



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114040915 B

(45) 授权公告日 2025. 07. 15

(21) 申请号 202080028332.4

(22) 申请日 2020.04.10

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114040915 A

(43) 申请公布日 2022.02.11

(30) 优先权数据

62/833,455 2019.04.12 US

62/881,111 2019.07.31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.10.12(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/027700 2020.04.10(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/210649 EN 2020.10.15(73) 专利权人 里伯赛恩斯有限责任公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 R·霍利 K·克伦普

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

专利代理师 徐迅 高一平

(51) Int.Cl.

C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

C07F 9/6506 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2016055582 A1, 2016.04.14

CN 1752087 A, 2006.03.29

US 5360809 A, 1994.11.01

WO 2006125592 A2, 2006.11.30

Sabin Llona-Minguez等, .Discovery of the First Potent and Selective Inhibitors of Human dCTP Pyrophosphatase 1. J. Med. Chem..2016, 第1110-1148页.

Xue-Jun Yu等, .Microwave assisted synthesis and biological activities of 9-boronobenzyladenine derivatives. JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH. 2007, 第347-349页.

审查员 解肖鹏

权利要求书14页 说明书157页

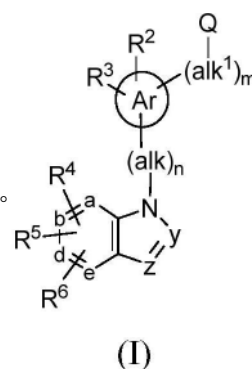
(54) 发明名称

作为外核苷酸焦磷酸酶磷酸二酯酶1抑制剂的双环杂芳基衍生物

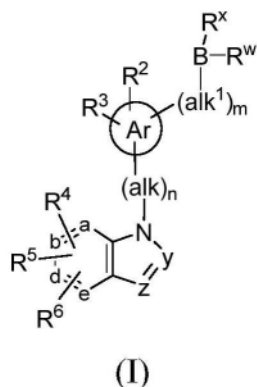
(57) 摘要

本发明提供了一些双环杂芳基化合物,其抑制外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1 (ENPP1) 酶活性,并且因此可用于治疗至少由ENPP1部分调节的疾病和病症。在一些实施例中,该双环杂芳基化合物包括具有式 (I) 的那些;本文还提供了含有此类化合物的药物组合物以及用于制备此类

化合物的方法。



1. 一种具有式 (I) 的化合物:



其中:

当附接到 R^4 、 R^5 、和 R^6 中任一者时, a、b、d和e各自独立地是CH或C;或者a、b、d和e中的一个或两个是N,并且当附接到 R^4 、 R^5 、和 R^6 中任一者时, a、b、d和e中剩余的各自独立地是CH或C;

y和z中的一个为N并且y和z中的另一个是 CR^7 ;或者y和z两者都是 CR^7 ,其中每个 R^7 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、羟基、或卤基;

alk是 C_1 - C_6 亚烷基;

alk^1 是 C_1 - C_6 亚烷基;

n为1;

m是0;

Ar是苯基;

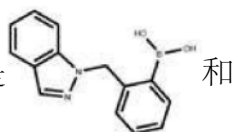
R^w 和 R^x 各自独立地为羟基;

R^2 和 R^3 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、或卤基;

R^4 是氢、 C_1 - C_6 烷氧基、卤基、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、氨基羰基或 C_1 - C_6 烷基氨基羰基;并且

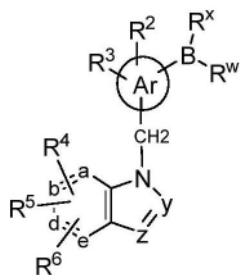
R^5 和 R^6 各自独立地是氢、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基、卤基、卤代 C_1 - C_6 烷基、或氨基;或者其药学上可接受的盐;

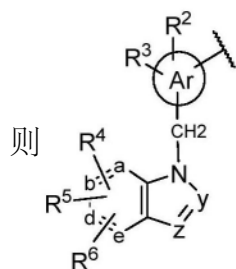
前提是所述的化合物不是



和

前提是当式 (I) 具有结构

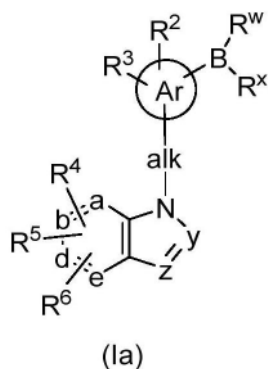




则 不是4-((5,6-二氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;4-((2-甲

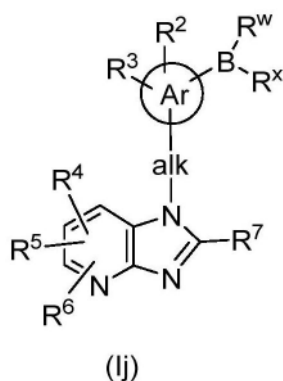
基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;5-氟-2-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;3-氟-4-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;2-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;2-氟-5-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;3-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;3-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;3-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基;2-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;4-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基;4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基;3-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基;2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基;4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-3-氟苯基;5-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-2-氟苯基;或2-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-5-氟苯基。

2. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其具有式(Ia)的结构:



其中, R^7 为 C_1-C_6 烷基。

3. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其具有式(Ij)的结构:

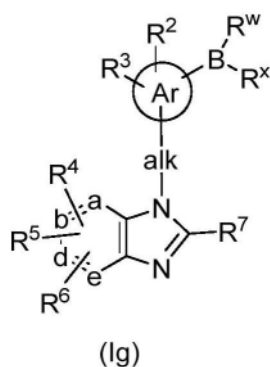


其中, R^7 是 C_1-C_6 烷基、卤基、或羟基。

4. 如权利要求2所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^7 是甲基或异丙基。

5. 如权利要求2所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^7 是异丙基。

6. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其具有式(Ig)的结构:



其中, R^7 是 C_1 - C_6 烷基、卤基、或羟基。

7. 如权利要求6所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中当附接到 R^4 、 R^5 、和 R^6 中任一者时, a 、 b 、 d 和 e 各自独立地是 CH 或 C 。

8. 如权利要求6所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中, a 和 d 是 N , 并且当附接到 R^4 、 R^5 、和 R^6 中任一者时, b 和 e 各自独立地是 CH 或 C 。

9. 如权利要求6所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中, d 是 N , 并且当附接到 R^4 、 R^5 、和 R^6 中任一者时, a 、 b 和 e 各自独立地是 CH 或 C 。

10. 如权利要求6-9中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 $-B(R^w)(R^x)$ 被附接到苯基环的碳上, 该碳与将该苯基环附接到具有式 (Ig) 的化合物剩余部分的碳对位。

11. 如权利要求10所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 alk 是亚甲基、亚乙基、或亚丙基。

12. 如权利要求11所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 alk 是亚甲基。

13. 如权利要求12所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^7 是氢、甲基、异丙基、或氟。

14. 如权利要求12所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^7 是甲基或异丙基。

15. 如权利要求13所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 和 R^3 各自独立地是氢、甲基、乙基、或氟。

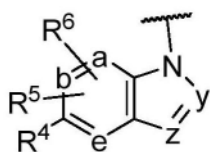
16. 如权利要求14所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 和 R^3 各自是氢。

17. 如权利要求15所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 是氢、甲氧基、乙氧基、氟、氯、或氰基。

18. 如权利要求16所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 是氰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、氨基羰基、或 C_1 - C_6 烷基氨基羰基。

19. 如权利要求18所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 是氰基、甲氧基羰基、氨基羰基、甲基氨基羰基或二甲基氨基羰基。

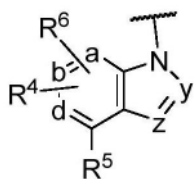
20. 如权利要求18所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 被附接到如下所示的具有式 (Ig) 的包含 a 、 b 、 d 、和 e 的六元环上



其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点。

21. 如权利要求20所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^5 和 R^6 各自是氢。

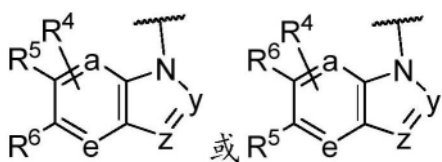
22. 如权利要求15所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^5 被附接到如下所示的具有式(Ig)的包含a、b、d、和e的六元环上



其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点。

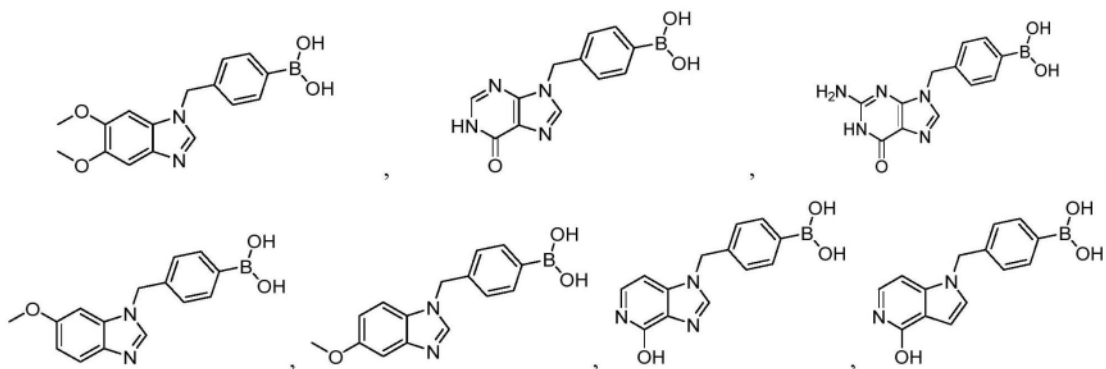
23. 如权利要求22所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是羟基并且 R^4 和 R^6 各自是氢。

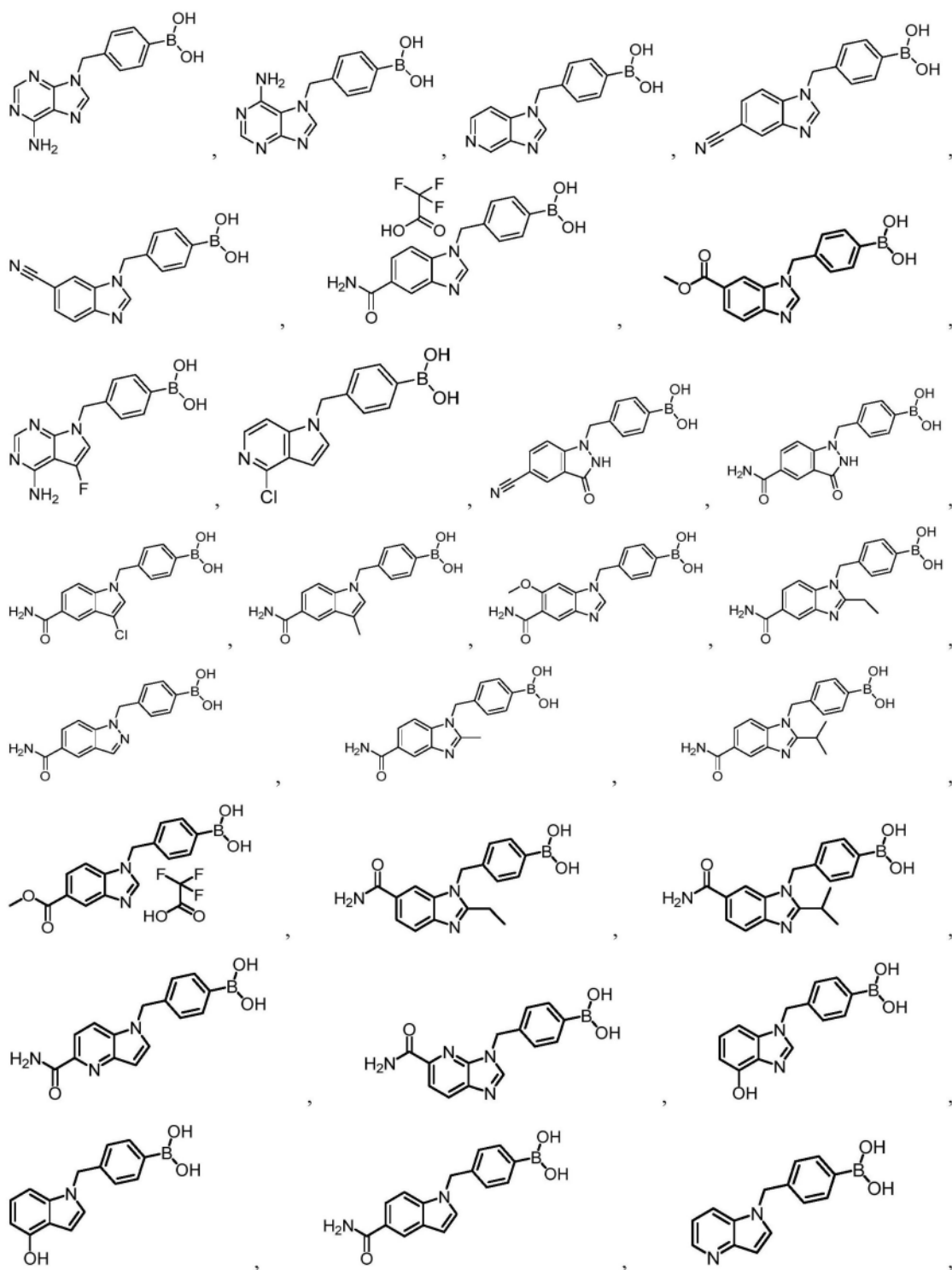
24. 如权利要求15所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中 R^5 和 R^6 被附接到如下所示的具有式(I)的包含a、b、d、和e的六元环上

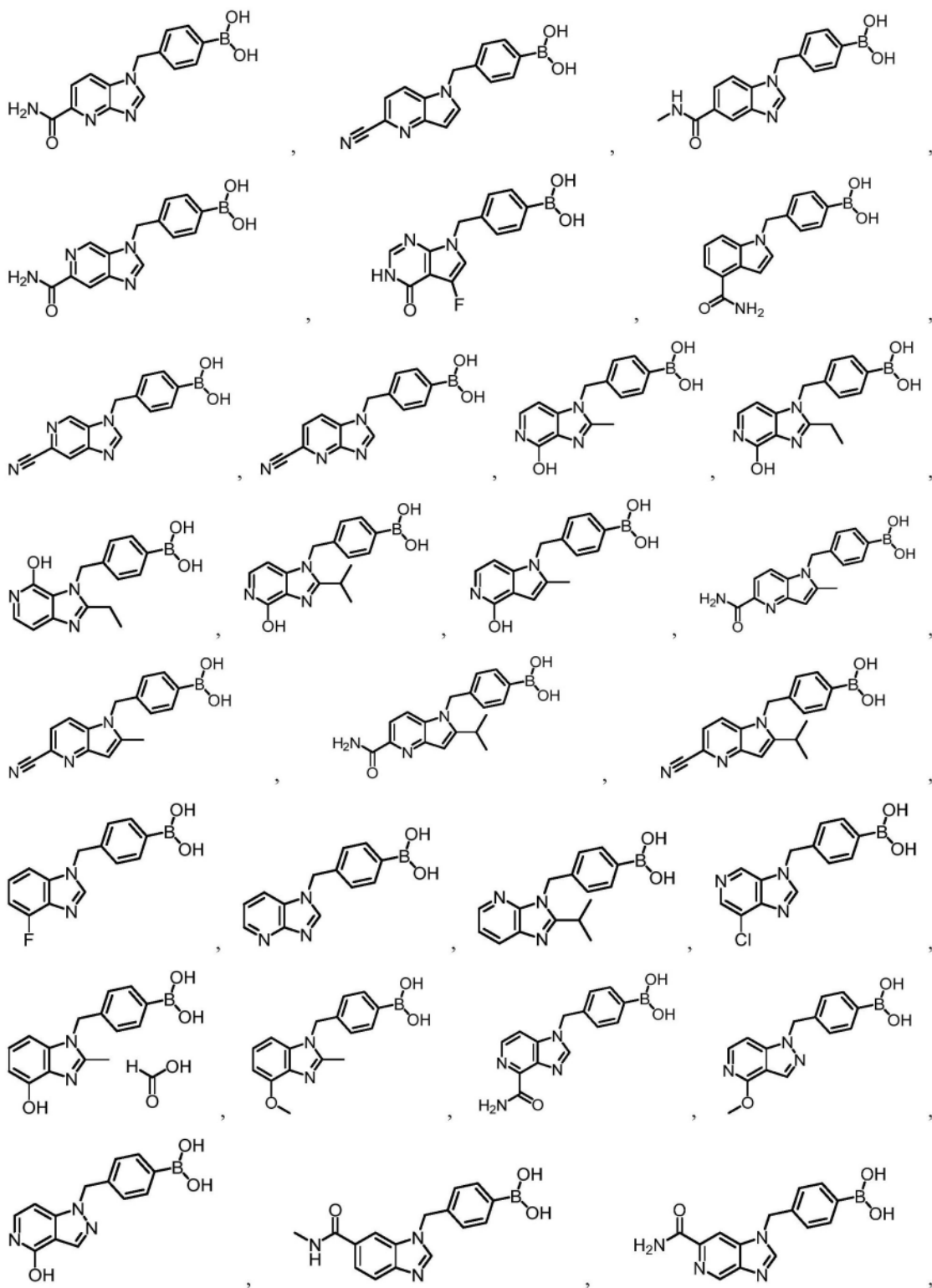


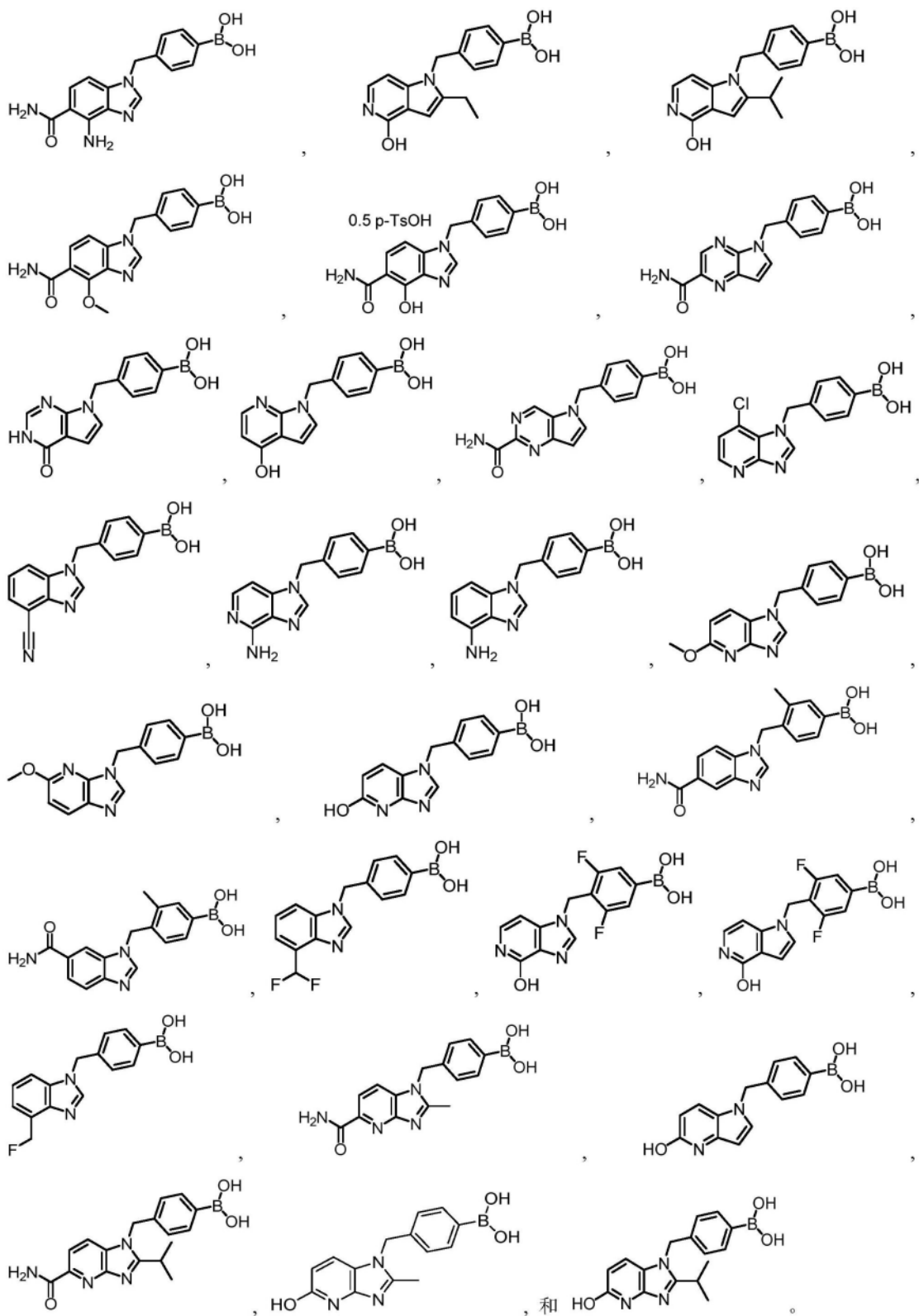
其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点。

25. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中该化合物选自由以下项组成的组:

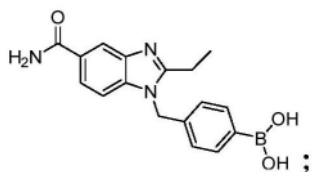






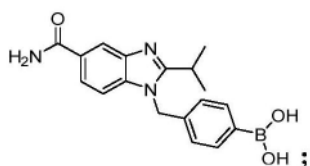


26. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



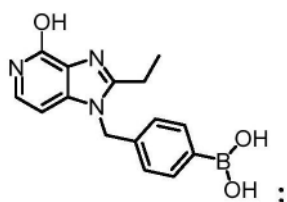
或其药学上可接受的盐。

27. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



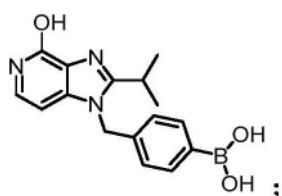
或其药学上可接受的盐。

28. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



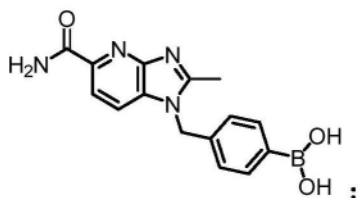
或其药学上可接受的盐。

29. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



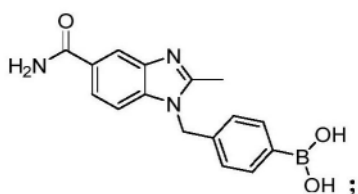
或其药学上可接受的盐。

30. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



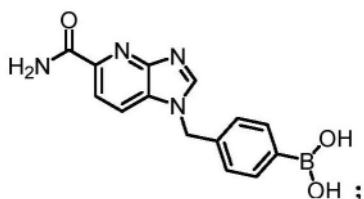
或其药学上可接受的盐。

31. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



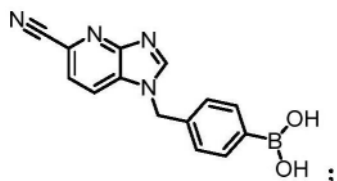
或其药学上可接受的盐。

32. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



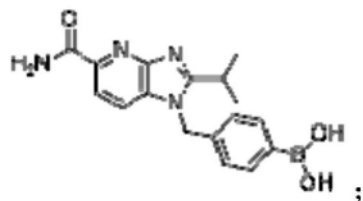
或其药学上可接受的盐。

33. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



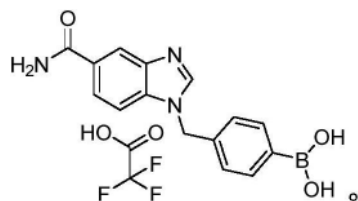
或其药学上可接受的盐。

34. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:

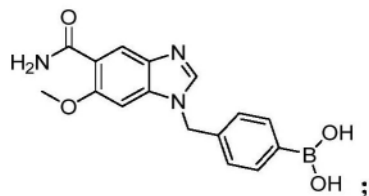


或其药学上可接受的盐。

35. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:

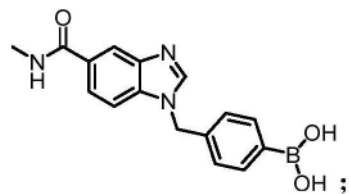


36. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



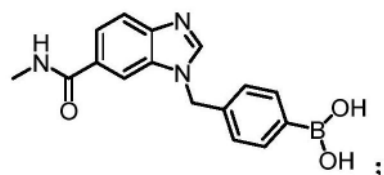
或其药学上可接受的盐。

37. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



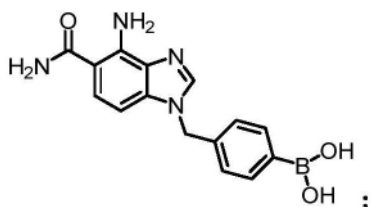
或其药学上可接受的盐。

38. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



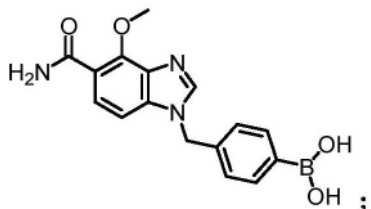
或其药学上可接受的盐。

39. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



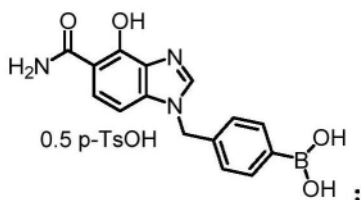
或其药学上可接受的盐。

40. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



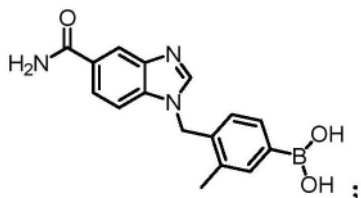
或其药学上可接受的盐。

41. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



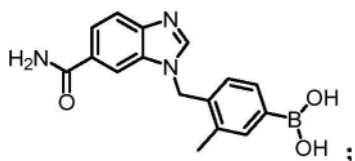
或其药学上可接受的盐。

42. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



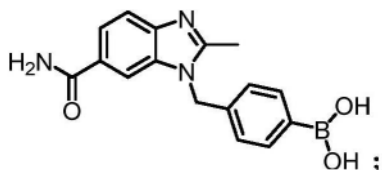
或其药学上可接受的盐。

43. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



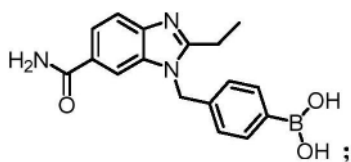
或其药学上可接受的盐。

44. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



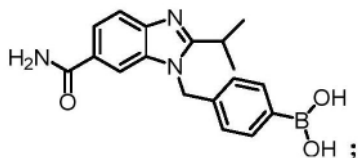
或其药学上可接受的盐。

45. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



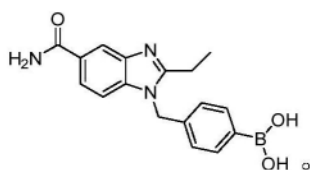
或其药学上可接受的盐。

46. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:

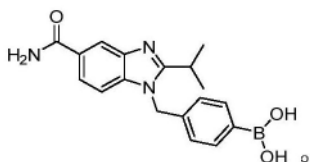


或其药学上可接受的盐。

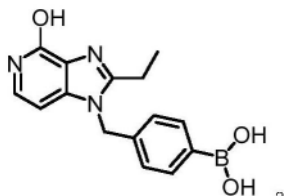
47. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



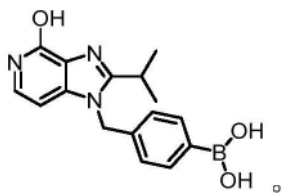
48. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



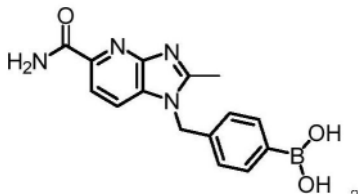
49. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



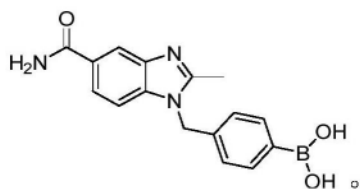
50. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



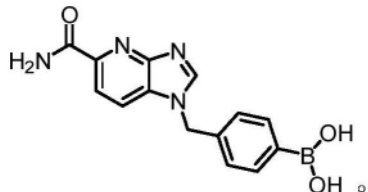
51. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



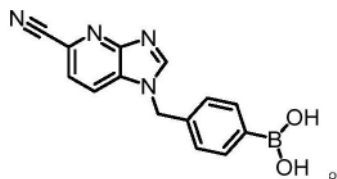
52. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



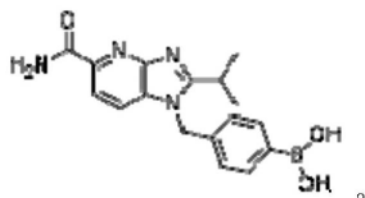
53. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



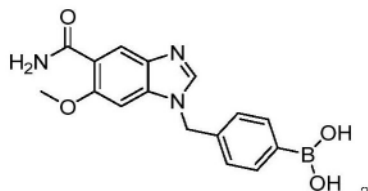
54. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



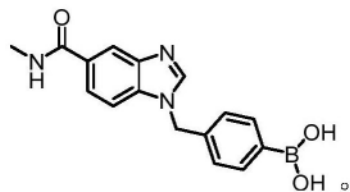
55. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



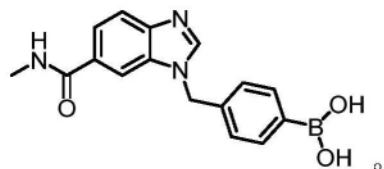
56. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



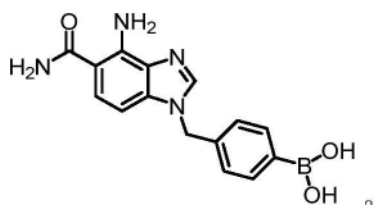
57. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



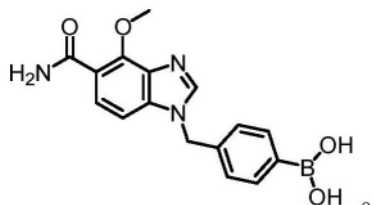
58. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



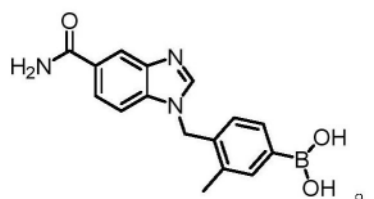
59. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



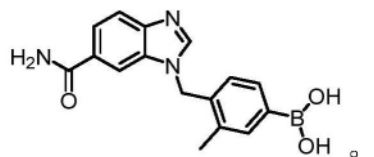
60. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



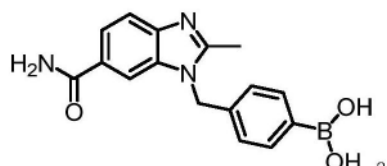
61. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



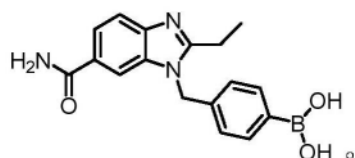
62. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



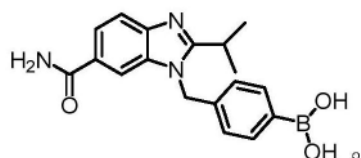
63. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



64. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



65. 如权利要求25所述的化合物,其特征在于,所述的化合物为:



66. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至65中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

67. 如权利要求1至65中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,或权利要求66所述的药物组合物的用途,其特征在于,用于制备一种药物制剂,用于治疗在患者中由

ENPP1介导的疾病或病症。

68. 如权利要求67所述的用途, 其中, 该疾病或病症是癌症、炎症性疾病、代谢性疾病、或病毒性疾病。

69. 如权利要求68所述的用途, 其中, 该疾病或病症是癌症。

70. 如权利要求69所述的用途, 其中, 该癌症是肝细胞癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、睾丸癌、胰腺癌、甲状腺癌或乳癌。

71. 如权利要求69所述的用途, 其中, 所述的药物制剂与抗癌剂一起给予。

72. 如权利要求71所述的用途, 其中, 所述抗癌剂是免疫检测点抑制剂。

73. 如权利要求72所述的用途, 其中, 所述免疫检测点抑制剂是抗-PD-1单克隆抗体或抗-PD-L1单克隆抗体。

74. 如权利要求72所述的用途, 其中, 所述抗癌剂是选自下组的针对免疫检测点分子的免疫检测点抑制剂: CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD39、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM激酶、精氨酸酶、CD137 (也称为4-1BB)、ICOS、A2AR、A2BR、HIF-2 α 、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、CD96、TIGIT、PD-1、PD-L1和PD-L2。

75. 如权利要求73所述的用途, 其中, 所述免疫检测点抑制剂是派姆单抗、纳武单抗、德瓦鲁单抗 (MEDI4736)、阿特珠单抗 (MPDL3280A)、斯巴达利珠单抗 (PDR001) 或卡瑞利珠单抗 (SHR-1210)。

76. 如权利要求73所述的用途, 其中, 所述免疫检测点抑制剂是派姆单抗。

作为外核苷酸焦磷酸酶磷酸二酯酶1抑制剂的双环杂芳基衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C§119(e) 要求2019年4月12日提交的美国临时申请号62/833, 455和2019年7月31日提交的临时申请号62/881, 111的优先权权益, 出于所有目的将这些申请各自的内容通过援引以其全文并入本文。

[0003] 关于在联邦资助的研究和开发下做出的发明权利的声明

[0004] 不适用

[0005] 对以光盘递交的“序列表”、表格或计算机程序列表附件的引用

[0006] 不适用

技术领域

[0007] 本文提供了某些双环杂芳基磷酸酯和硼酸酯化合物, 其抑制外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1 (ENPP1) 酶活性并且因此可用于治疗可通过抑制ENPP1可治疗的疾病。还提供了含有此类化合物的药物组合物以及用于制备此类化合物的方法。

背景技术

[0008] ENPP1酶存在于广泛的组织和细胞类型中, 如淋巴细胞、巨噬细胞、肝脏、大脑、心脏、肾脏、血管平滑肌细胞和软骨细胞。ENPP1水解ATP和其他三磷酸核苷, 并释放AMP或其他单磷酸核苷以及焦磷酸核苷 (PPi) (Kato K等人, 2012PNAS109:16876-16881; Hessle L等人, 2002年PNAS 99:9445-9449)。该酶还可水解其他核苷单磷酸酯 (Kato K等人, 2012年PNAS 109:16876-16881)。ENPP1已被鉴定为培养的细胞、组织提取物和血液中的主要2'-3'-cGAMP水解酶 (Li L等人, 2014年Nat Chem Biol[自然化学生物学]10:1043-1048)。来自ENPP1基因敲除小鼠的组织 and 血液缺乏2'-3'-cGAMP水解酶活性。ENPP1水平升高与钙化性主动脉瓣疾病 (CAVD) 和二水合焦磷酸钙 (CPPD) 疾病 (由关节和周围组织中的CPPD晶体沉积引起的炎症性疾病) 有关 (Cote N等人, 2012年Eur J Pharmacol[欧洲药理学杂志]689:139-146; Johnson K等人, 2001年Arthritis Rheum[关节炎与风湿病学]44:1071)。ENPP1表达在某些肝细胞癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、睾丸癌、胰腺癌和甲状腺癌和乳癌中上调, 并与对化疗的耐受性有关 (参见Lau WM等人, 2013PLoS One[美国科学公共图书馆综合]8:5; Bageritz J等人, 2014年Mol Cell Oncology[分子与细胞肿瘤学]1:3; Bageritz J等人, 2014年Cell Death, Differentiation[细胞死亡与分化]21:929-940; Umar A等人, 2009年Mol Cell Proteomics[分子与细胞蛋白质组学]8:1278-1294)。ENPP1上调和ENPP1的变体还与胰岛素耐受性和2型糖尿病相关 (Meyre D等人, 2005年Nat Genet[自然遗传学]37:863-867; Maddux BA等人, 1995年Nature[自然]373:448-451; Rey D等人, 2012年Mol Biol Rep[分子生物学报告]39:7687-7693), 并且据报道, 抑制胰岛素受体信号传递要求ENPP1的酶活性 (Chin CN等人, 2009年Eur J Pharmacol[欧洲药理学杂志]606:17-24)。

[0009] 环状GMP-AMP合酶 (cGAS) 是模式识别受体, 其响应于源自病毒、细菌、受损线粒体

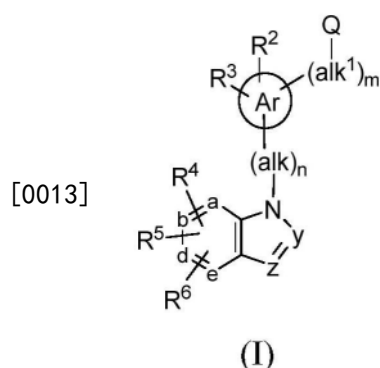
或癌细胞的DNA的存在从ATP和GTP合成内源性信使分子cGAMP。然后,cGAMP分子与干扰素基因刺激(STING)蛋白结合,这启动激活先天免疫的信号传导响应,并导致I型干扰素、抗病毒和免疫刺激性细胞因子的产生(Sun L等人,2013年Science[科学]339:786-791;Wu J等人,2013年Science[科学]339:826-830;Gao D等人,2013年Science[科学]341:903-906;Li X等人,2013年Science[科学]341:1390-1394;Schoggins JW等人,2014年Nature[自然]505:691-695;Wassermann R等人,2015年Cell Host Microbe[细胞宿主与微生物]17:799-810;Watson RO等人,2015年Cell Host Microbe[细胞宿主与微生物]17:811-819;Collins A等人,2015年Cell Host Microbe[细胞宿主与微生物]17:820-828;West A等人,2015年Nature[自然]520:533-557;Woo SR等人,2014年Immunity[免疫]41:830-842;Deng L等人,2014年Immunity[免疫]41:843-852;Chen Q等人,2016Nat Immunol[免疫学]17:1142-1148)。cGAS酶、cGAMP信使和STING也参与宿主对RNA病毒的防御和肿瘤发展的免疫控制(Aguirre S等人,2012PLoS Pathog[美国科学公共图书馆病原体]8:e1002934;Barber GN,2015年Nat Rev Immunol[自然免疫学综述]15:760-770)。ENPP1已被鉴定为天然水解cGAMP的酶,并且因此抵消对传染原、受损细胞和癌细胞的先天免疫应答(Li L等人,2014年Nat Chem Biol[天然化学生物]10:1043-1048)。不可水解cGAMP类似物在诱导功能性免疫应答方面的功效高于天然可水解cGAMP的功效(Li L等人,2014年Nat Chem Biol[天然化学生物]10:1043-1048;Corrales L等人,2015年Cell Rep[细胞报告]11:1018-1030)。已证明ENPP1超表达促进病毒感染,并且ENPP1沉默减轻病毒感染(Wang J等人,2018Mol Immunol[分子免疫学]95:56-63)。

[0010] 因此,cGAMP水解抑制剂可用于提高对癌细胞和肿瘤以及对RNA或DNA病毒或细菌的感染的免疫应答的有效性。ENPP1抑制剂和cGAMP或三磷酸核苷水解抑制剂也可用于治疗与核苷酸酶水平升高、三磷酸核苷减少、cGAMP或核苷单磷酸酯水平降低相关的炎症性疾病,或与核苷或核苷单磷酸酯水平升高相关的疾病。出于这些原因,ENPP1是用于治疗疾病的有吸引力的治疗靶点。

[0011] 本文解决了这些需求,并且还提供了相关的优点。

发明内容

[0012] 在第一方面中,提供了一种具有式(I)的化合物:



[0014] 其中:

[0015] a、b、d和e是CH;或者a、b、d和e中的一个或两个是N,并且a、b、d和e中剩余的是CH;

[0016] y和z中的一个是N并且y和z中的另一个是CR⁷;或者y和z两者都是CR⁷,其中每个R⁷

独立地是氢、烷基、羟基、或卤基；

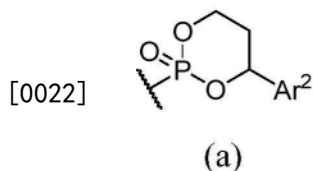
[0017] alk是任选被一个、两个、或三个卤基取代的亚烷基；

[0018] alk¹是其中亚烷基链中的一个碳原子可以被氧替代并且该亚烷基链任选被一个、两个、或三个卤基取代的亚烷基；

[0019] m和n独立地是0或1；前提是m和n中的至少一个是1；

[0020] Ar是芳基或杂芳基；

[0021] Q是-P(O)(R^a)(R^b)或-B(R^w)(R^x), 其中,R^a和R^b独立地选自羟基、烷氧基、-O芳基(其中芳基任选被一个至三个独立地选自下组的取代基取代: 烷基、烯基、烷氧基、卤基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、或硝基)、-O-(CH₂)OCOR^c(其中R^c是烷基)、-O-(CH₂)OCOR^c(其中R^c是烷基)、-O-(alk²)OR^d(其中alk²是亚烷基且R^d是烷基)、-S-(CH₂)₂SCOR^e(其中R^e是烷基)、或-NR^g-(CHR)OCOR^f(其中R是氢、烷基、羟甲基、硫代甲基(thiomethyl)、甲基硫代甲基、脒基丙基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、羧甲基、羧乙基、氨基羰基甲基、氨基羰基乙基、苯基或苯基烷基(其中苯基单独或作为苯基烷基的一部分任选地被一个至三个独立地选自下组的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤基、羟基、氰基或硝基), R^f是烷基或苄基并且R^g是氢或与R一起形成-(CH₂)₃-); 或者R^a和R^b与它们所附接的磷原子一起形成具有式(a)的环:



[0023] 其中, Ar²是苯基或任选地被一个至三个卤基取代的六元杂芳基; 并且

[0024] R^w和R^x独立地选自羟基、烷氧基、-O芳基(其中芳基任选被一个至三个独立地选自下组的取代基取代: 烷基、烯基、烷氧基、卤基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、或硝基)、-O-(CH₂)OCOR^c(其中R^c是烷基)、-O-(alk²)OR^d(其中alk²是亚烷基并且R^d是烷基)、-S-(CH₂)₂SCOR^e(其中R^e是烷基)、或-NR^g-(CHR)OCOR^f(其中R是氢、烷基、羟甲基、硫代甲基、甲基硫代甲基、脒基丙基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、羧甲基、羧乙基、氨基羰基甲基、氨基羰基乙基、苯基或苯基烷基(其中苯基单独或作为苯基烷基的一部分任选地被一个至三个独立地选自下组的取代基取代: 烷基、烷氧基、卤基、羟基、氰基或硝基), R^f是烷基或苄基并且R^g是氢或与R一起形成-(CH₂)₃-); 或者

[0025] R^w和R^x与它们所附接的溴原子一起可以形成-O(CRR')₂O-或-O(CRR')₃O-, 其中, 每个R和R'独立地是氢或甲基;

[0026] R²和R³独立地是氢、烷基、烷氧基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、或氰基;

[0027] R⁴是氢、烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、或二烷基氨基磺酰基; 并且

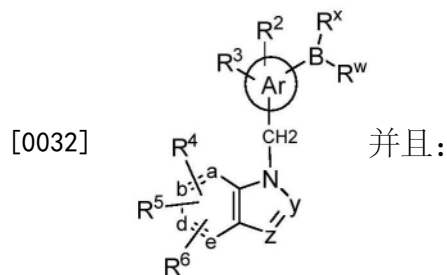
[0028] R⁵和R⁶独立地是氢、烷基、烷氧基、羟基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基烷氧基、烷氧基烷氧基、羟基烷基氨基、烷氧基烷基氨基、氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基(其中, 杂环基单独或杂环基氧基和杂环基氨基中的一部分任选地被独立地选自下组的R^h、R^j、或R^k取代: 烷基、卤基、羟基、

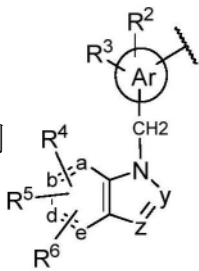
烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、杂环基烷基、杂环基烷基氧基、杂环基烷基氨基(其中,杂环基烷基、杂环基烷基氧基、和杂环基烷基氨基中的杂环基环任选地被一个、两个、或三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、卤基、羟基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、环烷基氧基、苯基氧基、或杂芳基氧基(其中,苯基氧基中的苯基和杂芳基氧基中的杂芳基任选地被一个、两个、或三个取代基取代,其中这些任选取代基中的两个独立地选自烷基、羟基、烷氧基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、和氰基);或者

[0029] 其药学上可接受的盐;

[0030] 前提是:

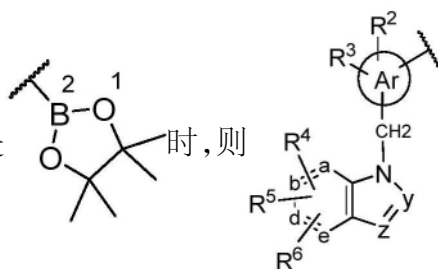
[0031] 1. 当式(I)具有结构



[0033] (i) R^w 和 R^x 各自是-OH时,则  不是4-((6-氨基-2-丁氧基-8-甲氧基-

9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基;4-((5,6-二氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;4-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;5-氟-2-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;3-氟-4-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;3-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;4-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;2-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;2-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;2-氟-5-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;3-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;3-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;3-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基;2-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;4-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基;4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基;3-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基;2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基;4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-3-氟苯基;4-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-氟苯基;5-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-2-氟苯基;4-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-氟苯基;2-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-5-氟苯基;5-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基苯基;3-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-4-甲氧基苯基;2-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-5-噻啶基;6-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-吡啶基、或4-(2-乙氧基-7-羧基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;

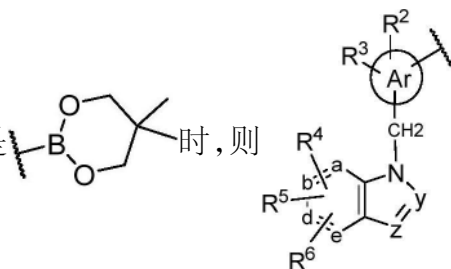
[0034] (ii) $-B(R^w)(R^x)$ 是



不是 2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基

甲基)苯基、2-(1H-吡啶-1-基甲基)苯基、3-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基、4-(2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基苯基、4-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；4-(6-氨基-8-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、3-氟-4-(6-氨基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(6-氨基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(6-氨基-2-丁氧基-8-甲氧基-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(1H-吡啶-1-基甲基)苯基、4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基、3-(7-甲氧基羰基-1H-吡啶-1-基甲基)苯基、4-(7-甲氧基羰基-1H-吡啶-1-基甲基)苯基、4-(2-乙氧基-7-甲氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基、或 4-(2-乙氧基-7-乙氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；并且

[0035] (iii) $-B(R^w)(R^x)$ 是



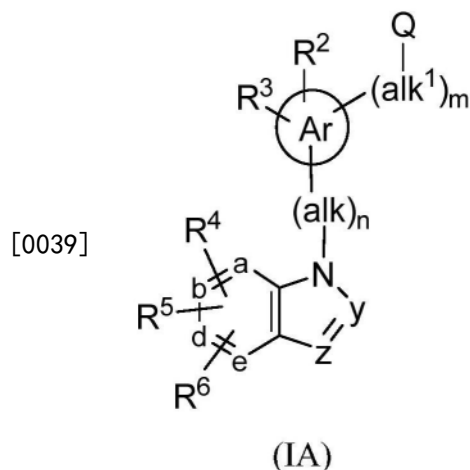
不是 4-(2-乙氧基-7-乙氧基

羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基；并且

[0036] 2. 当 Q 是 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 时, 则 m 和 n 中的一个是 1 并且 m 和 n 中的另一个是 0;

[0037] 或其药学上可接受的盐。

[0038] 在第二方面中, 提供了一种具有式 (IA) 的化合物:



[0040] 其中:

[0041] a、b、d 和 e 是 CH; 或者 a、b、d 和 e 中的一个或两个是 N, 并且 a、b、d 和 e 中剩余的是 CH;

[0042] y 和 z 中的一个 N 并且 y 和 z 中的另一个是 CR^7 ; 或者 y 和 z 两者都是 CR^7 , 其中每个 R^7 独立地是氢、烷基、羟基、或卤基;

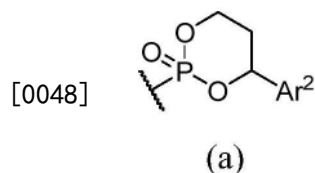
[0043] alk是任选被一个、两个、或三个卤基取代的亚烷基；

[0044] alk¹是其中亚烷基链中的一个碳原子可以被氧替代并且该亚烷基链任选被一个、两个、或三个卤基取代的亚烷基；

[0045] m和n独立地是0或1；前提是m和n中的至少一个是1；

[0046] Ar是芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基；

[0047] Q是-P(O)(R^a)(R^b)或-B(R^w)(R^x), 其中,R^a、R^b、R^w和R^x独立地选自羟基、烷氧基、-O芳基(其中芳基任选被一个至三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、烯基、烷氧基、卤基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、或硝基)、-O-(CH₂)₂OCOR^c(其中R^c是烷基)、-O-(alk²)OR^d(其中alk²是亚烷基并且R^d是烷基)、-S-(CH₂)₂SCOR^e(其中R^e是烷基)、或-NR^g-(CHR)OCOR^f(其中R是氢、烷基、羟甲基、硫代甲基、甲基硫代甲基、脒基丙基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、羧甲基、羧乙基、氨基羰基甲基、氨基羰基乙基、苯基或苯基烷基(其中苯基单独或作为苯基烷基的一部分任选地被一个至三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、卤基、羟基、氰基或硝基), R^f是烷基或苄基并且R^g是氢或与R一起形成-(CH₂)₃-);或者R^a和R^b与它们所附接的磷原子一起形成具有式(a)的环:



[0049] 其中,Ar²是苯基或任选地被一个至三个卤基取代的六元杂芳基;或者

[0050] R^w和R^x与它们所附接的溴原子一起可以形成-O(CRR')₂O-或-O(CRR')₃O-, 其中,每个R和R'独立地是氢或甲基;

[0051] R²和R³独立地是氢、烷基、烷氧基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、或氰基;

[0052] R⁴是氢、烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、或二烷基氨基磺酰基;并且

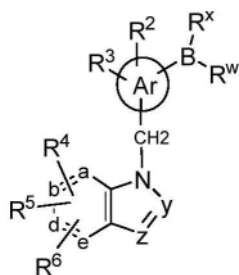
[0053] R⁵和R⁶独立地是氢、烷基、烷氧基、羟基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基烷氧基、烷氧基烷氧基、羟基烷基氨基、烷氧基烷基氨基、氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基(其中,杂环基单独或杂环基氧基和杂环基氨基中的一部分任选地被独立地选自下组的R^h、R^j、或R^k取代:烷基、卤基、羟基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、杂环基烷基、杂环基烷基氧基、杂环基烷基氨基(其中,杂环基烷基、杂环基烷基氧基、和杂环基烷基氨基中的杂环基环任选地被一个、两个、或三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、卤基、羟基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、环烷基氧基、苯基氧基、或杂芳基氧基(其中,苯基氧基中的苯基和杂芳基氧基中的杂芳基任选地被一个、两个、或三个取代基取代,其中这些任选取代基中的两个独立地选自烷基、羟基、烷氧基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、和氰基);或者

[0054] 其药理学上可接受的盐;

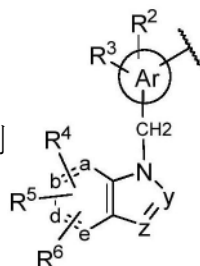
[0055] 前提是:

[0056] 1. 当具有式(IA)的化合物具有结构

[0057]

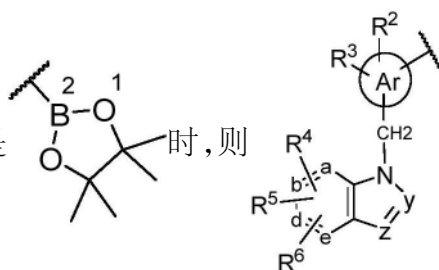


[0058] 其中Ar是芳基或杂芳基并且:

[0059] (i) R^w 和 R^x 各自是-OH时,则

不是4-((6-氨基-2-丁氧基-8-甲氧基-

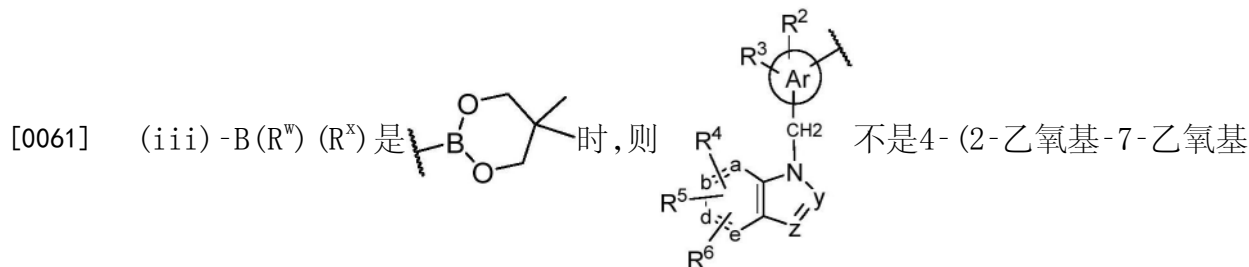
9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基;4-((5,6-二氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;4-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;5-氟-2-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;3-氟-4-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;3-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;4-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;2-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;2-((5,6-二甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;2-氟-5-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;3-((2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基)苯基;3-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;3-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基;2-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;4-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基;4-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基;3-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基;2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯基;4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-3-氟苯基;4-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-氟苯基;5-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-2-氟苯基;4-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-氟苯基;2-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-5-氟苯基;5-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-2-甲氧基苯基;3-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)-4-甲氧基苯基;2-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-5-噻唑基;6-((2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-3-吡啶基、或4-(2-乙氧基-7-羧基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;

[0060] (ii) $-B(R^w)(R^x)$ 是

不是2-(1H-苯并[d]咪唑-1-基

甲基)苯基;2-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基;3-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基、4-(2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基苯基;4-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;4-(6-氨基-8-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基;3-氟-4-(6-氨基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基;4-(6-氨基-8-甲氧基-

2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(6-氨基-2-丁氧基-8-甲氧基-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(1H-吡啶-1-基甲基)苯基、4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基、3-(7-甲氧基羰基-1H-吡啶-1-基甲基)苯基、4-(7-甲氧基羰基-1H-吡啶-1-基甲基)苯基、4-(2-乙氧基-7-甲氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基、或4-(2-乙氧基-7-乙氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;并且



羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;并且

[0062] 2. 当Q是-P(O)(R^a)(R^b)时, 则m和n中的一个为1并且m和n中的另一个为0;

[0063] 或其药学上可接受的盐。

[0064] 在第二方面中, 提供了一种药物组合物, 其包含本发明的化合物、例如式(I)或(IA)(或本文所述的其任何实施例)或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂。

[0065] 在第三方面中, 提供了治疗在患者中、优选地在被认为需要这种治疗的患者中由ENPP1介导的疾病或病症的方法, 该方法包括以治疗有效量向患者给予具有式(I)或(IA)的化合物(或本文中描述的其任何实施例)或其药学上可接受的盐。在一个实施例中, 该疾病是癌症, 如肝细胞癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、睾丸癌、胰腺癌、甲状腺癌和乳腺癌。在另一个实施例中, 该疾病是炎症性疾病, 例如钙化性主动脉瓣疾病和二水合焦磷酸钙。在又一个实施例中, 该疾病是代谢性疾病(例如2型糖尿病)或病毒性感染。

[0066] 在第四方面中, 提供了一种用作药剂的具有式(I)或(IA)的化合物(或本文所述的其任何实施例)或其药学上可接受的盐。在一个实施例中, 该药剂用于治疗癌症, 如肝细胞癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、睾丸癌、胰腺癌、甲状腺癌和乳腺癌。在另一个实施例中, 该药剂用于治疗炎症性疾病, 例如钙化性主动脉瓣疾病和二水合焦磷酸钙。在又一个实施例中, 该药剂用于治疗代谢性疾病(例如2型糖尿病)或病毒性感染。

[0067] 在第五方面中, 提供了具有式(I)或(IA)的化合物或其药学上可接受的盐(以及本文所披露的其任何实施例)在制造用于治疗在患者中的其中ENPP1的活性促进疾病的病理和/或症状的疾病的药剂中的用途。在一个实施例中, 该疾病是癌症, 如肝细胞癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、睾丸癌、胰腺癌、甲状腺癌和乳腺癌。在另一个实施例中, 该疾病是炎症性疾病, 例如钙化性主动脉瓣疾病和二水合焦磷酸钙。在又一个实施例中, 该疾病是代谢性疾病(例如2型糖尿病)或病毒性感染。

[0068] 在涉及治疗癌症的任何上述方面中, 另外的实施例包括与至少一种附加的抗癌剂组合给予具有式(I)或(IA)的化合物或其药学上可接受的盐(或本文所披露的其任何实施例)。当使用联合治疗时, 这些试剂可以同时或顺序给予。

具体实施方式

[0069] 定义:

[0070] 除非另外说明,否则在本说明书和权利要求书中使用的以下术语是出于本申请的目的定义的并且具有以下含义:

[0071] “烷基”意指具有一至六个碳原子的直链饱和单价烃基或具有三至六个碳原子的支链饱和单价烃基,例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基、戊基等。

[0072] 除非另外说明,否则“亚烷基”意指具有一至六个碳原子的直链饱和二价烃基或具有三至六个碳原子的支链饱和二价烃基,例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

[0073] “烯基”意指含有双键的、具有2至6个碳原子的直连或支链单价烃基,例如乙烯基、丙烯基、2-丙烯基等。

[0074] “烷硫基”意指-SR基团(其中R是如以上定义的烷基),例如甲硫基、乙硫基等。

[0075] “烷基磺酰基”意指-SO₂R基团(其中R是如以上定义的烷基),例如甲基磺酰基、乙基磺酰基等。

[0076] “氨基”意指-NH₂。

[0077] “氨基羰基”意指-CONH₂。

[0078] “烷基氨基羰基”意指-CONHR基团(其中R是如以上定义的烷基),例如甲基氨基羰基、乙基氨基羰基等。

[0079] “氨基磺酰基”意指-SO₂NH₂。

[0080] “烷基氨基磺酰基”意指-SO₂NHR基团(其中R是如以上定义的烷基),例如甲基氨基磺酰基、乙基氨基磺酰基等。

[0081] “烷基氨基”意指-NHR基团,其中R是如以上定义的烷基,例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、或2-丙基氨基等。

[0082] “氨基烷基”意指被-NR' R"取代的、具有具有1至6个碳原子的直链单价烃基或具有3至6个碳的支链单价烃基,其中R'和R"独立地是如以上定义的氢或烷基,例如氨基甲基、氨基乙基、甲基氨基甲基等。

[0083] “氨基烷基氨基”意指-NR^aR^b基团(其中R^a是氢或烷基并且R^b是如以上定义的氨基烷基),例如氨基乙基氨基、二甲基氨基乙基氨基、二乙基氨基丙基氨基、二甲基氨基丙基氨基、二乙基氨基丙基氨基等。

[0084] “氨基烷基氧基”意指-OR^a基团(其中R^a是如以上定义的氨基烷基),例如氨基乙氧基、二甲基氨基乙氧基、二乙基氨基乙氧基、二甲基氨基丙氧基、二乙基氨基丙氧基等。

[0085] “烷氧基”意指-OR基团(其中R是如以上定义的烷基),例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、或2-丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、或叔丁氧基等。

[0086] “烷氧基烷基”意指被至少一个如以上定义的烷氧基(如一或两个烷氧基)取代的具有一至六个碳原子的直链单价烃基或具有三至六个碳的支链单价烃基,例如2-甲氧基乙基、1-甲氧基丙基、2-甲氧基丙基、或3-甲氧基丙基、2-乙氧基乙基等。

[0087] “烷氧基烷基氨基”意指-NRR'基团(其中R是氢或烷基并且R'是如以上所定义的烷氧基烷基),例如甲氧基乙基氨基、乙氧基乙基氨基、丙氧基丙基氨基、乙氧基丙基氨基等。

[0088] “烷氧基烷基氧基”或“烷氧基烷氧基”意指-(O)R基团(其中R是如以上定义的烷氧基烷基),例如甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基等。

