(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119212993 A
(43)申请公布日 2024.12.27

(21)申请号 202380040463.8

(22)申请日 2023.03.20

(66)本国优先权数据
PCT/CN2022/082067 2022.03.21 CN
PCT/CN2022/085519 2022.04.07 CN
PCT/CN2023/080471 2023.03.09 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2023/082518 2023.03.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/179542 EN 2023.09.28

(71)申请人 加舒布鲁姆生物公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 雷晖 林熹晨 孟庆华 张海珍

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/4375(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)

权利要求书7页 说明书171页

(54)发明名称

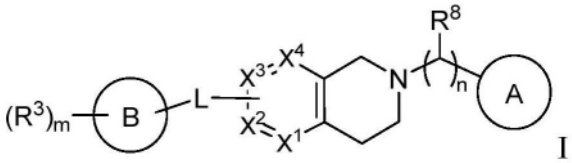
作为GLP-1激动剂用于糖尿病治疗的5,8-二氢-1,7-萘啶衍生物

(57)摘要

本公开文本总体上涉及GLP-1激动剂和包含所述GLP-1激动剂的药物组合物,以及用于治疗GLP-1相关疾病、障碍或病症的方法。

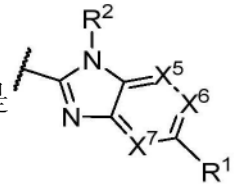
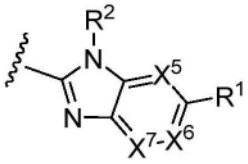
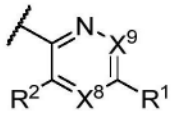
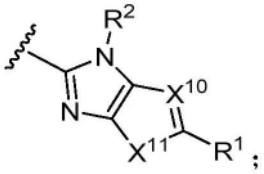
CN 119212993 A

1.一种式I的化合物：



I

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中：

环A是、、或；

环B是C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

X^1、X^2、X^3和X^4中的一个是经由L共价键合至环B的C;并且X^1、X^2、X^3和X^4中的其余几个各自独立地是N或CR^4;条件是X^1、X^2、X^3和X^4中不超过两个是N；

X^5、X^6和X^7各自独立地是N或CR^5；

X^8和X^9各自独立地是N或CR^6；

X^{10}是N或CR^6并且X^{11}是S、O或NR^9；

n是1、2或3；

m是0、1、2、3、4或5；

R^1是-C(O)OR^9、-C(O)$N(R^9)_2$、-C(O)$N(R^9)S(O)_2R^9$、-NR^9C(O)R^9、5至10元杂环基或5至10元杂芳基,其中所述5至10元杂芳基或5至10元杂环基任选地被1-4个R^{11}取代；

R^2是任选地被-O-(C_{1-9}烷基)、-S-(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$-(C_{1-9}烷基)、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、苯基或5至6元杂芳基取代的C_{1-9}烷基;其中R^2的每个C_{1-9}烷基、-O-(C_{1-9}烷基)、-S-(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$-(C_{1-9}烷基)、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、苯基或5至6元杂芳基进一步任选地被一至五个Z^1取代；

L是键、C_{1-9}亚烷基、C_{2-9}亚烯基、C_{2-9}亚炔基、-O-C_{1-9}亚烷基、-NR^{10}-C_{1-9}亚烷基、-C(O)NR^{10}-C_{1-9}亚烷基、-NR^{10}C(O)-C_{1-9}亚烷基、3至6元杂亚环基、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^{10}-、-C(O)NR^{10}-、-NR^{10}C(O)-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR^{10}S(O)-、-S(O)NR^{10}-、-NR^{10}S(O)NR^{10}-、-NR^{10}S(O)$_2NR^{10}$-、-NR^{10}C(O)NR^{10}-、-OC(O)NR^{10}-或-NR^{10}C(O)O-;其中L的每个C_{1-9}亚烷基、C_{2-9}亚烯基、C_{2-9}亚炔基、-O-C_{1-9}亚烷基、-NR^{10}-C_{1-9}亚烷基、-C(O)NR^{10}-C_{1-9}亚烷基、-NR^{10}C(O)-C_{1-9}亚烷基或3至6元杂亚环基独立地任选地被一至五个Z^1取代；

每个R^3独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-OC(O)OR^{10}、-C(O)$N(R^{10})_2$、-NR^{10}C(O)R^{10}、-OC(O)$N(R^{10})_2$、-NR^{10}C(O)OR^{10}、-NR^{10}C(O)$N(R^{10})_2$、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2R^{10}$、-S(O)$N(R^{10})_2$、-S(O)$_2N(R^{10})_2$、-NR^{10}S(O)R^{10}、-NR^{10}S(O)$_2R^{10}$、-NR^{10}S(O)$N(R^{10})_2$、-NR^{10}S(O)$_2N(R^{10})_2$、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、

芳基或杂芳基;其中R^3的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^1取代;

每个R^4独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-OC(O)OR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)R^{10}$、$-OC(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)OR^{10}$、$-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)N(R^{10})_2$、$-S(O)_2N(R^{10})_2$、$-NR^{10}S(O)R^{10}$、$-NR^{10}S(O)_2R^{10}$、$-NR^{10}S(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}S(O)_2N(R^{10})_2$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-10}$环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中$R^4$的每个$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-10}$环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^1取代;

每个R^5独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-S-C_{1-6}$烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基;其中R^5的每个$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-S-C_{1-6}$烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

每个R^6独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-S-C_{1-6}$烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基;其中R^6的每个$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-S-C_{1-6}$烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

每个R^8独立地是氢或C_{1-9}烷基;

每个R^9独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基;其中R^9的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个R^{11}取代;

每个R^{10}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-S(O)N(R^{20})_2$或$-S(O)_2N(R^{20})_2$;其中R^{10}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;

每个R^{11}独立地是氧代基、氰基、卤代基、羟基、C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}卤代烷基、C_{1-9}卤代烷氧基、C_{3-9}环烷基、$-C_{1-9}$烷基$-C(O)OR^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-C(O)N(R^{12})_2$、$-SR^{12}$或$-S(O)_2R^{12}$;

