0.5小时.LCMS显示起始材料完全消耗.过滤反应混合物并减压干燥滤饼以得到1g。

[0237] 2-(3,5-二氯-4-((3-乙基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例1)的合成.在 N_2 下向(E)-2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3-乙基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(1g)(18mg,36.79 μmol)在 HOAc (1mL)中的混合物中加入 NaOAc (15.09mg,183.93 μmol)。将混合物在 120°C 下搅拌3小时.LCMS显示起始材料完全消耗,并检测到所需的MS.减压浓缩反应混合物以得到残余物.残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 150*30mm*5 μm ;流动相:[水(0.04% HCl)- MeCN])纯化以得到实例1.计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$)的MS质量要求 m/z 443.0,LCMS实测值 m/z 443.0; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.80(s,2H),7.49(d, $J=9.0\text{Hz}$,1H),7.20-7.15(m,1H),6.94-6.91(m,1H),2.94-2.85(m,2H),1.33-1.27(m,3H)。

[0238] 实例2. 6-(3,5-二氯-4-((3-乙基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮



[0239]



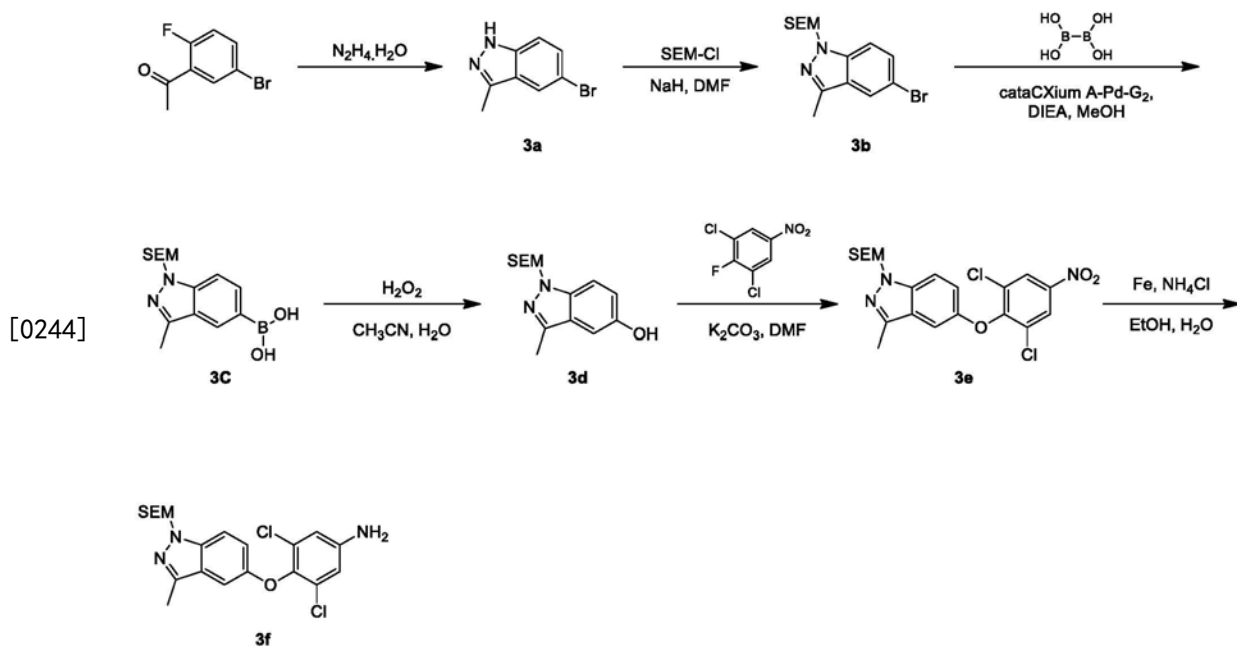
[0240] 5-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)-3-

乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(2a)的合成.在20℃下向3,5-二氯-4-((3-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)氧基)苯胺(1e)(10mg,22.10 μ mol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(16.84mg,66.31 μ mol)在CH₃CN(2mL)中的混合物中加入t-BuONa(4.56mg,44.20 μ mol,5.26uL)。然后将混合物在20℃下搅拌16小时。TLC和LCMS显示起始材料完全消耗,并检测到所需的MS。真空浓缩混合物以得到残余物。残余物通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到2a。计算[M+1]⁺(C₂₁H₂₇Cl₂N₃O₂Si)的MS质量要求m/z 563.2,LCMS实测值m/z 563.2。

[0241] 6-(3,5-二氯-4-((3-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)氧基)苯基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H),-二酮(2b)的合成.向5-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)-3-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(2a)(10mg,17.75 μ mol)和6-溴-2H-1,2,4-三嗪-3,5-二酮(3.41mg,17.75 μ mol)在H₂O(0.5mL)和THF(2mL)中的混合物中加入K₃PO₄(7.54mg,35.50 μ mol)和二叔丁基(环戊基)膦;二氯化钡;将铁(1.16mg,1.77 μ mol)脱气,并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在90℃下搅拌3小时。TLC和LCMS显示2a完全消耗,并检测到所需的MS。混合物经乙酸乙酯(30mL*2)和H₂O(15mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到残余物。混合物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到2b。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.23(s,2H),7.60(d,J=9.4Hz,1H),7.45(d,J=9.0Hz,1H),7.19(s,1H),6.81(s,1H),6.69(s,1H),5.70(s,2H),3.80(s,2H),3.61(t,J=8.2Hz,2H),3.49(s,3H),3.14(s,3H),3.04(d,J=7.6Hz,2H),1.95(s,1H),1.22-1.31(m,23H),1.20(s,9H),-0.04(s,7H)。

[0242] 6-(3,5-二氯-4-((3-乙基-1H-吡啶-5-基)氧基)苯基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H),-二酮(实例2)的合成.将6-(3,5-二氯-4-((3-乙基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)氧基)苯基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H),-二酮(2b)(20mg,36.46 μ mol)在HCl/二噁烷(7mL)中的溶液在20℃下搅拌1小时。HPLC和LCMS显示2b完全消耗,并检测到所需的MS。将反应混合物减压浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(FA)柱:Phenomenex Luna C18 100*30mm*5 μ m;流动相:[水(0.04% HCl)-MeCN]纯化以得到实例2。计算[M+1]⁺(C₁₈H₁₃Cl₂N₅O₃)MS质量要求m/z 418.0,LCMS实测值m/z 418.0;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.23(s,2H),7.52(d,J=9.2Hz,1H),7.22(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),6.92(d,J=2.2Hz,1H),4.82-4.95(m,2H),2.91(q,J=7.6Hz,2H),1.29-1.33(m,3H)。

[0243] 方案B.3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)氧基)苯胺(化合物3f)的合成



[0245] 5-溴-3-甲基-1H-吡唑 (3a) 的合成. 将1-(5-溴-2-氟苯基)-乙酮 (3g, 13.82mmol) 在 $N_2H_4 \cdot H_2O$ (41.20g, 806.55mmol, 40.00mL 98%纯度) 中的混合物在120℃下在 N_2 下搅拌16小时。TLC指示起始材料完全消耗, 并形成一个新斑点。将残余物倒入水 (15mL) 中。水相用乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL*2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩以得到3a。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.97 (br s, 1H), 2.57 (s, 3H)。

[0246] 5-溴-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (3b) 的合成. 在 N_2 下, 在0℃下向5-溴-3-甲基-1H-吡唑 (3a) (1.7g, 8.05mmol) 在DMF (25mL) 中的混合物中加入NaH (386.59mg, 9.67mmol, 990.33uL, 60%纯度), 然后在混合物中加入SEM-Cl (1.34g, 8.05mmol, 1.43mL)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将反应混合物倒入 NH_4Cl (20mL) 中。水相用乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL*2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯) 纯化以得到3b。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.90-7.73 (m, 1H), 7.48 (dd, $J=1.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.36-7.19 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.63-3.44 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 0.99-0.77 (m, 2H), -0.06 (s, 9H)。

[0247] (3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)硼酸 (3c) 的合成. 在 N_2 下向5-溴-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (3b) (1.7g, 4.98mmol) 在MeOH (15mL) 中的混合物中加入连二硼酸 (1.34g, 14.94mmol)、DIPEA (1.93g, 14.94mmol, 2.60mL) 和[2-(2-氨基苯基)苯基]-氯-钯; 双(1-金刚烷基)-丁基磷烷 (33.30mg, 49.81umol)。将混合物在50℃下搅拌1.5小时。LCMS显示3b完全消耗, 并检测到所需的MS。过滤反应混合物并减压浓缩过滤以得到3c。计算 $[M+1]^+$ ($C_{14}H_{23}BN_2O_3Si$) 的MS质量要求 m/z 307.1, LCMS实测值 m/z 307.1。

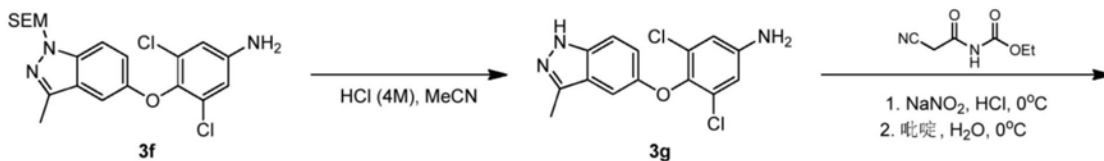
[0248] 3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-醇 (3d) 的合成. 在 N_2 下向(3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)硼酸 (3c) (1.53g, 5.00mmol) 在 H_2O (5mL) 和 CH_3CN (10mL) 中的混合物中加入碳酸氢铵 (394.97mg, 5.00mmol) 和 H_2O_2 (1.13g, 9.99mmol, 30%纯度)。将混合物在20℃下搅拌2小时。LCMS显示3c完全消耗, 并

检测到所需的MS。TLC指示材料完全消耗,并形成新斑点。将残余物倒入NaHS₂O₃ (20mL) 中。水相用乙酸乙酯 (40mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL*2) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法 (SiO₂,石油醚/乙酸乙酯) 纯化以得到3d。计算[M+1]⁺ (C₁₄H₂₂N₂O₂Si) 的MS质量要求m/z 279.1,LCMS实测值m/z 279.1。

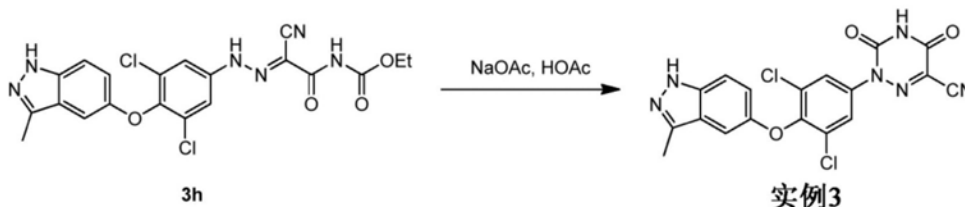
[0249] 5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (3e) 的合成。在N₂下向3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-醇 (3d) (1.06g, 3.81mmol) 和1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯 (879.42mg, 4.19mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物中加入K₂CO₃ (789.26mg, 5.71mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。TLC指示起始材料完全消耗并且形成了两个斑点。将残余物倒入水 (15mL) 中。水相用乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL*2) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法 (SiO₂,石油醚/乙酸乙酯) 纯化以得到3e。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 2H), 7.50 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.4, 9.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.2Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.66-3.45 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.01-0.78 (m, 2H), -0.02--0.08 (m, 9H)。

[0250] 3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯胺 (3f) 的合成。向5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑 (3e) (200mg, 426.98μmol) 在EtOH (5mL) 和H₂O (1mL) 中的混合物中加入NH₄Cl (114.20mg, 2.13mmol) 和Fe (119.22mg, 2.13mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。TLC和LCMS显示3e完全消耗,并检测到所需的MS。过滤反应混合物且在减压下浓缩。残余物用乙酸乙酯 (10mL) 和水 (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL*2) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到3f。计算[M+1]⁺ (C₂₀H₂₅Cl₂N₃O₂Si) 的MS质量要求m/z 438.0,LCMS实测值m/z 438.0;¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.43 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 6.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.82-6.65 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.64-3.45 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.57 (s, 2H), 0.99-0.79 (m, 2H), 0.03-0.14 (m, 9H)。

[0251] 实例3. 2-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



[0252]



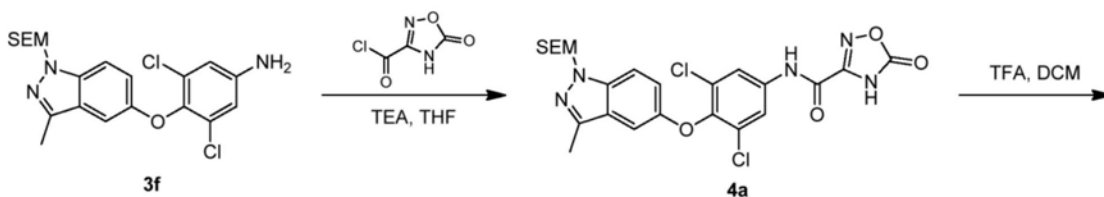
[0253] 3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯胺 (3g) 的合成。将3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯胺 (3f) (50mg, 114.05μmol) 在MeCN (1mL) 和HCl (1mL) 中的溶液在20℃下搅拌1小时。LCMS显示3f完全消耗,并检测到所需的MS。减压浓缩反应混合物以得到3g。计算[M+1]⁺ (C₁₄H₁₁Cl₂N₃O) 的MS质量要

求 m/z 308.0, LCMS实测值 m/z 308.0。

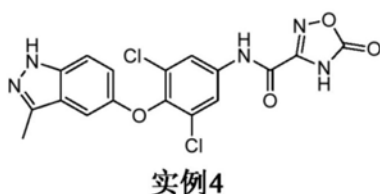
[0254] (E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(3h)的合成.将3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯胺(3g)(35mg, 113.58 μ mol)在HCl(1mL)和H₂O(2mL)中的溶液置于0℃下,然后加入NaNO₂(10.19mg, 147.65 μ mol),将混合物在0℃下搅拌0.5小时,然后将混合物快速过滤以得到溶液。在0℃下将溶液加至于H₂O(2mL)和Pyr(1mL)中的N-(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(19.51mg, 124.93 μ mol)中,然后将反应混合物在0℃下继续搅拌0.5小时。LCMS显示3g完全消耗,并检测到所需的MS。将悬浮液过滤,然后用H₂O(5mL*3)洗涤。滤饼在减压下干燥以得到3h。计算 $[M+1]^+$ (C₂₀H₁₆Cl₂N₆O₄)的MS质量要求 m/z 475.0, LCMS实测值 m/z 475.1。

[0255] 2-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例3)的合成.向(E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)-氨基甲酸乙酯(3h)(50mg, 105.20 μ mol)在HOAc(3mL)中的溶液中加入NaOAc(43.15mg, 526.00 μ mol)。将混合物在120℃下搅拌16小时。LCMS和HPLC显示3h完全消耗,并检测到所需的MS。将反应混合物减压浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(FA)柱:Phenomenex Luna C18 150*30mm*5 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-MeCN]纯化以得到实例3。计算 $[M+1]^+$ (C₁₈H₁₀Cl₂N₆O₃)的MS质量要求 m/z 429.0, LCMS实测值 m/z 429.0。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.80(s, 2H), 7.48(d, J=9.0Hz, 1H), 7.17(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 6.88(d, J=2.2Hz, 1H), 2.44(s, 3H)。

[0256] 实例4.N-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



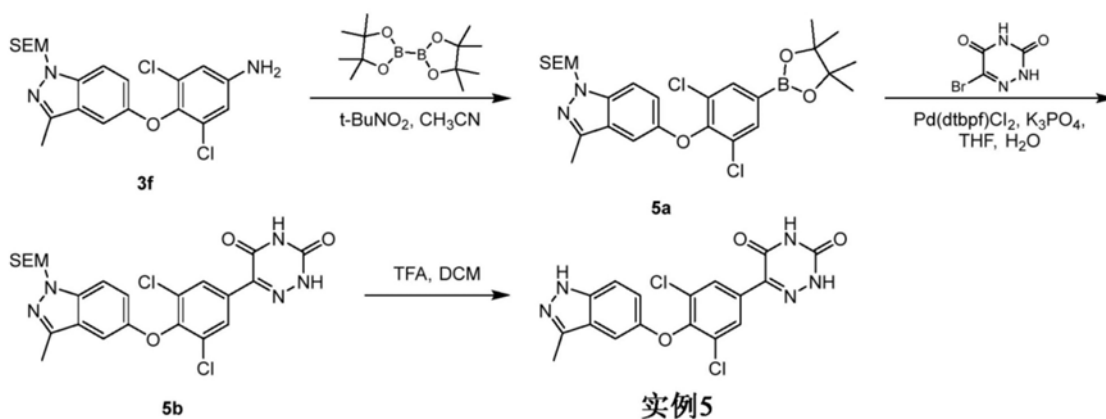
[0257]



[0258] N-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(4a)的合成.在N₂下向3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯胺(3f)(30mg, 68.43 μ mol)在THF(2mL)中的混合物中加入TEA(20.77mg, 205.28 μ mol)和5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羧酰氯(30.49mg, 205.28 μ mol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。TLC和LCMS显示3f完全消耗,并检测到所需的MS。将残余物倒入水(5mL)中。水相用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型TLC(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯)纯化以得到4a。计算 $[M+1]^+$ (C₂₃H₂₅Cl₂N₅O₅Si)的MS质量要求 m/z 550.1, LCMS实测值 m/z 550.1。

[0259] N-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例4)的合成.在 N_2 下向N-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(4a)(20mg,36.33 μ mol)在DCM(1.5mL)中的混合物中加入TFA(0.5mL)。将混合物在25℃下搅拌16小时。LCMS显示4a完全消耗,并检测到所需的MS。将残余物倒入 $NaHCO_3$ (10mL)中。水相用乙酸乙酯(20mL*2)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例4。 $[M+1]^+$ ($C_{17}H_{11}Cl_2N_5O_4$)的计算的MS质量要求m/z 420.0,LCMS实测值m/z 420.0; 1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.97(s,2H),7.49-7.42(m,1H),7.14(dd,J=2.4,9.0Hz,1H),6.81(d,J=2.4Hz,1H),2.47-2.40(m,3H)。

[0260] 实例5. 6-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮

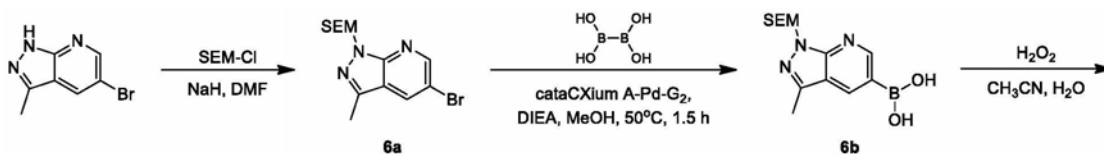


[0262] 5-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(5a)的合成.在0℃下在 N_2 下向3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯胺(3f)(50mg,114.05 μ mol)和BPD(86.88mg,342.14 μ mol)在 CH_3CN (2mL)中的混合物中加入4A MS(100mg,1.00mmol,8.77eq),并加入t-BuONO(23.52mg,228.09 μ mol,27.13 μ L,2eq)。将混合物在20℃下搅拌16小时。TLC和LCMS显示3f完全消耗,并检测到所需的MS。将反应混合物过滤并且减压浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯)纯化以得到5a。 $[M+1]^+$ ($C_{26}H_{35}BCl_2N_2O_4Si$)的计算的MS质量要求m/z 549.2,LCMS实测值m/z 549.2。

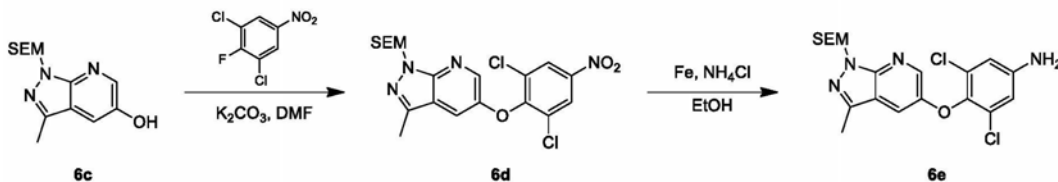
[0263] 6-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮(5b)的合成.在 N_2 下向5-(2,6-二氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(5a)(40mg,72.81 μ mol)和6-溴-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮(15.38mg,80.09 μ mol)在THF(2mL)中的混合物中加入 K_3PO_4 (30.91mg,145.62 μ mol,2eq)在 H_2O (0.5mL)和二叔丁基(环戊基)磷烷;二氯化钨(4.75mg,7.28 μ mol)中的混合物。将混合物在90℃下搅拌2小时。LCMS显示5a完全消耗,并检测到所需的MS。将混合物倒入水(5mL)中。水相用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型TLC(SiO_2 ,石油醚/乙酸乙酯)纯化以得到5b。 $[M+1]^+$ ($C_{23}H_{25}Cl_2N_5O_4$)的计算的MS质量要求m/z 534.1,LCMS实测值m/z 534.1。

[0264] 6-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮(实例5)的合成.将6-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮(5b)(20mg,37.42 μ mol)在TFA(0.5mL)和DCM(1.5mL)中的混合物置于N₂下.将混合物在25℃下搅拌16小时.LCMS显示5b完全消耗,并检测到所需的MS.将残余物倒入NaHCO₃(5mL)中.水相用乙酸乙酯(10mL*3)萃取.合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩.残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 100*30mm*5 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例5.计算[M+1]⁺(C₁₇H₁₁Cl₂N₅O₃)的MS质量要求m/z404.0,LCMS实测值m/z 404.0;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.22(s,2H),7.46(d,J=8.8Hz,1H),7.18-7.09(m,1H),6.85-6.78(m,1H),2.45-2.40(m,3H)。

[0265] 方案C.3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)氧基)苯胺(化合物6e)的合成



[0266]



[0267] 5-溴-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(6a)的合成.在0℃下向5-溴-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(300mg,1.41mmol,)在DMF(2mL)中的溶液中加入NaH(84.88mg,2.12mmol,60%纯度).将混合物在0℃下搅拌0.5小时.然后在0℃下加入SEM-Cl(283.05mg,1.70mmol,300.48 μ L).将混合物在20℃下搅拌1.5小时.TLC指示反应完全,并形成一个新斑点.通过加入H₂O(2mL)淬灭反应混合物,然后用EtOAc(10mL)和H₂O(10mL)稀释并用EtOAc(10mL*2)萃取.合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到残余物.残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到6a.计算[M+1]⁺(C₁₃H₂₀BrN₃OSi)的MS质量要求m/z 342.0,MS实测值m/z 342.1;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.56(t,J=2.4Hz,1H),8.13(t,J=2.4Hz,1H),5.77(d,J=3.0Hz,2H),3.57-3.68(m,2H),2.56(d,J=3.0Hz,3H),0.87-0.99(m,2H),-0.05(d,J=3.0Hz,9H)。

[0268] (3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸(6b)的合成.将5-溴-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(6a)(340mg,993.26 μ mol)、连二硼酸(267.14mg,2.98mmol,3eq)、DIEA(385.11mg,2.98mmol,519.01 μ L)和cataCXium A-Pd-G₂(6.64mg,9.93 μ mol)在MeOH(4mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在50℃下搅拌1小时.LCMS显示6a完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰.将反应混合物减压浓缩以除去溶剂,从而得到6b,并且其不经纯化直接用于下一步.计算[M+1]⁺(C₁₃H₂₂BN₃O₃Si)的MS质量要求m/z 308.1,MS实测值

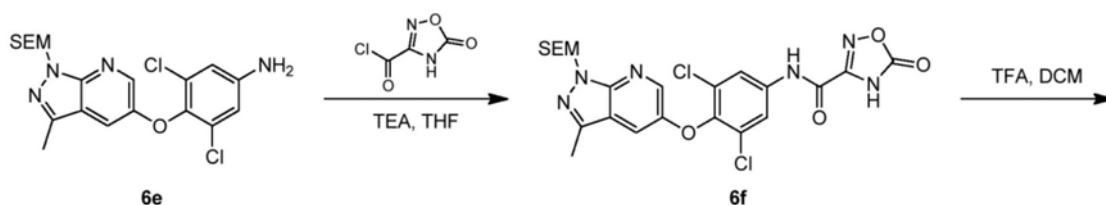
m/z 308.1。

[0269] 3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-醇(6c)的合成.向3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸(6b)(300mg,976.47 μ mol)在ACN(2mL)中的溶液中加入H₂O₂(221.43mg,1.95mmol,187.65 μ L,30%纯度)和NH₄HCO₃(77.20mg,976.47 μ mol,80.41 μ L)在H₂O(1mL)中的溶液。将混合物在20℃下搅拌1小时。TLC和LCMS显示6b完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。反应混合物用EtOAc(20mL)和Na₂SO₃(10mL)稀释并用EtOAc(20mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到6c。计算[M+1]⁺(C₁₃H₂₁N₃O₂Si)的MS质量要求m/z 280.1,MS实测值m/z 280.1;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.26-8.33(m,1H),7.40(d,J=2.6Hz,1H),5.76(s,2H),3.57-3.66(m,2H),2.53(s,3H),0.85-1.03(m,2H),-0.10--0.04(m,9H)。

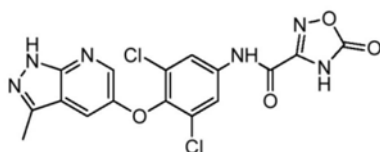
[0270] 5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(6d)的合成.向3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-醇(6c)(175mg,626.32 μ mol,1eq)在DMF(2mL)中的溶液中加入K₂CO₃(129.84mg,939.48 μ mol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(144.67mg,688.95 μ mol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。TLC和LCMS显示6c完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。反应混合物用EtOAc(10mL)和H₂O(10mL)稀释并用EtOAc(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到残余物。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到6d。计算[M+1]⁺(C₁₉H₂₂Cl₂N₄O₄Si)的MS质量要求m/z 469.0,MS实测值m/z 469.1;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.45(d,J=2.6Hz,1H),8.36(s,2H),7.18(d,J=2.6Hz,1H),5.79(s,2H),3.59-3.73(m,2H),2.51(s,3H),0.84-1.04(m,2H),-0.04(s,9H)。

[0271] 3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)氧基)苯胺(6e)的合成.向5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(6d)(180mg,383.47 μ mol)在EtOH(3mL)中的溶液中加入Fe(107.08mg,1.92mmol)和NH₄Cl(102.56mg,1.92mmol)在H₂O(0.1mL)中的溶液。将混合物在80℃下搅拌1小时。TLC和LCMS显示6d完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。悬浮液用硅藻土凝胶垫过滤,并且用EtOH(20mL)洗涤。将滤液浓缩至干以得到残余物。残余物用EtOAc(10mL)和H₂O(10mL)稀释并用EtOAc(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到6e。计算[M+1]⁺(C₁₉H₂₄Cl₂N₄O₂Si)的MS质量要求m/z 439.1,MS实测值m/z 439.1;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.45(d,J=2.6Hz,1H),7.15(d,J=2.6Hz,1H),6.74(s,2H),5.77(s,2H),3.82(br s,2H),3.60-3.67(m,2H),2.49(s,3H),0.84-0.99(m,2H),-0.05(s,9H)。

[0272] 实例6.N-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0273]

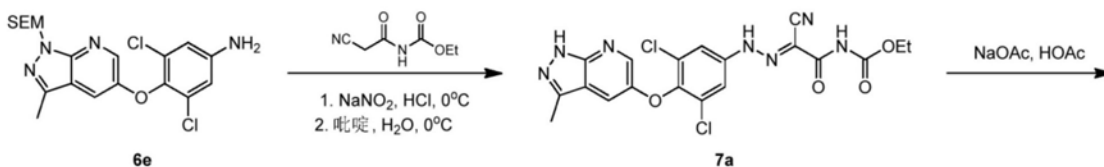


实例6

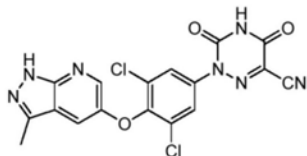
[0274] N-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (6f) 的合成. 向3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)氧基)苯胺 (6e) (50mg, 113.79 μ mol) 在THF (3mL) 中的溶液中加入TEA (34.54mg, 341.37 μ mol) 和5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰酰氯 (25.35mg, 170.68 μ mol). 将混合物在20℃下搅拌0.5小时. TLC和LCMS显示6e被消耗, 并检测到所需质量. 通过加入H₂O (0.5mL) 淬灭反应混合物. 反应混合物用EtOAc (10mL) 和H₂O (10mL) 稀释并用EtOAc (10mL*2) 萃取. 合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩以得到残余物. 残余物通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯*0.2% HOAc) 纯化以得到6f. 计算[M+1]⁺ (C₂₂H₂₄Cl₂N₆O₅Si) 的MS质量要求m/z 551.1, LCMS实测值m/z 551.1.

[0275] N-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (实例6) 的合成. 将N-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (6f) (58mg, 105.18 μ mol) 在TFA (1mL) 和DCM (2mL) 混合物中的混合物在20℃下在N₂气氛下搅拌1小时. LCMS显示6f被消耗, 并检测到所需的质量. 通过加入H₂O (0.5mL) 淬灭反应混合物. 将反应混合物减压浓缩以去除溶剂. 残余物通过制备型HPLC (柱: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5 μ m; 流动相: [水 (10mM NH₄HCO₃) - MeCN]) 和制备型HPLC (柱: Phenomenex Luna C18 100*30mm*5 μ m; 流动相: [水 (0.2% FA) - MeCN]) 纯化以得到实例6. 计算[M+1]⁺ (C₁₆H₁₀Cl₂N₆O₄) 的MS质量要求m/z 421.0, LCMS实测值m/z 421.0; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.38 (d, J=2.6Hz, 1H) 8.00 (s, 2H) 7.38 (d, J=2.6Hz, 1H) 2.46 (s, 3H).

[0276] 实例7. 2-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



[0277]

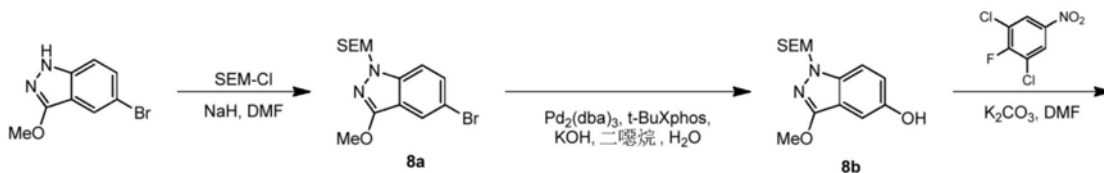


实例7

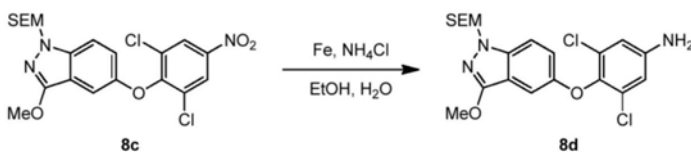
[0278] (E)-2-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(7a)的合成.向3,5-二氯-4-((3-甲基-1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)氧基)苯胺(6e)(30mg,97.04 μ mol)在HCl(1mL)和H₂O(2mL)中的溶液中加入NaNO₂(8.70mg,126.15 μ mol)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后在0℃下将溶液加至(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(16.67mg,106.74 μ mol)在Pyr(1mL)和H₂O(2mL)中的溶液中。将混合物在0℃下继续搅拌0.5小时。LCMS显示6e完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。过滤反应混合物。滤饼用H₂O(10mL)洗涤,真空干燥以得到7a。计算[M+1]⁺(C₁₉H₁₅Cl₂N₇O₄)的MS质量要求m/z 476.0,LCMS实测值m/z 476.1。

[0279] 2-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例7)的合成.向(E)-2-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(7a)(40mg,83.99 μ mol)在HOAc(2mL)中的溶液中加入NaOAc(34.45mg,419.93 μ mol)。将混合物在120℃下搅拌3小时。LCMS显示7a完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。将反应混合物减压浓缩以去除溶剂。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 100*30mm*5 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-MeCN])纯化以得到实例7。计算[M+1]⁺(C₁₇H₉Cl₂N₇O₃)的MS质量要求m/z 430.0,MS实测值m/z 429.9;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 13.29(s,2H)8.45(d,J=2.6Hz,1H)7.83(s,2H)7.58(br d,J=2.6Hz,1H)2.42(s,3H)。

[0280] 方案D.3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)氧基)苯胺(化合物8d)的合成



[0281]



[0282] 5-溴-3-甲氧基-1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(8a)的合成.在

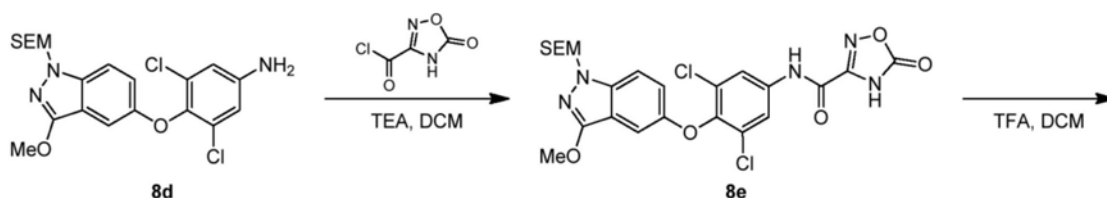
0℃下在5分钟内向5-溴-3-甲氧基-1H-吡啶(500mg, 2.20mmol)在DMF(10mL)中的溶液中按份加入NaH(105.69mg, 2.64mmol, 60%纯度)。添加后,将混合物在0℃下搅拌0.5小时,然后在0℃下滴加SEM-Cl(550.70mg, 3.30mmol, 584.61uL)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。TLC指示起始材料被消耗,并且检测到一个主要的新斑点。将反应混合物倒入NH₄Cl水溶液(40mL)中,然后用EtOAc(30mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(20mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚/乙酸乙酯)纯化以得到8a。

[0283] 3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-醇(8b)的合成.将5-溴-3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(8a)(250mg, 699.66umol)、KOH(51.04mg, 909.56umol)、Pd₂(dba)₃(64.07mg, 69.97umol)和t-Bu Xphos(44.57mg, 104.95umol)在二噁烷(5mL)和H₂O(5mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在100℃下搅拌16小时。TLC显示8a完全消耗,并形成多个新斑点。LCMS显示所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用EtOAc(5mL*3)洗涤垫饼。合并的滤液用乙酸乙酯15mL和H₂O 5mL萃取两次。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC(SiO₂,乙酸乙酯:石油醚)纯化以得到8b。计算[M-1]-(C₁₄H₂₂N₂O₃Si)的MS质量要求m/z 293.0,LCMS实测值m/z 293.0。

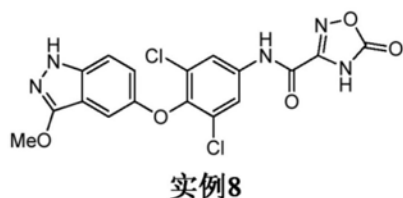
[0284] 5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(8c)的合成.向3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-醇(8b)(30mg, 101.90umol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(23.54mg, 112.08umol)在DMF(2mL)中的溶液中加入K₂CO₃(21.12mg, 152.84umol)。将混合物脱气并用N₂吹扫3次并在20℃下搅拌1小时。TLC显示8c完全消耗,并形成一个新斑点。混合物用乙酸乙酯(15mL)和H₂O(5mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到8c。

[0285] 3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶-5-基)氧基)苯胺(8d)的合成.向5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(8c)(20mg, 41.29umol)在EtOH(2mL)和H₂O(0.5mL)中的溶液中加入铁粉(11.53mg, 206.44umol)和NH₄Cl(11.04mg, 206.44umol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。TLC显示8d完全消耗,并形成一个新斑点。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用EtOH(5mL*3)洗涤垫饼。合并的滤液用DCM(15mL*2)和H₂O(5mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并用氮气吹干以得到8d。计算[M+1]⁺(C₂₀H₂₅Cl₂N₃O₃Si)的MS质量要求m/z 454.1,LCMS实测值m/z 454.1;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.33-7.37(m, 1H), 7.22(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 6.79(d, J=2.0Hz, 1H), 6.71(s, 2H), 5.51(s, 2H), 4.05(s, 3H), 3.73(q, J=7.0Hz, 2H), 3.53-3.59(m, 2H), 1.25-1.28(m, 4H), 0.87-0.93(m, 2H), -0.06--0.03(m, 9H)。

[0286] 实例8.N-(3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1H-吡啶-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成



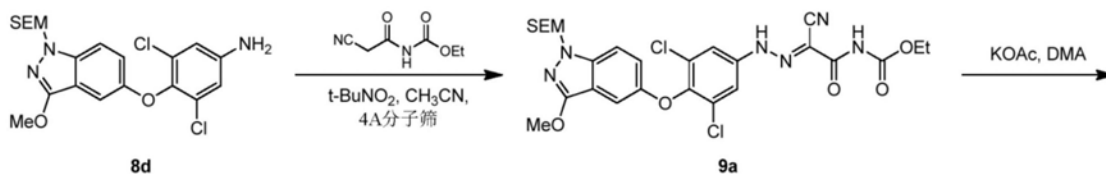
[0287]



[0288] N-(3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(8e)的合成.向3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯胺(8d)(7mg, 15.40 μ mol)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入TEA(4.68mg, 46.21 μ mol, 6.43 μ L)和5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰酰氯(3.43mg, 23.11 μ mol)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。TLC显示8d完全消耗,并形成一个新斑点。LCMS显示所需的MS。混合物用H₂O(5mL)淬灭,然后经DCM(10mL*2)和H₂O(5mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到8e。计算[M+1]⁺(C₂₃H₂₅Cl₂N₅O₆Si)的MS质量要求m/z 566.1,LCMS实测值m/z 566.1;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.97(s, 2H), 7.50(br d, J=9.05Hz, 1H), 7.19(br dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 6.71(d, J=2.0Hz, 1H), 5.54(s, 2H), 4.28-4.40(m, 7H), 4.02(s, 4H), 3.88(s, 1H), 3.52-3.67(m, 11H), 3.42-3.50(m, 10H), 1.76-1.87(m, 12H), 1.62-1.76(m, 12H), 0.77-0.90(m, 3H), -0.08(s, 9H)。

[0289] N-(3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例8)的合成.将N-(3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(8e)(5mg, 8.83 μ mol)在TFA(0.5mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃下搅拌24小时。LCMS和HPLC显示8e完全消耗,并检测到所需的MS。真空浓缩混合物,并且残余物通过制备型HPLC(柱: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-MeCN])纯化以得到实例8。计算[M+1]⁺(C₁₇H₁₁Cl₂N₅O₅)的MS质量要求m/z 435.9,LCMS实测值m/z 435.9;¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.96(s, 2H), 7.34(d, J=9.0Hz, 1H), 7.15(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 6.66(d, J=2.0Hz, 1H), 4.00(s, 3H)。

[0290] 实例9.2-(3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



[0291]