[0089] “芳基”意指具有6至10个环原子的单价单环或双环芳族烃基,例如苯基或萘基。

[0090] “苯基氧基”意指其中R是苯基的-OR基团。

[0091] “环烷基”意指具有三至十个碳原子的环状饱和单价烃基,例如,环丙基、环丁基、环戊基、或环己基等。

[0092] “环烷基氧基”意指其中R是如以上定义的环烷基(包括特定的杂环基环)的-OR基团,例如,环丙基氧基等。

[0093] “羧基”意指-COOH。

[0094] “二烷基氨基羰基”意指-CONHRR' (其中R和R' 独立地是如以上定义的烷基),例如二甲基氨基羰基、甲基乙基氨基羰基等。

[0095] “二烷基氨基磺酰基”意指-SO₂NHRR' (其中R和R' 独立地是如以上定义的烷基),例如二甲基氨基磺酰基、甲基乙基氨基磺酰基等。

[0096] “二烷基氨基”意指-NRR' 基团(其中R和R' 是如以上定义的烷基),例如二甲基氨基、甲基乙基氨基等。

[0097] “卤基”意指氟、氯、溴、或碘,优选氟或氯。

[0098] “卤代烷基”意指被一个或多个卤素原子(如一个至五个卤素原子,如氟或氯)取代的如以上定义的烷基,包括被不同卤素取代的那些,例如-CH₂Cl、-CF₃、-CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CF(CH₃)₂等。当烷基仅被氟取代时,在本申请中其可以被称作氟烷基。

[0099] “卤代烷氧基”意指-OR基团(其中R是如以上定义的卤代烷基),例如-OCF₃、-OCHF₂等。当R是其中烷基仅被氟取代的卤代烷基时,在本申请中其可以被称作氟烷氧基。

[0100] “羟烷基”意指被一个或两个羟基取代的具有一至六个碳原子的直链单价烃基或具有三至六个碳的支链单价烃基,前提是如果存在两个羟基,则它们二者不在同一个碳原子上。代表性实例包括但不限于羟基甲基、2-羟基-乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-羟乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和2-(羟基甲基)-3-羟基丙基,优选2-羟乙基、2,3-二羟基丙基、和1-(羟基甲基)-2-羟乙基。

[0101] “羟基烷基氨基”意指-NR^aR^b基团(其中R^a是氢或烷基并且R^b是如以上定义的羟基烷基),例如羟乙基氨基、羟丙基氨基等。

[0102] “羟基烷氧基”意指-OR^a基团(其中R^a是如以上定义的氨基羟基烷基(aminhydroxyoalkyl)),例如羟基乙氧基、羟基丙氧基等。

[0103] “杂环基”意指具有4至8个环原子的饱和的或不饱和的单价单环基团,其中一个或两个环原子是选自N、O或S(O)_n (其中n是从0至2的整数)的杂原子,剩余的环原子是C。此外,杂环基环中的一个或两个环碳原子可以任选地被-CO-基团替代。更具体地,术语杂环基包括但不限于吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代哌啶基、吗啉基、哌嗪基、四氢吡喃基、硫代吗啉基等。当杂环基环不饱和时,其可以含有一个或两个环双键,前提是该环不是芳族的。当杂环基含有至少一个氮原子时,在本文中其还被称作杂环氨基并且是杂环基的子集。

[0104] “杂环基烷基”或“杂环烷基”意指其中R是如以上定义的杂环基环(包括特定的杂环基环)的-(亚烷基)-R基团,例如,四氢呋喃基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基乙基等。

[0105] “杂环基氨基”意指-NRR' 基团,其中R是氢或烷基并且R' 是如以上定义的杂环基(包括特定的杂环基环)。

[0106] “杂环基烷基氨基”或“杂环烷基氨基”意指其中R是氢或烷基并且R' 是如以上定义的杂环基烷基环(包括特定的杂环基环)的-NRR' 基团,例如四氢呋喃基甲基氨基、哌嗪基乙基氨基、吗啉基乙基氨基、哌啶基甲基氨基等。

[0107] “杂环基氧基”意指-OR基团,其中R是如以上定义的杂环基(包括特定的杂环基环)。

[0108] “杂环基烷基氧基”或“杂环烷基氧基”意指其中R是如以上定义的杂环基烷基环(包括特定的杂环基环)的-OR基团,例如,四氢呋喃基甲基氧基、哌嗪基乙基氧基、吗啉基乙基氧基、哌啶基甲基氧基等。

[0109] 除非另外说明,否则“杂芳基”意指具有5至10个环原子的单价单环或双环芳族基团,其中一个或多个(在一个实施例中,一个、两个或三个)环原子是选自N、O和S的杂原子,剩余的环原子是碳。代表性实例包括但不限于吡咯基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、呋喃基、吡啶基、异吡啶基、噁唑基、异噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、四唑基等。如在本文中定义的,术语“杂芳基”和“芳基”是互相排斥的。当杂芳基环含有5或6个环原子时,在本文中其也被称为5元或6元杂芳基。

[0110] “杂芳基氧基”意指-OR基团,其中R是如以上定义的杂芳基(包括特定的杂芳基环)。

[0111] 本文还包括本文的化合物(I)的受保护的衍生物。例如,当本文的化合物含有基团(如羟基、羧基、硫醇或任何含有一个或多个氮原子的基团)时,这些基团可以被适合的保护基团保护。适合的保护基团的综合列表可以于T.W.Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* [有机合成中的保护基团], 约翰威利父子出版公司(John Wiley & Sons, Inc.) (1999)中找到,将其披露内容通过援引以其全文并入本文。本文的化合物的受保护的衍生物可以通过本领域熟知的方法制备。

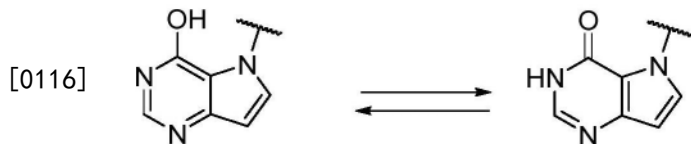
[0112] 本文还包括多态形式和氘代形式的本文的化合物和/或其药学上可接受的盐。

[0113] 化合物的“药学上可接受的盐”意指药学上可接受并且具有希望的母体化合物的药理活性的盐。此类盐包括:与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等所形成的酸加成盐;或与有机酸如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡萄糖庚酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等所形成的酸加成盐;或当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)替代所形成的盐;或与有机碱(如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等)配位所形成的盐。应理解的是药学上可接受的盐是无毒的。关于合适的药学上可接受的盐的其他信息可以在Remington's *Pharmaceutical Sciences* [雷明顿药学科学], 第17版, 宾夕法尼亚州伊斯顿的马克出版公司(Mack Publishing Company, Easton, PA), 1985中找到,将其通过援引以其全文并入本文。

[0114] 本文的化合物可以具有不对称中心。含有不对称地取代的原子的本文的化合物可以以旋光体或消旋体形式被分离。如何制备旋光体形式是本领域中熟知的,如通过材料的拆分。除非明确地指示特定的立体化学或异构体形式,否则所有手性、非对映异构体、手性

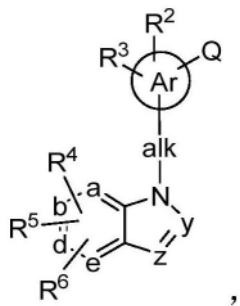
或非对映异构体形式的所有混合物、以及消旋体形式均在本文的范围内。本领域普通技术人员还将理解,当化合物被表示为(R)立体异构体时,其可含有作为杂质的相应(S)立体异构体,即(S)立体异构体按重量计小于约5%、优选2%,并且则将其表示为R和S异构体的混合物,混合物中R或S异构体的量大于约5%、优选2%w/w。

[0115] 本文的某些化合物可以作为互变异构体和/或几何异构体存在。所有可能的互变异构体以及顺式和反式异构体作为单独的形式和其混合物均在本文的范围内。例如,羟基取代的具有式(I)的化合物可以如下所示作为互变异构体存在:



[0117] 此外,如本文中使用的术语烷基包括所述烷基的全部可能的同分异构形式。此外,当环状基团如芳基、杂芳基、杂环基被取代时,它们包括所有位置异构体。此外,本文的化合物的所有水合物均在本文的范围内。

[0118] 本文中提供的某些结构使用一个或多个浮动取代基绘制。除非另外规定或以其他方式从上下文中清楚看出,否则该一个或多个取代基可以存在于该取代基穿过其绘制的环中的任何原子上,只要是化学上可行的并且化合价规则允许。例如,在以下结构中:



R⁴取代基可以替代该双环体系的六元芳香环部分上的任何氢,包括当a是

CH时CH的氢。

[0119] 本文的化合物还可以在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然的量的同位素。非天然的量的同位素可以被定义为范围从在自然界发现的量至所讨论的原子的100%的量,其仅在一种或多种富含同位素的原子存在下有所不同。可以掺入本发明的化合物(如具有式(I)的化合物(以及本文所披露的其任何实施例,包括特定化合物))中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、以及碘的同位素,分别如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、以及¹²⁵I。同位素标记的化合物(例如,用^{sup.3}H和^{sup.14}C标记的那些)在化合物或底物组织分布测定中是有用的。氟化的(即^{sup.3}H)和碳-14(即^{sup.14}C)同位素因其容易制备和可检测性而被使用。此外,用较重的同位素如氘(即,²H)进行取代可以赋予由更好的代谢稳定性引起的某些治疗优势(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量需求)。在一些实施例中,在本文披露的化合物中,包括在下表1中,一个或多个氢原子被²H或³H替代,或一个或多个碳原子被¹³C-或¹⁴C-富集的碳替代。正电子发射同位素(如¹⁵O、¹³N、¹¹C、和¹⁵F)可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以检查底物受体占有率。同位素标记的化合物总体上可以通过遵照与本文中的方案或实例中披露的那些类似的程序、通过用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0120] “氧代”或“羰基”意指=O基团。

[0121] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可以但不必发生,并且意指描述包含其中该事件或情况发生的情形以及其不发生的情形。例如,“任选地被烷基取代的杂环基”意指烷基可以但不必存在,并且描述包括其中杂环基被烷基取代的情况以及杂环基未被烷基取代的情况。

[0122] “药学上可接受的载体或赋形剂”意指总体上安全、无毒并且既不是生物学上也不是其他方面不希望的可用于制备药物组合物的载体或赋形剂,并且包括兽用可接受以及人类药用接受的载体或赋形剂。如本说明书和权利要求书中所用的“药学上可接受的载体/赋形剂”包括一种和超过一种的此种赋形剂。

[0123] 如本文所使用的术语“约”旨在限定它所修饰的数值,表示此值在误差界限内可变。当未列出特定的误差界限(如在数据图或表中给出的平均值的标准偏差)时,术语“约”应理解为意指涵盖 $\pm 10\%$ 、优选 $\pm 5\%$ 的范围,包括所列举值和范围。

[0124] 如本文所使用的,术语“疾病”旨在与术语“障碍”、“症状”和“病症”(如在医学病症时)为通常同义的并且可互换使用,因为所有这些都反映了人类或动物体的或者损害了其正常功能的部分之一的异常情况,典型地表现为区别的体征和症状,并且使人或动物有减少的寿命期限或生活质量。

[0125] 通常,术语“患者”与术语“受试者”是同义的,并且包括所有哺乳动物,包括人。患者的实例包括人类,牲畜(如牛、山羊、绵羊、猪和兔),和宠物(如狗、猫、和马)。优选地,患者是人。

[0126] 关于EPPI的术语“抑制”和“降低”或这些术语的任何变体包括任何可测量的减少或完全抑制以实现希望的结果。例如,相比于正常情况,可以存在这样的减少:约、至多约、或至少约 5% 、 10% 、 15% 、 20% 、 25% 、 30% 、 35% 、 40% 、 45% 、 50% 、 55% 、 60% 、 65% 、 70% 、 75% 、 80% 、 85% 、 90% 、 95% 、 99% 、或更多、或其中可衍生的任何范围的EPPI活性下降。

[0127] 疾病的“治疗(treating或treatment)”包括:

[0128] (1) 预防疾病,即使得在可能暴露于或易患疾病但还未经历或显示疾病症状的哺乳动物中疾病的临床症状不发展;

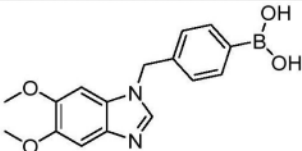
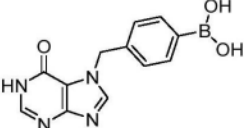
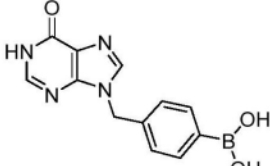
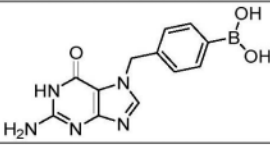
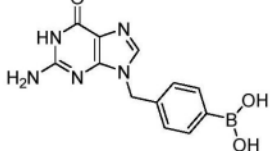
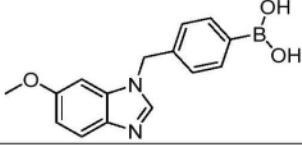
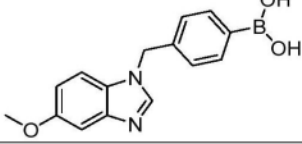
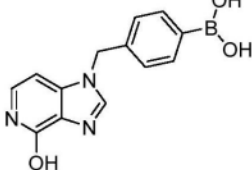
[0129] (2) 抑制疾病,即阻止或降低疾病或其临床症状的发展;或者

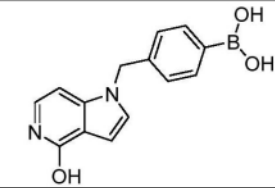
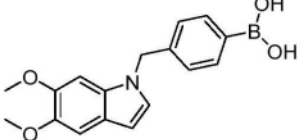
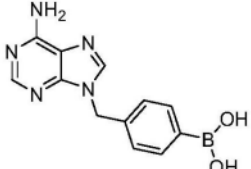
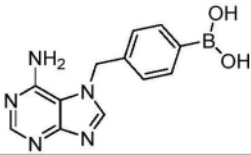
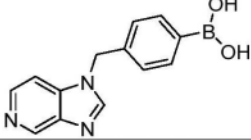
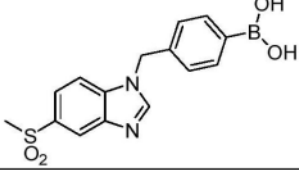
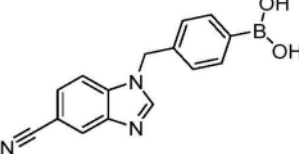
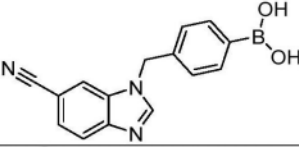
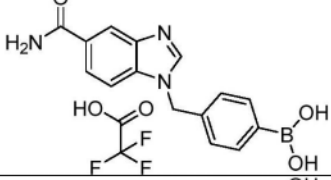
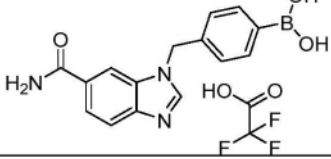
[0130] (3) 缓解疾病,即使得疾病或其临床症状消退。

[0131] “治疗有效量”意指当向患者给予以便用于治疗疾病时,足以产生该疾病的此类治疗的本文的化合物和/或其药学上可接受的盐的量。“治疗有效量”将取决于化合物、疾病及其严重性以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

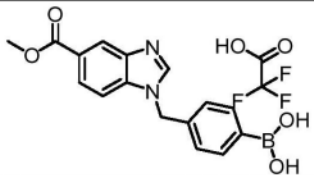
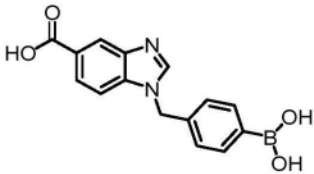
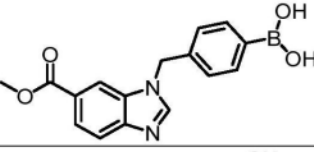
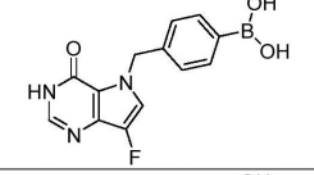
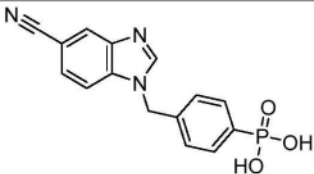
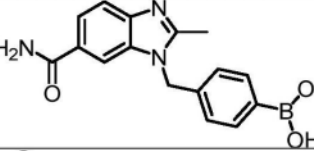
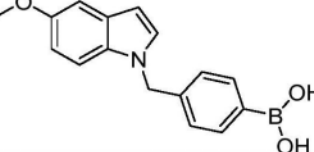
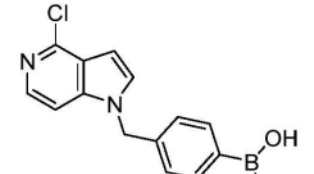
[0132] 具有式(I)的代表性化合物在下表1中披露:

[0133]

化合物	结构	名称
1		4-((5,6-二甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
2		4-((6-氧代-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸
3		4-((6-氧代-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸
4		4-((2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸
5		4-((2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸
6		4-((5-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
7		4-((5-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
8		4-((4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

化合物	结构	名称
9		(4-((4-羟基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
10		4-((5,6-二甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸
11		4-((6-氨基嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸
12		(4-((6-氨基-7H-嘌呤-7-基)甲基)苯基)硼酸
13		(4-((1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
14		(4-((5-(甲基磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸
15		4-((5-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
16		4-((6-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
17		4-((5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸盐
18		4-((6-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸盐

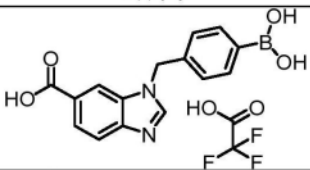
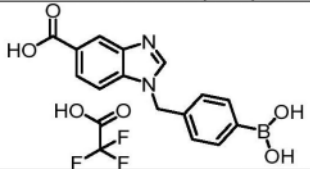
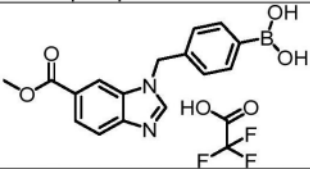
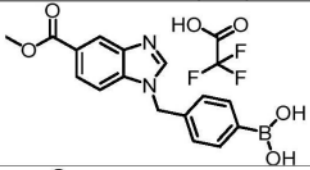
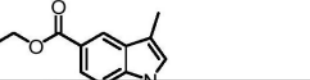
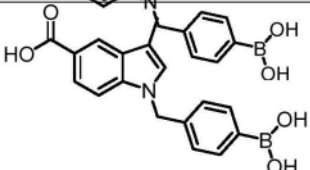
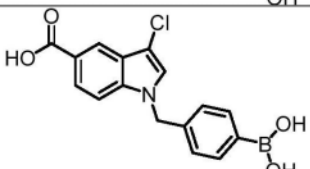
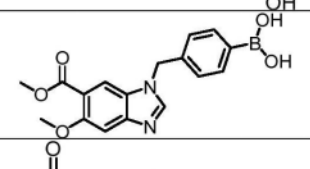
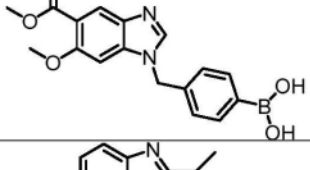
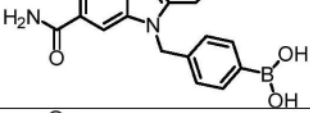
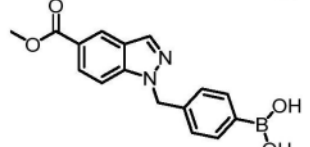
[0134]

化合物	结构	名称
19		4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸盐
20		1-((4-(二羟基-硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸
21		4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
22		(4-((7-氟-4-氧代-3,4-二氢-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲基)苯基)硼酸
23		(4-((4-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸
24		(4-((5-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸
25		(4-((6-氨基甲酰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸
26		4-((5-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸
27		4-((4-氯吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

[0135]

化合物	结构	名称
28		4-((5-氰基-3-氧代-2H-吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
29		4-((5-氨基甲酰基-3-氧代-2H-吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
30		4-((5-氨基甲酰基-3-氯吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
31		4-((5-氨基甲酰基-3-甲基吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
32		4-((5-氨基甲酰基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
33		4-((5-氨基甲酰基-2-乙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
34		4-((5-氨基甲酰基吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
35		3-((4-(二羟基硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸三氟乙酸盐
36		(4-((5-氨基甲酰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸
37		4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸

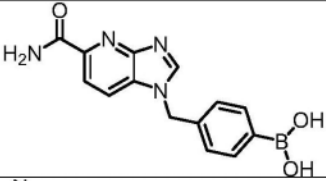
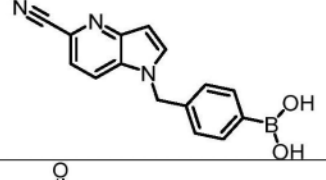
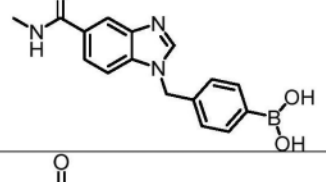
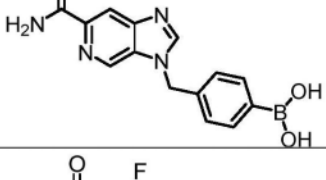
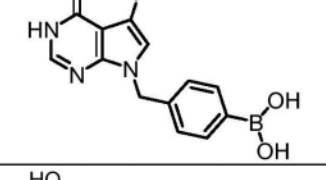
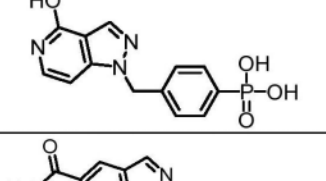
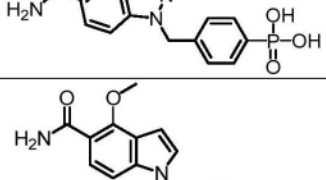
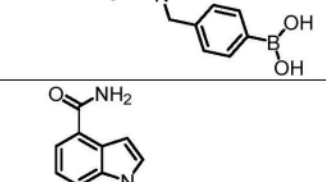
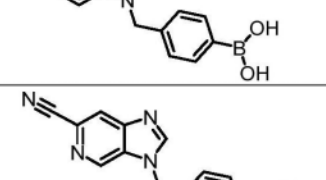
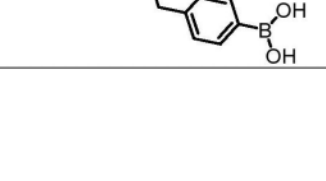
[0136]

化合物	结构	名称
38		3-((4-(二羟基硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸三氟乙酸盐
39		1-(4-硼苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸--2,2,2-三氟乙酸 (1/1)
40		2,2,2-三氟乙酸--(4-((6-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸 (1/1)
41		2,2,2-三氟乙酸--(4-((5-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸 (1/1)
42		4-((5-(乙氧基羰基)-3-甲基吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
43		1-((4-(二羟基硼烷基)苯基)甲基)-3-甲基吡啶-5-甲酸
44		1-(4-硼苄基)-3-氯-1H-吡啶-5-甲酸
45		4-((5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-苯基-硼酸
46		4-((6-甲氧基-5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-硼酸
47		(4-((6-氨基甲酰基-2-乙基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸
48		4-((5-(甲氧基羰基)吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

[0137]

化合物	结构	名称
49		4-((5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸
50		4-((6-氨基甲酰基-2-异丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
51		(4-((5-氨基甲酰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
52		4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
53		4-((4-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
54		4-((4-羟基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸
55		(4-((4-羟基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)膦酸
56		(4-((4-羟基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)膦酸
57		(4-((5-氨基甲酰基-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)硼酸
58		(4-((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸

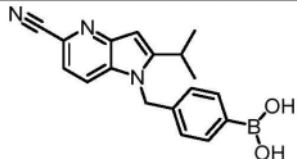
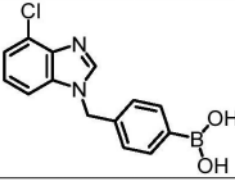
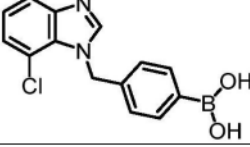
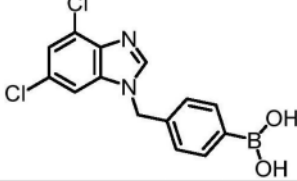
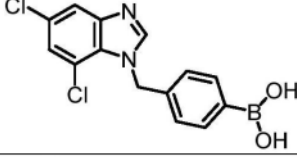
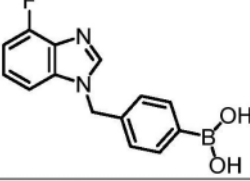
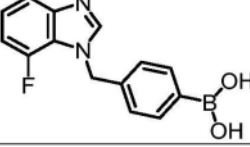
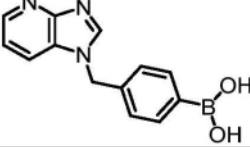
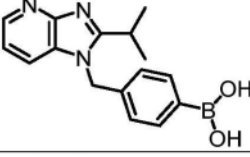
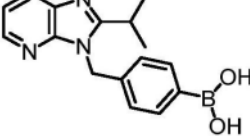
[0138]

化合物	结构	名称
59		4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
60		(4-((5-氰基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
61		4-((5-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
62		4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
63		(4-((5-氟-4-氧代-3,4-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸
64		4-((4-羟基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸
65		4-((5-氨基甲酰基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸
67		4-((5-氨基甲酰基-4-甲氧基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
68		4-((4-氨基甲酰基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
69		4-((6-氰基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸

[0139]

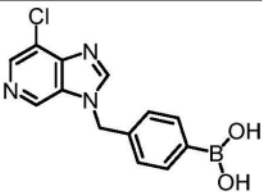
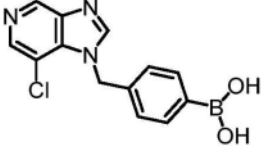
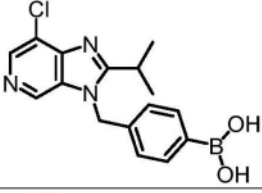
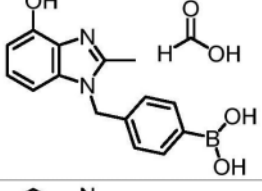
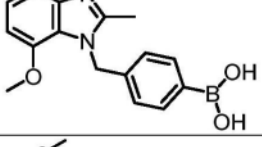
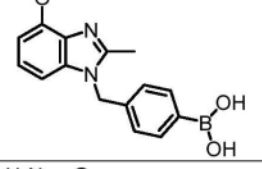
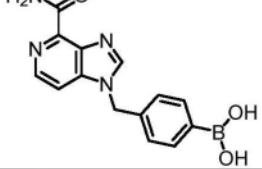
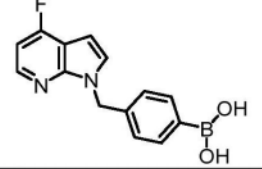
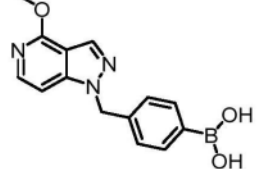
化合物	结构	名称
70		4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
71		4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
72		4-((4-羟基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
73		4-((2-乙基-4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
74		4-((2-乙基-4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
75		4-((4-羟基-2-异丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
76		4-((4-羟基-2-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
77		4-((5-氨基乙酰基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
78		4-((5-氰基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
79		4-((5-氨基乙酰基-2-异丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

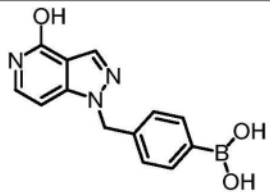
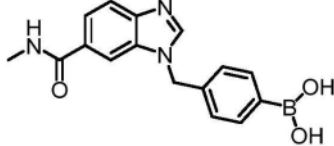
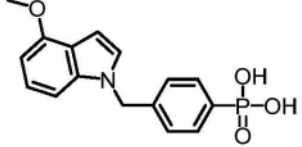
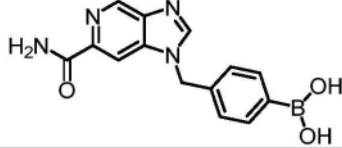
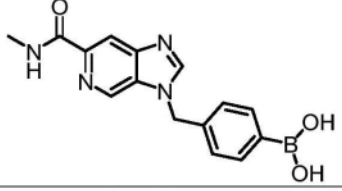
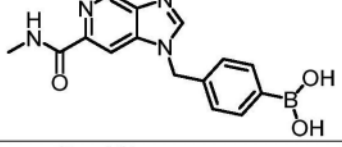
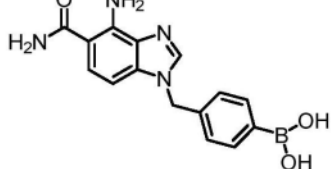
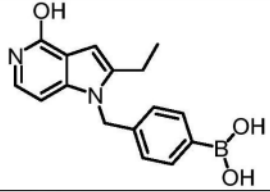
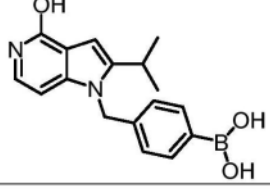
[0140]

化合物	结构	名称
80		4-((5-氰基-2-异丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
81		4-((4-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
82		4-((7-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
83		4-((4,6-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
84		4-((5,7-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
85		4-((4-氟-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
86		4-((7-氟-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
87		4-(咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基甲基)苯基硼酸
88		4-((2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
89		4-((2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸

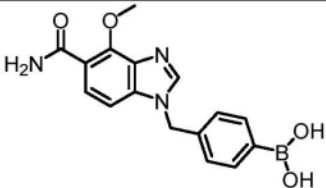
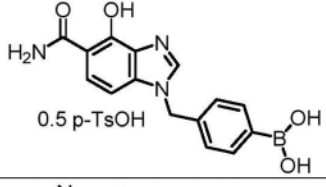
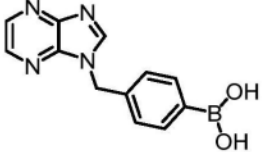
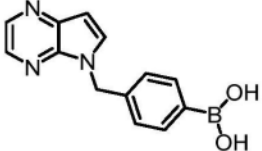
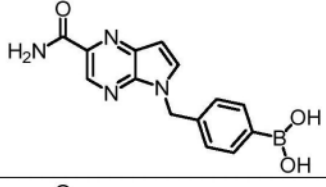
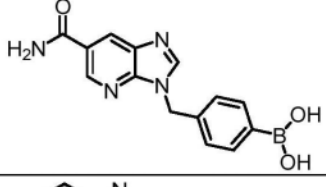
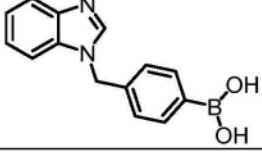
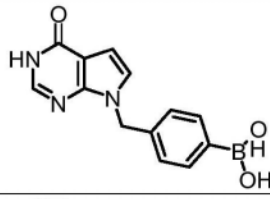
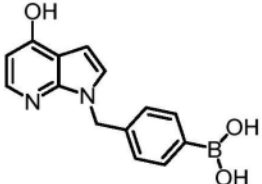
[0141]

[0142]

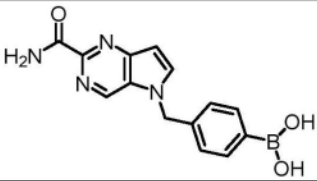
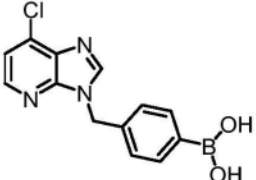
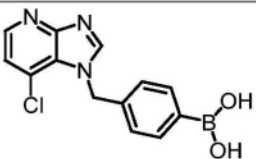
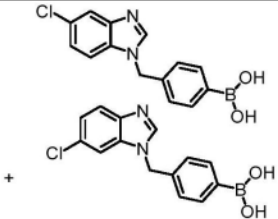
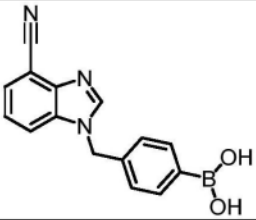
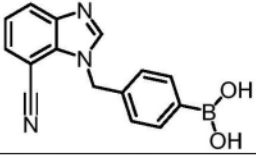
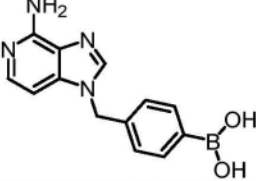
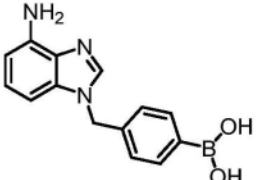
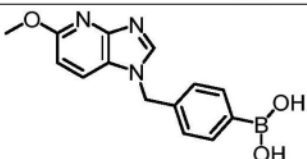
化合物	结构	名称
90		4-((7-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
91		4-((7-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
92		4-((7-氯-2-异丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
93		4-((4-羟基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸甲酸盐
94		4-((7-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
95		4-((4-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
96		4-((4-氨基甲酰基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
97		4-((4-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
98		4-((4-甲氧基吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

化合物	结构	名称
99		4-((4-羟基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
100		4-((6-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
101		4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸
102		4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
103		4-((6-(甲基氨基甲酰基)咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
104		4-((6-(甲基氨基甲酰基)咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
105		4-((4-氨基-5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
106		4-((2-乙基-4-羟基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
107		4-((4-羟基-2-异丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

[0143]

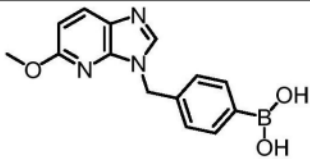
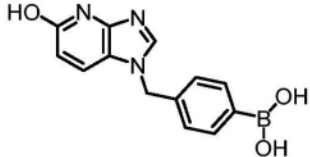
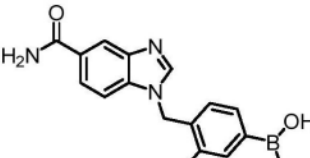
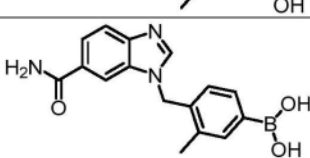
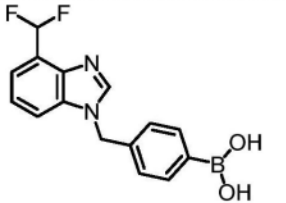
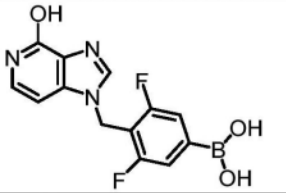
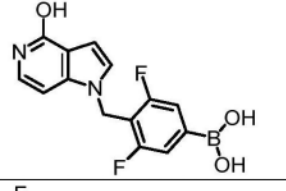
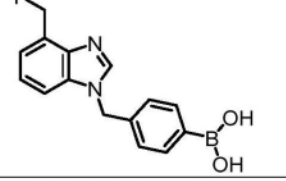
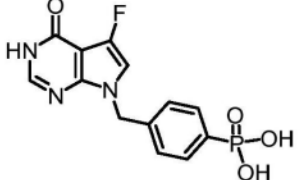
化合物	结构	名称
108		4-((5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
109		4-((5-氨基甲酰基-4-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
110		4-(咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基)苯基硼酸
111		4-(吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基甲基)苯基硼酸
112		4-((2-氨基甲酰基吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基)甲基)苯基硼酸
113		4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
114		(4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸
115		(4-((4-氧代-3,4-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸
116		4-((4-羟基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

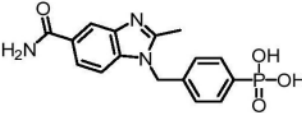
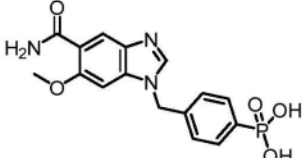
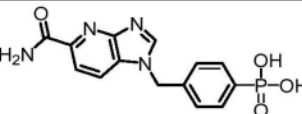
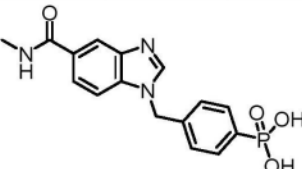
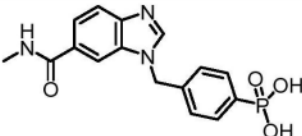
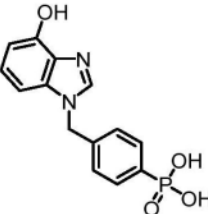
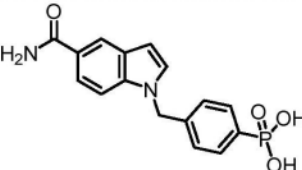
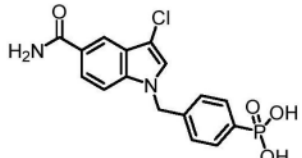
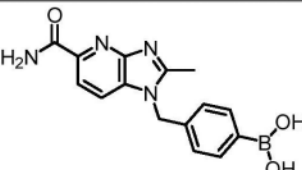
[0144]

化合物	结构	名称
117		4-((2-氨基甲酰基吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲基)苯基硼酸
118		4-((7-氯咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
119		4-((7-氯咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
120		4-((5-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸和 4-((6-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸 (1:1 混合物)
121		4-((4-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
122		4-((7-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
123		4-((4-氨基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
124		4-((4-氨基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
125		4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

[0145]

[0146]

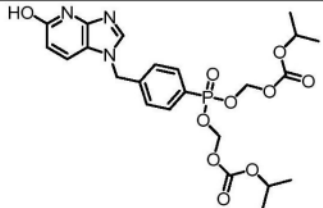
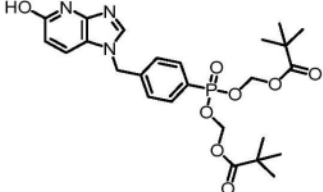
化合物	结构	名称
126		4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸
127		(4-((5-羟基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
128		(4-((5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸
129		(4-((6-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸
130		4-((4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
131		3,5-二氟-4-((4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
132		3,5-二氟-4-((4-羟基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
133		4-((4-(氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸
134		4-((5-氟-4-氧代-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸

化合物	结构	名称
135		4-((4-氨基-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸
136		4-((5-氨基甲酰基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸
137		4-((5-氨基甲酰基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸
138		4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸
139		4-((5-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸
140		4-((6-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸
141		(4-((4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸
142		4-((5-氨基甲酰基吡咯-1-基)甲基)苯基膦酸
143		4-((5-氨基甲酰基-3-氯吡咯-1-基)甲基)苯基膦酸
144		(4-((5-氨基甲酰基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸

[0147]

化合物	结构	名称
145		4-((5-羟基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
146		4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸
147		4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基磷酸二异丙酯
148		1-((4-(二((异丙氧基羰基)氧基)甲氧基磷酰基)苯基)甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺
149		2,2-二甲基丙酸((4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基(((2,2-二甲基丙酰基)氧基)甲氧基)磷酰基)氧基)甲酯
150		4-((5-羟基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基磷酸
151		4-((5-羟基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基磷酸二苯酯
152		(4-((5-羟基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸
153		(4-((5-羟基-2-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸

[0148]

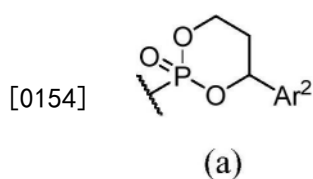
化合物	结构	名称
154		(((4-((5-羟基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)磷酰基)双(氧基))双(亚甲基)二异丙基双(碳酸酯)
155		(((4-((5-羟基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)磷酰基)双(氧基))双(亚甲基)双(2,2-二甲基丙酸酯)

[0150] 实施例:

[0151] 实施例A

[0152] 在实施例A中,化合物具有如以上发明内容中定义的式(I)或(IA)或是其药学上可接受的盐。

[0153] 在第一子实施例A中,化合物具有如以上发明内容中定义的式(I)或是其药学上可接受的盐。在第一子实施例A中,具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是以下那些,其中Q是-P(O)(R^a)(R^b)或-B(R^w)(R^x),其中,R^a、R^b、R^w和R^x独立地选自羟基、烷氧基、-O芳基(其中芳基任选被一个至三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、烯基、烷氧基、卤基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、或硝基)、-O-(CH₂)₂OCOR^c(其中R^c是烷基)、-O-(alk²)OR^d(其中alk²是亚烷基并且R^d是烷基)、-S-(CH₂)₂SCOR^e(其中R^e是烷基)、或-NR^g-(CHR)OCOR^f(其中R是氢、烷基、羟甲基、硫代甲基、甲基硫代甲基、脒基丙基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、羧甲基、羧乙基、氨基羰基甲基、氨基羰基乙基、苯基或苯基烷基(其中苯基单独或作为苯基烷基的一部分任选地被一个至三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、卤基、羟基、氰基或硝基),R^f是烷基或苄基并且R^g是氢或与R一起形成-(CH₂)₃-);或者R^a和R^b与它们所附接的磷原子一起形成具有式(a)的环:



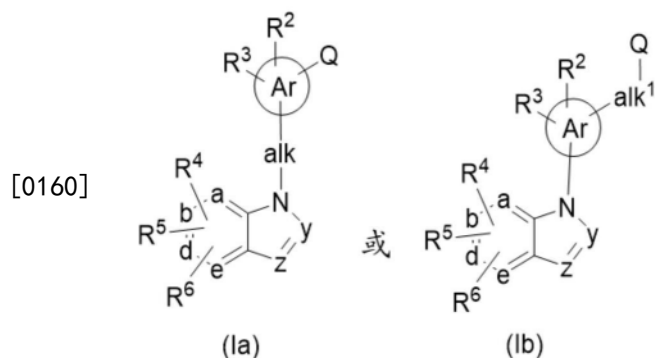
[0155] 其中,Ar²是苯基或任选地被一个至三个卤基取代的六元杂芳基;并且

[0156] R^w和R^x与它们所附接的溴原子一起可以形成-O(CRR')₂O-或-O(CRR')₃O-,其中,每个R和R'独立地是氢或甲基。

[0157] 在第二子实施例A中,化合物具有如以上发明内容中定义的式(IA)或是其药学上可接受的盐。

[0158] 实施例B

[0159] 在实施例B中,如实施例A和其中含有的子实施例中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其具有式(Ia)或(Ib)的结构:



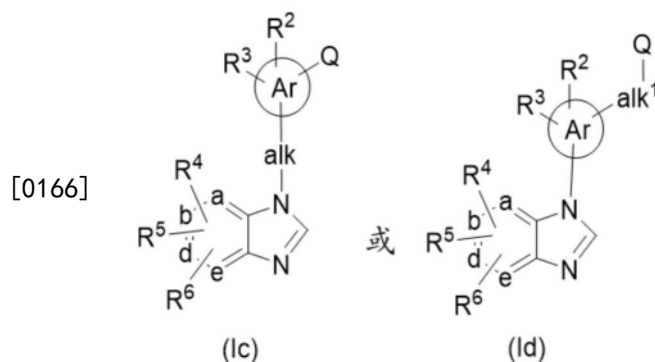
[0161] (Bi) 在实施例B的子实施例 (Bi) 中,该化合物或其药学上可接受的盐具有结构 (Ia)。

[0162] (Bii) 在实施例B的子实施例 (Bii) 中,该化合物或其药学上可接受的盐具有结构 (Ib)。

[0163] (Biii) 在实施例B的子实施例 (Biii) 中,具有式 (Ia) 和 (Ib) 的化合物或其药学上可接受的盐是其中y是N并且z是CR⁷。

[0164] 实施例C

[0165] 在实施例C中,如实施例A和其中含有的子实施例中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其具有式 (Ic) 或 (Id) 的结构:

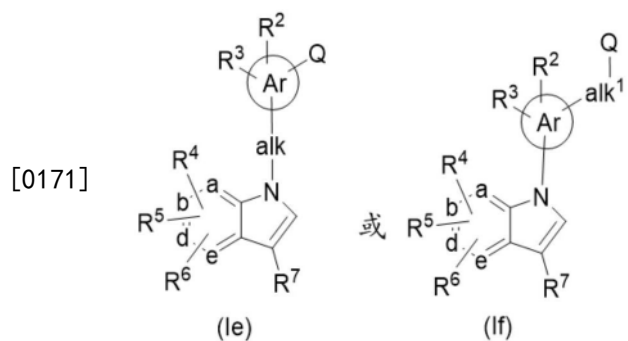


[0167] (Ci) 在实施例C的子实施例 (Ci) 中,该化合物或其药学上可接受的盐具有结构 (Ic)。

[0168] (Cii) 在实施例C的子实施例 (Cii) 中,该化合物或其药学上可接受的盐具有结构 (Id)。

[0169] 实施例D

[0170] 在实施例D中,如实施例A和其中含有的子实施例中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其具有式 (Ie) 或 (If) 的结构:

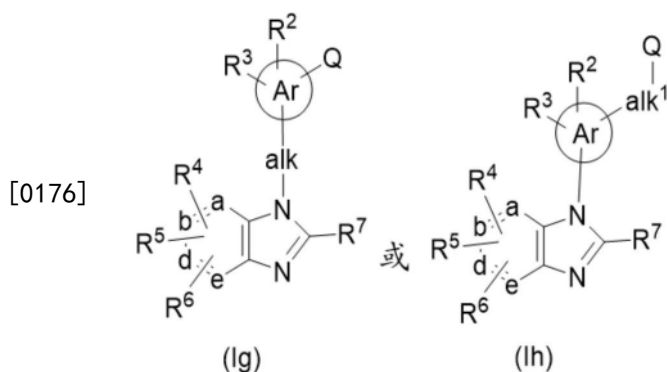


[0172] (Di) 在实施例D的子实施例 (Di) 中, 该化合物或其药学上可接受的盐具有结构 (Ie)。

[0173] (Dii) 在实施例D的子实施例 (Dii) 中, 该化合物或其药学上可接受的盐具有结构 (If)。

[0174] 实施例D1

[0175] 在实施例D中, 如实施例A和其中含有的子实施例中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐, 其具有式 (Ig) 或 (Ih) 的结构:



[0177] 其中, R⁷是烷基、卤基、或羟基。

[0178] (D1i) 在实施例D的子实施例 (D1i) 中, 该化合物或其药学上可接受的盐具有结构 (Ig)。

[0179] (D1ii) 在实施例D的子实施例 (Dii) 中, 该化合物或其药学上可接受的盐具有结构 (Ih)。

[0180] (D1iii) 在实施例D的子实施例 (Dii) 中, 具有结构 (Ig) 和 (Ih) 的化合物或其药学上可接受的盐是其中R⁷是烷基的那些。

[0181] 实施例E

[0182] 在实施例E中, 如实施例A、B、C、D和D1以及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中当附接到R⁴、R⁵、和R⁶中任一者时, a、b、d和e是CH或C。

[0183] 实施例F

[0184] 在实施例F中, 如实施例A、B、C、D和D1以及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中当附接到R⁴、R⁵、和R⁶中任一者时, a是N并且b、d和e是CH或C。

[0185] 实施例G

[0186] 在实施例G中, 如实施例A、B、C、D和D1以及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中当附接到R⁴、R⁵、和R⁶中任一者时, a和d是N并且b和e是CH或C。

[0187] 实施例H

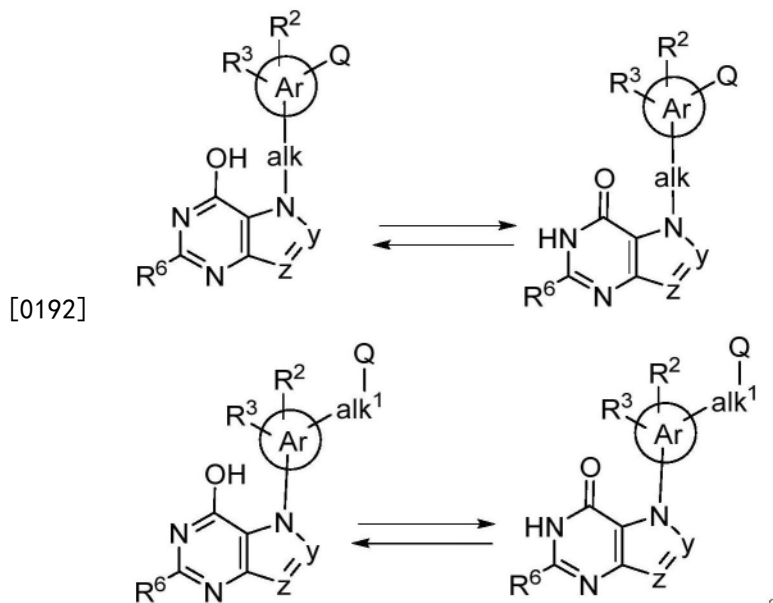
[0188] 在实施例H中, 如实施例A、B、C、D和D1以及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中当附接到R⁴、R⁵、和R⁶中任一者时, b是N并且a、c和e是CH或C。

[0189] 实施例I

[0190] 在实施例I中, 如实施例A、B、C、D和D1以及其中含有的子实施例中任一项所述的化

合物或其药学上可接受的盐是其中当附接到 R^4 、 R^5 、和 R^6 中任一者时，b和e是N，并且a和d是CH或C。

[0191] 在子实施例Ii中，如实施例A、B、C、D和D1以及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中b和e是N，a是C- R^5 并且d是C- R^6 ，并且 R^5 是羟基。如以上所述，其中 R^5 是羟基的子实施例Ii可以存在于以下示出的互变异构形式中：



[0193] 实施例J

[0194] 在实施例J中，如实施例A、B、C、D和D1以及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中当附接到 R^4 、 R^5 、和 R^6 中任一者时，b和e是N，并且a和d是CH或C。

[0195] 实施例K

[0196] 在实施例K中，如实施例A、B、C、D和D1以及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中当附接到 R^4 、 R^5 、和 R^6 中任一者时，d是N并且a、b和e是CH或C。

[0197] 实施例L

[0198] (Li). 在子实施例Li中，如实施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、和K以及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中Q是 $-P(O)(OH)_2$ 。

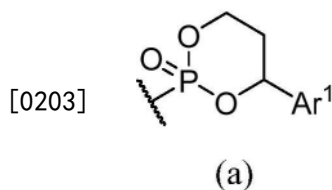
[0199] (Lii). 在子实施例Lii内，如实施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、和K以及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中Q是 $-B(OH)_2$ 。

[0200] (Liii). 在子实施例Liii中，如实施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、和K以及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中Q是 $-P(O)(R^a)(R^b)$ 。在子实施例(Liii)内，在第一组化合物中，Q是 R^a ，并且 R^b 独立地选自羟基、烷氧基、-O芳基(其中，芳基任选地被一个至三个独立地选自下组的取代基取代：烷基、卤基、卤代烷基、氰基、或硝基)、-O- $(CH_2)_nOCOR^c$ (其中 R^c 是烷基)、-O- $(CH_2)_nOCOR^c$ (其中 R^c 是烷基)、-O- $(alk^2)OR^d$ (其中 alk^2 是亚烷基并且 R^d 是烷基)、以及-S- $(CH_2)_nSCOR^e$ (其中 R^e 是烷基)。优选地， R^a 和 R^b 独立地选自烷氧基、-O芳基(其中芳基任选地被一个至三个独立地选自下组的取代基取代：烷基、卤基、卤代烷基、氰基、或硝基)、-O- $(CH_2)_nOCOR^c$ (其中 R^c 是烷基)、和-O- $(alk^2)OR^d$ (其中 alk^2 是亚烷

基并且 R^d 是烷基,如甲基、异丙基、正丙基、异丁基、或正丁基)。优选地, R^a 和 R^b 独立地是羟基、烷氧基、-O苯基(其中苯基任选被一个至三个独立地选自下组的取代基取代:烷氧基、卤基、卤代烷基、氰基、或硝基)、-O-(CH₂)OCOR^c(其中R^c是烷基)、和-NH-(CHR)OCOR^f(其中R是烷基,R^f是烷基,如甲基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基或苄基),优选羟基或烷氧基。

[0201] 在子实施例(Liii)内,在第二组化合物中,Q是R^a,其选自羟基、烷氧基、-O芳基(其中芳基任选被一个至三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、烯基、烷氧基、卤基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、或硝基)、-O-(CH₂)OCOR^c(其中R^c是烷基)、-O-(alk²)OR^d(其中alk²是亚烷基并且R^d是烷基)、和-S-(CH₂)₂SCOR^e(其中R^e是烷基),并且R^b选自-NR^g-(CHR)OCOR^f(其中R是氢、烷基、羟甲基、硫代甲基、甲基硫代甲基、脒基丙基、吡啶-3-基甲基、吡啶-4-基甲基、羧甲基、羧乙基、氨基羰基甲基、氨基羰基乙基、苯基或苯基烷基(其中苯基单独或作为苯基烷基的一部分任选地被一个至三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、烷氧基、卤基、羟基、氰基或硝基)),R^f是烷基或苄基并且R^g是氢或与R一起形成-(CH₂)₃-)。优选地,R^a选自烷氧基和-O芳基(其中芳基任选地被一个至三个独立地选自卤基、氰基、或硝基的取代基取代),并且R^b选自-NR^g-(CHR)OCOR^f(其中R是烷基,如甲基、异丙基、正丙基、异丁基、正丁基)。

[0202] 在子实施例(Liii)内,在第三组化合物中,Q是其中R^a和R^b与它们所附接的磷原子一起形成具有式(a)的环:

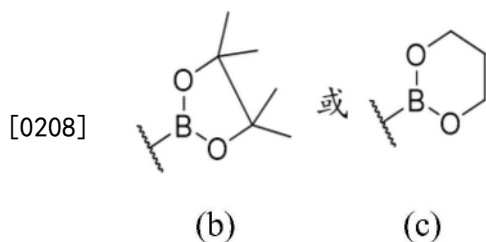


[0204] 其中,Ar¹是苯基或任选地被一个至三个卤基取代的六元杂芳基。优选地,Ar¹是被一个至三个卤基或吡啶基取代的苯基。

[0205] (Liv). 在子实施例Liv中,如实施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、和K及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中Q是-B(R^w)(R^x)。在子实施例(Liv)内,在第一组化合物中,R^w和R^x独立地选自羟基、烷氧基、-O芳基(其中芳基任选被一个至三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、卤基、卤代烷基、氰基、或硝基)、-O-(CH₂)OCOR^c(其中R^c是烷基)、或-O-(alk²)OR^d(其中alk²是亚烷基并且R^d是烷基)。优选地,R^w和R^x独立地选自烷氧基、-O芳基(其中芳基任选被一个至三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、卤基、卤代烷基、氰基、或硝基)、-O-(CH₂)OCOR^c(其中R^c是烷基)、和-O-(alk²)OR^d(其中alk²是亚烷基并且R^d是烷基,如甲基、异丙基、正丙基、异丁基、或正丁基)。优选地,R^w和R^x独立地是羟基、烷氧基、或-O苯基(其中,苯基任选地被一个至三个独立地选自下组的取代基取代:烷氧基、卤基、卤代烷基、氰基、或硝基)。

[0206] 在子实施例(Liv)内,在第二组化合物中,R^w和R^x独立地选自羟基和烷氧基。

[0207] 在子实施例(Liii)内,在第三组化合物中,R^w和R^x与它们所附接的硼原子一起形成具有式(b)或(c)的环:



[0209] 实施例M

[0210] 在实施例M中,如实施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K和L及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中Ar是芳基或杂芳基。

[0211] (Mi). 在实施例M的子实施例Mi中,如实施例M所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中Ar是苯基的那些。在子实施例Mi的一个子实施例中,如子实施例Mi所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中Q被附接到苯基环的碳上,该碳与将该苯基环附接到具有式(I)的剩余化合物上的碳是间位。在子实施例Mi的另一个子实施例中,如子实施例Mi所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中Q被附接到苯基环上的碳上,该碳与将该苯基环附接到分别具有式(I)和(Ia)至(Ih)的剩余化合物上的碳是对位。

[0212] (Mii). 在实施例M的子实施例Mii中,如实施例M所述的化合物是其中Ar是杂芳基的那些。在子实施例Mii的一个子实施例中,如子实施例Mii所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中Ar是吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基或咪唑基。在实施例Mii的另一个子实施例中,如子实施例Mii所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中Ar是六元环,如吡啶基、嘧啶基或哒嗪基,其中Q被附接到该吡啶基、嘧啶基或哒嗪基环上的碳上,该碳与将该吡啶基、嘧啶基或哒嗪基环附接到分别具有式(I)和(Ia)至(Ih)的剩余化合物的碳是间位。

[0213] 对于子实施例Mii,在又另一组化合物中,Ar是苯并呋喃基、喹啉基、喹唑啉基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、或苯并噁唑基。

[0214] 实施例N

[0215] 在实施例N中,如实施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K和L及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中Ar是杂环基。

[0216] (Ni). 在实施例N的子实施例Ni中,如子实施例Ni所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中Ar是吡咯烷基、哌啶基、或高哌啶基,优选地Ar是哌啶-4-基,其中Q通过alk¹被附接到该哌啶基环的氮原子上。

[0217] 实施例O

[0218] 在实施例O中,如实施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K、L、M和N及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中alk和alk¹独立地是亚甲基、亚乙基、或亚丙基。在第一子实施例中,alk和alk¹是亚甲基,优选地当Ar是六元环时,alk和alk¹是亚甲基。在第二子实施例中,alk是亚甲基并且alk¹不存在(即,m是0)。

[0219] 实施例P

[0220] 在实施例P中,如实施例A、B、D、D1、E、F、G、H、J、K、L、M和O及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中R⁷是氢、甲基、异丙基、或氟。在实施例P的第一子实施例中,这些化合物是其中R⁷是氢、甲基、或氟的那些。在实施例P的第二子实施例中,这些化合物是其中R⁷是氢的那些。在实施例P的第二子实施例中,这些化合物是其中R⁷

是甲基或异丙基的那些。

[0221] 实施例Q

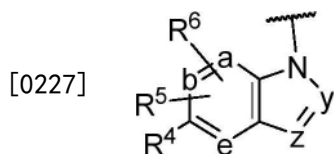
[0222] 在实施例Q中,如实施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O和P及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^2 和 R^3 独立地是氢、甲基、乙基、甲氧基、氟、三氟甲基、三氟甲氧基、或氰基。在实施例Q的第一子实施例中,这些化合物是其中 R^2 和 R^3 是氢的那些。

[0223] 实施例R

[0224] 在实施例R中,如实施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P和Q及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^4 是氢、烷基、烷氧基、烷基磺酰基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、或二烷基氨基磺酰基。

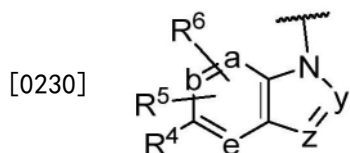
[0225] (Ri) 在实施例R的子实施例(Ri)中,这些化合物是其中 R^4 是氢、甲基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、三氟甲基、氰基、或三氟甲基氧基。在(Ri)的第一子实施例中,这些化合物是其中 R^4 是氢、甲氧基或乙氧基的那些。在(Ri)的第二子实施例中,这些化合物是其中 R^4 是氢。

[0226] (Rii) 在实施例R的子实施例(Rii)中, R^4 是氰基、羧基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、或二烷基氨基磺酰基。在(Rii)内,在一组化合物中, R^4 是氰基、羧基、甲氧基羰基、甲基磺酰基、氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基、或二甲基氨基磺酰基。在(Rii)内,在另一组化合物中, R^4 是氰基、羧基、甲氧基羰基、氨基羰基、甲基磺酰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基、或二甲基氨基磺酰基。在(Rii)内,在又另一组化合物中, R^4 是氨基羰基、甲基氨基羰基、或二甲基氨基羰基。在(Rii)以及其中含有的组内,在另一组化合物中, R^4 被附接到如下所示的具有式(I)的包含a、b、d、和e的六元环上



[0228] 其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点(为清楚起见,包含a、b、d和e的具有式(I)的六元环已作为实例示出。对本领域技术人员而言,将显然的是,在涵盖一种或多种具有式(Ia)至(Ih)的化合物的实施例中, R^4 将被附接到如上所述的包含a、b、d和e的六元环的同一个碳上)。

[0229] (Riii) 在实施例R的子实施例(Riii)中,这些化合物是其中 R^4 是烷基磺酰基、优选甲基磺酰基,并且 R^4 被附接到如下所示的具有式I的包含a、b、d、和e的六元环上