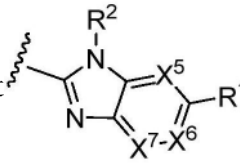
每个R^{12}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中R^{12}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;

每个Z^1独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-L^1-C_{1-9}$烷基、$-L^1-C_{2-9}$烯基、$-L^1-C_{2-9}$炔基、$-L^1-C_{3-10}$环烷基、$-L^1-$杂环基、$-L^1-$芳基或$-L^1-$杂芳基;其中Z^1的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;

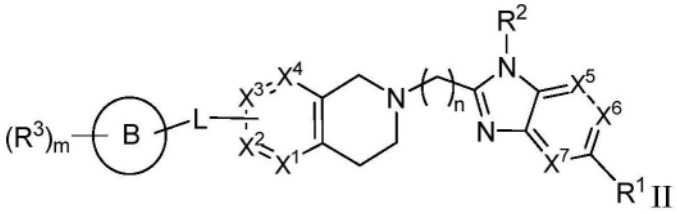
每个L^1独立地是-O-、-S-、$-NR^{20}-$、$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-OC(O)O-$、$-C(O)NR^{20}-$、$-NR^{20}C(O)-$、$-OC(O)NR^{20}-$、$-NR^{20}C(O)O-$、$-NR^{20}C(O)NR^{20}-$、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-S(O)NR^{20}-$、$-S(O)_2NR^{20}-$、$-NR^{20}S(O)-$、$-NR^{20}S(O)_2-$、$-NR^{20}S(O)NR^{20}-$或$-NR^{20}S(O)_2NR^{20}-$;

每个R^{20}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中R^{20}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;

每个Z^{1a}独立地是卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中Z^{1a}的每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个选自C_{1-9}烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

条件是当环A是时,则R^1不是-C(O)OH。

2.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物由式II表示:



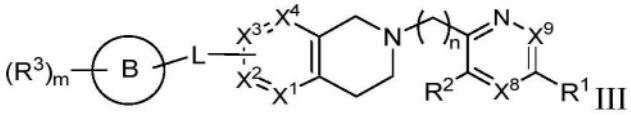
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

3.根据权利要求1或2所述的化合物,其中X^6是N。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中X^5是N。

5.根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中X^5是N或CR^5,X^6是N,并且X^7是CR^5。

6.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物由式III表示:



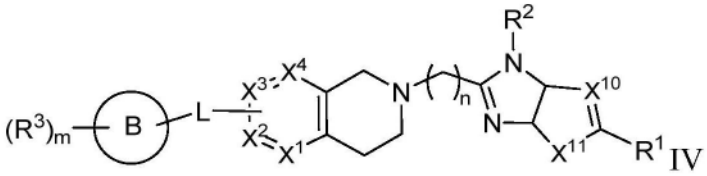
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

7.根据权利要求1或6所述的化合物,其中X^9是CR^6。

8.根据权利要求1、6或7中任一项所述的化合物,其中X^9是N。

9.根据权利要求1、6或7中任一项所述的化合物,其中X^8是CR^6,并且X^9是N或CR^6。

10.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物由式IV表示:

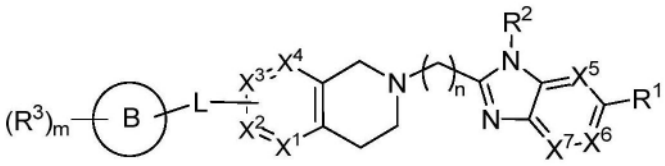


或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

11.根据权利要求1或10所述的化合物,其中X^{10}是CR^7。

12.根据权利要求1、10或11中任一项所述的化合物,其中X^{11}是S。

13.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物由式V表示:

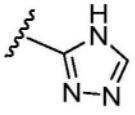
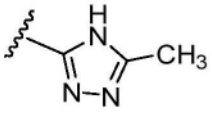
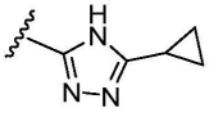
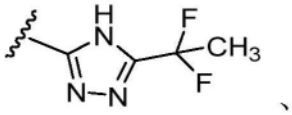
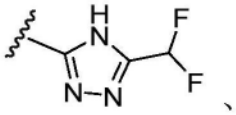
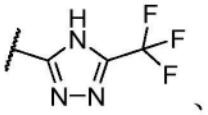
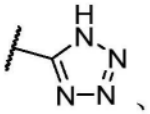
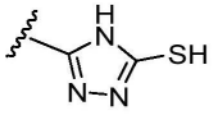
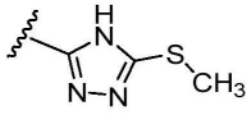
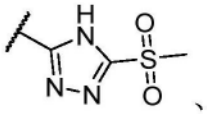
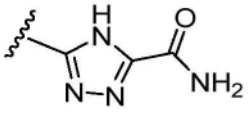
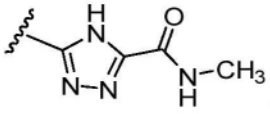
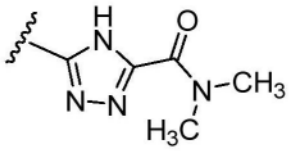
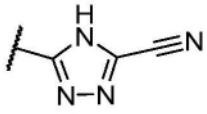
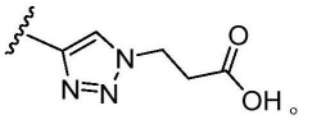
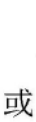


或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

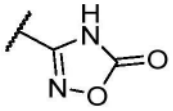
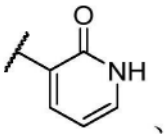
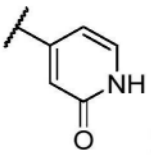
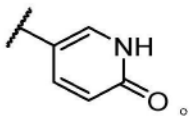
14.根据权利要求1或13所述的化合物,其中X^5、X^6和X^7是CR^7。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中n是1。

16.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物,其中R^1是任选地被一至五个R^{11}取代的5元杂芳基。