实例9

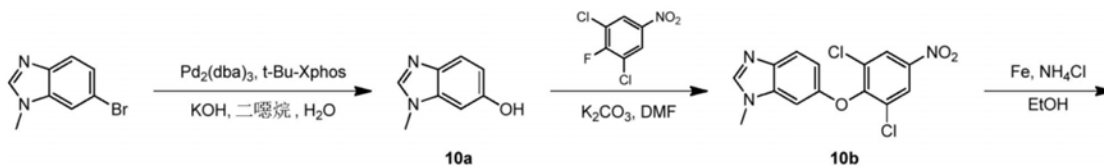
[0292] (E)-2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)亚胍基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(9a)的合成.在0℃下向3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯胺(8d)(20mg,44.01μmol)和(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(7.56mg,48.41μmol)在CH₃CN(2.5mL)中的混合物中加入t-BuONO(9.08mg,88.02μmol,10.47μL)。然后将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示8d完全消耗,并检测到所需的MS。过滤悬浮液。将垫饼在MeOH(15mL)中稀释并真空浓缩以得到9a。计算[M+1]⁺(C₂₆H₃₀Cl₂N₆O₆Si)的MS质量要求m/z621.1,LCMS实测值m/z 621.2。

[0293] 2-(3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(9b)的合成.向(E)-2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)亚胍基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(9a)(25mg,40.22μmol)在DMA(3mL)中的溶液中加入KOAc(7.89mg,80.44μmol)。将混合物在115℃下搅拌2小时。LCMS和HPLC显示9a完全消耗,并检测到所需的MS。反应混合物用乙酸乙酯(15mL*2)和H₂O(5mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(FA)柱:Phenomenex Synergi C18 150*25*10μm;流动相:[水(0.2%FA)-MeCN]纯化以得到9b。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.80(s,2H),7.53(d,J=9.2Hz,1H),7.23(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),6.77(d,J=2.0Hz,1H),5.55(s,2H),4.03(s,4H),3.56(t,J=8.0Hz,2H),0.84(t,J=8.0Hz,2H),-0.08(s,9H)。

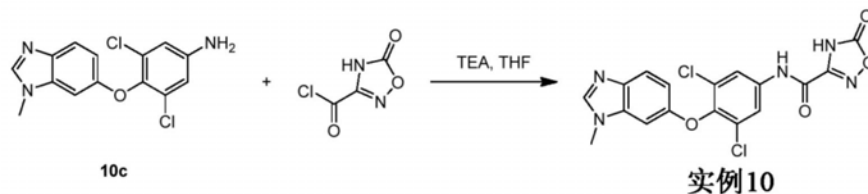
[0294] 2-(3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例9)的合成.将2-(3,5-二氯-4-((3-甲氧基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(9b)(4mg,6.95μmol)在TFA(0.5mL)和DCM(1mL)中的溶液在25℃下搅拌16小时。LCMS和HPLC显示9b已完全消耗,并检测到所需的MS。真空浓缩混合物以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25*10μm;流动相:[水(0.2%FA)-MeCN])纯化以得到实例9。计算[M+1]⁺(C₁₈H₁₀Cl₂N₆O₄)的MS质量要求m/z 445.0,LCMS实测值m/z 444.9;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.79(s,2H),7.35(d,J=9.0Hz,1H),7.18(dd,J=9.0,2.45Hz,1H),6.72-6.74(m,1H),4.01(s,3H)。

[0295] 实例10.N-(3,5-二氯-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-

4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0296]



实例10

[0297] 1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(10a)的合成.将6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(620mg, 2.94mmol)、KOH(214.28mg, 3.82mmol)、Pd₂(dba)₃(269.00mg, 293.76μmol)和t-Bu Xphos(187.11mg, 440.64μmol)在二噁烷(5mL)和H₂O(5mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在100℃下搅拌3.5小时.TLC显示起始材料完全消耗,并形成多个新斑点.LCMS显示所需的MS.悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用EtOAc(10mL*3)洗涤垫饼.合并的滤液用乙酸乙酯30mL和H₂O 10mL萃取两次.合并的有机相用盐水(15mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到残余物.残余物通过制备型TLC(SiO₂, 乙酸乙酯/MeOH)纯化以得到10a.计算[M+1]⁺(C₈H₈N₂O)的MS质量要求m/z 149.1, LCMS实测值m/z 149.2; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.92(s, 1H), 7.44(d, J=8.6Hz, 1H), 6.86(d, J=2.0Hz, 1H), 6.79(dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 3.79(s, 3H)。

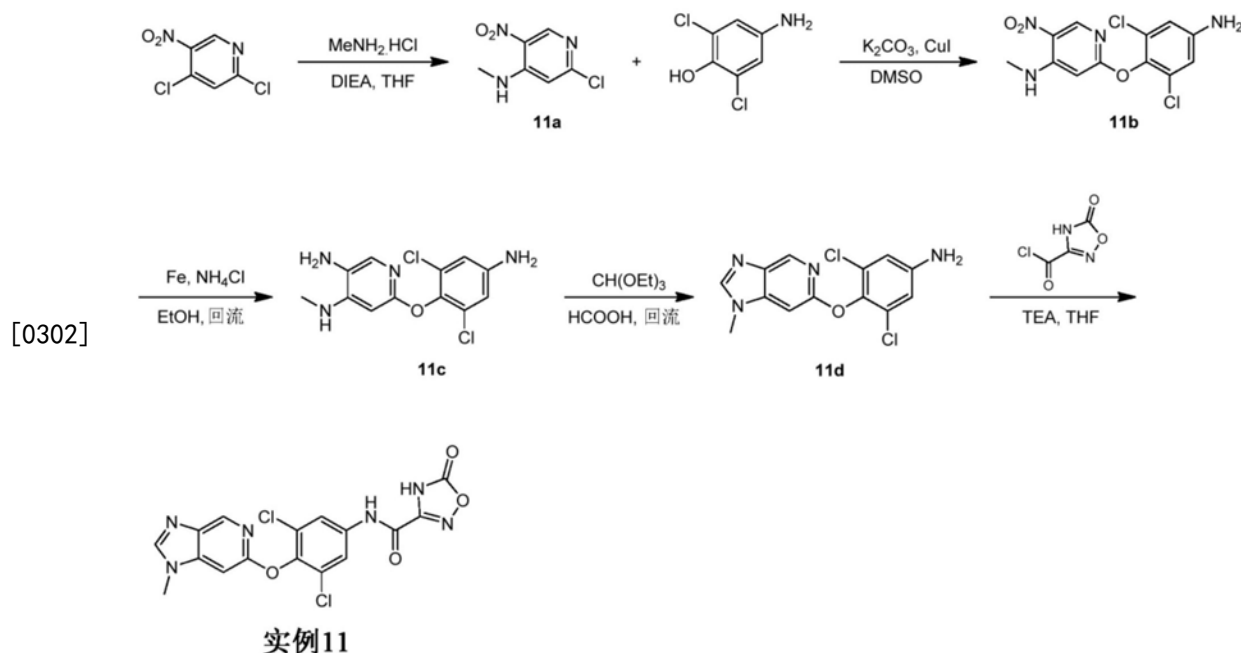
[0298] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(10b)的合成.向1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(10a)(200mg, 1.35mmol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(311.81mg, 1.48mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(279.85mg, 2.02mmol)。将混合物脱气并用N₂吹扫3次并在20℃下搅拌1小时.TLC显示10a完全消耗,并形成一个新斑点.LCMS显示所需的MS.混合物经乙酸乙酯(30mL*2)和H₂O(10mL)萃取.合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩.残余物通过制备型TLC(乙酸乙酯:MeOH)纯化以得到10b.计算[M+1]⁺(C₁₄H₉Cl₂N₃O₃)的MS质量要求m/z 338.0, LCMS实测值m/z 338.0; ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.56(s, 2H), 8.14(s, 1H), 7.62(d, J=8.6Hz, 1H), 7.09(d, J=2.4Hz, 1H), 6.85(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 3.33(s, 3H), 3.31(s, 1H)。

[0299] 3,5-二氯-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(10c)的合成.向6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(10b)(180mg, 532.32μmol)在EtOH(8mL)中的溶液中加入Fe(148.65mg, 2.66mmol)和NH₄Cl(142.37mg, 2.66mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时.TLC显示10b完全消耗,并形成一个新斑点.LCMS显示所需的MS.悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用EtOAc(5mL*3)洗涤垫饼.合并的滤液经乙酸乙酯(30mL)和H₂O(10mL)萃取.合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到10c.计算[M+1]⁺(C₁₄H₁₁Cl₂N₃O)的MS质量要求m/z 308.0, LCMS实测值m/z 308.0; ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ8.09(s, 1H), 7.56(d, J=8.8Hz, 1H), 6.88(d, J=2.4Hz, 1H), 6.72-6.74(m, 3H), 6.71(d, J=2.4Hz, 1H), 5.61-5.66(m, 2H), 3.74(s, 3H)。

[0300] N-(3,5-二氯-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二

氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例10)的合成.将3,5-二氯-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(10c)(50mg,162.25 μ mol)和NaH(6.49mg,162.25 μ mol,60%纯度)在DMSO(5mL)中的溶液在20℃下搅拌10分钟,然后在混合物中加入5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羧酰氯(36.14mg,243.38 μ mol)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。TLC(乙酸乙酯:MeOH)显示形成一个新斑点。LCMS显示所需的MS。混合物用乙酸乙酯(15mL)和饱和NH₄Cl水溶液(5mL)萃取。合并的有机相用盐水(5mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 100*30mm*5 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-MeCN]纯化以得到实例10。计算[M+1]⁺(C₁₇H₁₁Cl₂N₅O₄)的MS质量要求m/z420.0,LCMS实测值m/z420.0;¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 10.94(br s,1H),8.13(br s,1H),8.11(s,1H),8.10-8.14(m,1H),7.58(d,J=8.8Hz,1H),6.97(d,J=2.2Hz,1H),6.78(dd,J=8.8,2.51Hz,1H),6.72(s,1H),3.73-3.75(m,3H)。

[0301] 实例11.N-(3,5-二氯-4-((1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺的合成



[0303] 2-氯-N-甲基-5-硝基吡啶-4-胺(11a)的合成.在0℃下向2,4-二氯-5-硝基吡啶在THF(50mL)中的溶液中按份加入甲胺;盐酸盐(629.74mg,9.33mmol)和DIEA(1.34g,10.36mmol,1.81mL)在THF(50mL)中的混合物。然后将混合物在0℃下搅拌0.5小时并在20℃下搅拌16小时。TLC显示反应完成。并且形成了一个新斑点。混合物用EtOAc(20mL)和H₂O(20mL)萃取。将合并的有机层真空浓缩。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到11a。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 9.03(s,1H),8.17(br s,1H),6.76(s,1H),3.07(dt,J=3.4,1.6Hz,3H)。

[0304] 2-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-N-甲基-5-硝基吡啶-4-胺(11b)的合成.在20℃下向2-氯-N-甲基-5-硝基吡啶-4-胺(11a)(580mg,3.09mmol)和4-氨基-2,6-二氯苯酚(605.46mg,3.40mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(1.71g,12.37mmol)和CuI(353.32mg,1.86mmol)。然后将混合物在90℃下搅拌16小时。TLC显示反应完成。混合物用HCl(1M)调节至pH=4-5,并用EtOAc(30mL)和H₂O(15mL)萃取。将有机层真空干燥。残余物通

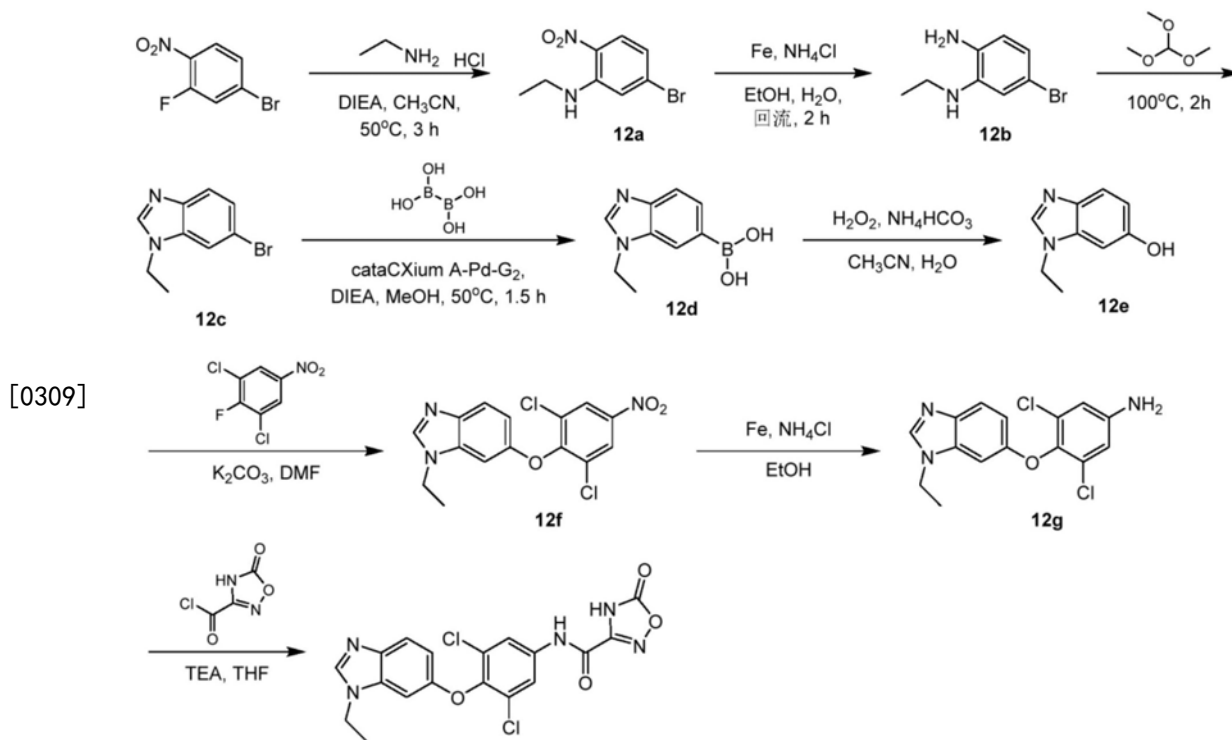
过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到11b。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.94 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.07 (d, J=5.2Hz, 3H)。

[0305] 6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-N4-甲基吡啶-3,4-二胺(11c)的合成. 向2-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-N-甲基-5-硝基吡啶-4-胺(11b) (440mg, 1.34mmol) 在EtOH (8mL) 中的溶液中加入铁粉(373.31mg, 6.68mmol) 和NH₄Cl (357.53mg, 6.68mmol)。将混合物在80℃下搅拌16小时。LCMS显示11b完全消耗。悬浮液用硅藻土垫过滤, 并且用EtOAc (5mL*3) 洗涤垫饼。合并的滤液经乙酸乙酯(20mL*2) 和H₂O (10mL) 萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到11c。计算[M+1]⁺ (C₁₂H₁₂Cl₂N₄O) 的MS质量要求m/z 299.0, LCMS实测值m/z 299.1。

[0306] 3,5-二氯-4-((1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氧基)苯胺(11d)的合成. 将6-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-N4-甲基吡啶-3,4-二胺(11c) (150mg, 501.41umol) 在CH₃(OEt)₃ (5mL) 和HCOOH (0.5mL) 中的溶液在100℃下搅拌2小时。TLC显示11c完全消耗, 并形成一个新斑点。LCMS显示所需的MS。真空浓缩混合物以得到残余物。残余物通过制备型TLC (SiO₂, 乙酸乙酯:甲醇) 纯化以得到11d。计算[M+1]⁺ (C₁₃H₁₀Cl₂N₄O) 的MS质量要求m/z 309.0, LCMS实测值m/z 309.1; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.43 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.97 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

[0307] N-(3,5-二氯-4-((1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例11)的合成. 将3,5-二氯-4-((1-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)氧基)苯胺(11d) (20mg, 64.69umol) 和NaH (2.59mg, 64.69umol, 60%纯度) 在DMSO (3mL) 中的溶液在20℃下搅拌10分钟, 然后在混合物中加入5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羧酰氯 (14.41mg, 97.04umol)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。TLC显示形成了一个新斑点。混合物经乙酸乙酯(20mL*2) 和饱和NH₄Cl水溶液(10mL) 萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 100*30mm*5um; 流动相:[水(0.2%FA)-MeCN]) 纯化以得到实例11。计算[M+1]⁺ (C₁₆H₁₀Cl₂N₆O₄) 的MS质量要求m/z 421.0, LCMS实测值m/z 421.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ11.19 (s, 1H), 8.43 (d, J=0.6Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.39 (d, J=0.8Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)。

[0308] 实例12. N-(3,5-二氯-4-((1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0310] 5-溴-N-乙基-2-硝基苯胺 (12a) 的合成. 向4-溴-2-氟-1-硝基苯 (2g, 9.09mmol) 和乙胺 (1.65g, 36.53mmol, 2.39mL, HCl) 在CH₃CN (50mL) 中的溶液中加入DIEA (5.87g, 45.45mmol)。然后将混合物在60℃下搅拌16小时。TLC显示反应完成。真空浓缩混合物。用EtOAc (50mL+20mL) 和H₂O (20mL) 萃取残余物。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到12a。

[0311] 5-溴-N1-乙基苯-1,2-二胺 (12b) 的合成. 向5-溴-N-乙基-2-硝基苯胺 (12a) (2g, 8.16mmol) 在EtOH (30mL) 和H₂O (10mL) 中的混合物中加入NH₄Cl (1.75g, 32.64mmol) 和铁粉 (1.82g, 32.64mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。TLC显示反应完成。将混合物过滤并真空浓缩以得到12b。

[0312] 6-溴-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑 (12c) 的合成. 将5-溴-N1-乙基苯-1,2-二胺 (12b) (500mg, 2.32mmol) 在三甲氧基甲烷 (2mL) 中的混合物脱气并用N₂吹扫3次, 然后将混合物在N₂气氛下在100℃下搅拌2小时。TLC指示12c完全消耗, 并形成一个新斑点。将反应混合物减压浓缩以去除溶剂。残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 纯化以得到12c。计算[M+1]⁺ (C₉H₉BrN₂) 的MS质量要求m/z 224.9, LCMS实测值m/z 224.9; ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 4.21 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.43-1.68 (m, 3H)。

[0313] (1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 硼酸 (12d) 的合成. 将6-溴-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑 (12c) (690mg, 3.07mmol)、连二硼酸 (824.47mg, 9.20mmol)、DIEA (1.19g, 9.20mmol, 1.60mL) 和cataCXium A-Pd-G2 (20.50mg, 30.66μmol) 在MeOH (3mL) 中的混合物脱气并用N₂吹扫3次, 然后将混合物在N₂气氛下在50℃下搅拌1小时。TLC和LCMS显示12c完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。将反应混合物过滤并减压浓缩以得到12d。计算[M+1]⁺ (C₉H₁₁BN₂O₂) 的MS质量要求m/z 191.0, LCMS实测值m/z 191.1。

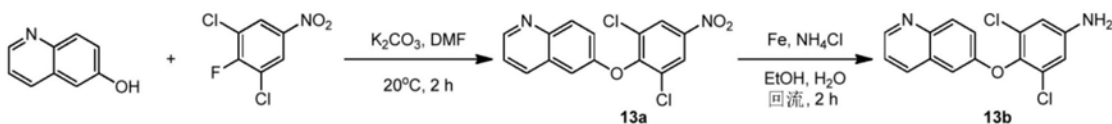
[0314] 1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(12e)的合成.向(1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)硼酸(12d)(580mg,3.05mmol)在ACN(6mL)中的溶液中加入 H_2O_2 (692.20mg,6.11mmol,586.61uL,30%纯度)、 NH_4HCO_3 (241.32mg,3.05mmol,251.37uL)在 H_2O (3mL)中的溶液。将混合物在20℃下搅拌2小时。TLC和LCMS显示12d完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。反应混合物用EtOAc(10mL)和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10mL)稀释并用EtOAc(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩以得到12e。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$)的MS质量要求m/z 163.0,LCMS实测值m/z163.1。

[0315] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑(12f)的合成.将1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(12e)(50mg,308.28umol)、1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(71.21mg,339.11umol)和 K_2CO_3 (63.91mg,462.43umol)在DMF(2mL)中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在20℃下搅拌1小时。TLC和LCMS显示12e完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。将反应混合物用EtOAc(10mL)和 H_2O (10mL)稀释并用EtOAc(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC(SiO_2 ,DCM/MeOH)纯化以得到12f。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$)的MS质量要求m/z 352.0,LCMS实测值m/z 352.0; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.35(s,1H),7.91(s,1H),7.73(d,J=8.4Hz,1H),6.79-6.86(m,2H),4.16(q,J=7.2Hz,2H),1.53(t,J=7.4Hz,3H)。

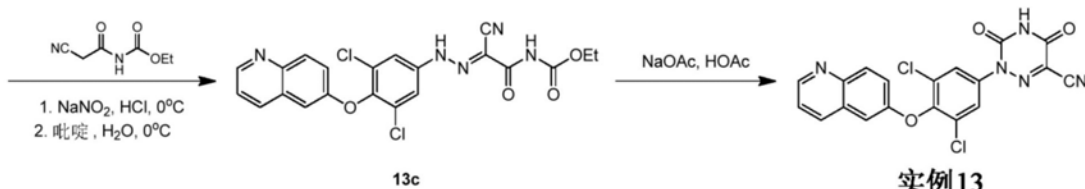
[0316] 3,5-二氯-4-((1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(12g)的合成.向6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑(12f)(94mg,266.92umol)在EtOH(3mL)中的溶液中加入铁粉(74.53mg,1.33mmol)和 NH_4Cl (71.39mg,1.33mmol)在 H_2O (0.1mL)中的溶液。将混合物在80℃下搅拌1小时。TLC和LCMS显示12f完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。悬浮液用硅藻土凝胶垫过滤,并且用EtOH(20mL)洗涤。将滤液浓缩至干以得到残余物。将残余物用EtOAc(10mL)和 H_2O (10mL)稀释并用EtOAc(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩以得到12g。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$)的MS质量要求m/z 322.0,LCMS实测值m/z322.0; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.85(br s,1H),7.69(d,J=8.8Hz,1H),6.86(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),6.81(d,J=2.2Hz,1H),6.73(s,2H),4.14(q,J=7.2Hz,2H),3.71-3.85(m,2H),1.48-1.58(m,3H)。

[0317] N-(3,5-二氯-4-((1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例12)的合成.向3,5-二氯-4-((1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(12g)(60mg,186.23umol)在THF(2mL)中的溶液中加入TEA(56.53mg,558.68umol,77.76uL)和5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰酰氯(41.48mg,279.34umol)在THF(2mL)中的溶液。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。TLC和LCMS显示12g完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。通过加入 H_2O (0.5mL)淬灭反应混合物。将反应混合物减压浓缩以去除溶剂。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 100*30mm*5um;流动相:[水(0.2%FA)-MeCN])纯化以得到实例12。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$)的MS质量要求m/z 434.0,LCMS实测值m/z 434.0; ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.29(s,1H),8.31(s,1H),8.08(s,2H),7.60(d,J=8.8Hz,1H),7.10(d,J=2.4Hz,1H),6.77(dd,J=8.8,2.45Hz,1H),4.21(q,J=7.2Hz,2H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。

[0318] 实例13. 2-(3,5-二氯-4-(咪唑-6-基氧基)苯基)-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



[0319]



实例13

[0320] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)喹啉(13a)的合成.向喹啉-6-醇(100mg, 688.90 μ mol)在DMF(3mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (190.42mg, 1.38mmol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯(144.66mg, 688.90 μ mol).然后将混合物在 $20^\circ C$ 下搅拌1小时.TLC显示反应完成.混合物用EtOAc(6mL*2)和 H_2O (10mL)萃取.合并的有机层用盐水(5mL*2)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩以得到13a.产物直接用于下一步。

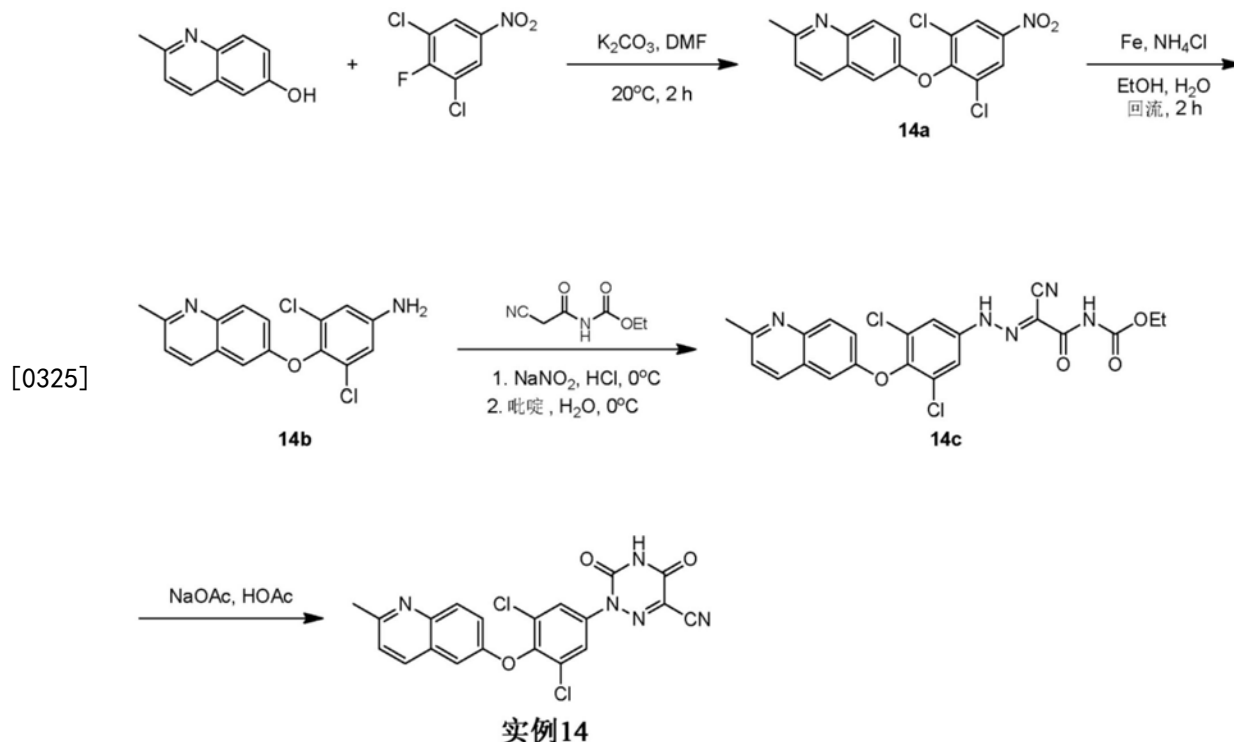
[0321] 3,5-二氯-4-(喹啉-6-基氧基)苯胺(13b)的合成.向6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)喹啉(13a)(180mg, 537.09 μ mol)在EtOH(5mL)和 H_2O (2mL)中的溶液中加入 NH_4Cl (143.65mg, 2.69mmol)和铁粉(149.97mg, 2.69mmol).然后将混合物在 $80^\circ C$ 下搅拌2小时.LCMS显示反应完成.过滤混合物并真空浓缩过滤.残余物用EtOAc(10mL)和 H_2O (5mL)萃取.有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩以得到13b.计算 $[M+1]^+$ ($C_{15}H_{10}Cl_2N_2O$)的MS质量要求m/z 305.0,LCMS实测值m/z 304.9; 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.77(br s, 1H), 8.26(br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.02(br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.40-7.56(m, 2H), 7.04(br s, 1H), 6.76(s, 2H), 5.72(br s, 2H)。

[0322] (E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-(喹啉-6-基氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(13c)的合成.在 $0^\circ C$ 下向3,5-二氯-4-(喹啉-6-基氧基)苯胺(13b)(30mg, 98.31 μ mol)在HCl(1mL)和 H_2O (0.5mL)中的混合物中加入 $NaNO_2$ (13.57mg, 196.62 μ mol).然后将混合物在 $0^\circ C$ 下搅拌20分钟.然后在 $0^\circ C$ 下将混合物加入到N-(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(16.88mg, 108.14 μ mol)在Pyr(1mL)中的溶液中.然后将混合物在 $0^\circ C$ 下继续搅拌20分钟.LCMS显示反应完成,并检测到所需的MS.混合物用EtOAc(5mL*2)和 H_2O (5mL)萃取.合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩以得到13c.产物直接用于下一步.计算 $[M+1]^+$ ($C_{21}H_{15}Cl_2N_5O_4$)的MS质量要求m/z 472.0,LCMS实测值m/z 471.9。

[0323] 2-(3,5-二氯-4-(喹啉-6-基氧基)苯基)-3,5-二氧化代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例13)的合成.向(E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-(喹啉-6-基氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(13c)(40mg, 84.70 μ mol)在HOAc(2mL)中的溶液中加入NaOAc(27.79mg, 338.78 μ mol).然后将混合物在 $120^\circ C$ 下搅拌2小时.LCMS显示反应完成,并且在主峰中发现了所需的MS.真空浓缩混合物.用EtOAc(5mL*2)和 H_2O (5mL)萃取残余物.将合并的有机层真空浓缩.残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 100*30mm*5 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-MeCN])纯化以得到实例13.计算 $[M+1]^+$ ($C_{19}H_9Cl_2N_5O_3$)的MS质量要求m/z 426.0,LCMS实测值m/z 426.1; 1H NMR(400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.82(br d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.32(br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.09(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.87(s, 2H), 7.63(dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H),

7.50 (dd, $J=8.4, 3.8\text{Hz}$, 1H, 7.20 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H)。

[0324] 实例14. 2-(3,5-二氯-4-((2-甲基喹啉-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



[0326] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-甲基喹啉(14a)的合成.向2-甲基喹啉-6-醇(55mg,345.51 μmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (95.51mg,691.02 μmol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯(72.55mg,345.51 μmol)。然后将混合物在20℃下搅拌1小时。TLC显示反应完成。将混合物在 H_2O (10mL)中稀释,并且过滤混合物以收集固体。将固体用 H_2O (2mL*2)洗涤并在真空中干燥以得到14a。产物直接用于下一步。

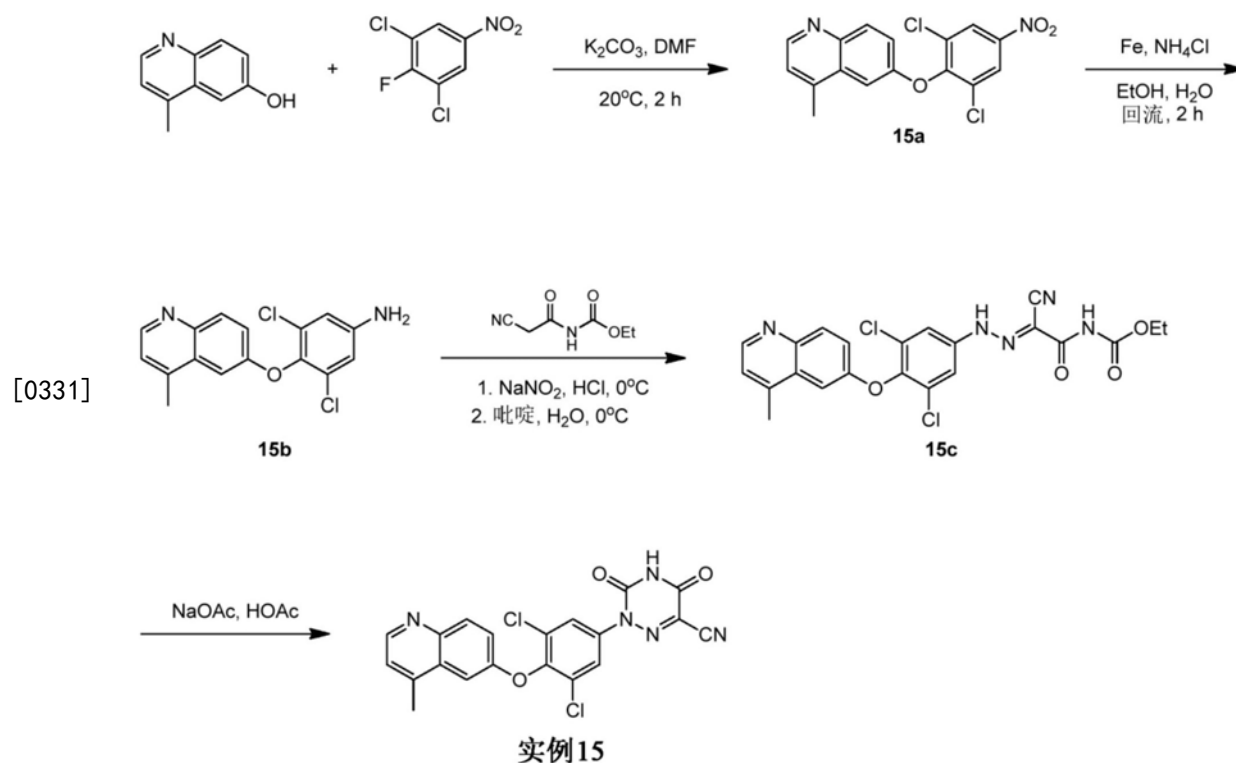
[0327] 3,5-二氯-4-((2-甲基喹啉-6-基)氧基)苯胺(14b)的合成.向6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-甲基喹啉(14a)(100mg,286.40 μmol)在EtOH(5mL)和 H_2O (2mL)中的溶液中加入 NH_4Cl (76.60mg,1.43mmol)和铁粉(79.98mg,1.43mmol)。将混合物在90℃下搅拌2小时。LCMS显示反应完成。过滤混合物并真空浓缩过滤。将残余物在 H_2O (10mL)中稀释并过滤以收集固体。将固体用 H_2O (2mL*2)洗涤并在真空中干燥以得到14b。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$)的MS质量要求 m/z 319.0,LCMS实测值 m/z 318.9; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.12(br d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),7.89(br d, $J=8.8\text{Hz}$,1H),7.42(br d, $J=7.0\text{Hz}$,1H),7.33(br d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),6.97(br s,1H),6.73(s,2H),5.68(br s,2H),2.59(s,3H)。

[0328] (E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((2-甲基喹啉-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(14c)的合成.在0℃下向3,5-二氯-4-((2-甲基喹啉-6-基)氧基)苯胺(14b)(50mg,156.65 μmol)在HCl(1mL)和 H_2O (0.5mL)中的混合物中加入 NaNO_2 (21.62mg,313.30 μmol)。将混合物在0℃下搅拌20分钟。然后在0℃下将混合物加入到N-(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(26.90mg,172.31 μmol)在Pyr(1mL)中的溶液中。然后将混合物在0℃下继续搅拌20分钟。LCMS显示反应完成,并检测到所需的MS。过滤混合物以收集固体。将固体在真空中干燥以得到14c。残余物直接用于下一步。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$)的MS质量要求 m/z

z 486.1, LCMS实测值m/z 486.1。

[0329] 2-(3,5-二氯-4-((2-甲基喹啉-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例14)的合成.向(E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((2-甲基喹啉-6-基)氧基)苯基)亚胍基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(14c)(35mg, 71.97 μ mol)在HOAc(2mL)中的溶液中加入NaOAc(23.62mg, 287.88 μ mol)。然后将混合物在120℃下搅拌2小时。LCMS显示反应完成。真空浓缩混合物。残余物用EtOAc(5mL*2)和H₂O(5mL)萃取。将合并的有机层真空浓缩。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-MeCN])纯化以得到实例14。计算[M+1]⁺(C₂₀H₁₁Cl₂N₅O₃)的MS质量要求m/z 440.0, LCMS实测值m/z 440.0; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.26(d, J=8.4Hz, 1H), 8.04(d, J=9.2Hz, 1H), 7.93(s, 2H), 7.62(dd, J=9.2, 2.8Hz, 1H), 7.45(d, J=8.4Hz, 1H), 7.21(d, J=2.8Hz, 1H), 2.69(s, 3H)。

[0330] 实例15. 2-(3,5-二氯-4-((4-甲基喹啉-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



[0332] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-4-甲基喹啉(15a)的合成.在N₂下向4-甲基喹啉-6-醇(40mg, 251.28 μ mol)在DMF(3mL)中的混合物中加入K₂CO₃(52.09mg, 376.92 μ mol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(58.04mg, 276.41 μ mol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。LCMS显示起始材料完全消耗,并检测到所需的MS。将残余物倒入水(5mL)中。水相用乙酸乙酯(15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到15a。计算[M+1]⁺(C₁₆H₁₀Cl₂N₂O₃)的MS质量要求m/z 349.0, LCMS实测值m/z 349.0; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.73(d, J=4.2Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.12(d, J=9.4Hz, 1H), 7.37(dd, J=2.8, 9.2Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.22(dd, J=3.4, 20.0Hz, 2H), 2.58(s, 3H)。

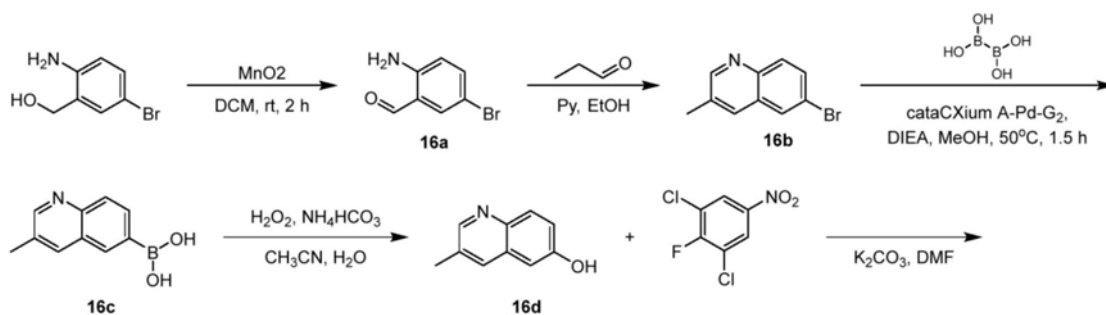
[0333] 3,5-二氯-4-((4-甲基喹啉-6-基)氧基)苯胺(15b)的合成.在N₂下向6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-4-甲基喹啉(15a)(70mg, 200.48 μ mol)在EtOH(3mL)中的混合物中加入

于H₂O (0.5mL) 中的NH₄Cl (53.62mg, 1.00mmol) 和Fe (55.98mg, 1.00mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。LCMS显示15b完全消耗, 并检测到所需的MS。将反应混合物过滤并且减压浓缩以得到残余物。残余物用乙酸乙酯 (10mL) 和水 (10mL) 稀释。水相用乙酸乙酯 (20mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (15mL*2) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到15b。计算[M+1]⁺ (C₁₆H₁₂Cl₂N₂O) 的MS质量要求m/z 319.0, LCMS实测值m/z 319.0。

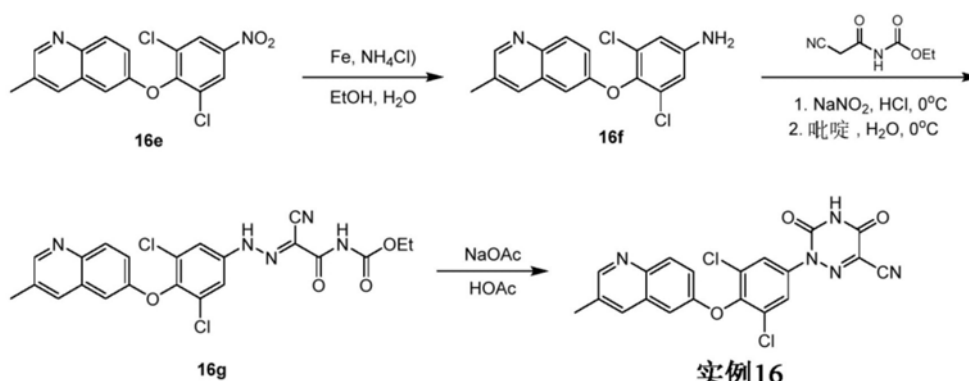
[0334] (E) - (2-氰基-2- (2- (3,5-二氯-4- ((4-甲基喹啉-6-基) 氧基) 苯基) 亚胍基) 乙酰基) 氨基甲酸乙酯 (15c) 的合成. 将3,5-二氯-4- ((4-甲基喹啉-6-基) 氧基) 苯胺 (15b) (30mg, 93.99umol) 在HCl (0.5mL) 和H₂O (1mL) 中的混合物置于N₂、0℃下, 然后加入NaNO₂ (8.43mg, 122.19umol), 将混合物在0℃下搅拌0.5小时, 然后在N₂下, 在0℃下将所得混合物加入到 (2-氰基乙酰基) 氨基甲酸乙酯 (16.14mg, 103.39umol) 在Py (0.5mL) 和H₂O (1mL) 中的溶液中, 将混合物在0℃下继续搅拌0.5小时, TLC和LCMS显示15b完全消耗, 并且检测到一个具有所需MS的主峰。过滤反应混合物并将滤饼真空干燥以得到15c。计算[M+1]⁺ (C₂₂H₁₇Cl₂N₅O₄) 的MS质量要求m/z 486.1, LCMS实测值m/z 486.1。

[0335] 2- (3,5-二氯-4- ((4-甲基喹啉-6-基) 氧基) 苯基) -3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 (实例15) 的合成. 在N₂下向 (E) - (2-氰基-2- (2- (3,5-二氯-4- ((4-甲基喹啉-6-基) 氧基) 苯基) 亚胍基) 乙酰基) 氨基甲酸乙酯 (15c) (45.71mg, 93.99umol) 在HOAc (2mL) 中的混合物中加入NaOAc (38.55mg, 469.97umol)。将混合物在120℃下搅拌2.5小时。LCMS显示15c完全消耗, 并检测到所需的MS。将反应混合物减压浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Synergi C18 150*25*10um; 流动相: [水 (0.2%FA) - MeCN]) 纯化以得到实例15。计算[M+1]⁺ (C₂₀H₁₁Cl₂N₅O₃) 的MS质量要求m/z 440.0, LCMS实测值m/z 439.9。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J=4.2Hz, 1H), 8.03 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.32-7.43 (m, 3H), 2.55 (s, 3H)。

[0336] 实例16. 2- (3,5-二氯-4- ((3-甲基喹啉-6-基) 氧基) 苯基) -3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



[0337]



实例16

[0338] 2-氨基-5-溴苯甲醛 (16a) 的合成. 向 (2-氨基-5-溴苯基) 甲醇 (200mg, 989.86 μ mol) 在 DCM (10mL) 中的溶液中加入 MnO_2 (516.33mg, 5.94mmol). 然后将混合物在 20 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 16 小时. TLC 显示反应完成. 过滤混合物, 并且真空浓缩过滤以得到 16a.