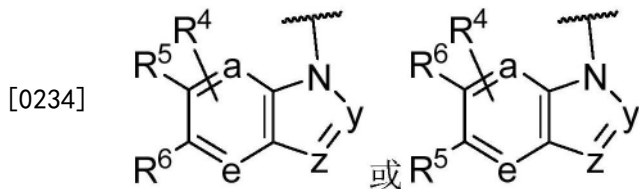


[0231] 其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点。

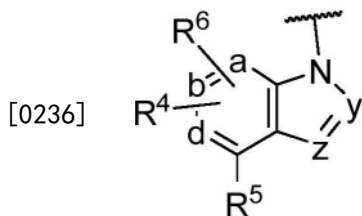
[0232] 实施例S

[0233] (Si) 在实施例Si中,如实施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q和R及其

中含有的子实施例(或组)中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中 R^5 和 R^6 独立地是氢、烷基、烷氧基、羟基、氨基、卤基、卤代烷基、或卤代烷氧基。在实施例(Si)的第一子实施例中,这些化合物是其中 R^5 和 R^6 独立地是氢、烷氧基、氨基、或羟基。在实施例(Si)的第二子实施例中,这些化合物是其中 R^5 和 R^6 独立地是烷氧基,如甲氧基、乙氧基、或丙氧基,并且被附接到如以下所述的具有式I的包含a、b、d和e的六元环上



[0235] 其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点。在实施例(Si)的第三子实施例中,这些化合物是其中 R^5 和 R^6 独立地是氢。在实施例(Si)的第四子实施例中,这些化合物是其中 R^5 被附接到如下所示的具有式I的包含a、b、d、和e的六元环上



[0237] 其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点。在第四子实施例内,在一组化合物中, R^5 是羟基,并且 R^4 和 R^6 是氢。

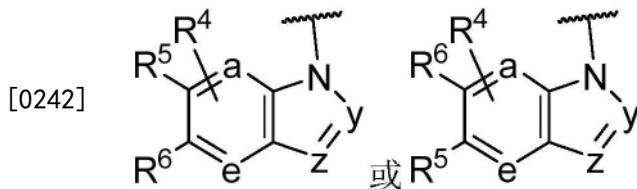
[0238] (Mii) 在实施例Mii中,如实施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q和R及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是以下那些,其中:

[0239] R^5 是氢、烷基、烷氧基、羟基、卤基、卤代烷基、或卤代烷氧基;并且

[0240] R^6 是羟基烷基、烷氧基烷基、羟基烷氧基、烷氧基烷氧基、羟基烷基氨基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基(其中,杂环基单独或杂环基氧基和杂环基氨基中的一部分任选地被一个、两个、或三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、卤基、羟基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、杂环基烷基、杂环基烷基氧基、杂环基烷基氨基(其中,杂环基烷基、杂环基烷基氧基、和杂环基烷基氨基中的杂环基环任选地被一个、两个、或三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、卤基、羟基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、环烷基氧基、苯基氧基、或杂芳基氧基(其中,苯基氧基中的苯基和杂芳基氧基中的杂芳基任选地被一个、两个、或三个取代基取代,其中这些任选取代基中的两个独立地选自烷基、羟基、烷氧基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、和氰基)。

[0241] 在实施例Mii的第一子实施例中, R^5 是氢、甲氧基、乙氧基、或羟基,优选地 R^5 是甲氧基或乙氧基;并且 R^6 是2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基、3-乙氧基丙氧基、2-氨基乙氧基、2-甲氨基乙氧基、2-二甲氨基乙氧基、2-二乙氨基乙氧基、3-氨基丙氧基、3-甲氨基丙氧基、3-二甲氨基丙氧基、3-二乙氨基丙氧基、吡咯烷基氧基、哌啶基氧基、吡咯烷基甲氧基、哌啶基甲氧基、吡咯烷基乙氧基、哌啶基乙氧基、2-羟基乙氨基、3-羟基丙氨基、2-甲氧基乙氨基、2-乙氧基乙氨基、3-甲氧基丙氨基、3-乙氧基丙氨基、2-氨基乙氨基、2-甲氨基乙氨基、2-二甲氨基乙氨基、2-二乙氨基乙氨基、3-

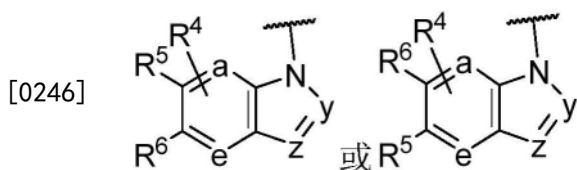
氨基丙氨基、3-甲氨基丙氨基、3-二甲氨基丙氨基、3-二乙氨基丙氨基、吡咯烷基氨基、哌啶基氨基、吡咯烷基甲氨基、哌啶基甲氨基、吡咯烷基乙氨基、或哌啶基乙氨基(其中,上述每个基团中的吡咯烷基和哌啶基单独或另一个基团的一部分任选地被一个或两个独立地选自甲基、氟、羟基或甲氧基的取代基取代)。优选地, R^5 和 R^6 被附接到如下所示的具有式I的包含a、b、d、和e的六元环上



[0243] 其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点。

[0244] (Miii) 在实施例Mi中,如实施例A、B、C、D、D1、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q和R及其中含有的子实施例中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是以下那些,其中, R^5 和 R^6 独立地是羟基烷基、烷氧基烷基、羟基烷氧基、烷氧基烷氧基、羟基烷基氨基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基(其中,杂环基单独或杂环基氧基和杂环基氨基中的一部分任选地被一个、两个、或三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、卤基、羟基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、杂环基烷基、杂环基烷基氧基、杂环基烷基氨基(其中,杂环基烷基、杂环基烷基氧基、和杂环基烷基氨基中的杂环基环任选地被一个、两个、或三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、卤基、羟基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、环烷基氧基、苯基氧基、或杂芳基氧基(其中,苯基氧基的苯基和杂芳基氧基的杂芳基任选地被一个、两个、或三个取代基取代,其中这些任选取代基中的两个独立地选自烷基、羟基、烷氧基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、和氰基)。

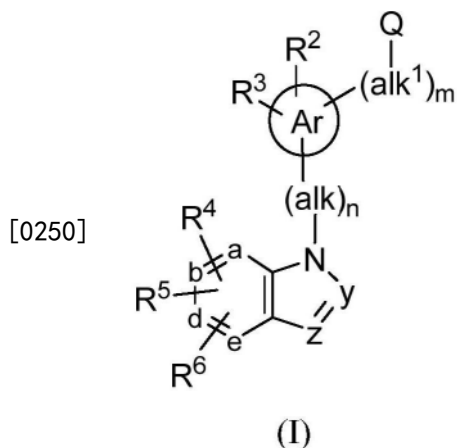
[0245] 在实施例Miii的第一子实施例中, R^5 和 R^6 独立地是2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基、3-乙氧基丙氧基、2-氨基乙氧基、2-甲氨基乙氧基、2-二甲氨基乙氧基、2-二乙氨基乙氧基、3-氨基丙氧基、3-甲氨基丙氧基、3-二甲氨基丙氧基、3-二乙氨基丙氧基、吡咯烷基氧基、哌啶基氧基、吡咯烷基甲氧基、哌啶基甲氧基、吡咯烷基乙氧基、哌啶基乙氧基、2-羟基乙氨基、3-羟基丙氨基、2-甲氧基乙氨基、2-乙氧基乙氨基、3-甲氧基丙氨基、3-乙氧基丙氨基、2-氨基乙氨基、2-甲氨基乙氨基、2-二甲氨基乙氨基、2-二乙氨基乙氨基、3-氨基丙氨基、3-甲氨基丙氨基、3-二甲氨基丙氨基、3-二乙氨基丙氨基、吡咯烷基氨基、哌啶基氨基、吡咯烷基甲氨基、哌啶基甲氨基、吡咯烷基乙氨基、或哌啶基乙氨基(其中,上述每个基团中的吡咯烷基和哌啶基单独或另一个基团的一部分任选地被一个或两个独立地选自甲基、氟、羟基或甲氧基的取代基取代)。优选地, R^5 和 R^6 被附接到如下所示的具有式I的包含a、b、d、和e的六元环上



[0247] 其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点。

[0248] 本文的另外的实施例包括以下实施例1至58:

[0249] 1. 在实施例1中, 提供了一种具有式(I)的化合物:



[0251] 其中:

[0252] a、b、d和e是CH;或者a、b、d和e中的一个或两个是N,并且a、b、d和e中剩余的是CH;

[0253] y和z中的一个为N并且y和z中的另一个是CR⁷;或者y和z两者都是CR⁷,其中每个R⁷独立地是氢、烷基、羟基、或卤基;

[0254] alk是任选被一个、两个、或三个卤基取代的亚烷基;

[0255] alk¹是其中亚烷基链中的一个碳原子可以被氧替代并且该亚烷基链任选被一个、两个、或三个卤基取代的亚烷基;

[0256] m和n独立地是0或1;前提是m和n中的至少一个是1;

[0257] Ar是芳基或杂芳基;

[0258] Q是-B(R^w)(R^x),其中R^w和R^x独立地选自羟基、烷氧基、-O芳基(其中芳基任选被一个至三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、烯基、烷氧基、卤基、卤代烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、或硝基)、-O-(CH₂)₂OCOR^c(其中R^c是烷基)、-O-(alk²)OR^d(其中alk²是亚烷基并且R^d是烷基);或者

[0259] R^w和R^x与它们所附接的氧原子一起可以形成-O(CRR')₂O-或-O(CRR')₃O-,其中,每个R和R'独立地是氢或甲基;

[0260] R²和R³独立地是氢、烷基、烷氧基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、或氰基;

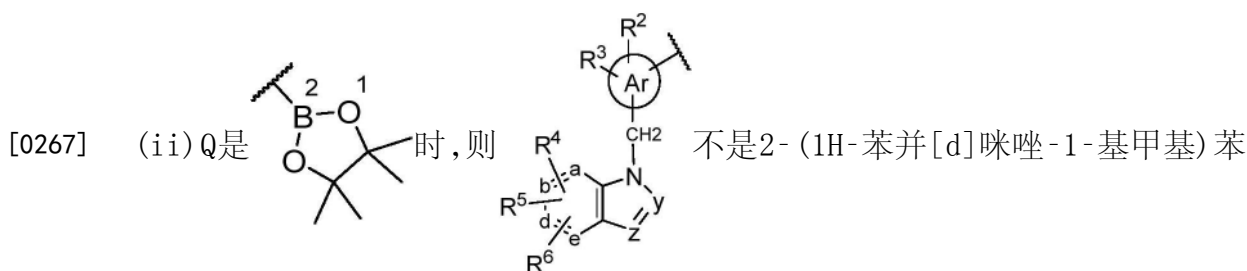
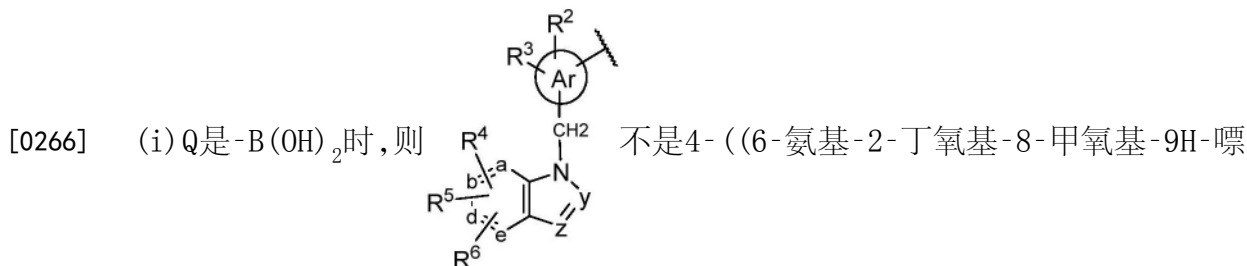
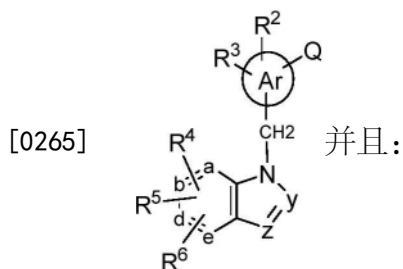
[0261] R⁴是氢、烷基、烷氧基、烷硫基、烷基磺酰基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、或二烷基氨基磺酰基;并且

[0262] R⁵和R⁶独立地是氢、烷基、烷氧基、羟基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、羟基烷氧基、烷氧基烷氧基、羟基烷基氨基、烷氧基烷基氨基、氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基(其中,杂环基单独或杂环基氧基和杂环基氨基中的一部分任选地被独立地选自下组的R^h、R^j、或R^k取代:烷基、卤基、羟基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、杂环基烷基、杂环基烷基氧基、杂环基烷基氨基(其中,杂环基烷基、杂环基烷基氧基、和杂环基烷基氨基中的杂环基环任选地被一个、两个、或三个独立地选自下组的取代基取代:烷基、卤基、羟基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、环烷基氧基、苯基氧基、或杂芳基氧基(其中,苯基氧基中的苯基和杂芳基氧基中的杂芳基任选地被一个、两个、或三个取代基取代,其中这些任选取代基中的两个独

立地选自烷基、羟基、烷氧基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、和氰基) ;或者

[0263] 其药学上可接受的盐;

[0264] 前提是当式(I)具有结构

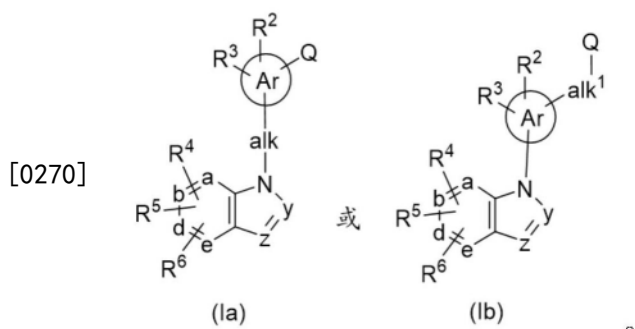


氨基-8-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、3-氟-4-(6-氨基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(6-氨基-8-甲氧基-2-(2-甲氧基乙氧基)-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(6-氨基-2-丁氧基-8-甲氧基-9H-嘌呤-9-基甲基)苯基、4-(1H-吡啶-1-基甲基)苯基、4-(1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基、3-(7-甲氧基羰基-1H-吡啶-1-基甲基)苯基、4-(7-甲氧基羰基-1H-吡啶-1-基甲基)苯基、4-(2-乙氧基-7-甲氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基、或4-(2-乙氧基-7-乙氧基羰基-1H-苯并咪唑-1-基甲基)苯基;并且



苯并咪唑-1-基甲基)苯基。

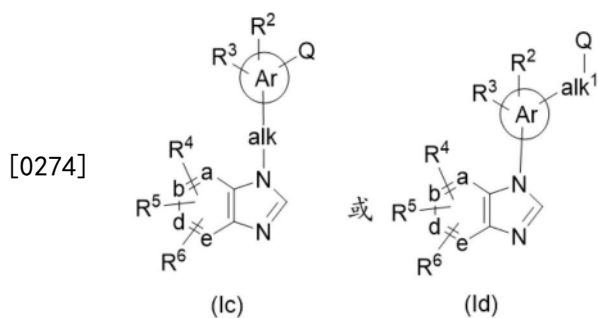
[0269] 2.在实施例2中,如实施例1所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式(Ia)或(Ib)的结构:



[0271] 3.在实施例3中,如实施例2所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式(Ia)的结构。

[0272] 4.在实施例4中,如实施例2所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式(Ib)的结构。

[0273] 5.在实施例5中,如实施例1所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式(Ic)或(Id)的结构:

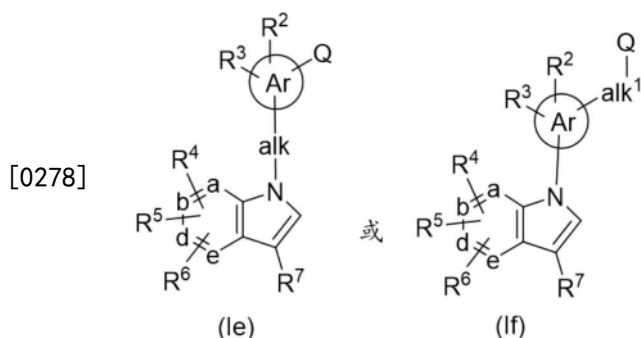


[0275] 6.在实施例6中,如实施例5所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式(Ic)的结构。

[0276] 7.在实施例7中,如实施例5所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式(Id)的

结构。

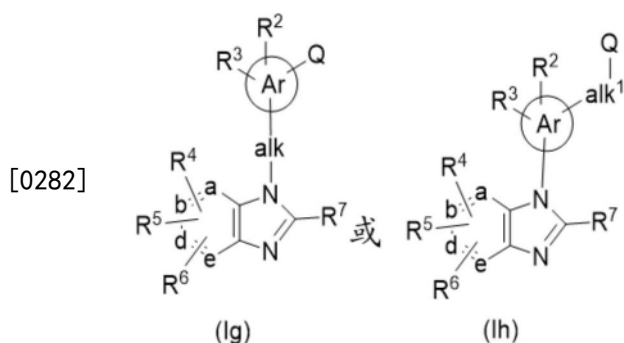
[0277] 8. 在实施例8中, 如实施例1所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式 (Ie) 或 (If) 的结构:



[0279] 9. 在实施例9中, 如实施例8所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式 (Ie) 的结构。

[0280] 10. 在实施例18中, 如实施例8所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式 (If) 的结构。

[0281] 11. 在实施例11中, 如实施例1所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式 (Ig) 或 (Ih) 的结构:



[0283] 其中, R^7 是烷基、卤基、或羟基。

[0284] 12. 在实施例12中, 如实施例11所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式 (Ig) 的结构。

[0285] 13. 在实施例13中, 如实施例11所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式 (Ih) 的结构。

[0286] 14. 在实施例14中, 如实施例12或13所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中 R^7 是烷基。

[0287] 15. 在实施例15中, 如实施例1至14中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中 a、b、d 和 e 是 CH。

[0288] 16. 在实施例16中, 如实施例1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐是其中 a 是 N 并且 b、d 和 e 是 CH。

[0289] 17. 在实施例17中, 如实施例1至14中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中 a 和 d 是 N 并且 b 和 e 是 CH。

[0290] 18. 在实施例18中, 如实施例1至14中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中 b 是 N 并且 a、c 和 e 是 CH。

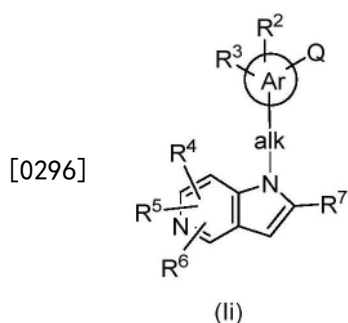
[0291] 19. 在实施例19中, 如实施例1至14中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中b和e是N, 并且a和d是CH。

[0292] 20. 在实施例20中, 如实施例1至14中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中d是N并且a、b和e是CH。

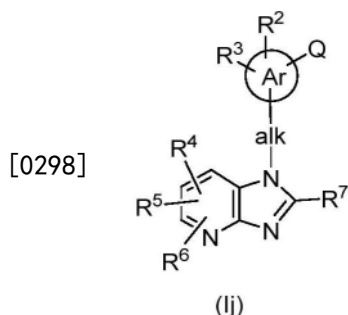
[0293] 21. 在实施例21中, 如实施例1至14中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中d和e中的一个为N并且a、b、d和e中剩余的是CH。

[0294] 21a. 在实施例21a中, 如实施例1至14中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中a和e是N, 并且b和d是CH。

[0295] 21b. 在实施例21b中, 如实施例21所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式(Ii)的结构:



[0297] 21c. 在实施例21c中, 如实施例21所述的化合物、或其药学上可接受的盐具有式(Ij)的结构:



[0299] 其中, R^7 是烷基、卤基、或羟基。

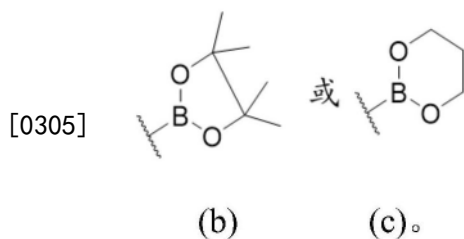
[0300] 21d. 在实施例21d中, 如实施例21b和21c所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中 R^7 是烷基。

[0301] 21e. 在实施例21d中, 如实施例21b或21c所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中 R^7 是甲基或异丙基。

[0302] 22. 在实施例22中, 如实施例1至21e中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中Q是 $-B(OH)_2$ 。

[0303] 23. 在实施例23中, 如实施例1至21e中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中Q是 $-B(R^w)(R^x)$, 其中 R^w 和 R^x 独立地选自羟基和烷氧基。

[0304] 24. 在实施例24中, 如实施例1至21e中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中Q是 $-B(R^w)(R^x)$, 其中 R^w 和 R^x 与它们所附接的硼原子一起形成具有式(b)或(c)的环:



[0306] 25. 在实施例25中,如实施例1至24中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中Ar是苯基。

[0307] 26. 在实施例26中,如实施例25所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中Q被附接到苯基环上的碳上,该碳与将该苯基环附接到具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(If)、和(Ig)的化合物的剩余部分上的碳是对位。

[0308] 27. 在实施例27中,如实施例1至24中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐,其中Ar是杂芳基。

[0309] 28. 在实施例28中,如实施例27所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中Ar是吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基或咪唑基。

[0310] 29. 在实施例29中,如实施例1至28中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中alk和alk¹独立地是亚甲基、亚乙基、或亚丙基。

[0311] 30. 在实施例30中,如实施例1至28中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中alk和alk¹是亚甲基。

[0312] 31. 在实施例31中,如实施例1至4和8至20、21a和22至30中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是,其中R⁷是氢、甲基、异丙基、或氟。

[0313] 32. 在实施例32中,如实施例1至4和8至20、21a、和22至30中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是,其中R⁷是氢、甲基或氟。

[0314] 33. 在实施例33中,如实施例1至32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中R²和R³独立地是氢、甲基、乙基、甲氧基、氟、三氟甲基、三氟甲氧基、或氰基。

[0315] 34. 在实施例34中,如实施例1至32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是,其中R²和R³是氢。

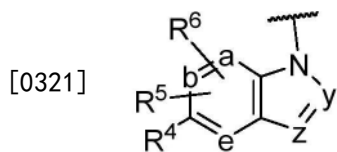
[0316] 35. 在实施例35中,如实施例1至34中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是,其中R⁴是氢、烷基、烷氧基、烷基磺酰基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、或二烷基氨基磺酰基。

[0317] 36. 在实施例36中,如实施例35所述的化合物、或其药学上可接受的盐是,其中R⁴是氢、甲基、甲氧基、乙氧基、氟、氯、三氟甲基、氰基、或三氟甲基氧基。

[0318] 37. 在实施例27中,如实施例1至35中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中R⁴是氰基、羧基、烷氧基羰基、烷基磺酰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、或二烷基氨基磺酰基。

[0319] 38. 在实施例38中,如实施例37所述的化合物、或其药学上可接受的盐是,其中R⁴是氰基、羧基、甲氧基羰基、氨基羰基、甲基磺酰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基、或二甲基氨基磺酰基。

[0320] 39. 在实施例39中, 如实施例37所述的化合物、或其药学上可接受的盐是, 其中 R^4 被附接到如下所示的具有式I的包含a、b、d、和e的六元环上

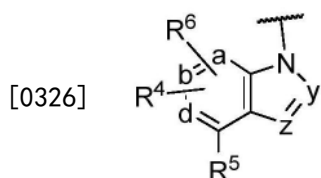


[0322] 其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点。

[0323] 40. 在实施例40中, 如实施例1至39中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是, 其中 R^5 和 R^6 是氢。

[0324] 41. 在实施例41中, 如实施例1至36中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中 R^5 和 R^6 独立地是氢、烷基、烷氧基、羟基、氨基、卤基、卤代烷基、或卤代烷氧基。

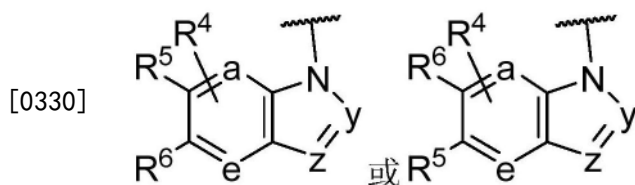
[0325] 42. 在实施例42中, 如实施例41所述的化合物、或其药学上可接受的盐是, 其中 R^5 被附接到如下所示的具有式I的包含a、b、d、和e的六元环上



[0327] 其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点。

[0328] 43. 在实施例43中, 如实施例42所述的化合物或其药学上可接受的盐是, 其中, R^5 是羟基, 并且 R^4 和 R^6 是氢。

[0329] 44. 在实施例44中, 如实施例41所述的化合物、或其药学上可接受的盐是, 其中 R^5 和 R^6 被附接到如下所示的具有式I的包含a、b、d、和e的六元环上



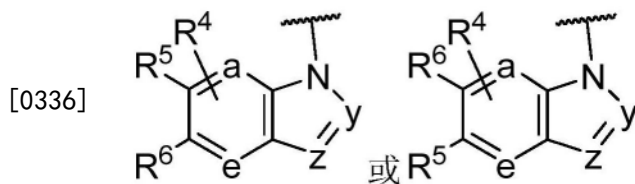
[0331] 其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点。

[0332] 45. 在实施例45中, 如实施例1至36中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是其中 R^5 是氢、烷基、烷氧基、羟基、卤基、卤代烷基、或卤代烷氧基; 并且

[0333] R^6 是羟基烷基、烷氧基烷基、羟基烷氧基、烷氧基烷氧基、羟基烷基氨基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基(其中, 杂环基单独或杂环基氧基和杂环基氨基中的一部分任选地被一个、两个、或三个独立地选自下组的取代基取代: 烷基、卤基、羟基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、杂环基烷基、杂环基烷基氧基、杂环基烷基氨基(其中, 杂环基烷基、杂环基烷基氧基、和杂环基烷基氨基中的杂环基环任选地被一个、两个、或三个独立地选自下组的取代基取代: 烷基、卤基、羟基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、环烷基氧基、苯基氧基、或杂芳基氧基(其中, 苯基氧基中的苯基和杂芳基氧基中的杂芳基任选地被一个、两个、或三个取代基取代, 其中这些任选取代基中的两个独立地选自烷基、羟基、烷氧基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、和氰基)。

[0334] 46. 在实施例46中, 如实施例45所述的化合物、或其药学上可接受的盐是, 其中 R^5 是氢、甲氧基、乙氧基、或羟基, 并且 R^6 是2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基、3-乙氧基丙氧基、2-氨基乙氧基、2-甲氨基乙氧基、2-二甲氨基乙氧基、2-二乙氨基乙氧基、3-氨基丙氧基、3-甲氨基丙氧基、3-二甲氨基丙氧基、3-二乙氨基丙氧基、吡咯烷基氧基、哌啶基氧基、吡咯烷基甲氧基、哌啶基甲氧基、吡咯烷基乙氧基、哌啶基乙氧基、2-羟基乙氨基、3-羟基丙氨基、2-甲氧基乙氨基、2-乙氧基乙氨基、3-甲氧基丙氨基、3-乙氧基丙氨基、2-氨基乙氨基、2-甲氨基乙氨基、2-二甲氨基乙氨基、2-二乙氨基乙氨基、3-氨基丙氨基、3-甲氨基丙氨基、3-二甲氨基丙氨基、3-二乙氨基丙氨基、吡咯烷基氨基、哌啶基氨基、吡咯烷基甲氨基、哌啶基甲氨基、吡咯烷基乙氨基、或哌啶基乙氨基(其中, 上述每个基团中的吡咯烷基和哌啶基单独或另一个基团的一部分任选地被一个或两个独立地选自甲基、氟、羟基或甲氧基的取代基取代)。

[0335] 47. 在实施例47中, 如实施例45或46所述的化合物、或其药学上可接受的盐是, 其中 R^5 和 R^6 被附接到如下所示的具有式I的包含a、b、d、和e的六元环上



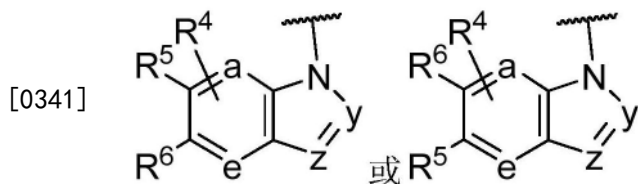
[0337] 其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点。

[0338] 48. 在实施例48中, 如实施例1至36中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐是, 其中 R^5 和 R^6 独立地是羟基烷基、烷氧基烷基、羟基烷氧基、烷氧基烷氧基、羟基烷基氨基、烷氧基烷基氨基、氨基烷基、氨基烷氧基、氨基烷基氨基、杂环基、杂环基氧基、杂环基氨基(其中, 杂环基单独或杂环基氧基和杂环基氨基中的一部分任选地被一个、两个、或三个独立地选自下组的取代基取代: 烷基、卤基、羟基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、杂环基烷基、杂环基烷基氧基、杂环基烷基氨基(其中, 杂环基烷基、杂环基烷基氧基、和杂环基烷基氨基中的杂环基环任选地被一个、两个、或三个独立地选自下组的取代基取代: 烷基、卤基、羟基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基、和氨基烷基)、环烷基氧基、苯基氧基、或杂芳基氧基(其中, 苯基氧基的苯基和杂芳基氧基的杂芳基任选地被一个、两个、或三个取代基取代, 其中这些任选取代基中的两个独立地选自烷基、羟基、烷氧基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、和氰基)。

[0339] 49. 在实施例49中, 如实施例48所述的化合物、或其药学上可接受的盐是, 其中 R^5 和 R^6 独立地是2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-乙氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基、3-乙氧基丙氧基、2-氨基乙氧基、2-甲氨基乙氧基、2-二甲氨基乙氧基、2-二乙氨基乙氧基、3-氨基丙氧基、3-甲氨基丙氧基、3-二甲氨基丙氧基、3-二乙氨基丙氧基、吡咯烷基氧基、哌啶基氧基、吡咯烷基甲氧基、哌啶基甲氧基、吡咯烷基乙氧基、哌啶基乙氧基、2-羟基乙氨基、3-羟基丙氨基、2-甲氧基乙氨基、2-乙氧基乙氨基、3-甲氧基丙氨基、3-乙氧基丙氨基、2-氨基乙氨基、2-甲氨基乙氨基、2-二甲氨基乙氨基、2-二乙氨基乙氨基、3-氨基丙氨基、3-甲氨基丙氨基、3-二甲氨基丙氨基、3-二乙氨基丙氨基、吡咯烷基氨基、哌啶基氨基、吡咯烷基甲氨基、哌啶基甲氨基、吡咯烷基乙氨基、或哌啶基乙氨基(其中, 上述每个基团中的吡咯烷基和哌啶基单独或另一个基团的一部分任选地被一个或两个独立地选自甲基、

氟、羟基或甲氧基的取代基取代)。

[0340] 50. 在实施例50中, 如实施例48或49所述的化合物、或其药学上可接受的盐是, 其中R⁵和R⁶被附接到如下所示的具有式I的包含a、b、d、和e的六元环上



[0342] 其中波浪线表示与分子剩余部分的附接点。

[0343] 51. 在实施例51中, 提供了一种药物组合物, 包含如权利要求1至50中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂。

[0344] 52. 在实施例52中, 提供了一种治疗在患者中由ENPP1介导的疾病或病症的方法, 该方法包括向该患者给予如权利要求1至50中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0345] 53. 在实施例53中, 如实施例52所述的方法是, 其中该疾病或病症是癌症、炎症性疾病、代谢性疾病、或病毒性疾病。

[0346] 54. 在实施例54中, 如实施例52所述的方法是, 其中该疾病或病症是癌症。

[0347] 55. 在实施例55中, 如实施例52所述的方法是, 其中该疾病或病症是癌症, 其中, 该癌症是肝细胞癌、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、睾丸癌、胰腺癌、甲状腺癌或乳癌。

[0348] 56. 在实施例56中, 如实施例54或55所述的方法是, 其中如权利要求1至50中任一项所述的化合物与抗癌剂一起给予。

[0349] 通用合成方案

[0350] 本文的化合物可以通过在以下示出的反应方案中描绘的方法制备。

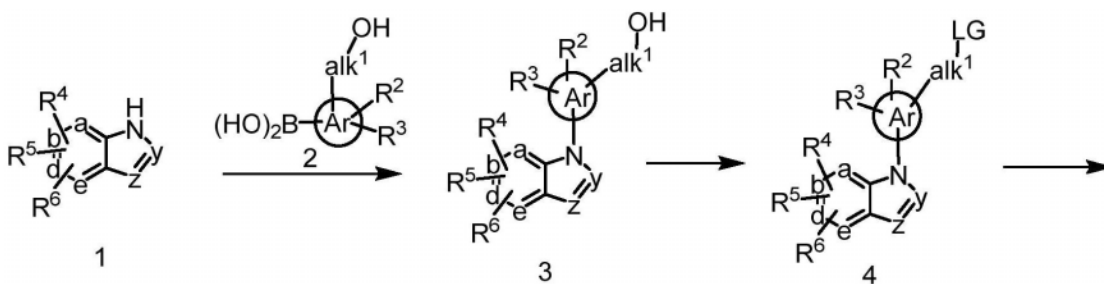
[0351] 用于制备这些化合物的起始材料和试剂是从商业供应商(如奥德里奇化工有限公司(Aldrich Chemical Co.) (密尔沃基, 威斯康星州)、巴亨公司(Bachem) (托伦斯, 加利福尼亚州)、或西格玛公司(Sigma) (圣路易斯, 密苏里州))可获得的, 或是通过本领域技术人员已知的方法、依照在以下参考文献中所述的程序制备的, 如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis[费塞尔和费塞尔的有机合成试剂], 第1-17卷(约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons), 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds[罗德氏碳化合物化学], 第1-5卷以及增刊(爱思唯尔科学出版社(Elsevier Science Publishers), 1989); Organic Reactions[有机反应], 第1-40卷(约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons), 1991); March's Advanced Organic Chemistry[马奇的高等有机化学](约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons), 第4版)以及Larock's Comprehensive Organic Transformations[拉罗克的综合有机转化](VCH出版公司(VCH Publishers Inc.), 1989)。这些方案仅是可以合成本文的化合物的一些方法的说明, 并且可以对这些方案做出多种修改, 并且本领域技术人员阅读本文时将得到启示。如果希望, 可以使用常规技术将反应的起始材料和中间体、以及最终产物分离并纯化, 这些常规技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。此类材料可以使用常规手段来表征, 这些常规手段包括物理常数和光谱数据。

[0352] 除非相反地规定, 本文中描述的反应在大气压下在从约-78℃至约150℃的温度范

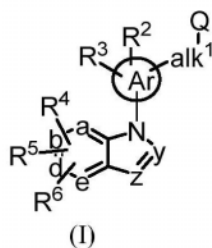
围内,如从约0℃至约125℃,并且进一步如在约室温(或环境温度)下例如约20℃下发生。

[0353] 具有式(I)的化合物(其中Ar是芳基或杂芳基,n是1,m是0,并且其他基团如在发明内容中定义的)可以如在以下方案1中说明和描述的制备。

[0354] 方案1



[0355]



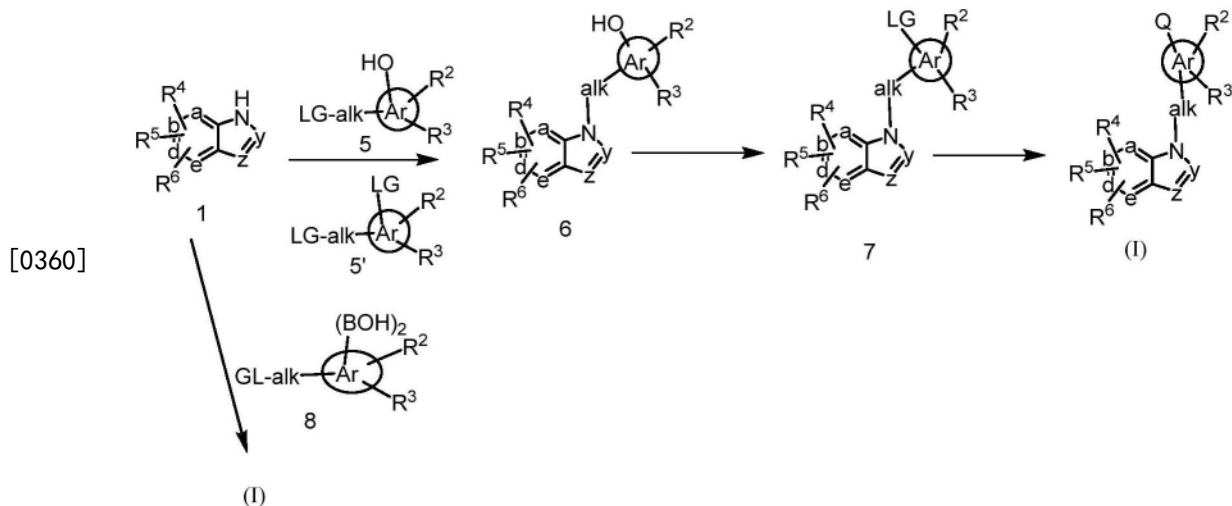
[0356] 在铃木(Suzuki)反应(Suzuki,A,Journal of Organometallic Chemistry[有机金属化学期刊].576:147-168及其中引用的参考文献)条件下,具有式1的化合物(其中a、b、d、e、y和z是如发明内容中定义的并且R⁴、R⁵和R⁶是如在发明内容中定义的或其前体基团(例如,羟基是烷氧基等的前体基团))、具有式2的硼酸(其中Ar是芳基或杂芳基)的芳基化提供了具有式3的醇化合物。该反应在钯或镍催化的条件下、在室温或加热下,使用碱如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯;叔丁醇锂、叔丁醇钠或叔丁醇钾;氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾;磷酸盐碱,如磷酸三钾;或任何其他有机或无机碱,在由水和有机溶剂的混合物构成的溶剂如1,4-二噁烷、四氢呋喃(THF)、乙醚、甲苯、乙醇或甲醇、二甲基甲酰胺(DMF)等进行。具有式1的化合物如5,6-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑、6-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑、6-氯-9H-嘌呤-2-胺、6-氯-9H-嘌呤、5-甲氧基-1H-咪唑、5,6-二甲氧基-1H-咪唑、9H-嘌呤-6-胺、1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈、1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯、1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺、1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酚、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶是可商购的。

[0357] 具有式3的化合物中的羟基向是卤化物的具有式4的化合物中的离去基团的转化可以通过Appel反应(Appel,R,Angewandte Chemie International Edition in English[应用化学国际版英文版].14:801-811)通过用卤化剂(如N-溴代琥珀酰亚胺、四氯化碳、四溴化碳、溴、甲基碘或碘)在三苯基膦存在下处理化合物3来实现。具有式4的化合物中的卤基可以被各种硼酸盐或亚磷酸盐亲核试剂替代,以提供具有式(I)的化合物。例如,通过非质子有机溶剂如DMF或THF不存在或存在下加热的化合物4用亚磷酸三乙酯的处理、随后水解所得三乙基膦酸酯提供了具有式(I)的化合物,其中Q是-P(O)(OH)₂。三乙基膦酸酯可以在室温或加热下在溴-或氯-三甲基硅烷存在下在二氯甲烷中水解,或在氯化氢存在下在水中水解、或在三甲基硅烷基碘存在下在二氯甲烷中水解。其中Q是-B(OH)₂的具有式(I)的化合物可以通过用4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷处理化合物4、随后通过本领域熟知的方法水解所得4-(4-((4,4,5,

5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷基来制备。通过本领域熟知的方法,可以将具有式(I)的化合物转化为具有式(I)的其他化合物。例如,通过在室温下用二氯甲烷中的溴三甲基硅烷的处理,将(4-((5-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸二乙酯转化为(4-((5-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸。

[0358] 具有式(I)的化合物(其中Ar是芳基或杂芳基,n是1,m是0,并且其他基团如在发明内容中定义的)可以如在以下方案2中说明和描述的制备。

[0359] 方案2



[0361] 在加热或室温下在碳酸盐、氢氧化物、或醇盐(例如叔丁醇盐)碱存在下,用具有式5或5'的化合物处理具有式1的化合物(其中Ar、alk是如在发明内容中定义的,并且R²和R³是如在发明内容中定义的或其前体基团,并且LG是合适的离去基团如卤基)分别提供具有式6或7的化合物。通过本领域熟知的方法,可以将具有式6的化合物转化为其中LG是卤基的化合物7。具有式5的化合物是可商购的或者可以通过本领域熟知的方法制备。然后如以上方案1中所述的,可以将具有式7的化合物转化为具有式(I)的化合物。

[0362] 可替代地,其中Q是硼酸的具有式(I)的化合物可以通过用具有式1的化合物替代具有式8的化合物中的离去基团来制备。该反应通过在室温或加热下在溶剂如乙腈、DMF、或THF等中用碳酸盐、氢氧化物、或醇盐(例如,叔丁醇盐)碱、或其他有机碱或无机碱处理具有式1和8的化合物的混合物来进行。具有式8的化合物是可商购的或者可以通过本领域熟知的方法容易地制备。具有式1的化合物如5,6-二甲氧基-1H-苯并[d]咪唑、6-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑、6-氯-9H-嘌呤-2-胺、6-氯-9H-嘌呤、5-甲氧基-1H-吡咯、5,6-二甲氧基-1H-吡咯、9H-嘌呤-6-胺、1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈、1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯、1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺、1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-酚、1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、5-甲磺酰基-1H-1,3-苯并二唑是可商购的。具有式8的化合物如(4-(溴甲基)苯基)硼酸是可商购的。具有式5的化合物如1-溴-4-(溴甲基)苯、5-溴-2-(溴甲基)吡啶是可商购的。

[0363] 测试

[0364] 可以使用以下生物学实施例1和2中描述的体外测定来测试本文的化合物的ENPP1抑制活性。

[0365] 给药与药物组合物

[0366] 一般而言,本文的化合物将以治疗有效量通过用于类似效用的试剂的任何接受的给予方式进行给予。本文的化合物的治疗有效量可以在每天每千克患者体重从约0.01至约500mg的范围内,其能以单剂量或多剂量给予。合适的剂量水平可以是每天约0.1至约250mg/kg;每天约0.5至约100mg/kg。合适的剂量水平可以是每天约0.01至约250mg/kg、每天约0.05至约100mg/kg或每天约0.1至约50mg/kg。在此范围内,剂量可以是每天约0.05至约0.5mg/kg、约0.5至约5mg/kg或约5至约50mg/kg。对于口服给予,这些组合物能以片剂形式提供,这些片剂含有约1.0至约1000毫克的活性成分,特别地约1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900和1000毫克的活性成分。本文的化合物(即,活性成分)的实际量将取决于多种因素,如待治疗的疾病的严重性、患者的年龄和相对健康状况、所利用的化合物的效价、给予的途径和形式以及其他因素。

[0367] 一般而言,本文的化合物将作为药物组合物通过以下途径中的任何一个来给予:口服、全身(例如,经皮肤、鼻内或通过栓剂)、或肠胃外(例如,肌内、静脉内或皮下)给予。优选的给予方式是使用方便的日剂量方案口服,其可以根据患病程度进行调整。组合物可以采取片剂、丸剂、胶囊剂、半固体剂、粉剂、缓释配制品、溶液剂、混悬剂、酏剂、气雾剂或任何其他适当的组合物的形式。

[0368] 配制品的选择取决于多种因素,如药物给予方式(例如,对于口服给予,片剂、丸剂或胶囊剂形式的配制品,包括肠溶包衣的或缓释的片剂、丸剂或胶囊剂是优选的)和药品的生物利用度。最近,基于可以通过增加表面积(即,减小粒径)来增加生物利用度的原理,已经开发了药物配制品,特别是针对生物利用度差的药物。例如,美国专利号4,107,288描述了药物配制品,其具有从10nm至1,000nm尺寸范围的颗粒,其中活性材料负载在大分子的交联基质上。美国专利号5,145,684描述了药物配制品的生产,其中药品在表面改性剂的存在下被粉碎成纳米颗粒(400nm的平均粒度),并且然后分散在液体介质中以给出展示非常高的生物利用度的药物配制品。

[0369] 这些组合物通常由本文的化合物与至少一种药学上可接受的赋形剂的组合构成。可接受的赋形剂是无毒的,有助于给予,并且不会不利地影响本文的化合物的治疗益处。这样的赋形剂可以是任何固体、液体、半固体或在气溶胶组合物的情况下是本领域技术人员通常可用的气态赋形剂。

[0370] 固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、水稻、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、脱脂乳粉等。液体和半固体赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇以及多种油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。优选的液体载体,特别是用于可注射溶液,包括水、盐水、葡萄糖水(aqueous dextrose)和乙二醇。

[0371] 压缩的气体可用于将本文的化合物分散为气溶胶形式。适于此目的惰性气体是氮、二氧化碳等。

[0372] 其他合适的药物赋形剂及其配制品描述在由E.W.Martin编辑的Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学](马克出版公司(Mack Publishing Company),第20版,2000)中。

[0373] 配制品中化合物的水平可以在本领域技术人员所使用的全范围内变化。典型地,基于总配制品,配制品将含有以重量百分比(wt.%)为基准的从约0.01-99.99wt.%的本文

的化合物,余量为一种或多种合适的药物赋形剂。例如,化合物以约1-80wt%的水平存在。

[0374] 本文的化合物可以与一种或多种其他药物组合用于治疗本文的化合物或其他药物可能具有效用的疾病或病症。这样的一种或多种其他药物可以通过其常用的途径并且以其常用的量与本文的化合物同时地或依次地给予。当本文的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,含有这样的其他药物和本文的化合物的单位剂型的药物组合物是优选的。然而,组合疗法还可以包括本文的化合物和一种或多种其他药物以不同的重叠时间表给予的疗法。还考虑了当与一种或多种其他活性成分组合使用时,本文的化合物和其他活性成分能以比各自单独使用时更低的剂量使用。因此,本文的药物组合物还包括除了本文的化合物之外还含有一种或多种其他药物的那些。

[0375] 以上组合不仅包括本文的化合物与一种其他药物的组合,还包括与两种或更多种其他活性药物的组合。类似地,本文的化合物可以与用于预防、治疗、控制、改善其中本文的化合物是有用的疾病或病症、或降低其中本文的化合物是有用的疾病或病症的风险的其他药物组合使用。这样的一种或多种其他药物可以通过其常用的途径并且以其常用的量与本文的化合物同时地或依次地给予。当本文的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,可以使用除了本文的化合物之外还含有此类其他药物的药物组合物。因此,本文的药物组合物还包括除了本文的化合物之外还含有一种或多种其他活性成分的那些。本文的化合物与第二活性成分的重量比可以变化并且将取决于每种成分的有效剂量。通常,将使用各自的有效剂量。

[0376] 当有需要的受试者患有癌症或有患上癌症的风险时,可以用本文化合物与一种或多种其他抗癌剂的任何组合来治疗该受试者。在一些实施例中,一种或多种抗癌剂是促凋亡剂。抗癌剂的实例包括但不限于以下中的任一项:棉子酚(gossypol)、根纳三思(genasense)、多酚E、复杂环肽(Chlorofusin)、全反式维甲酸(ATRA)、苔藓抑素、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式维甲酸、亚德里亚霉素(doxorubicin)、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(GleevecTM)、格尔德霉素、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度、LY294002、硼替佐米、曲妥珠单抗、BAY 11-7082、PKC412、或PD184352、TaxolTM(又被称为“紫杉醇”,其是熟知的抗癌药,其通过使微管形成增强并稳定化来起作用)、以及TaxolTM的类似物如TaxotereTM。具有基本紫杉烷(taxane)骨架作为共同结构特征的化合物还呈现由于稳定化的微管而具有将细胞阻滞在G2-M期的能力,并且可以与本文所述化合物组合用于治疗癌症。

[0377] 与本文的化合物组合使用的抗癌剂的另外的实例包括有丝分裂原活化蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素、或LY294002;Syk抑制剂;抗体(例如,美罗华(rituxan));MET抑制剂,如福瑞替尼(foretinib)、卡博替尼、或克唑替尼;VEGFR抑制剂,如舒尼替尼、索拉非尼、瑞戈非尼、乐伐替尼、凡德他尼、卡博替尼、阿西替尼;EGFR抑制剂,如阿法替尼、布立尼布、卡博替尼(carbozatinib)、埃罗替尼、吉非替尼、来那替尼、拉帕替尼;PI3K抑制剂,如XL147、XL765、BKM120(布帕尼西(buparlisib))、GDC-0941、BYL719、IPI145、BAY80-6946、BEX235(达托里昔布(dactolisib))、CAL101(艾代拉里斯(idelalisib))、GSK2636771、TG100-115;MTOR抑制剂,如雷帕霉素(西罗莫司(sirolimus))、替西罗莫司、依维莫司、XL388、XL765、AZD2013、PF04691502、PKI-587、BEZ235、GDC0349;MEK抑制剂,如

AZD6244、曲美替尼、PD184352、pimasertinib、GDC-0973、AZD8330;和蛋白酶体抑制剂,如卡非佐米、MLN9708、德兰佐米(delanzomib)、或硼替佐米。

[0378] 可以与本文的化合物组合使用的其他抗癌剂包括阿霉素(Adriamycin)、更生霉素(Dactinomycin)、博来霉素、长春花碱、顺铂、阿西维辛;阿克拉霉素(aclarubicin);阿可达佐(acodazole hydrochloride);阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;乙酸阿美蒽醌(ametantrene);氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;氨茴霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双萘法德(bisnafide dimesylate);比折来新(bizelesin);硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素C;卡鲁唑酮;卡拉酰胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡米诺霉素(carubicin hydrochloride);卡折来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;克拉屈滨;甲磺酸crisnatol;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎胍宁;甲磺酸地扎胍宁;地吡酮;亚德里亚霉素;盐酸亚德里亚霉素;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素;依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;艾托卜宁;盐酸法屈唑;法扎拉滨;维甲酰胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate);氟尿嘧啶;氟西他滨;磷唑酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;白介素II(包括重组白介素II,或Ril2),干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1a;干扰素 γ -1b;异丙铂;盐酸伊立替康;乙酸奥曲肽;来曲唑;乙酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌;马索罗酚;美登素;盐酸氮芥;乙酸甲地孕酮;乙酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;疏嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啶;美妥替派;米丁度胺;米托卡星;丝裂红素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素;米托司培;米托坦;盐酸米托蒽醌;霉酚酸;诺考达唑;诺加霉素;奥马铂;奥昔舒仑;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;派泊溴烷;派泊舒凡;盐酸吡罗蒽醌;普卡霉素;普洛美坦;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;吡唑呋喃菌素;利波腺苷;罗谷亚胺;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠;司帕霉素;盐酸锗螺胺;螺莫司汀;螺铂;链黑菌素;链脲佐菌素;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛蒽醌;替莫吡吩;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;噻替派;噻唑呋林;替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;乙酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡萄糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;乌拉莫司汀;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春花碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗新;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星。

[0379] 可以与本文的化合物如8-(3-(4-丙烯酰基哌嗪-1-基)丙基)-6-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯基)-2-(甲氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮组合使用以确定HGS和RT4肿瘤模型(以下实施例4:在HGS模型中,媒介剂量组在接种后第42天达到肿瘤大小645剂量,而对于用20/kg化合物治疗的动物,肿瘤大小为55mm³,这显示出显著的抗肿瘤活性并诱导肿瘤消退)中的抗肿瘤活性的其他抗癌剂包括:20-表-1,25二羟基维生素D₃;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯(acylfulvene);腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;阿米多克斯(amidox);氨磷汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吡

啉;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗背部化形态发生蛋白-1;抗雄激素,前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非迪霉素;细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;阿苏莱克林(asulacrine);阿他美坦;阿莫司汀;阿耐司汀(axinastatin)1;阿耐司汀2;阿耐司汀3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;巴卡亭III衍生物;巴拉诺(balanol);巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟吩;苯甲酰星状孢菌素(benzoylstauroporine); β 内酰胺衍生物; β -阿立辛(beta-alethine);亚阿克拉霉素B;梓木酸;Bfgf抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双吡丙啶基精胺;双奈法德;双崔特(Bistratene)A;比折来新;布瑞弗莱特(breflate);溴匹立明;布度钛;丁胱亚磺酰亚胺;卡泊三醇;卡弗他丁C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨(capecitabine);甲酰胺-氨基-三唑;羧基酰氨基三唑;卡思特(CaRest)M3;CARN 700;软骨衍生的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗树精胺;天蚕素B;西曲瑞克;绿素类(chlorins);氯喹啉磺酰胺;西卡前列素;顺卟吩;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;柯林斯霉菌素(collismycin)A;柯林斯霉菌素B;康普瑞汀A4;康普瑞汀类似物;康那格林(conagenin);康伯西汀(crambescidin)816;克立那托;念珠藻环肽8;念珠藻环肽A衍生物;库拉素A;环戊萘醌;赛克普拉特(cycloplatam);赛普米新(cypemycin);阿糖胞苷十八烷基磷酸酯;溶细胞因子;磷酸己烷雌酚;达昔单抗;地西他滨;脱氢膜海鞘素B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吡啶;膜海鞘素B;迪多克斯(didox);二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞苷;9-二氧杂霉菌素;联苯螺莫司汀;二十二醇;多拉司琼;脱氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;多卡米新SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;fmasteride;夫拉平度;氟卓斯汀;弗拉斯特伦(flusterone);氟达拉滨;盐酸氟柔红霉素(fluorodaunorubicin hydrochloride);福酚美克;福美斯坦;福司曲星;福莫司汀;钆替沙林;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;海普撒凡(hepsulfam);调蛋白;六甲撑二乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吡啶酮;咪喹莫特;免疫刺激剂肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍;碘多柔比星;甘薯苦醇(ipomeanol),4-;伊罗普拉(iroplact);伊索拉定;异本伽唑(isobengazole);异高软海绵素(isohomohalicondrin)B;伊他司琼;jasplakinolide;海蛞蝓提取物(kahalalide)F;三乙酸片螺素N(lamellarin-N triacetate);兰瑞肽;来那米新(leinamycin);来格司亭;硫酸香菇多糖;莱普妥斯新(leptolstatin);来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利罗唑;线性多胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;利沙克里那米得(lissoclinamide)7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲素;氯尼达明;洛索萘醌;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;替沙林镱;利索茶碱;裂解肽;美坦新;制甘糖酶素(mannostatin)A;马立马司他;马索罗酚;乳腺丝抑蛋白;基质溶解因子抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;美巴龙;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配的双链RNA;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托蒽胺;迈托毒素成纤维细胞生长因子-皂角素;米托萘醌;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体,人绒毛膜促性腺激素;单磷酸基脂质A+-72-iethylstilbe细胞

壁sk;莫哌达醇;多重耐药基因抑制剂;基于多肿瘤抑制因子1的疗法;芥末抗癌剂;印度洋海绵(mycaperoxide)B;分枝杆菌细胞壁提取物;米利亚普隆(myriaporone);N-乙酰基地那林;N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林;那瑞替喷;纳洛酮+喷他佐辛;纳帕因(napavin);纳福特平(naphterpin);那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性内肽酶;尼鲁米特;尼萨霉素(nisamycin);一氧化氮调节剂;氮氧化物抗氧化剂;尼图林(nitrullyn);06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;奥琪森酮(okicenone);寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;奥罗新(oracin);口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;奥克萨霉素(oxaunomycin);帕劳霉素(palauamine);棕榈酰根霉菌素(palmitoylrhizoxin);帕米膦酸;人参炔三醇;帕诺米芬;副球菌素;帕折普汀;培门冬酶;培得星;木聚硫钠;喷司他丁;泮托唑(pentrozole);全氟溴烷;培磷酰胺;紫苏醇;苯连氮霉素;苯乙酸酯;磷酸酯酶抑制剂;沙培林;盐酸毛果芸香碱;吡柔比星;吡曲克辛;普拉斯汀(placetin)A;普拉斯汀B;纤溶酶原激活物抑制剂;铂复合物;铂化合物;铂-三胺复合物;吡吩姆钠;甲基丝裂霉素;强的松;丙基双-吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;羟基茜草素;吡唑啉吡啶;吡哆醛化血红蛋白聚氧乙烯结合物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法呢基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基化瑞替普汀;依替膦酸铈Re 186;根霉素;核酶;R.sub.11维甲酰胺;罗谷亚胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;鲁滨吉隆(rubiginone)B1;如波希尔(ruboxyl);沙芬戈;圣妥平(saintopin);SarCNU;肌肉叶绿醇A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老衍生的1;正义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;索沃绕(solverol);生长介素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;穗霉素D;螺莫司汀;斯耐潘定;海绵素1;角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;斯蒂匹酰胺(stipiamide);基质分解素抑制剂;萨菲诺辛(sulfinosine);强效血管活性肠肽拮抗剂;苏拉蒂斯塔(suradista);苏拉明;苦马豆素;合成的糖胺聚糖;他莫司汀;他莫昔芬甲碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;喃氟啶;替鲁里姆(tellurapyrylium);端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊苷;四氯十氧化物;四唑胺(tetrazomine);白蓬达亨(thaliblastine);噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;乙基初吡啶锡(tin ethyl etiopurpurin);替拉扎明;二茂基二氯化钛;妥普森汀(topsentin);托瑞米芬;全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄豚;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂;UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦来源的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;维瑞尔林(variolin)B;载体系统,红细胞基因疗法;维拉雷琐;藜芦胺;维尔丁斯(verdins);维替泊芬;长春瑞滨;维撒丁(vinxaltine);维他星(vitaxin);伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苄维C(zilasorb);和净司他丁斯酯。

[0380] 可以与本文的化合物组合使用的又另一种抗癌剂包括烷化剂、抗代谢物、天然产物、或激素,例如,氮芥(例如,二氯甲基二乙胺(mechloroethamine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀等)、或三氮烯(钨烯咪胺(decarbazine)等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤)、或嘧啶类似物(例如,阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤、巯鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0381] 与本文的化合物组合有用的天然产物的实例包括但不限于长春花生物碱(例如,

长春新碱)、表鬼臼毒素(例如,依托泊苷)、抗生素(例如,柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶(例如,L-天冬酰胺酶)、或生物应答调节剂(biological response modifier)(例如,干扰素 α)。

[0382] 可以与本文的化合物组合使用的烷基化剂的实例包括但不限于,氮芥(例如,二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如,六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸盐(例如,白消安)、亚硝基脲(例如,卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲菌素等)、或三氮烯(钨烯咪胺等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如,甲氨蝶呤)、或嘧啶类似物(例如,氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如,巯基嘌呤,硫鸟嘌呤,喷司他丁)。

[0383] 与本文的化合物组合有用的激素和拮抗剂的实例包括但不限于肾上腺皮质类固醇(例如,强的松)、孕酮(例如,己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮和醋酸甲羟孕酮)、雌激素(例如,己烯雌酚、乙炔雌二醇)、抗雌激素(例如,他莫昔芬)、雄激素(例如,丙酸睾酮、氟甲睾酮)、抗雄激素(例如,氟他胺)、促性腺激素释放激素类似物(例如,亮丙瑞林)。可以用于本文描述的方法和组合物中的用于治疗或预防癌症的其他药剂包括铂配位复合物(例如,顺铂、卡铂)、蒽二酮(例如,米托蒽醌)、经取代的脲(例如,羟基脲)、甲基胍衍生物(例如,丙卡巴胍)、肾上腺皮质抑制药(例如,米托坦、氨鲁米特)。