17.根据权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中R^1是、、、、、、、、、、、、、、或。

18.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物,其中R^1是任选地被一至五个R^{11}取代的5至10元杂环基,其中所述杂环基包含内环的。

19.根据权利要求1-15或18中任一项所述的化合物,其中R^1是、、或。

20.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物,其中R^1是$-C(O)OR^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-C(O)N(R^9)S(O)_2R^9$或$-NR^9C(O)R^9$。

21.根据权利要求1-15或20中任一项所述的化合物,其中R^1是-C(O)OH。

22.根据权利要求1-15或20中任一项所述的化合物,其中R^1是$-C(O)NH_2$。

23.根据权利要求1-15中任一项所述的化合物,其中R^1是$-C(O)NHR^9$或$-NHC(O)R^9$,并且R^9是C_{1-9}烷基、C_{3-10}环烷基或杂芳基;其中所述C_{1-9}烷基、C_{3-10}环烷基或杂芳基独立地任选地被一至五个R^{11}取代。

24.根据权利要求1-15或23中任一项所述的化合物,其中R^1是$-C(O)NHR^9$或$-NHC(O)R^9$,并且R^9是甲基、2,2,2-三氟乙基、被氰基取代的环丙基或吡啶基。

25.根据权利要求1-15或20中任一项所述的化合物,其中R^1是$-C(O)NHS(O)_2R^9$,并且R^9是

甲基。

26.根据权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中X^1、X^2和X^3中的一个是经由L共价键合至环B的C;X^4是N;并且X^1、X^2和X^3中的其余几个各自独立地是CR^4。

27.根据权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中X^1、X^2、X^3和X^4中的一个是经由L共价键合至环B的C;并且X^1、X^2、X^3和X^4中的其余几个各自独立地是CR^4。

28.根据权利要求1-27中任一项所述的化合物,其中X^3是经由L共价键合至环B的C。

29.根据权利要求1-28中任一项所述的化合物,其中每个R^4独立地是氢、卤代基、C_{1-9}卤代烷基或C_{3-10}环烷基。

30.根据权利要求1-29中任一项所述的化合物,其中X^2是CR^4,并且R^4是氢、卤代基、C_{1-9}卤代烷基或C_{3-10}环烷基。

31.根据权利要求1-30中任一项所述的化合物,其中每个R^4独立地是氢、氯、$-CF_3$或环丙基。

32.根据权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中X^1是CH。

33.根据权利要求1-32中任一项所述的化合物,其中每个R^5独立地是氢或卤代基。

34.根据权利要求1-33中任一项所述的化合物,其中每个R^6独立地是氢或卤代基。

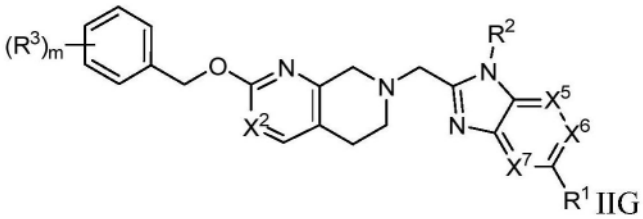
35.根据权利要求1-24中任一项所述的化合物,其中L是$-O-C_{1-9}$亚烷基、$-NR^{10}-C_{1-9}$亚烷基、$-C(O)NR^{10}-C_{1-9}$亚烷基或$-NR^{10}C(O)-C_{1-9}$亚烷基。

36.根据权利要求1-35中任一项所述的化合物,其中L是$-O-CH_2-$。

37.根据权利要求1-36中任一项所述的化合物,其中环B是C_{3-6}环烷基、苯基、5或9元杂环基或5或9元杂芳基。

38.根据权利要求1-37中任一项所述的化合物,其中环B是苯基。

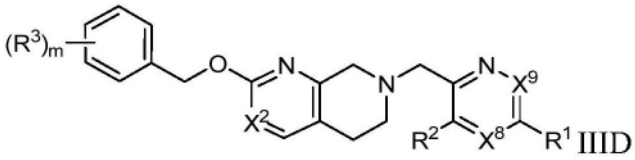
39.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物由式IIG表示:



IIG

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

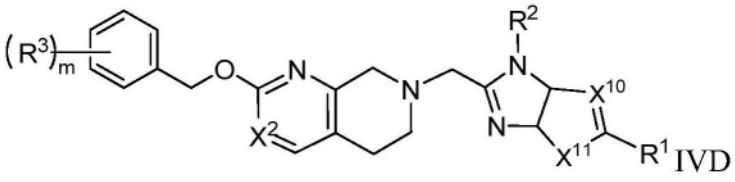
40.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物由式IIID表示:



IIID

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

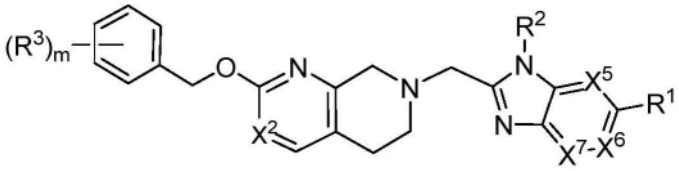
41.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物由式IVD表示:



IVD

或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

42.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物由式VD表示:



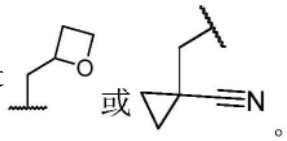
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

43.根据权利要求1-42中任一项所述的化合物,其中R^2是C_{1-9}烷基、被3至6元杂环基取代的C_{1-9}烷基或被C_{3-6}环烷基取代的C_{1-9}烷基,所述C_{3-6}环烷基被氰基取代。

44.根据权利要求1-43中任一项所述的化合物,其中R^2是C_{1-9}烷基。

45.根据权利要求1-44中任一项所述的化合物,其中R^2是甲基。

46.根据权利要求1-43中任一项所述的化合物,其中R^2是被3至6元杂环基取代的C_{1-9}烷基或被C_{3-6}环烷基取代的C_{1-9}烷基,所述C_{3-6}环烷基被氰基取代。