[0339] 6-溴-3-甲基喹啉 (16b) 的合成. 在 55 $^\circ\text{C}$ 下向 2-氨基-5-溴苯甲醛 (16a) (50mg, 249.96 μ mol) 在 EtOH (2mL) 中的溶液中滴加 Pyr (43.50mg, 549.91 μ mol, 44.39 μ L) 并搅拌 0.5 小时, 然后在混合物中加入丙醛 (21.78mg, 374.94 μ mol, 27.29 μ L). 将混合物加热至 90 $^\circ\text{C}$ 并搅拌 16 小时. TLC 显示 16a 完全消耗, 并形成多个新斑点. LCMS 显示检测到所需的 MS. 真空浓缩混合物. 残余物经乙酸乙酯 (10mL*2) 和 H_2O (5mL) 萃取. 合并的有机相用盐水 (10mL*3) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩. 残余物通过制备型 TLC (石油醚: 乙酸乙酯) 纯化以得到 16b. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.96 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=9.0, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.54 (s, 3H).

[0340] (3-甲基喹啉-6-基) 硼酸 (16c) 的合成. 在 N_2 下向 6-溴-3-甲基喹啉 (16b) (25mg, 112.57 μ mol) 在 MeOH (2mL) 中的混合物中加入连二硼酸 (30.28mg, 337.71 μ mol)、DIPEA (43.65mg, 337.71 μ mol, 58.82 μ L) 和 [2-(2-氨基苯基) 苯基]-氯-钯; 双 (1-金刚烷基)-丁基-磷烷 (752.69 μ g, 1.13 μ mol). 将混合物在 50 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 1.5 小时. LCMS 显示 16b 完全消耗, 并检测到所需的 MS. 悬浮液用硅藻土垫过滤, 并且用 MeOH (5mL*3) 洗涤垫饼. 将合并的滤液真空浓缩以得到 16c. 计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BNO}_2$) 的 MS 质量要求 m/z 188.0, LCMS 实测值 m/z 188.1.

[0341] 3-甲基喹啉-6-醇 (16d) 的合成. 在 N_2 下向 (3-甲基喹啉-6-基) 硼酸 (16c) (20mg, 106.95 μ mol) 在 H_2O (1mL) 和 CH_3CN (2mL) 中的混合物中加入氨; 碳酸 (8.45mg, 106.95 μ mol, 8.81 μ L) 和 H_2O_2 (24.25mg, 213.90 μ mol, 20.55 μ L, 30% 纯度). 将混合物在 20 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时. TLC 指示 16c 完全消耗, 并形成多个新斑点. LCMS 显示所需的 MS. 将混合物倒入 NaHSO_3 (10mL) 中并搅拌 10 分钟. 水相用乙酸乙酯 (10mL*3) 萃取. 合并的有机相用盐水 (10mL*2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩. 残余物通过制备型 TLC (SiO_2 , 乙酸乙酯: 石油醚) 纯化以得

到16d。计算 $[M+1]^+$ ($C_{10}H_9NO$) 的MS质量要求 m/z 160.0, LCMS实测值 m/z 160.1。

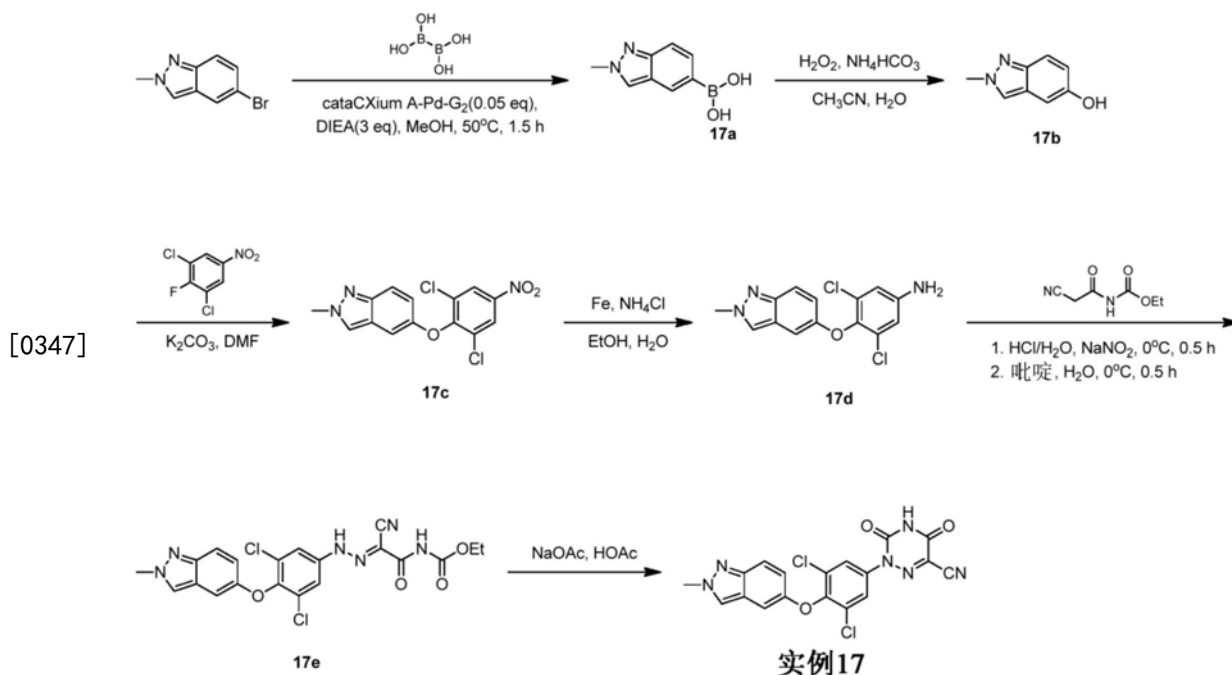
[0342] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3-甲基喹啉(16e)的合成。向3-甲基喹啉-6-醇(16d) (10mg, 62.82 μ mol) 和1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(14.51mg, 69.10 μ mol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (13.02mg, 94.23 μ mol)。将混合物脱气并用 N_2 吹扫3次, 并在20℃下搅拌1小时。TLC显示16d完全消耗, 并形成一个新斑点。LCMS显示所需的MS。混合物用乙酸乙酯(15mL) 和 H_2O (5mL) 萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯) 纯化以得到16e。计算 $[M+1]^+$ ($C_{16}H_{10}Cl_2N_2O_3$) 的MS质量要求 m/z 349.0, LCMS实测值 m/z 349.0。

[0343] 3,5-二氯-4-((3-甲基喹啉-6-基)氧基)苯胺(16f)的合成。向6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3-甲基喹啉(16e) (10mg, 28.64 μ mol) 在EtOH (2mL) 和 H_2O (1mL) 中的溶液中加入Fe (8.00mg, 143.20 μ mol) 和 NH_4Cl (7.66mg, 143.20 μ mol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。TLC显示16e完全消耗, 并形成一个新斑点。LCMS显示所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤, 并且用EtOH (5mL*3) 洗涤垫饼。将合并的滤液真空浓缩以得到残余物。残余物经乙酸乙酯(10mL*2) 和 H_2O (3mL) 萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩以得到16f。计算 $[M+1]^+$ ($C_{16}H_{12}Cl_2N_2O$) 的MS质量要求 m/z 319.0, LCMS实测值 m/z 319.1; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.63-8.86 (m, 1H), 8.11 (br d, $J=17.4$ Hz, 1H), 7.77-7.92 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 1H), 6.72-6.75 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)。

[0344] (E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3-甲基喹啉-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(16g)的合成。将3,5-二氯-4-((3-甲基喹啉-6-基)氧基)苯胺(16f) (5mg, 15.66 μ mol) 在HCL (0.5mL) 和 H_2O (1mL) 中的溶液置于0℃下, 然后加入 $NaNO_2$ (1.41mg, 20.36 μ mol), 将混合物在0℃下搅拌0.5小时, 然后在0℃下将混合物加入至于 H_2O (1mL) 和Pyr (0.5mL) 中的N-(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(2.69mg, 17.23 μ mol), 然后将反应混合物在0℃下继续搅拌0.5小时。LCMS显示16f完全消耗, 并检测到所需的MS。过滤悬浮液, 然后用 H_2O (5mL*3) 洗涤。减压浓缩滤饼以得到16g。计算 $[M+1]^+$ ($C_{22}H_{17}Cl_2N_5O_4$) 的MS质量要求 m/z 486.0, LCMS实测值 m/z 486.1。

[0345] 2-(3,5-二氯-4-((3-甲基喹啉-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例16)的合成。向(E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3-甲基喹啉-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(16g) (5mg, 10.28 μ mol) 在HOAc (1.5mL) 中的溶液中加入NaOAc (4.22mg, 51.41 μ mol)。将混合物在120℃下搅拌2.5小时。LCMS显示16g完全消耗, 并检测到所需的MS。将反应混合物减压浓缩。残余物通过制备型HPLC(柱: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; 流动相: [水(0.2%FA)-MeCN]) 纯化以得到实例16。计算 $[M+1]^+$ ($C_{16}H_{12}Cl_2N_2O$) 的MS质量要求 m/z 440.0, LCMS实测值 m/z 439.9; 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.64 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.01 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H)。

[0346] 实例17. 2-(3,5-二氯-4-((2-甲基-2H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈

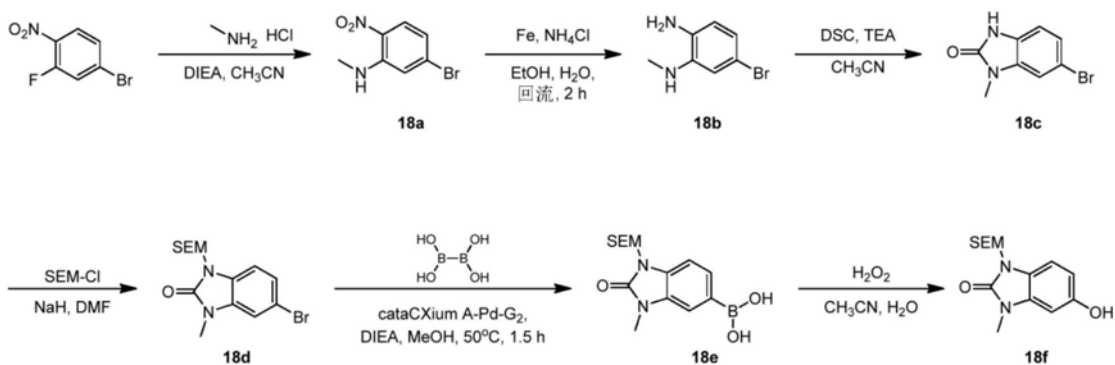


显示17c完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。将反应混合物减压浓缩以去除溶剂。残余物用5mL H₂O洗涤,真空干燥以得到17d。计算[M+1]⁺(C₁₄H₁₁Cl₂N₃O)的MS质量要求m/z 308.0,LCMS实测值m/z 308.0。

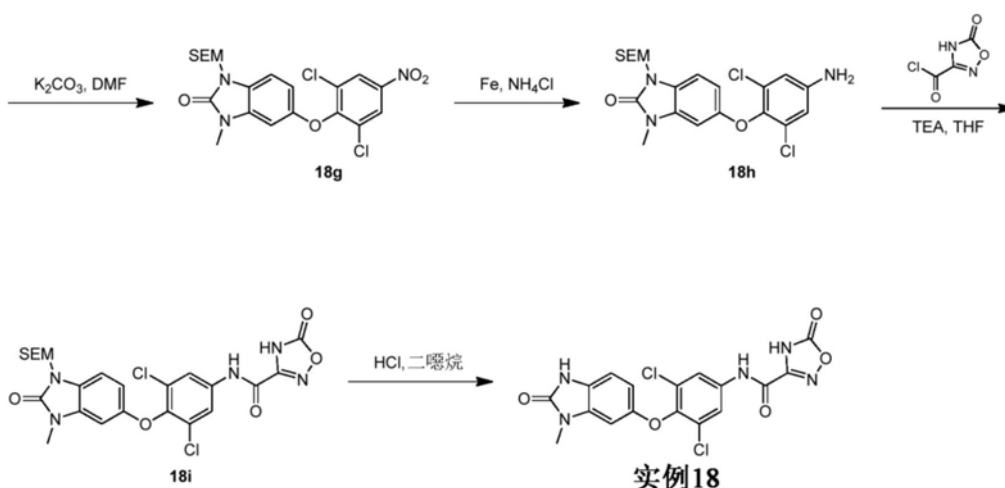
[0352] (E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((2-甲基-2H-吡唑-5-基)氧基)苯基)亚胍基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(17e)的合成。在0℃下向3,5-二氯-4-((2-甲基-2H-吡唑-5-基)氧基)苯胺(17d)(40mg,129.80μmol)在HCl(0.5mL)和H₂O(1mL)中的溶液中加入NaNO₂(11.64mg,168.74μmol)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。然后在0℃下将混合物加入到N-(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(22.29mg,142.78μmol)在H₂O(1mL)和Pyr(0.5mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下继续搅拌10分钟。LCMS显示17d完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。过滤反应混合物,并且滤饼用10mL H₂O洗涤,真空干燥以得到17e。计算[M+1]⁺(C₂₀H₁₆Cl₂N₆O₄)的MS质量要求m/z 475.0,MS实测值m/z 475.1。

[0353] 2-(3,5-二氯-4-((2-甲基-2H-吡唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例17)的合成。向(E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((2-甲基-2H-吡唑-5-基)氧基)苯基)亚胍基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(17e)(60mg,126.24μmol)在HOAc(2mL)中的溶液中加入NaOAc(51.78mg,631.20μmol)。将混合物在120℃下搅拌2小时。LCMS显示17e完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。将反应混合物减压浓缩以去除溶剂。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150*25*10μm;流动相:[水(0.2%FA)-MeCN])纯化以得到实例17。计算[M+1]⁺(C₁₈H₁₀Cl₂N₆O₃)的MS质量要求m/z 429.0,LCMS实测值m/z 429.0;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.12(s,1H),7.80(s,1H),7.63(d,J=9.2Hz,1H),7.12(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),6.74(d,J=2.2Hz,1H),4.10(s,3H)。

[0354] 实例18.N-(3,5-二氯-4-((3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0355]



实例18

[0356] 5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺 (18a) 的合成. 向4-溴-2-氟-1-硝基苯 (2g, 9.09mmol) 和甲胺 (2.47g, 36.53mmol, HCl) 在CH₃CN (50mL) 中的溶液中加入DIEA (5.87g, 45.46mmol, 7.92mL)。然后将混合物在60℃下搅拌12小时。TLC显示反应完成。真空浓缩混合物。残余物用EtOAc (50mL+20mL) 和H₂O (20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到18a。

[0357] 5-溴-N1-甲基苯-1,2-二胺 (18b) 的合成. 向5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺 (18a) (1.8g, 7.79mmol) 在EtOH (30mL) 和H₂O (10mL) 中的溶液中加入NH₄Cl (2.08g, 38.95mmol) 和铁粉 (2.18g, 38.95mmol)。然后将混合物在80℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完成, 并检测到所需的MS。过滤混合物并真空浓缩过滤以得到18b。计算[M+1]⁺ (C₇H₉BrN₂) 的MS质量要求m/z 201.0, LCMS实测值m/z 201.0。

[0358] 6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (18c) 的合成. 向5-溴-N1-甲基苯-1,2-二胺 (18b) (1.2g, 5.97mmol) 在CH₃CN (30mL) 中的溶液中加入TEA (1.81g, 17.90mmol, 2.49mL) 和DSC (1.68g, 6.57mmol)。然后将混合物在20℃下搅拌16小时。TLC显示反应完成。真空浓缩混合物。将残余物在H₂O (15mL) 和EtOAc (15mL) 中稀释。过滤混合物以收集固体。固体用EtOAc (5mL*5) 萃取并在真空中干燥以得到18c。

[0359] 5-溴-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (18d) 的合成. 在20℃下向6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮 (18c) (1.1g下, 4.84mmol) 在DMF (15mL) 中的混合物中加入NaH (213.14mg, 5.33mmol, 60%纯度)。然后将混合物在20℃下搅拌10分钟。然后将SEM-Cl (888.46mg, 5.33mmol) 滴加到混合物中。然后将混

合物在20℃下搅拌10分钟。TLC显示起始材料被消耗,并形成一个新斑点。将混合物加入H₂O (45mL)中并用EtOAc (20mL*2)萃取。合并的有机层用盐水 (10mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到18d。¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ ppm 7.27 (s, 1H), 7.23 (dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.13 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 0.95-0.97 (m, 1H), 0.88-0.94 (m, 2H), -0.05-0.00 (m, 8H)。

[0360] (3-甲基-2-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)硼酸(18e)的合成。在N₂下向5-溴-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18d) (200mg, 559.73 μ mol)和连二硼酸(150.54mg, 1.68mmol)在MeOH (5mL)中的混合物中加入DIEA (217.02mg, 1.68mmol, 292.48 μ L)和cataCXium A-Pd-G2 (3.74mg, 5.60 μ mol)。将混合物在50℃下搅拌1.5小时。LCMS显示18d完全消耗,并检测到所需的MS。将反应混合物过滤并减压浓缩以得到残余物,从而得到18e。计算[M+1]⁺(C₁₄H₂₃BN₂O₄Si)的MS质量要求m/z 323.2, LCMS实测值m/z 323.1。

[0361] 5-羟基-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18f)的合成。在N₂下向(3-甲基-2-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)硼酸(18e) (130mg, 403.43 μ mol)在CH₃CN (2mL)中的混合物中加入于H₂O (1mL)中的NH₄HCO₃ (31.89mg, 403.43 μ mol, 33.22 μ L)和H₂O₂ (91.48mg, 806.85 μ mol, 77.53 μ L, 30%纯度)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物倒入NaHSO₃ (10mL)中。水相用乙酸乙酯 (30mL*2)萃取。合并的有机相用盐水 (20mL*2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到18f。计算[M+1]⁺(C₁₄H₂₂N₂O₃Si)的MS质量要求m/z 295.1, LCMS实测值m/z 295.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.68-6.50 (m, 2H), 5.31-5.27 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 3H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.02-0.82 (m, 3H), -0.02--0.05 (m, 9H)。

[0362] 5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18g)的合成。在N₂下向5-羟基-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18f) (130mg, 441.55 μ mol)在DMF (3mL)中的混合物中加入K₂CO₃ (91.54mg, 662.32 μ mol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯 (101.99mg, 485.70 μ mol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。LCMS显示18f完全消耗,并检测到所需的MS。TLC指示原料完全消耗,并形成多个新斑点。将残余物倒入水 (5mL)中。水相用乙酸乙酯 (15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水 (10mL*2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯)纯化以得到18g。计算[M+1]⁺(C₂₀H₂₃Cl₂N₃O₅Si)的MS质量要求m/z 484.1, LCMS实测值m/z 484.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.67-6.58 (m, 1H), 6.48-6.39 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.02-0.82 (m, 2H), -0.03 (s, 9H)。

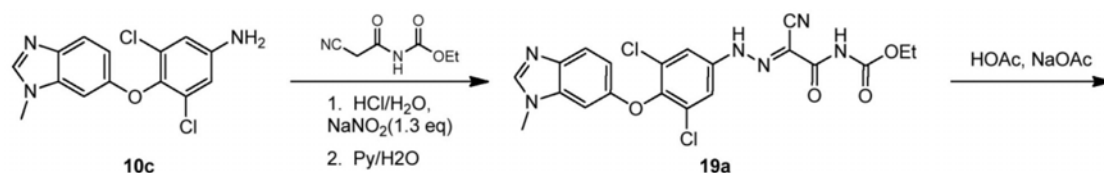
[0363] 5-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18h)的合成。在N₂下向5-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18g) (100mg, 206.44 μ mol)在EtOH (4mL)中的混合物中加入Fe (57.64mg, 1.03mmol)和于H₂O (1mL)中的NH₄Cl (55.21mg, 1.03mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。LCMS显示起始材料完全消耗,并

检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物过滤并且减压浓缩以得到残余物。残余物用乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)稀释。水相用乙酸乙酯(20mL*2)萃取。合并的有机相用盐水(15mL*2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩以得到18h。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$)的MS质量要求 m/z 454.1,LCMS实测值 m/z 454.1; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.04-6.98(m,1H),6.72(s,2H),6.60-6.58(m,1H),6.54-6.50(m,1H),5.28(s,2H),3.71-3.50(m,2H),3.38(s,3H),1.02-0.82(m,2H),-0.02(s,9H),

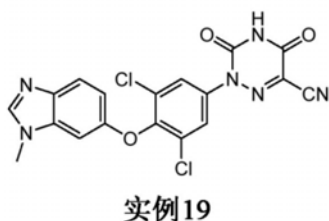
[0364] N-(3,5-二氯-4-((3-甲基-2-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(18i)的合成。在 N_2 下向5-(4-氨基-2,6-二氯苯氧基)-3-甲基-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮(18h)(20mg,44.01 μmol)在THF(1.5mL)中的混合物中加入TEA(13.36mg,132.04 μmol ,18.38 μL)和5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羧酰氯(6.54mg,44.01 μmol)。将混合物在20℃下搅拌20分钟。LCMS显示18h完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μm ;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN])纯化以得到18i。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{Si}$)的MS质量要求 m/z 566.1,LCMS实测值 m/z 566.2; ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 8.00-7.92(m,2H),7.19-7.08(m,1H),6.81-6.72(m,1H),6.57-6.50(m,1H),5.33-5.28(m,2H),3.66-3.57(m,2H),3.39-3.38(m,3H),0.96-0.82(m,2H),-0.01--0.07(m,9H)。

[0365] N-(3,5-二氯-4-((3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例18)的合成。在 N_2 下向N-(3,5-二氯-4-((3-甲基-2-氧代-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(18i)(8.5mg,15.01 μmol)在二噁烷(0.5mL)中的混合物中加入HCl(2mL)。将混合物在65℃下搅拌6小时。LCMS显示18i被消耗。将反应混合物减压浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18100*30mm*10 μm ;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN])纯化以得到实例18。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_5$)的MS质量要求 m/z 436.0,LCMS实测值 m/z 435.9; ^1H NMR(400MHz,MeOH- d_4) δ 8.02-7.94(m,2H),6.98(d, $J=8.6\text{Hz}$,1H),6.70(d, $J=2.4\text{Hz}$,1H),6.51(dd, $J=2.4$,8.6Hz,1H),4.77(s,1H),3.35(s,3H)。

[0366] 实例19.2-(3,5-二氯-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



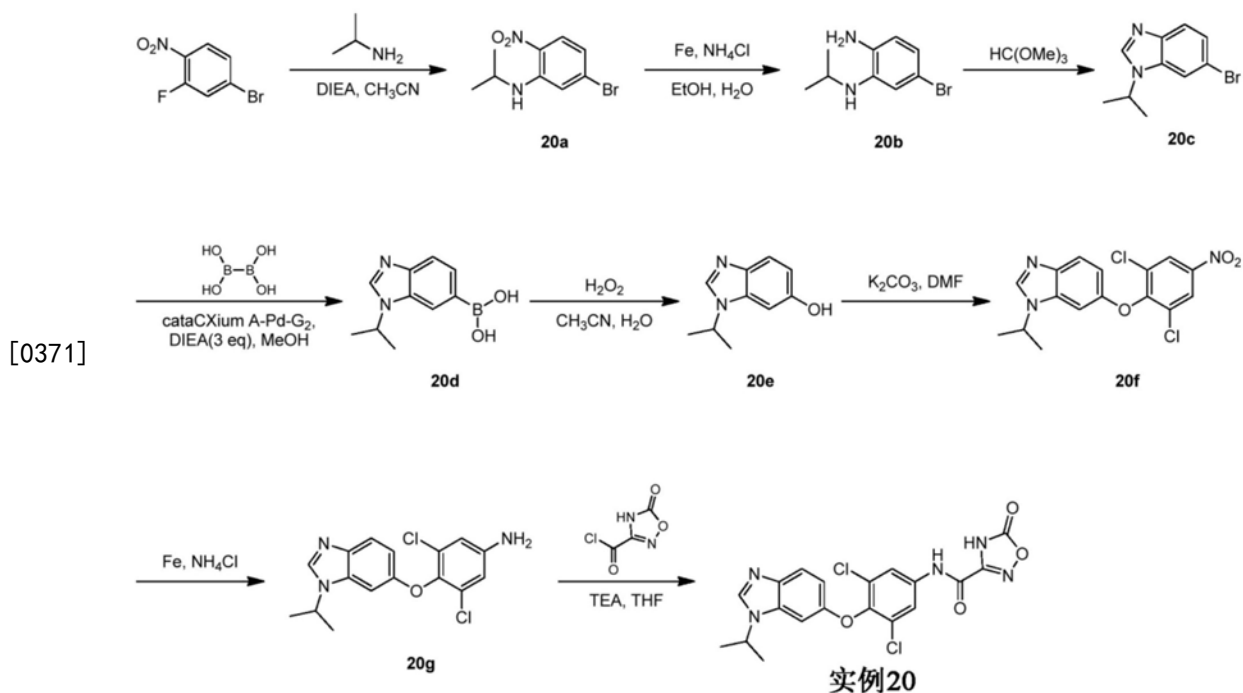
[0367]



[0368] (E) - (2-氰基-2-((2-(3,5-二氯-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯 (19a) 的合成. 在 N_2 下, 在 0°C 下向3,5-二氯-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺 (10c) (20mg, 64.9 μmol) 在HCl (0.5mL) 中的混合物中加入于 H_2O (1mL) 中的 $NaNO_2$ (5.82mg, 84.4 μmol)。将混合物在 $0-5^\circ\text{C}$ 下搅拌30分钟, 然后在 N_2 下, 在 0°C 下将混合物加入于Pyr (0.5mL) 和 H_2O (1mL) 中的(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯 (20.3mg, 130 μmol)。将所得混合物在 $0-5^\circ\text{C}$ 下继续搅拌30分钟。LCMS显示反应完成, 并检测到所需的MS。过滤反应混合物, 并减压干燥滤饼以得到19a。计算 $[M+1]^+$ ($C_{20}H_{16}Cl_2N_6O_4$) 的MS质量要求 m/z 475.1, LCMS实测值 m/z 475.1。

[0369] 2-(3,5-二氯-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 (实例19) 的合成. 在 N_2 下向(E) - (2-氰基-2-((2-(3,5-二氯-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯 (19a) (20mg, 42.1 μmol) 在HOAc (2mL) 中的混合物中加入NaOAc (17.3mg, 210 μmol)。将混合物在 120°C 下搅拌3小时。LCMS显示19a完全消耗, 并检测到所需的MS。将反应混合物减压浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μm ; 流动相: [水 (0.2%FA) - ACN]; 20% - 60%, 10min) 纯化以得到实例19。计算 $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{10}Cl_2N_6O_3$) 的MS质量要求 m/z 429.0, LCMS实测值 m/z 429.0; 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.09-8.16 (m, 1H), 7.76-7.88 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 1H), 6.86-7.07 (m, 2H), 3.77-3.84 (m, 3H)。

[0370] 实例20. N-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0372] 5-溴-N-异丙基-2-硝基苯胺 (20a) 的合成. 在 N_2 下向4-溴-2-氟-1-硝基苯 (1g, 4.55mmol) 和丙-2-胺 (1.07g, 18.2mmol, 1.56mL) 在 CH_3CN (20mL) 中的混合物中加入DIEA (2.94g, 22.7mmol, 3.96mL)。将混合物在50℃下搅拌2小时。TLC指示起始材料完全消耗, 并形成一个新斑点。将反应混合物减压浓缩, 并将残余物在水 (20mL) 中稀释, 并用乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL*2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩以得到20a。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.97-7.11 (m, 1H), 6.68-6.76 (m, 1H), 3.74-3.87 (m, 1H), 1.32-1.36 (m, 6H)。

[0373] 5-溴-N1-异丙基苯-1,2-二胺 (20b) 的合成. 在 N_2 下向5-溴-N-异丙基-2-硝基苯胺 (20a) (1.3g, 5.02mmol) 在EtOH (10mL) 中的混合物中加入 NH_4Cl (1.34g, 25.1mmol) 在 H_2O (3mL) 中的溶液和Fe (1.40g, 25.1mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。TLC指示20a完全消耗。过滤反应混合物且在减压下浓缩。将残余物在水 (20mL) 中稀释并用乙酸乙酯 (40mL*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL*2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩以得到20b。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.68-6.85 (m, 2H), 6.48-6.68 (m, 1H), 3.49-3.63 (m, 1H), 2.99-3.41 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.24 (s, 3H)。

[0374] 6-溴-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑 (20c) 的合成. 将5-溴-N1-异丙基苯-1,2-二胺 (20b) (1.1g, 4.80mmol) 和 $HC(OMe)_3$ (12mL) 的混合物在100℃下在 N_2 下搅拌2小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯) 指示20b完全消耗, 并形成一个新斑点。减压浓缩反应混合物以得到20c。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 1H), 4.54-4.63 (m, 1H), 1.57-1.65 (d, 6H)。

[0375] 异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 硼酸 (20d) 的合成. 在 N_2 下向6-溴-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑 (20c) (1g, 4.18mmol) 在MeOH (6mL) 中的混合物中加入连二硼酸 (1.12g, 12.6mmol)、DIEA (1.62g, 12.6mmol, 2.19mL) 和cataCXium A-Pd-G2 (28.0mg, 41.8 μ mol)。将混合物在50℃下搅拌0.5小时。TLC指示20c完全消耗, 并形成一个新斑点。将反应混合物过滤并减压浓缩以得到20d。

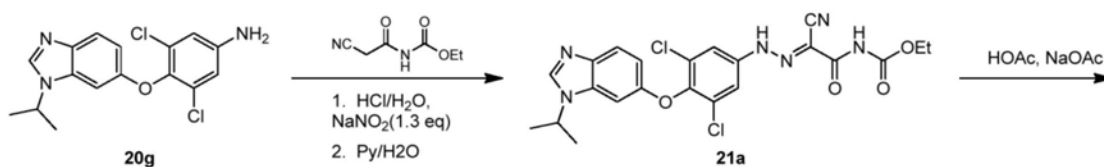
[0376] 异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(20e)的合成.在N₂下向异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)硼酸(20d)(853mg,4.18mmol)在CH₃CN(10mL)中的混合物中加入于H₂O(3mL)中的NH₄HCO₃(330mg,4.18mmol,344uL)和H₂O₂(948mg,8.36mmol,803uL,30%纯度)。将混合物在25℃下搅拌1小时。LCMS显示20d完全消耗,并检测到所需的MS。将残余物倒入NaHSO₃(20mL)中。水相用乙酸乙酯(30mL*2)萃取。合并的有机相用盐水(20mL*2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到20e。计算[M+1]⁺(C₁₀H₁₂N₂O)的MS质量要求m/z 177.1,LCMS实测值m/z 177.1。

[0377] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑(20f)的合成.在N₂下向1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(20e)(640mg,3.63mmol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯(839mg,4.00mmol)在DMF(10mL)中的混合物中加入K₂CO₃(753mg,5.45mmol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。TLC指示20e完全消耗,并形成多个新斑点。将反应混合物倒入水(15mL)中并用乙酸乙酯(30mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到20f。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.45(s,2H),8.25(s,1H),7.62(d,J=9.0Hz,1H),7.07(d,J=2.4Hz,1H),6.88(dd,J=2.6,9.0Hz,1H),4.85(s,8H),4.62-4.72(m,1H),1.56(d,J=6.8Hz,6H)。

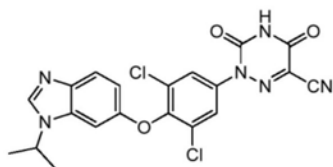
[0378] 3,5-二氯-4-((1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(20g)的合成.在N₂下向6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑(20f)(500mg,1.37mmol)在EtOH(8mL)中的混合物中加入NH₄Cl(365mg,6.83mmol)在H₂O(2mL)中的溶液和Fe(381mg,6.83mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。TLC指示20f完全消耗,并形成一个新斑点。过滤反应混合物且在减压下浓缩。残余物通过水洗涤以得到20g。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.18(s,1H),7.57(d,J=9.0Hz,1H),6.82-6.94(m,2H),6.69-6.82(m,2H),4.51-4.67(m,1H),4.60(br d,J=7.0Hz,2H),1.56(d,J=6.6Hz,6H)。

[0379] N-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例20)的合成.在N₂下向3,5-二氯-4-((1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(20g)(50mg,149umol)在THF(3mL)中的混合物中加入TEA(45.2mg,446umol,62.1uL)和5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰酰氯(22.1mg,149umol)。将混合物在25℃下搅拌1小时。LCMS显示20g完全消耗,并检测到所需的MS。将残余物倒入NaHCO₃(5mL)中并用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过水(2mL*2)和乙酸乙酯(2mL*4)洗涤以得到实例20。计算[M+1]⁺(C₁₉H₁₅Cl₂N₅O₄)的MS质量要求m/z 448.1,LCMS实测值m/z 448.1;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.22-8.36(m,1H),7.61-7.80(m,2H),7.51-7.60(m,1H),7.00-7.13(m,1H),6.61-6.73(m,1H),4.57-4.70(m,1H),3.33(br s,94H),1.39-1.54(m,6H)。

[0380] 实例21. 2-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



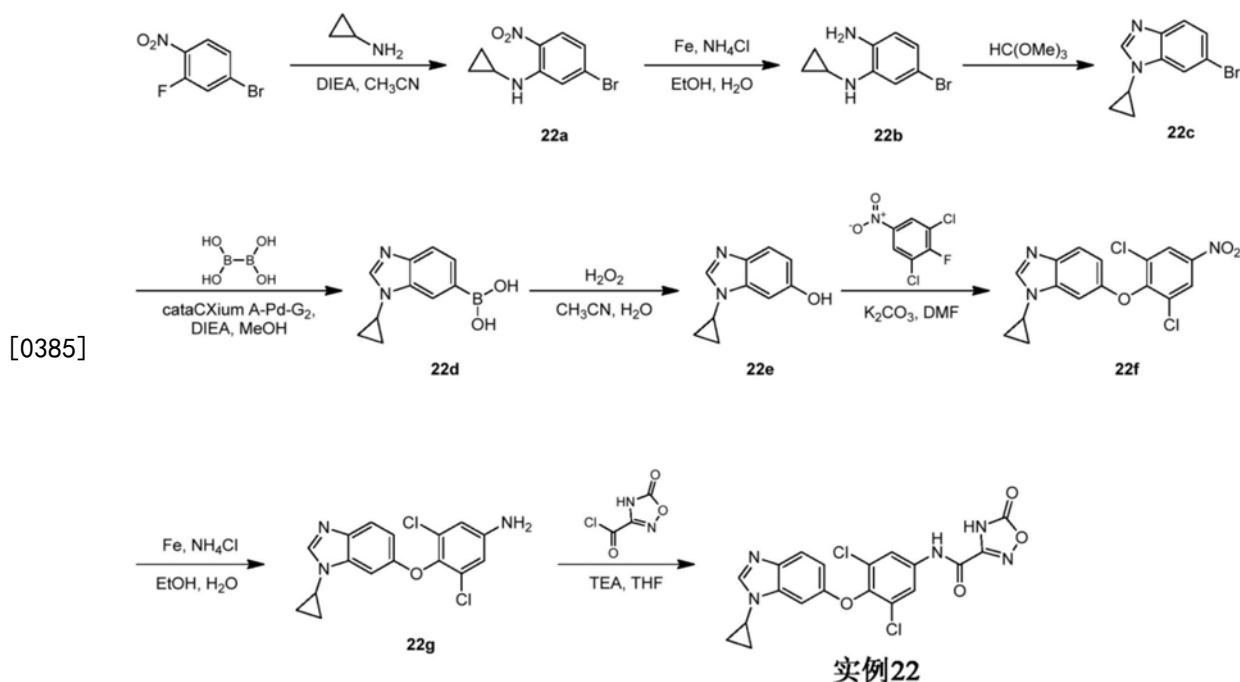
[0381]