[0384] 通过由于稳定化的微管而将细胞阻滞在G2-M期起作用并可与不可逆Btk抑制剂化合物组合使用的抗癌剂实例包括但不限于以下上市药物和正在开发的药物:厄布洛唑(也称为R-55104)、尾海兔素10(也称为DLS-10和NSC-376128)、羟乙磺酸米伏布林(Mivobulin isethionate)(也称为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯(Discodermolide)(也称为NVP-XX-A-296)、ABT-751(雅培公司(Abbott)),也称为E-7010)、阿托海汀(Altorhyrtin)(如阿托海汀A和阿托海汀C)、海绵毒素(Spongistatin)(如海绵毒素1、海绵毒素2、海绵毒素3、海绵毒素4、海绵毒素5、海绵毒素6、海绵毒素7、海绵毒素8、和海绵毒素9)、盐酸西马多丁(也称为LU-103793和NSC-D-669356)、埃博霉素(如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C(也称为脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D(也称为KOS-862、dEpoB、和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N-氧化物、埃博霉素A N-氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B(也称为BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D(也称为脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素)、澳瑞他汀PE(也称为NSC-654663)、索利多亭(Soblidotin)(也称为TZT-1027)、LS-4559-P(法玛西亚公司(Pharmacia)),也称为LS-4577)、LS-4578(法玛西亚公司,也称为LS-477-P)、LS-4477(法玛西亚公司)、LS-4559(法玛西亚公司)、RPR-112378(安内特公司(Aventis))、硫酸长春新碱、DZ-3358(第一实业公司(Daiichi))、FR-182877(藤泽公司(Fujisawa)),也称为WS-9885B)、GS-164(武田制药公司(Takeda))、GS-198(武田制药公司)、KAR-2(匈牙利科学院(Hungarian Academy of Sciences))、BSF-223651(BASF公司,也称为ILX-651和LU-223651)、SAH-49960(礼来制药公司(Lilly)/诺华公司(Novartis))、SDZ-268970(礼来制药公司/诺华公司)、AM-97(阿曼达公司(Armad)/协和发酵工业株式会社(Kyowa Hakko))、AM-132(阿曼达公司)、AM-138(阿曼达公司/协和发酵工业株式会社)、IDN-5005(印第纳公司(Indena))、念珠藻素52(也称为LY-355703)、AC-7739(味之素公司(Ajinomoto)),也称为AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700(味之素公司,也称为AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl、和RPR-258062A)、维提酰胺

(Vitilevuamide)、微管蛋白抑制剂(Tubulysin)A、加纳单索(Canadensol)、矢车菊黄素(Centaureidin)(也称为NSC-106969)、T-138067(杜拉瑞克公司(Tularik),也称为T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1(帕克休斯研究院(Parker Hughes Institute),也称为DDE-261和WHI-261)、H10(堪萨斯州立大学(Kansas State University))、H16(堪萨斯州立大学)、Oncocidin A1(也称为BT0-956和DIME)、DDE-313(帕克休斯研究院)、Fijianolide B、莱利霉素(Laulimalide)、SPA-2(帕克休斯研究院)、SPA-1(帕克休斯研究院,也称为SPIKET-P)、3-IAABU(细胞骨架公司(Cytoskeleton)/西奈山医学院(Mt.Sinai School of Medicine),也称为MF-569)、乐咳平(Narcosine)(也称为NSC-5366)、那卡平(Nascapine)、D-24851(爱斯达制药公司(Asta Medica))、A-105972(雅培公司)、哈密特林(Hemiasterlin)、3-BAABU(细胞骨架公司/西奈山医学院,也称为MF-191)、TMPN(亚利桑那州立大学(Arizona State University))、乙酰丙酮双钒(Vanadocene acetylacetonate)、T-138026(杜拉瑞克公司(Tularik))、莫那撒尔(Monsatrol)、Inanocine(也称为NSC-698666)、3-1AABE(细胞骨架公司/西奈山医学院)、A-204197(雅培公司)、T-607(杜拉瑞克公司,也称为T-900607)、RPR-115781(安内特公司)、艾榴塞洛素(Eleutherobin)(如去甲基艾榴塞洛素(Desmethyleleutherobin)、去乙酰艾榴塞洛素(Desaetyleleutherobin)、异艾榴塞洛素A(Isoeleutherobin A)、和Z-艾榴塞洛素(Z-Eleutherobin))、卡利贝昔(Caribaeoside)、卡利贝林(Caribaeolin)、软海绵素B(Halichondrin B)、D-64131(爱斯达制药公司)、D-68144(爱斯达制药公司)、含氯环肽A(Diazonamide A)、A-293620(雅培公司)、NPI-2350(莱芮思公司(Nereus))、箭根薯酮内酯A(Taccalonolide A)、TUB-245(安内特公司)、A-259754(雅培公司)、地佐他汀(Diozostatin)、(-)-Phenylahistin(也称为NSCL-96F037)、D-68838(爱斯达制药公司)、D-68836(爱斯达制药公司)、肌基质蛋白B(Myoseverin B)、D-43411(Zentaris公司,也称为D-81862)、A-289099(雅培公司)、A-318315(雅培公司)、HTI-286(也称为SPA-110,三氟乙酸盐)(惠氏公司(Wyeth))、D-82317(Zentaris公司)、D-82318(Zentaris公司)、SC-12983(NCI)、力司弗拉司达汀(Resverastatin)磷酸钠、BPR-0Y-007(国家卫生研究院(National Health Research Institutes))、和SSR-250411(赛诺菲公司(Sanofi))。

[0385] 与本文的化合物组合使用的抗癌剂的另外的实例包括免疫检测点抑制剂(immune checkpoint inhibitor)。示例性免疫检查点抑制剂包括针对免疫检查点分子如CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD39、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ 、PI3K γ 、TAM激酶、精氨酸酶、CD137(也被称为4-1BB)、ICOS、A2AR、A2BR、HIF-2 α 、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、CD96、TIGIT、PD-1、PD-L1和PD-L2的抑制剂(碰撞(smack)分子或生物制剂)。在一些实施例中,免疫检查点分子是选自以下的刺激性检查点分子:CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、CD137和STING。在一些实施例中,免疫检查点分子是选自以下的抑制性检查点分子:B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、TDO、精氨酸酶、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、CD96、TIGIT和VISTA。在一些实施例中,本文中提供的化合物可以与选自以下的一种或多种试剂组合使用:KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂和TGF β 抑制剂。

[0386] 在一些实施例中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-1的抑制剂,例如抗-PD-1单克隆抗体。在一些实施例中,抗-PD-1单克隆抗体是纳武单抗、派姆单抗(也被称为MK-3475)、皮

地利珠单抗 (pidilizumab)、SHR-1210、PDR001、或AMP-224。在一些实施例中,抗-PD-1单克隆抗体是纳武单抗、或派姆单抗或PDR001。在一些实施例中,抗-PD1抗体是派姆单抗。

[0387] 在一些实施例中,免疫检查点分子的抑制剂是PD-L1的抑制剂,例如抗-PD-L1单克隆抗体。在一些实施例中,抗-PD-L1单克隆抗体是BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (也被称为RG7446)、或MSB0010718C。在一些实施例中,抗-PD-L1单克隆抗体是MPDL3280A (阿特殊单抗) 或MEDI4736 (德瓦鲁单抗)。

[0388] 在一些实施例中,免疫检查点分子的抑制剂是CTLA-4的抑制剂,例如抗-CTLA-4抗体。在一些实施例中,抗-CTLA-4抗体是伊匹单抗或曲美木单抗。在一些实施例中,免疫检查点分子的抑制剂是LAG3的抑制剂,例如抗-LAG3抗体。在一些实施例中,抗-LAG3抗体是BMS-986016或LAG525。在一些实施例中,免疫检查点分子的抑制剂是GITR的抑制剂,例如抗-GITR抗体。在一些实施例中,抗-GITR抗体是TRX518或MK-4166、INCAGN01876或MK-1248。在一些实施例中,免疫检查点分子的抑制剂是OX40的抑制剂,例如抗-OX40抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施例中,抗-OX40抗体是MEDI0562或INCAGN01949、GSK2831781、GSK-3174998、MOXR-0916、PF-04518600或LAG525。在一些实施例中,OX40L融合蛋白是MEDI6383。

[0389] 实施例

[0390] 提供以下具有式(I)的化合物的制备,使得本领域技术人员能够更清楚地理解并实施本文。它们不应被认为是对本文范围的限制,而仅仅是对于本文为说明性的并代表性的。

[0391] 全部所使用的溶剂是可商购的,并且未经进一步纯化即可使用。反应典型地在氮气惰性气氛下使用无水溶剂进行。

[0392] 在配备有Bruker 400BB0探针或Bruker BBF0 ULTRASHIELD™300AVANCE IIII的Bruker 400NMR光谱仪上记录质子分别在400MHz或300MHz下的¹H光谱。所有氘化溶剂典型地含有0.03%至0.05% v/v的四甲基硅烷,将其用作参考信号(¹H和¹³C均设置为 δ 0.00)。

[0393] LCMS分析在岛津(SHIMADZU)LCMS上进行,其由UFLC 20-AD和LCMS 2020MS检测器组成。二极管阵列检测器从190-400nm进行扫描。质谱仪配备有以正或负模式运行的电喷雾离子源(ESI)。质谱仪在m/z 90-900之间进行扫描,扫描时间是从0.5至3.0s。

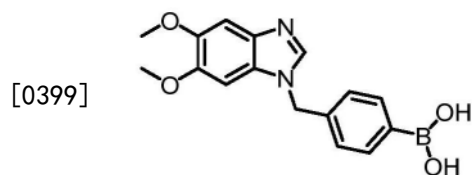
[0394] 使用两个LC20 AD泵和SPD-M20A光电二极管阵列检测器对岛津UFLC进行HPLC分析。使用的柱为XBridge C18, 3.5 μ m, 4.6 $\times$ 100mm。施加线性梯度,以90%A(A:水中0.05% TFA)开始并且经10min以95%B(B:MeCN中0.05% TFA)结束,总运行时间为15min。柱温为40 $^{\circ}$ C,流速为1.5mL/min。二极管阵列检测器从200-400nm进行扫描。

[0395] 在来自Manchery-Nagel的Alugram® (硅胶60F254)上进行薄层色谱法(TLC),并且典型地使用UV对斑点进行可视化。在一些情况下,还采用了另外的可视化方法。在这些情况下,使用碘(通过向10g硅胶中添加约1g的I₂并充分混合生成)、茚三酮(从奥德里奇公司(Aldrich)可商购)或神奇染色剂(Magic Stain)(通过在450mL水和50mL浓H₂SO₄中充分混合25g的(NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O、5g的(NH₄)₂Ce(IV)(NO₃)₆生成)开发TLC板,以使化合物可视化。使用来自Silicycle公司的40-63 μ m(230-400目)硅胶、遵循与Still, W.C.; Kahn, M.; 和Mitra, M, Journal of Organic Chemistry[有机化学期刊], 1978, 43, 2923中披露的那些的类似技术进行快速色谱法。用于快速色谱法或薄层色谱法的典型溶剂为氯仿/甲醇、二氯甲烷/甲醇、乙酸乙酯/甲醇和己烷/乙酸乙酯的混合物。

[0396] 合成实施例

[0397] 实施例1

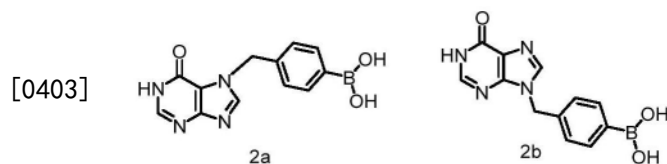
[0398] 4-((5,6-二甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸的合成



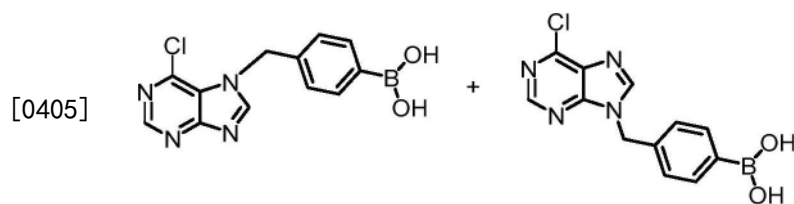
[0400] 向5,6-二甲氧基-1H-1,3-苯并二唑 (50mg, 0.281mmol, 1.00当量) 在N,N-二甲基甲酰胺 (3.00mL) 中的经搅拌的溶液中添加碳酸铯 (183mg, 0.562mmol, 2.00当量)。在室温下搅拌1h后, 添加4-(溴甲基)苯基硼酸 (91mg, 0.421mmol, 1.50当量)。将混合物在室温下搅拌过夜, 并且将固体过滤掉并用甲醇洗涤。将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化: 柱: XBridge Prep C18 OBD柱, 19×150mm, 5μm; 流动相A: 水 (0.1%FA), 流动相B: 乙腈; 流速: 20mL/min; 梯度: 在7min内10%B至25%B, 220和254nm。将含有希望的产物的组分合并并且冻干, 以产生48.4mg (54%) 的呈灰白色固体的标题化合物。MS (ESI, 正离子) m/z: 313.2 (M+1)。¹H-NMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.18-8.14 (m, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

[0401] 实施例2

[0402] 4-((6-氧代-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸 (2a) 和4-((6-氧代-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸 (2b) 的合成

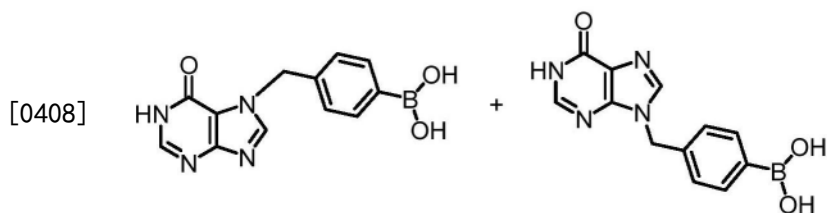


[0404] 步骤1: 4-((6-氯-7H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸和4-((6-氯嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸



[0406] 在室温下向6-氯-9H-嘌呤 (300mg, 1.941mmol, 1.00当量) 在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液中添加4-(溴甲基)苯基硼酸 (625mg, 2.909mmol, 1.50当量) 和碳酸钾 (537mg, 3.882mmol, 2.00当量)。在搅拌过夜后, 将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇中, 并将固体过滤掉。将滤液在减压下浓缩并且将残余物用二氯甲烷处理。将沉淀物通过过滤收集, 用二氯甲烷洗涤, 并在真空下干燥以提供450mg (80%) 的呈黄色固体的4-((6-氯-7H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸和4-((6-氯嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸的混合物。

[0407] 步骤2: 4-((6-氧代-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸和4-((6-氧代-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸



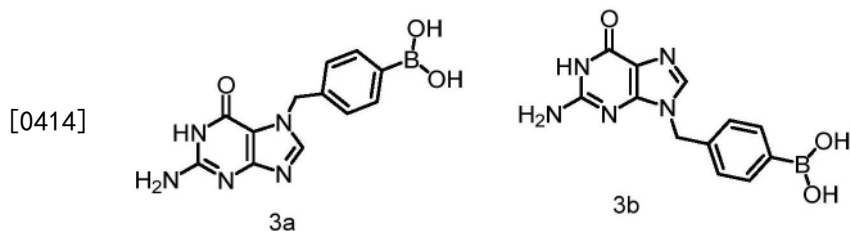
[0409] 在室温下向4-((6-氯-7H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸和4-((6-氯嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(200mg, 0.694mmol, 1.00当量)在四氢呋喃(5mL)中的混合物中逐滴添加6N的盐酸(4mL)。在回流2h后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺中并过滤。将滤液通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:XBridge Prep Phenyl OBD柱, 19×150mm, 5μm;流动相A:水(0.05%FA), 流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在10min内8%B至15%B, 220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分。

[0410] 组分1:室温:8.02min。8.2mg(4%产率)的呈白色固体的4-((6-氧代-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(2a)。MS(ESI, 正离子)m/z:271.2(M+1)。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.14(brs, 1H), 8.39(s, 1H), 8.08(brs, 2H), 7.96(s, 1H), 7.74(d, J=7.8Hz, 2H), 7.27(d, J=8.1Hz, 2H), 5.57(s, 2H)。

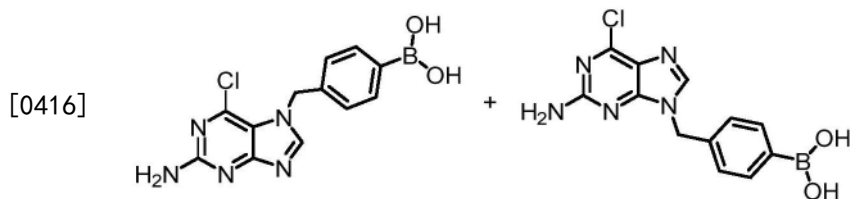
[0411] 组分2:室温:9.35min。11.2mg(6%产率)的呈白色固体的4-((6-氧代-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(2b)。MS(ESI, 正离子)m/z:271.2(M+1)。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.98(brs, 1H), 8.25-8.02(m, 4H), 7.74(d, J=8.1Hz, 2H), 7.24(d, J=7.8Hz, 2H), 5.38(s, 2H)。

[0412] 实施例3

[0413] 4-((2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(3a)和4-((2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(3b)的合成



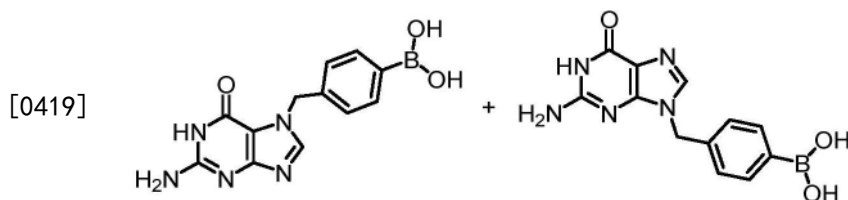
[0415] 步骤1:4-((2-氨基-6-氯嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸和4-((2-氨基-6-氯嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸



[0417] 在室温下向6-氯-9H-嘌呤-2-胺(100mg, 0.590mmol, 1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(127mg, 0.590mmol, 1.00当量)和碳酸钾(204mg, 1.474mmol, 2.50当量)。在搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇中,并将固体过滤掉。将滤液在减压下浓缩并且将残余物用二氯甲烷处理。将沉淀物通过过滤收集,用二氯甲烷洗涤,并在真空下干燥以提供200mg(86%产率, 77%纯度)的呈

黄色固体的4-((2-氨基-6-氯嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸和4-((2-氨基-6-氯嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸的混合物。

[0418] 步骤2: 4-((2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸和4-((2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸



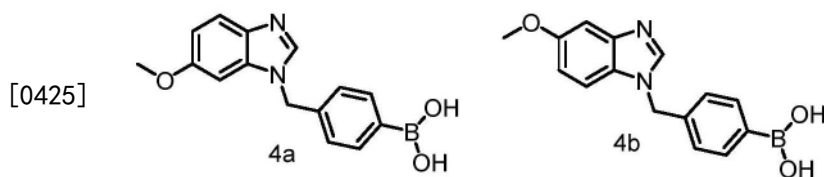
[0420] 在室温下向4-((6-氯-7H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸和4-((6-氯嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(200mg, 0.507mmol, 1.00当量, 77%纯度)在四氢呋喃(2mL)中的混合物中逐滴添加6N的盐酸(4mL)。在回流2h后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺中并过滤,以产生3.7mL的澄清溶液,将其通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19×250mm,10μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在7min内10%B至20%B,220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分。

[0421] 组分1:室温:5.17min。17.5mg(12%产率)的呈灰白色固体的4-((2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(3a)。MS(ESI,正离子)m/z:286.2(M+1)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ10.73(brs, 1H), 8.15-8.04(m, 3H), 7.78-7.72(m, 2H), 7.25-7.18(m, 2H), 6.14(s, 2H), 5.42(s, 2H)。

[0422] 组分2:室温:6.45min。13.0mg(9%产率)的呈白色固体的4-((2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(3b)。MS(ESI,正离子)m/z:286.2(M+1)。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ10.60(brs, 1H), 8.04(s, 2H), 7.76-7.72(m, 3H), 7.17-7.14(m, 2H), 6.46(s, 2H), 5.18(s, 2H)。

[0423] 实施例4

[0424] 4-((6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(4a)和4-((5-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(4b)的合成



[0426] 将5-甲氧基苯并咪唑(100mg, 0.675mmol, 1.00当量)和碳酸铯(449mg, 1.350mmol, 2.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物在室温下搅拌20min。添加4-(溴甲基)苯基硼酸(174mg, 0.810mmol, 1.20当量)。在搅拌2h后,将反应混合物通过Celite过滤。将滤液通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:XBridge Prep Phenyl OBD柱,19x150mm,5μm;流动相A:水(0.05%TFA),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在10min内30%B至35%B,220和254nm。获得两种组分。

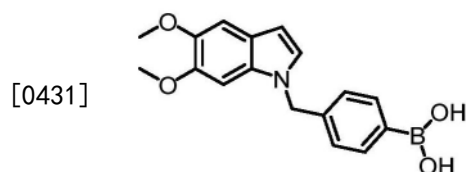
[0427] 组分1:室温:8.02min。47.8mg(25%)的呈白色固体的4-((6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(4a)。MS(ESI,正离子)m/z:283.2(M+1)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆,

ppm): δ 9.31-9.17 (m, 1H), 8.18 (brs, 2H), 7.87-7.72 (m, 3H), 7.54-7.25 (m, 3H), 7.18-7.05 (m, 1H), 5.66-5.60 (m, 2H), 3.80-3.62 (m, 3H)。

[0428] 组分2: 室温: 9.35min。36.3mg (17%) 的呈白色固体的4-((5-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(4b)。MS (ESI, 正离子) m/z : 283.2 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.44-9.31 (m, 1H), 8.22 (brs, 2H), 7.88-7.65 (m, 3H), 7.39-7.22 (m, 3H), 7.17-7.05 (m, 1H), 5.68-5.60 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 3H)。

[0429] 实施例5

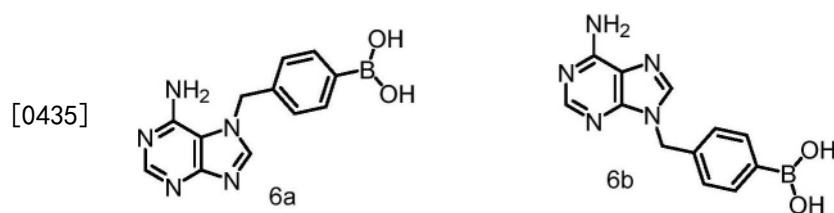
[0430] 4-((5,6-二甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成



[0432] 在0℃向5,6-二甲氧基-1H-吡啶(150mg, 0.847mmol, 1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的经搅拌的溶液中添加氢氧化钠(51mg, 1.271mmol, 在矿物油中60%, 1.50当量)。在搅拌30分钟后, 添加4-(溴甲基)苯基硼酸(218mg, 1.016mmol, 1.20当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用水淬灭并过滤。将滤液通过prep-HPLC使用以下条件纯化: 柱: XBridge Prep OBD C18柱, 19x250mm, 5 μ m; 流动相A: 水(0.1%FA), 流动相B: 乙腈; 流速: 25mL/min; 梯度: 在7min内45%B至45%B, 220和254nm。将含有希望的产物的组分合并并且冻干, 以产生63.7mg (24%) 的4-((5,6-二甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正离子) m/z : 312.0 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7.99 (s, 2H), 7.71 (d, J=5.7Hz, 2H), 7.42-7.03 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.74 (s, 6H)。

[0433] 实施例6

[0434] 4-((6-氨基嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(6a)和4-((6-氨基嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(6b)的合成



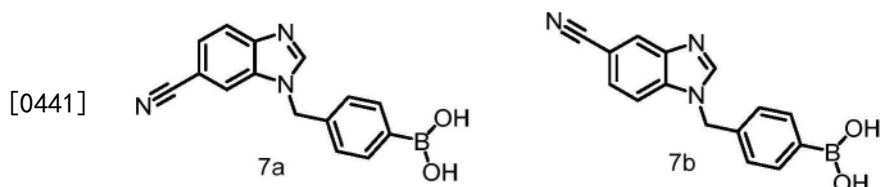
[0436] 在室温下向9H-嘌呤-6-胺(150mg, 1.110mmol, 1.00当量)和碳酸铯(724mg, 2.222mmol, 2.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的混合物中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(286mg, 1.333mmol, 1.20当量)。在80℃下搅拌3h后, 将反应混合物用2N的HCl(2mL)处理并过滤。将滤液通过prep-HPLC使用以下条件纯化: 柱: XBridge Shield RP18 OBD柱, 19x250mm, 10 μ m; 流动相A: 水(0.05%TFA), 流动相B: 甲醇; 流速: 25mL/min; 梯度: 在7min内19%B至27%B, 220和254nm。获得两种组分。

[0437] 组分1: 室温=4.22min。79.6mg (23%) 的呈白色固体的4-((6-氨基嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸盐(6a)。MS (ESI, 正离子) m/z : 270.3 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 14.52 (brs, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.21 (brs, 2H), 7.77 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.6Hz, 2H), 5.63 (s, 2H)。

[0438] 组分2:室温=5.53min。34.8mg (11%)的呈白色固体的4-((6-氨基嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(76b)。MS (ESI,正离子) m/z :270.2 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.71 (brs, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (brs, 2H), 7.76 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.45 (s, 2H)。

[0439] 实施例7

[0440] 4-((6-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(7a)和4-((5-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(7b)的合成



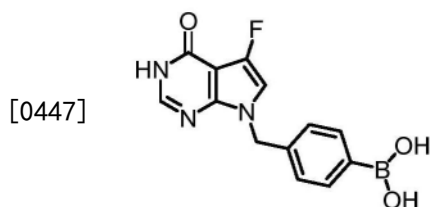
[0442] 在0℃下在氮气气氛中向氢化钠(112mg, 2.79mmol, 在矿物油中60%, 2.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的悬浮液中添加1H-1,3-苯并二唑-5-甲腈(200mg, 1.40mmol, 1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液。在此温度下搅拌30分钟后,添加4-(溴甲基)苯基硼酸(360mg, 1.68mmol, 1.20当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h,用1N的盐酸(2mL)淬灭并且在减压下浓缩。将残余物通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:XBridge Prep C18 OBD柱, 19×250mm, 5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在10min内21%B至21%B;220和254nm。获得两种组分。

[0443] 组分1:室温=8.77min。42.4mg (11%产率)的呈白色固体的4-((6-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(7a)。MS (ESI,正离子) m/z :278.3 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.72 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.75 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.32 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.57 (s, 2H)。

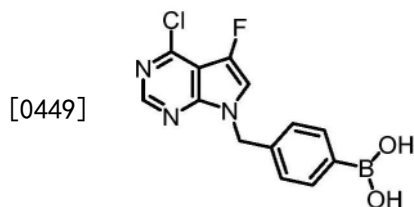
[0444] 组分2:室温=10.18min。79.1mg (20%产率)的呈白色固体的4-((5-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(7b)。MS (ESI,正离子) m/z :278.3 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.58 (s, 2H)。

[0445] 实施例8

[0446] 4-((5-氟-4-氧代-3,4-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基硼酸的合成

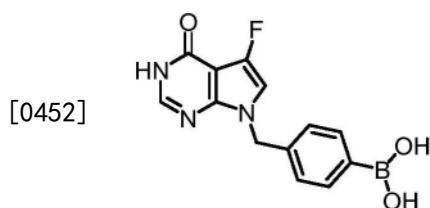


[0448] 步骤1:4-((4-氯-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基硼酸



[0450] 通过在实施例7中描述的相同方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(300mg,1.75mmol,1.00当量)替代1H-1,3-苯并二唑-5-甲腈。产率:0.45g(69%)。MS(ESI,正离子) m/z :306.2(M+1)。

[0451] 步骤2: 4-((5-氟-4-氧代-3,4-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸



[0453] 在室温下将4-((4-氯-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基硼酸(150mg,0.49mmol,82%纯度,1.00当量)溶解于盐酸(4mL)和四氢呋喃(20mL)混合溶剂中,并且在80℃下搅拌48小时。将混合物冷却至室温,并且在减压下浓缩。将残余物通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19×250mm,10μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在6min内23%B至23%B;220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干,以产生6.1mg(4%)的呈白色固体的4-((5-氟-4-氧代-3,4-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸。MS(ESI,正离子) m/z :288.2(M+1)。¹H-NMR:(400MHz,DMSO- d_6 ,ppm)δ12.03(s,1H),8.02(s,2H),7.90(d,J=4.0Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,2H),7.19-7.13(m,3H),5.27(s,2H)。¹⁹F-NMR:(376MHz,DMSO- d_6 ,ppm)δ-166.3(1F)。

[0454] 实施例9

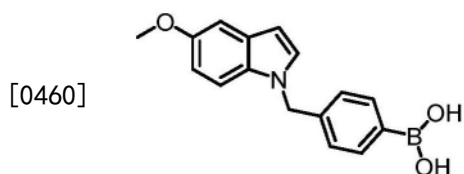
[0455] 4-((4-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸的合成



[0457] 在室温下向密封管中分别添加4-((4-氯-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-甲基)苯基硼酸(实施例8步骤1的产物)(150mg,0.49mmol,1.00当量)、乙醇(10mL)和氨(4mL)。在90℃下搅拌48h后,将混合物冷却至室温,并且在减压下浓缩。将残余物通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:XBridge Prep OBD C18柱,19×250mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在7min内16%B至16%B;220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干,以产生41mg(29%)的呈白色固体的4-((4-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基)硼酸。MS(ESI,正离子) m/z :287.3(M+1)。¹H-NMR:(400MHz,DMSO- d_6 ,ppm)δ8.07(s,1H),8.02(s,2H),7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.20(d,J=2.0Hz,1H),7.14(d,J=8.0Hz,2H),6.97(s,2H),5.27(s,2H)。¹⁹F-NMR:(376MHz,DMSO- d_6 ,ppm)δ-168.2(1F)。

[0458] 实施例10

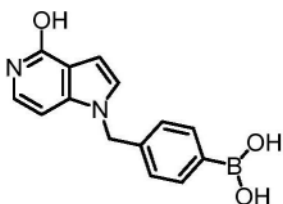
[0459] 4-((5-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸的合成



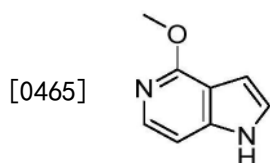
[0461] 如实施例7中描述的合成标题化合物,不同之处在于使用5-甲氧基吲哚(100mg, 0.679mmol, 1.00当量)替代1H-1,3-苯并二唑-5-甲腈。产率:61.8mg (32%)。MS (ESI, 正离子) m/z : 282.3 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.00 (s, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 1H), 7.29 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)。

[0462] 实施例11

[0463] (4-((4-羟基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基)硼酸的合成

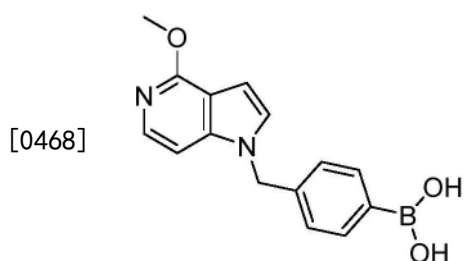


[0464] 步骤1: 4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶



[0466] 向NaOMe在甲醇(20mL, 30%)中的溶液中添加4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(1.00g, 6.554mmol, 1.00当量)。将所得混合物在120℃下在密封管中搅拌16小时。在冷却至室温后,将反应混合物用乙酸乙酯(80mL)稀释,用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤,并且蒸干溶剂,以产生0.7g (58%)的呈淡黄色固体的4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶。 $^1\text{H-NMR}$: (400MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 11.48 (s, 1H), 7.70 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.02 (dd, $J=5.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 6.48-6.44 (m, 1H), 3.94 (s, 3H)

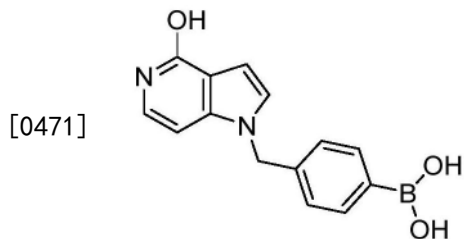
[0467] 步骤2: 4-((4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



[0469] 在0℃下在氮气气氛下向4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(400.0mg, 2.16mmol, 80%纯度, 1.00当量)在DMF(4mL)中的溶液中添加NaH(207.3mg, 8.64mmol, 4.00当量)。在此温度下搅拌30分钟后,添加4-(溴甲基)苯基硼酸(640.4mg, 2.98mmol, 1.38当量)在DMF(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时,用2N盐酸淬灭并且在减压下浓缩。将残

余物悬浮在ACN中,并搅拌30分钟。通过过滤去除固体,并且将滤液蒸干,以产生0.45g (63%)的呈淡黄色固体的4-((4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。将0.25g的这种材料通过prep-HPLC使用以下条件进一步纯化:柱:Sunfire prep C18柱,30×150,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:在7min内7%B至25%B;220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干,以产生88.7mg的呈白色固体的4-((4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI,正离子) m/z:283.3 (M+1)。¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.00 (s, 2H), 7.77-7.61 (m, 3H), 7.44 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.20-7.04 (m, 3H), 6.53 (dd, J=3.2, 0.9Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。

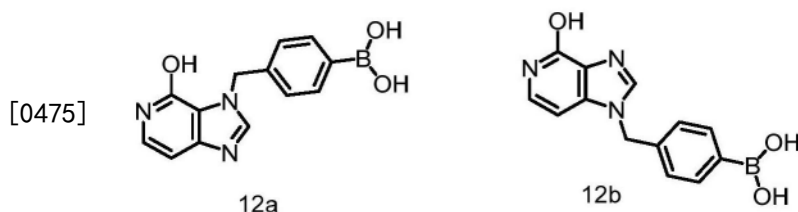
[0470] 步骤3: 4-((4-羟基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



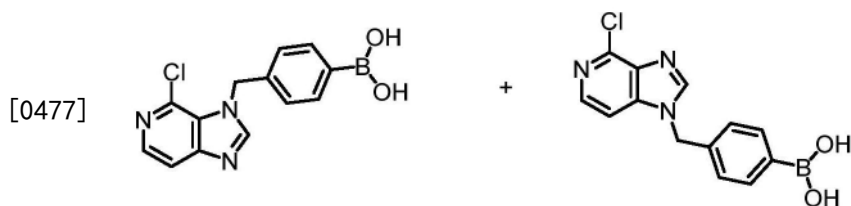
[0472] 在室温下向4-((4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(0.20g, 0.709mmol, 1.00当量)在DCM(10.00mL)中的悬浮液中添加BBr₃(3.55g, 14.18mmol, 20.00当量)。在室温下搅拌过夜后,在-20℃下将混合物用甲醇(10mL)淬灭,使其加热至室温,并在减压下过滤。将残余物通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mMol/L NH₄HCO₃),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在10min内10B至30B;254/220nm。将含有希望产物的组分合并并冻干,以产生59.8mg (31%)的呈白色固体的4-((4-羟基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)-苯基硼酸。MS (ESI,正离子) m/z:269.2 (M+1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ10.78 (d, J=5.6Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.80-7.63 (m, 2H), 7.20 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.98 (dd, J=7.2, 5.8Hz, 1H), 6.53 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.48 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.32 (s, 2H)。

[0473] 实施例12

[0474] 4-((4-羟基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(12a)和4-((4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(12b)的合成

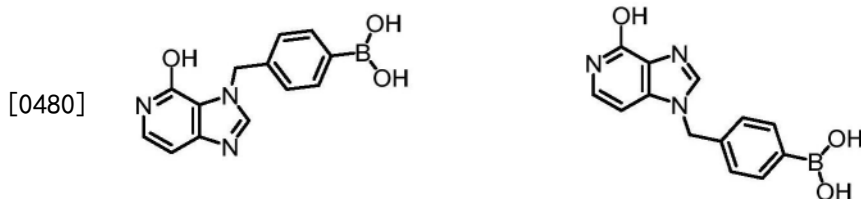


[0476] 步骤1: 4-((4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸和4-((4-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



[0478] 在室温下向4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(150mg,0.977mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(252mg,1.172mmol,1.20当量)和碳酸铯(636mg,1.954mmol,2.00当量)。在搅拌过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇(10mL)中,并将固体过滤掉。将滤液在减压下浓缩。将残余物用二氯甲烷(10mL)处理。将沉淀物通过过滤收集,用二氯甲烷(10mL x 3)洗涤,并在真空下干燥以提供200mg(71%)的呈黄色固体的4-((4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸和4-((4-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的混合物。MS (ESI,正离子)m/z:288.2(M+1)。

[0479] 步骤2:4-((4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸和4-((4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



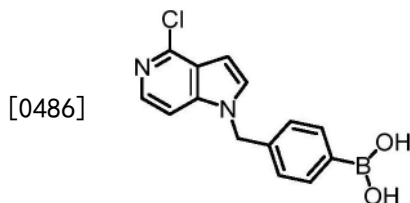
[0481] 在室温下向4-((4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸和4-((4-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(180mg,0.62mmol,1.00当量)在四氢呋喃(5mL)中的混合物中逐滴添加6N的盐酸(5mL)。在回流过夜后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于N,N-二甲基甲酰胺中并过滤。将滤液通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:XBridge Prep Phenyl OBD柱,19×150mm,5μm;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在10min内8%B至15%B,220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分。

[0482] 组分1:室温:8.02min。80.2mg(44%产率)的呈白色固体的4-((4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(13a)。MS (ESI,正离子)m/z:270.3(M+1)。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ11.26-11.24(m,1H),8.30(s,1H),8.00(s,2H),7.72(d,J=8.1Hz,2H),7.26(d,J=8.1Hz,2H),7.10-7.06(m,1H),6.54(d,J=7.2Hz,1H),5.65(s,2H)。

[0483] 组分2:室温:9.35min。17.2mg(10%产率)的呈白色固体的4-((4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(13b)。MS (ESI,正离子)m/z:270.3(M+1)。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ11.90(s,1H),9.21(s,1H),7.80-7.74(m,2H),7.47-7.10(m,5H),6.78-6.66(m,1H),5.58(s,2H)。

[0484] 实施例13

[0485] 4-((4-氯吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

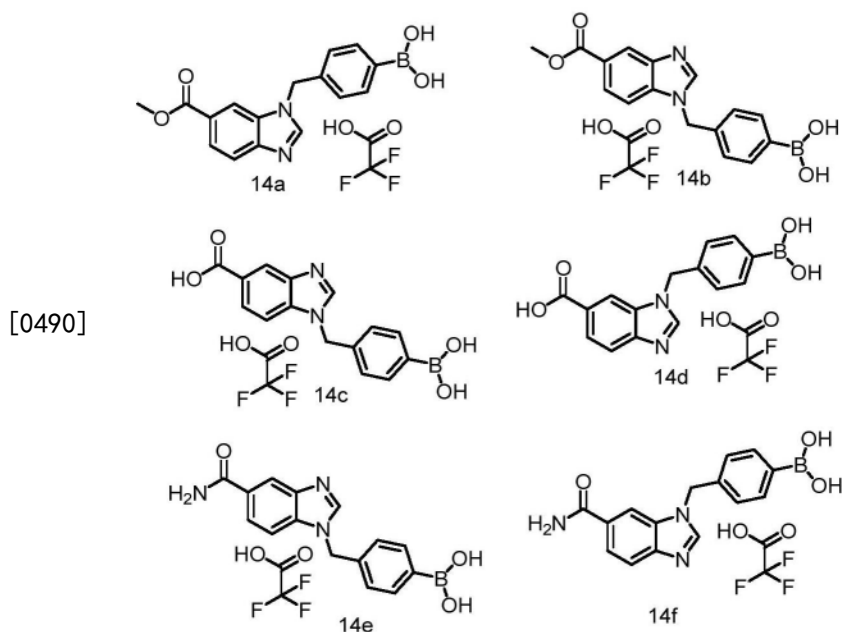


[0487] 在0℃向4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(150mg,0.98mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的溶液中添加氢化钠(47mg,1.97mmol,2.00当量,60%纯度)。在0℃搅拌30分钟后,添加4-(溴甲基)苯基硼酸(253mg,1.18mmol,1.20当量)。将混合物在室温下搅拌3h,并且用2N氯化氢淬灭并且在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇中,并将固体过滤掉。将

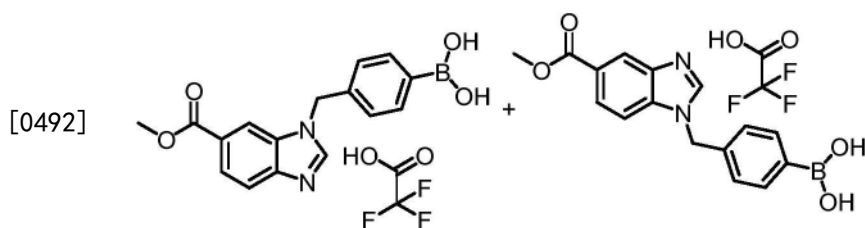
滤液在减压下浓缩。将残余物用二氯甲烷处理。将沉淀物通过过滤收集,用二氯甲烷洗涤,并在真空下干燥以提供250mg (85%纯度)的呈黄色固体的4-((4-氯吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。将粗产物(50mg)通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19×250mm,10μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在5min内46%B至46%B,220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干,以产生3.6mg (6%)的呈白色固体的4-((4-氯吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI,正离子)m/z:287.2 (M+1)。¹H-NMR (300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ7.99 (d,J=5.7Hz,1H), 7.74-7.71 (m,3H), 7.60-7.57 (m,1H), 7.18 (d,J=8.1Hz,2H), 6.64-6.63 (m,1H), 5.50 (s, 2H)。

[0488] 实施例14

[0489] 4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸盐(14a)、4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-苯基硼酸三氟乙酸盐(14b)、3-((4-(二羟基硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸三氟乙酸盐(14c)、1-((4-(二羟基-硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-6-甲酸三氟乙酸盐(14d)、4-((5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸盐(14e)、和4-((6-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸盐的合成



[0491] 步骤1:4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸盐(14a)和4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸盐(14b)



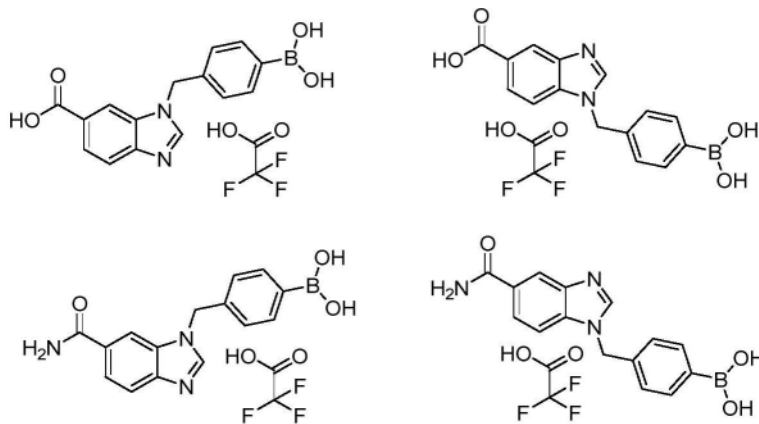
[0493] 在0℃向1H-1,3-苯并二唑5-甲酸甲酯(500mg,2.838mmol,1.00当量)在DMF(5mL)中的溶液中添加氢化钠(170mg,4.257mmol,1.50当量,60%纯度)。在搅拌20分钟后,添加4-

(溴甲基) 苯基硼酸 (732mg, 3.406mmol, 1.20当量)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并且进行过滤。将滤液在减压下浓缩, 以产生500mg的4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基) 甲基) 苯基硼酸三氟乙酸盐 (14a) 和4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基) 甲基) 苯基硼酸三氟乙酸盐 (14b) 的混合物。将250mg的混合物通过prep-HPLC使用以下条件纯化: 柱: XSelect CSH Prep C180BD柱, 19×250mm, 5μm; 流动相A: 水 (0.05% TFA), 流动相B: 乙腈; 流速: 25mL/min; 梯度: 在17min内12%B至18%B, 220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分。

[0494] 组分1: 室温: 12.77min。70.3mg (6%产率) 的呈白色固体的4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基) 甲基) 苯基硼酸三氟乙酸盐 (14a)。MS (ESI, 正离子) m/z : 311.2 (M+1)。¹H-NMR: (400MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ9.05-9.01 (m, 1H), 8.43-8.10 (m, 3H), 7.94-7.76 (m, 5H), 7.29 (d, J =7.6Hz, 2H), 5.71-5.69 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 3H)。

[0495] 组分2: 室温: 14.7min。80.8mg (6%产率) 的呈白色固体的4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基) 甲基) 苯基硼酸三氟乙酸盐 (14b)。MS (ESI, 正离子) m/z : 311.2 (M+1)。¹H-NMR: (400MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ9.05-9.01 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.77-7.50 (m, 5H), 7.36-7.32 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

[0496] 步骤2: 3-((4-(二羟基硼烷基) 苯基) 甲基) -1,3-苯并二唑-5-甲酸三氟乙酸盐 (14c)、1-((4-(二羟基-硼烷基) 苯基) 甲基) -1,3-苯并二唑-6-甲酸三氟乙酸盐 (14d)、4-((5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基) 甲基) 苯基硼酸三氟乙酸盐 (14e)、和4-((6-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基) 甲基) 苯基硼酸三氟乙酸盐 (14f) 的合成。



[0497]

[0498] 将4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基) 甲基) 苯基硼酸和4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基) 甲基) 苯基硼酸三氟乙酸盐 (14a和14b) (250mg, 1当量) 的混合物溶解于氨水 (10mL) 中。在80°C下在密封管中搅拌12h后, 将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过prep-HPLC使用以下条件纯化: 柱: XSelect CSH Prep C18 OBD柱, 19×250mm, 5μm; 流动相A: 水 (0.05% TFA), 流动相B: 乙腈; 流速: 25mL/min; 梯度: 在14min内5%B至15%B, 220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生四种组分。

[0499] 组分1: 室温: 7.25min。16.8mg (5%产率) 的呈白色固体的3-((4-(二羟基硼烷基) 苯基) 甲基) -1,3-苯并二唑-5-甲酸三氟乙酸盐 (14c)。MS (ESI, 正离子) m/z : 297.2 (M+1)。¹H-NMR: (400MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ9.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94-7.75 (m, 4H), 7.30 (d, J =8.0Hz, 2H), 5.65 (s, 2H)。

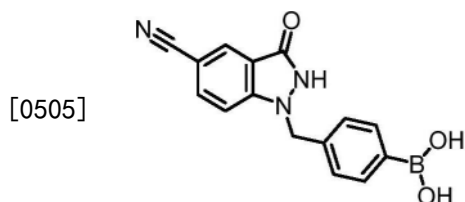
[0500] 组分2:室温:8.92min。20.6mg (6%产率)的呈白色固体的1-((4-(二羟基-硼烷基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸三氟乙酸盐(14d)。MS (ESI,正离子)m/z:297.3 (M+1)。¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.81 (brs, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26-7.85 (m, 4H), 7.76-7.61 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 2H), 5.57 (s, 2H)。

[0501] 组分3:室温:10.22min。42.8mg (13%产率)的呈白色固体的4-((6-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸盐(14e)。MS (ESI,正离子)m/z:296.2 (M+1)。¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ9.27 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97-7.73 (m, 5H), 7.50-7.20 (m, 5H), 5.68 (s, 2H)。

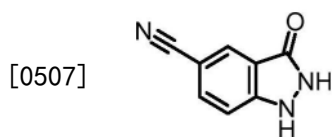
[0502] 组分4:室温:11.84min。53.0mg (16%产率)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸三氟乙酸盐(14f)。MS (ESI,正离子)m/z:296.2 (M+1)。¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ9.20 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 3H), 5.66 (s, 2H)。

[0503] 实施例15

[0504] 4-((5-氰基-3-氧代-2H-吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

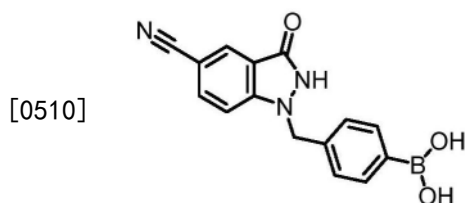


[0506] 步骤1:3-氧代-1,2-二氢吡唑-5-甲腈



[0508] 将5-氰基-2-氟苯甲酸甲酯(500mg, 2.79mmol, 1.00当量)溶解于一水合肼(50mL)中,并在室温下搅拌24h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯=1:2)纯化,以产生310mg (68%产率)的呈浅黄色固体的3-氧代-1,2-二氢吡唑-5-甲腈。

[0509] 步骤2:4-((5-氰基-3-氧代-2H-吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸

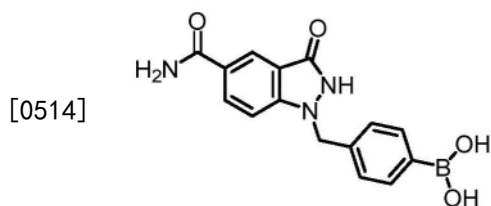


[0511] 在室温下向3-氧代-1,2-二氢吡唑-5-甲腈(100mg, 0.63mmol, 1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加碳酸钾(127mg, 1.26mmol, 2.00当量)和4-(溴甲基)苯基硼酸(162mg, 0.75mmol, 1.20当量)。在80℃下搅拌12h后,将反应混合物冷却至室温并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:Sunfire Prep C18柱, 30×150mm, 5μm;流动相A:水(0.1%FA), 流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:在7min内7%B至52%B;220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干,以产生50mg (27%)的呈白色固体的4-((5-氰基-3-氧代-2H-吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI,正离子)m/z:294.3

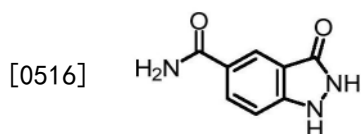
(M+1)。¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ11.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.77-7.62 (m, 4H), 7.15 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.45 (s, 2H)。

[0512] 实施例16

[0513] 4-((5-氨基甲酰基-3-氧代-2H-吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

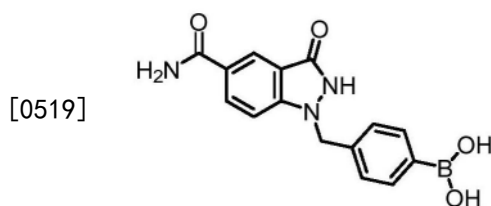


[0515] 步骤1: 3-氧代-1,2-二氢吡唑-5-甲酰胺



[0517] 在室温下将3-氧代-1,2-二氢吡唑-5-甲腈(400mg, 2.51mmol, 1.00当量)溶解于水(0.4mL, 22.20mmol)和浓硫酸(2.4mL, 45.03mmol, 17.91当量)中。在100℃下搅拌1h后,将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水(50mL)和碳酸氢钠的饱和水溶液(50mL x 2)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过prep-TLC(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯=1:2)纯化,以产生120mg (22%)的呈浅黄色固体的3-氧代-1,2-二氢吡唑-5-甲酰胺。

[0518] 步骤2: 4-((5-氨基甲酰基-3-氧代-2H-吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸

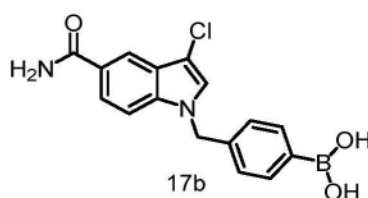
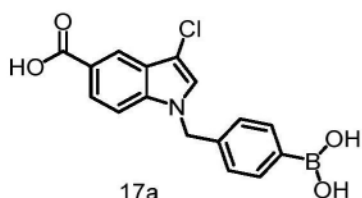


[0520] 在0℃下在氮气气氛下向3-氧代-1,2-二氢吡唑-5-甲酰胺(120mg, 0.68mmol, 80%, 1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加氢化钠(24mg, 1.02mmol, 1.50当量)。在此温度下搅拌30分钟,添加4-(溴甲基)苯基硼酸(175mg, 0.81mmol, 1.20当量)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液。在室温下搅拌1h后,将反应混合物用2N盐酸(5mL)淬灭并且在减压下浓缩。将残余物通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:Sunfire Prep C18柱, 30×150mm, 5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:在7min内5%B至35%B;220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干,以产生33.5mg (16%)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-3-氧代-2H-吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正离子) m/z: 312.3 (M+1)。¹H-NMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ10.97 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.96-7.78 (m, 2H), 7.69 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 3H), 5.39 (s, 2H)。

[0521] 实施例17

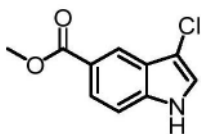
[0522] 1-(4-硼苄基)-3-氯-1H-吡唑-5-甲酸(17a) 4-((5-氨基甲酰基-3-氯吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸(17b)的合成

[0523]



[0524] 步骤1: 3-氯-1H-吡咯-5-甲酸甲酯

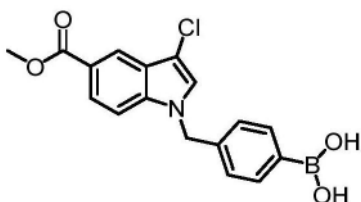
[0525]



[0526] 将1H-吡咯-5-甲酸甲酯(240mg, 1.370mmol, 1.00当量)和N-氯代琥珀酰亚胺(366mg, 2.740mmol, 2.00当量)溶解于甲醇(5mL)中。在室温下搅拌1h后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇=99:1)纯化,以产生170mg (57%)的呈黄色固体的3-氯-1H-吡咯-5-甲酸甲酯。MS (ESI, 正离子) m/z : 210.1 (M+1)。

[0527] 步骤2: 4-((3-氯-5-(甲氧基羰基)吡咯-1-基)甲基)苯基硼酸

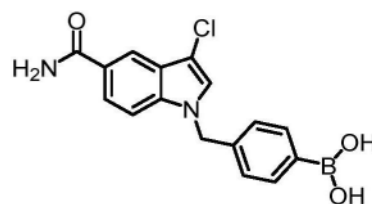
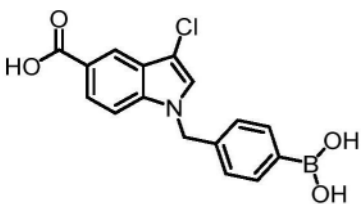
[0528]



[0529] 在室温下向3-氯-1H-吡咯-5-甲酸甲酯(160mg, 0.740mmol, 1.00当量, 97%纯度)和碳酸钾(205mg, 1.481mmol, 2.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的经搅拌的混合物中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(175mg, 0.814mmol, 1.10当量)。在室温下搅拌2h后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且进行过滤。将滤液在减压下浓缩,以产生210mg (81%)的呈黄色固体的4-((3-氯-5-(甲氧基羰基)吡咯-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正离子) m/z : 344.2 (M+1)。

[0530] 步骤3: 1-(4-硼苄基)-3-氯-1H-吡咯-5-甲酸(17a)和4-((5-氨基甲酰基-3-氯吡咯-1-基)甲基)苯基硼酸(17b)的合成

[0531]



[0532] 将4-((3-氯-5-(甲氧基羰基)吡咯-1-基)甲基)苯基硼酸(210mg, 1.00当量, 98%纯度)溶解于二噁烷(3mL)和氨水(12mL)中。在80℃下搅拌48h后,将反应混合物冷却至室温,并且在减压下浓缩。将残余物通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:Sunfire Prep C18柱, 30×150mm, 5μm;流动相A:水(0.1%FA), 流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:在8min内31%B至48%B;220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分。

[0533] 组分1: 室温: 4.5min. 55.1mg (27%产率)的呈灰白色固体的1-(4-硼苄基)-3-氯-1H-吡咯-5-甲酸(17a)。MS (ESI, 正离子) m/z : 330.2 (M+1)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.81-7.61 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 2H),

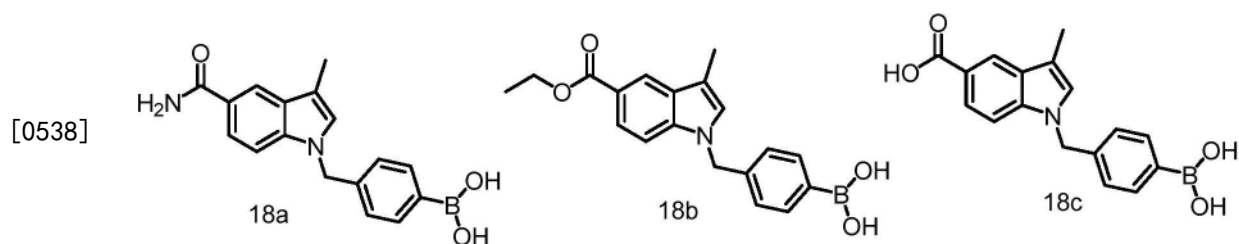
5.46 (s, 2H)。

[0534] 组分2: 室温: 6.62min。58.4mg (29% 产率) 的呈浅黄色固体的4-((5-氨基甲酰基-3-氯吡啶-1-基) 甲基) 苯基硼酸 (17b)。MS (ESI, 正离子) m/z: 329.3 (M+1)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.13 (s, 1H), 8.01-7.90 (m, 3H), 7.81-7.71 (m, 4H), 7.58 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.21-7.18 (m, 3H), 5.45 (s, 2H)。

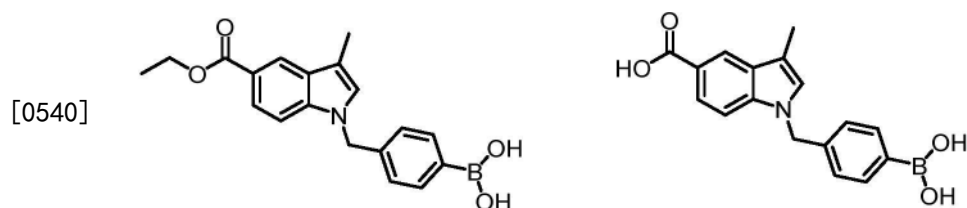
[0535] 实施例18

[0536] 4-((5-氨基甲酰基-3-甲基吡啶-1-基) 甲基) 苯基硼酸 (18a)、4-((5-(乙氧基羰基)-3-甲基吡啶-1-基) 甲基) 苯基硼酸 (18b)、和1-((4-(二羟基硼烷基) 苯基) 甲基)-3-甲基吡啶-5-甲酸

[0537] (18c) 的合成



[0539] 步骤1: 4-((5-(乙氧基羰基)-3-甲基吡啶-1-基) 甲基) 苯基硼酸 (18b)、和1-((4-(二羟基硼烷基) 苯基) 甲基)-3-甲基吡啶-5-甲酸 (18c)

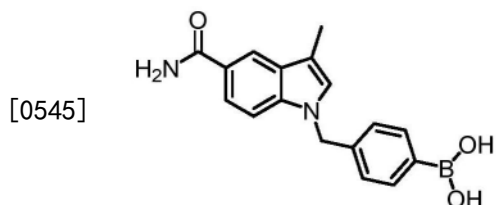


[0541] 通过在实施例7中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用3-甲基-1H-吡啶-5-甲酸乙酯 (100mg, 0.49mmol, 1.00当量) 替代1H-1,3-苯并二唑-5-甲腈。通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷/甲醇 (20:1)) 纯化粗产物, 以提供两种组分:

[0542] 组分1: 50mg (26%) 的呈灰白色固体的4-((5-(乙氧基羰基)-3-甲基吡啶-1-基) 甲基) 苯基硼酸 (18b)。MS (ESI, 正离子) m/z: 338.3 (M+1)。

[0543] 组分2: 100mg (85% 纯度) 的呈灰白色固体的1-((4-(二羟基硼烷基) 苯基) 甲基)-3-甲基吡啶-5-甲酸 (18c), 将其通过prep-HPLC使用以下条件进一步纯化: 柱: XBridge Prep OBD C18柱, 19×250mm, 5μm; 流动相A: 水 (0.1% FA), 流动相B: 乙腈; 流速: 25mL/min; 梯度: 在7min内28%B至64%B; 220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干, 以产生43.2mg (27%) 的呈白色固体的1-((4-(二羟基硼烷基) 苯基) 甲基)-3-甲基吡啶-5-甲酸 (18c)。MS (ESI, 正离子) m/z: 310.3 (M+1)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 2.29 (s, 3H)。

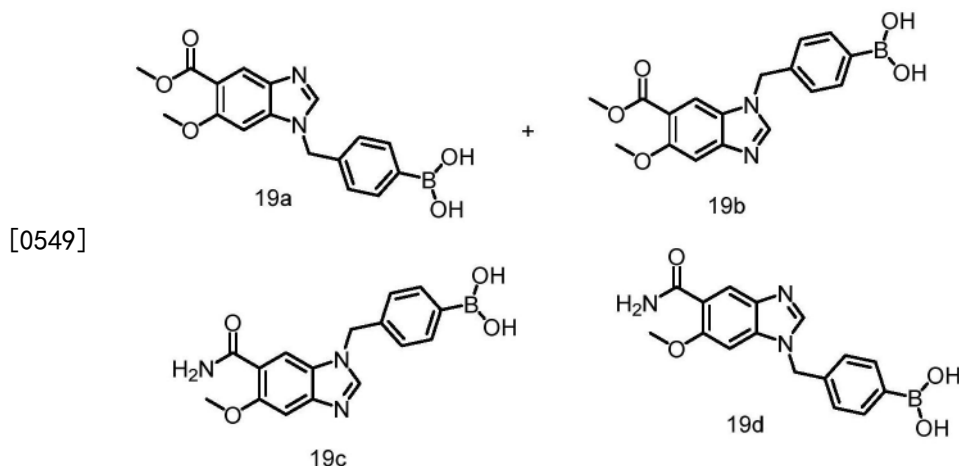
[0544] 步骤2: 4-((5-氨基甲酰基-3-甲基吡啶-1-基) 甲基) 苯基硼酸 (18a)