47.根据权利要求1-43或46中任一项所述的化合物,其中R^2是。

48.根据权利要求1-47中任一项所述的化合物,其中m是1、2或3。

49.根据权利要求1-48中任一项所述的化合物,其中每个R^3独立地是卤代基、氰基、-OR^{10}、-$C(O)N(R^{10})_2$、-$S(O)_2R^{10}$、C_{1-9}烷基、C_{3-10}环烷基或杂芳基;其中

R^3的每个C_{1-9}烷基独立地任选地被一至五个卤代基取代。

50.根据权利要求1-49中任一项所述的化合物,其中每个R^3独立地是卤代基。

51.一种选自表1的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或前药。

52.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据任何前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的赋形剂。

53.一种用于治疗GLP-1相关疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的根据权利要求1-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据权利要求52所述的药物组合物。

54.根据权利要求53所述的方法,其中所述疾病、障碍或病症选自1型糖尿病、2型糖尿病、早发2型糖尿病、特发性1型糖尿病(1b型)、青年发病型非典型糖尿病(YOAD)、青少年的成人发病型糖尿病(MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、营养不良有关的糖尿病、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、创伤性脑损伤、外周血管疾病、内皮细胞功能障碍、血管顺应性受损、血管再狭窄、血栓形成、高血压、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病

性视网膜病变、黄斑变性、白内障、肾小球硬化症、关节炎、骨质疏松、成瘾治疗、可卡因依赖、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、溃疡性结肠炎、炎性肠病、结肠炎、肠易激综合征、克罗恩病、短肠综合征、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、认知受损、精神分裂症、多囊卵巢综合征(PCOS)或其任何组合。

55.一种治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的根据权利要求1-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据权利要求52所述的药物组合物。

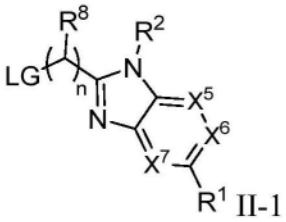
56.一种用于调节需要这种调节的患者中的胰岛素水平的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的根据权利要求1-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据权利要求52所述的药物组合物。

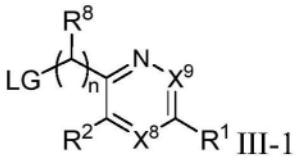
57.一种用于调节需要这种调节的患者中的葡萄糖水平的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的根据权利要求1-51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或根据权利要求52所述的药物组合物。

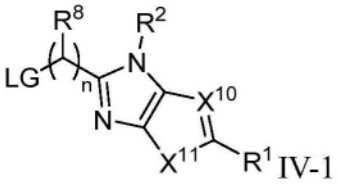
58.根据权利要求53-57中任一项所述的方法,所述方法进一步包括向所述患者施用另外的疗法或治疗剂。

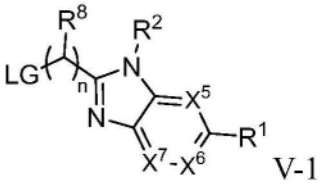
59.根据权利要求58所述的方法,其中所述另外的疗法或治疗剂选自抗糖尿病药剂、抗肥胖药剂、GLP-1受体激动剂、止吐剂、治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的药剂、胃电刺激、饮食监测、体力活动或其组合。

60.一种用于制备根据权利要求1所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,所述方法包括在足以提供式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的条件下,使式II-1、III-1、IV-1或V-1的化合物:

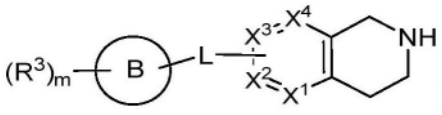

II-1


III-1


IV-1


V-1

与式I-1的化合物:


I-1

接触。

作为GLP-1激动剂用于糖尿病治疗的5,8-二氢-1,7-萘啶衍生物

[0001] 本申请案要求于2022年3月21日提交的国际专利申请号PCT/CN2022/082067、2022年4月7日提交的国际专利申请号PCT/CN2022/085519以及2023年3月9日提交的国际专利申请号PCT/CN2023/080471的权益,将所述申请中的每一个通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0002] 本公开文本涉及GLP-1激动剂、药物组合物及其使用方法。

背景技术

[0003] 包括胰高血糖素样肽1(GLP-1)及葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)的肠促胰岛素代谢激素在葡萄糖稳态的调节中很重要。靶向此肠肽家族的药物如GLP-1激动剂已显示抑制胰高血糖素的产生、降低胃运动以及增加饱腹感。

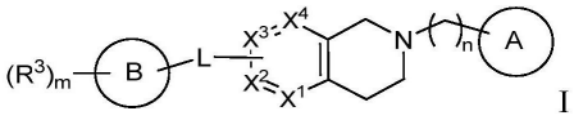
[0004] 糖尿病是指一组以持续性高血糖症为特征的代谢障碍。最常见的形式2型糖尿病(T2DM)是一种占糖尿病病例的超过90%的获得性病症。典型的发作出现在肥胖的成人或否则久坐的成人中并且开始出现胰岛素抵抗。尽管生活方式的改变可以用于有效管理这种障碍,但可能需要T2DM患者服用抗糖尿病药物,尤其包含二肽基肽酶-4抑制剂、SGLT2抑制剂和磺酰脲类。

[0005] 在健康个体中,肠促胰岛素激素葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)和胰高血糖素样肽1(GLP-1)提供了对葡萄糖摄入的胰岛素分泌反应的串联调节。虽然在T2DM的病例中这种肠促胰岛素效应显著减弱(若存在),但GLP-1仍保留促胰岛素的特性,即使对GIP的内分泌胰腺反应被有效地终止也是如此。因此,肠促胰岛素模拟物以及其他基于GLP-1的疗法可以帮助刺激T2DM患者中的胰岛素产生。

发明内容

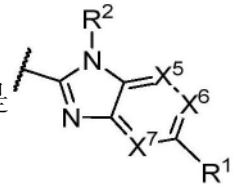
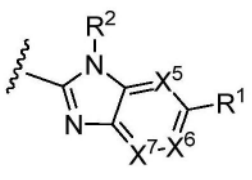
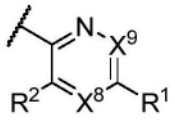
[0006] 本申请描述了杂环GLP-1激动剂以及包含本文公开的化合物的药物组合物。还提供了用于治疗GLP-1相关疾病、障碍和病症的方法。