**实例21**

[0382] (E)-2-(2-((2-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(21a)的合成.向3,5-二氯-4-((1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(20g)(100mg,297 μ mol)在HCl(1mL)中的混合物中加入于H₂O(2mL)中的NaNO₂(26.7mg,387 μ mol),并将所得混合物在0-5℃下搅拌0.5小时,然后在N₂下将反应混合物加入到(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(92.9mg,595 μ mol)在Py(1mL)和H₂O(2mL)中的混合物中.将最终混合物在0-5℃下继续搅拌0.5小时.LCMS显示20g完全消耗,并检测到所需的MS.过滤反应混合物并将滤饼真空干燥以得到21a.计算[M+1]⁺(C₂₂H₂₀Cl₂N₆O₄)的MS质量要求m/z 503.1,LCMS实测值m/z 503.1。

[0383] 2-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例21)的合成.在N₂下向(E)-2-(2-((2-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(21a)(100mg,199 μ mol)在HOAc(4mL)中的混合物中加入NaOAc(81.5mg,993 μ mol)。将混合物在120℃下搅拌3小时.LCMS显示21a完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主要峰.将反应混合物减压浓缩以得到残余物.残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN]纯化以得到实例21.计算[M+1]⁺(C₂₀H₁₄Cl₂N₆O₃)的MS质量要求m/z 457.1,LCMS实测值m/z 456.9;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.30(s,1H),7.81(s,2H),7.63(d,J=9.0Hz,1H),7.04(d,J=2.0Hz,1H),6.83-7.00(m,1H),4.63-4.72(m,1H),4.68(s,1H),2.59-2.67(m,1H),1.90-2.01(m,1H),1.63-1.65(m,1H),1.57(d,J=6.6Hz,5H)。

[0384] 实例22.N-(3,5-二氯-4-((1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0386] 5-溴-N-环丙基-2-硝基苯胺 (22a) 的合成. 在 N_2 下向4-溴-2-氟-1-硝基苯 (2g, 9.09mmol) 和环丙胺 (2.08g, 36.36mmol, 2.52mL) 在 CH_3CN (10mL) 中的混合物中加入DIEA (5.87g, 45.45mmol, 7.92mL)。将混合物在50℃下搅拌1小时。TLC指示起始材料完全消耗。将反应混合物减压浓缩, 并且残余物用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取。合并的有机相用盐水 (20mL*2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩以得到22a。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (dd, $J=9.0, 2.0Hz$, 1H), 6.56 (dd, $J=9.0, 2.0Hz$, 1H), 4.57 (s, 7H), 3.01 (br s, 2H), 2.27-2.36 (m, 1H), 0.57-0.70 (m, 2H), 0.28-0.38 (m, 2H)。

[0387] 5-溴-N1-环丙基苯-1,2-二胺 (22b) 的合成. 向5-溴-N-环丙基-2-硝基苯胺 (22a) (1g, 3.89mmol) 在EtOH (10mL) 和 H_2O (2mL) 中的溶液中加入Fe (1.09g, 19.45mmol) 和 NH_4Cl (1.04g, 19.45mmol)。将混合物在80℃下搅拌5小时。LCMS显示22a完全消耗, 并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤, 并且用EtOH (5mL*3) 洗涤垫饼。将合并的滤液真空浓缩。残余物用乙酸乙酯 (30mL*2) 和 H_2O (10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL*3) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩以得到22b。计算 $[M+1]^+$ ($C_9H_{11}BrN_2$) 的MS质量要求 m/z 227.0, LCMS实测值 m/z 227.1; 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 6.64-7.36 (m, 1H), 5.85-6.51 (m, 2H), 2.40-2.87 (m, 2H), 1.28-2.21 (m, 1H), 0.34-0.85 (m, 2H), -0.33-0.28 (m, 1H)。

[0388] 6-溴-1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑 (22c) 的合成. 将5-溴-N1-环丙基苯-1,2-二胺 (22b) (800mg, 3.52mmol) 在 $HC(OMe)_3$ (5mL) 中的溶液在100℃下搅拌2小时。LCMS显示22b完全消耗, 并检测到所需的MS。真空浓缩混合物。残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯) 纯化以得到22c。计算 $[M+1]^+$ ($C_{10}H_9BrN_2$) 的MS质量要求 m/z 237.0, LCMS实测值 m/z 237.1; 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.29-7.60 (m, 5H), 1.16-1.33 (m, 4H), 1.04-1.14 (m, 4H)。

[0389] (1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 硼酸 (22d) 的合成. 在 N_2 下向6-溴-1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑 (22c) (420mg, 1.77mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物中加入连二硼酸 (476.43mg, 5.31mmol)、DIPEA (686.82mg, 5.31mmol, 925.63uL) 和[2-(2-氨基苯基) 苯基]-

氯-钼;双(1-金刚烷基)-丁基-磷烷(11.84mg,17.71 μ mol)。将混合物在50℃下搅拌1小时。LCMS显示22c完全消耗,并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用MeOH(5mL*3)洗涤垫饼。将合并的滤液真空浓缩以得到22d。计算 $[M+1]^+$ (C₁₀H₁₁BN₂O₂)的MS质量要求m/z 203.1,LCMS实测值m/z 203.2。

[0390] 1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(22e)的合成。在N₂下向(1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)硼酸(22d)(350mg,1.73mmol)在H₂O(2mL)和CH₃CN(4mL)中的混合物中加入碳酸铵(136.97mg,1.73mmol,142.67 μ L)和H₂O₂(392.82mg,3.47mmol,332.90 μ L,30%纯度)。将混合物在20℃下搅拌1小时。LCMS指示22d完全消耗,并检测到所需的MS。将残余物倒入NaHSO₃(30mL)中并搅拌10分钟。水相用乙酸乙酯(20mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到22e。计算 $[M+1]^+$ (C₁₀H₁₀N₂O)的MS质量要求m/z 175.1,LCMS实测值m/z 175.2; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.93-8.01(m,1H),7.43(d,J=8.6Hz,1H),6.95-7.03(m,2H),6.76-6.83(m,2H),3.95-4.08(m,1H),1.99-2.04(m,2H),1.24(t,J=7.2Hz,4H),1.11-1.17(m,2H)。

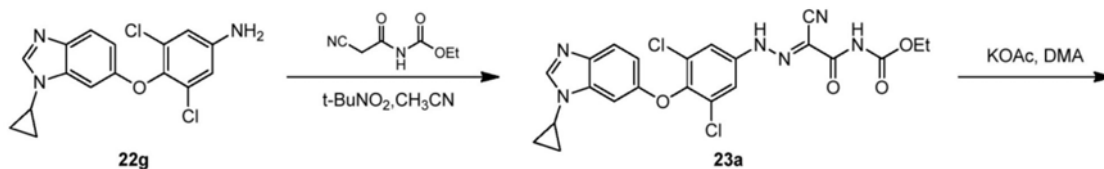
[0391] 1-环丙基-6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑(22f)的合成。向1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(22e)(300mg,1.72mmol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯(397.80mg,1.89mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入K₂CO₃(357.03mg,2.58mmol)。将混合物脱气并用N₂吹扫3次并在20℃下搅拌1小时。LCMS和TLC显示22e完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用乙酸乙酯(20mL*2)和H₂O(5mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到22f。计算 $[M+1]^+$ (C₁₆H₁₁Cl₂N₃O₃)的MS质量要求m/z 364.0,LCMS实测值m/z 364.0; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.46-8.48(m,2H),8.14(s,1H),7.61(d,J=9.0Hz,1H),7.11(d,J=2.4Hz,1H),6.89(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),4.03-4.07(m,1H),3.42(tt,J=7.0,3.6Hz,1H),3.21(s,3H),1.20-1.26(m,1H),1.10-1.16(m,2H),0.99-1.08(m,3H)。

[0392] 3,5-二氯-4-((1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(22g)的合成。向1-环丙基-6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑(22f)(410mg,1.13mmol)在EtOH(10mL)和H₂O(3mL)中的溶液中加入Fe(314.38mg,5.63mmol)和NH₄Cl(301.10mg,5.63mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。LCMS显示22f完全消耗,并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用EtOH(5mL*3)洗涤垫饼。合并的滤液用乙酸乙酯(15mL*2)和H₂O(5mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到22g。计算 $[M+1]^+$ (C₁₆H₁₃Cl₂N₃O)的MS质量要求m/z 334.0,LCMS实测值m/z 334.1; ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.07(s,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),6.93(d,J=2.4Hz,1H),6.86(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),6.75-6.80(m,2H),3.36-3.42(m,1H),1.07-1.14(m,2H),0.95-1.03(m,2H)。

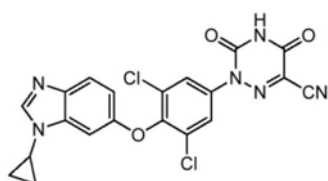
[0393] N-(3,5-二氯-4-((1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例22)的合成。向3,5-二氯-4-((1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(22g)(25mg,74.81 μ mol)在THF(3mL)中的溶液中加入TEA(22.71mg,224.42 μ mol,31.24 μ L)和5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羧酰氯(16.66mg,112.21 μ mol)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。LCMS显示22g完全消耗,并检测到所需的MS。将混合物用H₂O(1mL)和MeOH(5mL)淬灭并在25℃下搅拌10分钟。真空浓缩混合物。残余物通过制备型HPLC

(NH_4HCO_3) 柱: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5 μm ; 流动相: [水 (10mM NH_4HCO_3) - MeCN] 纯化以得到实例22。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$) 的MS质量要求 m/z 446.0, LCMS实测值 m/z 445.9; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97 (br s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.58 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.75 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 3.44 (td, $J=7.0, 3.6\text{Hz}$, 1H), 0.99-1.06 (m, 2H), 0.93-0.98 (m, 2H)。

[0394] 实例23. 2-(3,5-二氯-4-((1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



[0395]



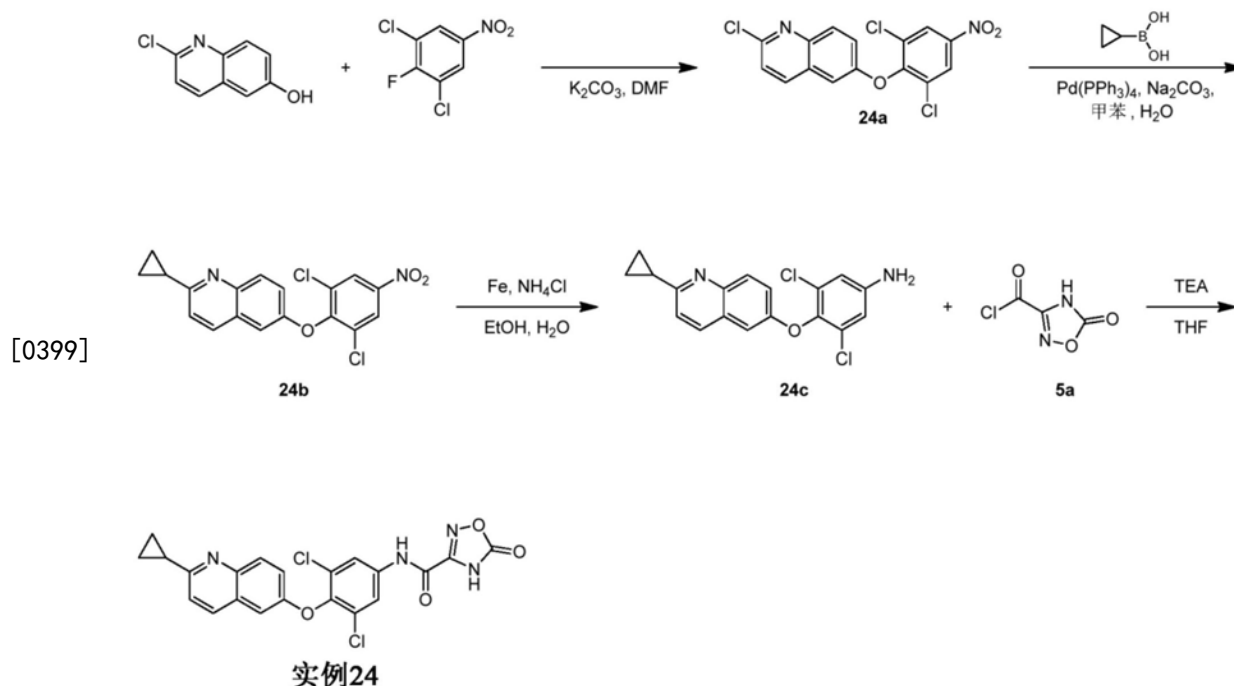
实例23

[0396] (E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(23a)的合成. 在0℃下向3,5-二氯-4-((1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(22g) (30mg, 89.77 μmol) 和N-(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(15.42mg, 98.74 μmol) 在 CH_3CN (2.5mL) 中的混合物中加入t-BuONO (18.51mg, 179.53 μmol , 21.35 μL)。然后将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示22g完全消耗, 并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤, 并且用MeOH (5mL*3) 洗涤垫饼。将合并的滤液真空浓缩以得到23a。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$) 的MS质量要求 m/z 501.0, LCMS实测值 m/z 501.1; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.42 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77-7.86 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 7.59 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.40 (m, 4H), 4.05 (br s, 4H), 1.19-1.38 (m, 36H), 0.89 (br d, $J=9.6\text{Hz}$, 4H)。

[0397] 2-(3,5-二氯-4-((1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例23)的合成. 向(E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((1-环丙基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(23a) (40mg, 79.79 μmol) 在DMA (3mL) 中的溶液中加入KOAc (15.66mg, 159.58 μmol)。将混合物在115℃下搅拌3小时。LCMS显示23a完全消耗, 并检测到所需的MS。将混合物滴加到 H_2O (4mL) 中, 搅拌10分钟。过滤混合物, 并且用 H_2O (1mL*3) 洗涤滤饼并真空干燥。残余物通过制备型HPLC; 柱: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5 μm ; 流动相: [水 (10mM NH_4HCO_3) - ACN]; B%: 15%-45%, 8min) 纯化以得到实例23。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3$) 的MS质量要求 m/z 455.0, LCMS实测值 m/z 454.9; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H), 1.00-1.06 (m, 2H), 0.95-1.00 (m, 2H)。

[0398] 实例24. N-(3,5-二氯-4-((2-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-

1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0400] 2-氯-6-(2,6-二氯-4-硝基-苯氧基)喹啉 (24a) 的合成. 将2-氯喹啉-6-醇 (400mg, 2.23mmol)、1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯 (561.21mg, 2.67mmol) 和 K_2CO_3 (461.71mg, 3.34mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次, 然后将混合物在 N_2 气氛下在 $25^\circ C$ 下搅拌1小时. TLC和LCMS显示反应完成. 反应混合物用 H_2O (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20mL*2) 萃取. 合并的有机层用盐水 (20mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩. 残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1至10:1) 纯化以得到24a. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 8.38 (s, 2H), 8.07 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)。

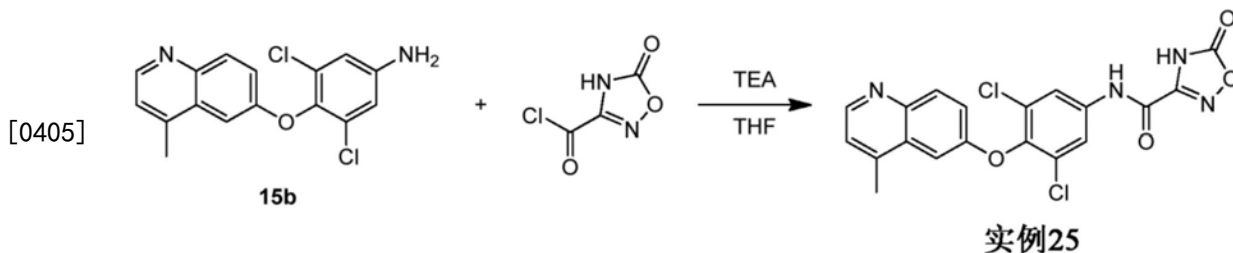
[0401] 2-环丙基-6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)喹啉 (24b) 的合成. 将2-氯-6-(2,6-二氯-4-硝基-苯氧基)喹啉 (24a) (200mg, 541.15 μ mol)、环丙基硼酸 (92.97mg, 1.08mmol)、 K_2CO_3 (224.37mg, 1.62mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (62.53mg, 54.11 μ mol) 在二噁烷 (10mL) 和 H_2O (1mL) 中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次, 然后将混合物在 N_2 气氛下在 $100^\circ C$ 下搅拌16小时. TLC和LCMS显示反应完成. 反应混合物用 H_2O (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20mL*2) 萃取. 合并的有机层用盐水 (20mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩. 残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1至10:1) 纯化以得到24b. 计算 $[M+H]^+$ ($C_{18}H_{12}Cl_2N_2O_3$) 的MS质量要求 m/z , 375.0, LCMS实测值 m/z 375.0。

[0402] 3,5-二氯-4-((2-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯胺 (24c) 的合成. 将2-环丙基-6-(2,6-二氯-4-硝基-苯氧基)喹啉 (24b) (200mg, 533.04 μ mol)、Fe (148.84mg, 2.67mmol) 和 NH_4Cl (142.57mg, 2.67mmol) 在EtOH (20mL) 和 H_2O (4mL) 中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次, 然后将混合物在 N_2 气氛下在 $90^\circ C$ 下搅拌3小时. TLC指示反应完成. 将反应混合物过滤并浓缩, 然后用 H_2O (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20mL*2) 萃取. 合并的有机层用盐水 (20mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到残余物. 残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1至5:1) 纯化以得到24c. 计算 $[M+H]^+$ ($C_{18}H_{14}Cl_2N_2O$) 的MS质量要求 m/z , 345.0, LCMS实测值 m/z

345.0. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.93 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.41 (dd, $J=9.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.74 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.16-2.26 (m, 1H), 1.04-1.12 (m, 4H)。

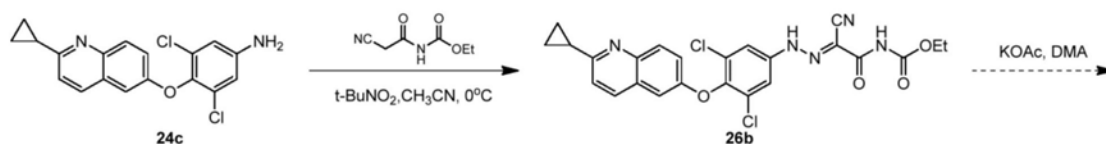
[0403] N-(3,5-二氯-4-((2-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例24)的合成.向3,5-二氯-4-[(2-环丙基-6-喹啉基)氧基]苯胺(24c) (20mg, 57.93 μmol)和TEA (11.72mg, 115.87 μmol , 16.13 μL)在THF (2mL)中的混合物中加入5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰酰氯 (17.21mg, 115.87 μmol),并将混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在25 $^\circ\text{C}$ 下搅拌0.5小时。LCMS显示反应完成,并检测到所需的MS。将反应混合物减压浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC (FA条件:柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μm ;流动相:[水 (0.2%FA) -ACN])纯化以得到实例24。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$)的MS质量要求 m/z , 457.0, LCMS实测值 m/z 457.0. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.04 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.95 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 2.24-2.28 (m, 1H), 1.08-1.16 (m, 4H)。

[0404] 实例25. N-(3,5-二氯-4-((4-甲基喹啉-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺

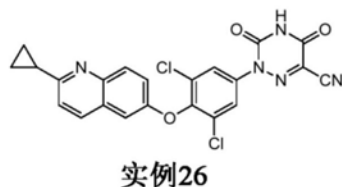


[0406] N-(3,5-二氯-4-((4-甲基喹啉-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例25)的合成.在 N_2 下向3,5-二氯-4-((4-甲基喹啉-6-基)氧基)苯胺(15b) (25mg, 78.3 μmol)在THF (2mL)中的混合物中加入TEA (15.9mg, 157 μmol , 21.8 μL)和5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰酰氯 (11.6mg, 78.3 μmol)。将混合物在20 $^\circ\text{C}$ 下搅拌1小时。LCMS显示15b完全消耗,并检测到所需的MS。将残余物倒入 NaHCO_3 (5mL)中。水相用乙酸乙酯 (10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水 (10mL*2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。粗产物通过DCM (2mL*1)和乙酸乙酯 (2mL*3)洗涤以得到实例25。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$)的MS质量要求 m/z 431.0, LCMS实测值 m/z 430.9; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.16-11.29 (m, 1H), 8.57-8.74 (m, 1H), 8.07-8.20 (m, 2H), 7.98-8.09 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 6.18-6.23 (m, 1H), 5.74-5.77 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 2.55-2.72 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)。

[0407] 实例26. 2-(3,5-二氯-4-((2-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



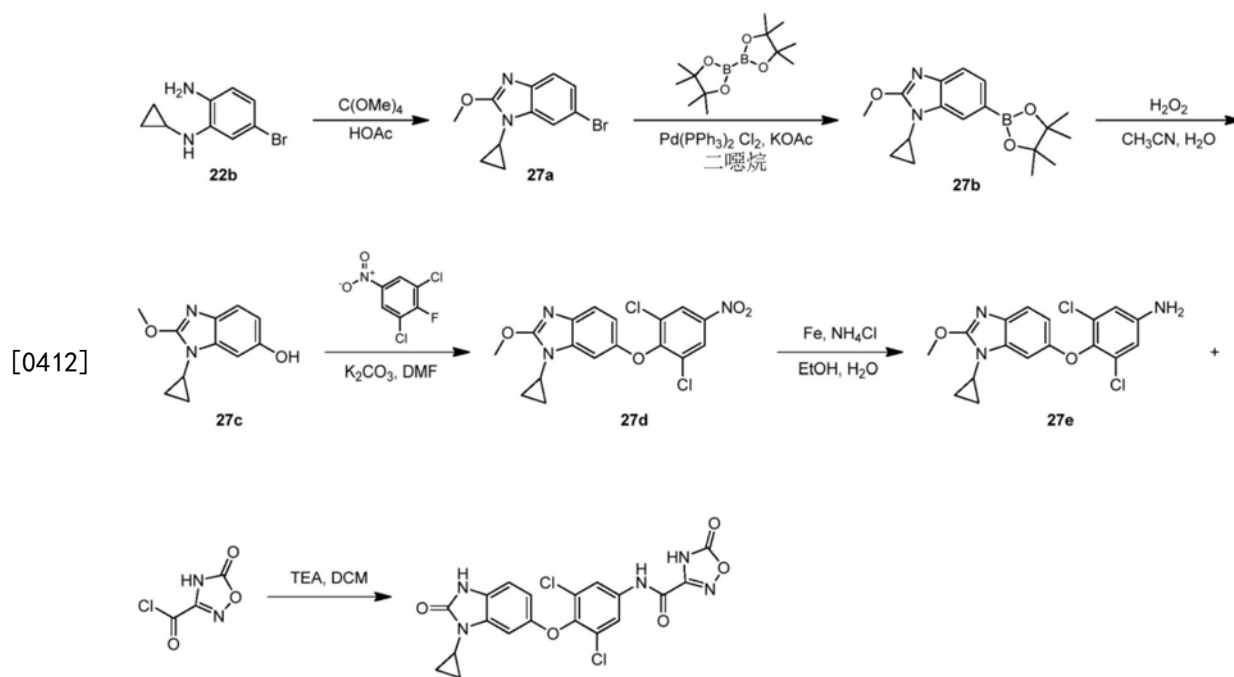
[0408]



[0409] (E)-2-(2-((3,5-二氯-4-((2-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(26b)的合成.在0℃下向3,5-二氯-4-[(2-环丙基-6-喹啉基)氧基]苯胺(24c)(40mg,115.87 μ mol)和N-(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(90.46mg,579.34 μ mol)在CH₃CN(3mL)中的溶液中滴加亚硝酸叔丁酯(23.90mg,231.73 μ mol,27.56 μ L)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示反应完成,并检测到所需的MS。将反应混合物减压浓缩以得到26b。计算[M+H]⁺(C₂₄H₁₉Cl₂N₅O₄)的MS质量要求m/z,512.1,LCMS实测值m/z512.1。

[0410] 2-(3,5-二氯-4-((2-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例26)的合成.将N-[(2E)-2-氰基-2-[[3,5-二氯-4-[(2-环丙基-6-喹啉基)氧基]苯基]亚肼基]乙酰基]氨基甲酸乙酯(26b)(60mg,117.11 μ mol)和KOAc(22.99mg,234.22 μ mol)在DMA(4mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在115℃下搅拌3小时。LCMS显示反应完成,并检测到所需的MS。过滤反应混合物且在减压下浓缩。残余物通过制备型HPLC(TFA条件:柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例26。计算[M+H]⁺(C₂₂H₁₃Cl₂N₅O₃)的MS质量要求m/z,466.0,LCMS实测值m/z 466.0;¹H NMR(400MHz,CD₃OD)8.03(d,J=8.4Hz,1H),7.96(d,J=9.2Hz,1H),7.83(s,2H),7.50(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),7.21(d,J=8.6Hz,1H),7.00(d,J=2.8Hz,1H),2.22-2.30(m,1H),1.04-1.17(m,4H)。

[0411] 实例27.N-(3,5-二氯-4-((3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0413] 6-溴-1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑 (27a) 的合成. 向5-溴-N1-环丙基苯-1,2-二胺 (22b) (1g, 4.40mmol) 在AcOH (10mL) 中的溶液中加入四甲氧基甲烷 (1.20g, 8.81mmol)。将混合物在50℃下搅拌1小时。LCMS显示22b完全消耗, 并检测到所需的MS。减压浓缩反应混合物以除去AcOH。残余物用H₂O (15mL) 稀释并用乙酸乙酯 (25mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (15mL*3) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯) 纯化以得到27a。计算[M+1]⁺ (C₁₁H₁₁BrN₂O) 的MS质量要求m/z 267.0, LCMS实测值m/z 267.1; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.55 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.08 (tt, J=7.0, 3.6Hz, 1H), 1.09-1.20 (m, 2H), 0.94-1.02 (m, 2H)。

[0414] 1-环丙基-2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑 (27b) 的合成. 在N₂下, 在20℃下向6-溴-1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑 (27a) (100mg, 374.36umol) 和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (114.08mg, 449.23umol) 在二噁烷 (3mL) 中的溶液中加入KOAc (183.70mg, 1.87mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26.28mg, 37.44umol)。将混合物在90℃下搅拌4小时。LCMS显示27a完全消耗, 并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤, 并且用乙酸乙酯 (5mL*3) 洗涤垫饼。将合并的滤液真空浓缩。残余物用H₂O (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (15mL*3) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩以得到27b。计算[M+1]⁺ (C₁₇H₂₃BN₂O₃) 的MS质量要求m/z 315.2, LCMS实测值m/z 315.1; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.81 (s, 1H), 7.57 (br d, J=8.0Hz, 2H), 7.36-7.44 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.11 (td, J=7.0, 3.55Hz, 1H), 1.32-1.41 (m, 13H)。

[0415] 1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇 (27c) 的合成. 在N₂下向1-环丙基-2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑 (27b) (110mg, 350.11umol) 在H₂O (1.5mL) 和CH₃CN (3mL) 中的混合物中加入碳酸铵 (27.68mg, 350.11umol, 28.83uL) 和H₂O₂ (79.38mg, 700.22umol, 67.27uL, 30%纯度)。将混合物在20℃下搅拌1小时。LCMS指示27b完全消耗, 并检测到所需的MS。将残余物倒入NaHSO₃ (30mL) 中并

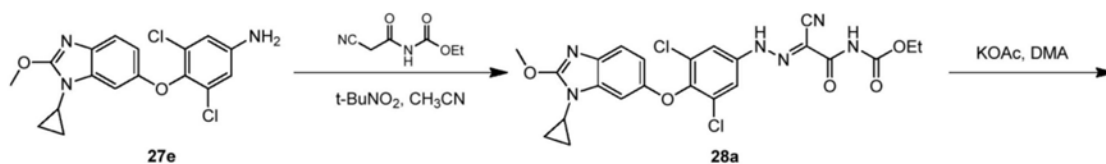
搅拌10分钟。水相用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩以得到27c。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$)的MS质量要求 m/z 205.1, LCMS实测值 m/z 205.1。

[0416] 1-环丙基-6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(27d)的合成。向1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(27c)(70mg, 342.76 μmol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯(79.17mg, 377.04 μmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (71.06mg, 514.14 μmol)。将混合物脱气并用 N_2 吹扫3次并在20℃下搅拌1小时。LCMS和TLC显示27c完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用乙酸乙酯(20mL*2)和 H_2O (5mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到27d。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$)的MS质量要求 m/z 394.0, LCMS实测值 m/z 394.1; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.45(s, 2H), 7.32(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.96(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.65(dd, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.15(s, 3H), 3.01-3.10(m, 1H), 1.04-1.14(m, 2H), 0.90-0.97(m, 2H)。

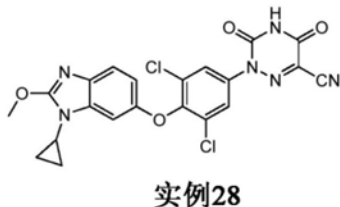
[0417] 3,5-二氯-4-((1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(27e)的合成。向1-环丙基-6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(27d)(120mg, 304.41 μmol)在EtOH(3mL)和 H_2O (1mL)中的溶液中加入Fe(85.01mg, 1.52mmol)和 NH_4Cl (81.41mg, 1.52mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。LCMS显示27d完全消耗,并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用EtOH(5mL*3)洗涤垫饼。合并的滤液用乙酸乙酯(15mL*2)和 H_2O (5mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到27e。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$)的MS质量要求 m/z 364.1, LCMS实测值 m/z 364.1; ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.98(s, 1H), 7.53-7.70(m, 1H), 7.28(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.73-6.81(m, 3H), 6.64(br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.12(s, 3H), 2.97-3.05(m, 3H), 2.86(s, 2H), 1.07(br d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 0.91(br s, 2H)。

[0418] N-(3,5-二氯-4-((3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例27)的合成。向3,5-二氯-4-((1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(27e)(50mg, 137.28 μmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TEA(41.67mg, 411.83 μmol , 57.32 μL)和5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羧酰氯(30.58mg, 205.92 μmol)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。LCMS显示27e完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用 H_2O (1mL)和MeOH(5mL)淬灭。真空浓缩混合物。残余物通过制备型HPLC($(\text{NH}_4\text{HCO}_3)$ 柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μm ;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-MeCN])纯化以得到实例27。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$)的MS质量要求 m/z 462.0, LCMS实测值 m/z 461.9; ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82(br s, 1H), 10.65(s, 1H), 8.10(s, 2H), 6.91-7.26(m, 3H), 6.83(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.76(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.30(dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 2.81(br s, 1H), 0.97(br d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 0.81(br s, 2H)。

[0419] 实例28. 2-(3,5-二氯-4-((1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



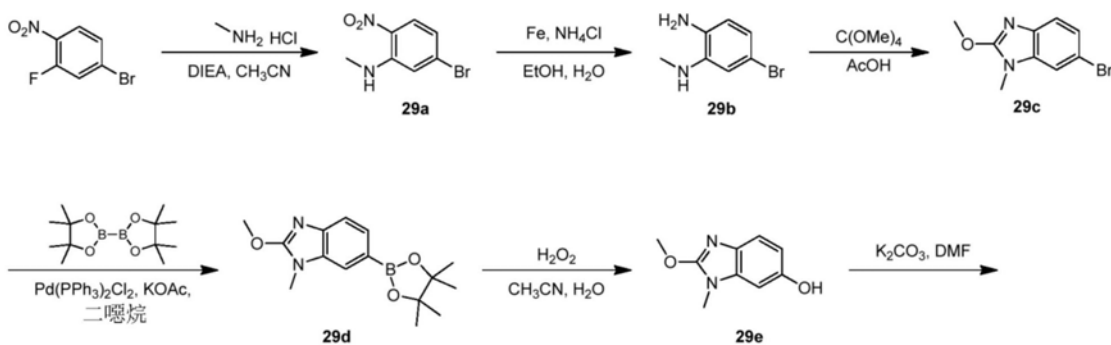
[0420]



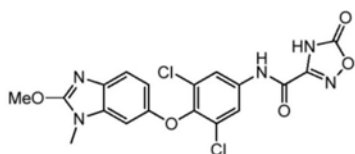
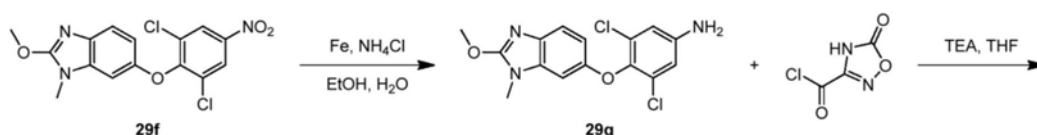
[0421] (E)-2-(2-(2-(3,5-二氯-4-((1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(28a)的合成.在0℃下向3,5-二氯-4-((1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(27e)(180mg,494.20umol)和(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(84.88mg,543.62umol)在CH₃CN(6mL)中的混合物中加入t-BuONO(101.92mg,988.40umol,117.56uL)。然后将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示27e完全消耗,并检测到所需的MS。将混合物真空浓缩以得到28a。计算[M+1]⁺(C₂₃H₂₀Cl₂N₆O₅)的MS质量要求m/z 531.1,LCMS实测值m/z 531.1。

[0422] 2-(3,5-二氯-4-((1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例28)的合成.向(E)-2-(2-(2-(3,5-二氯-4-((1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(28a)(260mg,489.32umol)在DMA(3mL)中的溶液中加入KOAc(96.04mg,978.64umol)。将混合物在115℃下搅拌3小时。LCMS显示28a完全消耗,并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用MeOH(5mL*3)洗涤垫饼。将合并的滤液真空浓缩。残余物通过制备型HPLC((FA)柱:Welch Ultimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例28。计算[M+1]⁺(C₂₁H₁₄Cl₂N₆O₄)的MS质量要求m/z 485.0,LCMS实测值m/z 484.9;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.82(s,2H),7.31(d,J=8.6Hz,1H),6.90(d,J=2.6Hz,1H),6.55(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),4.07(s,3H),3.10(tt,J=7.0,3.6Hz,1H),1.01-1.07(m,2H),0.85-0.90(m,2H)。

[0423] 实例29.N-(3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0424]



实例29

[0425] 5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺 (29a) 的合成. 向4-溴-2-氟-1-硝基苯 (1g, 4.55mmol) 在 CH_3CN (25mL) 中的溶液中加入DIEA (2.94g, 22.7mmol, 3.96mL) 和甲胺 (1.23g, 18.3mmol, HCl)。将混合物在50℃下搅拌1小时。TLC指示起始材料完全消耗, 并形成一个新斑点。将反应混合物在乙酸乙酯 (25mL) 和 H_2O (25mL) 之间分配。分离有机相, 用饱和NaCl (25mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到29a。 ^1H NMR (400MHz, CD_3Cl) δ 11.25-11.44 (m, 1H), 8.04 (br d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.01-8.08 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 1H), 3.01-3.05 (m, 3H), 1.46 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H)。

[0426] 5-溴-N1-甲基苯-1,2-二胺 (29b) 的合成. 向5-溴-N-甲基-2-硝基苯胺 (29a) (1.05g, 4.54mmol) 在EtOH (30mL) 和 H_2O (10mL) 中的溶液中加入 NH_4Cl (1.22g, 22.7mmol) 和Fe (1.27g, 22.7mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。TLC指示29a完全消耗, 并形成一个新斑点。将反应混合物过滤, 然后用乙酸乙酯 (10mL*3) 萃取滤液。合并的有机层用饱和NaCl (5mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到29b。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 6.66-6.72 (m, 1H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.46-6.51 (m, 1H), 2.99-3.35 (m, 2H), 2.71-2.82 (m, 3H)。

[0427] 6-溴-2-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (29c) 的合成. 向5-溴-N1-甲基苯-1,2-二胺 (29b) (400mg, 1.99mmol) 在AcOH (6mL) 中的溶液中加入四甲氧基甲烷 (2.17g, 15.9mmol)。将混合物在50℃下搅拌1小时。LCMS显示29b完全消耗, 并检测到一个具有所需MS的主峰。在0℃下, 反应混合物通过加入 NaHCO_3 (30mL) 淬灭, 然后用乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取。合并的有机层用饱和NaCl (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯) 纯化以得到29c。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.37 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 2H), 4.10-4.15 (m, 3H), 3.43-3.49 (m, 3H)。

[0428] 2-甲氧基-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(29d)的合成.向6-溴-2-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(29c)(330mg, 1.37mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(1.04g, 4.11mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液中加入Pd(PPh₃)₂Cl₂(96.1mg, 136.9μmol)和KOAc(1.34g, 13.7mmol)。将混合物在120℃下搅拌16小时。LCMS显示29c完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物过滤并用乙酸乙酯(30mL*3)萃取滤液。合并的有机层用饱和NaCl(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到29d。计算[M+1]⁺(C₁₅H₂₁BN₂O₃)的MS质量要求m/z 289.2,LCMS实测值m/z 289.2;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.54-7.61(m, 2H), 7.45-7.49(m, 1H), 4.12-4.16(m, 3H), 3.48-3.52(m, 3H), 1.17-1.23(m, 12H)。

[0429] 2-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(29e)的合成.向2-甲氧基-1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(29d)(240mg, 1.17mmol)在CH₃CN(5mL)中的溶液中加入NH₄HCO₃(92.11mg, 1.17mmol, 95.9μL)在H₂O(2mL)中的溶液和H₂O₂(264mg, 2.33mmol, 224μL, 30%纯度)。将混合物在20℃下搅拌2小时。LCMS显示29d完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。通过添加Na₂S₂O₃(10mL)淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机层用饱和NaCl(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到29e。计算[M+1]⁺(C₉H₁₀N₂O₂)的MS质量要求m/z 179.1,LCMS实测值m/z 179.1;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.24-7.33(m, 1H), 6.55-6.66(m, 2H), 4.08-4.11(m, 3H), 3.38-3.49(m, 3H), 1.94-2.05(m, 3H), 1.76-1.91(m, 3H)。