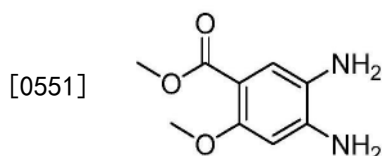
[0546] 向4-((5-(乙氧基羰基)-3-甲基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(18b)(50mg, 0.13mmol, 1.00当量, 87%纯度)在二噁烷(3mL)中的混合物中添加氨水(3mL)。在80℃下搅拌过夜后,将反应混合物冷却至室温,并且在减压下浓缩。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:XBridge Prep OBD C18柱,19×250mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在7min内28%B至64%B;220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干,以产生4.9mg(12%)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-3-甲基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(18a)。MS(ESI,正离子)m/z:309.2(M+1)。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 9.18(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.68-7.62(m, 3H), 7.43-7.39(m, 1H), 7.31-7.27(m, 1H), 7.14-7.10(m, 3H), 5.37(s, 2H), 2.30(s, 3H)。

[0547] 实施例19

[0548] 4-((6-甲氧基-5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-硼酸(19a)、4-((5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-苯基-硼酸(19b)、4-((6-氨基甲酰基-5-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-苯基硼酸(19c)、和4-((5-氨基甲酰基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(19d)的合成

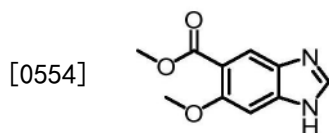


[0550] 步骤1:4,5-二氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯



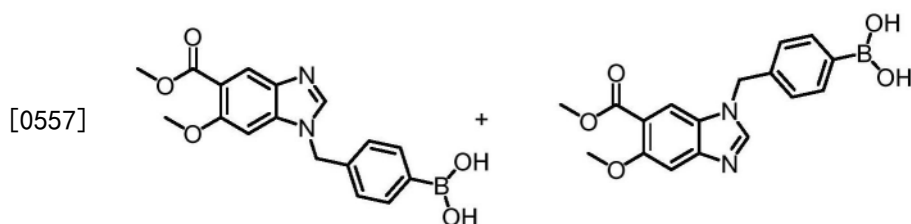
[0552] 向4-氨基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(1.00g, 4.421mmol, 1.00当量)在甲醇(10mL)中的溶液中添加10%Pd/C(200mg, 0.20当量)。将所得混合物在室温下在氢气气氛(2-3atm)下搅拌12小时。将反应混合物通过Celite过滤。将滤液在减压下浓缩,以产生760mg(85%)的呈黄色油的4,5-二氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

[0553] 步骤2:6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



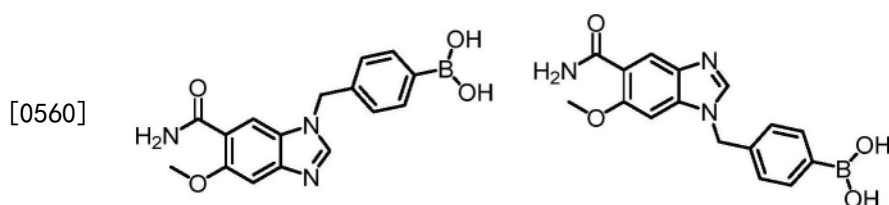
[0555] 向4,5-二氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(710mg,3.535mmol,1.00当量,97%) 在DMF (10mL) 中的溶液中溶解咪唑盐酸盐(37mg,0.354mmol,0.10当量)。将所得混合物在150℃下搅拌24h。在冷却至室温后,将反应混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,并且经无水硫酸钠干燥并进行过滤。将滤液在减压下浓缩,以产生呈黄色油的6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(510mg,59%)。

[0556] 步骤3:4-((6-甲氧基-5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-硼酸(19a)4-((5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-硼酸(19b)的混合物



[0558] 通过在实施例7中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(480mg,1.979mmol,1.00当量,85%纯度)替代1H-1,3-苯并二唑-5-甲腈。产率:600mg(86%纯度)的4-((6-甲氧基-5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-硼酸(19a)和4-((5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-硼酸(19b)的混合物。MS(ESI,正离子) m/z :341.3(M+1)。

[0559] 步骤4:4-((6-氨基甲酰基-5-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(19c)和4-((5-氨基甲酰基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(19d)



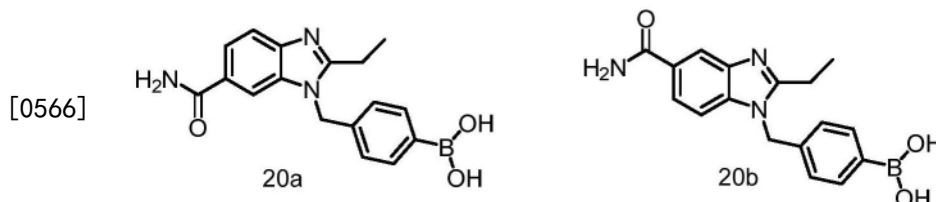
[0561] 通过在实施例14步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((6-甲氧基-5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸和4-((5-甲氧基-6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸的混合物(250mg,0.712mmol,1.00当量,97%纯度)作为起始材料。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵+0.1%氨水),流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:在10min内10%B至15%B,220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分。

[0562] 组分1:室温:7.38min。24.4mg(10%产率)的呈白色固体的4-((6-氨基甲酰基-5-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(19c)。MS(ESI,正离子) m/z :326.3(M+1)。¹H-NMR:(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.45(s,1H),7.96(s,1H),7.78-7.59(m,3H),7.50-7.35(m,2H),7.21-7.18(m,2H),5.51(s,2H),3.92(s,3H)。

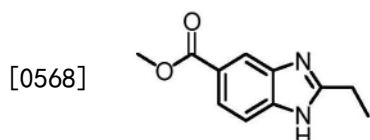
[0563] 组分2:室温:8.88min。23.9mg (9%产率)的呈灰白色固体的4-((5-氨基甲酰基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(19d)。MS (ESI, 正离子) m/z : 326.3 (M+1)。 ^1H -NMR: (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.38 (s, 1H), 8.15-8.06 (m, 3H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 3H), 5.52 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

[0564] 实施例20

[0565] (4-((6-氨基甲酰基-2-乙基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸(20a) 4-((5-氨基甲酰基-2-乙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(20b)的合成

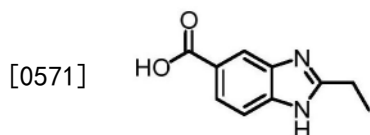


[0567] 步骤1:2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



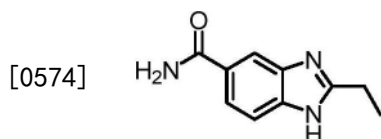
[0569] 在室温下向3,4-二氨基苯甲酸甲酯(500mg, 3.01mmol, 1.00当量)在N,N-二甲基-丙烯酰胺(5mL)中的溶液中添加1H-咪唑盐酸盐(63mg, 0.60mmol, 0.20当量)。在140℃下搅拌24小时后,将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液:石油醚/乙酸乙酯=7:3)纯化,以产生0.36g (51%)的呈棕色固体的2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯。 ^1H -NMR: (400MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 12.79-12.33 (brs, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (dd, J =8.4, 1.6Hz, 1H), 7.55 (d, J =8.4Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.87 (q, J =8.0Hz, 2H), 1.33 (t, J =7.6Hz, 3H)。

[0570] 步骤2:2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸



[0572] 在室温下向2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(300mg, 1.47mmol, 1.00当量)在甲醇(5mL)中的溶液中添加氢氧化钠(176mg, 4.41mmol, 3.00当量)和水(2mL)。在室温下搅拌1小时后,将混合物用2N氯化氢(3mL)调整至pH=3,并且形成白色沉淀物。将固体通过过滤收集,用水洗涤并在减压下干燥,以产生0.25g (89%)的呈灰白色固体的2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸。

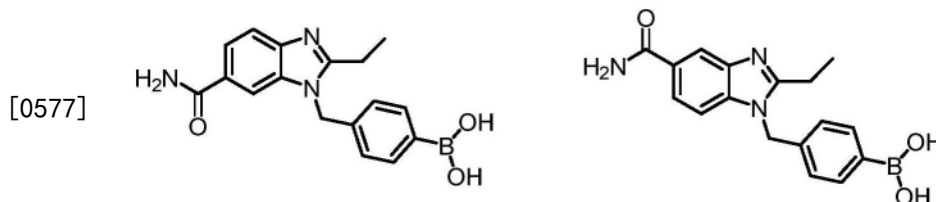
[0573] 步骤3:2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺



[0575] 将2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸(250mg, 1.31mmol, 1.00当量)添加到亚硫酸

氯 (15mL) 中, 产生悬浮液, 将该悬浮液在 80℃ 下搅拌 1 小时。将混合物在减压下过滤以产生呈棕色固体的中间体酰基氯, 将其悬浮在二氯甲烷中并在室温下缓慢添加到氨在甲醇中的搅拌溶液 (10mL, 7M, 70mmol, 53.26 当量) 中。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时, 并在减压下浓缩, 以产生 0.23g (92%) 的呈黄色固体的 2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺。

[0576] 步骤4: 4-((6-氨基甲酰基-2-乙基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基硼酸 (20a) 和 4-((5-氨基甲酰基-2-乙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸 (20b)



[0578] 在 0℃ 下向氢化钠 (44mg, 1.82mmol, 1.50 当量) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的悬浮液中添加 2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺 (230mg, 1.22mmol, 1.00 当量) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液。在 0℃ 下搅拌 30 分钟后, 在同一温度下添加 4-(溴甲基)苯基硼酸 (313mg, 1.46mmol, 1.20 当量) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中的溶液。将所得混合物在室温下进一步搅拌 2 小时。将反应混合物用 2N 氯化氢 (5mL) 淬灭并且在减压下浓缩。将残余物通过 prep-HPLC 使用以下条件纯化: 柱: XBridge C18 OBD 柱, 100 Å, 19×250, 5μm; 流动相 A: 水 (0.05% FA), 流动相 B: 乙腈; 流速: 25mL/min; 梯度: 在 7min 内 7%B 至 14%B; 220 和 254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分。

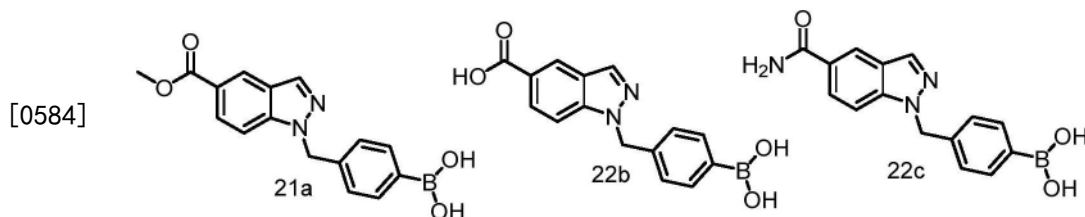
[0579] 组分 1: 室温 = 5.35min。23.4mg (5% 产率) 的呈白色固体的 4-((6-氨基甲酰基-2-乙基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基硼酸 (20a)。MS (ESI, 正离子) m/z: 323.8 (M+1)。¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.04 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (d, J = 7.9Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.86 (q, J = 7.5Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

[0580] 组分 2: 室温 = 7.13min。17.5mg (4% 产率) 的呈白色固体的 4-((5-氨基甲酰基-2-乙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸 (20b)。MS (ESI, 正离子) m/z: 324.4 (M+1)。¹H-NMR: (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.69 (s, 0.7HCOOH), 8.16 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.13 (s, 0.7HCOOH), 8.02 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.50 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.1Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.86 (q, J = 7.5Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

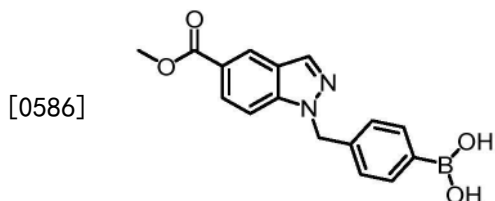
[0581] 实施例 21

[0582] 4-((5-(甲氧基羰基)吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸 (21a)、1-(4-硼苄基)-1H-吡唑-5-甲酸 (21b)

[0583] 和 4-((5-氨基甲酰基吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸 (21c) 的合成

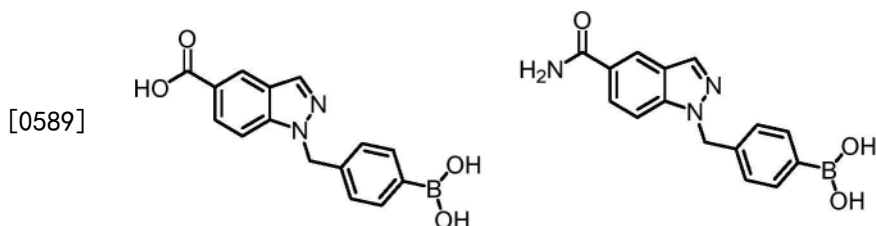


[0585] 步骤 1: 4-((5-(甲氧基羰基)吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸 (21a)



[0587] 在室温下向1H-吡唑-5甲酸甲酯(300mg, 1.70mmol, 1.00当量)在甲醇(15mL)中的经搅拌的溶液中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(439mg, 2.04mmol, 1.20当量)和碳酸钾(471mg, 3.41mmol, 2.00当量)。在80℃下搅拌过夜后,将所得混合物过滤。将滤饼用甲醇洗涤。将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:Sunfire prep C18柱, 30×150mm, 5μm;流动相A:水(0.1%FA), 流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:在11min内28%B至36%B;220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生标题化合物。组分1:室温:7.8min。220mg (37%产率)的呈白色固体的4-((5-(甲氧基羰基)吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸(21a)。¹H-NMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.51 (dd, J=1.6, 0.8Hz, 1H), 8.32 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.87 (d, J=1.5Hz, 3H)。

[0588] 步骤2: 1-((4-(二羟基硼烷基)苯基)甲基)吡唑-5-甲酸和4-((5-氨基甲酰基吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸



[0590] 在室温下将4-((5-(甲氧基羰基)吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸(21a) (220mg, 0.64mmol, 1.00当量, 90%纯度)在氨水(10mL)中的溶液中搅拌1.5h。然后,将反应混合物在减压下浓缩。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:Sunfire prep C18柱, 30×150mm, 5μm;流动相A:水(0.1%FA), 流动相B:乙腈;流速:60mL/min;梯度:在7min内5%B至50%B;220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分。

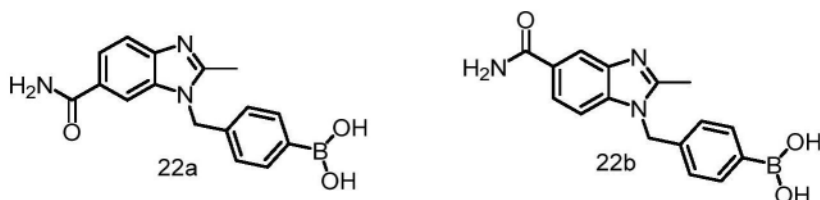
[0591] 组分1:室温:5.42min。32.8mg (17%)的呈白色固体的1-((4-(二羟基硼烷基)苯基)甲基)吡唑-5-甲酸(22c)。MS (ESI, 正离子)m/z: 297.2 (M+1)。¹H-NMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.79 (s, 1H), 8.50-8.42 (m, 1H), 8.33-8.25 (m, 1H), 8.04-7.87 (m, 3H), 7.82-7.67 (m, 3H), 7.24-7.14 (m, 2H), 5.71 (s, 2H)。

[0592] 组分2:室温:6.50min。50.9mg (27%产率)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸(22d)。MS (ESI, 正离子)m/z: 295.9 (M+1)。¹H-NMR: (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.37 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.25 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.01 (s, 3H), 7.91 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 5.70 (s, 2H)。

[0593] 实施例22

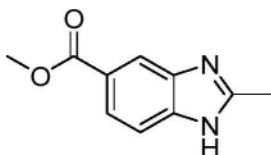
[0594] 4-((6-氨基甲酰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基硼酸(22a)和4-((5-氨基甲酰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基硼酸(22b)的合成

[0595]



[0596] 步骤1: 2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯

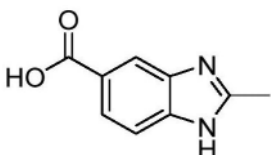
[0597]



[0598] 在室温下向3,4-二氨基苯甲酸甲酯(1.00g, 6.02mmol, 1.00当量)在二甲基乙酰胺(15mL)中的经搅拌溶液中添加咪唑盐酸盐(307mg, 3.01mmol, 0.50当量)。在150℃下搅拌8h后,将混合物倒入水中。将水层用二氯甲烷萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液:PE/EA 4:1)纯化,以产生0.95g (71%产率)的呈棕色固体的2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯。

[0599] 步骤2: 2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸

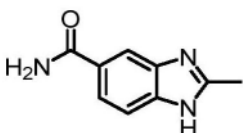
[0600]



[0601] 在室温下,向2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(500mg, 2.63mmol, 1.00当量, 86%)在MeOH(5.00mL)和H₂O(5.00mL)中的经搅拌的溶液中添加NaOH(210mg, 5.23mmol, 2当量)。在室温下搅拌2h后,将混合物在0℃下用浓盐酸酸化至pH 4-5。将沉淀的固体通过过滤收集,用水洗涤并在真空下干燥,以产生300mg (74%产率)的2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸。

[0602] 步骤3: 2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺

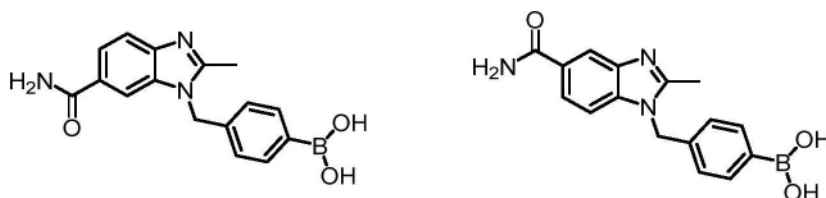
[0603]



[0604] 将2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸(300mg, 1.70mmol, 1.00当量)在亚硫酸氯(10mL)中的悬浮液在80℃下搅拌1小时。在冷却至室温后,将混合物在减压下蒸干。将残余物悬浮在二氯甲烷(10mL)中,并在室温下缓慢添加到氨在甲醇中的搅拌溶液(10mL, 7M, 70mmol, 41.11当量)中。将所得混合物在室温下搅拌2小时,并在减压下浓缩,以产生180mg (60%产率)的呈灰白色固体的2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺。MS (ESI, 正离子) m/z: 176.25 (M+1)。

[0605] 步骤4: (4-((6-氨基甲酰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸(22a)和(4-((5-氨基甲酰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-苯基)硼酸(22b)

[0606]



[0607] 在0℃下向氢化钠(43mg, 1.78mmol, 2.0当量)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的悬浮液中添加1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(180mg, 0.89mmol, 1.00当量, 80%)。在0℃搅拌30分钟后,在此温度下添加4-(溴甲基)苯基硼酸(230mg, 1.07mmol, 1.20当量),并且将混合物进一步在室温下搅拌2小时。将混合物用2N氯化氢淬灭并且在减压下浓缩。将残余物通过prep-HPLC纯化,其中柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5um;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内2B至9B;254/220nm;室温1:7.62;9.32;室温2:;注射体积:ml;运行次数:。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分。

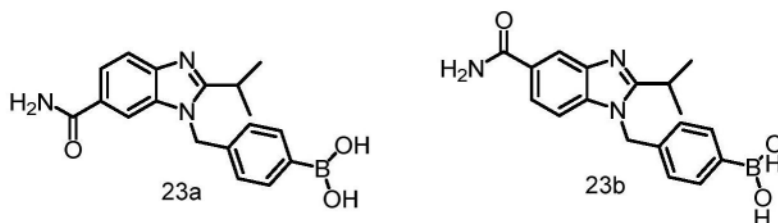
[0608] 组分1:室温:7.62min。84mg (29%产率)的呈白色固体的4-((6-氨基甲酰基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(22a)。MS (ESI, 正离子) m/z: 310.3 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.95-12.63 (s, 0.3HCOOH), δ8.20-7.91 (m, 4H), 7.73 (d, J=7.8Hz, 3H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.9Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)。

[0609] 组分2:室温:9.32min。110mg (37%产率)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(22b)。MS (ESI, 正离子) m/z: 310.3 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.7Hz, 3H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (d, J=7.7Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 2.54 (d, J=2.2Hz, 3H)。

[0610] 实施例23

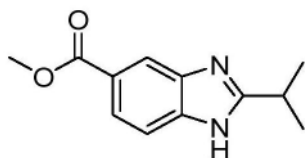
[0611] 4-((6-氨基甲酰基-2-异丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(23a)和4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(23b)的合成

[0612]



[0613] 步骤1:2-异丙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯

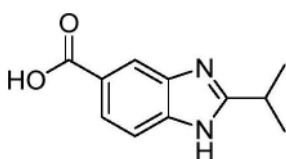
[0614]



[0615] 通过实施例22的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用N,N-二甲基异丁酰胺(5mL)替代二甲基乙酰胺。

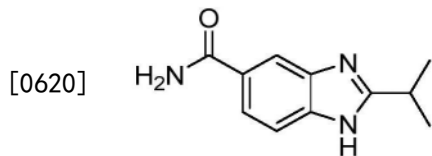
[0616] 步骤2:2-异丙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸

[0617]



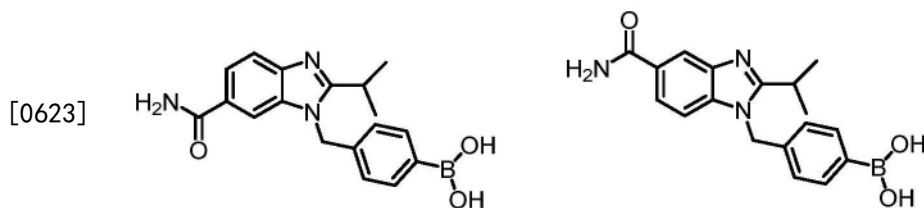
[0618] 通过实施例22的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-异丙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(220mg)和氢氧化钠(121mg,3.02mmol,3.00当量)。

[0619] 步骤3:2-异丙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺



[0621] 通过实施例22的步骤3中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-异丙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸(180mg)。

[0622] 步骤4:4-((6-氨基甲酰基-2-异丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(23a)和4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(23b)



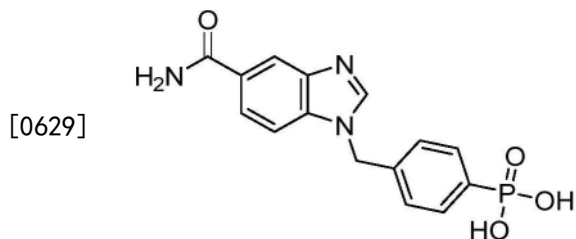
[0624] 通过实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-异丙基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(160mg)。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:XBridge C18 OBD柱,100 Å,19×250,5um;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在7min内7%B至15%B;220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分。

[0625] 组分1:室温=5.55min。43.4mg(16%产率)的呈白色固体的4-((6-氨基甲酰基-2-异丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(23a)。MS(ESI,正离子)m/z:338.3(M+1)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.06-8.01(m,3H),7.90(s,1H),7.76-7.67(m,3H),7.62(d,J=8.3Hz,1H),7.59(s,1H),7.00(d,J=8.0Hz,2H),5.56(s,2H),3.31-3.22(m,1H),1.24(d,J=6.8Hz,6H)。

[0626] 组分2:室温=7.22min。37.6mg(13%产率)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(23b)。MS(ESI,正离子)m/z:338.4(M+1)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.16(s,1H),8.03(s,2H),7.91(s,1H),7.74-7.70(m,3H),7.46(d,J=8.4Hz,1H),7.24(s,1H),7.00(d,J=8.0Hz,2H),5.55(s,2H),3.31-3.22(m,1H),1.24(d,J=6.8Hz,6H)。

[0627] 实施例24

[0628] 4-((5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸的合成



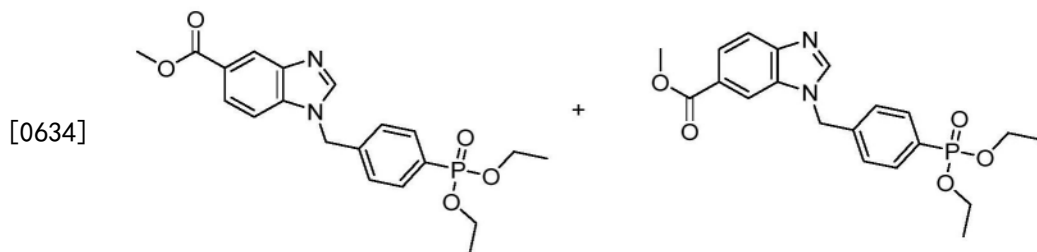
[0630] 步骤1:3-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯和1-((4-溴苯基)甲基)-

1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



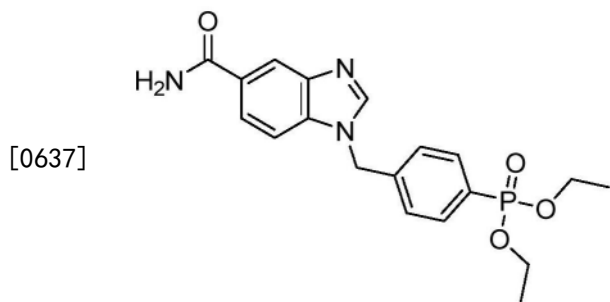
[0632] 将1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(1.50g,8.51mmol,1.00当量)溶解于MeOH(20.00mL)中。然后添加1-溴-4-(溴甲基)苯(2.56g,10.22mmol,1.20当量)和 Cs_2CO_3 (3.61g,11.07mmol,1.30当量)。在室温下搅拌12h后,将反应混合物在减压下浓缩,用水稀释并用二氯甲烷萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液:DCM/MeOH 98:2)纯化,以产生2.3g(77%产率)的呈黄色固体的3-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯和1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯的混合物。

[0633] 步骤2:3-((4-(二乙氧基磷酰基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸酯和1-((4-(二乙氧基磷酰基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



[0635] 在室温下向3-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯和1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(1.20g,3.44mmol,1.00当量,99%)在THF(15.00mL)中的混合物中添加亚磷酸二乙酯(0.62g,4.47mmol,1.30当量)、 Cs_2CO_3 (1.68g,5.16mmol,1.50当量)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (398mg,0.34mmol,0.10当量)。将所得混合物在微波反应器中在100℃下辐照3h。将反应混合物在减压下浓缩,用水稀释并用二氯甲烷萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液:DCM/MeOH 96:4)纯化,以产生0.8g(56%产率)的呈黄色固体的3-((4-(二乙氧基磷酰基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯和1-((4-(二乙氧基磷酰基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯的混合物(比率=1:1)。

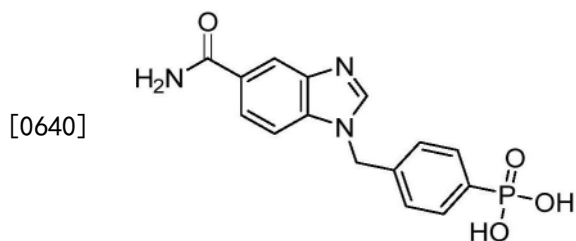
[0636] 步骤3:4-((5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-膦酸二乙酯。



[0638] 将3-((4-(二乙氧基磷酰基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯和1-((4-(二乙氧基磷酰基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯的混合物(700mg,1.69mmol,1.00当

量)添加到 $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (15.00mL)中。在80℃下搅拌2h后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过以下纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5 μm ;流动相A:水(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内13B至16B;254/220nm;室温5.48;注射体积:ml;运行次数,以产生80mg (12%产率)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-膦酸二乙酯。MS (ESI,正离子) m/z :388.00 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, 甲醇- d_4) δ 8.46 (s, 1H), 8.30 (dd, $J=1.7, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.93-7.69 (m, 3H), 7.56-7.35 (m, 3H), 5.66 (s, 2H), 4.10 (m, 4H), 1.31 (m, 6H)。

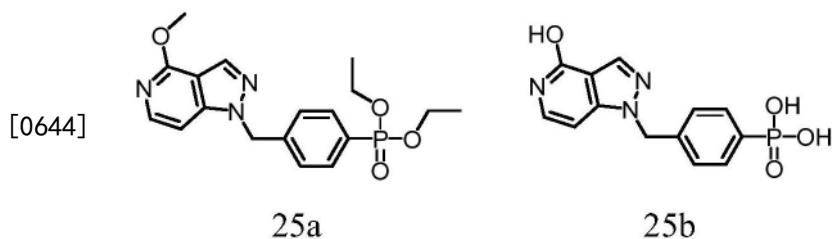
[0639] 步骤4:4-((5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸。



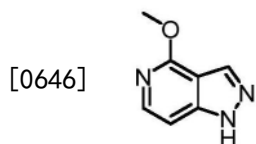
[0641] 在室温下向4-((5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯 (75.00mg, 0.19mmol, 1.00当量)在DCM (5.00mL)中的经搅拌的溶液中逐滴添加溴三甲基硅烷 (296.40g, 1.97mmol, 10.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌12h。将反应通过添加MeOH (5mL)淬灭。在减压下浓缩后,用己烷 (5mL)和MeOH/DCM=1:1 (5mLx2)洗涤粗产物,以提供25.3mg (39%产率)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸。MS (ESI,正离子) m/z :332.25 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 9.40 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (dd, $J=8.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=8.1, 3.2\text{Hz}$, 3H), 5.76 (s, 2H)。

[0642] 实施例25

[0643] 4-((4-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯 (25a)和4-((4-羟基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸 (25b)的合成



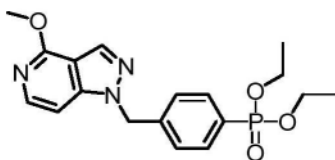
[0645] 步骤1:4-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶



[0647] 在室温下向4-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (1.00g, 6.51mmol, 1.00当量)中添加NaOMe (17.00mL, 在MeOH中30%)。将所得混合物在油浴中在120℃下搅拌12小时。在冷却至室温后,将混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥。将有机层在减压下浓缩,以提供呈白色固体的4-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (520mg, 52.29%产率)。MS (ESI,正离子) m/z :149.95 (M+1)。

[0648] 步骤2: 4-((4-甲氧基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯 (96a)

[0649]

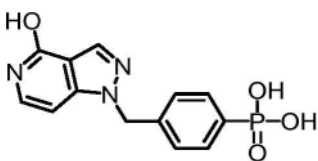


[0650] 通过在实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (250.00mg, 1.68mmol) 和4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯 (772mg, 2.51mmol)。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5um; 流动相A:水 (0.05%FA), 流动相B:ACN:MeOH=4:1; 流速:45mL/min; 梯度:在10min内25B至40B; 254, 220nm; 室温1:6.48min; 室温2:7.75min), 以产生标题化合物。

[0651] 组分1: 室温: 6.48min。100mg (15.9%产率) 的呈白色固体的4-((4-甲氧基咪唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯 (25a)。MS (ESI, 正离子) m/z: 376.10 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.42 (s, 1H), 7.86 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.76-7.62 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.21 (d, J=5.8Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.05-3.91 (m, 7H), 1.20 (t, J=7.0Hz, 6H)。

[0652] 步骤3: 4-((4-羟基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸 (25b)

[0653]

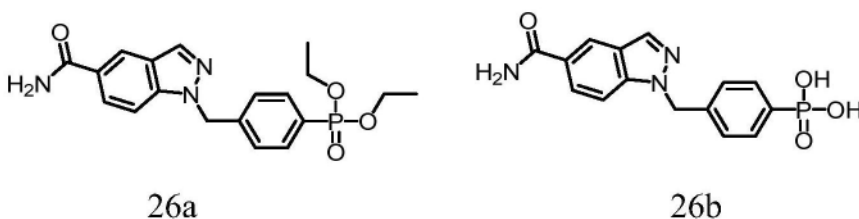


[0654] 通过实施例35的步骤2中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((4-甲氧基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)-苯基膦酸二乙酯 (100.00mg, 0.27mmol) 来产生4-((4-羟基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸 (25b, 16.2mg, 19.6%)。MS (ESI, 正离子) m/z: 306.20 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm/D₂O) δ 11.90 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 3H), 6.68 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.64 (s, 2H)。

[0655] 实施例26

[0656] (4-((5-氨基甲酰基-1H-吡唑-1-基)甲基)苯基)膦酸二乙酯 (26a) 和4-((5-氨基甲酰基吡唑-1-基)甲基)苯基膦酸 (26b) 的合成

[0657]

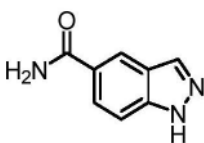


26a

26b

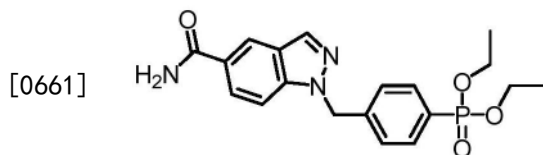
[0658] 步骤1: 1H-吡唑-5-甲酰胺

[0659]



[0660] 在80℃下在油浴中将1H-吡唑-5-甲酸甲酯 (500mg, 2.84mmol, 1.00当量) 在NH₃·H₂O (10mL) 中搅拌12小时。在冷却至室温后, 将混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法

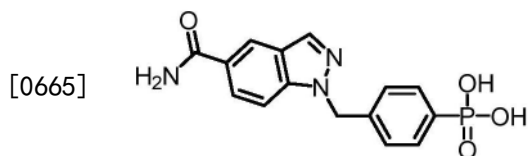
(硅胶,洗脱液:二氯甲烷/甲醇93:7)纯化,以产生呈灰白色固体的1H-吡唑-5-甲酰胺(122mg,23.3%产率)。MS (ESI,正离子) m/z :162.20(M+1)。步骤2:4-((5-氨基甲酰基吡唑-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯(26a)



[0662] 通过在实施例55的步骤2中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1H-吡唑-5-甲酰胺(122mg,0.76mmol)和4-(溴甲基)苯基磷酸酯(348.74mg,1.14mmol)。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:YMC-Actus Triart C18,30*250,5um;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:ACN;流速:45mL/min;梯度:在7min内25B至30B;254/220nm;室温1:6.17min;室温2:8.20min)。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生标题化合物。

[0663] 组分1:室温:6.17min。89mg(44.9%产率)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基吡唑-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯(26a)。MS (ESI,正离子) m/z :388.25(M+1)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 8.38(s,1H),8.31-8.25(m,1H),8.00(s,1H),7.93(dd, J =8.9,1.5Hz,1H),7.77(d, J =8.9Hz,1H),7.67(dd, J =12.9,7.9Hz,2H),7.34(dd, J =8.0,3.9Hz,3H),5.79(s,2H),3.98(m,4H),1.20(t, J =7.0Hz,6H)。

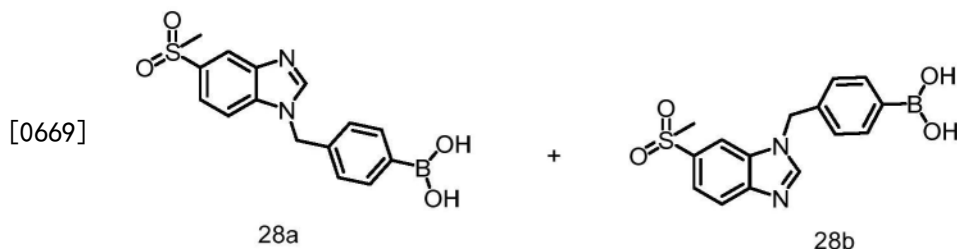
[0664] 步骤3:4-((5-氨基甲酰基吡唑-1-基)甲基)苯基磷酸(26b)



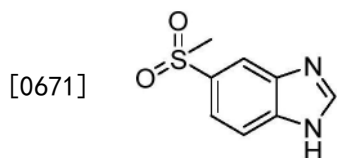
[0666] 通过实施例85的步骤2中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((5-氨基甲酰基吡唑-1-基)甲基)苯基-磷酸二乙酯(89mg,0.23mmol)。(26b,27.4mg,35.7%)。MS (ESI,正离子) m/z :330.15(M-1)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 8.37(d, J =1.4Hz,1H),8.26(s,1H),7.98(s,1H),7.91(dd, J =8.7,1.6Hz,1H),7.74(d, J =8.8Hz,1H),7.59(dd, J =12.5,7.9Hz,2H),7.49-6.89(m,3H),5.72(s,2H)。

[0667] 实施例28

[0668] (4-((5-(甲基磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)-硼酸(28a)和4-((6-(甲基磺酰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸(28b)的混合物的合成

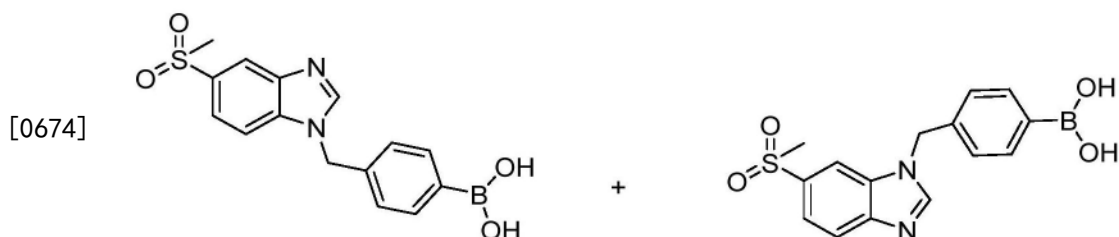


[0670] 步骤1:5-甲磺酰基-1H-1,3-苯并二唑



[0672] 向4-甲磺酰基苯-1,2-二胺(150mg,0.81mmol,1.00当量)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的经搅拌的溶液中添加HMDS(130mg,0.805mmol,1.00当量)。在120℃下搅拌过夜后,将所得混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇(10mL)中,并通过过滤收集沉淀的固体,用甲醇洗涤并在真空下干燥,以产生150mg(84%)的呈灰色固体的5-甲磺酰基-1H-1,3-苯并二唑。

[0673] 步骤2:4-((5-甲磺酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸和4-((6-甲磺酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸的混合物

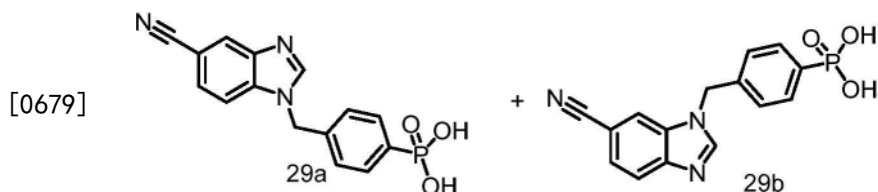


[0675] 在0℃下向5-甲磺酰基-1H-1,3-苯并二唑(150mg,0.68mmol,1.00当量,89%)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的经搅拌的溶液中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(175mg,0.82mmol,1.20当量)和碳酸钾(188mg,1.36mmol,2.00当量)。在室温下搅拌过夜后,将所得混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于甲醇(20mL)中,并将固体过滤掉。将滤液浓缩并通过prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19×250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵),流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在7min内20%B至25%B,220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干,以产生44.5mg(18%)的呈白色固体的4-((5-甲磺酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(97a)和4-((6-甲磺酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(97b)的混合物(比率1:1)。MS(ESI,正离子)m/z:331.2(M+1)。¹H-NMR:(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.71-8.67(m,1H),8.22-8.15(m,1H),8.05(s,2H),7.92-7.73(m,4H),7.28-7.25(m,2H),5.64-5.59(m,2H),3.20-3.18(m,3H)。

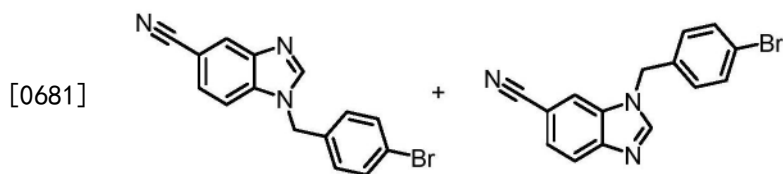
[0676] 实施例29

[0677] (4-((5-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸(29a)和4-((6-氰基-1H-苯并[d]咪唑

[0678] -1-基)甲基)苯基)膦酸(29b)的混合物的合成

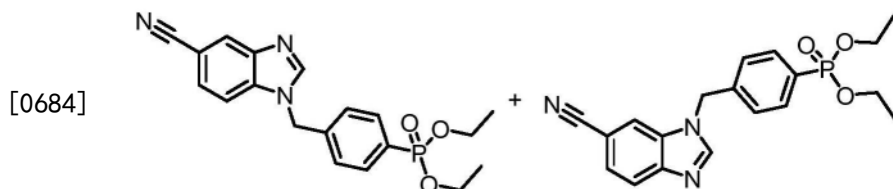


[0680] 步骤1:1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲腈和3-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲腈



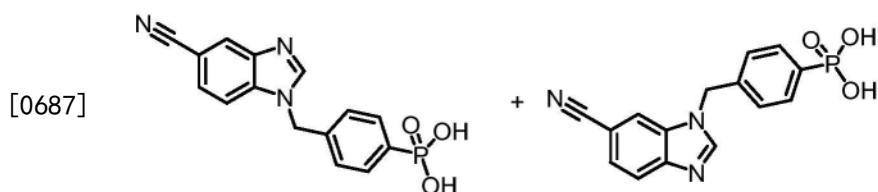
[0682] 向1H-1,3-苯并二唑-5-甲腈(400mg, 2.794mmol, 1.00当量)在乙醇(10mL)中的溶液中添加氢氧化钾粉末(204mg, 3.633mmol, 1.30当量)和1-溴-4-(溴甲基)苯(838mg, 3.353mmol, 1.20当量)。在室温下搅拌12h后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且进行过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇97:3)纯化,以产生510mg的呈灰白色固体的1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲腈和3-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲腈的混合物。

[0683] 步骤2:4-((5-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯和4-((6-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯



[0685] 在室温下向1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲腈和3-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-5-甲腈(210mg, 0.666mmol, 1.00当量, 99%)在四氢呋喃(4mL)中的混合物中添加四(三苯基磷)钼(0)(77mg, 0.067mmol, 0.10当量)、碳酸铯(282mg, 0.866mmol, 1.30当量)和三乙基膦酸酯(110mg, 0.799mmol, 1.20当量)。在100℃下在微波反应器中将所得混合物辐照10分钟。将反应混合物在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇95:5)纯化残余物,以产生225mg(90%)的呈黄色固体的4-((5-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯和4-((6-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯的混合物(比率=1:1)。MS(ESI, 正离子)m/z: 370.35(M+1)。

[0686] 步骤3:4-((5-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基膦酸(29a)和4-((6-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基膦酸(29b)

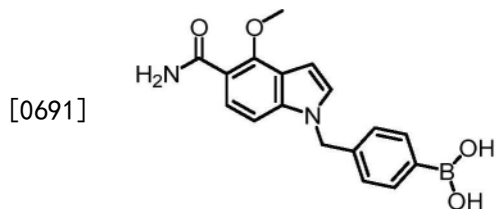


[0688] 在室温下向4-((5-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯和4-((6-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(210mg, 0.563mmol, 1.00当量, 99%纯度)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中添加溴三甲基硅烷(1.72g, 11.257mmol, 20当量)。将溶液在室温下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩,并且将残余物使用以下条件通过prep-HPLC纯化。柱:XBridge Shield RP18 OBD柱, 19×250mm, 10μm;流动相A:水(10mmol/L碳酸氢铵), 流动相B:乙腈;流速:25mL/min;梯度:在7min内4%B至18%B, 220和254nm。将含有希望产物的组分合并并冻干,以产生119.5mg(66%)的呈白色固体的4-((5-氰基-1H-苯并[d]咪唑-

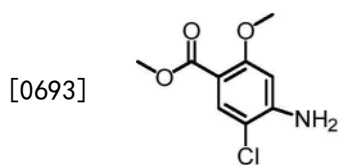
1-基)甲基)苯基)-膦酸(29a)和(4-((6-氰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)膦酸(29b)的混合物(比率=1:1)。MS(ESI,正离子)m/z:314.2(M+1)。¹H-NMR:(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.69(d,J=10.7Hz,1H),8.22(s,1H),7.84(d,J=8.4Hz,1H),7.72-7.53(m,3H),7.36-6.80(m,4H),5.54(s,2H)。

[0689] 实施例30

[0690] 4-((5-氨基甲酰基-4-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

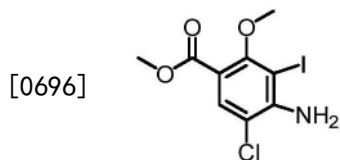


[0692] 步骤1:4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸酯



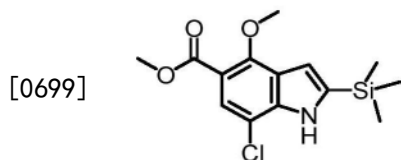
[0694] 在室温下向4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(5.00g,27.595mmol,1.00当量)在DMF(50.00mL)中的经搅拌溶液中添加NCS(3.70g,27.709mmol,1.00当量)。将所得混合物在70℃下在油浴下搅拌12h,并且然后在室温下用水淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(30:70)洗脱,以提供呈黄绿色固体的4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯(4.9g,82.4%产率)。

[0695] 步骤2:4-氨基-5-氯-3-碘-2-甲氧基苯甲酸酯



[0697] 向4-氨基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯(0.80g,3.71mmol,1.00当量)在AcOH(20.00mL)中的溶液中添加NIS(0.83g,3.71mmol,1.00当量)。在室温下搅拌4h后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:石油醚/乙酸乙酯=6:1)纯化,以产生1.0g(79%产率)的呈白色固体的4-氨基-5-氯-3-碘-2-甲氧基苯甲酸甲酯。

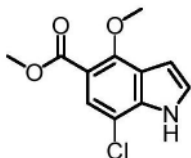
[0698] 步骤3:7-氯-4-甲氧基-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯



[0700] 向4-氨基-5-氯-3-碘-2-甲氧基苯甲酸甲酯(1.00g,2.93mmol,1.00当量)在THF(30.00mL)中的混合物中添加乙炔基三甲基硅烷(0.48g,5.85mmol,2.00当量)、K₂CO₃(0.81g,5.86mmol,2.00当量)、X-Phos(0.28g,0.59mmol,0.20当量)和Pd(PPh₃)₄(0.34g,

0.29mmol, 0.10当量)。在氩气气氛下在80℃下搅拌过夜后,将反应混合物冷却至室温,并且在减压下浓缩。将残余物倒入水中,并且用乙酸乙酯萃取水层。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱法在120g硅胶上纯化(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯100%, 8:1),以产生呈棕色固体的7-氯-4-甲氧基-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(350mg, 31%产率)。步骤4:7-氯-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯

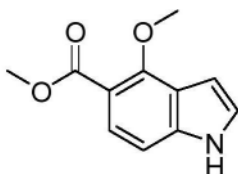
[0701]



[0702] 向7-氯-4-甲氧基-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(350.00mg, 1.122mmol, 1.00当量)在DCM(10.00mL)中的混合物中添加TFA(2mL)。在室温下搅拌3h后,将反应混合物倒入水中。将水层用DCM萃取,并且将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱法在硅胶上纯化(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯100%, 8:1),以产生呈棕色固体的7-氯-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(250mg, 87%产率)。

[0703] 步骤5:4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯

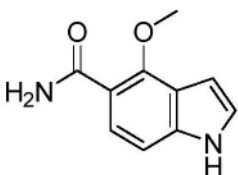
[0704]



[0705] 向7-氯-4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(265mg, 1.10mmol, 1.00当量)在MeOH(5.00mL)中的混合物中添加Pd/C(30mg)。在搅拌24h后,将所得混合物通过Celite过滤。将滤饼用MeOH洗涤,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法在40g硅胶上纯化(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯100%, 5:1),以产生呈浅棕色固体的4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲酰胺(210mg, 94.9%产率)。

[0706] 步骤6:4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲酰胺

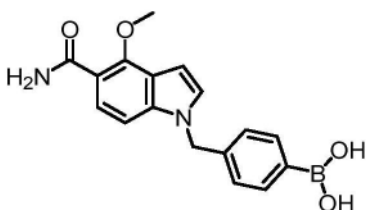
[0707]



[0708] 将4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲酸甲酯(210mg, 1.02mmol, 1.00当量)在氨水(10mL)中的混合物在80℃下搅拌12h。在冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法在100g硅胶上纯化(洗脱液:MeOH/DCM 100%, 5:95),以产生呈浅棕色固体的4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲酰胺(150mg, 77%产率)。

[0709] 步骤7:4-((5-氨基甲酰基-4-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

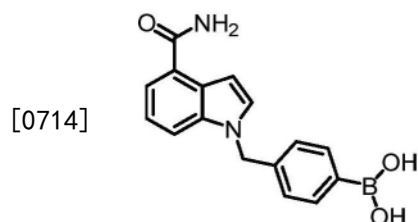
[0710]



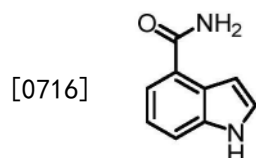
[0711] 通过实施例22的步骤4中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-甲氧基-1H-吡啶-5-甲酰胺(150mg,0.79mmol)。将粗产物通过Prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5 μ m;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内9B至35B;254/220nm;室温:2.95min),以提供8.8mg(3.3%产率)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-4-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。MS(ESI,正离子)m/z:325.30(M+1)。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ 8.01(s,2H),7.79-7.46(m,5H),7.34(s,1H),7.18(dd,J=16.9,8.1Hz,3H),6.75(s,1H),5.43(s,2H),4.10(d,J=1.8Hz,3H)。

[0712] 实施例31

[0713] 4-((4-氨基甲酰基吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

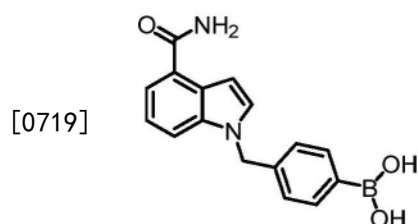


[0715] 步骤1:吡啶-4-甲酰胺



[0717] 在室温下向1H-吡啶-4-甲酰胺(100mg,0.70mmol,1.00当量)在EtOH(4.00mL)和H₂O(1.00mL)中的混合物中的溶液中添加Parkins催化剂(30.05mg,0.070mmol,0.10当量),并且在100℃下搅拌3小时。将混合物冷却至室温,并且在减压下浓缩,以产生呈浅黄色固体的吡啶-4-甲酰胺(85mg,75%)。

[0718] 步骤2:4-((4-氨基甲酰基吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



[0720] 通过实施例22的步骤4中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用吡啶-4-甲酰胺(85mg,0.53mmol)。将残余物通过Prep-HPLC纯化(柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5 μ m;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内18B至30B;254/220nm;室温:6.93min),以产生53.4mg(33.1%产率)的呈白色固体的4-((4-氨基甲酰基吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。MS(ESI,正离子)m/z:295.25(M+1)。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ 8.00(d,J=4.4Hz,2H),7.72(s,1H),7.70-7.67(m,2H),7.61-7.54(m,2H),7.47(d,J=7.3Hz,1H),7.22(s,1H),7.17-7.08(m,3H),6.95(d,J=3.1Hz,1H),5.47(s,2H)。

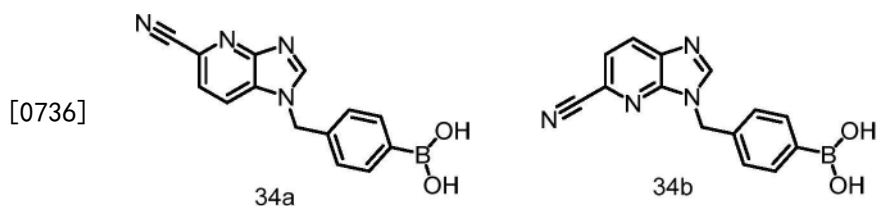
[0721] 实施例32

[0722] 4-(咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基甲基)苯基硼酸(32a)和4-(咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基甲基)苯基硼酸(32b)的合成

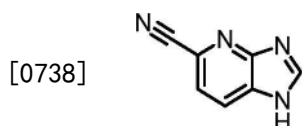
2H), 7.76 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.6Hz, 2H), 5.64 (d, J=23.7Hz, 2H)。

[0734] 实施例34

[0735] 4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(34a)和4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(34b)的合成

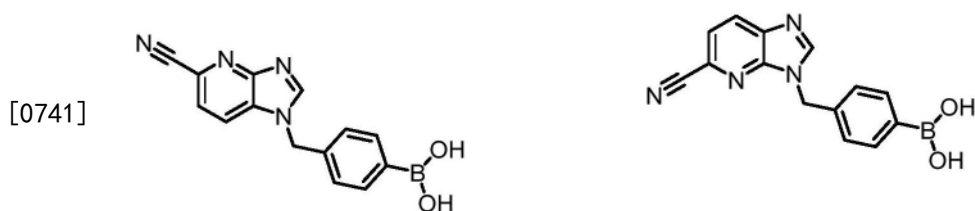


[0737] 步骤1: 1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈



[0739] 通过实施例33的步骤1中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺(150mg, 0.93mmol)。产率: 130mg (91.0%)的灰白色固体。

[0740] 步骤2: 4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(34a)和4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(34b)



[0742] 通过实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈(150mg, 1.04mmol)。将粗产物通过Prep-HPLC使用以下条件纯化(柱: Sunfire prep C18柱, 30*150, 5μm; 流动相A: 水(0.1%FA), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在10min内5B至30B; 254/220nm; 室温1: 8.82min; 室温2: 9.12min), 以产生两种组分:

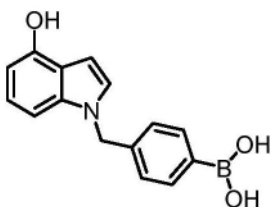
[0743] 组分1: 室温: 8.82min。20.7mg (7.07%产率)的呈白色固体的4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(34b)。MS (ESI, 正离子) m/z: 278.85 (M+1)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.98 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.89 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.75 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.31 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.61 (s, 2H)。

[0744] 组分2: 室温: 9.12min。16.4mg (5.42%产率)的呈白色固体的4-((5-氰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(34a)。MS (ESI, 正离子) m/z: 279.20 (M+1)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.94 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.93 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.7Hz, 2H), 5.56 (s, 2H)。

[0745] 实施例35

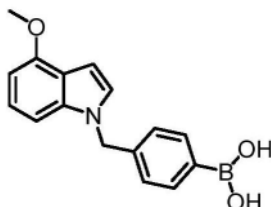
[0746] 4-((4-羟基吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

[0747]



[0748] 步骤1: 4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸

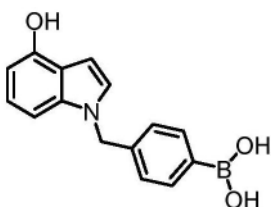
[0749]



[0750] 通过实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-甲氧基-1H-吲哚(200mg, 1.36mmol)。产率: 200mg (52.0%)的浅棕色固体。

[0751] 步骤2: 4-((4-羟基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸

[0752]

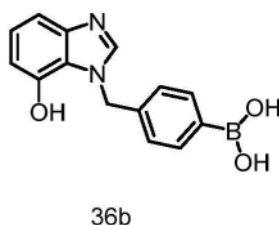
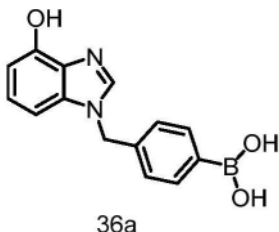


[0753] 向4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸(180mg, 0.640mmol, 1.00当量)在DCM(5.00mL)中的溶液中添加 BBr_3 (1.00mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h,并且然后在减压下浓缩。将粗产物通过Prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱, 19*250mm, 5um; 流动相A:水(0.1%FA), 流动相B:ACN; 流速:20mL/min; 梯度:在7min内41B至42B; 254/220nm; 室温:6.3min),以提供17.8mg (9.3%产率)的呈白色固体的4-((4-羟基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正离子) m/z : 268.10 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6 , ppm) δ 9.40 (s, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.31 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.92-6.78 (m, 2H), 6.52 (dd, $J=3.2, 0.6\text{Hz}$, 1H), 6.37 (dd, $J=6.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 5.34 (s, 2H)。

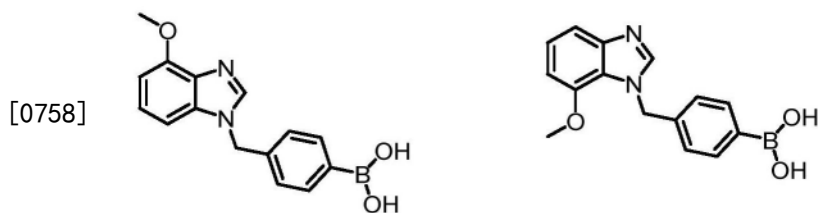
[0754] 实施例36

[0755] 4-((4-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(36a)和4-((7-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(36b)的合成

[0756]

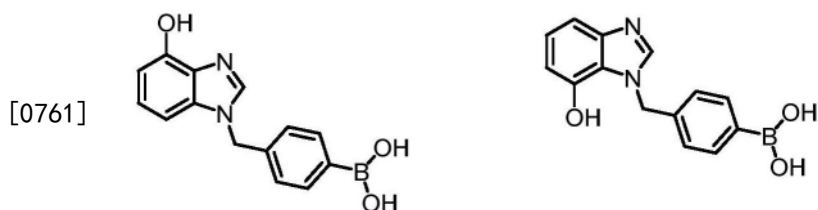


[0757] 步骤1: 4-((4-甲氧基吲哚-1-基)甲基)苯基硼酸和4-((7-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸



[0759] 通过实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑(200mg,1.35mmol)。产率:220mg(57.2%)的呈浅棕色固体的4-((4-甲氧基吡唑-1-基)甲基)苯基硼酸和4-((7-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸的混合物(比率=1:1)。

[0760] 步骤2:4-((4-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(36a)和4-((7-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(36b)



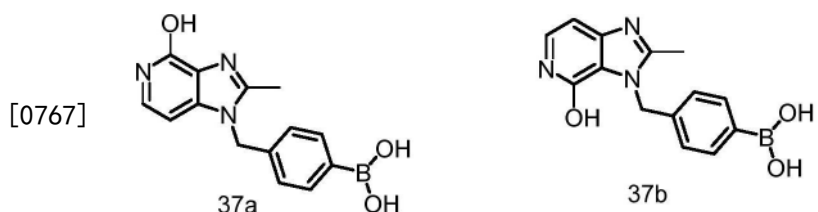
[0762] 通过实施例35的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(150mg,0.532mmol)。将粗产物通过Prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:XBridge C18 OBD Prep柱,19mm X 250mm;流动相A:水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内10B至30B;254/220nm;室温1:6.67min;室温2:6.99min),以提供两种组分:

[0763] 组分1:室温:6.67min。41.2mg(28.0%产率)的呈白色固体的4-((7-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(36b)。MS(ESI,正离子)m/z:269.25(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ9.97(s,1H),8.25(s,1H),8.01(s,2H),7.85-7.65(m,2H),7.26-7.06(m,3H),6.96(t,J=7.9Hz,1H),6.59(dd,J=7.7,1.0Hz,1H),5.63(s,2H)。

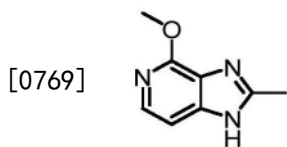
[0764] 组分2:室温:6.99min。11.9mg(8.1%产率)的呈白色固体的4-((4-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(36a)。MS(ESI,正离子)m/z:269.30(M+1)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ9.77(s,1H),8.24(s,1H),8.03(s,2H),7.77-7.69(m,2H),7.22(d,J=8.0Hz,2H),6.90(t,J=7.9Hz,2H),6.54(dd,J=7.6,1.1Hz,1H),5.43(s,2H)。

[0765] 实施例37

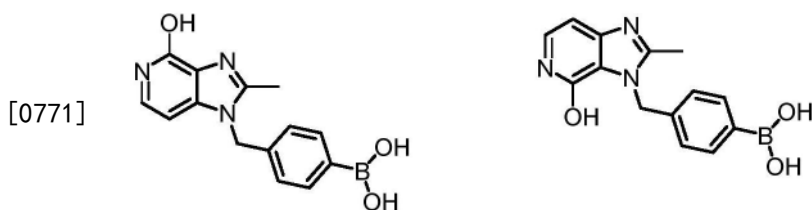
[0766] 4-((4-羟基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(37a)和4-((4-羟基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(37b)的合成