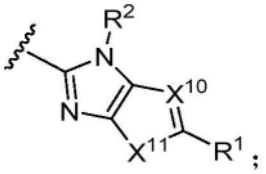
[0007] 在一方面,提供了式I的化合物:



I

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

环A是、、或



环B是C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

X^1、X^2、X^3和X^4中的一个是经由L共价键合至环B的C；并且X^1、X^2、X^3和X^4中的其余几个各自独立地是N或CR^4；条件是X^1、X^2、X^3和X^4中不超过两个是N；

X^5、X^6和X^7各自独立地是N或CR^5；

X^8和X^9各自独立地是N或CR^6；

X^{10}是N或CR^6并且X^{11}是S、O或NR^9；

n是1、2或3；

m是0、1、2、3、4或5；

R^1是$-C(O)OR^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-C(O)N(R^9)S(O)_2R^9$、$-NR^9C(O)R^9$、5至10元杂环基或5至10元杂芳基，其中所述5至10元杂芳基或5至10元杂环基任选地被1-4个R^{11}取代；

R^2是任选地被-O-(C_{1-9}烷基)、-S-(C_{1-9}烷基)、$-S(O)_2$-(C_{1-9}烷基)、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、苯基或5至6元杂芳基取代的C_{1-9}烷基；其中R^2的每个C_{1-9}烷基、-O-(C_{1-9}烷基)、-S-(C_{1-9}烷基)、$-S(O)_2$-(C_{1-9}烷基)、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、苯基或5至6元杂芳基进一步任选地被一至五个Z^1取代；

L是键、C_{1-9}亚烷基、C_{2-9}亚烯基、C_{2-9}亚炔基、-O-C_{1-9}亚烷基、$-NR^{10}$-C_{1-9}亚烷基、$-C(O)NR^{10}$-C_{1-9}亚烷基、$-NR^{10}C(O)$-C_{1-9}亚烷基、3至6元杂亚环基、-O-、-S-、$-S(O)$-、$-S(O)_2$-、$-NR^{10}$-、$-C(O)NR^{10}$-、$-NR^{10}C(O)$-、$-C(O)$-、$-OC(O)$-、$-C(O)O$-、$-NR^{10}S(O)$-、$-S(O)NR^{10}$-、$-NR^{10}S(O)NR^{10}$-、$-NR^{10}S(O)_2NR^{10}$-、$-NR^{10}C(O)NR^{10}$-、$-OC(O)NR^{10}$-或$-NR^{10}C(O)O$-；其中L的每个C_{1-9}亚烷基、C_{2-9}亚烯基、C_{2-9}亚炔基、-O-C_{1-9}亚烷基、$-NR^{10}$-C_{1-9}亚烷基、$-C(O)NR^{10}$-C_{1-9}亚烷基、$-NR^{10}C(O)$-C_{1-9}亚烷基或3至6元杂亚环基独立地任选地被一至五个Z^1取代；

每个R^3独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-OC(O)OR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)R^{10}$、$-OC(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)OR^{10}$、$-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)N(R^{10})_2$、$-S(O)_2N(R^{10})_2$、$-NR^{10}S(O)R^{10}$、$-NR^{10}S(O)_2R^{10}$、$-NR^{10}S(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}S(O)_2N(R^{10})_2$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-10}$环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中$R^3$的每个$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-10}$环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^1取代；

每个R^4独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-OC(O)OR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)R^{10}$、$-OC(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)OR^{10}$、$-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)N(R^{10})_2$、$-S(O)_2N(R^{10})_2$、$-NR^{10}S(O)R^{10}$、$-NR^{10}S(O)_2R^{10}$、$-NR^{10}S(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}S(O)_2N(R^{10})_2$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-10}$环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中$R^4$的每个$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-10}$环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^1取代；

每个R^5独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OH、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基；其中R^5的每个-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地任选地被一

至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

每个R^6独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OH、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基；其中R^6的每个-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

每个R^9独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；其中R^9的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个R^{11}取代；

每个R^{10}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R^{20}、-C(O)OR^{20}、-C(O)N(R^{20})$_2$、-S(O)R^{20}、-S(O)$_2R^{20}$、-S(O)N(R^{20})$_2$或-S(O)$_2$N(R^{20})$_2$；其中R^{10}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代；

每个R^{11}独立地是氧代基、氰基、卤代基、羟基、C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}卤代烷基、C_{1-9}卤代烷氧基、C_{3-9}环烷基、-C_{1-9}烷基-C(O)OR^{12}、-C(O)OR^{12}、-C(O)N(R^{12})$_2$、-SR^{12}或-S(O)$_2R^{12}$；

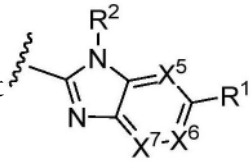
每个R^{12}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中R^{12}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代；

每个Z^1独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-L^1-C_{1-9}烷基、-L^1-C_{2-9}烯基、-L^1-C_{2-9}炔基、-L^1-C_{3-10}环烷基、-L^1-杂环基、-L^1-芳基或-L^1-杂芳基；其中Z^1的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代；

每个L^1独立地是-O-、-S-、-NR^{20}-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)NR^{20}-、-NR^{20}C(O)-、-OC(O)NR^{20}-、-NR^{20}C(O)O-、-NR^{20}C(O)NR^{20}-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)NR^{20}-、-S(O)$_2$NR^{20}-、-NR^{20}S(O)-、-NR^{20}S(O)$_2$-、-NR^{20}S(O)NR^{20}-或-NR^{20}S(O)$_2$NR^{20}-；

每个R^{20}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中R^{20}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代；

每个Z^{1a}独立地是卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、-SH、$-NH_2$、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中Z^{1a}的每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个选自C_{1-9}烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

条件是当环A是时，则R^1不是-C(O)OH。

[0008] 本文还提供了药物组合物，所述药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物及药学上可接受的赋形剂。