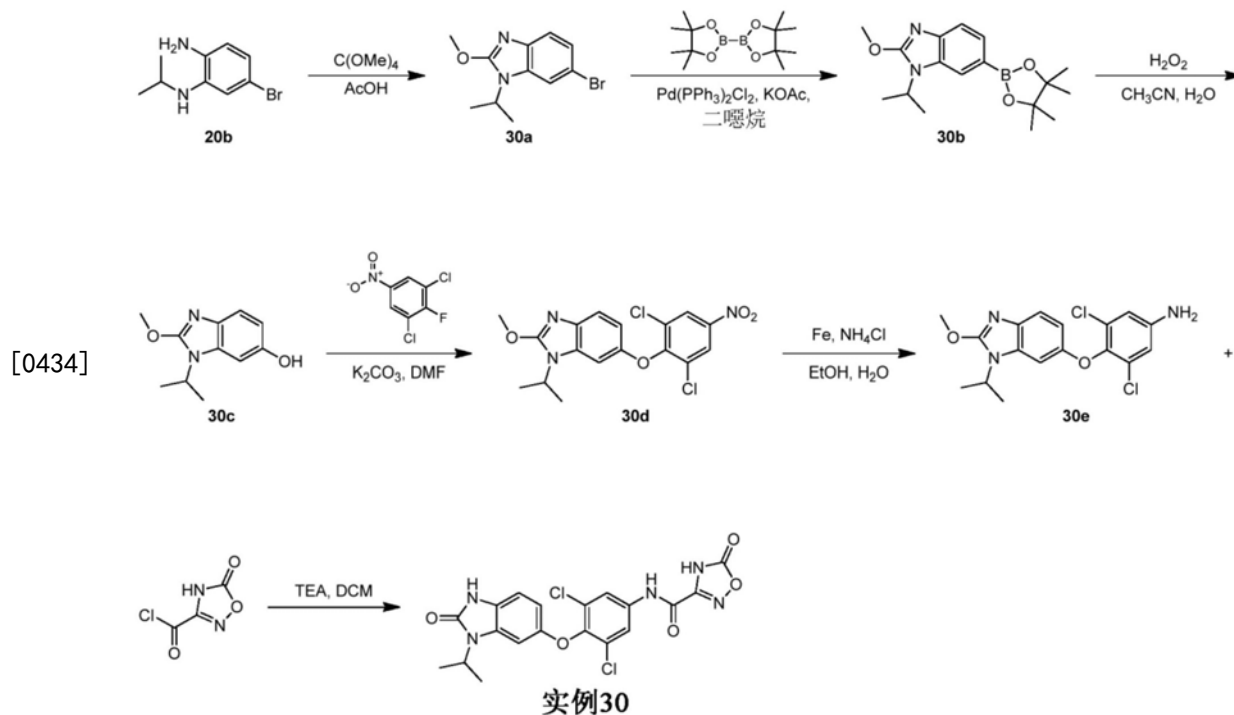
[0430] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(29f)的合成.向2-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(29e)(240mg, 1.35mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入K₂CO₃(279mg, 2.02mmol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(311mg, 1.48mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。LCMS显示29e完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。通过加入H₂O(5mL)淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机层用饱和NaCl(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到29f。计算[M+1]⁺(C₁₅H₁₁Cl₂N₃O₄)的MS质量要求m/z 368.0,LCMS实测值m/z 368.0;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.20-8.44(m, 2H), 7.40-7.53(m, 1H), 6.55-6.74(m, 2H), 4.13-4.29(m, 3H), 3.45-3.63(m, 3H)。

[0431] 3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(29g)的合成.向6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(29f)(160mg, 435μmol)在EtOH(3mL)中的溶液中加入Fe(121mg, 2.17mmol)和于H₂O(1mL)中的NH₄Cl(116mg, 2.17mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。LCMS显示29f完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物过滤,然后用乙酸乙酯(10mL*3)萃取滤液。合并的有机层用饱和NaCl(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到29g。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.31-7.36(m, 1H), 6.63-6.65(m, 2H), 6.55-6.62(m, 2H), 4.07-4.12(m, 3H), 3.60-3.75(m, 2H), 3.35-3.46(m, 3H)。

[0432] N-(3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例29)的合成.向3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(29g)(10mg, 29.6μmol)在THF(1mL)中的溶液中加入Et₃N(15.0mg, 148μmol, 20.6μL)和5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羧酰氯(8.78mg,

59.2 μ mol)。将混合物在20℃下搅拌20分钟。LCMS显示29g完全消耗,并检测到一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。残余物通过制备型HPLC (HCl条件:柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m;流动相:[水(0.04% HCl) - ACN]) 纯化以得到实例29。计算[M+1]⁺ (C₁₈H₁₃Cl₂N₅O₅) 的MS质量要求m/z 450.0, LCMS实测值m/z 449.9; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.74-7.85 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 6.59-6.60 (m, 1H), 6.55-6.58 (m, 1H), 4.03-4.06 (m, 3H), 3.33-3.37 (m, 3H)。

[0433] 实例30. N-(3,5-二氯-4-((3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0435] 6-溴-1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑 (30a) 的合成. 向5-溴-N1-异丙基苯-1,2-二胺 (20b) (400mg, 1.75mmol) 在AcOH (5mL) 中的溶液中加入四甲氧基甲烷 (1.90g, 13.97mmol)。将混合物在50℃下搅拌1小时。LC-MS显示20b完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。通过在0℃下加入NaHCO₃ 30mL淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取。合并的有机层用饱和NaCl (30mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯) 纯化以得到30a。计算[M+1]⁺ (C₁₁H₁₃BrN₂O) 的MS质量要求m/z 269.0, LCMS实测值m/z 269.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.53 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.52-4.71 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 1.50-1.60 (m, 6H)。

[0436] 1-异丙基-2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑 (30b) 的合成. 向6-溴-1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑 (30a) (320mg, 1.19mmol) 和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (905.78mg, 3.57mmol) 在二噁烷 (15mL) 中的溶液中加入Pd (PPh₃)₂Cl₂ (83.45mg, 118.90 μ mol) 和KOAc (1.17g, 11.89mmol)。将混合物在120℃下搅拌16小时。LC-MS显示30a完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。过滤反应混合物,然后向滤液中加入30mL H₂O。水层用乙酸乙酯 (30mL*3) 萃取。合并的有机层用饱和NaCl (30mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到30b。计算[M+1]⁺ (C₁₇H₂₅BN₂O₃) 的MS质量要求m/z 317.2, LCMS实测值

m/z 317.1。

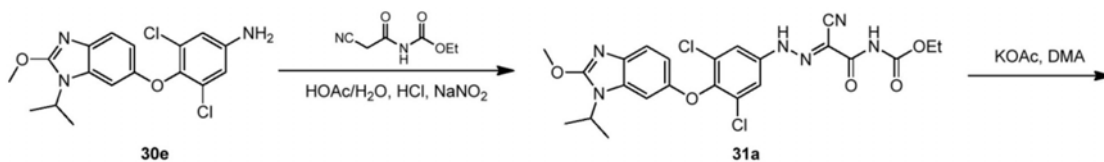
[0437] 1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(30c)的合成.向1-异丙基-2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(30b)(375mg, 1.19mmol)在H₂O(2mL)中的溶液中加入于CH₃CN(5mL)中的NH₄HCO₃(93.76mg, 1.19mmol, 97.67uL)和H₂O₂(268.89mg, 2.37mmol, 227.88uL, 30%纯度)。将混合物在20℃下搅拌2小时。LCMS显示30b完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。通过添加Na₂S₂O₃(10mL)淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机层用饱和NaCl(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到30c。计算[M+1]⁺(C₁₁H₁₄N₂O₂)的MS质量要求m/z 207.1,LCMS实测值m/z 207.1。

[0438] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(30d)的合成.向1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(30c)(244mg, 1.18mmol)在DMF(1mL)中的溶液中加入K₂CO₃(245.26mg, 1.77mmol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(273.28mg, 1.30mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。LCMS显示30c完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。反应混合物通过加入H₂O(5mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机层用饱和NaCl(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到30d。计算[M+1]⁺(C₁₇H₁₅Cl₂N₃O₄)的MS质量要求m/z 396.0,LCMS实测值m/z 396.1; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.28-8.38(m, 2H), 7.39-7.44(m, 1H), 6.86-6.89(m, 1H), 6.52-6.56(m, 1H), 4.51-4.60(m, 1H), 4.16-4.19(m, 3H), 1.50-1.55(m, 6H)。

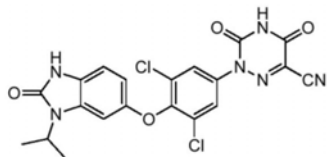
[0439] 3,5-二氯-4-((1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(30e)的合成.向6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(30d)(150mg, 378.57umol)在EtOH(3mL)中的溶液中加入Fe(105.71mg, 1.89mmol)和于H₂O(1mL)中的NH₄Cl(101.25mg, 1.89mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。TLC指示30d完全消耗。将反应混合物过滤,并用乙酸乙酯(10mL*3)萃取滤液。合并的有机层用饱和NaCl(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到30e。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.38-7.41(m, 1H), 6.83-6.86(m, 1H), 6.70-6.73(m, 1H), 6.57-6.62(m, 1H), 4.51-4.58(m, 1H), 4.14-4.18(m, 2H), 3.74-3.77(m, 1H), 1.49-1.54(m, 6H), 1.24-1.29(m, 2H)。

[0440] N-(3,5-二氯-4-((3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例30)的合成.向3,5-二氯-4-((1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(30e)(30mg, 81.91umol)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入TEA(24.87mg, 245.73umol, 34.20uL)和5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羧酰氯(18.25mg, 122.87umol)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。LCMS显示30e完全消耗,并检测到痕量的所需MS。将混合物继续搅拌2小时。LCMS显示反应完成。用MeOH(5mL)淬灭反应混合物并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC((FA)柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到粗产物。粗产物通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到实例30。计算[M+1]⁺(C₁₉H₁₅Cl₂N₅O₅)的MS质量要求m/z 464.0,LCMS实测值m/z 464.0; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.96(s, 2H), 6.95(d, J=8.6Hz, 1H), 6.81(d, J=2.2Hz, 1H), 6.44(dd, J=8.6, 2.4Hz, 1H), 4.61(dq, J=14.0, 6.8Hz, 1H), 1.48(d, J=7.0Hz, 6H)。

[0441] 实例31. 2-(3,5-二氯-4-((3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



[0442]

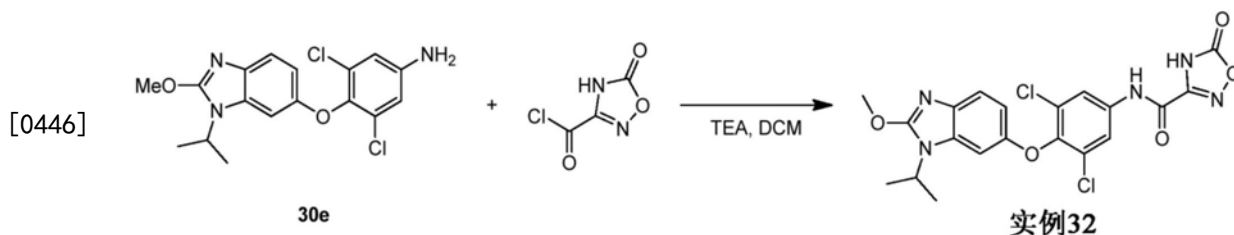


实例31

[0443] (E)-2-(2-(2-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(31a)的合成.在0℃下向3,5-二氯-4-((1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(30e)(35mg,95.57 μ mol)在HOAc(2mL)和H₂O(1mL)中的溶液中加入(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(16.86mg,107.99 μ mol)。接下来,在-2-4℃下滴加HCl(1M,23.89 μ L),然后将混合物在0℃下搅拌10分钟。在0℃下将NaNO₂(8.57mg,124.24 μ mol)在H₂O(0.05mL)中的溶液滴加到反应混合物中。然后将混合物在0℃下搅拌6小时。LCMS显示30e完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。反应混合物通过加入H₂O(5mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到31a。计算[M+1]⁺(C₂₃H₂₂Cl₂N₆O₅)的MS质量要求m/z 533.1,LCMS实测值m/z 533.1;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.03-11.06(m,1H),7.35-7.38(m,1H),7.02-7.03(m,1H),6.56-6.60(m,1H),4.23-4.26(m,2H),4.18-4.20(m,2H),4.15-4.17(m,2H),1.45-1.51(m,6H)。

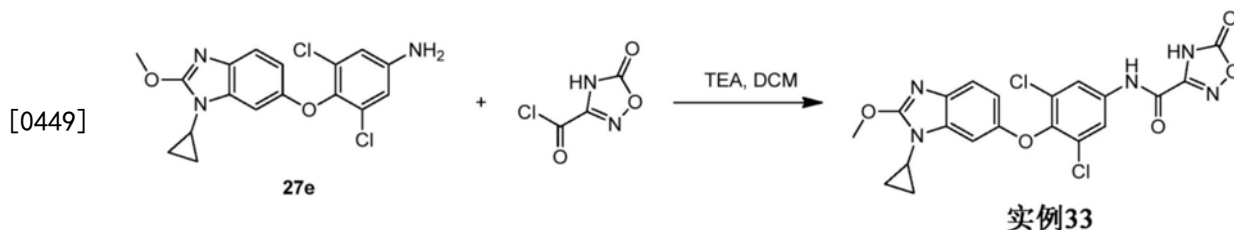
[0444] 2-(3,5-二氯-4-((3-异丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例31)的合成.向(E)-2-(2-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(31a)(20mg,37.50 μ mol)在DMA(1mL)中的溶液中加入KOAc(7.36mg,75.00 μ mol)。将混合物在110℃下搅拌6小时。LCMS显示31a完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。反应混合物通过加入H₂O(5mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例31。计算[M+H]⁺(C₂₀H₁₄Cl₂N₆O₄)的MS质量要求m/z 473.0,MS实测值m/z 473.1;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.76(s,1H),7.80(s,2H),7.00(s,1H),6.86(d,J=8.4Hz,1H),6.52(s,1H),6.25(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),4.53(dt,J=13.8,7.0Hz,1H),2.67-2.84(m,1H),2.52-2.57(m,3H),1.41(d,J=7.0Hz,6H)。

[0445] 实例32.N-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



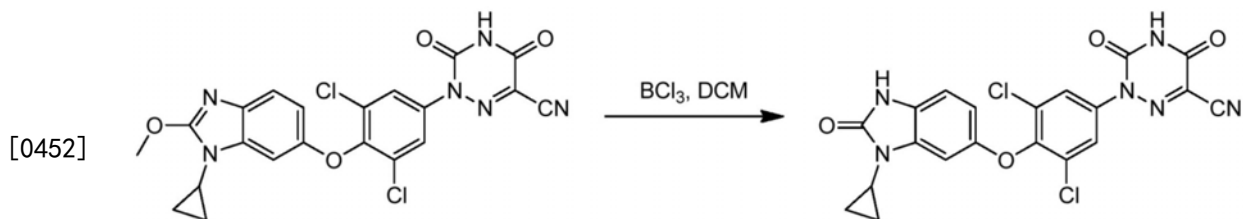
[0447] N-(3,5-二氯-4-((1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例32)的合成.向3,5-二氯-4-((1-异丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(30e)(30mg,81.91 μ mol)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入TEA(24.87mg,245.73 μ mol,34.20 μ L)和5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羧酰氯(18.25mg,122.87 μ mol)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。LCMS显示30e完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用NaHCO₃(10mL)淬灭并用DCM(10mL*2)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC((FA)柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例32。计算[M+1]⁺(C₂₀H₁₇Cl₂N₅O₅)的MS质量要求m/z 478.1,LCMS实测值m/z 477.9;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.49(br s,1H),8.14(s,2H),7.29(d,J=8.6Hz,1H),6.99(d,J=1.8Hz,1H),6.49(dd,J=8.62,1.65Hz,1H),4.61(dt,J=13.6,6.8Hz,1H),4.07(s,3H),1.41(d,J=6.8Hz,6H)。

[0448] 实例33.N-(3,5-二氯-4-((1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0450] N-(3,5-二氯-4-((1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例33)的合成.向3,5-二氯-4-((1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(27e)(20mg,54.91 μ mol)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入TEA(16.67mg,164.73 μ mol,22.93 μ L)和5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羧酰氯(12.23mg,82.37 μ mol)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。LCMS和HPLC显示27e完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用NaHCO₃(10mL)淬灭并搅拌10分钟。混合物用DCM(15mL*2)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型HPLC((NH₄HCO₃)柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5 μ m;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN])纯化以得到实例33。[M+1]⁺(C₂₀H₁₅Cl₂N₅O₅)的计算的MS质量要求m/z 476.0,LCMS实测值m/z 475.9;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.59(br s,1H),8.14(s,2H),7.30(d,J=8.6Hz,1H),6.84(d,J=2.4Hz,1H),6.54(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),4.07(s,3H),3.08(tt,J=7.0,3.6Hz,1H),1.00-1.10(m,2H),0.82-0.90(m,2H)。

[0451] 实例34. 2-(3,5-二氯-4-((3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈

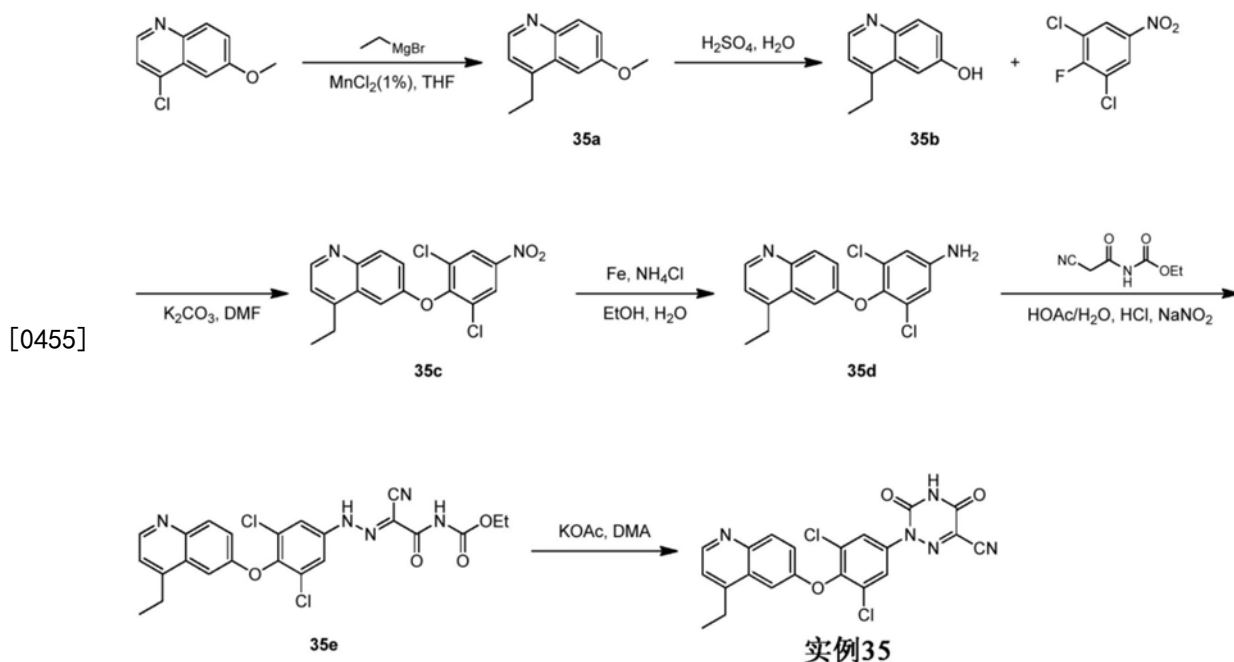


实例28

实例34

[0453] 2-(3,5-二氯-4-((3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例34)的合成.向2-(3,5-二氯-4-((1-环丙基-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例28)(10mg,20.61 μ mol)在DCM(3mL)中的溶液中加入BCl₃(1M,41.21 μ L)。将混合物在40℃下搅拌32小时。LCMS显示实例28完全消耗,并发现所需的MS。混合物用MeOH(2mL)淬灭并在25℃下搅拌10分钟。真空浓缩混合物。残余物通过制备型HPLC((FA)柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例34。[M+1]⁺(C₂₀H₁₂Cl₂N₆O₄)的计算的MS质量要求m/z 471.0,LCMS实测值m/z 470.9;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.69(s,1H),7.81(s,2H),6.82-6.87(m,2H),6.31(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),2.83(tt,J=7.0,3.6Hz,1H),0.95-1.01(m,2H),0.80-0.86(m,2H)。

[0454] 实例35. 2-(3,5-二氯-4-((4-乙基喹啉-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



[0456] 4-乙基-6-甲氧基喹啉(35a)的合成.向4-氯-6-甲氧基喹啉(600mg,3.10mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入二氯化锰(12.58mg,0.1mmol)。在0℃下向混合物中滴加EtMgBr(2M,2.32mL)。将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示起始材料完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。通过添加NH₄Cl水溶液(10mL)淬灭反应混合物。混合物用乙酸乙酯(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到35a。计算[M+1]⁺(C₁₂H₁₃NO)的MS质量

要求 m/z 188.1; MS实测值 m/z 188.0; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=9.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.03-3.11 (m, 2H), 1.41 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0457] 4-乙基喹啉-6-醇 (35b) 的合成. 将4-乙基-6-甲氧基喹啉 (35a) (537mg, 2.87mmol) 在 H_2SO_4 (3mL) 和 H_2O (3mL) 中的溶液在 100°C 下搅拌24小时。TLC和LCMS显示35a完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。用氢氧化铵将混合物调节至pH 9。过滤混合物, 并且用 H_2O (20mL*3) 洗涤滤饼, 并真空干燥以得到35b。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$) 的MS质量要求 m/z 174.1, MS实测值 m/z 174.2; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.67 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.33 (dd, $J=9.0, 2.57\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 2.98-3.11 (m, 2H), 1.34-1.45 (m, 3H)。

[0458] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-4-乙基喹啉 (35c) 的合成. 向4-乙基喹啉-6-醇 (35b) (423mg, 2.44mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液中加入1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯 (512.82mg, 2.44mmol) 和 K_2CO_3 (675.03mg, 4.88mmol)。将混合物在 20°C 下搅拌1小时。TLC指示35c完全消耗, 并形成一个新斑点。反应混合物用乙酸乙酯 (30mL) 和 H_2O (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯) 纯化以得到35c。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$) 的MS质量要求 m/z 363.0, MS实测值 m/z 363.0; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.13 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=9.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 2.95 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.25-1.44 (m, 3H)。

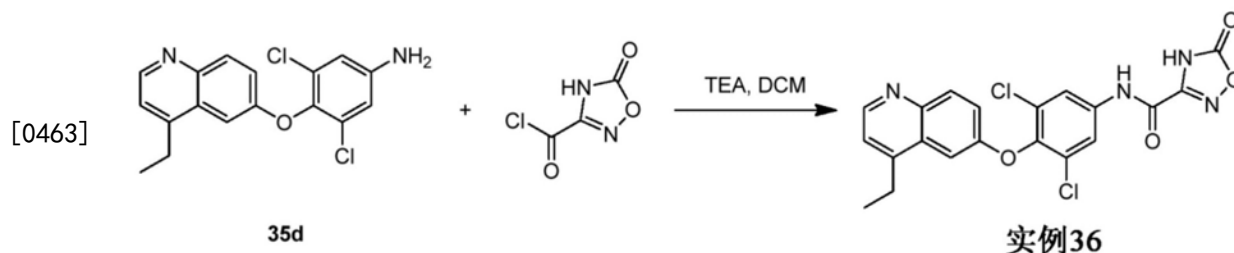
[0459] 3,5-二氯-4-((4-乙基喹啉-6-基)氧基)苯胺 (35d) 的合成. 向6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-4-乙基喹啉 (35c) (780mg, 2.15mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液中加入Fe (599.67mg, 10.74mmol) 和 NH_4Cl (574.39mg, 10.74mmol) 在 H_2O (0.5mL) 中的溶液。将混合物在 80°C 下搅拌2小时。TLC指示35c完全消耗, 并形成一个新斑点。悬浮液用硅藻土垫过滤, 并且用乙酸乙酯 (10mL*3) 洗涤垫饼。将所合并的滤液减压浓缩。残余物用 H_2O (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20mL*3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯) 纯化以得到35d。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$) 的MS质量要求 m/z 333.0, MS实测值 m/z 333.0; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.71 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J=9.2, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.31 (m, 3H), 6.75 (s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 2.95 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.24-1.42 (m, 3H)。

[0460] (E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((4-乙基喹啉-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯 (35e) 的合成. 在 0°C 下向3,5-二氯-4-((4-乙基喹啉-6-基)氧基)苯胺 (35d) (20mg, 60.02 μmol) 在HOAc (1mL) 和 H_2O (0.5mL) 中的溶液中加入(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯 (14.06mg, 90.03 μmol) 和HCl (1M, 150.05 μL)。然后向混合物中加入 NaNO_2 (5.38mg, 78.03 μmol)。将混合物在 0°C 下搅拌1小时。LCMS显示35d完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 和 H_2O (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到35e。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$) 的MS质量要求 m/z 500.0, MS实测值 m/z 500.1。

[0461] 2-(3,5-二氯-4-((4-乙基喹啉-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 (实例35) 的合成. 向(E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((4-乙基喹啉-6-

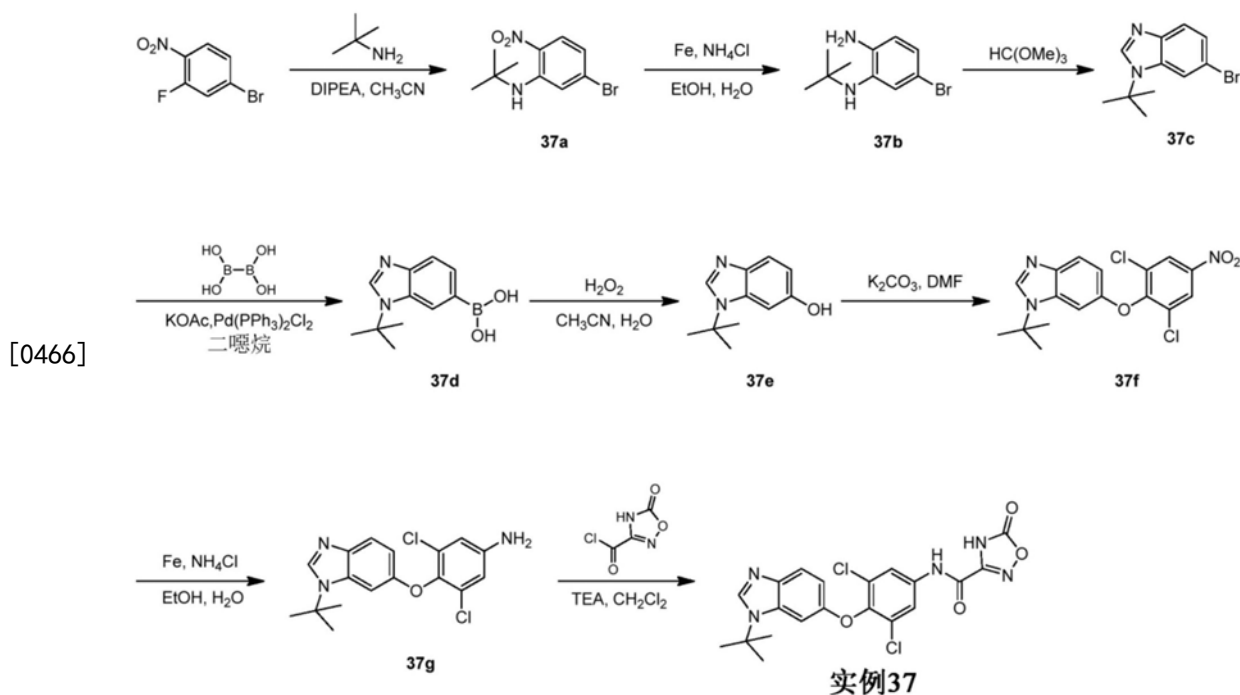
基) 氧基) 苯基) 亚肼基) 乙酰基) 氨基甲酸乙酯 (35e) (30mg, 59.96 μ mol) 在DMA (2mL) 中的溶液中加入K0Ac (11.77mg, 119.92 μ mol)。将混合物在115℃下搅拌3小时。LCMS显示35e完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 和H₂O (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯=0:1, R_f=0.45) 纯化以得到实例35。计算[M+1]⁺ (C₂₁H₁₃Cl₂N₅O₃) 的MS质量要求m/z 454.0, MS实测值m/z 454.1; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.67 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.53 (dd, J=9.2, 2.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 2.98 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0462] 实例36. N-(3,5-二氯-4-((4-乙基喹啉-6-基) 氧基) 苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0464] N-(3,5-二氯-4-((4-乙基喹啉-6-基) 氧基) 苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (实例36) 的合成. 向3,5-二氯-4-((4-乙基喹啉-6-基) 氧基) 苯胺 (35d) (30mg, 90.03 μ mol) 在DCM (2mL) 中的溶液中加入TEA (27.33mg, 270.10 μ mol, 37.59 μ L) 和5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰酰氯 (20.06mg, 135.05 μ mol)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时。LCMS显示35d完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。混合物用MeOH (0.5mL) 淬灭。混合物通过制备型HPLC (柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; 流动相: [水 (0.2%FA) - ACN]; B%: 40%-70%, 10min) 纯化以得到实例36。计算[M+1]⁺ (C₂₀H₁₄Cl₂N₄O₄) 的MS质量要求m/z 445.0, MS实测值m/z 445.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.73 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01-8.10 (m, 1H), 7.44 (dd, J=9.2, 2.8Hz, 1H), 7.38 (d, J=4.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.8Hz, 1H), 2.81-3.05 (m, 3H), 1.23 (t, J=7.46Hz, 3H)。

[0465] 实例37. N-(4-((1-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0467] 5-溴-N-(叔丁基)-2-硝基苯胺(37a)的合成.向4-溴-2-氟-1-硝基苯(1g, 4.55mmol)在CH₃CN(10mL)中的溶液中加入DIPEA(2.35g, 18.18mmol, 3.17mL)和2-甲基丙-2-胺(997.34mg, 13.64mmol, 1.43mL)。将混合物在50℃下搅拌2小时。TLC指示起始材料完全消耗,并形成一个新斑点。减压浓缩反应混合物以除去CH₃CN。残余物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(15mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(15mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到37a。粗制产物不经进一步纯化而用于下一步。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.36-8.50(m, 1H), 7.95-8.07(m, 1H), 7.25-7.27(m, 1H), 6.72(dd, J=1.4, 9.2Hz, 1H), 1.48-1.59(m, 9H)。

[0468] 5-溴-N1-(叔丁基)苯-1,2-二胺(37b)的合成.向5-溴-N-(叔丁基)-2-硝基苯胺(37a)(1.24g, 4.54mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中加入Fe(1.27g, 22.70mmol),然后在混合物中滴加NH₄Cl(1.21g, 22.70mmol)在H₂O(4mL)中的溶液。将混合物在80℃下搅拌2小时。TLC指示37a完全消耗,并形成一个新斑点。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到37b。计算[M+1]⁺(C₁₀H₁₅BrN₂)的MS质量要求m/z 243.04, LCMS实测值m/z 243.0; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.98-7.05(m, 1H), 6.82-6.88(m, 1H), 6.56-6.64(m, 1H), 3.34-3.60(m, 2H), 2.78-3.19(m, 1H), 1.31-1.35(m, 9H)。

[0469] 6-溴-1-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑(37c)的合成.将5-溴-N1-(叔丁基)苯-1,2-二胺(37b)(100mg, 411.28μmol)在CH(OMe)₃(3mL)中的溶液在100℃下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,并检测到所需的MS。将混合物真空浓缩以得到37c。计算[M+1]⁺(C₁₁H₁₃BrN₂)的MS质量要求m/z 253.03, LCMS实测值m/z 253.0; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.21-8.28(m, 1H), 7.96-7.99(m, 1H), 7.54-7.60(m, 1H), 7.35-7.41(m, 1H), 1.73-1.80(m, 9H)。

[0470] 1-(叔丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(37d)的合成.在N₂下,在20℃下向6-溴-1-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑(37c)(96mg,

379.24 μ mol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(288.91mg,1.14mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液中加入KOAc(372.19mg,3.79mmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(26.62mg,37.92 μ mol)。将混合物在90℃下搅拌4小时。TLC和LCMS显示37c完全消耗,并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用乙酸乙酯(3mL*3)洗涤垫饼。将合并的滤液真空浓缩。残余物用H₂O(5mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到37d。计算[M+1]⁺(C₁₇H₂₅BN₂O₂)的MS质量要求m/z 301.2,LCMS实测值m/z 301.2;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.25-8.35(m,1H),8.11-8.19(m,1H),7.65-7.67(m,2H),1.79-1.81(m,9H),1.37-1.39(m,1H),1.19(s,9H)。

[0471] 1-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(37e)的合成。在N₂下向1-(叔丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(37d)(80mg,266.49 μ mol)在H₂O(1.5mL)和CH₃CN(3mL)中的混合物中加入碳酸铵(21.07mg,266.49 μ mol,21.94 μ L)和H₂O₂(60.42mg,532.97 μ mol,51.20 μ L,30%纯度)。将混合物在20℃下搅拌1小时。LCMS指示37d完全消耗,并检测到所需的MS。将残余物倒入NaHSO₃(30mL)中并搅拌10分钟。水相用乙酸乙酯(15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩以得到37e。粗制产物不经进一步纯化而用于下一步。计算[M+1]⁺(C₁₁H₁₄N₂O)的MS质量要求m/z 191.11,LCMS实测值m/z 191.2;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.05(s,1H),7.46(d,J=8.6Hz,1H),7.13(d,J=2.0Hz,1H),6.79(dd,J=8.6,2.20Hz,1H),1.74(s,9H)。

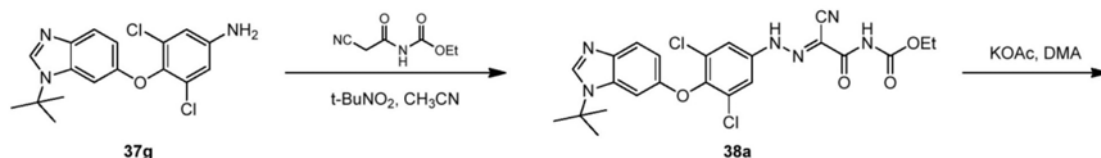
[0472] 1-(叔丁基)-6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑(37f)的合成。在N₂下,在20℃下向1-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(37e)(50mg,262.82 μ mol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯(60.71mg,289.11 μ mol)在DMF(3mL)中的溶液中加入K₂CO₃(54.49mg,394.24 μ mol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。TLC和LCMS显示37e完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用乙酸乙酯(10mL*2)和H₂O(5mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到37f。计算[M+1]⁺(C₁₇H₁₅Cl₂N₃O₃)的MS质量要求m/z 380.05,LCMS实测值m/z 380.1;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.48(m,2H),8.45(m,1H),8.20-8.25(m,1H),7.30(d,J=2.4Hz,1H),6.79-6.84(m,1H),1.73(s,9H)。

[0473] 4-((1-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(37g)的合成。在25℃下向1-(叔丁基)-6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1H-苯并[d]咪唑(37f)(54mg,142.02 μ mol)在EtOH(3mL)和H₂O(1mL)中的溶液中加入Fe(39.66mg,710.11 μ mol)和NH₄Cl(37.98mg,710.11 μ mol)。然后将混合物在80℃下搅拌1小时。TLC和LCMS显示37f完全消耗,并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用EtOH(5mL*3)洗涤垫饼。合并的滤液用乙酸乙酯(15mL*2)和H₂O(5mL)萃取。合并的有机相用盐水(5mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到37g。该固体不经进一步纯化直接用于下一步。计算[M+1]⁺(C₁₇H₁₇Cl₂N₃O)的MS质量要求m/z 350.07,LCMS实测值m/z 350.1;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.12-8.23(m,1H),6.74-6.81(m,1H),7.51-7.68(m,4H),5.49(s,2H),1.63-1.74(m,9H)。

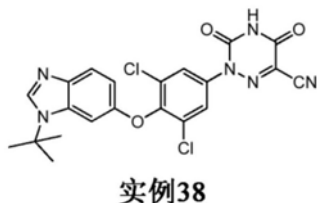
[0474] N-(4-((1-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例37)的合成。在25℃下向4-((1-(叔丁基)-1H-苯并[d]

咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(37g)(20mg,57.10 μ mol)和5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰酰氯(25.44mg,171.31 μ mol)在CH₂Cl₂(3mL)中的溶液中加入TEA(17.33mg,171.31 μ mol,23.84 μ L)。然后将混合物在25℃下搅拌30分钟。LCMS显示37g完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用MeOH(5mL*3)淬灭并在25℃下搅拌5分钟。然后将混合物真空浓缩。残余物通过制备型HPLC((FA)柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例37。计算[M+1]⁺(C₂₀H₁₇Cl₂N₅O₄)的MS质量要求m/z 462.0,LCMS实测值m/z 462.0;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.08(br s,1H),8.24(s,1H),8.07-8.15(m,2H),7.60(d,J=8.8Hz,1H),7.22(d,J=2.2Hz,1H),6.70(dd,J=8.8,2.45Hz,1H),1.64(s,9H)。

[0475] 实例38.2-(4-((1-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



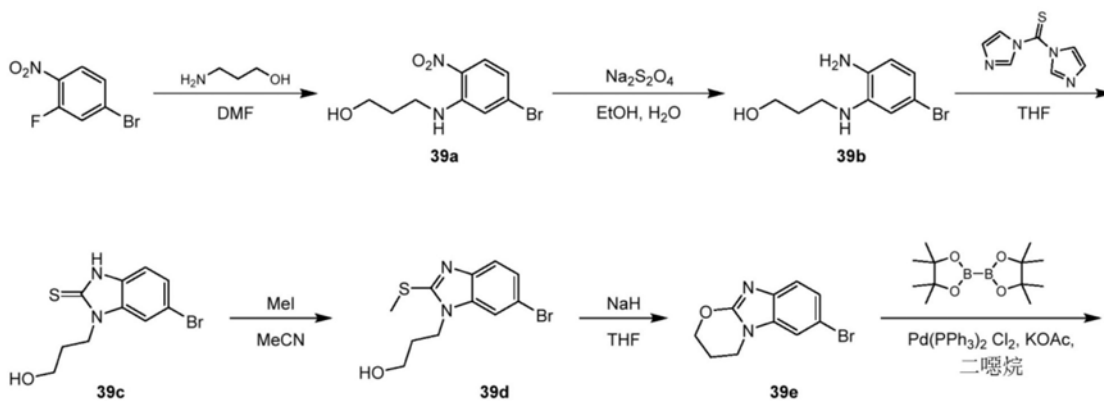
[0476]