[0768] 步骤1:4-甲氧基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶



[0770] 向2-甲氧基吡啶-3,4-二胺(300mg, 2.156mmol, 1.00当量)在MeOH(5.00mL)中的经搅拌的溶液中添加Pd/C(210mg, 1.078mmol, 0.5当量)和乙醛(95mg, 1.617mmol, 1.50当量)。在120℃下在油浴中搅拌12小时后,将混合物在减压下浓缩。搅拌24h后,将所得混合物通过Celite过滤并且将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩,并且将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/石油醚3:2),以产生呈白色固体的4-甲氧基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(300mg, 56.3%产率)。步骤2:4-((4-羟基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(37a)和4-((4-羟基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(37b)



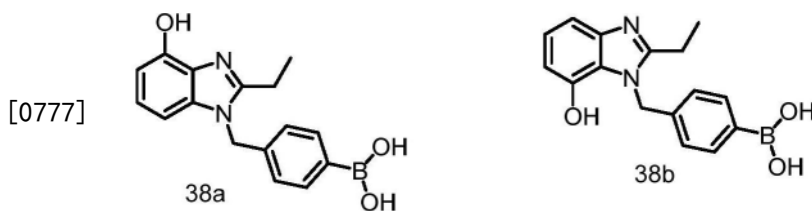
[0772] 将NaH(101mg, 4.204mmol, 2当量)置于三颈烧瓶中,该三颈烧瓶在室温下用氮气吹扫。在0℃下添加4-甲氧基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(343mg, 2.10mmol, 1.00当量)在DMF(6.00mL)中的溶液。在搅拌30min后,在0℃下添加4-(溴甲基)苯基硼酸(542mg, 2.522mmol, 1.20当量)。将混合物在室温下搅拌另外的1h,然后用盐酸(3N, 5.0mL)淬灭并且在减压下浓缩。将粗产物通过Prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:XBridge C18 OBD Prep柱, 100Å, 5μm, 19mm X 250mm;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内5B至12B;254/220nm;室温1:7.13min;室温2:8.42min),以提供两种组分:

[0773] 组分1:室温:7.13min。32.7mg(5.3%产率)的4-((4-羟基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(37b)。MS(ESI,正离子)m/z:284.25(M+1)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ11.27(d, J=5.8Hz, 1H), 8.06(s, 2H), 7.73(d, J=7.7Hz, 2H), 7.09(dd, J=11.1, 7.1Hz, 3H), 6.51(d, J=7.0Hz, 1H), 5.73(s, 2H), 2.35(s, 3H)。

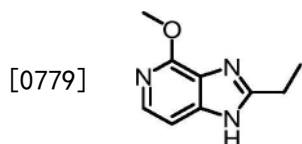
[0774] 组分2:室温:8.42min。3.7mg(0.6%产率)的呈白色固体的4-((4-羟基-2-甲基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(37a)。MS(ESI,正离子)m/z:284.25(M+1)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ11.12(s, 1H), 8.45(s, 2H), 7.73(d, J=7.6Hz, 2H), 7.05(d, J=7.6Hz, 3H), 6.52(d, J=7.0Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 2.39(s, 3H)。

[0775] 实施例38

[0776] 4-((2-乙基-4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(38a)和4-((2-乙基-4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(38b)的合成

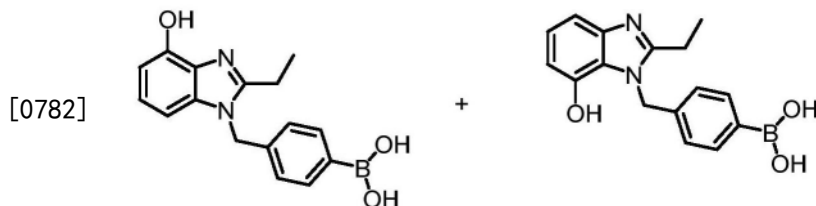


[0778] 步骤1:2-乙基-4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶



[0780] 通过在实施例37的步骤1中的方法合成该化合物,不同之处在于使用2-甲氧基吡啶-3,4-二胺(500mg,3.59mmol)和丙醛(208mg,3.59mmol)。产率:200mg(30.8%)。

[0781] 步骤2:4-((2-乙基-4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(38a)和4-((2-乙基-4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(38b)



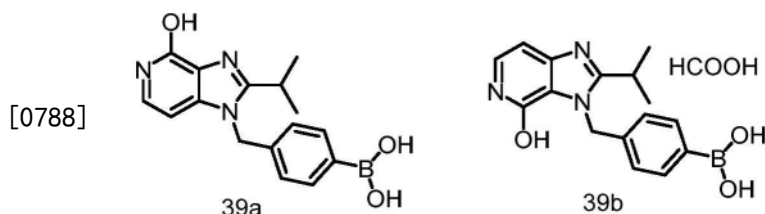
[0783] 通过实施例37的步骤2中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-乙基-4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(350mg,1.975mmol)。将粗产物通过Prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5um;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内8B至25B;254/220nm;室温1:5.08min;室温2:6.10min),以提供两种组分:

[0784] 组分1:室温:5.08min。12.7mg(2.1%产率)的4-((2-乙基-4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(38b)。MS(ESI,正离子)m/z:298.25(M+1)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ11.27(d,J=5.7Hz,1H),8.15(d,J=39.2Hz,2H),7.73(d,J=7.6Hz,2H),7.13-7.03(m,3H),6.55(d,J=6.9Hz,1H),5.75(s,2H),2.67(q,J=7.5Hz,2H),1.16(t,J=7.5Hz,3H)。

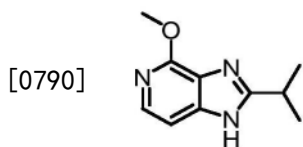
[0785] 组分2:室温:6.10min。13.8mg(2.3%产率)的呈白色固体的4-((2-乙基-4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(38a)。MS(ESI,正离子)m/z:298.20(M+1)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ11.11(d,J=5.5Hz,1H),8.10(s,2H),7.74(d,J=7.8Hz,2H),7.06(dd,J=29.5,7.0Hz,3H),6.52(d,J=7.0Hz,1H),5.39(s,2H),2.71(q,J=7.5Hz,2H),1.21(t,J=7.4Hz,3H)。

[0786] 实施例39

[0787] 4-((4-羟基-2-异丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(39a)和4-((4-羟基-2-异丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸与甲酸(39a)的合成

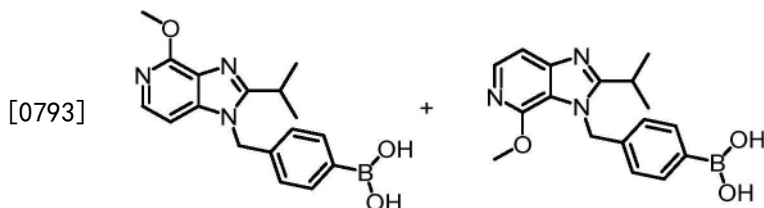


[0789] 步骤1:2-异丙基-4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶



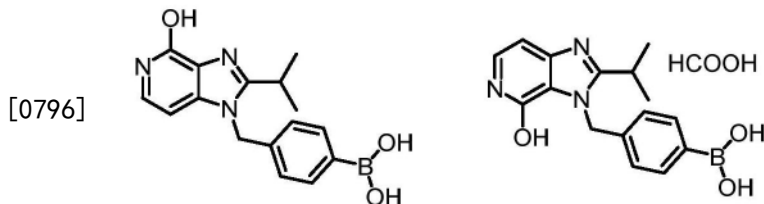
[0791] 通过在实施例37的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-甲氧吡啶-3,4-二胺(500mg,3.59mmol)和异丁醛(285mg,3.952mmol)。产率:370mg(46.2%)。MS(ESI,正离子)m/z:192.25(M+1)。

[0792] 步骤2:4-((2-异丙基-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(39a)和4-((2-异丙基-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(39b)



[0794] 通过实施例22的步骤4中的方法合成这些化合物,不同之处在于使用2-异丙基-4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(370mg,1.935mmol)并且将残余物溶解于甲醇(5mL)中并过滤。将滤液在减压下浓缩,以产生420mg(58.6%产率)的呈棕色固体的4-((2-异丙基-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸和4-((2-异丙基-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸的混合物(比率=1:1)。MS(ESI,正离子)m/z:325.90(M+1)。

[0795] 步骤3:4-((4-羟基-2-异丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(39a)和4-((4-羟基-2-异丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸甲酸盐(39a)



[0797] 在室温下向4-((2-异丙基-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸和4-((2-异丙基-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(420mg,1.033mmol,1.00当量,80%)的混合物在ACN(10.00mL)中的溶液中添加TMSI(1.29g,6.458mmol,5当量)。将所得混合物在90℃下搅拌2小时。在冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过prep-HPLC纯化(柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5um;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内9B至20B;254/220nm;室温1:8.12min;室温2:8.90min),以产生两种组分:

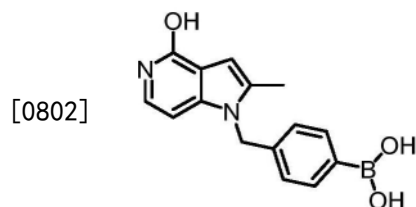
[0798] 组分1:室温:8.12min。74.2mg(19.5%产率)的作为甲酸盐的4-((4-羟基-2-异丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(39b)(浅黄色固体)。MS(ESI,正离子)m/z:312.25(M+1)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ11.27(d,J=5.8Hz,1H),8.14(s,1H),8.03(s,2H),7.73(d,J=7.9Hz,2H),7.09(dd,J=16.9,7.1Hz,3H),6.56(d,J=6.9Hz,1H),5.80(s,2H),3.10(m,1H),1.12(d,J=6.7Hz,6H)。

[0799] 组分2:室温:8.90min。108.3mg(33.0%产率)的呈灰白色固体的4-((4-羟基-2-异丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(39a)。MS(ESI,正离子)m/z:312.30(M+1)。

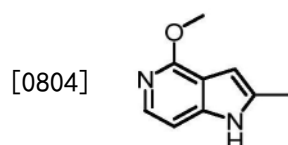
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 11.11 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.74 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.10 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.57-6.44 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 1.18 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[0800] 实施例40

[0801] 4-((4-羟基-2-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

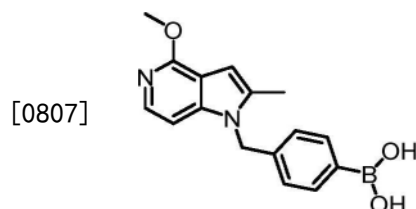


[0803] 步骤1: 4-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶



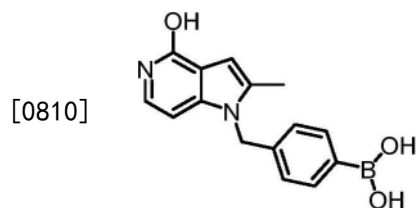
[0805] 在氩气气氛下向3-碘-2-甲氧基吡啶-4-胺 (500mg, 2.00mmol, 1.00当量) 在THF (10mL) 中的经搅拌的溶液中添加 K_2CO_3 (552mg, 4.0mmol, 2.00当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (231mg, 0.200mmol, 0.10当量)、XPhos (191mg, 0.400mmol, 0.20当量) 和丙炔 (在THF中1M) (6.00mL, 6.000mmol, 3.00当量)。将反应混合物回流8h。在减压下蒸发以去除THF后, 将残余物通过快速色谱法在硅胶柱 (PE/EtOAc, 梯度100:0至85:15) 上进行纯化, 以产生呈棕色固体的4-甲氧基-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (150mg, 35.6%)。MS (ESI, 正离子) m/z : 163.25 ($M+1$)。

[0806] 步骤2: 4-((4-甲氧基-2-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



[0808] 通过实施例22的步骤4中的方法合成此化合物, 不同之处在于使用4-甲氧基-2-甲基-1H-咪唑并[3,2-c]吡啶 (150mg, 0.712mmol)。产率: 150mg (66.2%) 的浅棕色固体。MS (ESI, 正离子) m/z : 297.30 ($M+1$)。

[0809] 步骤3: 4-((4-羟基-2-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

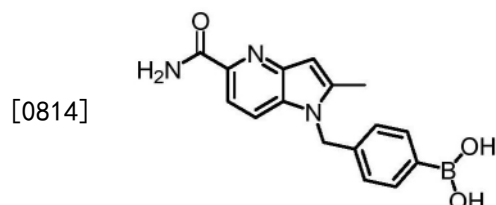


[0811] 向4-((4-甲氧基-2-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸 (150mg, 0.52mmol, 1.00当量) 在ACN (5mL) 中的溶液中添加TMSI (0.5mL)。在90℃下搅拌1h后, 将反应混合物在减压下浓缩。将粗产物通过Prep-HPLC使用以下条件纯化 (柱: XBridge Prep OBD C18柱, 19*250mm 5um; 流动相A: 水 (10MMOL/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 流动相B: ACN; 流

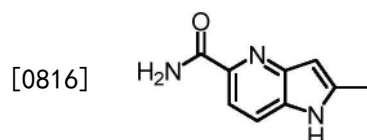
速:20mL/min;梯度:在7min内15B至70B;254/220nm;室温:6.3min),以提供呈白色固体的4-((4-羟基-2-甲基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(25.8mg,17.6%产率)。MS (ESI,正离子)m/z:283.25 (M+1)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ10.63 (d,J=5.5Hz,1H), 8.02 (s,2H), 7.77-7.68 (m,2H), 7.12 (d,J=7.8Hz,2H), 6.96-6.86 (m,2H), 6.42 (d,J=7.1Hz,1H), 5.23 (s,2H), 2.31 (d,J=1.0Hz,3H)。

[0812] 实施例41

[0813] 4-((5-氨基甲酰基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

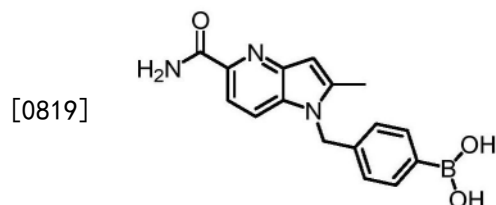


[0815] 步骤1:2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺



[0817] 向5-氯-2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(500.00mg,3.001mmol,1.00当量)在MeOH(15.00mL)中的7M NH₃(g)的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(122.54mg,0.150mmol,0.05当量)。将所得混合物用一氧化碳吹扫5分钟,并且在120℃下在一氧化碳(20atm.)气氛下搅拌6小时。将混合物冷却至室温,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液:石油醚/乙酸乙酯1:1)纯化,以产生400mg(72.2%产率)的呈浅黄色固体的2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺。

[0818] 步骤2:4-((5-氨基甲酰基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

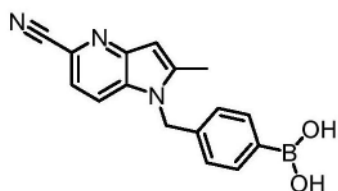


[0820] 通过实施例22的步骤4中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺(150mg,0.856mmol)。将残余物通过prep-HPLC纯化(柱:XBridge C18 OBD Prep柱,100mm X 5um,19mm X 250mm;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内20B至30B;254/220nm),以产生67.3mg(25.1%产率)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI,正离子)m/z:310.25 (M+1)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆,ppm) δ8.00 (s,3H), 7.92 (d,J=8.5Hz,1H), 7.80 (d,J=8.5Hz,1H), 7.71 (d,J=7.8Hz,2H), 7.38 (d,J=3.3Hz,1H), 6.96 (d,J=7.8Hz,2H), 6.54 (s,1H), 5.50 (s,2H), 2.44 (s,3H)。

[0821] 实施例42

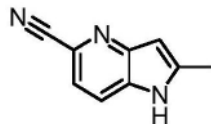
[0822] 4-((5-氰基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

[0823]



[0824] 步骤1:2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈

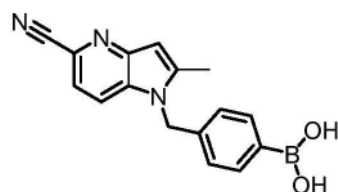
[0825]



[0826] 通过实施例33的步骤1中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺(250mg,1.43mmol)。产率:75mg(78.0%)的棕色固体。

[0827] 步骤2:4-((5-氰基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

[0828]

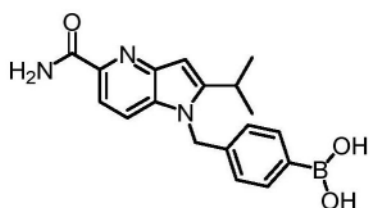


[0829] 通过实施例22的步骤4中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-甲基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈(175mg,1.113mmol)并且通过prep-HPLC prep-HPLC纯化残余物(柱:XBridge C18 OBD Prep柱,100mm X 5um,19mm X 250mm;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内30B至40B;254、220nm),以产生呈白色固体的4-((5-氰基-2-甲基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(74.5mg,22.5%产率)。MS (ESI,正离子)m/z:292.25(M+1)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.07-7.99(m,3H),7.71(d,J=7.7Hz,2H),7.65(d,J=8.4Hz,1H),6.96(d,J=7.7Hz,2H),6.62(s,1H),5.54(s,2H),2.45(s,3H)。

[0830] 实施例43

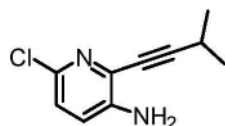
[0831] 4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

[0832]



[0833] 步骤1:6-氯-2-(3-甲基丁-1-炔-1-基)吡啶-3-胺

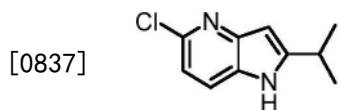
[0834]



[0835] 在室温下在氩气气氛下向6-氯-2-碘吡啶-3-胺(900mg,3.537mmol,1.00当量)在ACN(10.00mL)中的溶液中添加TEA(8mL)、CuI(33.68mg,0.177mmol,0.05当量)、Pd(PPh₃)₄(408.71mg,0.354mmol,0.10当量)和1-丁炔,3-甲基-(265mg,3.891mmol,1.1当量)。在室温下搅拌20小时后,将混合物在减压下浓缩,并将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:石

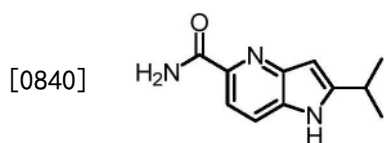
油醚/乙酸乙酯2:3),以产生呈浅棕色固体的6-氯-2-(3-甲基-丁-1-炔-1-基)吡啶-3-胺(620mg,90%产率)。

[0836] 步骤2:5-氯-2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶



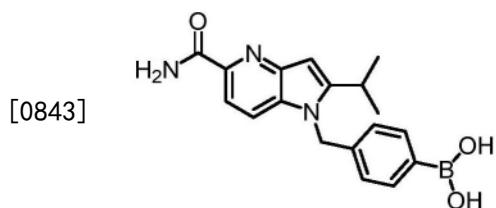
[0838] 在室温下向6-氯-2-(3-甲基-丁-1-炔-1-基)吡啶-3-胺(580mg,2.980mmol,1.00当量)在干DMF(5.00mL)中的溶液中添加t-BuOK(669mg,5.959mmol,2当量)。在室温下搅拌4小时后,将反应混合物倒入冷水中,并且形成棕色沉淀物。将固体通过过滤收集,用水洗涤,并且在空气中干燥,以产生呈棕色固体的5-氯-2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(440mg,75.9%产率)。

[0839] 步骤3:2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺



[0841] 通过实施例41的步骤1中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用5-氯-2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(500mg,2.569mmol)。产率:390mg(63.7%)的黄色固体。

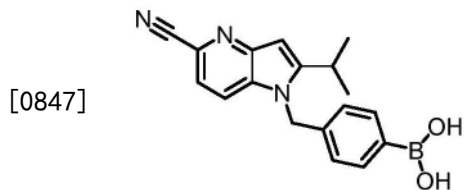
[0842] 步骤4:4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



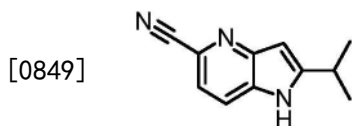
[0844] 通过实施例22的步骤4中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺(150mg,0.74mmol)。将粗产物通过Prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5um;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内20B至38B;254/220nm),以提供呈黄色固体的4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(76.1mg,29.5%产率)。MS(ESI,正离子)m/z:338.30(M+1)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ7.98(d,J=15.7Hz,3H),7.89-7.74(m,2H),7.67(d,J=7.7Hz,2H),7.40(d,J=3.2Hz,1H),6.87(d,J=7.7Hz,2H),6.54(s,1H),5.54(s,2H),3.09(sept,J=6.8Hz,1H),1.22(d,J=6.7Hz,6H)。

[0845] 实施例44

[0846] 4-((5-氰基-2-异丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

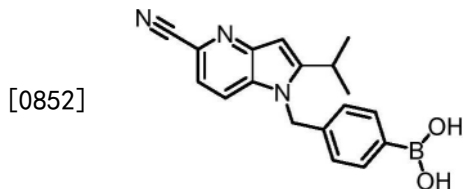


[0848] 步骤1:2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈



[0850] 通过实施例33的步骤1中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺(150mg,0.74mmol)。产率:35mg(15.8%)。MS(ESI,正离子)m/z:186.20(M+1)。

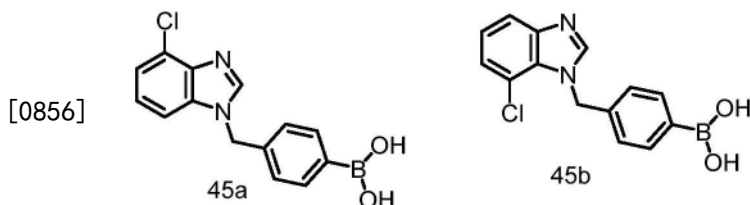
[0851] 步骤2:4-((5-氰基-2-异丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



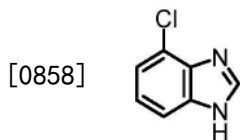
[0853] 通过实施例22的步骤4中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-异丙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲腈(35mg,0.19mmol)。将粗产物通过Prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5um;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内15B至65B;254/220nm),以提供呈白色固体的4-((5-氰基-2-异丙基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(38.6mg,63.3%产率)。MS(ESI,正离子)m/z:320.30(M+1)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm) δ8.06-7.87(m,3H),7.65(m,3H),6.88(d,J=7.9Hz,2H),6.64(s,1H),5.57(s,2H),3.11(sept,J=6.8Hz,1H),1.21(d,J=6.7Hz,6H)。

[0854] 实施例45

[0855] 4-((4-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(45a)和4-((7-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(45b)的合成。

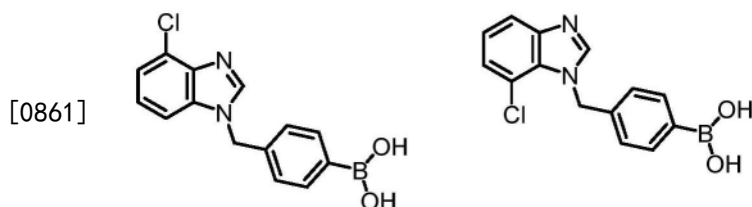


[0857] 步骤1:4-氯-1H-1,3-苯并二唑



[0859] 向3-氯苯-1,2-二胺(200mg,1.403mmol,1.00当量)在H₂O(5.00mL)中的悬浮液中添加HCOOH(129mg,2.805mmol,2.0当量)。将所得混合物在100℃下搅拌3小时。在冷却至室温之后,将反应混合物用2M氢氧化钠调整至pH=9,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥并且进行过滤。将滤液蒸干,以产生呈棕黄色固体的4-氯-1H-1,3-苯并二唑(180mg,84.1%产率)。

[0860] 步骤2:4-((4-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(45a)和4-((7-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(45b)



[0862] 通过实施例22的步骤4中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-氯-1H-1,3-苯并二唑(180mg,1.18mmol)。将残余物通过prep-HPLC纯化(柱:YMC-Actus Triart C18, 30*250,5um;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:ACN;流速:45mL/min;梯度:在7min内20B至30B;254、220nm;室温1:6.45min;室温2:7.58min),以提供两种组分:

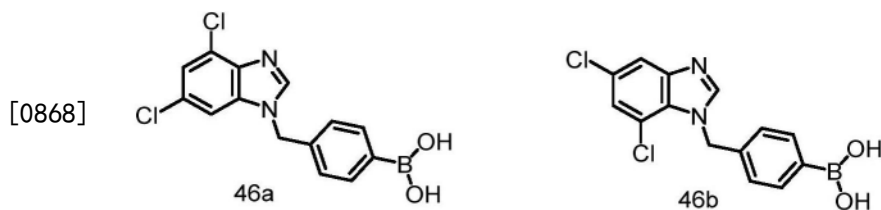
[0863] 组分1:室温:6.45min。30.0mg(7.6%产率)的呈灰白色固体的4-((4-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(45a)。MS(ESI,正离子)m/z:287.15(M+1)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆,ppm) δ8.50(s,1H),8.07(s,2H),7.75-7.63(m,2H),7.47(m,1H),7.30-7.12(m,4H),5.51(s,2H)。

[0864] 组分2:室温:7.58min。33.3mg(8.4%产率)的呈灰白色固体的4-((7-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(45b)。MS(ESI,正离子)m/z:287.10(M+1)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆,ppm) δ8.49(d,J=12.1Hz,1H),8.04(s,2H),7.75-7.63(m,3H),7.29-7.14(m,2H),7.00(d,J=7.8Hz,2H),5.75(s,2H)。

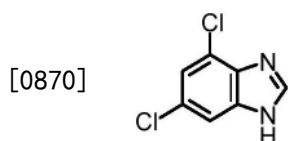
[0865] 实施例46

[0866] 4-((4,6-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(46a)和4-((5,7-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(46b)的合成。

[0867] 基)甲基)苯基硼酸(46a)的合成。

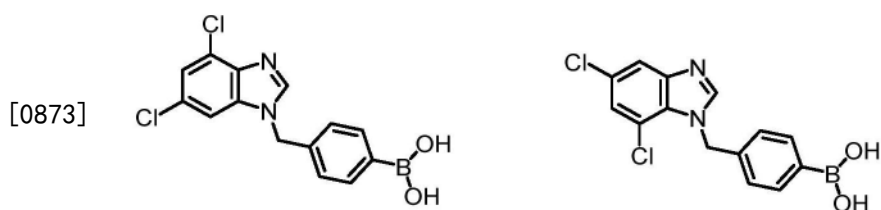


[0869] 步骤1:4,6-二氯-1H-1,3-苯并二唑



[0871] 通过实施例45的步骤1中的方法合成标题化合物,不同之处在于使用3,5-二氯苯-1,2-二胺(300.00mg,1.70mmol)。产率:280mg(88.4%)的浅黄色固体。

[0872] 步骤2:4-((4,6-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸和4-((5,7-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸



[0874] 通过实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4,6-二

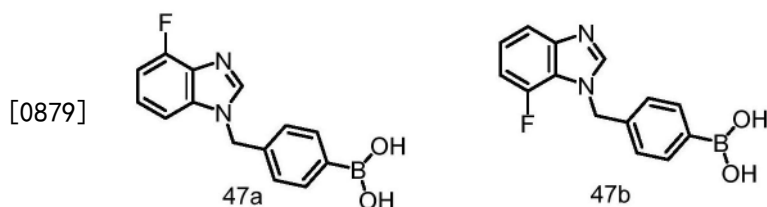
氯-1H-1,3-苯并二唑 (150mg, 0.802mmol)。将残余物通过Prep-HPLC纯化(柱:Sunfire prep C18柱, 30*150, 5 μ m; 流动相A:水 (0.1%FA), 流动相B:ACN; 流速:60mL/min; 梯度:在10min内 35B至40B; 254/220nm; 室温1:7.03min; 室温2:8.47min), 以提供两种组分:

[0875] 组分1:室温:7.03min。27.9mg (10.3%产率)的呈白色固体的4-((5,7-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(46b)。MS (ESI, 正离子) m/z: 321.20 (M+1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.56 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.78 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.36 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.74 (s, 2H)。

[0876] 组分2:室温:8.47min。17.4mg (6.8%产率)的呈白色固体的4-((4,6-二氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(46a)。MS (ESI, 正离子) m/z: 321.15 (M+1)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.56 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.39 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.7Hz, 2H), 5.51 (s, 2H)。

[0877] 实施例47

[0878] 4-((4-氟-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(47a)和4-((7-氟-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(47b)的合成



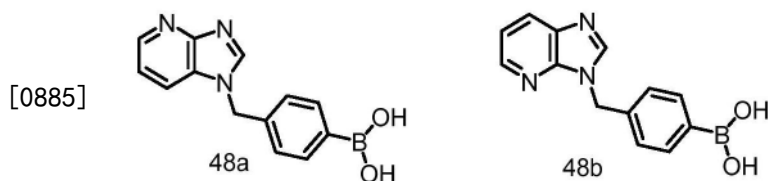
[0880] 通过实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-氟-1H-1,3-苯并二唑 (150mg, 1.102mmol)。将残余物通过Prep-HPLC纯化(柱:Sunfire prep C18柱, 30*150, 5 μ m; 流动相A:水 (0.1%FA), 流动相B:ACN; 流速:60mL/min; 梯度:在10min内 10B至35B; 254/220nm; 室温1:8.3min; 室温2:8.98min), 以提供两种组分:

[0881] 组分1:室温:8.30min。57.7mg (18.8%产率)的呈白色固体的4-((4-氟-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(47a)。MS (ESI, 正离子) m/z: 271.20 (M+1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 5.51 (s, 2H)。

[0882] 组分2:室温:8.98min。90.4mg (29.5%产率)的呈白色固体的4-((7-氟-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(47b)。MS (ESI, 正离子) m/z: 271.25 (M+1)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.45 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.01 (dd, J=11.5, 8.0Hz, 1H), 5.55 (s, 2H)。

[0883] 实施例48

[0884] 4-(咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基甲基)苯基硼酸(48a)和4-(咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基甲基)苯基硼酸(48b)的合成



[0886] 通过实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用3H-咪唑

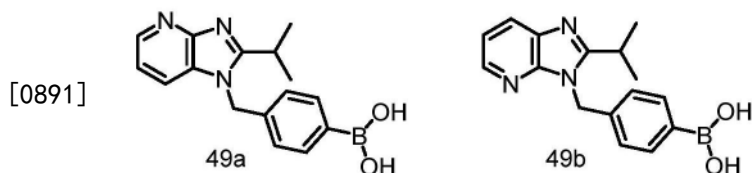
并[4,5-b]吡啶(150.00mg,1.259mmol)。将残余物通过prep-HPLC纯化(柱:XBridge C18 OBD Prep柱,100Å,5μm,19mm X 250mm;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内7B至17B;254、220nm;室温1:7.70min;室温2:9.88min),以提供两种组分:

[0887] 组分1:室温:7.70min。55.9mg(16.3%产率)的呈白色固体的4-(咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基甲基)苯基硼酸(48a)。MS(ESI,正离子)m/z:254.25(M+1)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.65(s,1H),8.38(dd,J=4.7,1.5Hz,1H),8.05(s,2H),7.93(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),7.75-7.69(m,2H),7.39-7.10(m,3H),5.52(s,2H)。

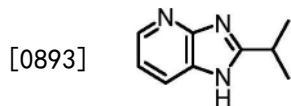
[0888] 组分2:室温:9.88min。73.3mg(22.7%产率)的呈白色固体的4-(咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基甲基)苯基硼酸(48b)。MS(ESI,正离子)m/z:254.20(M+1)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.59(s,1H),8.35(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),8.09(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),8.02(d,J=4.5Hz,2H),7.74-7.67(m,2H),7.31-7.22(m,3H),5.49(s,2H)。

[0889] 实施例49

[0890] 4-((2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(49a)和4-((2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(49b)的合成。

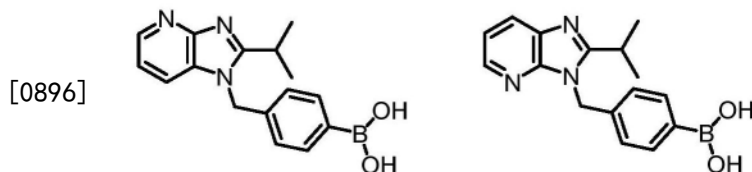


[0892] 步骤1:2-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶



[0894] 通过在实施例37的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用吡啶-2,3-二胺(300mg,2.749mmol)和异丁醛(198mg,2.749mmol)。将粗产物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/石油醚3:2),以提供呈黄色固体的2-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(210mg,26.1%产率)。

[0895] 步骤2:4-((2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸和4-((2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸



[0897] 通过实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(210mg,1.30mmol)。将残余物通过prep-HPLC纯化(柱:XBridge C18 OBD Prep柱,100Å,5μm,19mm X 250mm;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在8min内10B至35B;254、220nm;室温1:3.60min;室温2:6.72min),以提供两种组分:

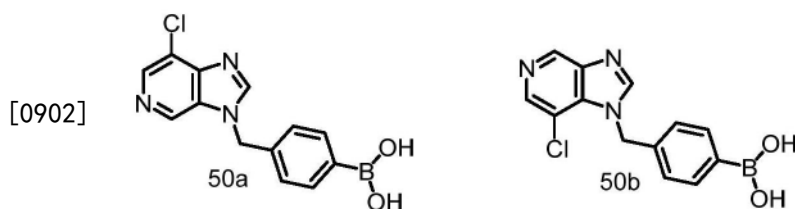
[0898] 组分1:室温:3.60min。8.0mg(2.0%产率)的呈白色固体的4-((2-异丙基咪唑并

[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(49a)。MS (ESI, 正离子) m/z : 296.30 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.28-7.93 (m, 4H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.39 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.12 (dd, $J=7.6, 6.3\text{Hz}$, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.20-3.08 (m, 1H), 1.32 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。

[0899] 组分2: 室温: 6.72min。14.6mg (3.6% 产率) 的呈棕色固体的4-((2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(49b)。MS (ESI, 正离子) m/z : 296.25 (M+1)。 ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.28 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.14-7.86 (m, 3H), 7.69 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.25 (dd, $J=7.9, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.22 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 1.18 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H)。

[0900] 实施例50

[0901] 4-((7-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(50a)和4-((7-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(50b)的合成



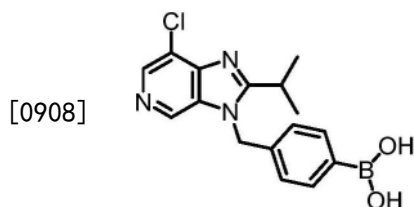
[0903] 通过实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用7-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(150mg, 0.977mmol)。将残余物通过prep-HPLC纯化(柱: XBridge C18 OBD Prep柱, 100Å, 5μm, 19mm X 250mm; 流动相A: 水(10MMOL/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 流动相B: ACN; 流速: 25mL/min; 梯度: 在7min内20B至30B; 254/220nm; 室温1: 6.58min; 室温2: 6.72min), 以提供两种组分:

[0904] 组分1: 室温: 6.58min。12.6mg (4.5% 产率) 的呈白色固体的4-((7-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(50a)。MS (ESI, 正离子) m/z : 287.85 (M+1)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.25 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.40 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 5.66 (s, 2H)。

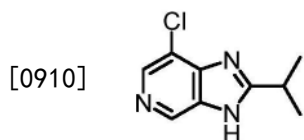
[0905] 组分2: 室温: 6.72min。29.6mg (10.5% 产率) 的呈白色固体的4-((7-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(50b)。MS (ESI, 正离子) m/z : 288.20 (M+1)。 ^1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.74-7.72 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.08-7.06 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 5.77 (s, 2H)。

[0906] 实施例51

[0907] 4-((7-氯-2-异丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸的合成

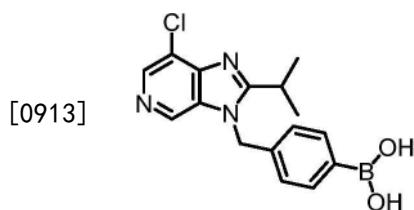


[0909] 步骤1: 7-氯-2-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶



[0911] 在室温下向5-氯吡啶-3,4-二胺(300mg, 2.09mmol, 1.00当量)在N,N-二甲基异丁酰胺(6.00mL, 0.21mmol, 0.02当量)中的经搅拌的溶液中添加咪唑盐酸盐(328mg, 3.13mmol, 1.50当量)。在140℃下搅拌24小时后,将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/石油醚9:11),以得到呈黄色固体的7-氯-2-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(150mg, 34.9%产率)。

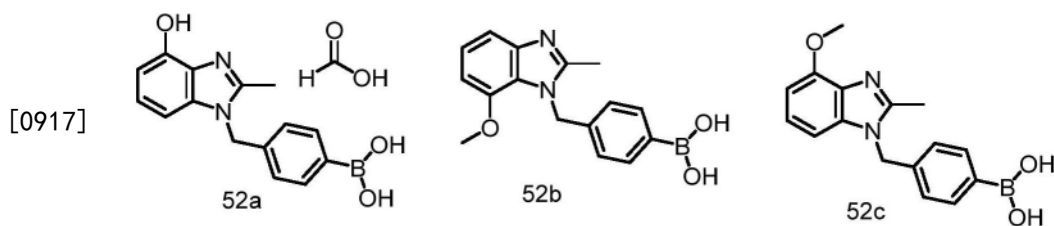
[0912] 步骤2:4-((7-氯-2-异丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸



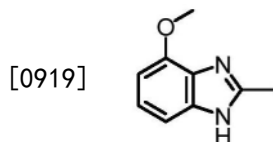
[0914] 通过实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用7-氯-2-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(150mg, 0.77mmol)。将残余物通过prep-HPLC纯化(柱:YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5um;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:ACN;流速:45mL/min;梯度:在7min内5B至22B;254, 220nm),以提供呈白色固体的4-((7-氯-2-异丙基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(30.7mg, 11.9%产率)。MS(ESI, 正离子)m/z: 330.20(M+1)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.98(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.10(d, J=16.3Hz, 2H), 7.77(d, J=7.8Hz, 2H), 7.37(d, J=7.8Hz, 2H), 5.61(s, 2H), 3.19-3.11(m, 1H), 1.42-1.18(m, 6H)。

[0915] 实施例52

[0916] 4-((4-羟基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸与2.0甲酸(52a)、4-((7-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(52b)和4-((4-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(52c)的合成



[0918] 步骤1:4-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑

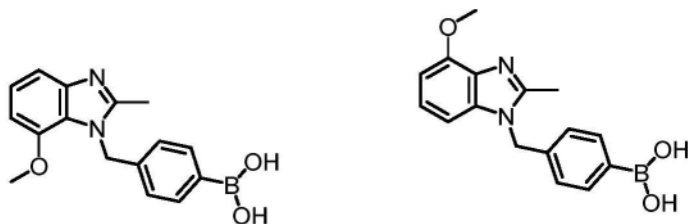


[0920] 通过实施例37的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用3-甲氧基苯-1,2-二胺(500mg, 3.62mmol)。产率:250mg(27.5%)的白色固体。MS(ESI, 正离子)m/z: 163.25(M+1)。

[0921] 步骤2:4-((7-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(52b)和4-

((4-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(52c)

[0922]



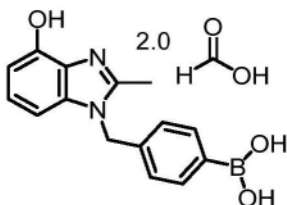
[0923] 通过实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-甲氧基-2-甲基-1H-1,3-苯并二唑(0.25g,1.54mmol)。将残余物通过prep-HPLC纯化(柱:YMC-Actus Triart C18,30*250,5um;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:45mL/min;梯度:在7min内20B至30B;254、220nm;室温1:9.05min;室温2:11.02min),以提供两种组分:

[0924] 组分1:室温:9.05min。22.2mg(4.8%产率)的呈白色固体的4-((7-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(52b)。MS(ESI,正离子) m/z :296.90(M+1)。 ^1H -NMR(400MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 7.99(s,2H),7.75-7.66(m,2H),7.13-6.94(dd, $J=8.1,0.9\text{Hz}$,1H),7.04(t, $J=8.0\text{Hz}$,1H),7.00-6.94(m,2H),6.73(dd, $J=7.9,0.9\text{Hz}$,1H),5.60(s,2H),3.78(s,3H),2.39(s,3H)。

[0925] 组分2:室温:11.02min。110mg(23.7%产率)的呈白色固体的4-((4-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(52c)。MS(ESI,正离子) m/z :296.90(M+1)。 ^1H -NMR(400MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 8.01(s,2H),7.73-7.66(m,2H),7.08-6.96(m,4H),6.65(dd, $J=7.3,1.5\text{Hz}$,1H),5.41(s,2H),3.90(s,3H),2.45(s,3H)。

[0926] 步骤3:4-((4-羟基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸甲酸盐与2.0甲酸(52a)

[0927]

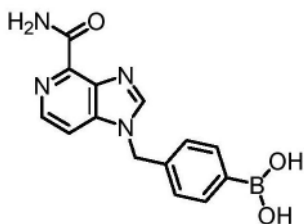


[0928] 通过实施例35的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((4-甲氧基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-硼酸(80mg,0.27mmol)。将残余物通过prep-HPLC纯化(柱:YMC-Actus Triart C18,30*250,5um;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:45mL/min;梯度:在7min内5B至30B;254/220nm;室温1:5.78min),以提供呈白色固体的4-((4-羟基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸:甲酸(52a,16.3mg,21.4%产率)。MS(ESI,正离子) m/z :282.90(M+1)。 ^1H -NMR(400MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 9.63(s,1H),8.15(s,2H),8.06(s,1H),7.72(d, $J=7.8\text{Hz}$,2H),7.06(d, $J=7.8\text{Hz}$,2H),6.96-6.78(m,2H),6.51(dd, $J=7.7,1.1\text{Hz}$,1H),5.40(s,2H),2.48(s,3H)

[0929] 实施例53

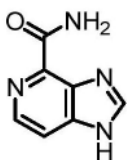
[0930] 4-((4-氨基甲酰基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

[0931]



[0932] 步骤1: 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲酰胺

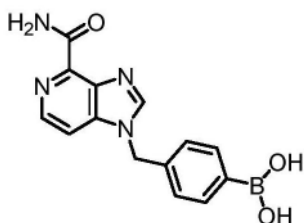
[0933]



[0934] 通过实施例41的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 (220mg, 1.43mmol)。产率: 160mg (50.1%) 的紫色固体。MS (ESI, 正离子) m/z : 162.99 (M+1)。

[0935] 步骤2: 4-((4-氨基甲酰基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

[0936]

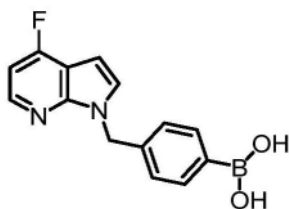


[0937] 通过实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲酰胺 (82.00mg, 0.506mmol)。将残余物通过prep-HPLC纯化 (柱: YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5 μ m; 流动相A: 水 (10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O), 流动相B: ACN; 流速: 45mL/min; 梯度: 在7min内20B至30B; 254/220nm; 室温: 9.05min), 柱: Sunfire prep C18柱, 30*150, 5 μ m; 流动相A: 水 (0.1% FA), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在7.5min内4B至12B; 254/220nm), 以提供呈白色固体的4-((4-氨基甲酰基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸 (19.2mg, 12.8% 产率)。MS (ESI, 正离子) m/z : 297.25 (M+1)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.80-7.67 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 2H), 5.58 (s, 2H)。

[0938] 实施例54

[0939] 4-((4-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

[0940]



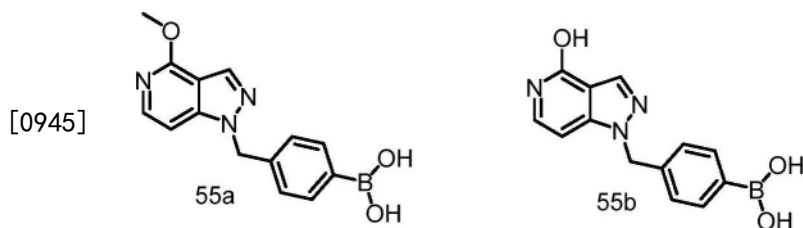
[0941] 通过实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (150mg, 1.102mmol)。将残余物通过prep-HPLC纯化 (柱: YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5 μ m; 流动相A: 水 (0.05% FA), 流动相B: ACN:MEOH=4:1; 流速: 45mL/min; 梯度: 在7min内35B至55B; 254/220nm, 室温: 7.27min), 以提供呈白色固体的4-((4-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸 (157.9mg, 50.8% 产率)。MS (ESI, 正离子) m/z :

271.10 (M+1)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.33-8.22 (m, 1H), 8.01 (d, J=1.9Hz, 2H), 7.71 (d, J=7.9Hz, 3H), 7.18 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.02 (dd, J=10.8, 5.6Hz, 1H), 6.62 (t, J=2.7Hz, 1H), 5.51 (s, 2H)。

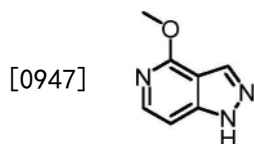
[0942] 实施例55

[0943] 4-((4-甲氧基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(55a)和4-((4-羟基吡唑并[4,3-c]

[0944] 吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(55b)的合成

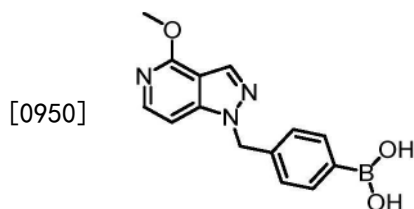


[0946] 步骤1:4-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶



[0948] 向NaOMe在MeOH(10.00mL)中的30%溶液中添加4-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(500.00mg, 1当量)。将所得混合物在140℃下搅拌2h。在冷却至室温后,将反应混合物用水淬灭,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以产生呈黄色固体的4-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(300mg, 60.54%产率)。

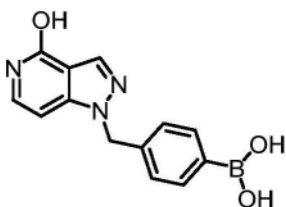
[0949] 步骤2:4-((4-甲氧基咪唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(55a)



[0951] 向4-甲氧基-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(280mg, 1.840mmol, 1.00当量, 98%)在DMF(10.00mL)中的溶液中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(474mg, 2.21mmol, 1.2当量)和碳酸铯(1.20g, 3.68mmol, 2当量)。在室温下搅拌2h后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过以下纯化:柱:Sunfire prep C18柱, 30*150, 5um;流动相A:水(0.1%FA), 流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内20B至30B;254/220nm;室温1:5.02min;室温2:9.17min),以产生100mg(18.4%产率)的呈白色固体的4-((4-甲氧基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(55a)。MS(ESI, 正离子)m/z:284.25 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.90 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.32 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.5Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.00 (s, 3H)。

[0952] 步骤3:4-((4-羟基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

[0953]

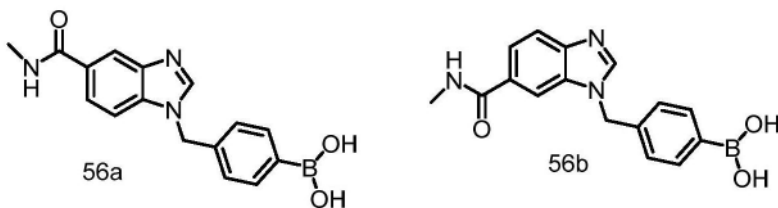


[0954] 向4-((4-甲氧基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(55a, 85.00mg, 0.300mmol, 1.00当量)在ACN(5mL)中的溶液中添加TMSI(1.0mL)。在90℃下搅拌1h后,将反应混合物在减压下浓缩。将粗产物通过Prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱, 19*250mm, 5μm; 流动相A:水(0.1%FA), 流动相B:ACN; 流速:20mL/min; 梯度:在7min内10B至71B; 254/220nm; 室温:5.83min), 以提供呈白色固体的4-((4-羟基吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(55c, 57.0mg, 67.8%产率)。MS (ESI, 正离子) m/z: 270.20 (M+1)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm) ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.05(d, J=5.7Hz, 1H), 8.06(d, J=0.8Hz, 2H), 7.82-7.69(m, 2H), 7.25-7.12(m, 3H), 6.70-6.61(m, 1H), 5.54(s, 2H)。

[0955] 实施例56

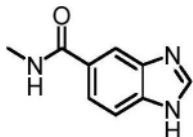
[0956] 4-((5-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(56a)和4-((6-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(56b)的合成

[0957]



[0958] 步骤1:N-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺

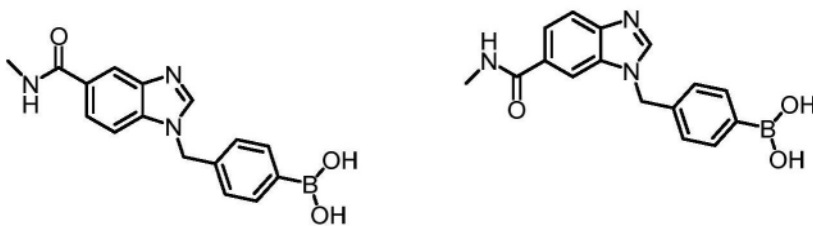
[0959]



[0960] 将1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(500mg, 1.00当量)溶解于CH₃NH₂的溶液(10.00mL, 在MeOH中30%)中。在80℃下搅拌过夜后,将反应混合物冷却至室温,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法在100g硅胶上纯化(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯100%, 1:3), 以产生呈灰白色固体的N-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(300mg, 60.3%产率)。

[0961] 步骤2:4-((5-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(56a)和4-((6-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(56b)

[0962]



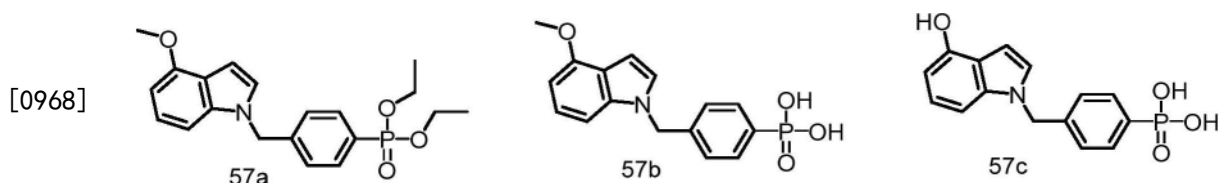
[0963] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用N-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(200mg, 1.142mmol)。获得两种组分:

[0964] 组分1:室温:5.02min。77.7mg (21.8%产率)的呈白色固体的4-((6-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(56b)。MS (ESI,正离子) m/z :310.30 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.56 (s, 1H), 8.43-8.34 (m, 1H), 8.03 (s, 3H), 7.79-7.68 (m, 4H), 7.31-7.20 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 2.79 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H)。

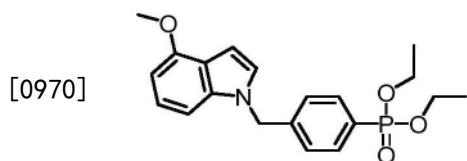
[0965] 组分2:室温:6.65min。41.3mg (11.5%产率)的呈白色固体的4-((5-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(56a)。MS (ESI,正离子) m/z :310.30 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.74 (dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$, 3H), 7.56 (dd, $J=8.5, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 2.80 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 3H)。

[0966] 实施例57

[0967] 4-((4-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(57a)、4-((4-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(57b)和4-((4-羟基吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(57c)的合成

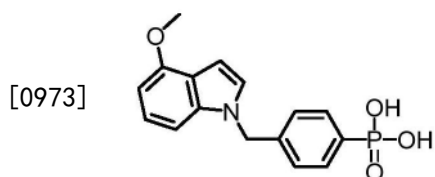


[0969] 步骤1:4-((4-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(57a)



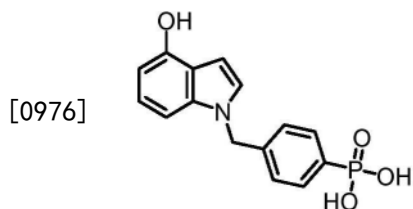
[0971] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-甲氧基-1H-吡啶(250mg, 1.70mmol)和4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(782mg, 2.55mmol)来产生呈黄色固体的4-((4-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(57a, 355mg, 55.0%)。MS (ESI, 正离子) m/z :374.25 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.71-7.58 (m, 2H), 7.40 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=8.1, 3.9\text{Hz}$, 2H), 7.09-6.96 (m, 2H), 6.60-6.48 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.97 (dq, $J=8.3, 7.0, 2.7\text{Hz}$, 4H), 3.87 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 6H)。

[0972] 步骤2:4-((4-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(57b)



[0974] 通过实施例85的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((4-甲氧基吡啶-1-基)甲基)-苯基膦酸二乙酯(170.00mg, 0.46mmol)来产生呈灰白色固体的4-((4-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(57b, 85mg, 50.0%)。MS (ESI, 正离子) m/z :318.05 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.59 (dd, $J=12.8, 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 6.52 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

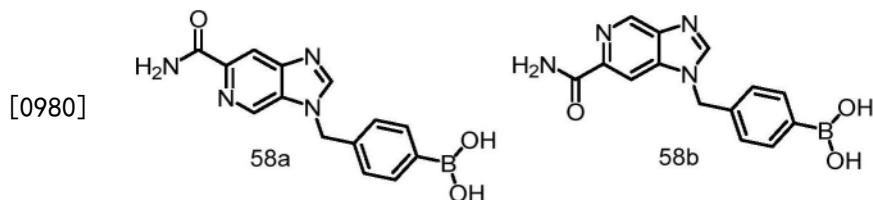
[0975] 步骤3:4-((4-羟基吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(57c)



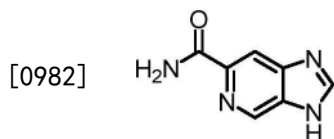
[0977] 通过实施例35的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((4-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基磷酸(70.00mg,0.22mmol)来产生4-((4-甲氧基吡啶-1-基)甲基)苯基磷酸(57c,20.3mg,50.0%)。MS (ESI,正离子) m/z : 304.05 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O, ppm) δ 7.63-7.50 (m, 2H), 7.29 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.98-6.70 (m, 2H), 6.51 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 6.38 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 5.33 (s, 2H)。

[0978] 实施例58

[0979] 4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(58a)和4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(58b)的合成

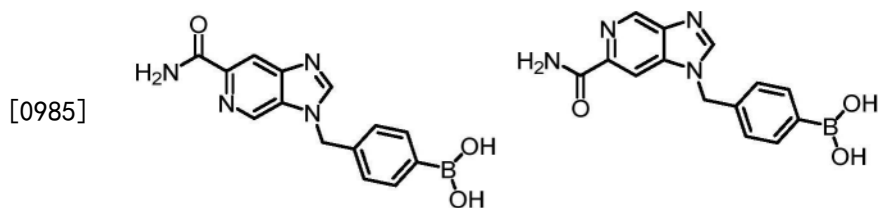


[0981] 步骤1: 3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酰胺



[0983] 将3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸甲酯(200mg,1.13mmol)溶解于密封管内的 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10mL)中。将所得混合物在80℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并且蒸干,以产生呈浅黄色固体的3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酰胺(180mg,98.3%产率)。

[0984] 步骤2: 4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(58a)和4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(58b)



[0986] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酰胺(80mg,0.493mmol)。获得两种组分:

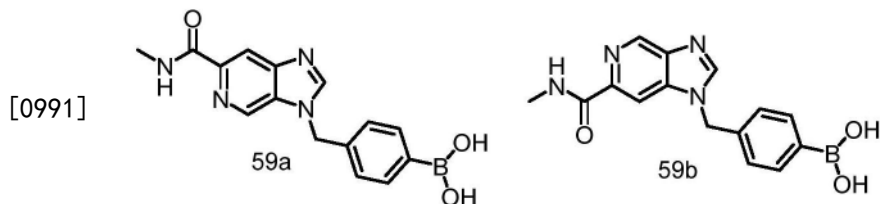
[0987] 组分1: 室温: 13.05min。28.9mg (18.9%产率) 的呈白色固体的4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(58b)。MS (ESI,正离子) m/z : 297.30 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.98 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.26 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 5.66 (s, 2H)。

[0988] 组分2: 室温: 14.0min。21.2mg (13.9%产率) 的呈白色固体的4-((6-氨基甲酰基咪

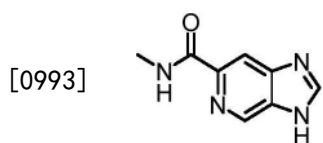
唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(58a)。MS (ESI, 正离子) m/z : 297.30 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.88 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11-8.03 (m, 3H), 7.76 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 5.67 (s, 2H)。

[0989] 实施例59

[0990] 4-((6-(甲基氨基甲酰基)咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(59a)和4-((6-(甲基氨基甲酰基)咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(59b)的合成

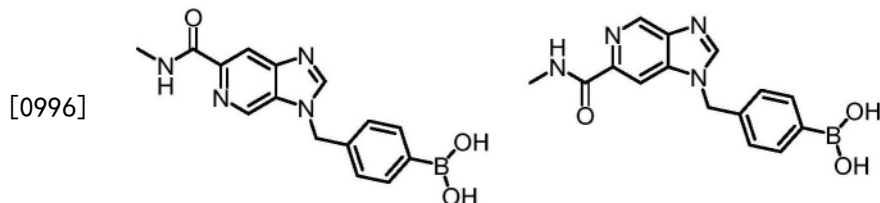


[0992] 步骤1:N-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酰胺



[0994] 在室温下向3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸(250mg, 1.5mmol, 1.00当量)在DMF(5.00mL)中的溶液中添加HATU(641mg, 1.69mmol, 1.1当量)、TEA(465mg, 4.60mmol, 3当量)和甲胺(71mg, 2.30mmol, 1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌1.0h。将混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/甲醇19:1),以产生呈棕色固体的N-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酰胺(120mg, 44.5%产率)。MS (ESI, 正离子) m/z : 177.20 (M+1)。

[0995] 步骤2:4-((6-(甲基氨基甲酰基)咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(59a)和4-((6-(甲基氨基甲酰基)咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(59b)的合成



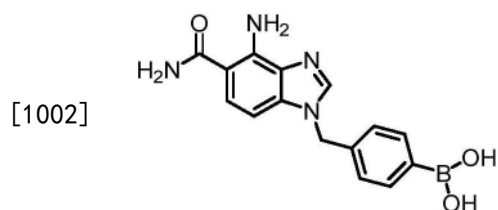
[0997] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用N-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酰胺(120mg, 0.681mmol)。获得两种组分:

[0998] 组分1:室温:13.05min。27.9mg (13.2%产率)的呈白色固体的4-((6-(甲基氨基甲酰基)咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(59b)。MS (ESI, 正离子) m/z : 311.05 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.98 (s, 1H), 8.78 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 7.75 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 5.66 (s, 2H), 2.82 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 3H)。

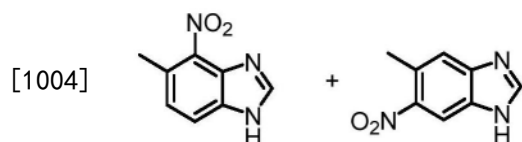
[0999] 组分2:室温:14.0min。32.6mg (15.0%产率)的呈白色固体的4-((6-(甲基氨基甲酰基)咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(59a)。MS (ESI, 正离子) m/z : 311.05 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.89 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.76 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 5.67 (s, 2H), 2.83 (s, 3H)。

[1000] 实施例60

[1001] 4-((4-氨基-5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

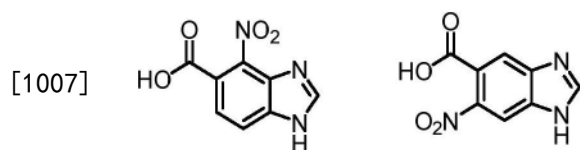


[1003] 步骤1:5-甲基-4-硝基-1H-1,3-苯并二唑和5-甲基-6-硝基-1H-1,3-苯并二唑



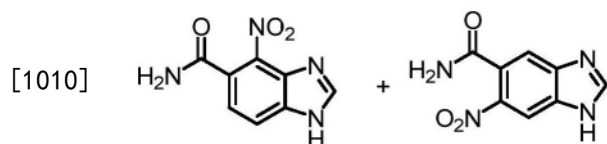
[1005] 将5-甲基苯并咪唑 (6.0g, 45.40mmol) 溶解于浓 H_2SO_4 (20mL) 中, 并冷却至 0°C 。分部分地添加 KNO_3 (1.68g, 16.646mmol, 1.10当量)。在搅拌2h后, 将反应混合物倒在冰上方, 并添加 Na_2CO_3 以调整 $\text{pH}>8$ 。将水层用EtOAc萃取, 并将组合的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。将所得黄色固体从50%MeOH/水 (80mL) 中重结晶, 以提供呈黄色固体的5-甲基-4-硝基-1H-1,3-苯并二唑和5-甲基-6-硝基-1H-1,3-苯并二唑的混合物 (2.0g, 74.6%产率)。