[0009] 本文还提供了用于治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法，所述方法包括向所述

患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。

[0010] 本文还提供了用于治疗患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向被鉴定或诊断为患有2型糖尿病的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。

[0011] 本文还提供了用于治疗患者的糖尿病的方法,所述方法包括确定所述患者患有2型糖尿病;以及向所述患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,确定所述患者患有2型糖尿病的步骤包括进行测定以确定来自所述患者的样品中分析物的水平,其中所述分析物选自血红蛋白A1c(HbA1c)、空腹血浆葡萄糖、非空腹血浆葡萄糖或其任何组合。在一些实施方案中,所述HbA1c的水平是大于或约6.5%。在一些实施方案中,所述空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约126mg/dL。在一些实施方案中,所述非空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约200mg/dL。

[0012] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括从患者获得样品。在一些实施方案中,所述样品是体液样品。在一些实施方案中,所述患者为约40岁至约70岁且超重或肥胖。在一些实施方案中,所述患者的身体质量指数(BMI)大于或约为22kg/m^2。在一些实施方案中,所述患者的BMI大于或约为30kg/m^2。

[0013] 在一些实施方案中,用于治疗2型糖尿病的所述方法包括降低空腹血浆葡萄糖水平。在一些实施方案中,所述空腹血浆葡萄糖水平降低至约或低于100mg/dL。

[0014] 在一些实施方案中,用于治疗2型糖尿病的所述方法包括降低HbA1c水平。在一些实施方案中,所述HbA1c水平降低至约或低于5.7%。

[0015] 在一些实施方案中,用于治疗2型糖尿病的所述方法包括降低胰高血糖素水平。

[0016] 在一些实施方案中,用于治疗2型糖尿病的所述方法包括增加胰岛素水平。

[0017] 在一些实施方案中,用于治疗2型糖尿病的所述方法包括降低BMI。在一些实施方案中,所述BMI降低至约或低于25kg/m^2。

[0018] 在一些实施方案中,口服施用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或其药物组合物。

[0019] 在一些实施方案中,用于治疗2型糖尿病的所述方法进一步包括向所述患者施用另外的疗法或治疗剂。在一些实施方案中,所述另外的疗法或治疗剂选自抗糖尿病药剂、抗肥胖药剂、GLP-1受体激动剂、治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的药剂、止吐剂、胃电刺激、饮食监测、体能活动或其任何组合。在一些实施方案中,所述抗糖尿病药剂选自双胍、磺酰脲、格列扎(glitazar)、噻唑烷二酮、二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂、美格列奈、钠-葡萄糖耦连转运体2(SGLT2)抑制剂、格列酮、GRP40激动剂、葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)、胰岛素或胰岛素类似物、α葡糖苷酶抑制剂、钠-葡萄糖耦连转运体1(SGLT1)抑制剂或其任何组合。在一些实施方案中,双胍是二甲双胍。在一些实施方案中,所述抗肥胖药剂选自神经肽Y受体2型(NPYR2)激动剂、NPYR1或NPYR5拮抗剂、人前胰岛肽(HIP)、大麻素受体1型(CB1R)拮抗剂、脂肪酶抑制剂、黑皮质素受体4激动剂、类法尼醇X受体(FXR)激动剂、芬特明、唑尼沙胺、去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂、GDF-15类似物、阿片样物质受体拮抗剂、胆囊收缩素激动剂、血清素能药剂、甲硫氨酸氨基肽酶2(MetAP2)抑制剂、二乙胺苯丙酮、苯甲曲秦、苄非他明、纤维母细胞生长因子受体(FGFR)调节剂、AMP激活蛋白激酶(AMPK)激活剂或其任何组合。在一些实施方案中,所述GLP-1受体激动剂选自利拉鲁肽、艾塞那肽、杜拉鲁肽、阿必

鲁肽、他司鲁肽、利西那肽、司美格鲁肽或其任何组合。在一些实施方案中,所述治疗NASH的药剂选自FXR激动剂、PF-05221304、合成脂肪酸-胆汁缀合物、抗赖氨酰氧化酶同源物2(LOXL2)单克隆抗体、半胱天冬酶抑制剂、MAPK5抑制剂、半乳糖凝集素3抑制剂、纤维母细胞生长因子21(FGF21)激动剂、烟酸类似物、白三烯D4(LTD4)受体拮抗剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、己酮糖激酶(KHK)抑制剂、回肠胆汁酸转运蛋白(IBAT)抑制剂、细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂或其任何组合。在一些实施方案中,作为单独的剂量以任何次序依序施用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物,以及所述另外的治疗剂。

[0020] 本文还提供了用于调节需要这种调节的患者中的胰岛素水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,所述调节导致胰岛素水平增加。

[0021] 本文还提供了用于调节需要这种调节的患者中的葡萄糖水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,所述调节导致葡萄糖水平降低。

[0022] 本文还提供了用于治疗GLP-1相关疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症选自1型糖尿病、2型糖尿病、早发2型糖尿病、特发性1型糖尿病(1b型)、青年发病型非典型糖尿病(YOAD)、青少年的成人发病型糖尿病(MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、营养不良有关的糖尿病、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、创伤性脑损伤、外周血管疾病、内皮细胞功能障碍、血管顺应性受损、血管再狭窄、血栓形成、高血压、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白内障、肾小球硬化症、关节炎、骨质疏松、成瘾治疗、可卡因依赖、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、溃疡性结肠炎、炎性肠病、结肠炎、肠易激综合征、克罗恩病、短肠综合征、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、认知受损、精神分裂症、多囊卵巢综合征(PCOS)或其任何组合。在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症选自2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障

碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、短肠综合征、帕金森氏病、多囊卵巢综合征(PCOS)或其任何组合。在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症包括但不限于2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、心肌梗塞、外周动脉疾病、中风、短暂性脑缺血发作、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、慢性肾衰竭、X综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡或其任何组合。

[0023] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文,并入程度就像每个单独的出版物、专利或专利申请被明确和单独地指出以通过引用并入一样。就通过引用并入的出版物和专利或专利申请与说明书中包括的公开内容相矛盾而言,说明书旨在取代和/或优先于任何这种矛盾的材料。