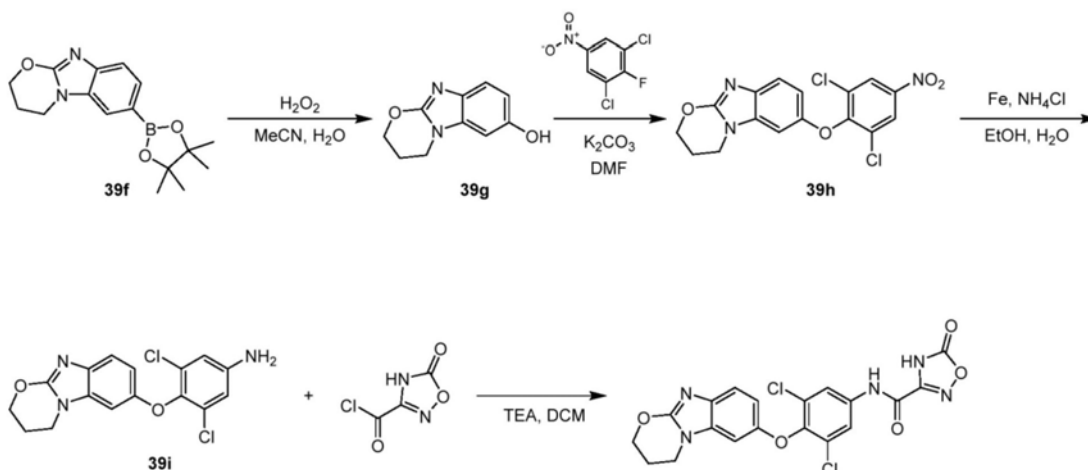
[0477] (E)-(2-(2-(4-((1-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯基)亚肼基)-2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(38a)的合成。在0℃下向4-((1-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(37g)(20mg,57.10 μ mol)和N-(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(9.81mg,62.81 μ mol)在CH₃CN(2mL)中的混合物中加入t-BuONa(17.67mg,171.31 μ mol,20.38 μ L)。然后将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示37g完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用MeOH(15mL)淬灭并在25℃下搅拌5分钟。然后将混合物真空浓缩以得到38a。该固体不经进一步纯化直接用于下一步。计算[M+1]⁺(C₂₃H₂₂Cl₂N₆O₄)的MS质量要求m/z 517.1,LCMS实测值m/z 517.1。

[0478] 2-(4-((1-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例38)的合成。向(E)-(2-(2-(4-((1-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯基)亚肼基)-2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(38a)(28mg,54.12 μ mol)在DMA(2mL)中的溶液中加入KOAc(10.62mg,108.24 μ mol)。将混合物在115℃下搅拌3小时。LCMS和HPLC显示38a完全消耗,并检测到所需的MS。然后将混合物真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC((FA)柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例38。计算[M+1]⁺(C₂₁H₁₆Cl₂N₆O₃)的MS质量要求m/z 471.0,LCMS实测值m/z 470.9;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.19-8.31(m,1H),7.78-7.91(m,2H),7.56-7.68(m,1H),7.27-7.40(m,1H),6.61-6.76(m,1H),1.59-1.71(m,9H)。

[0479] 实例39.N-(3,5-二氯-4-((3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-7-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0480]



实例39

[0481] 3-((5-溴-2-硝基苯基)氨基)丙-1-醇 (39a) 的合成. 在氮气下, 在25℃下向4-溴-2-氟-1-硝基-苯 (1g, 4.55mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入3-氨基丙-1-醇 (1.02g, 13.64mmol, 1.05mL)。将混合物在氮气下在25℃下搅拌3小时。LCMS显示起始材料完全消耗, 并检测到所需的MS。混合物用乙酸乙酯 (20mL*2) 和H₂O (5mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL*3) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到39a。计算[M+1]⁺ (C₉H₁₁BrN₂O₃) 的MS质量要求m/z 275.0, LCMS实测值m/z 275.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.24 (br s, 1H), 8.03 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.76 (dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 3.86 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 2.00 (quin, J=6.2Hz, 2H)。

[0482] 3-((2-氨基-5-溴苯基)氨基)丙-1-醇 (39b) 的合成. 向3-((5-溴-2-硝基-苯胺基)丙-1-醇 (39a) (900mg, 3.27mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液中加入于H₂O (8mL) 中的Na₂S₂O₄ (4.56g, 26.17mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。LCMS显示39a完全消耗, 并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤, 并且用EtOH (5mL*3) 洗涤垫饼。将合并的滤液真空浓缩。残余物用乙酸乙酯 (25mL*2) 和H₂O (10mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL*3) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到39b。计算[M+1]⁺ (C₉H₁₃BrN₂O) 的MS质量要求m/z 245.0, LCMS实测值m/z 245.1; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ6.53-6.70 (m, 3H), 3.71 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.18 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.88 (quin, J=6.6Hz, 2H)。

[0483] 6-溴-1-(3-羟基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-硫酮 (39c) 的合成. 在N₂下, 在25℃下向3-((2-氨基-5-溴-苯胺基)丙-1-醇 (39b) (640mg, 2.61mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中

加入二(咪唑-1-基)甲烷硫酮(604.91mg, 3.39mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。LCMS和TLC显示39b完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用乙酸乙酯(25mL*2)和NH₄Cl水溶液(15mL)萃取。合并的有机相用盐水(15mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到39c。计算[M+1]⁺(C₁₀H₁₁BrN₂OS)的MS质量要求m/z 287.0,LCMS实测值m/z 287.0;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.60(d, J=1.8Hz, 1H), 7.34(dd, J=8.4, 1.8Hz, 1H), 7.14(d, J=8.4Hz, 1H), 4.84(s, 2H), 4.36(t, J=7.0Hz, 2H), 3.59(t, J=6.0Hz, 2H), 1.95-2.05(m, 2H)。

[0484] 3-(6-溴-2-(甲硫基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙-1-醇(39d)的合成。在25℃下向5-溴-3-(3-羟基丙基)-1H-苯并咪唑-2-硫酮(39c)(200mg, 696.44μmol)在CH₃CN(3mL)中的溶液中加入MeI(118.62mg, 835.73μmol, 52.03μL)。将混合物在25℃下搅拌16小时。LCMS显示39c完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用乙酸乙酯(20mL*2)和H₂O(10mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到39d。计算[M+1]⁺(C₁₁H₁₃BrN₂OS)的MS质量要求m/z 301.0, LCMS实测值m/z 301.0;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.70(d, J=1.4Hz, 1H), 7.46(d, J=8.4Hz, 1H), 7.33(dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 4.86(s, 3H), 4.25(t, J=7.2Hz, 2H), 3.59(t, J=6.0Hz, 2H), 2.76(s, 3H), 1.99(quin, J=6.6Hz, 2H)。

[0485] 7-溴-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪(39e)的合成。将3-(6-溴-2-甲基硫烷基-苯并咪唑-1-基)丙-1-醇(39d)(193mg, 640.77μmol)在THF(5mL)中的溶液脱气并用O₂吹扫3次。在0℃下加入NaH(51.26mg, 1.28mmol, 60%纯度)。将混合物在0-25℃下搅拌16小时。LCMS和TLC显示39d完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用NH₄Cl(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(15mL*3)萃取,合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到39e。计算[M+1]⁺(C₁₀H₉BrN₂O)的MS质量要求m/z 253.0,LCMS实测值m/z 252.9;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.50(s, 1H), 7.28(s, 2H), 4.55-4.61(m, 2H), 4.14(t, J=6.0Hz, 2H), 2.34(quin, J=5.6Hz, 2H)。

[0486] 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪(39f)的合成。在N₂下,在20℃下向7-溴-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪(39e)(100mg, 395.11μmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(301.00mg, 1.19mmol)在二噁烷(6mL)中的溶液中加入KOAc(387.76mg, 3.95mmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(27.73mg, 39.51μmol)。将混合物在90℃下搅拌4小时。LCMS显示39e完全消耗,并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用乙酸乙酯(5mL*3)洗涤垫饼。将合并的滤液真空浓缩。残余物用H₂O(10mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(15mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到39f。计算[M+1]⁺(C₁₆H₂₁BN₂O₃)的MS质量要求m/z 301.2,LCMS实测值m/z 301.1。

[0487] 3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-7-醇(39g)的合成。在N₂下向7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪(39f)(50mg, 166.58μmol)在H₂O(1mL)和CH₃CN(2mL)中的混合物中加入碳酸铵(13.17mg, 166.58μmol, 13.72μL)和H₂O₂(37.77mg, 333.16μmol, 32.01μL, 30%纯度)。将混

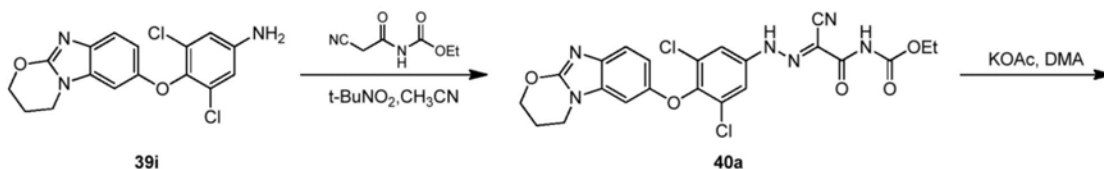
合物在20℃下搅拌1小时。LCMS指示39f完全消耗,并检测到所需的MS。将残余物倒入NaHSO₃ (20mL)中并搅拌10分钟。水相用乙酸乙酯(15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到39g。产物不经进一步纯化即用于下一步。计算[M+1]⁺(C₁₀H₁₀N₂O₂)的MS质量要求m/z 191.2,LCMS实测值m/z 191.2。

[0488] 7-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪(39h)的合成。向3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-7-醇(39g)(30mg, 157.73umol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯(36.43mg, 173.50umol)在DMF(2mL)中的溶液中加入K₂CO₃(32.70mg, 236.60umol)。将混合物脱气并用N₂吹扫3次并在20℃下搅拌16小时。LCMS显示39g完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用乙酸乙酯(20mL*2)和H₂O(10mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到39h。计算[M+1]⁺(C₁₆H₁₁Cl₂N₃O₄)的MS质量要求m/z 380.0,LCMS实测值m/z 380.1; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.44(s, 2H), 7.30(d, J=8.6Hz, 1H), 6.86(d, J=2.4Hz, 1H), 6.73(dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 4.55(dd, J=10.8, 5.6Hz, 3H), 4.08(t, J=6.2Hz, 2H), 2.26-2.35(m, 2H)。

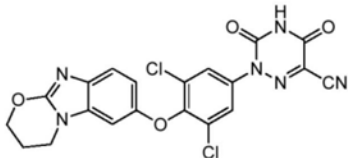
[0489] 3,5-二氯-4-((3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-7-基)氧基)苯胺(39i)的合成。向7-(2,6-二氯-4-硝基-苯氧基)-3,4-二氢-2H-[1,3]噁嗪并[3,2-a]苯并咪唑(39h)(55mg, 144.67umol)在EtOH(2mL)和H₂O(0.5mL)中的溶液中加入Fe(40.40mg, 723.34umol)和NH₄Cl(38.69mg, 723.34umol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。LCMS显示39h完全消耗,并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用EtOH(5mL*3)洗涤垫饼。合并的滤液用乙酸乙酯(15mL*2)和H₂O(5mL)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到39i。粗产物不经进一步纯化直接用于下一步。计算[M+1]⁺(C₁₆H₁₃Cl₂N₃O₂)的MS质量要求m/z 350.0,LCMS实测值m/z 350.1; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.28(br d, J=9.2Hz, 1H), 6.75(s, 2H), 6.67-6.71(m, 2H), 4.51-4.57(m, 2H), 4.06(t, J=6.2Hz, 2H), 2.31(dt, J=11.0, 5.8Hz, 2H), 1.96-2.07(m, 1H)。

[0490] N-(3,5-二氯-4-((3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-7-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例39)的合成。向3,5-二氯-4-((3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-7-基)氧基)苯胺(39i)(15mg, 42.83umol)在DCM(2mL)中的溶液中加入TEA(13.00mg, 128.50umol, 17.89uL)和5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羧酰氯(9.54mg, 64.25umol)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。混合物用MeOH(5mL)淬灭并在25℃下搅拌10分钟。然后将混合物真空浓缩。残余物通过制备型HPLC((FA)柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例39。计算[M+1]⁺(C₁₉H₁₃Cl₂N₅O₅)的MS质量要求m/z 462.0,LCMS实测值m/z 461.9; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.28(br s, 1H), 8.02-8.12(m, 2H), 7.27(br d, J=8.6Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.60(br d, J=8.6Hz, 1H), 4.49(br d, J=4.2Hz, 2H), 4.01-4.08(m, 2H), 2.21(br d, J=4.8Hz, 2H)。

[0491] 实例40. 2-(3,5-二氯-4-((3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-7-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



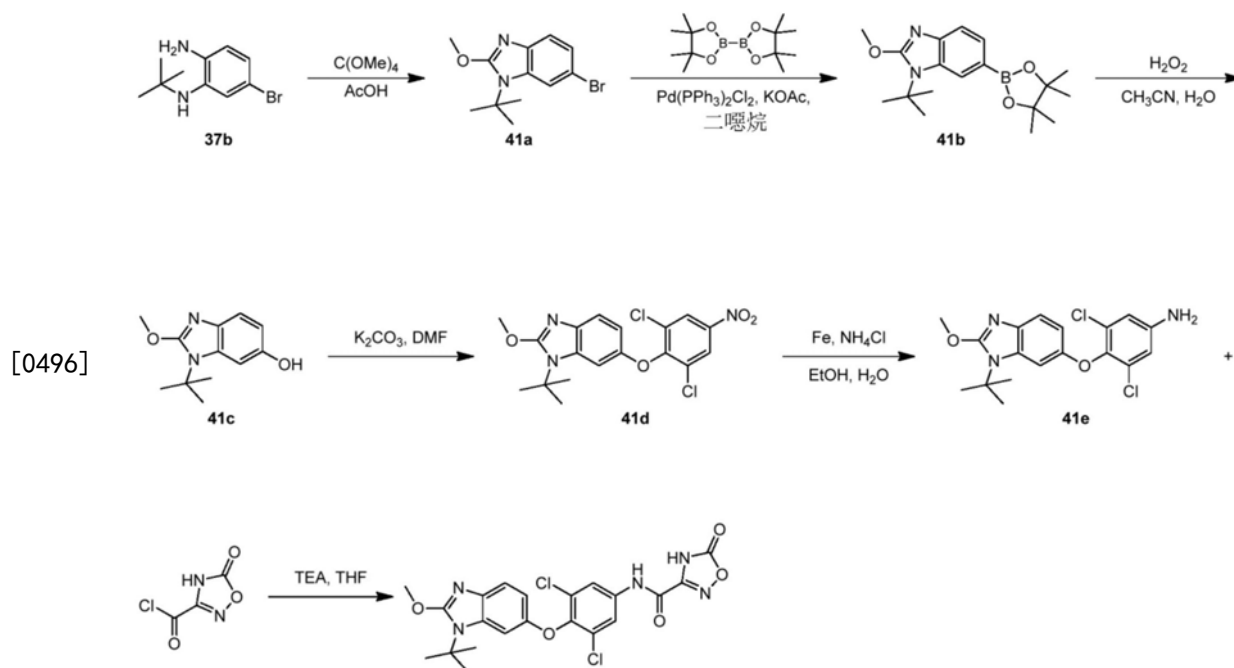
[0492]

**实例40**

[0493] (E)-2-氧基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-7-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(40a)的合成.在0℃下向3,5-二氯-4-((3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-7-基)氧基)苯胺(39i)(15mg, 42.83 μ mol)和N-(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(7.36mg, 47.12 μ mol)在CH₃CN(2mL)中的混合物中加入t-BuONO(8.83mg, 85.67 μ mol, 10.19 μ L)。然后将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示反应完成,并检测到所需的MS。混合物用MeOH(5mL)淬灭并搅拌5分钟。然后将混合物真空浓缩以得到40a。产物不经进一步纯化直接用于下一步。计算[M+1]⁺(C₂₂H₁₈Cl₂N₆O₅)的MS质量要求m/z 517.1,LCMS实测值m/z 517.1。

[0494] 2-(3,5-二氯-4-((3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-7-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例40)的合成.向(E)-2-氧基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3,4-二氢-2H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪-7-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(40a)(20mg, 38.66 μ mol)在DMA(2mL)中的溶液中加入KOAc(7.59mg, 77.32 μ mol)。将混合物在115℃下搅拌3小时。LCMS显示反应完成,并检测到所需的MS。真空浓缩混合物。残余物通过制备型HPLC((FA)柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例40。计算[M+1]⁺(C₂₀H₁₂Cl₂N₆O₄)的MS质量要求m/z 471.0,LCMS实测值m/z 470.9;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.80(s,2H),7.29(d,J=8.6Hz,1H),6.95(d,J=2.4Hz,1H),6.61(dd,J=8.6,2.52Hz,1H),4.46-4.52(m,2H),4.06(t,J=6.0Hz,2H),2.17-2.24(m,2H)。

[0495] 实例41.N-(4-((1-(叔丁基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0497] 6-溴-1-(叔丁基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(41a)的合成.向5-溴-N1-(叔丁基)苯-1,2-二胺(37b)(1g,4.11mmol)在HOAc(5mL)中的溶液中加入C(OMe)₄(2.24g,16.45mmol)。将混合物在50℃下搅拌16小时。TLC和LCMS显示反应完成。通过在20℃下添加NaHCO₃水溶液(50mL)淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(15mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到41a。计算[M+1]⁺(C₁₂H₁₅BrN₂O)的MS质量要求m/z 283.0,LCMS实测值m/z 283.0。

[0498] 1-(叔丁基)-2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(41b)的合成.将6-溴-1-(叔丁基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(41a)(700mg,2.47mmol)、KOAc(1.21g,12.36mmol)、BPD(1.88g,7.42mmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(173.51mg,247.21μmol)在二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在110℃下搅拌16小时。TLC和LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去二噁烷。残余物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(15mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到41b。计算[M+1]⁺(C₁₈H₂₇BN₂O₃)的MS质量要求m/z 331.2,LCMS实测值m/z 331.2;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.99(s,1H),7.59-7.64(m,1H),7.51-7.55(m,1H),4.19(s,3H),1.79-1.83(m,9H),1.36(s,12H)。

[0499] 1-(叔丁基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(41c)的合成.在20℃下向1-(叔丁基)-2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(41b)(440mg,1.33mmol)在ACN(10mL)中的溶液中加入NH₄HCO₃(105.34mg,1.33mmol,109.73μL)在H₂O(5mL)中的溶液。然后在20℃下滴加H₂O₂(302.10mg,2.66mmol,256.02μL,30%纯度)。将所得混合物在20℃下搅拌1小时。TLC指示41b完全消耗,并形成一个新斑点。将混合物倒入饱和NaHSO₃溶液(10mL)中并搅拌10分钟。水相用乙酸乙酯(15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到41c。计算[M+1]⁺

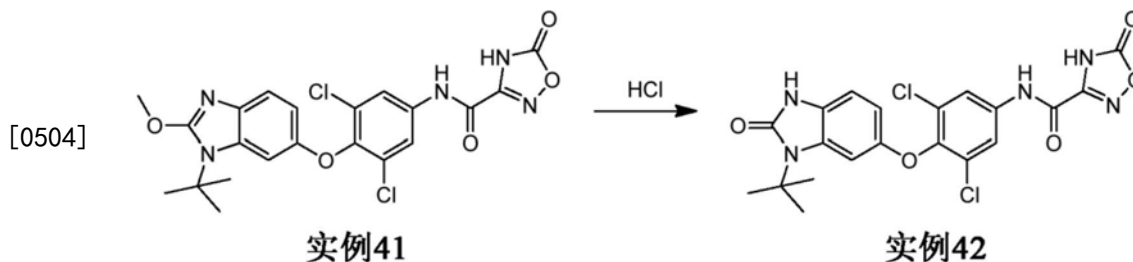
($C_{12}H_{16}N_2O_2$) 的MS质量要求 m/z 221.1, LCMS实测值 m/z 221.1。

[0500] 1-(叔丁基)-6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(41d)的合成。向1-(叔丁基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(41c) (340mg, 1.54mmol) 和1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯 (356.55mg, 1.70mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (320.01mg, 2.32mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。TLC指示41c完全消耗, 并形成一个新斑点。反应混合物用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (20mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法 (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯) 纯化以得到41d。计算 $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{17}Cl_2N_3O_4$) 的MS质量要求 m/z 410.0, LCMS实测值 m/z 410.0; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 2H), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J=2.4, 8.6$ Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 1.75 (s, 9H)。

[0501] 4-((1-(叔丁基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(41e)的合成。向1-(叔丁基)-6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(41d) (200mg, 487.51 μ mol) 在EtOH (10mL) 中的溶液中加入Fe (136.12mg, 2.44mmol), 然后在混合物中滴加 NH_4Cl (130.39mg, 2.44mmol) 在 H_2O (4mL) 中的溶液。将混合物在80℃下搅拌1小时。TLC和LCMS指示41d完全消耗, 并形成一个新斑点。减压浓缩反应混合物以除去EtOH。残余物用水 (5mL) 稀释并用乙酸乙酯 (15mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯) 纯化以得到41e。计算 $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{19}Cl_2N_3O_2$) 的MS质量要求 m/z 380.1, LCMS实测值 m/z 380.0。

[0502] N-(4-((1-(叔丁基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例41)的合成。将4-((1-(叔丁基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯胺(41e) (30mg, 78.89 μ mol)、5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羧酰氯 (58.58mg, 394.46 μ mol) 和TEA (39.92mg, 394.46 μ mol, 54.90 μ L) 在THF (3mL) 中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次。然后将混合物在 N_2 气氛下在20℃下搅拌1小时。TLC和LCMS显示反应完成。反应混合物用水 (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10mL*3) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC (柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μ m; 流动相: [水 (10mM NH_4HCO_3)-ACN] 纯化以得到实例41。计算 $[M+1]^+$ ($C_{21}H_{19}Cl_2N_5O_5$) 的MS质量要求 m/z 492.10, LCMS实测值 m/z 492.1; 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.87-10.95 (m, 1H), 8.06-8.12 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.13 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J=2.3, 8.7$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.66 (s, 9H)。

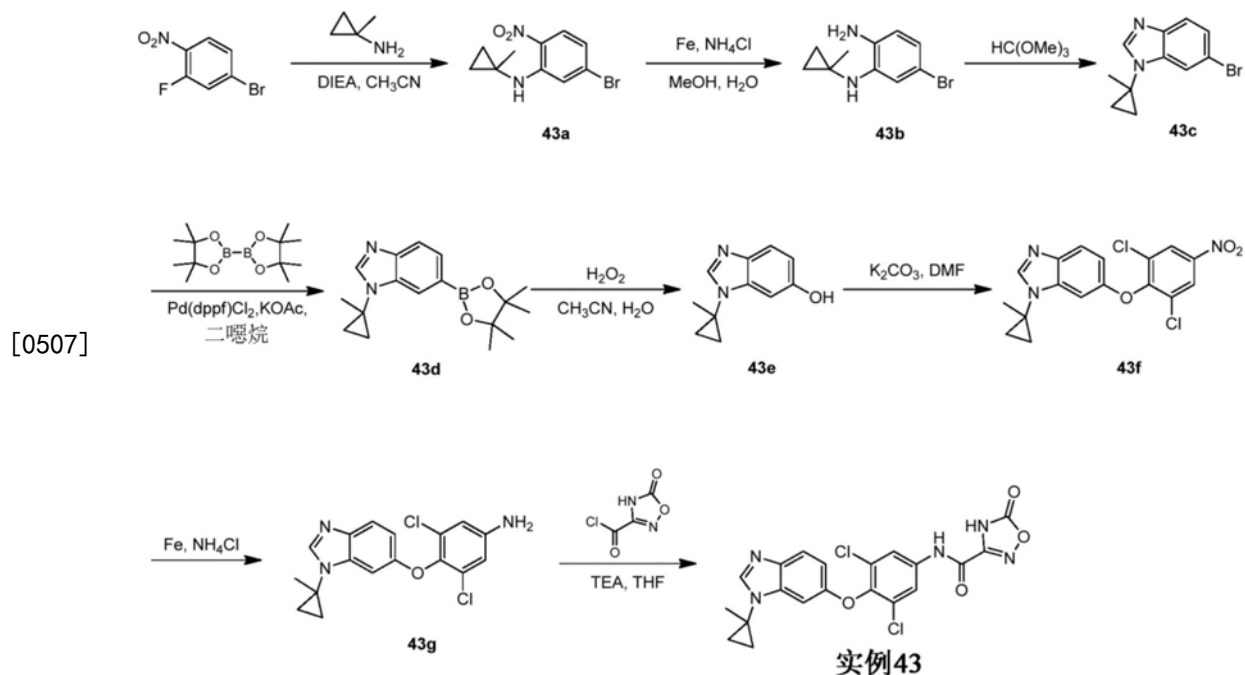
[0503] 实例42. N-(4-((3-(叔丁基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0505] N-(4-((3-(叔丁基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例42)的合成。向N-(4-((1-(叔丁基

基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例41)(15mg, 30.47 μ mol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入浓HCl(0.2mL)。将混合物在20℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完成。减压浓缩反应混合物以除去MeOH。残余物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5 μ m;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN])纯化以得到实例42。计算[M+1]⁺(C₂₀H₁₇Cl₂N₅O₅)的MS质量要求m/z 478.1,LCMS实测值m/z 478.1;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.03-12.06(m, 1H), 8.25-8.36(m, 3H), 8.09-8.14(m, 1H), 8.02-8.07(m, 3H), 7.94-7.99(m, 2H), 7.85(m, 1H)。

[0506] 实例43.N-(3,5-二氯-4-((1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0508] 5-溴-N-(1-甲基环丙基)-2-硝基苯胺(43a)的合成.将4-溴-2-氟-1-硝基-苯(1g, 4.55mmol)、1-甲基环丙胺(978.03mg, 9.09mmol, HCl)和DIPEA(2.35g, 18.18mmol, 3.17mL)在CH₃CN(10mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在50℃下搅拌3小时。TLC指示反应完成,并形成一个新斑点。减压浓缩反应混合物;将残余物在乙酸乙酯(20mL)中稀释并用盐水(20mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到43a。计算[M+H]⁺(C₁₀H₁₁Br₂N₂O₂)的MS质量要求m/z, 271.0, LCMS实测值m/z 271.0;¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.27(br s, 1H), 8.02(d, J=9.2Hz, 1H), 7.45(d, J=2.0Hz, 1H), 6.79(dd, J=9.0, 2.08Hz, 1H), 1.46(s, 3H), 0.90(d, J=4.8Hz, 2H), 0.82-0.87(m, 2H)。

[0509] 5-溴-N1-(1-甲基环丙基)苯-1,2-二胺(43b)的合成.向5-溴-N-(1-甲基环丙基)-2-硝基-苯胺(43a)(1g, 3.69mmol)、Fe(1.03g, 18.44mmol)在H₂O(4mL)和MeOH(20mL)的溶液中加入Fe(1.03g, 18.44mmol)和NH₄Cl(986.52mg, 18.44mmol),将混合物在N₂气氛下在80℃下搅拌1小时。TLC指示反应完成。反应混合物用H₂O(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(20mL*2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱

法(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到43b。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 6.98 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.54-6.62 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 0.74-0.77 (m, 2H), 0.65-0.69 (m, 2H)。

[0510] 6-溴-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑(43c)的合成.将4-溴-N2-(1-甲基环丙基)苯-1,2-二胺(43b) (250mg, 1.04mmol) 在 $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (10mL) 中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在 100°C 下搅拌1小时。TLC指示反应完成,并形成一个新斑点。减压浓缩反应混合物以得到43c。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$) 的MS质量要求 m/z , 251.0, LCMS实测值 m/z 251.0。

[0511] 1-(1-甲基环丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(43d)的合成.将6-溴-1-(1-甲基环丙基)苯并咪唑(43c) (260mg, 1.04mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(394.37mg, 1.55mmol)、 KOAc (304.84mg, 3.11mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (72.67mg, 103.54 μmol) 在二噁烷(20mL)中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在 90°C 下搅拌16小时。TLC指示反应完成,并形成一个新斑点。反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(20mL*2)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到43d。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_2$) 的MS质量要求 m/z , 299.1, LCMS实测值 m/z 299.1。

[0512] 1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(43e)的合成.向1-(1-甲基环丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯并咪唑(43d) (300mg, 1.01mmol)、 NH_4HCO_3 (79.54mg, 1.01mmol) 在 CH_3CN (20mL) 和 H_2O (10mL) 中的混合物中加入 H_2O_2 (228.14mg, 2.01mmol, 193.34 μL , 30%纯度)。将混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在 25°C 下搅拌1小时。LCMS显示反应完成,并检测到所需的MS。通过在 0°C 下加入 Na_2SO_3 溶液(20mL)来淬灭反应混合物,然后用 H_2O (20mL) 稀释并用乙酸乙酯(30mL*2)萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩以得到43e。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$) 的MS质量要求 m/z , 189.1, LCMS实测值 m/z 189.1。

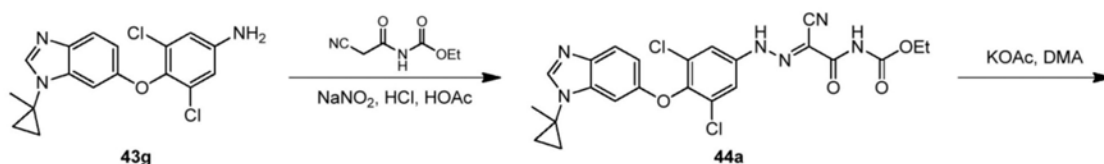
[0513] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑(43f)的合成.将1-(1-甲基环丙基)苯并咪唑-5-醇(43e) (240mg, 1.28mmol)、1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯(294.53mg, 1.40mmol) 和 K_2CO_3 (352.44mg, 2.55mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在 25°C 下搅拌1小时。TLC指示反应完成。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(20mL*2)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO_2 , 石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到43f。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$) 的MS质量要求 m/z , 378.0, LCMS实测值 m/z 378.0; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.35 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.17-1.22 (m, 2H), 1.01-1.05 (m, 2H)。

[0514] 3,5-二氯-4-((1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(43g)的合成.将6-(2,6-二氯-4-硝基-苯氧基)-1-(1-甲基环丙基)苯并咪唑(43f) (150mg, 396.61 μmol)、 Fe (110.74mg, 1.98mmol) 和 NH_4Cl (106.07mg, 1.98mmol) 在 EtOH (10mL) 和 H_2O (2mL) 中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在 80°C 下搅拌1小时。TLC指示反应完成,并形成一个新的主要斑点。过滤反应混合物,然后用 H_2O (20mL) 稀释并用乙

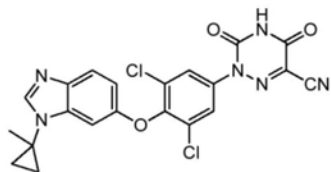
酸乙酯 (20mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到43g。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.95 (br s, 1H), 7.67 (br d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.78 (dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.16-1.22 (m, 2H), 0.98-1.04 (m, 2H)。

[0515] N-(3,5-二氯-4-((1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例43)的合成。向3,5-二氯-4-[3-(1-甲基环丙基)苯并咪唑-5-基]氧基-苯胺(43g) (10mg, 28.72 μmol) 和TEA (8.72mg, 86.15 μmol , 11.99 μL) 在THF (2mL) 中的混合物中加入5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰酰氯 (8.53mg, 57.43 μmol), 并将混合物在 N_2 气氛下在25 $^\circ\text{C}$ 下搅拌0.1小时。LCMS显示反应完成, 并检测到所需的MS。将反应混合物减压浓缩。残余物通过制备型HPLC (FA条件: 柱: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μm ; 流动相: [水 (0.2%FA) -ACN]) 纯化以得到实例43。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$) 的MS质量要求 m/z , 460.1, LCMS实测值 m/z 460.1; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.27 (br s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.04 (br s, 1H), 6.86 (br dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.30 (dt, $J=3.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.19 (s, 2H), 1.06 (s, 2H)。

[0516] 实例44. 2-(3,5-二氯-4-((1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



[0517]



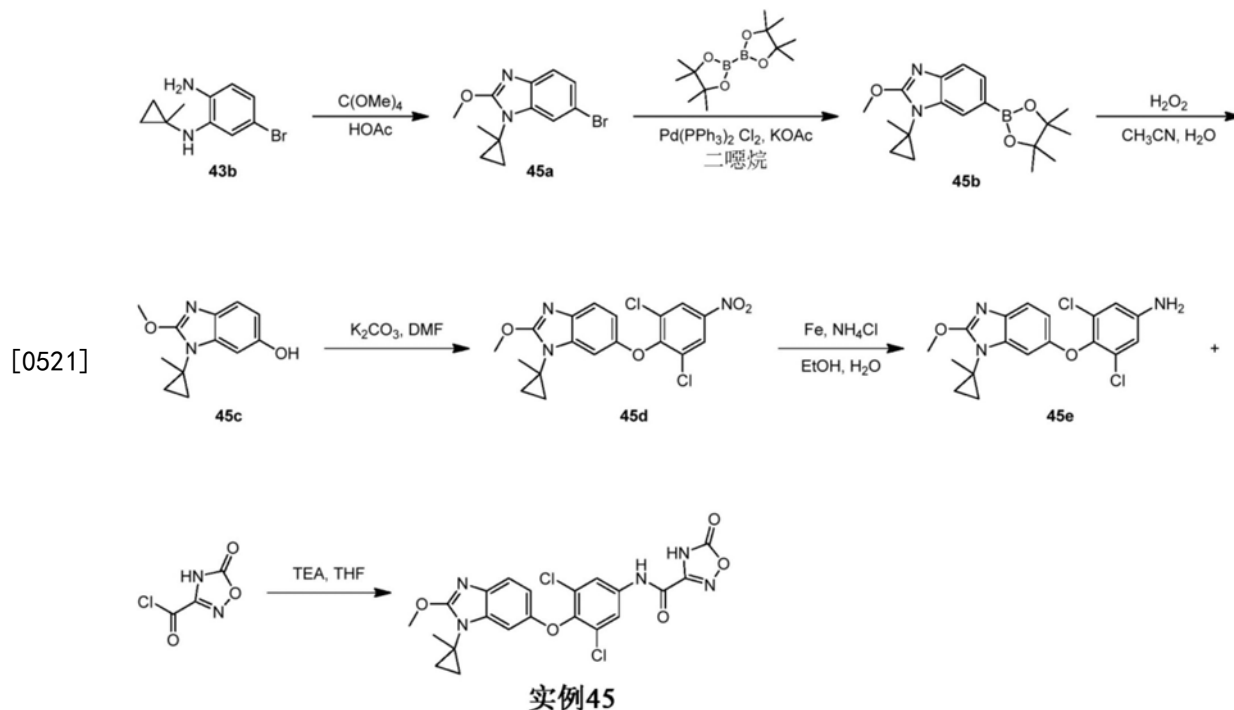
实例44

[0518] (E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(44a)的合成。在0 $^\circ\text{C}$ 下向3,5-二氯-4-[3-(1-甲基环丙基)苯并咪唑-5-基]氧基-苯胺(43g) (30mg, 86.15 μmol) 在HOAc (5mL) 和 H_2O (2mL) 中的溶液中加入N-(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯 (15.47mg, 99.07 μmol) 和HCl (12M, 1.79 μL)。10分钟后, 加入 NaNO_2 (7.73mg, 112.00 μmol) 在 H_2O (2mL) 中的溶液, 然后将混合物在 N_2 气氛下在0 $^\circ\text{C}$ 下搅拌5小时。LCMS显示反应完成。反应混合物用 H_2O (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到44a。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$) 的MS质量要求 m/z , 515.1, LCMS实测值 m/z 515.1。

[0519] 2-(3,5-二氯-4-((1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例44)的合成。将N-[(2E)-2-氰基-2-[[3,5-二氯-4-[3-(1-甲基环丙基)苯并咪唑-5-基]氧基-苯基]亚肼基]乙酰基)氨基甲酸乙酯 (44a) (36mg, 69.86 μmol) 和KOAc (13.71mg, 139.71 μmol) 在DMA (3mL) 中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次, 然后将混合物在 N_2 气氛下在115 $^\circ\text{C}$ 下搅拌3小时。LCMS显示反应完成。将反应混合

物减压浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC (FA条件:柱:Phenomenex Luna C18200*40mm*10um;流动相:[水(0.2%FA)-ACN]) 纯化以得到实例44。计算 $[M+H]^+$ ($C_{21}H_{14}Cl_2N_6O_3$) 的MS质量要求 m/z 469.1, LCMS实测值 m/z 469.1。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) 8.21 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.61 (br d, $J=8.8Hz$, 1H), 7.10 (br d, $J=2.2Hz$, 1H), 6.86 (br dd, $J=8.8, 2.4Hz$, 1H), 4.59 (br s, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.17-1.23 (m, 2H), 1.07 (br t, $J=6.0Hz$, 2H)。

[0520] 实例45.N-(3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0522] 6-溴-2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑 (45a) 的合成. 向5-溴-N1-(1-甲基环丙基)苯-1,2-二胺 (43b) (200mg, 829.44 μ mol) 在AcOH (5mL) 中的溶液中加入四甲氧基甲烷 (225.85mg, 1.66mmol)。将混合物在50℃下搅拌1小时。LCMS和TLC显示43b完全消耗, 并形成一个新斑点。将反应混合物减压浓缩以除去AcOH。残余物用 H_2O (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (30mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (15mL*3) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC (石油醚:乙酸乙酯) 纯化以得到45a。计算 $[M+1]^+$ ($C_{12}H_{13}BrN_2O$) 的MS质量要求 m/z 281.0, LCMS实测值 m/z 281.0; 1HNMR (400MHz, CD_3OD) δ 1.01-1.19 (m, 4H), 1.45-1.50 (m, 3H), 4.15-4.19 (m, 3H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H)。

[0523] 2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑 (45b) 的合成. 在 N_2 下, 在20℃下向6-溴-2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑 (45a) (210mg, 746.94 μ mol) 和BPD (569.03mg, 2.24mmol) 在二噁烷 (5mL) 中的溶液中加入 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (52.43mg, 74.69 μ mol) 和KOAc (733.06mg, 7.47mmol)。将混合物在90℃下搅拌4小时。TLC和LCMS显示45a完全消耗, 并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤, 并且用乙酸乙酯 (10mL*3) 洗涤垫饼。将合并的滤液真空浓缩。残余物用 H_2O (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (30mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (15mL*3) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC (石油醚:乙酸乙酯) 纯化以得到45b。计算 $[M+$

1]⁺ (C₁₈H₂₅BN₂O₃) 的MS质量要求m/z 329.2, LCMS实测值m/z 329.1; ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 1.05-1.11 (m, 2H), 1.17-1.22 (m, 13H), 1.23-1.26 (m, 2H), 1.35-1.40 (m, 14H), 1.48-1.52 (m, 4H), 4.19 (s, 3H), 4.76-4.94 (m, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H)。