[1006] 步骤2:4-硝基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸和6-硝基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸



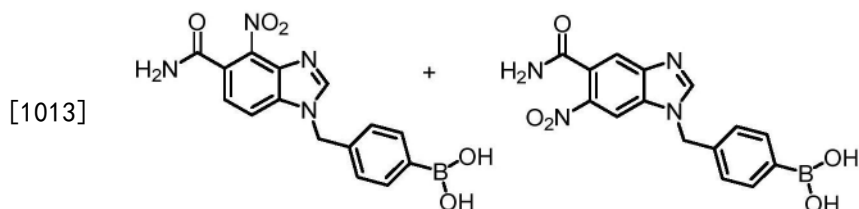
[1008] 将5-甲基-4-硝基-1H-1,3-苯并二唑和5-甲基-6-硝基-1H-1,3-苯并二唑的混合物 (2.00g, 11.289mmol, 1.00当量) 溶解于水 (30.00mL) 和 $t\text{-BuOH}$ (30.00mL) 中。添加 KMnO_4 (7.14g, 45.156mmol, 4当量), 并且在 90°C 搅拌24h后, 过滤所得混合物。将滤液在减压下浓缩。将混合物倒入水中, 并且用乙酸乙酯萃取水层。将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 洗脱液: DCM/MeOH 90:10) 纯化, 以产生4-硝基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸和6-硝基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸的混合物 (500mg, 21.4%产率)。

[1009] 步骤3:4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺和6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



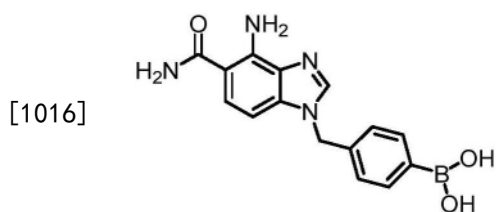
[1011] 通过实施例23的步骤3中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用4-硝基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸和6-硝基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸的混合物 (500mg, 2.41mmol), 以产生150mg的4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺和6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺的混合物 (32.1%产率)。

[1012] 步骤4: 4-((5-氨基甲酰基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基硼酸和4-((5-氨基甲酰基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基硼酸



[1014] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺和6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺的混合物(150mg, 0.73mmol),以产生(4-((5-氨基甲酰基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸和(4-((5-氨基甲酰基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸的混合物(150mg, 32.1%产率)。

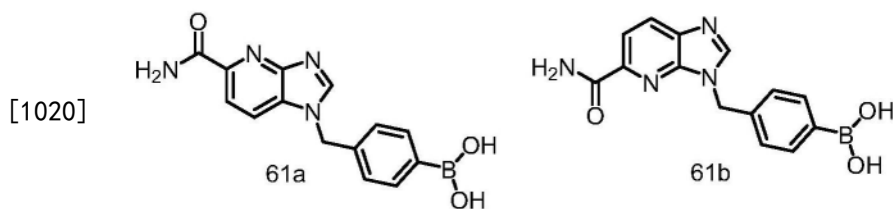
[1015] 步骤5:4-((4-氨基-5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸



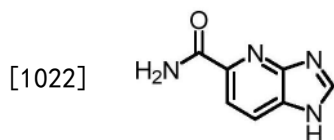
[1017] 向(4-((5-氨基甲酰基-4-硝基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸和(4-((5-氨基甲酰基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸的混合物(100mg, 0.294mmol, 1.00当量)在MeOH(5mL)中的溶液中添加Pd/C(20mg)。在室温下搅拌60h后,将所得混合物通过Celite过滤。将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过Prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,19*250mm 5um;流动相A:水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃.H₂O),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:在12min内8B至15B;254/220nm;室温:7.8min),以提供呈白色固体的4-((4-氨基-5-氨基甲酰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(3.2mg, 3.1%产率)。MS (ESI, 正离子) m/z: 311.30 (M+1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J=4.2Hz, 2H), 7.79-7.69 (m, 4H), 7.34 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.33 (s, 2H)。

[1018] 实施例61

[1019] 4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(61a)和4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(61b)的合成



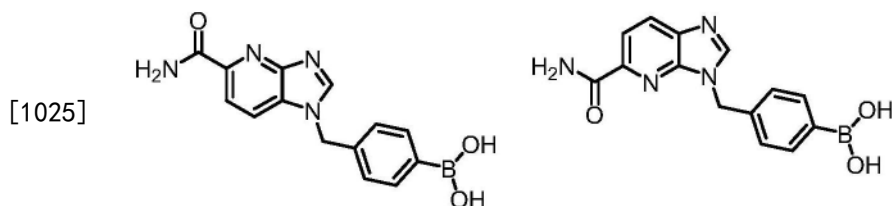
[1021] 步骤1:1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺



[1023] 通过实施例58的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1H-咪唑

并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯(400mg, 2.26mmol)。产率: 350mg (83.1%) 的浅黄色固体。

[1024] 步骤2: 4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(61a)和4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(61b)



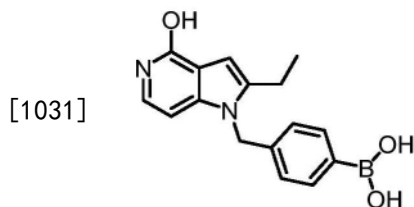
[1026] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺(100mg, 0.62mmol)。获得两种组分:

[1027] 组分1: 室温: 13.05min。40.4mg (21.3% 产率) 的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(61a)。MS (ESI, 正离子) m/z : 297.25 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.83 (s, 1H), 8.17-8.05 (m, 4H), 7.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.30 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 5.58 (s, 2H)。

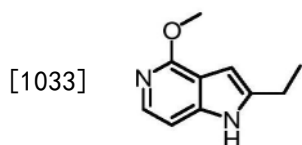
[1028] 组分2: 室温: 14.0min。44.8mg (23.6% 产率) 的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(61b)。MS (ESI, 正离子) m/z : 297.30 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.78 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 8.09 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 7.99 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 5.60 (s, 2H)。

[1029] 实施例62

[1030] 4-((2-乙基-4-羟基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成



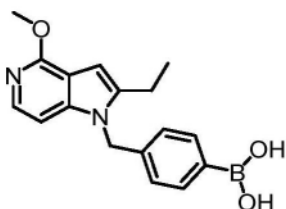
[1032] 步骤1: 2-乙基-4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶



[1034] 在1-丁炔(3.00当量)气氛下向3-碘-2-甲氧基吡啶-4-胺(2.00g, 7.999mmol, 1.00当量)在THF(400mL)中的经搅拌的溶液中添加 K_2CO_3 (2.21g, 15.998mmol, 2.00当量)、Pd(PPh_3)₄(0.92g, 0.800mmol, 0.10当量)、和XPhos(0.76g, 1.600mmol, 0.20当量)。将反应混合物回流24h。在减压下浓缩后, 将残余物通过快速色谱法在硅胶柱(PE/EtOAc, 梯度100:0至85:15)上进行纯化, 以产生呈棕色固体的2-乙基-4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(350mg, 23.1% 产率)。

[1035] 步骤2: 4-((2-乙基-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

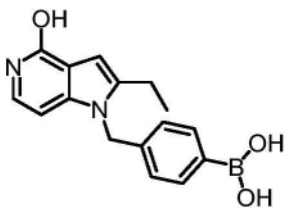
[1036]



[1037] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-乙基-4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (250.00mg, 1.419mmol)。产率: 268mg (58.2% 产率) 的白色固体。

[1038] 步骤3: 4-((2-乙基-4-羟基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

[1039]

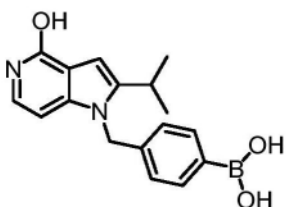


[1040] 通过实施例55的步骤3中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((2-乙基-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸 (268mg, 0.864mmol)。产率: 75.9mg (29.3%) 的白色固体。MS (ESI, 正离子) m/z: 297.10 (M+1); ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 10.62 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.73 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.93 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.42 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.76 (q, J=7.4Hz, 2H), 1.19 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[1041] 实施例63

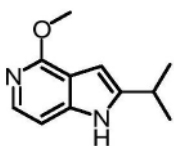
[1042] 4-((4-羟基-2-异丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

[1043]



[1044] 步骤1: 2-异丙基-4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

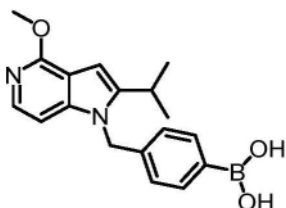
[1045]



[1046] 通过在实施例37的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用3-碘-2-甲氧基吡啶-4-胺 (0.60g, 2.40mmol) 和3-甲基-1-丁炔 (0.33g, 4.799mmol)。产率: 0.25g (54.8%) 的棕色固体。

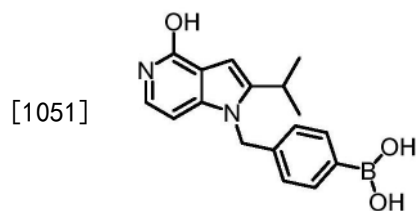
[1047] 步骤2: 4-((2-异丙基-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

[1048]



[1049] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-异丙基-4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(250mg,1.314mmol)。产率:230mg(54.0%)的浅棕色固体。MS(ESI,正离子)m/z:325.35(M+1)。

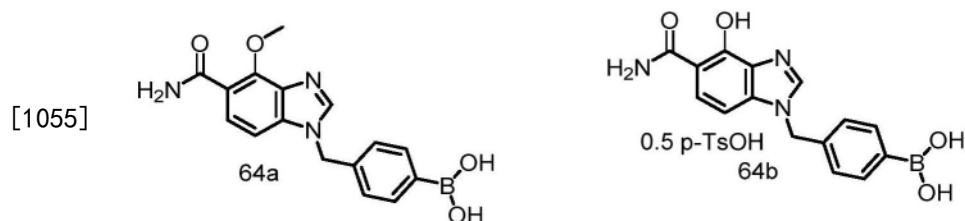
[1050] 步骤3:4-((4-羟基-2-异丙基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



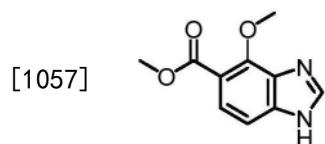
[1052] 通过实施例55的步骤3中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((2-异丙基-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(130.00mg,0.30mmol)。产率:75.9mg(29.3%)的白色固体。MS(ESI,正离子)m/z:311.25(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ10.75(d,J=5.2Hz,1H),8.00(s,2H),7.71(d,J=7.8Hz,2H),6.92(dd,J=17.2,7.1Hz,3H),6.39(d,J=7.6Hz,2H),5.37(s,2H),2.92(sept,J=6.7Hz,1H),1.15(d,J=6.7Hz,6H)。

[1053] 实施例64

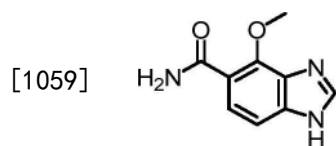
[1054] 4-((5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(64a)和4-((5-氨基甲酰基-4-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸与0.5对甲苯磺酸(64b)的合成



[1056] 步骤1:4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



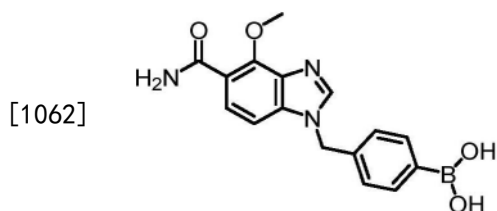
[1058] 向3,4-二氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(0.50g,2.548mmol,1.00当量)在DMF(10.00mL)中的溶液中添加1H-咪唑盐酸盐(0.35g,1当量)。在140℃下搅拌24h后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且进行过滤。将滤液在减压下浓缩并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱液:EA/PE 1:3),以产生4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(0.4g,76.1%产率)。步骤2:4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺



[1060] 将4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(0.40g,1当量)在NH₃H₂O(10.00mL)中

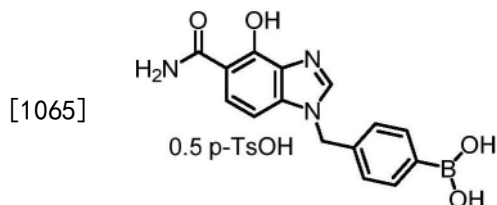
的混合物在80℃下搅拌48h。在将反应混合物冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法在40g硅胶上纯化(洗脱液:石油醚-乙酸乙酯100%,2:1),以产生呈浅棕色固体的4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(0.25g,36.2%产率)。

[1061] 步骤3:4-((5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸



[1063] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(250mg,1.31mmol)来产生白色固体(120mg,20%产率)。MS (ESI,正离子) m/z :326.30 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 8.45 (t, J =1.8Hz,1H), 8.05 (d, J =2.5Hz,2H), 7.78-7.64 (m,4H), 7.43 (s,1H), 7.22 (dd, J =16.8,8.2Hz,3H), 5.50 (s,2H), 4.43 (t, J =1.8Hz,3H)。

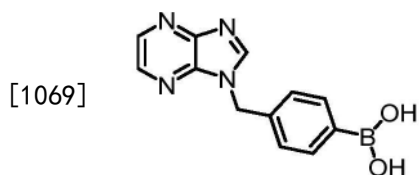
[1064] 步骤4:4-((5-氨基甲酰基-4-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸;对甲苯磺酸盐(64b)



[1066] 向4-((5-氨基甲酰基-4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(85mg,0.261mmol,1.00当量)在乙腈(5mL)中的溶液中添加LiI(70.0mg,0.523mmol,2.00当量)和对甲苯磺酸(90mg,0.523mmol,2.00当量)。在85℃下搅拌2小时后,将反应混合物冷却至室温并且在减压下浓缩。将粗产物通过Prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5 μ m;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内5B至36B;254/220nm;室温1:6min),以产生呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-4-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸与0.5对甲苯磺酸(64b,21.1mg,16.0%产率)。MS (ESI,正离子) m/z :312.25 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz,DMSO- d_6 /D $_2$ O,ppm) δ 8.75 (s,1H), 7.75-7.65 (m,3H), 7.49 (d, J =7.7Hz,1H), 7.27 (d, J =7.6Hz,2H), 7.15 (d, J =7.8Hz,1H), 7.02 (d, J =8.8Hz,1H), 5.52 (s,2H), 2.27 (s,2H)。

[1067] 实施例65

[1068] 4-(咪唑并[4,5-b]吡嗪-1-基甲基)苯基硼酸的合成

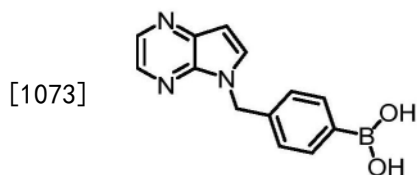


[1070] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪(150mg,1.249mmol)。产率:172.4mg (42.6%)的灰白色固体。MS (ESI,正离子) m/z :255.20 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 8.95 (s,1H), 8.52 (d, J =2.7Hz,1H),

8.40 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H), 5.52 (s, 2H)。

[1071] 实施例66

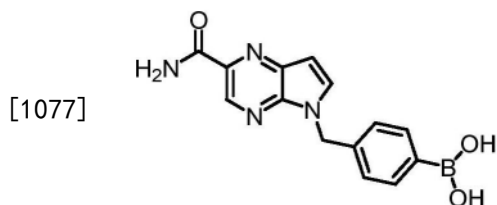
[1072] 4-(吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基甲基)苯基硼酸的合成



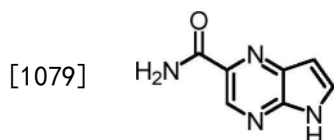
[1074] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪 (200.00mg, 1.679mmol)。产率:190mg (44.7%) 的白色固体。MS (ESI, 正离子) m/z : 253.90 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.42 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.77-7.66 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 5.48 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 2H)。

[1075] 实施例67

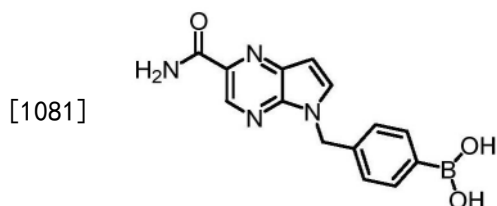
[1076] 4-((2-氨基甲酰基吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基)甲基)苯基硼酸的合成



[1078] 步骤1: 5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酰胺



[1080] 通过实施例41的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-溴-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪 (500mg, 2.525mmol)。产率:500mg (90.0%) 的棕色固体。步骤2: 4-((2-氨基甲酰基吡咯并[2,3-b]吡嗪-5-基)甲基)苯基硼酸

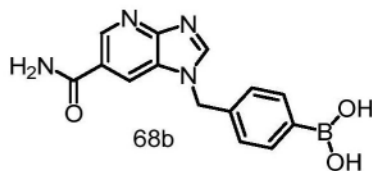
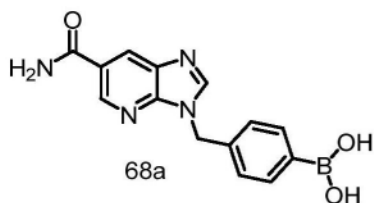


[1082] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酰胺 (300mg, 1.85mmol)。产率:131.3mg (23.0%) 的橙色固体。MS (ESI, 正离子) m/z : 297.25 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.94 (s, 1H), 8.23-8.13 (m, 2H), 8.03 (s, 2H), 7.73 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.22 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 6.81 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 5.55 (s, 2H)。

[1083] 实施例68

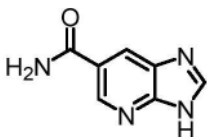
[1084] 4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸 (68a) 和4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸 (68b) 的合成

[1085]



[1086] 步骤1: 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酰胺

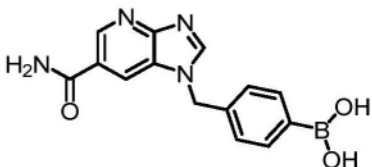
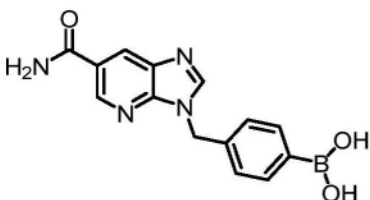
[1087]



[1088] 通过实施例41的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(500.00mg, 2.525mmol)。产率: 480mg (90.5%) 的棕色固体。MS (ESI, 正离子) m/z : 163.10 (M+1)。

[1089] 步骤2: 4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(68a)和4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(68b)

[1090]



[1091] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲酰胺(490mg, 3.022mmol)。获得两种组分:

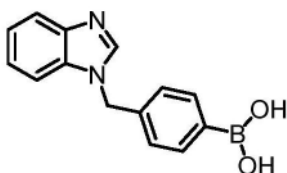
[1092] 组分1: 室温: 3.53min。34.7mg (3.9%产率) 的呈白色固体的4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(68a)。MS (ESI, 正离子) m/z : 297.10 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.89 (s, 1H), 8.72 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.28 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 5.55 (s, 2H)。

[1093] 组分2: 室温: 4.00min。4.2mg (0.5%产率) 的呈白色固体的4-((6-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(68b)。MS (ESI, 正离子) m/z : 297.10 (M+1) ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.95 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 3H), 7.79-7.67 (m, 3H), 7.44 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 5.94 (s, 2H)。

[1094] 实施例69

[1095] (4-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基)硼酸的合成

[1096]

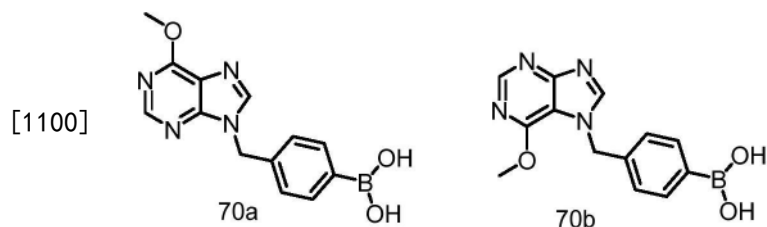


[1097] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用苯并咪唑(234.00mg, 1.981mmol)。产率: 221.4mg (44.2%) 的白色固体。MS (ESI, 正离子) m/z : 253.25 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.53 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J=1.8\text{Hz}$,

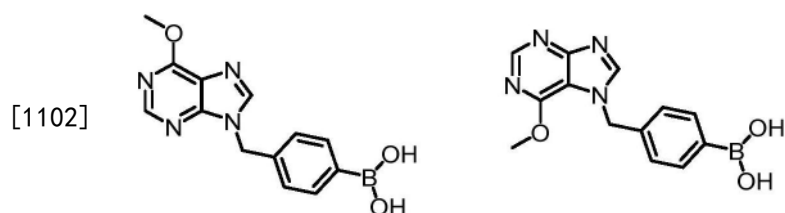
1H), 7.83 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.0Hz, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 4H), 5.51 (d, J=5.8Hz, 2H)。

[1098] 实施例70

[1099] 4-((6-甲氧基嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(70a)和4-((6-甲氧基嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(70b)的合成



[1101] 步骤1: 4-((6-甲氧基嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(70a)和4-((6-甲氧基嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(70b)



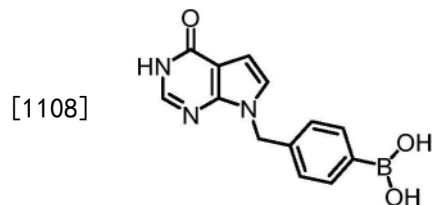
[1103] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用6-甲氧基-9H-嘌呤(200mg, 1.332mmol)。获得两种组分:

[1104] 组分1: 室温: 8.5min。140mg (35.9%产率) 的呈白色固体的4-((6-甲氧基嘌呤-9-基)甲基)苯基硼酸(70a)。MS (ESI, 正离子) m/z: 285.25 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.51 (d, J=6.0Hz, 2H), 8.03 (s, 2H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.07 (s, 3H)。

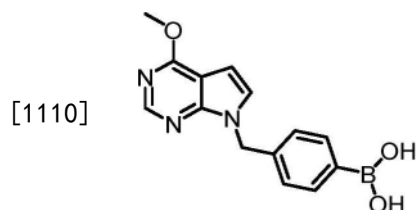
[1105] 组分2: 室温: 8.9min。72.2mg (18.8%产率) 的呈白色固体的4-((6-甲氧基嘌呤-7-基)甲基)苯基硼酸(70b)。MS (ESI, 正离子) m/z: 285.25 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 4.02 (s, 3H)。

[1106] 实施例71

[1107] 4-((4-氧代-3,4-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基硼酸的合成

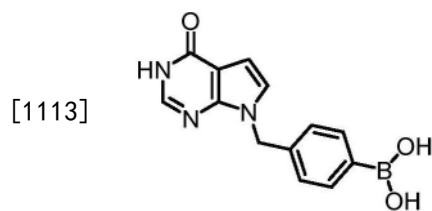


[1109] 步骤1: 4-((4-甲氧基吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基硼酸



[1111] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(200mg,1.341mmol)。产率:270mg(71.1%)。MS(ESI,正离子)m/z:284.15(M+1)。

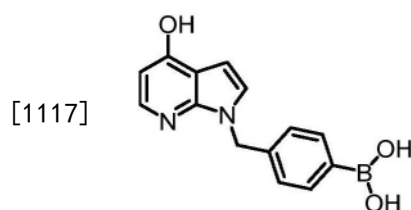
[1112] 步骤2:4-((4-氧代-3,4-二氢-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基硼酸



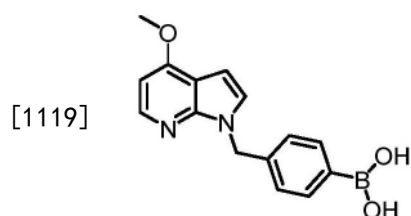
[1114] 通过实施例35的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-(4-甲氧基吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基硼酸(270.00mg,0.95mmol)。产率:129.9mg(50.2%)的白色固体。MS(ESI,正离子)m/z:270.30(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ 11.90(s,1H),8.00(s,2H),7.88(d,J=3.6Hz,1H),7.73-7.66(m,2H),7.14(d,J=7.9Hz,3H),6.48(d,J=3.3Hz,1H),5.32(s,2H)。

[1115] 实施例72

[1116] 4-((4-羟基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

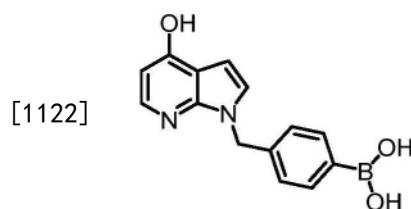


[1118] 步骤1:4-((4-甲氧基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



[1120] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(200mg,1.35mmol)。产率:270mg(70.9%)的白色固体。MS(ESI,正离子)m/z:283.10(M+1)。

[1121] 步骤2:4-((4-羟基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

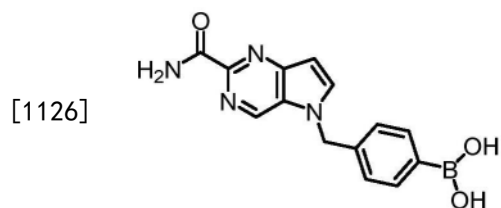


[1123] 通过实施例35的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((4-甲氧基吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(230.00mg,0.81mmol)。产率:47.8mg(21.4%)的白色固体。MS(ESI,正离子)m/z:267.05(M-1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆/D₂O,ppm)δ 7.95(s,1H),7.69(d,J=7.8Hz,2H),7.31(d,J=13.6Hz,

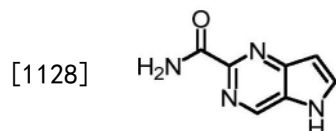
1H), 7.14 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.49 (d, J=13.9Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.40 (s, 2H)。

[1124] 实施例73

[1125] 4-((2-氨基甲酰基吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲基)苯基硼酸的合成

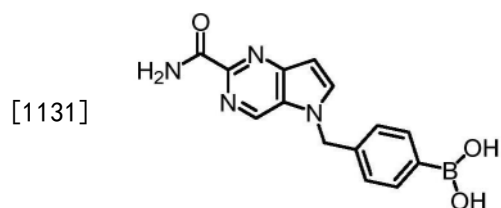


[1127] 步骤1: 5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺。



[1129] 通过实施例41的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(300mg, 1.95mmol)。产率: 227mg (63.8%) 的棕色固体。MS (ESI, 正离子) m/z: 162.9 (M+1)。

[1130] 步骤2: 4-((2-氨基甲酰基吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲基)苯基硼酸

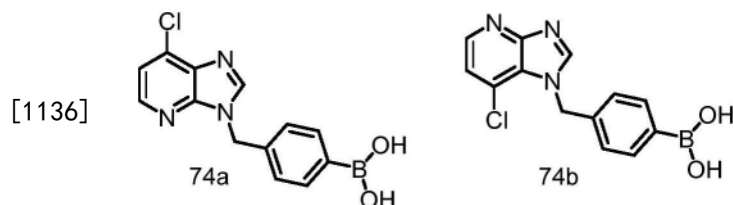


[1132] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺(100.00mg, 0.62mmol)。产率: 4.2mg (2.3%) 的白色固体。MS (ESI, 正离子) m/z: 297.30 (M+1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.38-7.99 (m, 4H), 7.74 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.26 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.78 (d, J=3.2Hz, 1H), 5.61 (s, 2H)。

[1133] 实施例74

[1134] 4-((7-氯咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(74a)和4-((7-氯咪唑并[4,5-b]吡啶-1-

[1135] 基)甲基)苯基硼酸(74b)的合成



[1137] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用7-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(300.00mg, 1.954mmol)。获得两种组分:

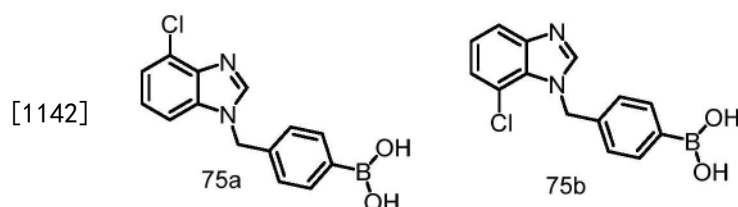
[1138] 组分1: 室温: 4.92min。36.2mg (6.1% 产率) 的呈白色固体的4-((7-氯咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(74a)。MS (ESI, 正离子) m/z: 288.20 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.72 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.04 (d, J=3.3Hz, 2H), 7.78-7.69 (m,

2H), 7.46 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 5.53 (s, 2H)。

[1139] 组分2: 室温: 5.08min。23.3mg (4.0% 产率) 的呈白色固体的4-((7-氯咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(74)。MS (ESI, 正离子) m/z: 288.20 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.78 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.04 (d, J=3.4Hz, 2H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.37 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.9Hz, 2H), 5.75 (s, 2H)。

[1140] 实施例75

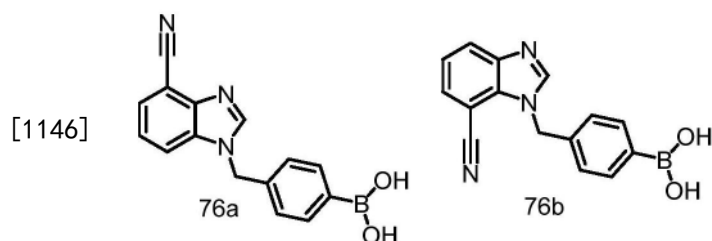
[1141] 4-((5-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(75a)和4-((6-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸的合成。(75b)



[1143] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用5-氯-1H-苯并[d]咪唑(150mg, 0.97mmol)。产率: 92.3mg (32.0%) 的呈白色固体的4-((5-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸和4-((6-氯-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸的混合物(比率=1:1)。MS (ESI, 正离子) m/z: 287.20 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.50 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.5Hz, 2H), 7.81-7.63 (m, 3H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.32-7.18 (m, 3H), 5.53 (s, 2H)。

[1144] 实施例76

[1145] 4-((4-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(76a)和4-((7-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸的合成。(76b)



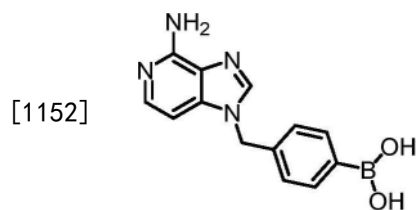
[1147] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用1H-苯并[d]咪唑-4-甲腈(120mg, 0.84mmol)。将粗产物通过prep-HPLC纯化(柱: C18柱, 19*250mm, 5μm; 流动相A: 水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O), 流动相B: ACN; 流速: 20mL/min; 梯度: 在12min内14B至20B; 254/220nm; 室温1=7.32min; 室温2=8.00min), 以产生两种组分:

[1148] 组分1: 室温: 7.32min。48.6mg (14.5% 产率) 的呈灰白色固体的4-((4-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸。MS (ESI, 正离子) m/z: 278.20 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆/D₂O, ppm) δ 8.63 (s, 1H), 7.77 (dd, J=42.8, 7.6Hz, 4H), 7.50-6.92 (m, 3H), 5.55 (s, 2H)。

[1149] 组分2: 室温: 8.00min。7.6mg (2.3% 产率) 的呈灰白色固体的4-((7-氰基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(7.6mg)。MS (ESI, 正离子) m/z: 278.20 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.14-8.04 (m, 1H), 8.06 (s, 3H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.45-7.26 (m, 1H), 7.10 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.76 (s, 2H)。

[1150] 实施例77

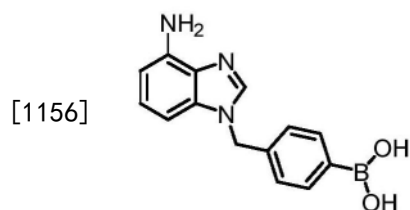
[1151] 4-((4-氨基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成



[1153] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(300mg,2.24mmol)。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:C18柱,30*150,5 μ m;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内1B至15B;254/220nm;)以提供呈白色固体的4-((4-氨基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(160.9mg,26.7%产率)。MS(ESI,正离子)m/z:269.20(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆/D₂O,ppm) δ 8.34(s,1H),8.18(s,1H),7.73(d,J=7.8Hz,2H),7.61(d,J=6.1Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,2H),6.84(d,J=6.1Hz,1H),5.44(s,2H)。

[1154] 实施例78

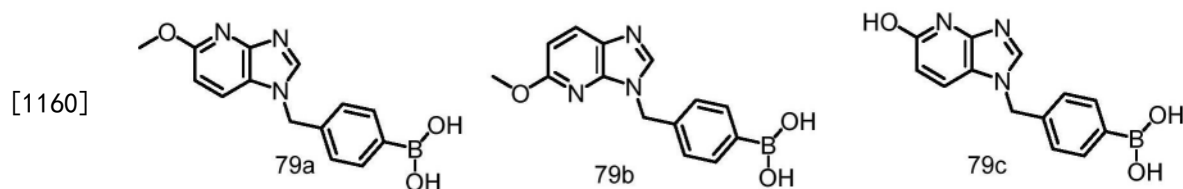
[1155] 4-((4-氨基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸的合成



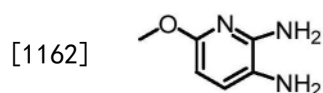
[1157] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1H-1,3-苯并二唑-4-胺(100mg,0.75mmol)。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:C18柱,30*150,5 μ m;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O),流动相B:ACN;流速:45mL/min;梯度:在7min内15B至35B;254、220nm)以提供呈白色固体的4-((4-氨基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(37.2mg,19%产率)。MS(ESI,正离子)m/z:268.25(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ 8.16(s,1H),8.02(s,2H),7.73(d,J=7.8Hz,2H),7.21(d,J=7.8Hz,2H),6.86(t,J=7.8Hz,1H),6.60(dd,J=8.1,1.0Hz,1H),6.35(dd,J=7.6,0.9Hz,1H),5.39(s,2H),5.26(s,2H)。

[1158] 实施例79

[1159] 4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(79a)、4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(79b)、和4-((5-羟基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(79c)的合成

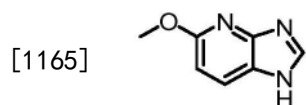


[1161] 步骤1:6-甲氧基吡啶-2,3-二胺



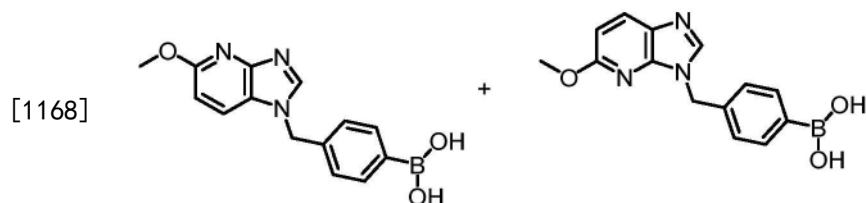
[1163] 通过实施例30的步骤5中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用6-甲氧基-2-硝基吡啶-3-胺(2.00g,11.83mmol)。产率:910mg(45.6%)。MS(ESI,正离子)m/z:139.90(M+1)。

[1164] 步骤2:5-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶



[1166] 在105℃下在油浴中将6-甲氧基吡啶-2,3-二胺(910mg,6.54mmol,1.00当量)在甲酸(30mL)中的溶液搅拌8小时。在室温下冷却后,将混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/石油醚100:0),以得到呈粉色固体的5-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(810mg,78.6%产率)。

[1167] 步骤3:4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(79a)和4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(79b)

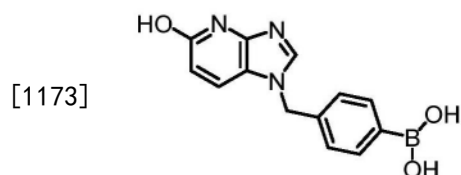


[1169] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用5-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(810mg,5.43mmol)。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:C18柱,30×150mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内16B至20B;254/220nm;室温1:7.8min;室温2:9.0min;)。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分:

[1170] 组分1:室温:7.8min。310mg(17.2%产率)的呈白色固体的4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(79a)。MS(ESI,正离子)m/z:284.25(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.47(s,1H),8.04(d,J=3.3Hz,2H),7.86(d,J=8.7Hz,1H),7.79-7.70(m,2H),7.25(d,J=7.8Hz,2H),6.68(d,J=8.7Hz,1H),5.49(s,2H),3.87(s,3H)。

[1171] 组分2:室温:9.0min。254.2mg(15.9%产率)的呈白色固体的4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(79b)。MS(ESI,正离子)m/z:284.20(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.39(s,1H),8.07-7.95(m,3H),7.75(d,J=7.9Hz,2H),7.37(dd,J=7.7,5.8Hz,2H),6.71(d,J=8.6Hz,1H),5.42(s,2H),3.90(d,J=4.4Hz,3H)。

[1172] 步骤4:4-((5-羟基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(79c)

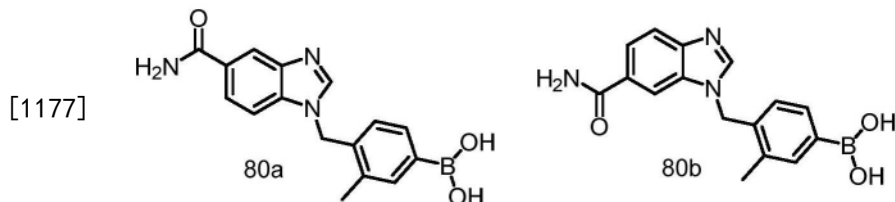


[1174] 在室温下向4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(100mg,0.353mmol,1.00当量)在DCM(4.00mL)中的经搅拌的溶液中添加BBr₃(3.00mL)。在室温下搅拌3天后,将混合物在减压下浓缩。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30×150mm 5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯

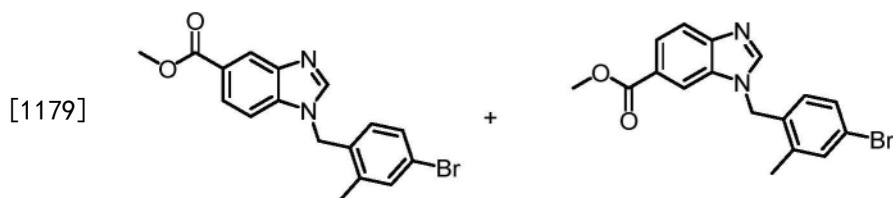
度:在7min内3B至30B;254/220nm),以提供呈白色固体的4-((5-羟基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(65.4mg,66.9%产率)。MS(ESI,正离子) m/z :270.20(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 11.63(s,1H),8.21(s,1H),8.06(s,2H),7.75(d,J=7.6Hz,2H),7.69(d,J=9.1Hz,1H),7.25(d,J=7.5Hz,2H),6.20(d,J=9.2Hz,1H),5.41(s,2H)。

[1175] 实施例80

[1176] (4-((5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸(80a)和(4-((6-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸(80b)的合成

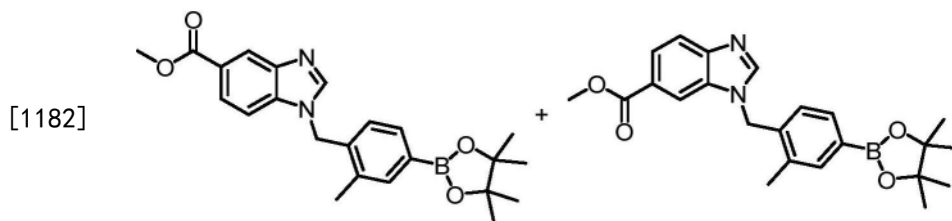


[1178] 步骤1:1-(4-溴-2-甲基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯和1-(4-溴-2-甲基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯。



[1180] 将1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(1.60g,9.082mmol,1.00当量)溶解于MeOH(30.00mL)中。添加4-溴-1-(溴甲基)-2-甲基苯(2.88g,10.898mmol,1.20当量)和 Cs_2CO_3 (3.85g,11.806mmol,1.30当量)。在室温下搅拌12h后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物倒入水中,并且用乙酸乙酯萃取水层。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱法(硅胶,洗脱液:DCM/MeOH 97:3)纯化,以产生2.7g(81.9%产率)的呈黄色固体的1-(4-溴-2-甲基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸酯和1-(4-溴-2-甲基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的混合物。

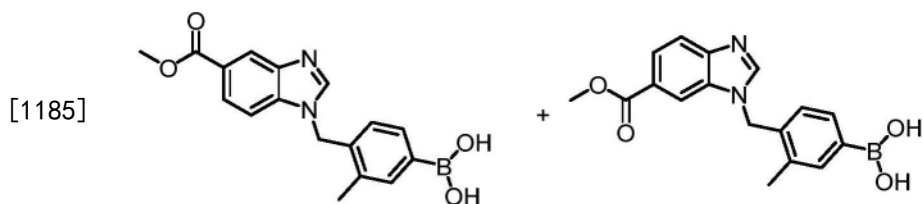
[1181] 步骤2:1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯和1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯



[1183] 在室温下向1-(4-溴-2-甲基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸酯和1-(4-溴-2-甲基苄基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(1.50g,4.134mmol,1.00当量,99%)在二噁烷(20.00mL)中的混合物中添加双(频哪醇合)二硼(2.14g,8.268mmol,2.00当量)、KOAc(1.01g,10.335mmol,2.50当量)和Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (338mg,0.413mmol,0.10当量)。在90℃下搅拌6.5h后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:EA:PE 1:2),以产生1.4g(79%产率)的呈黄色油的1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-

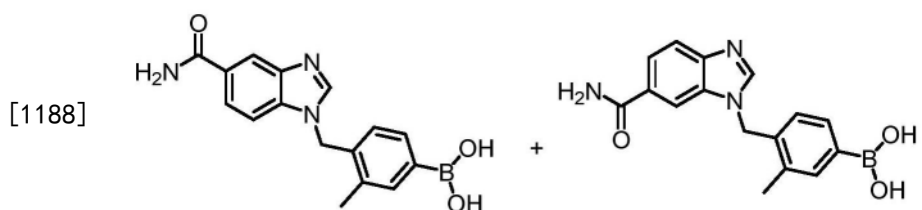
二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯和1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯的混合物。

[1184] 步骤3: 4-((5-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸和4-((6-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸。



[1186] 在室温下向1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯和1-(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酸甲酯(1.40g, 3.446mmol, 1.00当量)在THF (20mL)和H₂O (5mL)中的溶液中添加NaIO₄ (2.21g, 10.337mmol, 3.00当量)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加3N HCl (10.00mL)。在室温下搅拌4小时后,将反应混合物倒入水中,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/甲醇19:1),以产生0.8g (71%产率)的呈浅黄色固体的4-((5-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸和4-((6-(甲氧基羰基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸的混合物。

[1187] 步骤4: 4-((5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸(80a)和4-((6-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸(80b)。



[1189] 将4-((5-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-3-甲基-苯基硼酸和4-((6-(甲氧基羰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基硼酸的混合物(120mg, 0.370mmol, 1.00当量)溶解于氨水(10mL)中。在80℃下搅拌24h后,将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5um;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内15B至25B;254、220nm;室温1:6.68min;室温2:7.22min)。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分:

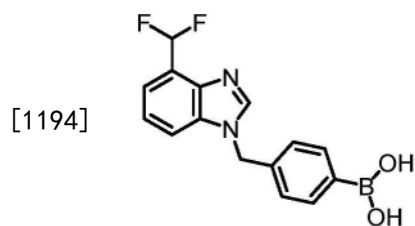
[1190] 组分1:室温:6.68min。9.4mg (7.8%产率)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸(80a)。MS (ESI, 正离子) m/z: 310.3 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.42-8.25 (m, 2H), 8.09-7.94 (m, 3H), 7.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.68 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.31 (d, J=2.6Hz, 3H)。

[1191] 组分2:室温:7.22min。5.8mg (5.1%产率)的呈白色固体的4-((6-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)-3-甲基苯基)硼酸(80b)。MS (ESI, 正离子) m/z: 310.3 (M+1)。¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.37 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09-7.94 (m, 3H), 7.77

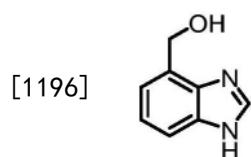
(d, J=8.2Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.68 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 2.31 (d, J=2.6Hz, 3H)。

[1192] 实施例81

[1193] 4-((4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

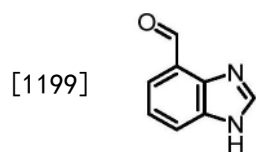


[1195] 步骤1: 1H-1,3-苯并二唑-4-基甲醇



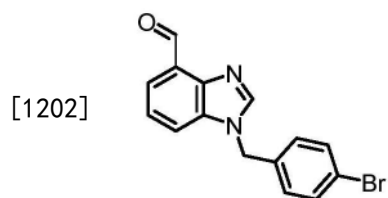
[1197] 在-70℃下在氩气气氛下向1H-1,3-苯并二唑-4-甲酸(2.00g, 12.34mmol, 1.00当量)在THF(30.00mL)中的经搅拌的溶液中分份添加LiAlH₄(9mL, 在THF中2.5M)。在室温下搅拌12小时后,将反应混合物在室温下用甲醇淬灭,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/石油醚3:7),以提供呈橙色固体的1H-1,3-苯并咪唑-4-基甲醇(1.20g, 66.0%产率)。

[1198] 步骤2: 1H-1,3-苯并二唑-4-甲醛



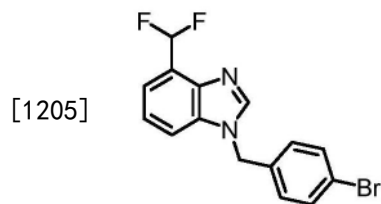
[1200] 在室温下向1H-1,3-苯并二唑-4-基甲醇(1.20g, 8.10mmol, 1.00当量)在DCM(25.00mL)中的经搅拌溶液中添加Dess-Martin(6870.32mg, 16.20mmol, 2.00当量)。在室温下搅拌12小时后,添加饱和硫代硫酸钠溶液(100mL)。将混合物用DCM萃取,并且将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:石油醚/乙酸乙酯42:58),以产生呈白色固体的1H-1,3-苯并二唑-4-甲醛(400mg, 33.8%)。

[1201] 步骤3: 1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-4-甲醛



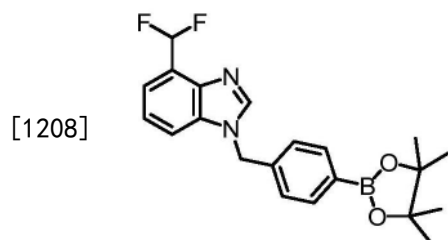
[1203] 通过在实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1H-1,3-苯并二唑-4-甲醛(400.00mg, 2.74mmol)和1-溴-4-(溴甲基)苯(1.03g, 4.12mmol)。将粗产物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:石油醚/乙酸乙酯4:6),以产生呈白色固体的1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-4-甲醛(400mg, 43.1%产率)。

[1204] 步骤4: 1-((4-溴苯基)甲基)-4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑



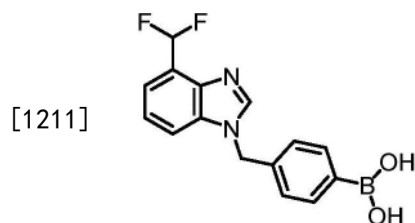
[1206] 在室温下向1-((4-溴苯基)甲基)-4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-4-甲醛(420mg, 1.33mmol, 1.00当量)在DCE(10mL)中的经搅拌的溶液中添加BAST(双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫, 0.5mL)。在室温下搅拌12小时后, 将所得混合物在减压下浓缩, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶, 洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯32:68), 以产生粗产物, 将其进一步通过prep-HPLC使用以下条件纯化(柱: Sunfire prep C18, 30*250, 5um; 流动相A: 水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 流动相B: ACN; 流速: 45mL/min; 梯度: 在8min内54B至95B; 254/220nm; 室温1:7.3min), 以提供呈白色固体的1-((4-溴苯基)甲基)-4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑(120mg, 25.3%产率)。

[1207] 步骤5: 4-(二氟甲基)-1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-甲基)-1,3-苯并二唑



[1209] 在室温下在氩气气氛下向1-((4-溴苯基)甲基)-4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑(120mg, 0.36mmol, 1.00当量)在二噁烷(10mL)中的经搅拌的混合物中添加KOAc(70mg, 0.71mmol, 2.00当量)、双(频哪醇合)二硼(180mg, 0.1当量)和Pd(dppf)Cl₂(26mg, 0.036mmol, 0.10当量)。在100℃下在油浴中搅拌12小时后, 将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶, 洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯3:7), 以产生呈白色固体的4-(二氟甲基)-1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-甲基)-1,3-苯并二唑(130mg, 86.41%产率)。

[1210] 步骤6: 4-(二氟甲基)-1-((4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸

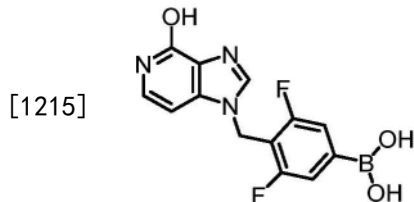


[1212] 通过实施例80的步骤3中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用4-(二氟甲基)-1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-甲基)-1,3-苯并二唑(110.00mg, 0.29mmol)。将粗产物通过Prep-HPLC使用以下条件纯化(柱: Sunfire prep C18柱, 30*150, 5um; 流动相A: 水(0.1%FA), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在7min内

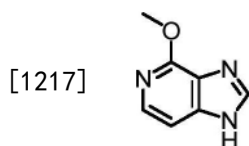
10B至50B;254/220nm),以提供呈灰白色固体的4-((4-(二氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸(10.8mg,12.3%产率)。MS (ESI,正离子)m/z:303.05 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆,ppm) δ8.55(s,1H),8.03(s,2H),7.72(m,3H),7.31(m,5H),5.56(s,2H)。

[1213] 实施例82

[1214] 3,5-二氟-4-((4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

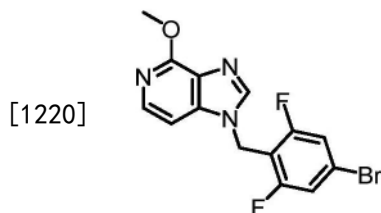


[1216] 步骤1:4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶



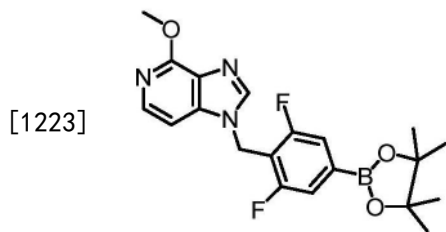
[1218] 将4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(1.00g,6.51mmol,1.00当量)在甲醇钠(17mL,在MeOH中30%)中的溶液在120℃下搅拌12小时。在冷却至室温后,将混合物用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以提供呈白色固体的4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(520mg,50%)。

[1219] 步骤2:1-((4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶



[1221] 通过在实施例80的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶(520mg,3.49mmol)和5-溴-2-(溴甲基)-1,3-二氟苯(1.20g,4.18mmol)。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5um;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内10B至50B;254/220nm;),以提供呈白色固体的1-((4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶(420mg,33.4%产率)。

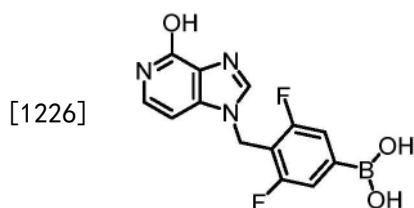
[1222] 步骤3:1-((2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲基)-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶。



[1224] 通过实施例80的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1-((4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶(370mg,1.05mmol)。产率:400mg

(81.6%)。MS (ESI, 正离子) m/z : 401.90 (M+1)。

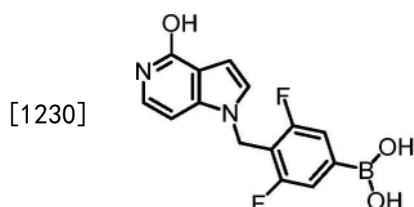
[1225] 步骤4: 3,5-二氟-4-((4-羟基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸。



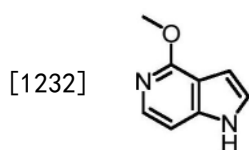
[1227] 通过实施例80的步骤3中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1-((4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基咪唑并[4,5-c]吡啶 (370mg, 1.05mmol)。产率: 23.2mg (16.0%)。MS (ESI, 正离子) m/z : 306.00 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 11.22 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.20 (t, J = 5.8Hz, 1H), 6.46 (d, J = 7.0Hz, 1H), 5.50 (s, 2H)。

[1228] 实施例83

[1229] 3,5-二氟-4-((4-羟基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

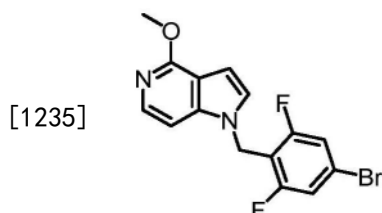


[1231] 步骤1: 4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶



[1233] 通过实施例82的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (2.00g, 13.11mmol)。产率: 840mg (38.2%)。MS (ESI, 正离子) m/z : 149.15 (M+1)。

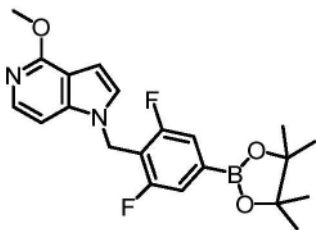
[1234] 步骤2: 1-((4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶



[1236] 通过在实施例80的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 (0.80g, 5.40mmol) 和5-溴-2-(溴甲基)-1,3-二氟苯 (1.70g, 5.939mmol)。将粗产物通过柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱液: DCM/MeOH 98:2), 以产生呈灰白色固体的1-((4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶 (1.1g, 57.7%产率)。MS (ESI, 正离子) m/z : 353.17 (M+1)。

[1237] 步骤3: 1-((2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶

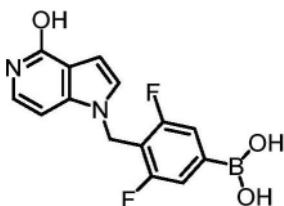
[1238]



[1239] 通过实施例80的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1-(4-(4-(4-溴-2,6-二氟苯基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶(500mg,1.42mmol)。产率:310mg (54.2%)。MS (ESI,正离子)m/z:401.10(M+1)。

[1240] 步骤4:3,5-二氟-4-((4-羟基吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸

[1241]

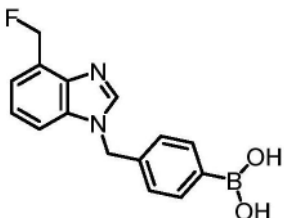


[1242] 通过实施例80的步骤3中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1-(2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲基)-4-甲氧基吡咯并[3,2-c]吡啶(150.00mg,0.41mmol)。产率:23.8mg (20.6%)。MS (ESI,正离子)m/z:305.05(M+1)。H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ10.81(s,1H),8.42(s,2H),7.42(d,J=8.4Hz,2H),7.04(d,J=7.0Hz,2H),6.50(dd,J=14.4,5.2Hz,2H),5.35(s,2H)。

[1243] 实施例84

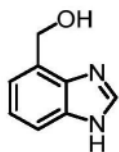
[1244] 4-((4-(氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

[1245]



[1246] 步骤1:1H-1,3-苯并二唑-4-基甲醇。

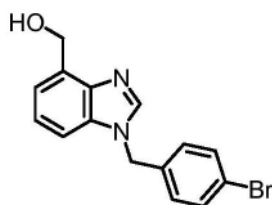
[1247]



[1248] 在-70℃下在氩气气氛下向1H-1,3-苯并二唑-4-甲酸(1.83g,11.29mmol,1.00当量)在THF(30mL)中的经搅拌的溶液中分份添加LiAlH₄(9mL,2.5mol/L)。在室温下搅拌过夜后,将反应在室温下用甲醇淬灭。将所得混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/石油醚3:7),以提供呈橙色固体的1H-1,3-苯并二唑-4-基甲醇(1.1g,48.0%产率)。

[1249] 步骤2:1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-4-基)甲醇。

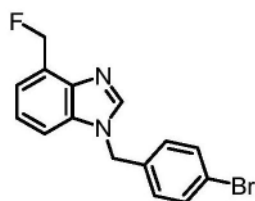
[1250]



[1251] 通过在实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1H-1,3-苯并二唑-4-基甲醇(300mg,2.03mmol)和1-溴-4-(溴甲基)苯(557mg,2.23mmol)。将粗产物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:DCE/MeOH 95:5),以提供呈棕色油的(1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-4-基)甲醇(350mg,52.6%产率)。MS(ESI,正离子) m/z :317.10(M+1)。

[1252] 步骤3:1-((4-溴苯基)甲基)-4-(氟甲基)-1,3-苯并二唑。

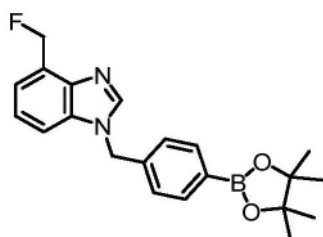
[1253]



[1254] 在室温下向(1-((4-溴苯基)甲基)-1,3-苯并二唑-4-基)甲醇(300mg,0.95mmol,1.00当量)在DCE(8.00mL)中的经搅拌的溶液中添加BAST(0.70mL)。在室温下搅拌3小时后,将混合物倒入水(100mL)中,并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/石油醚50:50),以得到呈棕色固体的1-((4-溴苯基)甲基)-4-(氟甲基)-1,3-苯并二唑(160mg,70.8%产率)。

[1255] 步骤4:4-(氟甲基)-1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑。

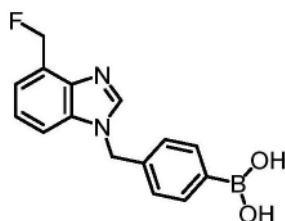
[1256]



[1257] 通过实施例80的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1-((4-溴苯基)甲基)-4-(氟甲基)-1,3-苯并二唑(160mg,0.50mmol)。将粗产物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/石油醚40:60),以产生呈灰白色固体的4-(氟甲基)-1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲基)-1,3-苯并二唑(146mg,74.0%产率)。

[1258] 步骤5:4-((4-(氟甲基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基硼酸。

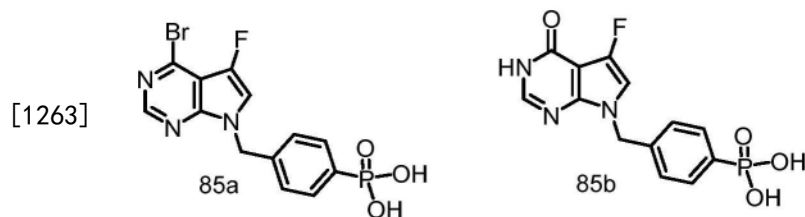
[1259]



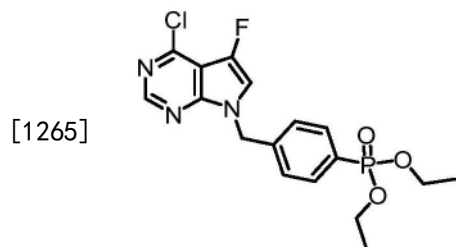
[1260] 通过实施例80的步骤3中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-(氟甲基)-1-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-甲基)-1,3-苯并二唑(126mg,0.34mmol)。产率:24.6mg(24.3%)。MS(ESI,正离子) m/z :285.25(M+1)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 8.49(s,1H),8.00(s,2H),7.77-7.69(m,2H),7.54(m,1H),7.33-7.19(m,4H),5.85(s,1H),5.69(s,1H),5.53(s,2H)。

[1261] 实施例85

[1262] 4-((4-溴-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基磷酸(85a)和4-((5-氟-4-氧代-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基磷酸(85b)的合成

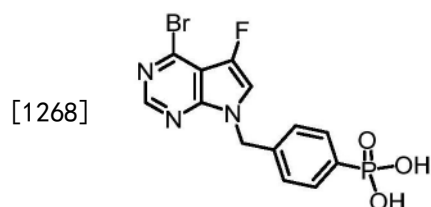


[1264] 步骤1:4-((4-氯-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基-磷酸二乙酯。



[1266] 通过在实施例22的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.55g,3.21mmol)和4-(溴甲基)苯基磷酸二乙酯(1.18g,3.84mmol)。产率:600mg(47.1%)。MS(ESI,正离子) m/z :398.10(M+1)。