具体实施方式

[0024] 在描述本化合物和方法之前,应当理解,本公开文本不限于所述的方法、方案、细胞系、测定和试剂,因为这些可以变化。还应当理解本文使用的术语旨在描述本公开文本的实施方案,并且绝不意图限制所附的权利要求中所述的本公开文本的范围。

定义

[0025] 必须指出的是,除非上下文另外清楚地指出,否则如在本文以及在所附权利要求书中所用的,单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”以及“所述(the)”包括复数指示物。

[0026] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本公开文本所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。尽管在本公开文本的实践或测试中可以使用任何类似于或等效于本文所述的方法和材料的那些,但是现在描述示例性方法、装置和材料。为了描述和公开在可能结合本公开文本使用的出版物中报告的方法、试剂和工具的目的,本文引用的所有出版物全部通过引用以其整体并入本文。

[0027] 本文提供了杂环GLP-1激动剂,其用于管理T2DM以及其他病症,其中GLP-1活性的激活是有用的。

[0028] 当值被描述为范围时,应当理解,这种公开包括在这种范围内的所有可能的子范围的公开,以及落入这种范围内的特定数值,而不管是否明确说明了特定数值或特定子范围。

[0029] 如本文所用,术语“卤代基”或“卤素”意指-F(有时在本文中称为“氟(fluoro)”或“氟(fluoros)”)、-Cl(有时在本文中称为“氯(chloro)”或“氯(chloros)”)、-Br(有时在本文中称为“溴(bromo)”或“溴(bromos)”)以及-I(有时在本文中称为“碘(iodo)”或“碘(iodos)”)。

[0030] 如本文所用,术语“烷基”是指含有指示数量碳原子的饱和直链或支链单价烃基。例如,“(C_{1-6})烷基”是指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基。烷基的非限制性例子包括甲基、乙基、1-丙基、异丙基、1-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、2-甲基-2-丙基、戊基、新戊基和己基。

[0031] 如本文所用,术语“亚烷基”是指含有指示数量碳原子的二价烷基。例如,“(C_{1-3})亚烷基”是指具有一至三个碳原子的二价烷基(例如,$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$、$-CH_2CH_2-$或$-CH_2CH_2CH_2-$)。类似地,术语“亚环烷基”、“杂亚环基”、“亚芳基”和“杂亚芳基”分别意指二价环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

[0032] 如本文所用,术语“烯基”是指含有指示数量碳原子的直链或支链单不饱和烃链。例如,“(C_{2-6})烯基”是指具有二至六个碳原子的直链或支链单不饱和烃链。烯基的非限制性例子包括乙烯基、丙烯基、丁烯基或戊烯基。

[0033] 如本文所用,术语“炔基”是指含有指示数量碳原子的直链或支链二不饱和烃链。例如,“(C_{2-6})炔基”是指具有二至六个碳原子的直链或支链二不饱和烃链。炔基的非限制性例子包括乙炔基、丙炔基、丁炔基或戊炔基。

[0034] 如本文所用,术语“环烷基”是指含有指示数量碳原子的饱和或部分不饱和环烃。例如,“(C_{3-6})环烷基”是指具有三至六个环碳原子的饱和或部分不饱和环烃。环烷基的非限制性例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基可以是部分不饱和的。部分不饱和环烷基的非限制性例子包括环己烯基、环戊烯基、环庚烯基、环辛烯基等。环烷基可以包括多个稠合环和/或桥接环。稠合/桥接环烷基的非限制性例子包括双环[1.1.0]丁烷、双环[2.1.0]戊烷、双环[1.1.1]戊烷、双环[3.1.0]己烷、双环[2.1.1]己烷、双环[3.2.0]庚烷、双环[4.1.0]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[4.2.0]辛烷、双环[3.2.1]辛烷、双环[2.2.2]辛烷等。环烷基还包括螺环(例如,螺环双环,其中两个环仅经由一个原子连接)。螺环环烷基的非限制性例子包括螺[2.2]戊烷、螺[2.5]辛烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[4.4]壬烷、螺[2.6]壬烷、螺[4.5]癸烷、螺[3.6]癸烷、螺[5.5]十一烷等。

[0035] 如本文所用,术语“杂环基”是指含有所指示数量的环原子的单环、双环、三环或多环非芳族环体系(例如,3-8元单环、8-12元双环或11-14元三环环体系),若为单环,则其具有1-3个杂原子;若为双环,则其具有1-6个杂原子,或若为三环或多环,则其具有1-9个杂原子,所述杂原子选自O、N、S或$S(O)_{1-2}$(例如,碳原子以及1-3个、1-6个或1-9个N、O、S或$S(O)_{1-2}$的杂原子,分别在单环、双环或三环的情况下),其中每个环的0、1、2或3个原子可被取代基取代。杂环基基团的例子包括哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、吗啉基、四氢呋喃基等。杂环基基团可以是部分不饱和的。部分不饱和杂环基的非限制性例子包括二氢吡咯基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、二氢呋喃基、二氢吡喃基等。杂环基可以包括多个稠合环和桥接环。稠合/桥接杂环基的非限制性例子包括:2-氮杂双环[1.1.0]丁烷、2-氮杂双环[2.1.0]戊烷、2-氮杂双环[1.1.1]戊烷、3-氮杂双环[3.1.0]己烷、5-氮杂双环[2.1.1]己烷、3-氮杂双环[3.2.0]庚烷、八氢环戊二烯并[c]吡咯、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷、6-氮杂双环[3.1.1]庚烷、7-氮杂双环[4.2.0]辛烷、2-氮杂双环[2.2.2]辛烷、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、2-氧杂双环[1.1.0]丁烷、2-氧杂双环[2.1.0]戊烷、2-氧杂双环[1.1.1]戊烷、3-氧杂双环[3.1.0]己烷、5-氧杂双环[2.1.1]己烷、3-氧杂双环[3.2.0]庚烷、3-氧杂双环[4.1.0]庚烷、7-氧杂双环[2.2.1]庚烷、6-氧杂双环[3.1.1]庚烷、7-氧杂双环[4.2.0]辛烷、2-氧杂双环[2.2.2]辛烷、3-氧杂双环[3.2.1]辛烷等。杂环基还包括螺环(例如,螺环双环,其中两个环仅经由一个原子连接)。螺环杂环基的非限制性例子包括2-氮杂螺[2.2]戊烷、4-氮杂螺[2.5]辛烷、1-氮杂螺[3.5]壬烷、2-氮杂螺[3.5]壬烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、2-