[0524] 2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(45c)的合成. 在N₂下向2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(45b) (205mg, 624.59umol) 在H₂O (1.5mL) 和CH₃CN (3mL) 中的混合物中加入碳酸铵(49.38mg, 624.59umol, 51.43uL) 和H₂O₂ (141.62mg, 1.25mmol, 120.01uL, 30%纯度)。将混合物在20℃下搅拌1小时。LCMS指示45b完全消耗, 并检测到所需的MS。将残余物倒入NaHSO₃溶液(30mL)中并搅拌10分钟。水相用乙酸乙酯(15mL*3)萃取。合并的有机相用盐水(10mL*2)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到45c。粗制产物不经进一步纯化而用于下一步。计算[M+1]⁺ (C₁₂H₁₄N₂O₂) 的MS质量要求m/z 219.1, LCMS实测值m/z 219.0; ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.63 (dd, J=8.6, 2.32Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.11-1.17 (m, 3H), 0.98-1.04 (m, 2H)。

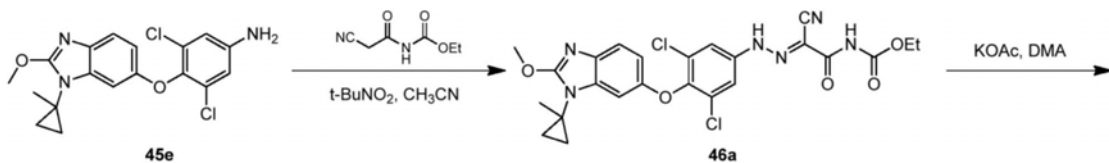
[0525] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑(45d)的合成. 在N₂下, 在20℃下向2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(45c) (170mg, 778.92umol) 和1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯(179.92mg, 856.81umol) 在DMF (3mL) 中的溶液中加入K₂CO₃ (161.48mg, 1.17mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。TLC和LCMS显示45c完全消耗, 并检测到所需的MS。混合物用乙酸乙酯(30mL*2) 和H₂O (10mL) 萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到45d。计算[M+1]⁺ (C₁₈H₁₅Cl₂N₃O₄) 的MS质量要求m/z 408.0, LCMS实测值m/z 408.0; ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.44-8.46 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.62 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 4.15-4.18 (m, 2H), 2.98-3.00 (m, 1H), 2.85-2.87 (m, 1H), 1.44-1.47 (m, 2H), 1.19-1.21 (m, 3H)。

[0526] 3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(45e)的合成. 在25℃下向6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑(45d) (170mg, 416.43umol) 在EtOH (5mL) 和H₂O (1mL) 中的溶液中加入Fe (116.29mg, 2.08mmol) 和NH₄Cl (111.37mg, 2.08mmol)。然后将混合物在80℃下搅拌1小时。LCMS显示45d完全消耗, 并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤, 并且用EtOH (10mL*3) 洗涤垫饼。合并的滤液用乙酸乙酯(30mL*2) 和H₂O (10mL) 萃取。合并的有机相用盐水(10mL*3)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩以得到45e。固体不经进一步纯化直接用于下一步。计算[M+1]⁺ (C₁₈H₁₇Cl₂N₃O₂) 的MS质量要求m/z 378.1, LCMS实测值m/z 378.1; ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.26-7.30 (m, 1H), 6.74-6.81 (m, 2H), 4.06-4.17 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.05-1.13 (m, 2H), 0.93-1.00 (m, 2H)。

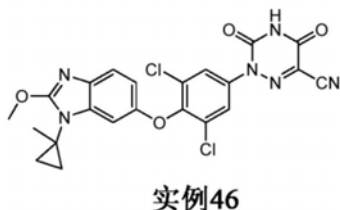
[0527] N-(3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例45)的合成. 在25℃下向3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(45e) (40mg, 105.75umol) 和5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羧酰氯(47.11mg, 317.25umol) 在THF (4mL) 中的溶液中加入TEA (32.10mg, 317.25umol, 44.16uL)。然后将混合物在25℃下搅拌0.5小时。

LCMS显示45e完全消耗,并检测到所需的MS。将混合物用MeOH (5mL*3) 淬灭并在25℃下搅拌5分钟。然后将混合物真空浓缩。残余物通过制备型HPLC (FA) 柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5um;流动相:[水 (0.2%FA) -ACN]) 纯化。并且所得溶液用NaHCO₃ (5mL) 稀释并用乙酸乙酯 (15mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL*3) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到实例45。计算[M+1]⁺ (C₂₁H₁₇Cl₂N₅O₅) 的MS质量要求m/z 490.1,LCMS实测值m/z 489.9; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.45-10.55 (m, 1H), 8.11-8.23 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 1H), 6.82-6.96 (m, 1H), 6.45-6.55 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.94-1.09 (m, 4H)。

[0528] 实例46. 2-(3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



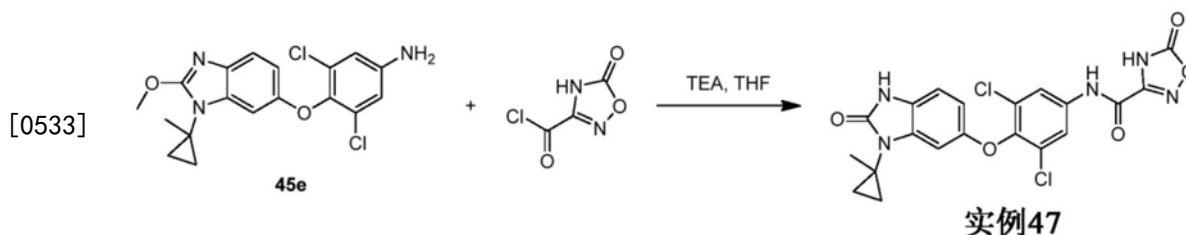
[0529]



[0530] (E)-2-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(46a)的合成。在0℃下向3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(45e) (10mg, 26.44umol) 和N-(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(12.38mg, 79.31umol) 在CH₃CN (1mL) 中的混合物中加入t-BuONO (8.18mg, 79.31umol, 9.43uL)。然后将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示45e完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用MeOH (15mL) 淬灭并真空浓缩以得到46a。该固体不经进一步纯化直接用于下一步。计算[M+1]⁺ (C₂₄H₂₂Cl₂N₆O₅) 的MS质量要求m/z 545.1, LCMS实测值m/z 545.1。

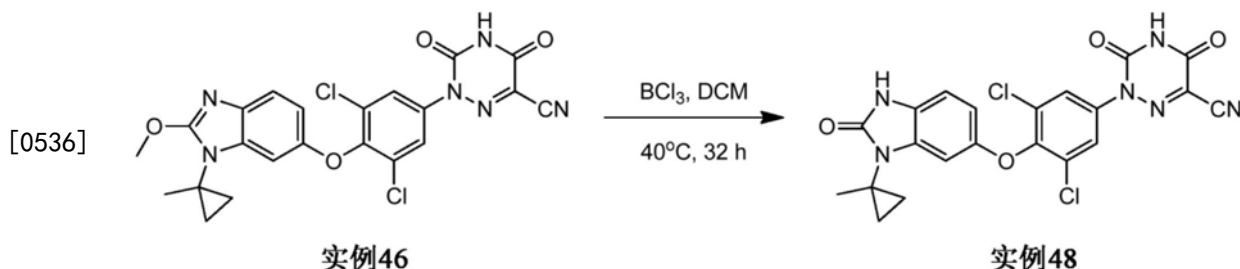
[0531] 2-(3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例46)的合成。向(E)-2-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(46a) (14mg, 25.67umol) 在DMA (2mL) 中的溶液中加入KOAc (5.04mg, 51.34umol)。将混合物在115℃下搅拌3小时。LCMS显示46a完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用MeOH (15mL) 稀释并真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC (FA) 柱:Xtimate C18 100*30mm*3um;流动相:[水 (0.2%FA) -ACN]) 纯化。所得溶液用NaHCO₃ (5mL) 稀释并用乙酸乙酯 (15mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL*3) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到实例46。计算[M+1]⁺ (C₂₂H₁₆Cl₂N₆O₄) 的MS质量要求m/z 499.1, LCMS实测值m/z 498.9; ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.80-7.86 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 6.46-6.53 (m, 1H), 4.05-4.13 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.03-1.08 (m, 2H), 0.98-1.02 (m, 2H)。

[0532] 实例47.N-(3,5-二氯-4-((3-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



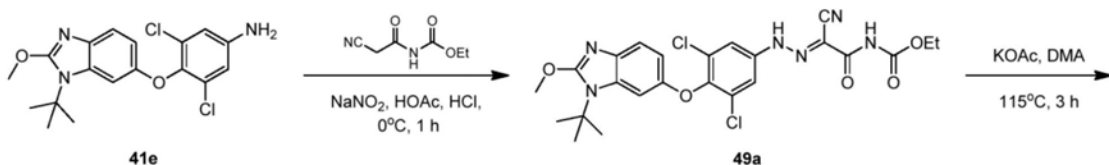
[0534] N-(3,5-二氯-4-((3-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例47)的合成.在25℃下向3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(45e)(30mg, 79.31 μ mol)和5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰酰氯(35.33mg, 237.94 μ mol)在THF(3mL)中的溶液中加入TEA(24.08mg, 237.94 μ mol, 33.12 μ L)。然后将混合物在25℃下搅拌0.5小时。LCMS显示45e完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用MeOH(15mL)淬灭并在25℃下搅拌5分钟。然后将混合物真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例47。计算[M+1]⁺(C₂₀H₁₅Cl₂N₅O₅)的MS质量要求m/z 476.0,LCMS实测值m/z 475.9;¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.24-11.34(m,1H),10.59-10.68(m,1H),8.05(s,2H),6.78-6.85(m,2H),6.27(dd,J=8.50,2.51Hz,1H),1.35(s,3H),0.88-0.98(m,4H)。

[0535] 实例48.2-(3,5-二氯-4-((3-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈

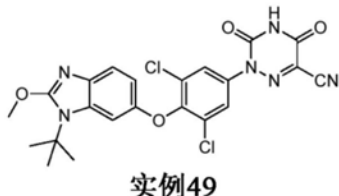


[0537] 2-(3,5-二氯-4-((3-(1-甲基环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例48)的合成.向2-(3,5-二氯-4-((2-甲氧基-1-(1-甲基环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例46)(28mg,56.08 μ mol)在DCM(2mL)中的溶液中加入BCl₃/DCM(1M,112.16 μ L,112.16 μ mol)。将混合物在40℃下搅拌32小时。LCMS和HPLC显示实例46被消耗,并检测到所需的MS。混合物用MeOH(5mL*3)淬灭,然后将混合物真空浓缩以得到残余物。残余物通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例48。计算[M+1]⁺(C₂₁H₁₄Cl₂N₆O₄)的MS质量要求m/z 485.0,LCMS实测值m/z 485.0;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.65-10.69(m,1H),7.79-7.83(m,2H),6.82-6.89(m,2H),6.23-6.29(m,1H),1.34-1.39(m,3H),0.95-1.01(m,2H),0.89-0.95(m,2H)。

[0538] 实例49. 2-(4-((1-(叔丁基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



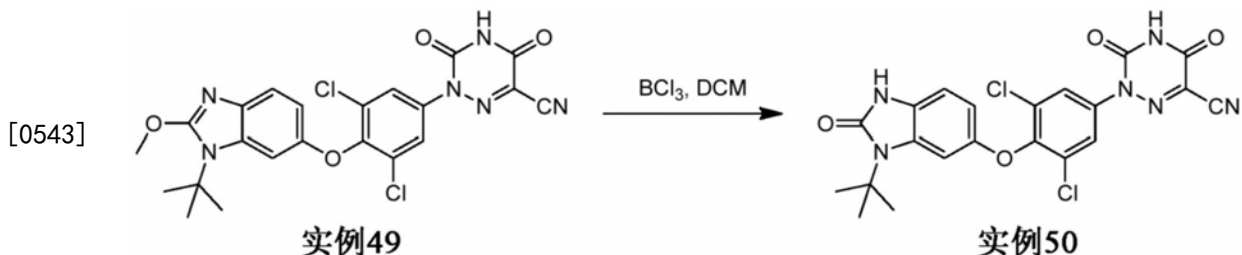
[0539]



[0540] (E) - (2- (2- (4- ((1- (叔丁基) -2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 氧基) -3,5-二氯苯基) 亚肼基) -2-氰基乙酰基) 氨基甲酸乙酯 (49a) 的合成. 向4- ((1- (叔丁基) -2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 氧基) -3,5-二氯苯胺 (41e) (50mg, 131.49 μ mol) 在HOAc (3mL) 和H₂O (1.5mL) 中的溶液中加入 (2-氰基乙酰基) 氨基甲酸乙酯 (102.65mg, 657.43 μ mol). 然后在2-4°C下向混合物中滴加HCl (1M, 32.87 μ L). 将混合物在0°C下搅拌10分钟. 在0°C下将NaNO₂ (11.79mg, 170.93 μ mol) 在H₂O (1.5mL) 中的溶液滴加到反应混合物中. 混合物中的固体完全消耗. 然后将混合物在0°C搅拌1小时. LCMS显示41e完全消耗. 将反应混合物加入水 (5mL) 中并过滤. 滤饼用MeOH (10mL) 稀释并减压浓缩以得到49a. 粗制产物不经进一步纯化而用于下一步. 计算[M+H]⁺ (C₂₄H₂₄Cl₂N₆O₅) 的MS质量要求m/z 547.1, LCMS实测值m/z 547.1.

[0541] 2- (4- ((1- (叔丁基) -2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 氧基) -3,5-二氯苯基) -3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 (实例49) 的合成. 向(E) - (2- (2- (4- ((1- (叔丁基) -2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 氧基) -3,5-二氯苯基) 亚肼基) -2-氰基乙酰基) 氨基甲酸乙酯 (49a) (50mg, 91.34 μ mol) 在DMA (5mL) 中的溶液中加入KOAc (17.93mg, 182.69 μ mol). 将混合物在115°C下搅拌3小时. LCMS显示49a完全消耗. 反应混合物用水 (5mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10mL*3) 萃取. 合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩以得到残余物. 残余物通过制备型HPLC (柱: Xtimate C18 100*30mm*3 μ m; 流动相: [水 (0.2%FA) - ACN]) 纯化以得到实例49. 计算[M+H]⁺ (C₂₂H₁₈Cl₂N₆O₄) 的MS质量要求m/z 501.1, LCMS实测值m/z 501.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (s, 2H), 7.30 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.6Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.33 (s, 72H), 1.66-1.70 (m, 9H).

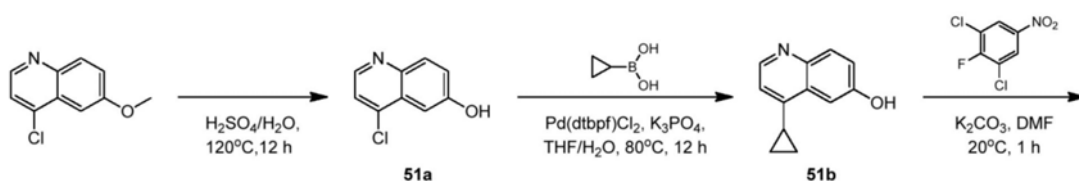
[0542] 实例50. 2- (4- ((3- (叔丁基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 氧基) -3,5-二氯苯基) -3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



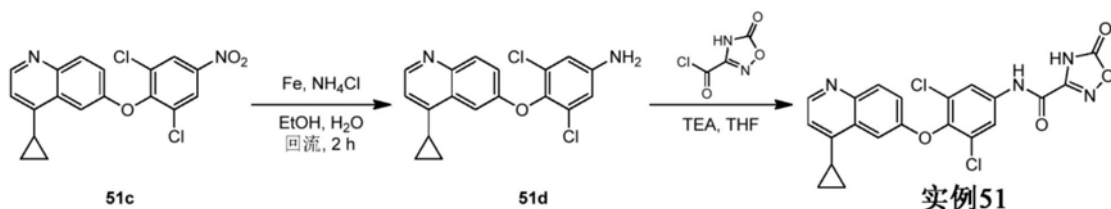
[0544] 2- (4- ((3- (叔丁基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 氧基) -3,5-二氯

苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例50)的合成.向2-(4-((1-(叔丁基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)-3,5-二氯苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例49)(10mg,19.95 μ mol)在DCM(3mL)中的混合物中加入BCl₃(4.67mg,39.89 μ mol,5.19 μ L),然后脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在40℃下搅拌24小时。LCMS显示反应完成,并检测到所需的MS。反应混合物通过在20℃下加入MeOH(2mL)淬灭,然后减压浓缩。残余物通过制备型HPLC(柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μ m;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN])纯化以得到实例50。计算[M+1]⁺(C₂₁H₁₆Cl₂N₆O₄)的MS质量要求m/z 487.1,LCMS实测值m/z 487.0;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.77(s,2H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),6.91(d,J=8.6Hz,1H),6.44(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),1.73-1.77(m,9H)。

[0545] 实例51.N-(3,5-二氯-4-((4-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0546]



[0547] 4-氯喹啉-6-醇(51a)的合成.将4-氯-6-甲氧基喹啉(1g,5.16mmol)在H₂SO₄(4mL)和H₂O(4mL)中的溶液在120℃下搅拌12小时。LCMS显示起始材料完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。用氢氧化铵将混合物调节至pH=9。然后过滤混合物,滤饼用H₂O(10mL*3)洗涤,并真空干燥以得到51a。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.52(d,J=4.6Hz,1H),7.93(d,J=9.2Hz,1H),7.57(d,J=4.8Hz,1H),7.48(d,J=2.6Hz,1H),7.41(dd,J=9.0,2.65Hz,1H)。

[0548] 4-环丙基喹啉-6-醇(51b)的合成.在N₂下向4-氯喹啉-6-醇(51a)(200mg,1.11mmol)在THF(4mL)和H₂O(1mL)中的溶液中加入环丙基硼酸(114.78mg,1.34mmol)、K₃PO₄(472.75mg,2.23mmol)和Pd(dtbpf)Cl₂(72.58mg,111.36 μ mol)。将混合物在80℃下搅拌12小时。TLC和LCMS指示51a完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用EtOAc(10mL*3)洗涤垫饼。过滤用EtOAc(10mL*3)和H₂O(5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到51b。计算[M+1]⁺(C₁₂H₁₁NO)的MS质量要求m/z 186.1,MS实测值m/z 186.0;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.58(br s,1H),8.64(d,J=4.6Hz,1H),7.99(d,J=9.0Hz,1H),7.70(d,2.6Hz,1H),7.35(dd,J=9.0,2.6Hz,1H),7.04(d,J=4.6Hz,1H),2.21-2.32(m,1H),1.05-1.15(m,2H),0.77-0.89(m,2H)。

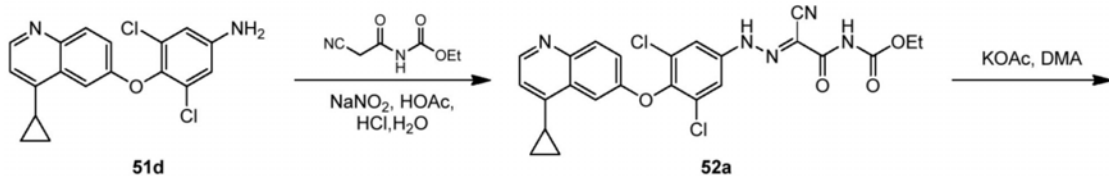
[0549] 4-环丙基-6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)喹啉(51c)的合成.向4-环丙基喹啉-6-醇(51b)(80mg,431.92 μ mol)在DMF(2mL)中的溶液中加入1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(99.77mg,

475.11 μ mol) 和 K_2CO_3 (119.39mg, 863.83 μ mol)。将混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。TLC 指示 51b 完全消耗, 并形成一个新斑点。反应混合物用 EtOAc (10mL) 和 H_2O (10mL) 稀释并用 EtOAc (10mL*3) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过制备型 TLC (SiO_2 , 石油醚: 乙酸乙酯) 纯化以得到 51c。计算 $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{12}Cl_2N_2O_3$) 的 MS 质量要求 m/z 375.0, MS 实测值 m/z 375.0; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.12 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 0.98-1.14 (m, 2H), 0.72-0.92 (m, 2H)。

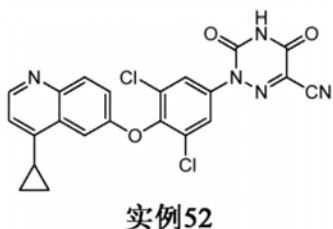
[0550] 3,5-二氯-4-((4-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯胺 (51d) 的合成。向 4-环丙基-6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)喹啉 (51c) (126mg, 335.82 μ mol) 在 EtOH (2mL) 中的溶液中加入 Fe (93.78mg, 1.68mmol) 和 NH_4Cl (89.81mg, 1.68mmol) 在 H_2O (0.1mL) 中的溶液。将混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。TLC 指示 51c 完全消耗, 并形成一个新斑点。残余物混合物用 MeOH (2mL) 稀释。悬浮液用硅藻土垫过滤, 并且用 EtOAc (10mL*3) 洗涤垫饼。减压浓缩过滤, 并且残余物用 EtOAc (5mL) 和 H_2O (4mL) 稀释, 并用 EtOAc (5mL*3) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到 51d。计算 $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{14}Cl_2N_2O$) 的 MS 质量要求 m/z 345.0, LCMS 实测值 m/z 345.0; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J=9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.89-6.98 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 2.08-2.20 (m, 1H), 0.95-1.09 (m, 2H), 0.68-0.79 (m, 2H)。

[0551] N-(3,5-二氯-4-((4-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (实例 51) 的合成。在 N_2 下向 4-环丙基-6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)喹啉 (51d) (20mg, 57.93 μ mol) 在 THF (2mL) 中的溶液中加入 TEA (17.59mg, 173.80 μ mol, 24.19 μ L) 和 5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羧酸酐 (12.91mg, 86.90 μ mol) 在 THF 中的溶液。将混合物在 20℃ 下搅拌 0.5 小时。TLC 和 LCMS 显示 51d 完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。通过添加 H_2O (0.1mL) 淬灭反应混合物。减压浓缩反应混合物以除去溶剂直至形成固体。过滤残余混合物, 并且滤饼用 H_2O (5mL*3) 洗涤并真空干燥以得到实例 51。计算 $[M+1]^+$ ($C_{21}H_{14}Cl_2N_4O_4$) 的 MS 质量要求 m/z 457.0, MS 实测值 m/z 457.0; 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.43 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.19 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.63 (br d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 1.24 (br s, 2H), 1.00 (br s, 2H)。

[0552] 实例 52。2-(3,5-二氯-4-((4-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



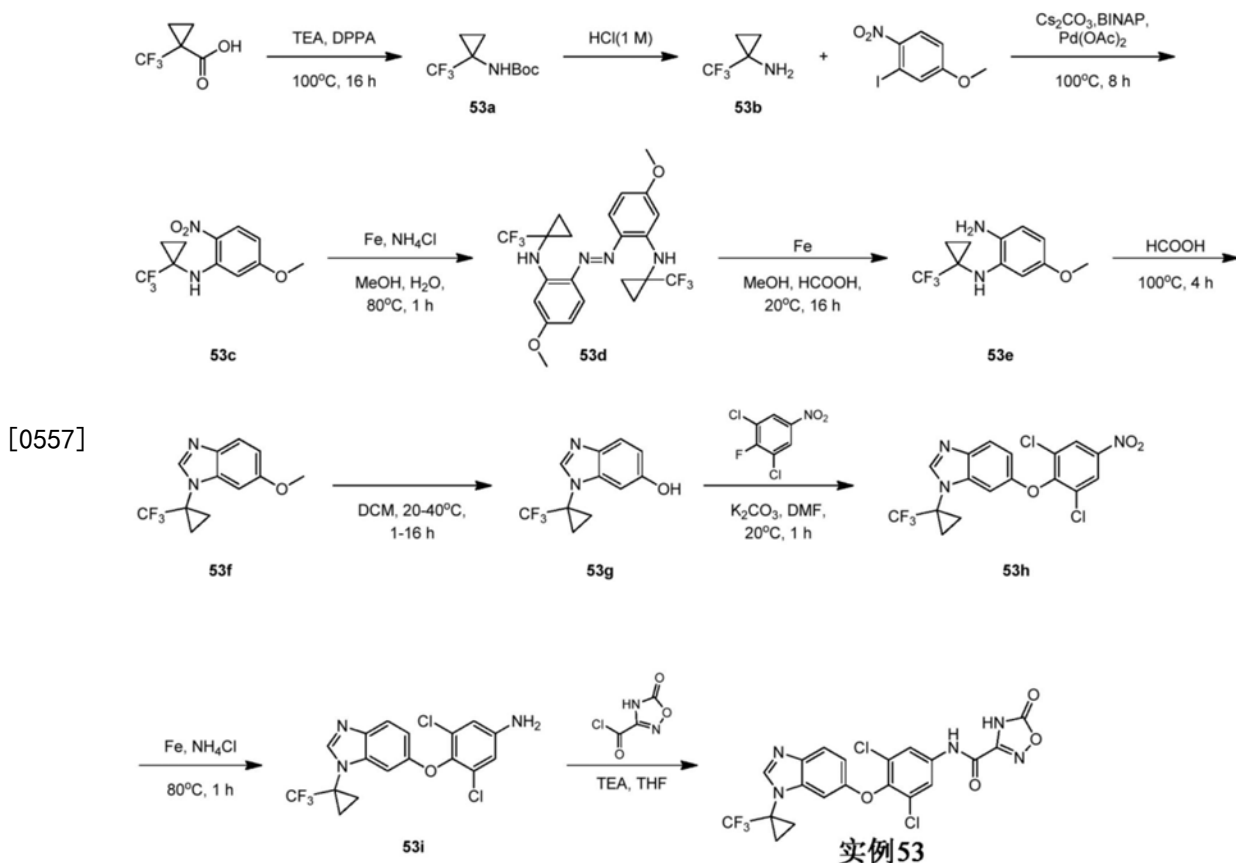
[0553]



[0554] (E) - (2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((4-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(52a)的合成.在0℃下向3,5-二氯-4-((4-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯胺(51d)(20mg,57.93 μ mol)在HOAc(1mL)和H₂O(0.5mL)中的溶液中加入(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(13.57mg,86.90 μ mol)和HCl(1M,14.48 μ L)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。然后加入NaNO₂(19.99mg,289.67 μ mol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示51d完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。向反应混合物中加入H₂O(5mL)。将混合物过滤。滤饼用H₂O(5mL*2)洗涤并真空干燥以得到52a。计算[M+1]⁺(C₂₄H₁₉Cl₂N₅O₄)的MS质量要求m/z 512.0,LCMS实测值m/z 512.0;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.67(d,J=4.8Hz,1H),8.07(d,J=9.0Hz,1H),7.91(s,2H),7.62(d,J=2.6Hz,1H),7.55(dd,J=9.2,2.6Hz,1H),7.24(d,J=4.8Hz,1H),4.24-4.32(m,2H),2.27-2.35(m,1H),1.28-1.41(m,3H),1.12-1.23(m,2H),0.87-0.93(m,2H)。

[0555] 2-(3,5-二氯-4-((4-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例52)的合成.向(E) - (2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((4-环丙基喹啉-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(52a)(30mg,58.55 μ mol)在DMA(2mL)中的溶液中加入KOAc(11.49mg,117.11 μ mol)。将混合物在115℃下搅拌3小时。LCMS显示52a完全消耗,并检测到一个具有所需质量的峰。过滤反应混合物。混合物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例52。计算[M+1]⁺(C₂₂H₁₃Cl₂N₅O₃)的MS质量要求m/z 466.0,LCMS实测值m/z 466.3;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.69(d,J=4.4Hz,1H),8.05(d,J=9.2Hz,1H),7.88(s,2H),7.67(d,J=2.8Hz,1H),7.43(dd,J=9.2,2.8Hz,1H),7.16(d,J=4.6Hz,1H),2.34-2.39(m,1H),1.02-1.15(m,2H),0.76-0.84(m,2H)。

[0556] 实例53.N-(3,5-二氯-4-((1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0557] (1-(三氟甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(53a)的合成.在25℃下向1-(三氟甲基)环丙烷甲酸(2.11g,13.69mmol)和TEA(1.39g,13.69mmol,1.91mL)在*t*-BuOH(25mL)中的溶液中滴加DPPA(4.15g,15.06mmol,3.26mL)。添加后,将所得混合物在100℃下搅拌18小时。TLC指示起始材料完全消耗,并形成一个新斑点。将反应混合物减压浓缩。残余物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL*3)萃取。合并的有机层用5%柠檬酸(10mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液(10mL)和盐水(10mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到53a。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.81(br s,1H),1.38(s,9H),1.13-1.20(m,2H),0.99(br s,2H)。

[0559] 1-(三氟甲基)环丙胺(53b)的合成.将(1-(三氟甲基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(53a)(3g,13.32mmol)和HCl(1M,66.61mL)的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在100℃下搅拌2小时。TLC指示53a完全消耗。将反应混合物减压浓缩。将粗产物在20℃下用干燥乙酸乙酯(10mL)研磨10分钟,并过滤以得到53b。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ ppm 9.58(br s,2H),1.38-1.45(m,2H),1.27-1.33(m,2H)。

[0560] 5-甲氧基-2-硝基-N-(1-(三氟甲基)环丙基)苯胺(53c)的合成.将1-(三氟甲基)环丙胺(53b)(926.37mg,5.73mmol,HCl)、2-碘-4-甲氧基-1-硝基苯(400mg,1.43mmol)、Pd(OAc) $_2$ (32.18mg,143.35 μmol)、BINAP(178.52mg,286.71 μmol)和 Cs_2CO_3 (2.80g,8.60mmol)在甲苯(15mL)中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在100℃下搅拌8小时。TLC和LCMS指示形成一个具有所需MS的主峰。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用乙酸乙酯(5mL*3)洗涤垫饼。将合并的滤液真空浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到53c。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$)的MS质量要求 m/z ,277.1,LCMS实测值 m/z 277.1; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.56(br s,1H),8.17(d, J =9.6Hz,1H),6.64(d, J =1.4Hz,1H),

6.38 (dd, $J=2.5, 9.6\text{Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.20 (br s, 2H)。

[0561] (E)-6,6'-(二氮烯-1,2-二基)双(3-甲氧基-N-(1-(三氟甲基)环丙基)苯胺)(53d)的合成.将5-甲氧基-2-硝基-N-(1-(三氟甲基)环丙基)苯胺(53c)(325mg, 1.18mmol)、Fe(328.58mg, 5.88mmol)和 NH_4Cl (314.69mg, 5.88mmol)在 H_2O (1mL)和MeOH(5mL)中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在80℃下搅拌1小时。TLC指示53c完全消耗,并形成一个新斑点。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用MeOH(5mL*2)洗涤垫饼。将合并的滤液浓缩至干,然后用水(10mL)稀释并用MTBE(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水10mL洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩以得到53d。该混合物不经进一步纯化用于下一步。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2)$ 的MS质量要求 m/z 489.2, LCMS实测值 m/z 489.1。

[0562] 5-甲氧基-N1-(1-(三氟甲基)环丙基)苯-1,2-二胺(53e)的合成.将(E)-6,6'-(二氮烯-1,2-二基)双(3-甲氧基-N-(1-(三氟甲基)环丙基)苯胺)(53d)(193mg, 395.15 μmol)和Fe(110.34mg, 1.98mmol)在HCOOH(0.2mL)和MeOH(2mL)中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在20℃下搅拌16小时。LCMS显示一个具有所需MS的主峰。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用MeOH(5mL*2)洗涤垫饼。将合并的滤液浓缩至干以得到53e。残余物不经进一步纯化用于下一步。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O})$ 的MS质量要求 m/z 247.1, LCMS实测值 m/z 247.1。

[0563] 6-甲氧基-1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑(53f)的合成.将5-甲氧基-N1-(1-(三氟甲基)环丙基)苯-1,2-二胺(53e)(215mg, 873.17 μmol) 在HCOOH(3mL)中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在70℃下搅拌4小时。LCMS显示一个具有所需MS的主峰。将反应混合物减压浓缩。然后用饱和 NaHCO_3 水溶液(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC(SiO_2 , 乙酸乙酯:石油醚)纯化以得到53f。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O})$ 的MS质量要求 m/z 257.1, LCMS实测值 m/z 257.1; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.69 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.94-6.99 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.70-1.76 (m, 2H), 1.44-1.51 (m, 2H)。

[0564] 1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(53g)的合成.在0℃下向6-甲氧基-1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑(53f)(20mg, 78.06 μmol)在DCM(2mL)中的溶液中加入 BBr_3 (1M, 234.17 μL)。将混合物在20℃下搅拌4小时。LCMS显示53f完全消耗和一个具有所需MS的主峰。反应混合物用MeOH(3mL)淬灭并浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯(10mL)中并用盐水(5mL)洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。残余物通过制备型TLC(SiO_2 , 乙酸乙酯:石油醚)纯化以得到53g。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O})$ 的MS质量要求 m/z 243.1, LCMS实测值 m/z 243.1。

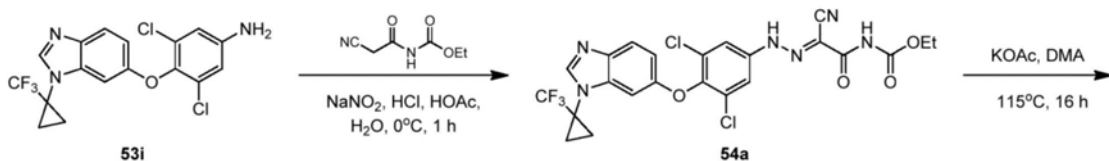
[0565] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑(53h)的合成.向1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(53g)(26mg, 107.35 μmol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯(23.67mg, 112.72 μmol) 在DMF(3mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (22.26mg, 161.03 μmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。TLC和LCMS指示53g完全消耗并检测到所需的MS。反应混合物用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC(乙酸乙酯:石油醚)纯化以得到53h。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3)$ 的MS质量要求 m/z 432.0, LCMS实测值 m/z 432.0; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=$

2.0Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 1.69-1.75 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 2H)。

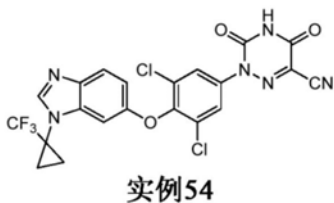
[0566] 3,5-二氯-4-((1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(53i)的合成.将6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑(53h) (40mg, 92.55 μ mol)、Fe (25.85mg, 462.77 μ mol) 和 NH_4Cl (24.75mg, 462.77 μ mol) 在 H_2O (0.6mL) 和EtOH (3mL) 中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在80℃下搅拌30分钟。TLC指示53h完全消耗,并形成一个新斑点。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用EtOH (5mL*2) 洗涤垫饼。将合并的滤液真空浓缩,并且残余物用水 (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC (乙酸乙酯:石油醚) 纯化以得到53i。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$) 的MS质量要求 m/z 402.0, LCMS实测值 m/z 402.0。

[0567] N-(3,5-二氯-4-((1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例53)的合成.在20℃下,在10分钟内向5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰酰氯 (7.20mg, 48.48 μ mol) (1.5M于THF中,假设先前步骤100%收率) 在THF (10mL) 中的溶液中滴加TEA (16.35mg, 161.61 μ mol, 22.49 μ L) 和3,5-二氯-4-((1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(53i) (13mg, 32.32 μ mol) 在THF (10mL) 中的溶液。添加后,将混合物在该温度下搅拌30分钟。TLC (石油醚:乙酸乙酯:AcOH=1:1:0.05) 显示53i完全消耗。LCMS显示形成一个具有所需MS的主峰。混合物用 H_2O (10mL) 稀释并用乙酸乙酯 (15mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL*2) 洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC (柱:Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μ m;流动相:[水 (10mM NH_4HCO_3)-ACN]) 纯化以得到实例53。计算 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$) 的MS质量要求 m/z 514.0, LCMS实测值 m/z 513.9; ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.69 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.64 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.76 (br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 1.72 (br s, 2H), 1.59 (br s, 2H)。

[0568] 实例54. 2-(3,5-二氯-4-((1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



[0569]

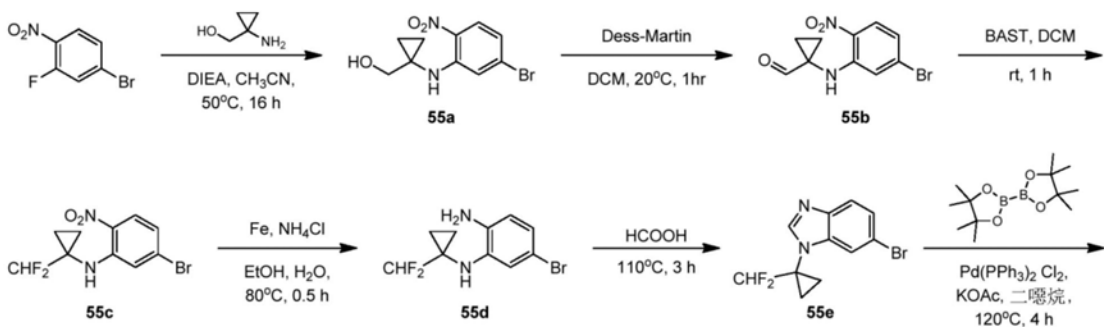


[0570] (E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(54a)的合成.向N-(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(34.94mg, 223.77 μ mol) 在HOAc (1mL) 和 H_2O (0.5mL) 中的溶液中加入3,5-二氯-4-((1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(53i) (18mg, 44.75 μ mol)。然后在2-4℃下滴加HCl (1M, 11.19 μ L),并将混合物在0℃下搅拌10分钟。在0℃下将 NaNO_2

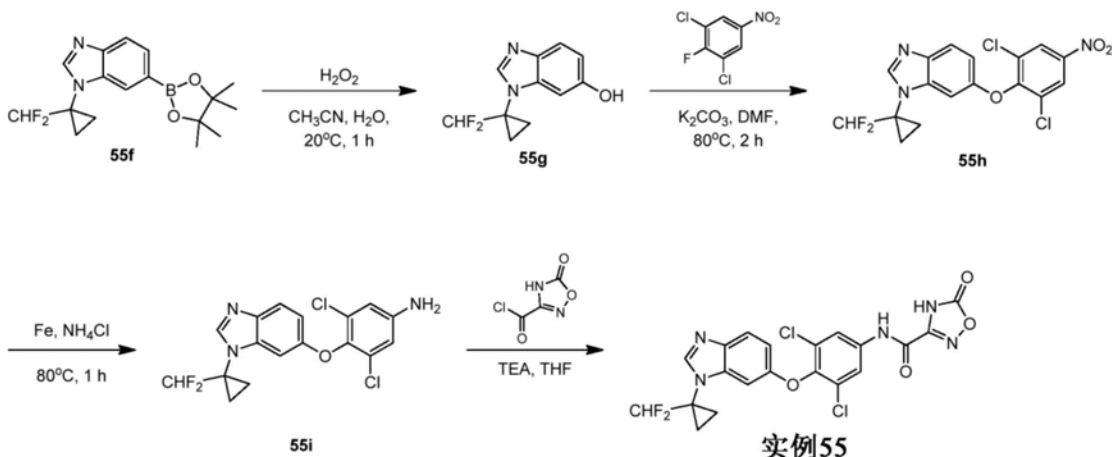
(4.01mg, 58.18 μ mol) 在H₂O (0.5mL) 中的溶液滴加到反应混合物中。混合物中的固体完全消耗。然后将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示53i完全消耗。向反应混合物中加入水 (5mL) 并将混合物过滤。滤饼用MeOH (10mL) 稀释并减压浓缩以得到54a。粗产物不经进一步纯化即用于下一步中。计算[M+1]⁺ (C₂₃H₁₇Cl₂F₃N₆O₄) 的MS质量要求m/z 569.1, LCMS实测值m/z 569.0。