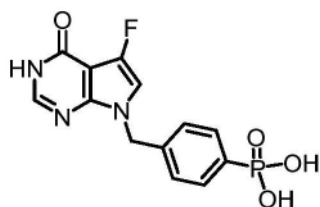
[1267] 步骤2:4-((4-溴-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基磷酸(85a)



[1269] 向4-((4-氯-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-甲基)苯基磷酸二乙酯(540mg,1.36mmol,1.00当量)在DCM(10.00mL)中的溶液中添加溴三甲基硅烷(2mL)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物在减压下蒸发。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,19*250mm,5 μ m;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:在7min内8B至64B;254/220nm),以提供400mg的呈白色固体的4-((4-溴-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基磷酸(85a)。MS(ESI,正离子) m/z :386.15(M+1)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 8.63(s,1H),7.90(d, J =2.2Hz,1H),7.54(m,7.9Hz,2H),7.15(d, J =2.5Hz,2H),5.43(s,2H)。

[1270] 步骤3:4-((5-氟-4-氧代-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基磷酸(85b)

[1271]

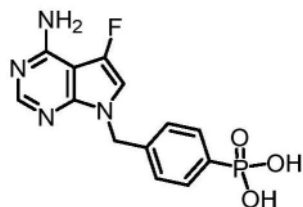


[1272] 向4-((4-溴-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基-膦酸(100.00mg, 0.31mmol)在THF(5.00mL)中的溶液中添加HCl(5.00mL, 1M)。在80℃下搅拌3小时后,将反应混合物在减压下蒸发。将粗产物通过Prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,19*250mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:在7min内8B至64B;254/220nm),以提供4-((5-氟-4-氧代-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸(85b,5.5mg,6.0%产率)。MS(ESI,正离子) m/z :324.25(M+1)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$, ppm) δ 7.91(s, 1H), 7.58(dd, $J=12.2, 7.7\text{Hz}$, 2H), 7.20-7.09(m, 3H), 5.28(s, 2H)。

[1273] 实施例86

[1274] 4-((4-氨基-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸的合成

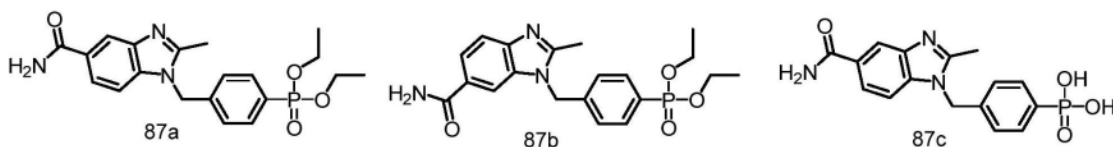
[1275]



[1276] 将4-((4-溴-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸(100mg, 0.29mmol, 1.00当量)溶解于MeOH(3mL)和氨水(10mL)中。在80℃下搅拌5h后,将反应混合物冷却至室温,并且在减压下浓缩。将残余物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱,19*250mm,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内5B至18B;254、220nm),以产生呈白色固体的4-((4-氨基-5-氟吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)甲基)苯基膦酸(56.4mg)。MS(ESI,正离子) m/z :323.25(M+1)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.09(s, 1H), 7.53(dd, $J=11.7, 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.18(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.10(dd, $J=8.2, 2.8\text{Hz}$, 2H), 6.96(s, 2H), 5.26(s, 2H)。

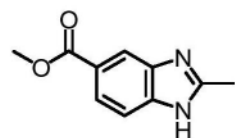
[1277] 实施例87

[1278] 4-((5-氨基甲酰基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(87a)、4-((6-氨基甲酰基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(87b)和4-((5-氨基甲酰基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸(87c)的合成



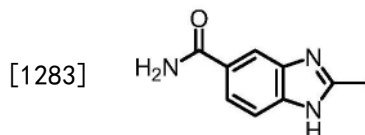
[1279] 步骤1:2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯

[1280]



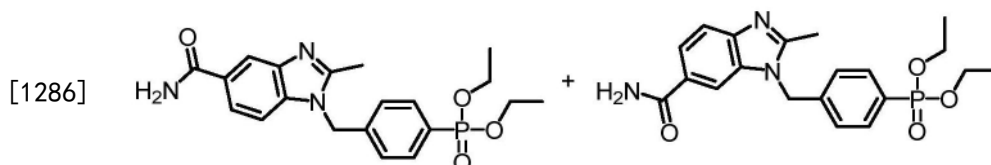
[1281] 在室温下向3,4-二氨基苯甲酸甲酯(2.00g,12.00mmol,1.0当量)在二甲基乙酰胺(25mL)中的经搅拌溶液中添加咪唑盐酸盐(1.00g,9.57mmol,0.79当量)。在120℃下在油浴中搅拌12小时后,将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:石油醚/乙酸乙酯10:1),以产生呈白色固体的2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(1.71g,73.1%)。

[1282] 步骤2:2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺



[1284] 在80℃下在油浴中将2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(500.00mg,2.63mmol,1当量)在NH₃·H₂O(15mL)中的溶液搅拌24小时。在冷却至室温后,将混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:二氯甲烷/甲醇92:8),以提供呈黄色固体的2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(200mg,42.6%产率)。

[1285] 步骤3:4-((5-氨基甲酰基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(87a)和4-((6-氨基甲酰基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(87b)

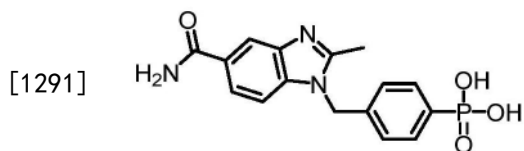


[1287] 通过在实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(200mg,1.14mmol)和4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(421mg,1.37mmol)。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5um;流动相A:水(10mmol/L H₄CO₃+0.1%NH₃·H₂O),流动相B:ACN;流速:45mL/min;梯度:在7min内18B至23B;254、220nm;室温1=6.83min;室温2=7.50min;)。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分:

[1288] 组分1:室温:6.83min。100mg(12.5%产率)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(87a)。MS(ESI,正离子)m/z:402.25(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.15(d,J=1.6Hz,1H),7.95(s,1H),7.80-7.61(m,3H),7.50(d,J=8.5Hz,1H),7.30-7.20(m,3H),5.61(s,2H),3.98(m,4H),2.53(s,3H),1.20(t,J=7.0Hz,6H)。

[1289] 组分2:室温:7.50min。63.4mg(9.14%产率)的呈白色固体的4-((6-氨基甲酰基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(87b)。MS(ESI,正离子)m/z:402.25(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.04(d,J=1.6Hz,1H),7.90(s,1H),7.80-7.63(m,3H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.2(s,3H),5.62(s,2H),4.09-3.86(m,4H),2.53(s,3H),1.20(t,J=7.0Hz,6H)。

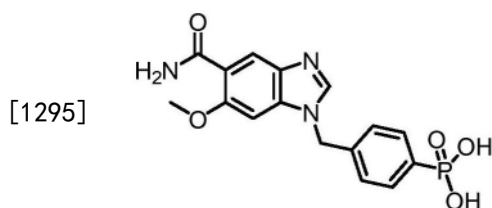
[1290] 步骤3:4-((5-氨基甲酰基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸(87c)



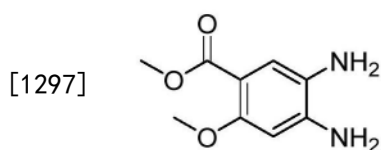
[1292] 通过实施例85的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((5-氨基甲酰基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯(90mg,0.22mmol)。将粗产物通过prep-HPLC使用以下条件纯化(柱:YMC-Actus Triart C18,30*250,5um;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:ACN:MeOH=4:1;流速:45mL/min;梯度:在7min内2B至20B;254、220nm;)以提供呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-2-甲基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸(23.6mg,27.3%产率)。MS(ESI,正离子)m/z:346.10(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆/D₂O,ppm) δ8.14(s,1H),7.77(d,J=8.5Hz,1H),7.68-7.44(m,3H),7.2(s,2H),5.58(s,2H),2.60(s,3H)。

[1293] 实施例88

[1294] 4-((5-氨基甲酰基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸的合成

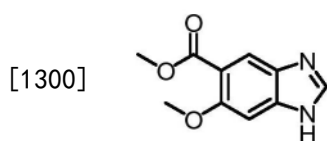


[1296] 步骤1:4,5-二氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯



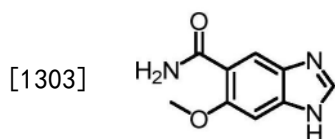
[1298] 通过实施例30的步骤5中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-氨基-2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(1.00g,4.42mmol)。产率:760mg(85.6%)。

[1299] 步骤2:6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯



[1301] 向4,5-二氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯(700mg,3.49mmol,1.0当量)在DMF(10.00mL)中的溶液中添加咪唑盐酸盐(368mg,3.49mmol,1.0当量)。在150℃下搅拌24h后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且进行过滤。将滤液在减压下浓缩,以产生呈黄色油的6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(500mg,68.0%产率)。

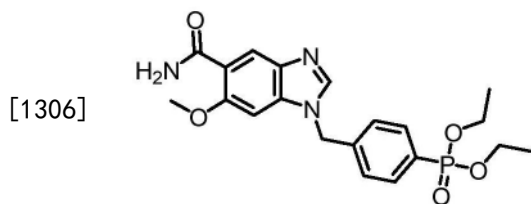
[1302] 步骤3:6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺



[1304] 通过实施例87的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用6-甲氧

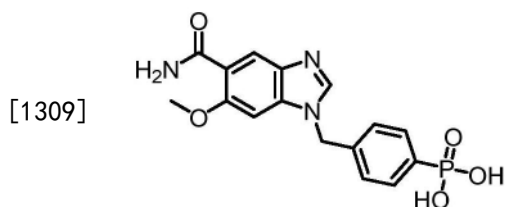
基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(500mg,2.43mmol)。产率:280mg(70.2%)。

[1305] 步骤4:4-((5-氨基甲酰基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯



[1307] 通过在实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用6-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(230mg,1.20mmol)和4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(369mg,1.20mmol)。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:Sunfire prep C18柱,30*150,5um;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:ACN;流速:45mL/min;梯度:在10min内17B至27B;254、220nm;),以产生50mg(10%产率)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯。MS(ESI,正离子)m/z:418.30(M+1)。

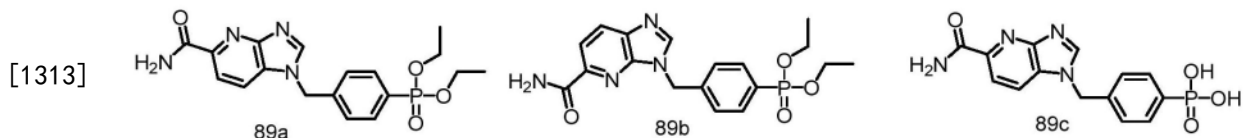
[1308] 步骤5:4-((5-氨基甲酰基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸



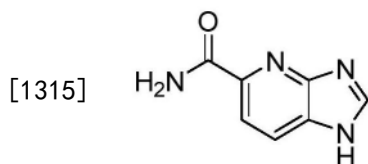
[1310] 通过实施例85的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((5-氨基甲酰基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(50mg,0.12mmol)。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:YMC-Actus Triart C18,30*250,5um;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:ACN:MeOH=4:1;流速:45mL/min;梯度:在7min内2B至20B;254、220nm;)以提供呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-6-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸(21.2mg,46.58%产率)。MS(ESI,正离子)m/z:362.2(M+1)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.67(s,1H),8.08(s,1H),7.69-7.59(m,3H),7.51(s,1H),7.40(dd,J=8.2,3.2Hz,2H),7.32(s,1H),5.60(s,2H),(s,3H)。

[1311] 实施例89

[1312] 4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(89a)、4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(89b)和4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(89c)的合成

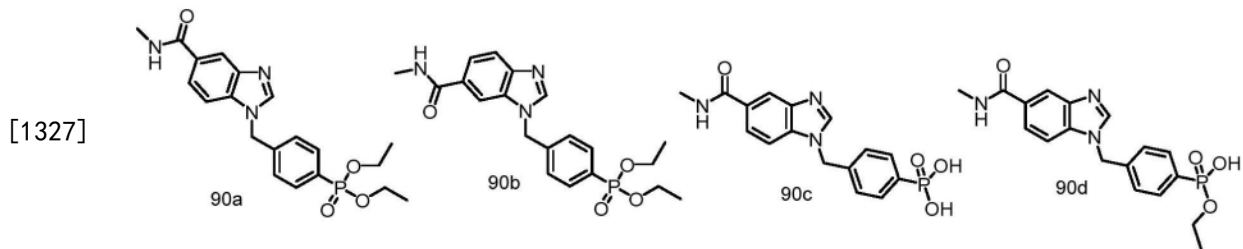


[1314] 步骤1:1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺

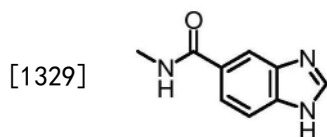


[1316] 通过实施例41的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用5-溴-

基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基)磷酸(90d)的合成

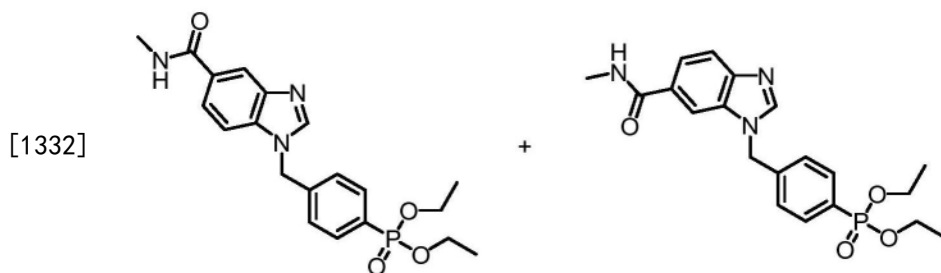


[1328] 步骤1:N-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺。



[1330] 通过实施例14的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(500mg,2.84mmol)和在MeOH中的30%的甲胺(10.00mL)。产率:500mg(90.70%)。MS(ESI,正离子)m/z:176.25(M+1)。

[1331] 步骤2:4-((5-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯(90a)和4-((6-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯(90b)



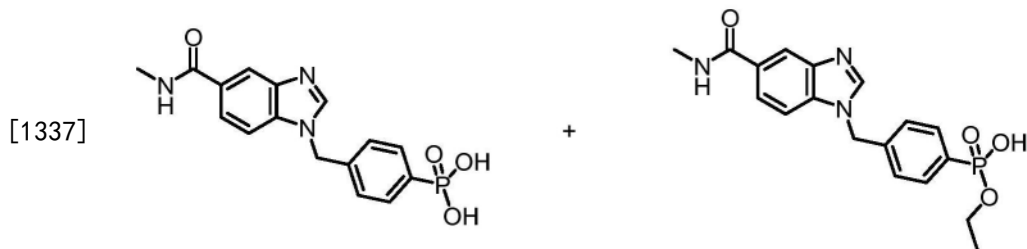
[1333] 通过在实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用N-甲基-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(200mg,1.14mmol)和4-(溴甲基)苯基磷酸二乙酯(526mg,1.71mmol)。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:XBridge prep OBD C18柱,30×150mm 5μm;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1%NH₃·H₂O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在15min内18B至19B;254/220nm,室温1:10.08min;室温2:12.3min)。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分:

[1334] 组分1:室温:10.08min。150mg(31.8%产率)的呈白色固体的4-((5-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯(90a)。MS(ESI,正离子)m/z:402.30(M+1)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.51(s,1H),8.39(d,J=4.7Hz,1H),8.18(dd,J=1.7,0.7Hz,1H),7.76-7.61(m,3H),7.54(dd,J=8.6,0.7Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),5.61(s,2H),3.95(m,4H),2.80-2.74(m,3H),1.18(t,J=7.0Hz,6H)。

[1335] 组分2:室温:12.3min。120mg(25.9%产率)的呈白色固体的4-((6-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯(90b)。MS(ESI,正离子)m/z:402.3(M+1)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.53(s,1H),8.38(d,J=4.7Hz,1H),8.01(t,J=1.2Hz,1H),7.75-7.63(m,4H),7.38(dd,J=8.2,3.7Hz,2H),5.63(s,2H),3.95(m,4H),2.76(d,J=4.5Hz,3H),1.18(t,J=7.1Hz,6H)。

[1336] 步骤3:4-((5-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸(90c)和乙

氧基(4-((5-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基)磷酸(90d)



[1338] 通过实施例85的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((5-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯(150mg,0.37mmol)。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:YMC-Actus Triart C18,30*250,5um;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:45mL/min;梯度:在5min内5B至17B;254、220nm;室温1:4.92min,室温2:5.05min)。

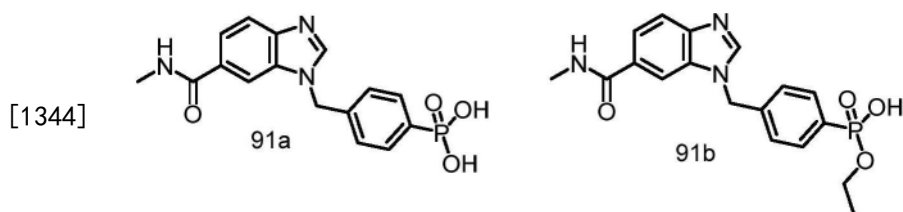
[1339] 将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分:

[1340] 组分1:室温:4.92min。7.2mg(5.6%产率)的呈灰白色固体的4-((5-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸(90c)。MS(ESI,正离子) m/z :344.05(M-1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ 8.86(s,1H),8.48(d,J=4.8Hz,1H),8.22(s,1H),7.81(d,J=9.0Hz,1H),7.72-7.59(m,3H),7.41(dd,J=8.1,3.3Hz,2H),5.65(s,2H),2.84-2.77(m,3H)。

[1341] 组分2:室温:5.05min。3.3mg(2.2%产率)的呈白色固体的乙氧基(4-((5-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基)磷酸(90d)。MS(ESI,正离子) m/z :374.25(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ 8.53(s,1H),8.41(s,1H),8.20(s,1H),7.79-7.51(m,5H),7.38(s,2H),5.60(s,2H),3.80(m,2H),2.80(d,J=4.1Hz,3H),1.15-1.11(d,J=6.9Hz,3H)。

[1342] 实施例91

[1343] 4-((6-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸(91a)和乙氧基(4-((6-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基)磷酸(91b)的合成



[1345] 通过实施例85的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((6-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯(100mg,0.25mmol)。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:YMC-Actus Triart C18,30*250,5um;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:45mL/min;梯度:在5min内5B至17B;254、220nm;室温1:6.13min,室温2:7.25min)。

[1346] 将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分:

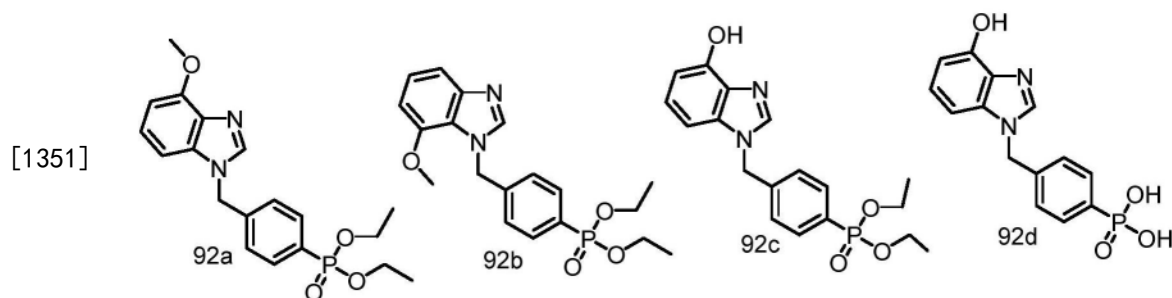
[1347] 组分1:室温:6.13min。28.8mg(27.5%产率)的4-((6-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸(91a)。MS(ESI,正离子) m/z :346.20(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ 8.55(s,1H),8.40(s,1H),8.02(s,1H),7.72(s,2H),7.65(dd,J=12.8,

7.8Hz, 2H), 7.35 (d, J=5.4Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 2.79 (d, J=4.2Hz, 3H)。

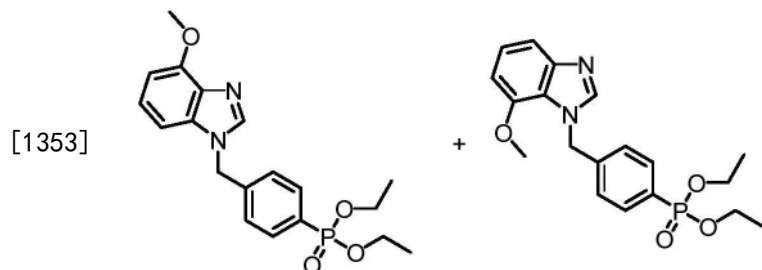
[1348] 组分2: 室温: 7.25min。24.5mg (21.4% 产率) 的乙氧基 (4-((6-(甲基氨基甲酰基)-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基)膦酸 (91b)。MS (ESI, 正离子) m/z: 374.25 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.79 (d, J=4.3Hz, 3H), 1.12 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1349] 实施例92

[1350] 4-((4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯 (92a)、4-((7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯 (92b)、4-((4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯 (92c)、和 4-((4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基膦酸 (92d) 的合成



[1352] 步骤1: 4-((4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯 (92a) 和 4-((4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯 (92b)



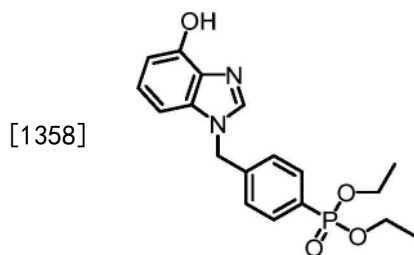
[1354] 通过在实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用4-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑 (200mg, 1.35mmol) 和 4-(溴甲基)苯基膦酸酯 (622mg, 2.03mmol)。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化 (柱: XBridge prep OBD C18柱, 30×150mm 5μm; 流动相A: 水 (10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在15min内18B至19B; 254/220nm, 室温1: 6.50min; 室温2: 7.22min)。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分:

[1355] 组分1: 室温: 6.50min。100mg (19.8% 产率) 的呈白色固体的4-((4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯 (92a)。MS (ESI, 正离子) m/z: 375.10 (M+1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.28 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.10 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.1, 1.0Hz, 1H), 6.69 (dd, J=7.8, 1.0Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 3.95 (m, 7H), 1.17 (t, J=7.1Hz, 6H)。

[1356] 组分2: 室温: 7.22min。120.9mg (23.6% 产率) 的呈白色固体的4-((7-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯 (92b)。MS (ESI, 正离子) m/z: 375.30 (M+1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.30 (s, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.23 (dd, J=

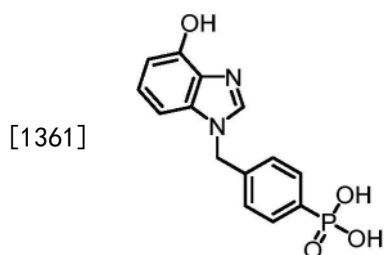
8.2, 0.8Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 1.17 (t, J=7.0Hz, 6H)。

[1357] 步骤2: 4-((4-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯 (92c)



[1359] 向4-((4-甲氧基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基-磷酸二乙酯 (100mg, 0.27mmol, 1.00当量) 在DCM (5.00mL) 中的溶液中添加 BBr_3 (0.50mL, 5.289mmol, 19.80当量)。在室温下搅拌过夜后, 将反应混合物在减压下蒸发。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱: XBridge Prep OBD C18柱, 19*250mm, 5 μm ; 流动相A: 水 (10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 流动相B: ACN; 流速: 20mL/min; 梯度: 在7min内8B至64B; 254/220nm;) 以提供4-((4-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯 (92c, 52mg, 54.02%)。MS (ESI, 正离子) m/z: 361.10 (M+1)。

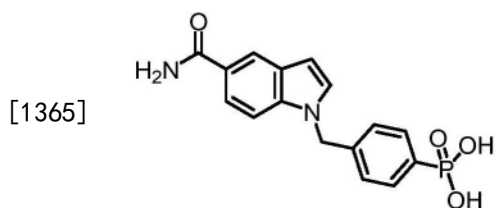
[1360] 步骤3: 4-((4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基磷酸 (92d)



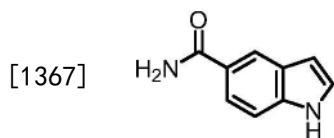
[1362] 通过实施例85的步骤2中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用4-((4-羟基-1,3-苯并二唑-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯 (52.00mg, 0.144mmol)。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱: XBridge prep OBD C18柱, 30*150mm 5 μm ; 流动相A: 水 (10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/min; 梯度: 在15min内18B至19B; 254/220nm), 以提供呈白色固体的4-((4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯基磷酸 (92d, 17.9mg, 38.2%)。MS (ESI, 正离子) m/z: 305.05 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 10.00 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.14-6.97 (m, 1H), 6.91 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.60 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.53 (s, 2H)。

[1363] 实施例93

[1364] 4-((5-氨基甲酰基吡咯-1-基)甲基)苯基磷酸的合成

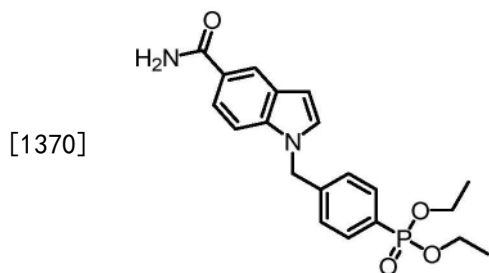


[1366] 步骤1: 吡咯-5-甲酰胺



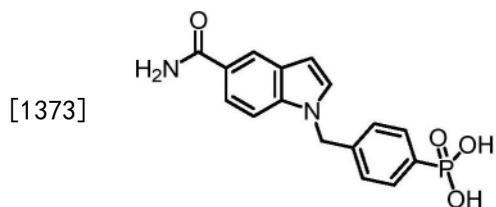
[1368] 通过实施例14的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸甲酯(2.00g,11.42mmol)。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,EA/PE 7:1),以提供呈灰色固体的吡啶-5-甲酰胺(0.6g,33%产率)。MS (ESI,正离子)m/z:161.25(M+1)。

[1369] 步骤2:4-((5-氨基甲酰基吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯



[1371] 通过在实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用吡啶-5-甲酰胺(130mg,0.81mmol)和4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯(374mg,1.22mmol)。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/石油醚89:11),以产生呈黄色固体的4-((5-氨基甲酰基吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(162mg,33.1%产率)。MS (ESI,正离子)m/z:387.25(M+1)。

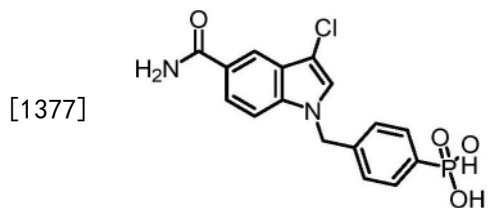
[1372] 步骤3:4-((5-氨基甲酰基吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸



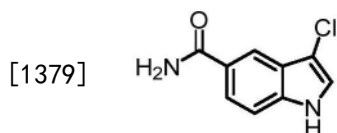
[1374] 通过实施例85的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((5-氨基甲酰基吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯(162.00mg,0.42mmol)。产率:18.0mg (12.8%)的粉色固体。MS (ESI,正离子)m/z:331.25(M+1)。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ 8.17(d,J=1.6Hz,1H),7.83(s,1H),7.72-7.52(m,4H),7.45(d,J=8.7Hz,1H),7.24(dd,J=8.1,3.3Hz,2H),7.11(s,1H),6.60(d,J=3.1Hz,1H),5.51(s,2H)。

[1375] 实施例94

[1376] 4-((5-氨基甲酰基-3-氯吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸的合成

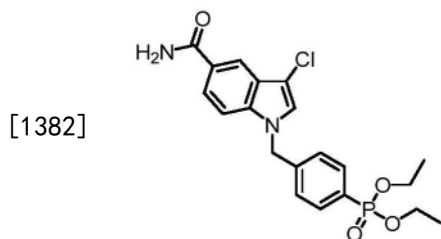


[1378] 步骤1:3-氯-1H-吡啶-5-甲酰胺



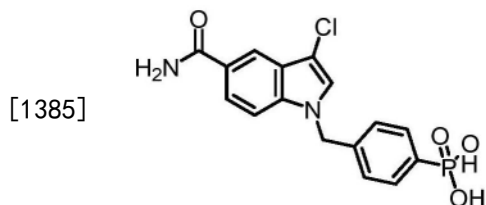
[1380] 在室温下向吲哚-5-甲酰胺 (0.30g, 1.873mmol, 1.00当量) 在MeOH (12.00mL) 中的经搅拌溶液中添加NCS (0.30g, 2.0mmol, 1.20当量)。在室温下搅拌12小时后, 将所得混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱液: 乙酸乙酯/石油醚44:56), 以提供呈黄色固体的3-氯-1H-吲哚-5-甲酰胺 (0.38g, 90%产率)。MS (ESI, 正离子) m/z : 195.02 (M+1)

[1381] 步骤2: 4-((5-氨基甲酰基-3-氯吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸二乙酯



[1383] 通过在实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用3-氯-1H-吲哚-5-甲酰胺 (150mg, 0.77mmol) 和4-(溴甲基)苯基膦酸二乙酯 (291mg, 0.948mmol)。产率: 300mg (91.0%) 的黄色固体。MS (ESI, 正离子) m/z : 421.25 (M+1)。

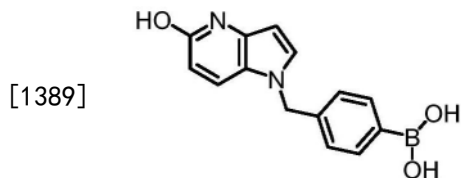
[1384] 步骤3: 4-((5-氨基甲酰基-3-氯吲哚-1-基)甲基)苯基膦酸



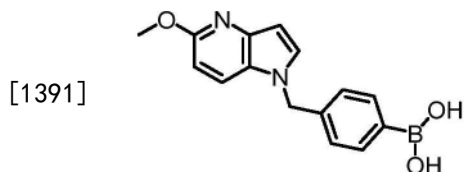
[1386] 通过实施例85的步骤2中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用4-((5-氨基甲酰基-3-氯吲哚-1-基)甲基)-苯基膦酸二乙酯 (150mg, 0.356mmol)。产率: 33.1mg (23.0%)。MS (ESI, 正离子) m/z : 365.04 (M+1)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.13 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.7, 1.7Hz, 1H), 7.67-7.52 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 5.49 (s, 2H)。

[1387] 实施例95

[1388] 4-((5-羟基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸的合成

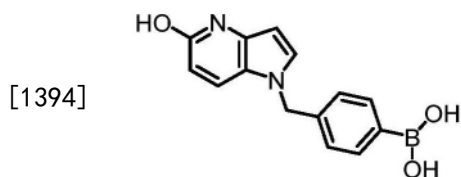


[1390] 步骤1: 4-((5-甲氧基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



[1392] 向5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(150mg, 1.012mmol, 1.00当量)在DMF(5.00mL)中的溶液中添加4-(溴甲基)苯基硼酸(261mg, 1.215mmol, 1.20当量)和Cs₂CO₃(660mg, 2.025mmol, 2.00当量)。在室温下搅拌2h后,将所得混合物过滤并且将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5μm;流动相A:水(0.05%FA),流动相B:ACN;流速:45mL/min;梯度:在7min内16B至46B;254, 220nm;)以产生呈白色固体的4-((5-甲氧基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(95mg, 33%产率)。MS(ESI, 正离子)m/z: 283.25 (M+1)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.01(d, J=3.2Hz, 2H), 7.78(d, J=8.8Hz, 1H), 7.71(d, J=7.9Hz, 2H), 7.65(d, J=3.1Hz, 1H), 7.14(d, J=7.8Hz, 2H), 6.54(d, J=8.8Hz, 1H), 6.45(d, J=3.0Hz, 1H), 5.40(s, 2H), 3.84(s, 3H)。

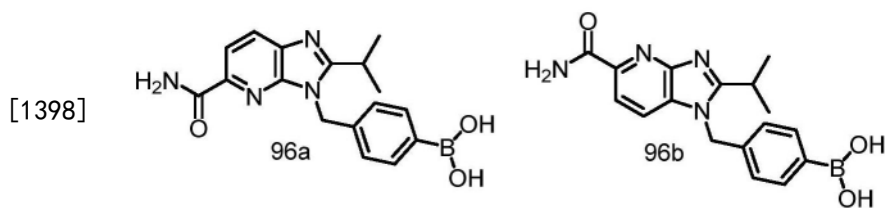
[1393] 步骤2: 4-((5-羟基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸



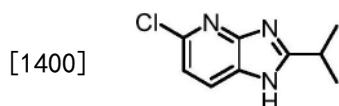
[1395] 通过实施例79的步骤4中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(66mg, 0.233mmol)。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:C18柱, 30*150, 5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内1B至15B;254/220nm;)以提供呈白色固体的4-((5-羟基吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(25.7mg, 40.7%产率)。MS(ESI, 正离子)m/z: 269.25 (M+1)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆/D₂O, ppm) δ11.45(s, 1H), 8.03(s, 2H), 7.72(d, J=7.8Hz, 2H), 7.65(d, J=9.5Hz, 1H), 7.34(d, J=2.9Hz, 1H), 7.14(d, J=7.8Hz, 2H), 6.02-5.93(m, 2H), 5.30(s, 2H)。

[1396] 实施例96

[1397] 4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基硼酸(96a)和4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基硼酸(96b)的合成

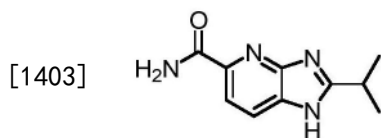


[1399] 步骤1: 5-氯-2-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶



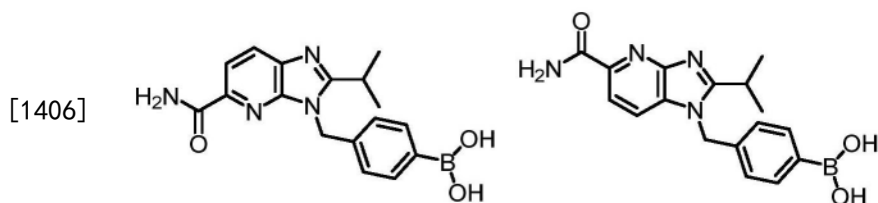
[1401] 在135℃下在油浴中将6-氯吡啶-2,3-二胺(1.0g, 6.96mmol)在乙酸(20mL)中的溶液搅拌12小时。在冷却至室温后,将沉淀物通过过滤收集,用MeOH洗涤,并且在真空中干燥,以产生呈棕色固体的5-氯-2-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(1.1g, 77%)。

[1402] 步骤2: 2-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺



[1404] 在室温下向 NH_3 (g) (80.00mL, 7M) 在MeOH中的经搅拌的溶液中, 添加5-氯-2-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (1.10g, 5.6mmol, 1.00当量) 和Pd (dppf) Cl_2 (523mg, 0.716mmol, 0.10当量)。在120℃下在用一氧化碳填充的20atm高压反应器中搅拌12小时后, 将混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱液: DCM/MeOH 95:5), 以产生呈棕色固体的2-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺 (769mg, 55%产率)。

[1405] 步骤3: 4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基) 甲基) 苯基硼酸 (96a) 和4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯基硼酸 (96b)



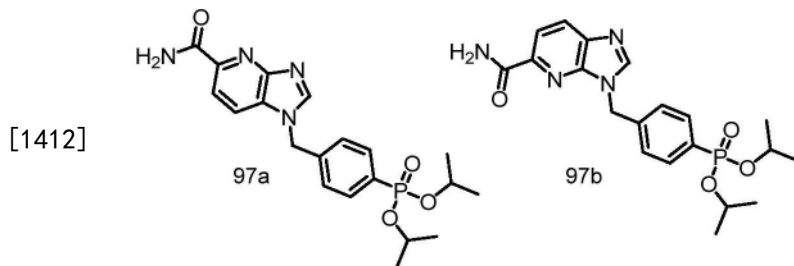
[1407] 通过实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用2-异丙基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺 (150mg, 0.734mmol)。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化 (柱: C18柱, 30*150, 5 μm ; 流动相A: 水 (10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 流动相B: ACN; 流速: 45mL/min; 梯度: 在7min内15B至35B; 254、220nm; 室温1: 3.2min; 室温2: 4.5min;)。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分:

[1408] 组分1: 室温: 3.2min。87.2mg (34.8%产率) 的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基) 甲基) 苯基硼酸 (96a)。MS (ESI, 正离子) m/z : 339.25 ($M+1$)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$, ppm) δ 8.11 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.22 (p, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.17 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H)。

[1409] 组分2: 室温: 4.5min。78.1mg (31.4%产率) 的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基-2-异丙基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯基硼酸 (96b)。MS (ESI, 正离子) m/z : 339.25 ($M+1$)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$, ppm) ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (q, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.03 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.30 (p, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 1.23 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H)。

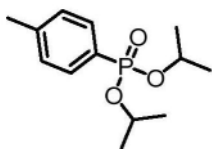
[1410] 实施例97

[1411] 4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯基磷酸二异丙酯 (97a) 和4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基) 甲基) 苯基磷酸二异丙酯 (97b) 的合成



[1413] 步骤1:4-甲基苯基膦酸二异丙酯

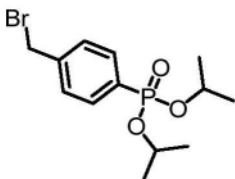
[1414]



[1415] 在室温下向1-碘-4-甲基苯 (2.00g, 9.173mmol, 1.00当量) 在ACN (60mL) 中的经搅拌的溶液中添加亚磷酸二异丙酯 (2.88g, 17.33mmol, 1.89当量) 和叔丁醇钠 (1.76g, 18.35mmol, 2.00当量)。在室温下在UV光下搅拌2天后, 将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱液: 乙酸乙酯/石油醚64:36), 以产生呈无色油的4-甲基苯基膦酸二异丙酯 (1.7g, 72.3%产率)。

[1416] 步骤2:4-(溴甲基)苯基膦酸二异丙酯

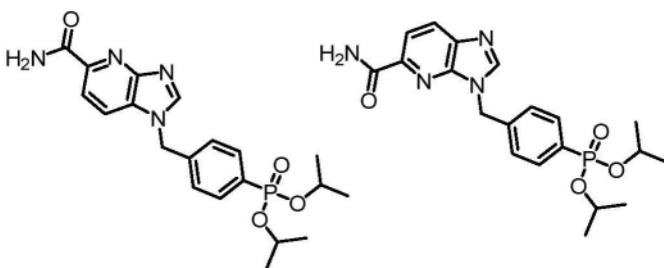
[1417]



[1418] 在室温下向4-甲基苯基膦酸二异丙酯 (2.00g, 7.80mmol, 1.00当量) 在CCl₄ (50.00mL) 中的经搅拌的溶液中添加NBS (1.39g, 7.81mmol, 1.00当量) 和BPO (0.20g, 0.780mmol, 0.10当量)。在70℃下搅拌12小时后, 将反应混合物冷却至室温并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱液: EA/PE 70:30), 以产生呈无色油的4-(溴甲基)苯基膦酸二异丙酯 (1.3g, 49.7%产率)。

[1419] 步骤3:4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二异丙酯 (97a) 和4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二异丙酯 (97b)

[1420]



[1421] 通过在实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物, 不同之处在于使用2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺 (150mg, 0.851mmol) 和4-(溴甲基)苯基膦酸二异丙酯 (372mg, 1.11mmol)。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化 (柱: C18柱, 30*150, 5um; 流动相A: 水 (10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O), 流动相B: ACN; 流速: 45mL/min; 梯度: 在9min内30B至35B; 254、220nm; 室温1: 5.5min; 室温2: 6.3min;)。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分:

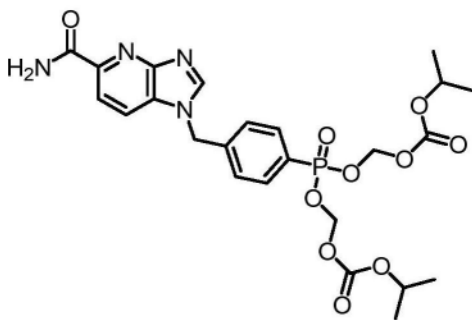
[1422] 组分1: 室温: 5.5min。39.4mg (10.0%产率) 的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二异丙酯 (97a)。MS (ESI, 正离子) m/z: 417.35 (M+1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.84 (s, 1H), 8.18-8.07 (m, 2H), 7.99 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.75-7.44 (m, 5H), 5.68 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.14 (d, J=6.2Hz, 6H)。

[1423] 组分2:室温:6.3min。28.7mg (7.4%产率)的呈白色固体的4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]-吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二异丙酯(97b)。MS(ESI,正离子) m/z :417.25(M+1)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 8.80(s,1H),8.27-8.17(m,2H),8.00(d, $J=8.2\text{Hz}$,1H),7.76-7.63(m,3H),7.57(m,2H),5.69(s,2H),4.52(m,2H),1.25(d, $J=6.1\text{Hz}$,6H),1.14(d, $J=6.2\text{Hz}$,6H)。

[1424] 实施例98

[1425] 1-((4-(二((异丙氧基羰基)氧基)甲氧基磷酰基)苯基)甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺的合成

[1426]

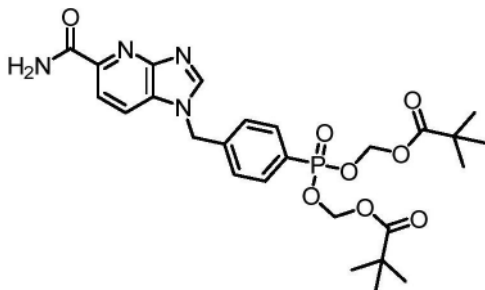


[1427] 在室温下向4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸(100mg,0.301mmol)在NMP(4.00mL)中的经搅拌的溶液中添加TEA(0.42mL,4.134mmol,10.00当量)和碳酸氯甲基异丙酯(459mg,3.01mmol,10.00当量)。在50℃下搅拌12h后,将混合物在减压下浓缩。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:XBridge prep OBD C18柱,30×150mm 5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内10B至70B;254/220nm),以提供呈白色固体的1-((4-(二((异丙氧基羰基)氧基)甲氧基磷酰基)苯基)-甲基)咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺(36.8mg,19.8%产率)。MS(ESI,正离子) m/z :565.40(M+1)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 8.85(s,1H),8.13(d, $J=8.3\text{Hz}$,2H),7.99(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),7.69(m,2H),7.58-7.47(m,3H),5.72-5.56(m,6H),4.69(p, $J=6.2\text{Hz}$,2H),1.11(m,12H)。

[1428] 实施例99

[1429] 2,2-二甲基丙酸((4-((5-氨基甲酰基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基)((2,2-二甲基-丙酰基)氧基)甲氧基)磷酰基)氧基)甲酯的合成

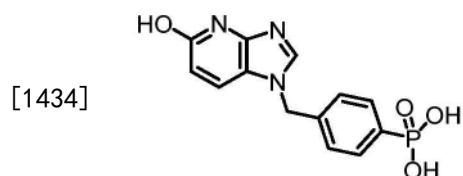
[1430]



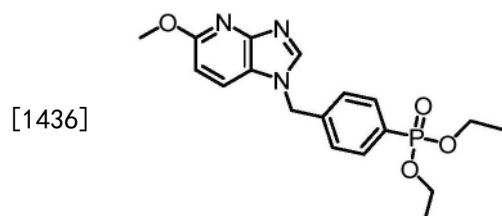
[1431] 通过以上实施例103中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用2,2-二甲基丙酸氯甲酯(680mg,4.515mmol)。产率:52.8mg(20.2%)。MS(ESI,正离子) m/z :561.45(M+1)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6 ,ppm) δ 8.86(s,1H),8.16-8.10(m,2H),7.99(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),7.68(dd, $J=13.7,8.0\text{Hz}$,2H),7.57-7.52(m,3H),5.81-5.48(m,6H),0.90(s,18H)。

[1432] 实施例100

[1433] 4-((5-羟基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基磷酸的合成

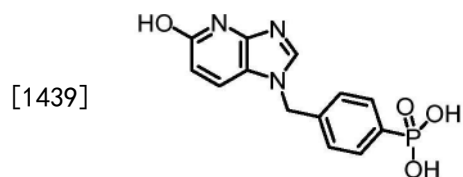


[1435] 步骤1: 4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯。



[1437] 通过在实施例55的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用5-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(250mg,1.676mmol)和4-(溴甲基)苯基磷酸二乙酯(566mg,1.844mmol)。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:C18柱,30*150,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:45mL/min;梯度:在10min内25B至35B;254/220nm),以提供呈棕色油的4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯(149mg,23.7%产率)。MS(ESI,正离子)m/z:376.25(M+1)

[1438] 步骤2: 4-((5-羟基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基磷酸

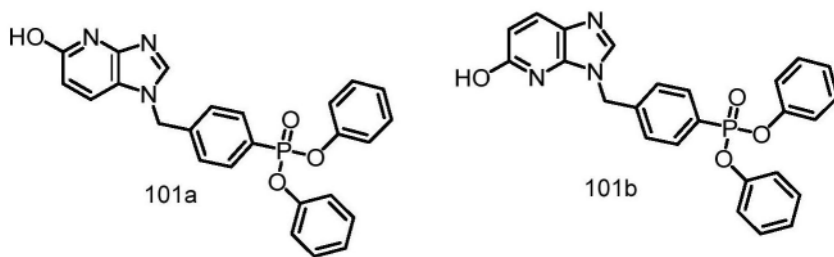


[1440] 通过实施例85的步骤2中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用4-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基磷酸二乙酯(149mg,0.397mmol)。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:C18柱,30*150,5um;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$),流动相B:ACN;流速:45mL/min;梯度:在7min内20B至30B;254/220nm),以提供呈白色固体的4-((5-羟基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基磷酸(39.0mg,28.7%产率)。MS(ESI,正离子)m/z:306.20(M+1)。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6 / D_2O ,ppm) δ 8.16(s,1H),7.69(d,J=9.3Hz,1H),7.61-7.50(m,2H),7.17(dd,J=8.2,2.7Hz,2H),6.20(d,J=9.3Hz,1H),5.34(s,2H)。

[1441] 实施例101

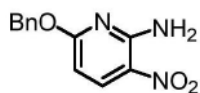
[1442] 4-((5-羟基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基磷酸二苯酯(101a)和4-((5-羟基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基磷酸二苯酯(101b)的合成

[1443]



[1444] 步骤1:6-(苄氧基)-3-硝基吡啶-2-胺

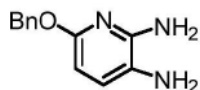
[1445]



[1446] 在0℃下向6-氯-3-硝基吡啶-2-胺(10.00g, 57.62mmol, 1.00当量)和苯甲醇(12.46g, 115.23mmol, 2.00当量)的混合物在DMF(150.00mL)中的混合物中缓慢添加NaH(4.61g, 115.23mmol, 2.00当量, 60%)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物用冰水淬灭。将沉淀的固体通过过滤收集,用水洗涤,并且在真空中干燥,以产生呈棕色固体的6-(苄氧基)-3-硝基吡啶-2-胺(12g, 84.9%产率)。

[1447] 步骤2:6-(苄氧基)吡啶-2,3-二胺

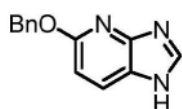
[1448]



[1449] 在室温下向6-(苄氧基)-3-硝基吡啶-2-胺(13.00g, 53.01mmol, 1.00当量)在H₂O(78.00mL)和异丙醇(230.00mL)中的经搅拌的溶液中添加Fe(8.88g, 159.01mmol, 3.00当量)和NH₄Cl(12.8g, 238.54mmol, 4.50当量)。在100℃下在油浴中搅拌4小时后,将混合物通过Celite过滤并将滤饼用乙酸乙酯洗涤。将滤液在减压下浓缩,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/石油醚71:29),以产生呈棕色固体的6-(苄氧基)吡啶-2,3-二胺(6.3g, 50.2%产率)。

[1450] 步骤3:5-(苄氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶

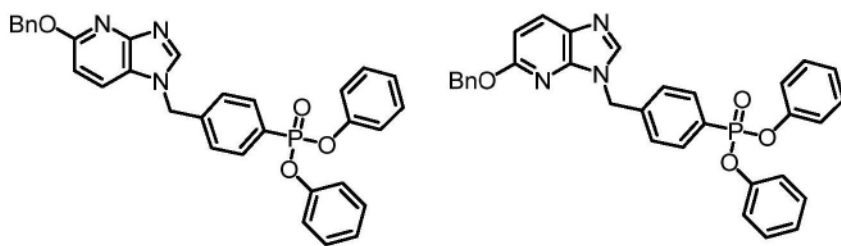
[1451]



[1452] 在室温下向6-(苄氧基)吡啶-2,3-二胺(12.00g, 55.75mmol, 1.00当量)在三甲氧基甲烷(250.00mL)中的经搅拌溶液中添加TFA(1.00mL)。在室温下搅拌12h后,将混合物在减压下浓缩。将残余物用二氯化物/正己烷(1:2, 150mL x2)洗涤,以产生棕色固体的5-(苄氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(10g, 79.6%产率)。

[1453] 步骤4:4-((5-(苄氧基)咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二苯酯和4-((5-(苄氧基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二苯酯。

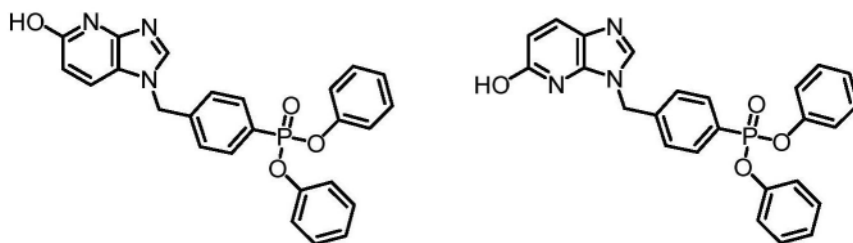
[1454]



[1455] 通过在实施例2的步骤1中描述的方法合成标题化合物,不同之处在于使用5-(苄氧基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(500mg,2.22mmol)和4-(溴甲基)苯基膦酸酯(984mg,2.44mmol)。将残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/石油醚100:0)纯化,以产生呈棕色油的4-((5-(苄氧基)咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二苯酯和4-((5-(苄氧基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二苯酯的混合物(645mg,53.1%产率,比率=1:2)。MS(ESI,正离子) m/z :548.15(M+1)。

[1456] 步骤5:4-((5-羟基咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二苯酯(101a)和4-((5-羟基咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二苯酯(101b)

[1457]



[1458] 在室温下向4-((5-(苄氧基)咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯基-膦酸二苯酯和4-((5-(苄氧基)咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)甲基)苯基-膦酸二苯酯(600mg,1.1mmol)在MeOH(25.00mL)中的混合物中添加Pd/C(200mg)。在室温下搅拌12小时后,将所得混合物通过Celite过滤并且将滤饼用MeOH洗涤。将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过prep-HPLC在以下条件下纯化(柱:X Bridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5um;流动相A:水(0.05% NH₃H₂O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在12min内26B至33B;254/220nm;室温1:10.05;室温2:11.0;)。将含有希望产物的组分合并并冻干以产生两种组分:

[1459] 组分1:室温:10.05min。30.9mg(5.6%产率)的呈白色固体的4-((5-羟基咪唑并[4,5-b]-吡啶-1-基)甲基)苯基膦酸二苯酯(106a)。MS(ESI,正离子) m/z :458.25(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ11.62(s,1H),8.21(s,1H),7.92(dd,J=13.7,8.0Hz,2H),7.65(d,J=9.2Hz,1H),7.43(dd,J=8.1,4.2Hz,2H),7.34(t,J=7.9Hz,4H),7.22-7.12(m,6H),6.20(d,J=9.2Hz,1H),5.52(s,2H)。

[1460] 组分2:室温:11.0min。79.6mg(14.2%产率)的呈白色固体的4-((5-羟基咪唑并[4,5-b]-吡啶-3-基)甲基)苯基膦酸二苯酯(106b)。MS(ESI,正离子) m/z :458.25(M+1)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆,ppm) δ10.77(s,1H),8.25(s,1H),7.90(dd,J=13.1,8.0Hz,3H),7.35(t,J=7.8Hz,6H),7.17(d,J=8.2Hz,6H),6.53(d,J=8.6Hz,1H),5.47(s,2H)。

[1461] 生物学实施例

[1462] 实施例1

[1463] 通过ENPP1测量pNP-TMP水解

[1464] 对硝基苯基胸苷5'-单磷酸酯(pNP-TMP)是ENPP1的合成底物。ENPP1酶活性测定用

pNP-TMP底物如下进行:

[1465] 首先,在60 μ l反应中,将7.5ng纯化的ENPP1与在从13.7pM至10 μ M范围内的具有式(I)的化合物(测试化合物)混合。将用化合物孵育ENPP1设定在25 $^{\circ}$ C持续10min。与DMSO(与ENPP1而非化合物)的反应产生最快的反应(最大活性)。对于每种化合物稀释,包括仅含有测定缓冲液(50mM Tris-HCl,pH 8.8,250mM NaCl,0.1mg/ml BSA,1%DMSO)但不含ENPP1的孔作为对照,用于减去测试化合物在405nm处衍生的吸光度。

[1466] 其次,在ENPP1和测试化合物孵育10分钟后,通过将50 μ l的上述ENPP1/测试化合物反应转移到测试缓冲液中50 μ l的1mM的pNP-TMP中开始测定,这导致在透明底部96孔板中的100 μ l总反应。PerkinElmer 2300Enspire多模式平板阅读器立即以动力学模式记录405nm处的吸光度。

[1467] 对于每种抑制剂,使用以下等式计算特定ENPP1活性:ENPP1活性(pmol/min/ μ g) = 调整的Vmax(OD405nm/min)X转换因子(pmol/OD405nm)/酶量(μ g)

[1468] 调整的Vmax = $V_0 \times (K_m + (S)) / (S)$ 。在本测定中, $K_m = 232\mu$ M, $(S) = 500\mu$ M。调整的Vmax = $1.464 \times V_0$ 。

[1469] V_0 = (含有ENPP1的OD405nm-ENPP1空白的OD405 nm)/分钟。绘制OD405nm,减去空白,相对于时间(分钟),初始线性速率为减去空白的 V_0 ,相对于时间(分钟),初始线性速率为 V_0 。

[1470] 转换因子(pmol/OD405nm)通过标绘标准物4-硝基苯酚(西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich),目录#241326)的量与405nm处的吸光度来确定。斜率是转换因子。使用以下等式计算每个样品的ENPP1活性百分比:

[1471] 酶活性% = 样品酶活性/最大活性X 100%。

[1472] 为了确定每种化合物的 IC_{50} ,将化合物浓度值和酶活性百分比值插入GraphPad Prism(Windows用的GraphPad Prism 7.0版,GraphPad软件,美国加利福尼亚州拉荷亚, www.graphpad.com),并使用Prism的转换分析将x轴值(化合物浓度)转换为对数。使用以下等式进行反曲的(sigmoidal)可变斜率非线性回归分析: $Y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{山坡})})$ 。

[1473] 根据GraphPad分析中观察到的 IC_{50} ,使用Cheng-Prusoff等式计算每种化合物的 K_i 值: $K_i = IC_{50} / (1 + (S) / K_M)$ 。这里(S)是500 μ M,并且 K_M 被确定为232 μ M。

[1474] 在下表2中提供了上述化合物表1中具有式(I)的代表化合物的 K_i :

[1475] 表2

Ki (pNP-TMP)		
A 组 (< 10 nM)	B 组 (< 100 nM)	C 组 (< 1000 nM)
[1476] 化合物 9、15、17、36、37、59、70、77、96、106、125、127、144、146	化合物 1、5、23、65、41、32、34、55、56、63、64、73、75、95、105、107、134、136、138、150	化合物 3、7、12、24、49、74、98、130、142、143

[1477] 实施例2

[1478] 通过ENPP1测量2' 3' -cGAMP水解

[1479] ENPP1催化2' 3' -cGAMP水解为5' -AMP和5' -GMP,并且因此通过测量产物5' -AMP来监测以2' 3' -cGAMP作为底物的ENPP1酶活性。使用来自普洛麦格公司(Promega)的AMP Glo测定试剂盒(目录号V5012)用于测量5' -AMP产量。

[1480] 首先,在以下条件下,在测定缓冲液(50mM Tris-HCl,pH 8.8,250mM NaCl,0.1mg/ml BSA,1%二DMSO)中建立ENPP1和测试化合物孵育:ENPP1浓度:1.25nM;测试化合物浓度范围是从68pM至20μM。该孵育在25℃下进行10min。

[1481] 其次,在10分钟ENPP1和试验化合物孵育后,在单独的平板上,在测定缓冲液中以200μM制备15μl的底物2' 3' -cGAMP。然后,将15μl的ENPP1/化合物孵育物转移到200μM 2' 3' -cGAMP溶液中以引发反应。将30μl混合物在25℃下孵育30min。在所有这些测定中,包括不含化合物的DMSO对照物,其产生最大5' -AMP产量(最大RLU)。30min后,通过在90℃下加热3min来停止反应。

[1482] 再次,将Promega AMP Glo试剂盒用于检测5' -AMP产量,作为ENPP1酶活性的测量。为此,将上述每个样品30μl总反应中的10μl转移到384孔白色固体测定板中,以测量5' -AMP产量。对于每个孔,添加10μl的AMP Glo试剂I,充分混合,并在25℃下培养1h。在此时,制备AMP检测溶液,并且每个孔添加20μl,并且将所得溶液在25℃下孵育1小时。对每个抑制剂浓度进行重复。使用PerkinElmer 2300Enspire多模式平板阅读器记录发光信号(相对发光单位,RLU)。

[1483] 使用以下等式计算抑制率%:抑制率%=(最大RLU-样品RLU)/最大RLU X100%。

[1484] 通过将化合物浓度数据和抑制率百分比值加载到GraphPad Prism(Windows用的GraphPad Prism 7.0版,GraphPad软件,美国加利福尼亚州拉荷亚,www.graphpad.com)中来确定化合物的IC₅₀值,并对其进行反曲可变斜率非线性回归拟合。

[1485] 根据GraphPad分析中观察到的IC₅₀,使用Cheng-Prusoff等式计算每种化合物的K_i值: $K_i = IC_{50} / (1 + (S / K_M))$ 。这里(S)是100μM,并且K_M是32μM。

[1486] 配制品实施例

[1487] 以下是含有本文的化合物的代表性药物配制品。

[1488] 片剂配制品

[1489] 将以下成分密切混合并且压成单刻痕片剂。

成分	量/片剂
	mg
本文的化合物	400
[1490] 玉米淀粉	50
交联羧甲基纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

[1491] 胶囊剂配制品

[1492] 将以下成分密切混合并且装入硬壳明胶胶囊剂中。

成分	量/胶囊剂
	mg
[1493] 本文的化合物	200
喷雾干燥的乳糖	148
硬脂酸镁	2
[1494] 可注射的配制品	
[1495] 在2%HPMC中的本文的化合物(例如,化合物1),在DI水中的1%吐温80,pH 2.2(使用MSA),补足至至少20mg/mL。	
[1496] 吸入组合物	
[1497] 为制备用于吸入递送的药物组合物,将20mg的本文所述的化合物与50mg的无水柠檬酸和100mL的0.9%氯化钠溶液混合。将混合物掺入适于吸入给予的吸入递送单元(如喷雾器)中。	
[1498] 局部凝胶组合物	
[1499] 为制备药用局部凝胶组合物,将100mg的本文所述的化合物与1.75g的羟丙基纤维素、10mL的丙二醇、10mL的肉豆蔻酸异丙酯和100mL的纯化的醇USP混合。然后将所得凝胶混合物掺入适于局部给予的容器(如管)中。	
[1500] 眼用溶液组合物	
[1501] 为制备药用眼用溶液组合物,将100mg的本文所述的化合物与在100mL净化水中的0.9g的NaCl混合,并且使用0.2微米过滤器过滤。然后将所得等渗溶液掺入适于眼部给予的眼用递送单元(如滴眼剂容器)中。	
[1502] 鼻用喷雾溶液	
[1503] 为制备药用鼻用喷雾溶液,将10g的本文所述的化合物与30mL的0.05M磷酸盐缓冲溶液(pH 4.4)混合。将溶液置于设计为每次施用递送100uL的喷雾的鼻用给予器中。	