[0571] 2-(3,5-二氯-4-((1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例54)的合成。向(E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((1-(1-(三氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚胍基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(54a) (20mg, 35.13 μ mol) 在DMA (3mL) 中的溶液中加入K₂CO₃ (10.34mg, 105.39 μ mol)。将混合物在115℃下搅拌16小时。LCMS显示54a完全消耗。将反应混合物减压浓缩。残余物用MeOH (3mL) 稀释并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5 μ m; 流动相: [水 (0.2%FA) -ACN]) 纯化以得到实例54。计算[M+H]⁺ (C₂₁H₁₁Cl₂F₃N₆O₃) 的MS质量要求m/z 523.0, LCMS实测值m/z 523.0; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.66 (br d, J=8.8Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.91 (dd, J=2.0, 8.8Hz, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.58 (br s, 2H)。

[0572] 实例55. N-(3,5-二氯-4-((1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0573]



[0574] (1-((5-溴-2-硝基苯基)氨基)环丙基)甲醇(55a)的合成。向(1-氨基环丙基)甲醇(359.52mg, 2.91mmol, HCl) 在ACN (5mL) 中的溶液中加入4-溴-2-氟-1-硝基苯(320mg, 1.45mmol) 和DIEA (939.97mg, 7.27mmol, 1.27mL)。将混合物在50℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完成, 并形成一个具有所需质量的主峰。反应混合物用EtOAc (50mL) 和H₂O (20mL) 稀释,

并用EtOAc (20mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩以得到55a。计算[M+1]⁺ (C₁₀H₁₁BrN₂O₃) 的MS质量要求m/z 287.0, LCMS实测值m/z 287.1; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.35 (br s, 1H), 8.03 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.82 (dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 1.03-1.10 (m, 2H), 0.95-1.00 (m, 1H)。

[0575] 1-((5-溴-2-硝基苯基)氨基)环丙烷甲醛(55b)的合成。向1-((5-溴-2-硝基苯基)氨基)环丙基)甲醇(55a) (880mg, 3.07mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入Dess-Martin 过碘烷 (1.43g, 3.37mmol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。TLC指示55a完全消耗, 并形成一个新斑点。通过加入饱和Na₂S₂O₃水溶液 (10mL) 淬灭反应混合物。混合物用DCM (20mL) 稀释并用DCM (20mL*3) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯) 纯化以得到55b。计算[M+1]⁺ (C₁₀H₉BrN₂O₃) 的MS质量要求m/z 285.0, LCMS实测值m/z 285.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.07 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.91 (dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 1.71-1.86 (m, 2H), 1.43-1.58 (m, 2H)。

[0576] 5-溴-N-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-硝基苯胺(55c)的合成。向1-((5-溴-2-硝基苯基)氨基)环丙烷甲醛(55b) (970mg, 3.40mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中加入BAST (1.51g, 6.80mmol, 1.49mL)。将混合物在20℃下在N₂下搅拌1小时。TLC指示55b剩余, 并形成一个新斑点。通过加入饱和NaHCO₃水溶液 (30mL) 淬灭反应混合物并用DCM (20mL*3) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯) 纯化以得到55c。计算[M+1]⁺ (C₁₀H₉BrF₂N₂O₂) 的MS质量要求m/z 307.0, LCMS实测值m/z 307.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.33 (br s, 1H), 8.04 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.90 (dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 5.56-6.08 (m, 1H), 1.31-1.43 (m, 2H), 1.06-1.13 (m, 2H)。

[0577] 5-溴-N1-(1-(二氟甲基)环丙基)苯-1,2-二胺(55d)的合成。将5-溴-N-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-硝基苯胺(55c) (180mg, 586.15umol)、Fe (163.68mg, 2.93mmol) 和NH₄Cl (156.76mg, 2.93mmol) 在H₂O (1mL) 和MeOH (5mL) 中的混合物脱气并用N₂吹扫3次, 然后将混合物在N₂气氛下在80℃下搅拌0.5小时。TLC指示55c完全消耗, 并形成一个新斑点。悬浮液用硅藻土垫过滤, 并且用MeOH (5mL*2) 洗涤垫饼。将合并的滤液真空浓缩, 并且残余物用水 (10mL) 稀释并用MTBE (10mL*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩以得到55d。

[0578] 6-溴-1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑(55e)的合成。将5-溴-N1-(1-(二氟甲基)环丙基)苯-1,2-二胺(55d) (60mg, 216.52umol) 在HCOOH (2mL) 中的混合物在110℃下搅拌3小时。LCMS显示55d完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。将反应混合物减压浓缩。残余物用EtOAc (10mL*3) 和H₂O (10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩以得到55e。计算[M+1]⁺ (C₁₁H₉BrF₂N₂) 的MS质量要求m/z 287.0, LCMS实测值m/z 286.9; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.43 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 1H), 5.61-6.05 (m, 1H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.38-1.44 (m, 2H)。

[0579] 1-(1-(二氟甲基)环丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(55f)的合成。在N₂下向6-溴-1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑(55e) (30mg, 104.49umol) 在二噁烷 (3mL) 中的溶液中加入BPD (79.60mg, 313.48umol)、

KOAc (51.28mg, 522.46 μ mol) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7.33mg, 10.45 μ mol)。将混合物在 120℃ 下搅拌 4 小时。TLC 和 LCMS 显示 55e 完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。反应混合物用 EtOAc (10mL*3) 和 H₂O (10mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过制备型 TLC (SiO₂, 乙酸乙酯: 石油醚) 纯化以得到 55f。计算 [M+1]⁺ (C₁₇H₂₁BF₂N₂O₂) 的 MS 质量要求 m/z 335.2, LCMS 实测值 m/z 335.1; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 5.77-6.12 (m, 1H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.38 (s, 12H)。

[0580] 1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-醇 (55g) 的合成。向 1-(1-(二氟甲基)环丙基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑 (55f) (40mg, 119.70 μ mol) 在 ACN (1mL) 中的溶液中加入 NH₄HCO₃ (9.46mg, 119.70 μ mol, 9.86 μ L) 在 H₂O (0.5mL) 中的溶液和 H₂O₂ (40.72mg, 359.10 μ mol, 34.50 μ L, 30% 纯度)。将混合物在 N₂ 气氛下在 20℃ 下搅拌 1 小时。TLC 显示 55f 完全消耗, 并形成一个新斑点。通过在 0℃ 下加入饱和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (10mL) 淬灭反应混合物, 并用 EtOAc (10mL*2) 萃取。合并的有机层用饱和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (10mL*2) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩以得到 55g。计算 [M+1]⁺ (C₁₁H₁₀F₂N₂O) 的 MS 质量要求 m/z 225.1, LCMS 实测值 m/z 225.0。

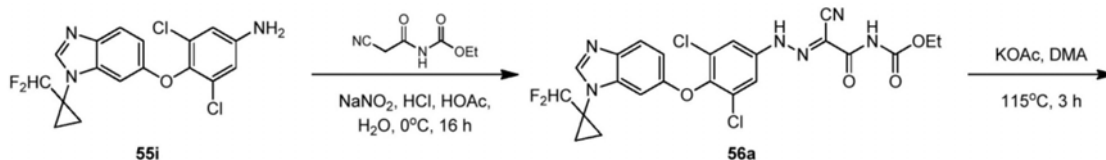
[0581] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑 (55h) 的合成。在 N₂ 下向 1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-醇 (55g) (40mg, 178.41 μ mol) 在 DMF (1mL) 中的溶液中加入 K₂CO₃ (36.99mg, 267.61 μ mol) 和 1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯 (37.46mg, 178.41 μ mol)。将混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。LCMS 显示 55g 完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。残余物用 EtOAc (5mL*3) 和 H₂O (3mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩以得到 55h。计算 [M+1]⁺ (C₁₇H₁₁Cl₂F₂N₃O₃) 的 MS 质量要求 m/z 414.0, LCMS 实测值 m/z 414.0; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.47 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 5.67-6.03 (m, 1H), 1.47-1.57 (m, 2H), 1.38-1.47 (m, 2H)。

[0582] 3,5-二氯-4-((1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺 (55i) 的合成。向 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑 (55h) (30mg, 72.43 μ mol) 在 EtOH (2mL) 中的溶液中加入 Fe (20.23mg, 362.15 μ mol) 和 NH₄Cl (19.37mg, 362.15 μ mol) 在 H₂O (0.1mL) 中的溶液。将混合物在 80℃ 下搅拌 1 小时。TLC 指示 55h 完全消耗, 并形成一个新斑点。过滤反应混合物, 并减压浓缩过滤以得到 55i。计算 [M+1]⁺ (C₁₇H₁₃Cl₂F₂N₃O) 的 MS 质量要求 m/z 384.0, LCMS 实测值 m/z 384.0; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.67-6.01 (m, 1H), 1.50 (s, 2H), 1.35-1.45 (m, 2H)。

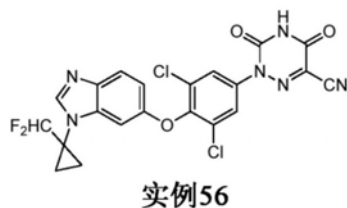
[0583] N-(3,5-二氯-4-((1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺 (实例 55) 的合成。向 3,5-二氯-4-((1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺 (55i) (20.06mg, 135.05 μ mol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中加入 TEA (18.22mg, 180.07 μ mol, 25.06 μ L) 和 5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-羰酰氯 (34.59mg, 90.03 μ mol) 在 THF (1mL) 中的溶液。将混合物在 20℃ 下搅拌 0.5 小时。LCMS 显示 55i 完全消耗, 并检测到一个具有所需质量的主峰。通过添加 MeOH (0.5mL) 淬灭混合物并真空浓缩。残余物通过制备型 HPLC (柱: Phenomenex Luna C18 100*30mm*5 μ m; 流

动相: [水 (0.2%FA) - ACN]) 纯化以得到实例55。计算 $[M+1]^+$ ($C_{20}H_{13}Cl_2F_2N_5O_4$) 的MS质量要求 m/z 496.0, LCMS实测值 m/z 496.0; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J=8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.83-6.20 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.35-1.43 (m, 2H)。

[0584] 实例56. 2-(3,5-二氯-4-((1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



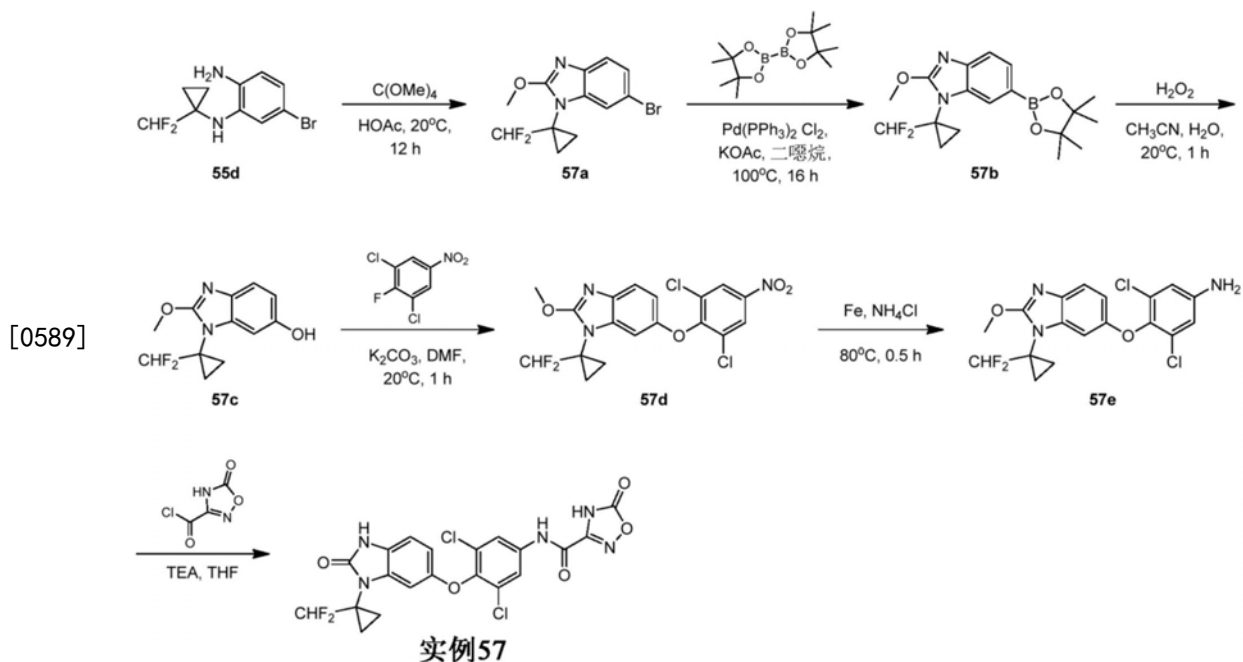
[0585]



[0586] (E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(56a)的合成.在0℃下向3,5-二氯-4-((1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(55i) (10mg, 26.03 μ mol)和(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(8.13mg, 52.06 μ mol)在HOAc (1mL)和H₂O (0.5mL)中的溶液中加入HCl (1M, 26.03 μ L)和NaNO₂ (1.80mg, 26.03 μ mol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。LCMS显示55i完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。将H₂O (3mL)加入到反应混合物中。然后过滤混合物,并且用H₂O (2mL*3)洗涤滤饼,并真空干燥以得到56a。计算 $[M+1]^+$ ($C_{23}H_{18}Cl_2F_2N_6O_4$)的MS质量要求 m/z 551.1, LCMS实测值 m/z 551.1。

[0587] 2-(3,5-二氯-4-((1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例56)的合成.在N₂下向(E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((1-(1-(二氟甲基)环丙基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(56a) (15mg, 27.21 μ mol)在DMA (1mL)中的溶液中加入KOAc (13.35mg, 136.03 μ mol)。将混合物在115℃下搅拌3小时。LCMS显示56a完全消耗,并检测到一个具有所需质量的主峰。过滤反应混合物。过滤通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m;流动相:[水 (0.2%FA) - ACN])纯化以得到实例56。计算 $[M+1]^+$ ($C_{21}H_{12}Cl_2F_2N_6O_3$)的MS质量要求 m/z 505.0, LCMS实测值 m/z 505.1; 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.63 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J=8.8, 2.45$ Hz, 1H), 5.70-6.02 (m, 1H), 1.48-1.57 (m, 2H), 1.42 (br s, 2H)。

[0588] 实例57. N-(3,5-二氯-4-((3-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0590] 6-溴-1-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(57a)的合成.向5-溴-N1-(1-(二氟甲基)环丙基)苯-1,2-二胺(55d)(122mg,440.26 μ mol)在AcOH(3mL)中的溶液中加入四甲氧基甲烷(239.77mg,1.76mmol)。将混合物在20℃下搅拌12小时。TLC和LCMS显示55d完全消耗,并检测到所需的MS。减压浓缩反应混合物以除去AcOH。残余物用饱和NaHCO₃(10mL)稀释并用EtOAc(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到57a。计算[M+1]⁺(C₁₂H₁₁BrF₂N₂O)的MS质量要求m/z 317.0,LCMS实测值m/z 317.1;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.46(s,1H),7.39(d,J=8.6Hz,2H),7.32-7.28(m,1H),6.02-5.71(m,1H),4.21(s,3H),1.63-1.55(m,3H),1.54-1.49(m,2H),1.32(br s,2H)。

[0591] 1-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(57b)的合成.将6-溴-1-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(57a)(103mg,324.79 μ mol)、BPD(247.43mg,974.37 μ mol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(22.80mg,32.48 μ mol)和AcOK(159.37mg,1.62mmol)在二噁烷(3mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在100℃下搅拌16小时。LCMS显示57a完全消耗,并检测到所需的MS。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用EtOAc(5mL*3)洗涤垫饼。合并的滤液用盐水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL*2)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到57b。计算[M+1]⁺(C₁₈H₂₃BF₂N₂O₃)的MS质量要求m/z 365.2,LCMS实测值m/z 365.2;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.74(s,1H),7.69(dd,J=0.8,8.0Hz,1H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),6.09-5.80(m,1H),4.23(s,3H),1.57-1.52(m,2H),1.37(s,12H),1.35(br s,2H)。

[0592] 1-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(57c)的合成.在20℃下向1-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(57b)(99.5mg,273.21 μ mol)在ACN(2mL)中的溶液中加入NH₄HCO₃(21.60mg,273.21 μ mol,22.50 μ L)在H₂O(1mL)中的溶液。然后在20℃下将H₂O₂(61.94mg,546.41 μ mol,52.50 μ L,30%纯度)滴加到反应混合物中。将所得混合物在20℃下搅拌1小时。

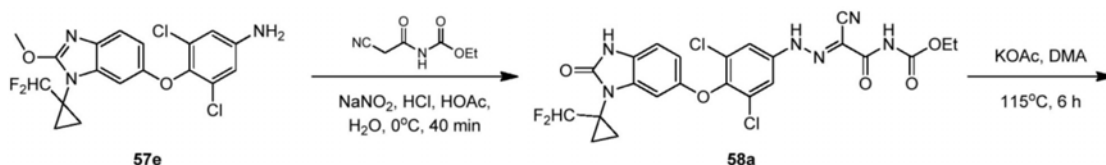
TLC指示57b完全消耗,并形成一个新斑点。将混合物倒入饱和NaHSO₃溶液(3mL)中并搅拌10分钟。水相用乙酸乙酯(10mL*2)萃取。合并的有机相用盐水10mL洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩以得到57c。粗制产物不经进一步纯化而用于下一步。

[0593] 6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(57d)的合成。向1-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-醇(57c)(68.00mg,267.48 μ mol)和1,3-二氯-2-氟-5-硝基-苯(58.97mg,280.85 μ mol)在DMF(3mL)中的溶液中加入K₂CO₃(55.45mg,401.21 μ mol)。将混合物在20℃下搅拌1小时。TLC指示57c完全消耗,并发现所需的斑点。反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC(乙酸乙酯:石油醚)纯化以得到57d。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.32(s,2H),7.40(d,J=8.8Hz,1H),6.96(d,J=2.2Hz,1H),6.57(dd,J=2.4,8.6Hz,1H),6.02-5.71(m,1H),4.20(s,3H),1.53-1.45(m,2H),1.35-1.28(m,2H)。

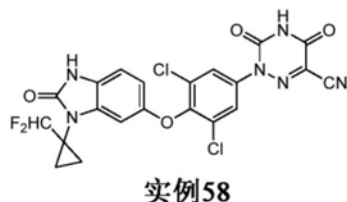
[0594] 3,5-二氯-4-((1-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(57e)的合成。将6-(2,6-二氯-4-硝基苯氧基)-1-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(57d)(55mg,123.81 μ mol)、Fe(34.57mg,619.07 μ mol)、NH₄Cl(33.11mg,619.07 μ mol)在H₂O(1mL)和MeOH(5mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在80℃下搅拌0.5小时。TLC指示57d完全消耗,并形成一个新斑点。悬浮液用硅藻土垫过滤,并且用MeOH(5mL*2)洗涤垫饼。将合并的滤液浓缩至干,然后用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC(SiO₂,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到57e。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.38(d,J=8.6Hz,1H),6.98-6.90(m,1H),6.76-6.70(m,2H),6.62(dd,J=2.4,8.6Hz,1H),6.05-6.02(m,1H),5.91-5.88(m,1H),5.77-5.74(m,1H),4.18(s,3H),1.51-1.44(m,2H),1.29(br s,2H)。

[0595] N-(3,5-二氯-4-((3-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺(实例57)的合成。在20℃下在10分钟内向5-氧代-4H-1,2,4-噁二唑-3-羰酰氯(10.76mg,72.42 μ mol)(1.5M于THF中,假设先前步骤100%收率)在THF(10mL)中的溶液中滴加TEA(24.43mg,241.41 μ mol,33.60 μ L)和3,5-二氯-4-((1-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(57e)(20mg,48.28 μ mol)在THF(10mL)中的溶液。添加后,将混合物在该温度下搅拌30分钟。TLC和LCMS显示57e完全消耗,并检测到所需的MS。混合物用H₂O(10mL)稀释并用EtOAc(15mL*2)萃取。合并的有机层用盐水10mL洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残留物通过HPLC检查,然后通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μ m;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例57。计算[M+1]⁺(C₂₀H₁₃Cl₂F₂N₅O₅)的MS质量要求m/z 512.3,LCMS实测值m/z 512.0;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.96(s,2H),6.96(d,J=8.6Hz,1H),6.80(s,1H),6.54-6.49(m,1H),6.03-5.72(m,1H),1.45(br s,2H),1.30(br s,2H)。

[0596] 实例58. 2-(3,5-二氯-4-((3-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



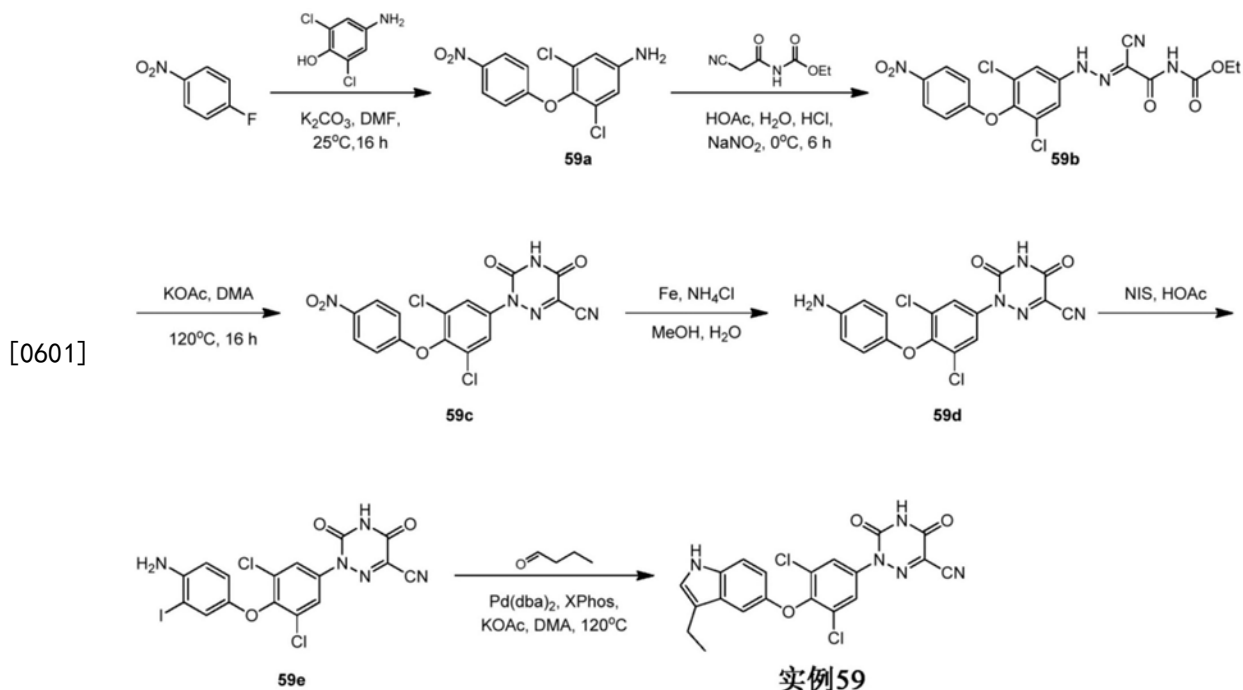
[0597]



[0598] (E)-2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(58a)的合成.在0℃下向3,5-二氯-4-((1-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)苯胺(57e)(10mg,24.14μmol)和(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(18.85mg,120.71μmol)在AcOH(2mL)中的溶液中滴加HCl(1M,6.04μL)。添加后,将混合物在该温度下搅拌10分钟,然后在0℃下滴加在H₂O(1mL)中的NaNO₂(2.17mg,31.38μmol)。将所得混合物在0℃下搅拌0.5小时。LCMS显示57e完全消耗,并检测到所需的MS。将反应混合物用饱和NaHCO₃(10mL)稀释并用EtOAc(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩以得到58a。计算[M+1]⁺(C₂₃H₁₈Cl₂F₂N₆O₅)的MS质量要求m/z567.1,LCMS实测值m/z 567.0。粗产物不经进一步纯化用于下一步。

[0599] 2-(3,5-二氯-4-((3-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(实例58)的合成.将(E)-2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-((3-(1-(二氟甲基)环丙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(58a)(21.47mg,37.84μmol)和AcOK(7.43mg,75.69μmol)在DMA(1mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后将混合物在N₂气氛下在115℃下搅拌6小时。LCMS显示58a完全消耗,并检测到所需产物。反应混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL*3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Luna C18 200*40mm*10μm;流动相:[水(0.2%FA)-ACN])纯化以得到实例58。计算[M+1]⁺(C₂₁H₁₂Cl₂F₂N₆O₄)的MS质量要求m/z 521.0,LCMS实测值m/z 521.0;¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.78(s,2H),6.95(d,J=8.8Hz,1H),6.84(s,1H),6.50(dd,J=2.6,8.6Hz,1H),6.00-5.72(m,1H),4.85(s,86H),3.34-3.28(m,27H),1.44(br s,2H),1.28(br s,2H)。

[0600] 实例59. 2-(3,5-二氯-4-((3-乙基-1H-吡啶-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈



[0602] 3,5-二氯-4-(4-硝基苯氧基)苯胺(59a)的合成.将1-氟-4-硝基苯(100mg, 708.72 μ mol, 75.19 μ L)、4-氨基-2,6-二氯苯酚(138.78mg, 779.59 μ mol)和 K_2CO_3 (146.92mg, 1.06mmol)在DMF(5mL)中的混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后将混合物在 N_2 气氛下在25°C下搅拌16小时。LCMS显示起始材料完全消耗,并检测到所需的MS。反应混合物用 H_2O (10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(10mL*2)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过制备型TLC(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到59a。计算 $[M+1]^+$ ($C_{12}H_8Cl_2N_2O_3$)的MS质量要求 m/z 299.0,LCMS实测值 m/z 298.9; 1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.24(d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.03(d, $J=9.3$ Hz, 2H), 6.74(s, 2H), 5.77(s, 2H), 2.50(br d, $J=1.5$ Hz, 17H)。

[0603] (E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-(4-硝基苯氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(59b)的合成.在0°C下向(2-氰基乙酰基)氨基甲酸乙酯(574.21mg, 3.68mmol)在HOAc(20mL)和 H_2O (10mL)中的溶液中加入3,5-二氯-4-(4-硝基苯氧基)苯胺(59a)(1g, 3.34mmol)和HCl(12M, 69.65 μ L),持续10分钟。在混合物中加入 $NaNO_2$ (299.89mg, 4.35mmol)在 H_2O (10mL)中的溶液,然后将混合物在 N_2 气氛下在0°C下搅拌6小时。LCMS显示59a完全消耗,并检测到所需的MS。过滤反应混合物,并将滤液减压浓缩以得到59b。该混合物不经进一步纯化用于下一步。计算 $[M+1]^+$ ($C_{18}H_{13}Cl_2N_5O_6$)的MS质量要求 m/z 466.0,LCMS实测值 m/z 466.0。

[0604] 2-(3,5-二氯-4-(4-硝基苯氧基)苯基)-3,5-二氧代-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈(59c)的合成.向(E)-(2-氰基-2-(2-(3,5-二氯-4-(4-硝基苯氧基)苯基)亚肼基)乙酰基)氨基甲酸乙酯(59b)(1.6g, 3.43mmol)在DMA(20mL)中的溶液中加入KOAc(3.37g, 34.32mmol)。将混合物在120°C下搅拌16小时。LCMS显示59b完全消耗,并检测到所需的MS。浓缩反应混合物,并且残余物用 H_2O (50mL)和乙酸乙酯(40mL*2)萃取。合并的有机层用盐水(50mL*2)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过柱色谱法(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯)纯化以得到59c。计算 $[M-1]^-$ ($C_{16}H_7Cl_2N_5O_5$)的MS质量要求 m/z 418.0,LCMS实测值 m/z

417.9; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.29 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.08 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H)。
[0605] 2-(4-(4-氨基苯氧基)-3,5-二氯苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 (59d) 的合成. 向2-(3,5-二氯-4-(4-硝基苯氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 (59c) (400mg, 952.01 μmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液中加入于 H_2O (1mL) 中的Fe (265.83mg, 4.76mmol) 和 NH_4Cl (254.62mg, 4.76mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。LCMS显示59c完全消耗, 并检测到所需的MS。混合物用硅藻土垫过滤, 用MeOH (10mL*3) 洗涤垫, 并将合并的滤液真空浓缩。将残余物稀释在乙酸乙酯 (30mL) 中并用乙酸乙酯 (20mL*3) 和 H_2O (20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (15mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩以得到59d。残余物不经纯化直接用于下一步。计算 $[\text{M}-1]^-$ ($\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$) 的MS质量要求 m/z 388.0, LCMS实测值 m/z 387.9。

[0606] 2-(4-(4-氨基-3-碘苯氧基)-3,5-二氯苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 (59e) 的合成. 向2-(4-(4-氨基苯氧基)-3,5-二氯苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 (59d) (400mg, 1.03mmol) 在AcOH (6mL) 中的溶液中加入NIS (230.65mg, 1.03mmol), 脱气并用 N_2 吹扫3次。将混合物在 N_2 气氛下在25℃下搅拌1小时。LCMS显示剩余一些59d, 并检测到所需的MS。减压浓缩反应混合物以除去AcOH。残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μm ; 流动相: [水 (0.2%FA) -ACN]) 纯化以得到59e。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{IN}_5\text{O}_3$) 的MS质量要求 m/z 515.9, LCMS实测值 m/z 515.9; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 2H), 7.08 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H)。

[0607] 2-(3,5-二氯-4-((3-乙基-1H-吡啶-5-基)氧基)苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 (实例59) 的合成. 将2-(4-(4-氨基-3-碘苯氧基)-3,5-二氯苯基)-3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-甲腈 (59e) (40mg, 77.51 μmol)、丁醛 (5.59mg, 77.51 μmol , 6.84 μL) 和KOAc (15.21mg, 155.02 μmol) 在干燥DMA (2.5mL) 中的混合物用 N_2 脱气20分钟, 在反应中加入 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (2.23mg, 3.88 μmol) 和XPhos (3.69mg, 7.75 μmol), 并将所得反应混合物在120℃下搅拌3小时。LCMS显示59e完全消耗并检测到所需的MS。减压浓缩反应混合物以除去DMA。残余物用 H_2O (5mL) 稀释并用乙酸乙酯 (10mL*3) 萃取。合并的有机层用盐水 (5mL*2) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过制备型HPLC (柱: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10 μm ; 流动相: [水 (0.2%FA) -ACN]; B%: 50%-90%, 8min) 纯化以得到20mg粗产物。粗产物通过制备型HPLC (柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水 (0.04%HC1) -ACN]) 再纯化以得到实例59。计算 $[\text{M}+1]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$) 的MS质量要求 m/z 442.0, LCMS实测值 m/z 442.0; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.74-7.83 (m, 2H), 7.27 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.64 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.25 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[0608] 生物实例: 生物筛选

[0609] 实例B1: 用于甲状腺激素受体激动剂筛选的时间分辨荧光共振能量转移 (TR-FRET) 测定

[0610] LanthaScreenTM TR-FRET甲状腺受体 α 共激活剂测定试剂盒 (赛默飞世尔 (ThermoFisher)) 和LanthaScreenTM TR-FRET甲状腺受体 β 共激活剂测定试剂盒 (赛默飞世尔) 用于激动剂化合物筛选。使用ECHO液体处理器 (Labcyte公司 (Labcyte Inc.)) 将DMSO中

的化合物以10点3倍系列一式两份稀释到384个板中(5 μ M最终最高浓度)。在加入荧光素-SCR2-2共激活剂(200nM最终浓度)、铕标记的抗GST抗体(2nM最终浓度)和TR α -LBD(0.4nM最终浓度)或TR β -LBD(1.0nM最终浓度)的4倍混合物之前,将缓冲液C(赛默飞世尔)加入到每个孔中。在室温下避光孵育2小时后,在EnVision读板仪(珀金埃尔默(PerkinElmer))上测量TR-FRET信号,其中激发在340nm处且双发射读数在495和520nm处,延迟时间为100微秒且积分时间为200微秒。通过GraphPad Prism(格拉夫派得软件(GraphPad Software))使用520和495处的发射信号比率来计算EC₅₀。在每批化合物筛选中,使用T3(L-3,3',5-三碘甲状腺原氨酸钠盐,>95%)(拜力生物(Calbiochem))作为参考化合物。测得的T3的EC₅₀在测定试剂盒制造商(赛默飞世尔科技(ThermoFisher Scientific))提供的参考值的3倍以内。使用T3作为高百分比效应(HPE)对照和0.5%DMSO作为零百分比效应(ZPE)对照在每批筛选中测量的Z'因子在0.5至0.8的范围内。化合物的THR- β 选择性值源自T3-选择性标准化数据。本文公开的某些化合物的使用TR-FRET测定获得的数据列于表2。

[0611] 表2.

[0612]

实例	EC ₅₀ THR β -FRET [nM]	EC ₅₀ THR α -FRET [nM]	THR β -选择性
1	11.2	180.6	44.5
2	44.7	414.6	28.0
3	7.6	114.5	32.0
4	46.3	363.5	18.8
5	20.2	135.9	15.6
6	810.7	>5000	>18.5
7	74.5	250.7	9.5
8	369.4	2868.0	17.6
9	45.9	102.2	8.0
10	56.1	346.2	25.8
11	627.0	>5000	>30.5
12	9.5	71.4	20.0
13	27.5	20.0	3.7
14	5.5	24.0	10.7
15	3.9	19.4	15.9
16	124.6	2969.8	68.1
17	2709.4	2659.7	2.2
18	73.6	244.6	14.1
19	13.0	198.7	38.0
20	21.4	2596.7	348.9
21	3.4	21.5	12.9
22	71.6	>5000	>253.0
23	13.5	146.4	20.2
24	31.7	85.8	8.1
25	12.8	2540.0	1286.7

[0613] 实例B2:用于甲状腺激素受体激动剂筛选的THR/RXR异二聚体测定

[0614] 将测试化合物制备为10mM DMSO储备溶液。将储备溶液(45uL)转移到384孔测定板中,并通过使用TECAN (EVO200)液体处理器将15uL的化合物溶液转移到30uLDMSO中进行3倍10点稀释。使用ECHO550将化合物溶液(200nL,系列稀释)和阳性对照三碘甲状腺原氨酸(T3)(100nL)转移到测定板中。接下来,将在结合缓冲液(50mM HEPES,pH 7.0,1mM DTT,0.05%NP40,0.2mg/mL BSA)中的H6-THR- α (150.64uM,10uL)或H6-THR- β (32.57uM,10uL)与在结合缓冲液中的类视黄醇X受体 α (R α R α)(146.76uM,10uL)混合,并转移到含有T3或化合物溶液的384孔测定板中。在37℃下孵育30分钟后,将在结合缓冲液中的生物素-GRIP1肽(3262.1uM,10uL)和5%DMSO加入384孔测定板中并在37℃下孵育30分钟。然后将含有在缓冲液(50mM Tris,pH 7.4,100mM NaCl和0.2mg/mL BSA)中的铑缀合的抗hexa(His)抗体(0.625uM)和APC缀合的链霉亲和素(1.18uM)的溶液(10uL)加入384孔测定板中并在25℃下孵育60分钟。使用Envision(珀金埃尔默),使用T3作为THR- β /RXR- α 和THR- α /RXR- α 活性的阳性对照读取测定板。DMSO用作阴性对照。将THR- β /RXR- α 和THR- α /RXR- α 测定的化合物活性标准化为每个测定组的T3活性。THR- β 选择性通过将标准化的THR- β /RXR- α 化合物活性除以标准化的THR- α /RXR- α 化合物活性计算。本文公开的某些化合物的使用RXR异二聚体测定的数据列于表3。

[0615] 表3.

[0616]

实例	EC ₅₀ THRβ- het [μM]	EC ₅₀ THRα- het [μM]	THRβ-选择性
1	0.06	0.8	13.3
2	0.38	1.6	3.6
3	0.10	0.9	8.5
4	0.46	3.3	6.6
5	0.39	1.3	3.1
6	2.36	12.6	5.6
7	0.70	7.3	9.7
8	1.28	10.0	7.8
9	0.14	2.2	10.3
10	0.21	2.0	9.3
11	1.99	22.2	10.4
12	0.11	1.3	12.0
13	0.24	1.5	5.5
14	0.06	0.4	6.6
15	0.05	0.8	15.4
16	0.78	8.4	7.1
17	0.60	4.1	6.3
18	0.46	3.3	5.3
19	0.27	2.0	5.6
20	0.19	2.8	11.3
21	0.03	0.4	10.9
22	0.68	5.1	5.9
23	0.15	1.1	5.7
24	0.04	0.2	4.8
25	0.41	3.1	5.7
26	0.04	0.1	3.3
27	0.75	4.6	5.1
28	0.09	1.9	16.9
29	0.20	2.2	9.7
30	0.21	2.4	9.9
31	0.04	0.3	5.8
32	0.13	2.5	16.9
33	0.20	4.5	21.2
34	0.33	3.2	7.2
35	0.11	1.5	10.2
36	0.39	3.4	7.1
37	0.41	4.5	8.3
38	0.03	0.4	8.4
39	0.90	5.5	5.1
40	0.27	3.9	11.6
41	0.15	3.0	16.5

[0617]

实例	EC ₅₀ THRβ- het [μM]	EC ₅₀ THRα- het [μM]	THRβ-选择性
42	0.29	3.3	7.7
43	0.14	2.0	11.8
44	0.02	0.3	10.1
45	0.06	1.4	17.7
46	0.04	0.7	18.7
47	0.21	3.0	11.0
48	0.06	0.9	12.0
49	0.03	0.4	10.3
50	0.10	1.2	9.8
51	1.44	16.1	8.1
52	0.17	2.6	11.9
53	0.24	4.7	14.7
54	0.03	0.6	19.7
55	0.16	2.5	14.3
56	0.02	0.2	9.0
57	0.20	2.4	10.1
58	0.06	0.6	8.2
59	0.10	1.2	8.4

[0618] 本说明书中提及的所有出版物,包括专利、专利申请和科学文章,出于所有目的通过引用以其整体并入本文,如同每一个单独的出版物,包括专利、专利申请或科学文章,都特别和单独指出通过引用并入的程度。

[0619] 尽管已经为了理解清楚的目的而通过图示和实例的方式详细地描述了前述发明,但是对于本领域技术人员显而易见的是,可以根据以上教示实行某些轻微改变和修改。因此,描述和实例不应该被解释为限制本发明的范围。