氮杂螺[4.4]壬烷、6-氮杂螺[2.6]壬烷、1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷、7-氮杂螺[4.5]癸烷2,5-二氮杂螺[3.6]癸烷、3-氮杂螺[5.5]十一烷、2-氧杂螺[2.2]戊烷、4-氧杂螺[2.5]辛烷、1-氧杂螺[3.5]壬烷、2-氧杂螺[3.5]壬烷、7-氧杂螺[3.5]壬烷、2-氧杂螺[4.4]壬烷、6-氧杂螺[2.6]壬烷、1,7-二氧杂螺[4.5]癸烷、2,5-二氧杂螺[3.6]癸烷、1-氧杂螺[5.5]十一烷、3-氧杂螺[5.5]十一烷、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷等。

[0036] 如本文所用,术语“芳基”是指含有指示数量碳原子的单环、双环、三环或多环烃基,其中体系中的至少一个环为芳族的(例如,C_6单环、C_{10}双环或C_{14}三环芳族环体系)。芳基基团的例子包括苯基、萘基、四氢萘基等。

[0037] 如本文所用,术语“杂芳基”是指具有所指示数量的环原子(例如,5-6个环原子;例如5、6、9、10或14个环原子)的单环、双环、三环或多环基团;其中所述体系中的至少一个环是芳族的(但未必为含有杂原子的环,例如四氢异喹啉基,例如四氢喹啉基),且所述体系中的至少一个环含有一个或多个独立地选自N、O及S的杂原子。杂芳基可未被取代或被一个或多个取代基取代。杂芳基的例子包括噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、硫代二唑基、吡唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻唑基苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、四唑基、色烷基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并呋喃基、四氢喹啉基、2,3-二氢苯并[b][1,4]氧硫杂环己二烯基、异吲哚啉基等。

[0038] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指如本文定义的烷基,其中一个或多个氢原子经一个或多个卤素原子替代。非限制性例子包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氯甲基、二氯甲基、氯乙基、三氯乙基、溴甲基和碘甲基。

[0039] 如本文所用,术语“烷氧基”是指-O-烷基,其中所述基团在氧原子上。例如,“C_{1-6}烷氧基”是指-O-(C_{1-6}烷基)基团,其中所述基团在氧原子上。烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。因此,如本文所用,术语“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基,其中所述基团在氧原子上。

[0040] 如本文所用,术语“化合物”意在包括所描绘结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。除非另外说明,否则本文中通过名称或结构鉴定为一种特定互变异构体形式的化合物旨在包括其他互变异构体形式。

[0041] 如本文所用,当环被描述为“芳族”时,这意指所述环具有连续的离域的π电子体系。典型地,平面外π电子的数量对应于休克尔规则(Hückel rule)(4n+2)。此类环的例子包括:苯、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、吡啶酮、吡咯、吡唑、噁唑、噻唑、异噁唑、异噻唑等。当包含至少两个环的环体系被描述为“芳族”时,其意指所述环体系包含一个或多个芳环。因此,当包含至少两个环的环体系被描述为“非芳族”时,所述环体系的组成环都不是芳族的。

[0042] 如本文所用,当环被描述为“部分不饱和的”时,这意指所述环具有一个或多个另外的不饱和度(除了归因于环本身的不饱和度外;例如,组成环原子之间的一个或多个双键),条件是所述环不是芳族的。此类环的例子包括:环戊烯、环己烯、环庚烯、二氢吡啶、四氢吡啶、二氢吡咯、二氢呋喃、二氢噻吩等。当包含至少两个环的环体系被描述为“部分不饱

和的”时,这意指所述环体系包含一个或多个部分不饱和的环,条件是所述环体系的组成环都不是芳族的。

[0043] 如本文所用,术语“互变异构体”是指这样的化合物,其结构在原子排列方面明显不同,但其处于容易且快速的平衡中,并且应当理解,本文提供的化合物可以被描绘为不同互变异构体,并且当化合物具有互变异构形式时,所有互变异构形式都旨在落入本公开文本的范围内,并且所述化合物的命名不排除任何互变异构体。

[0044] 如本文所用,术语“GLP-1R”或“GLP-1受体”意在包括但不限于核酸、多核苷酸、寡核苷酸、正义和反义多核苷酸链、互补序列、肽、多肽、蛋白质、同源物、和/或直系同源GLP-1R分子、同种型、前驱体、突变体、变体、衍生物、剪接变体、等位基因、不同物种以及其活性片段。

[0045] 如本文所用,术语“GLP-1相关疾病”意在包括但不限于所有这样的疾病、障碍或病症,其中调节胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体信号传导可以改变疾病、障碍或病症的病理和/或症状和/或进展。

[0046] 如本文所用,术语“GLP-1激动剂”或“GLP-1RA”是指胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体的激动剂。GLP-1RA增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌;在空腹和餐后两种状态下抑制不适当升高的胰高血糖素水平;以及缓慢胃排空。Karla等人,Glucagon-like peptide-1receptor agonists in the treatment of type 2diabetes:Past,present,and future,Indian J Endocrinol Metab.2016年3-4月;20(2):254-267。GLP-1RA已显示可治疗2型糖尿病。GLP-1RA的例子包括但不限于阿必鲁肽(TANZEUM®)、杜拉鲁肽(LY2189265,TRULICITY®)、依培那肽(efpeglenatide)、艾塞那肽(BYETTA®,BYDUREON®,激动肽(Exendin)-4)、利拉鲁肽(VICTOZA®,NN2211)、利西那肽(LYXUMIA®)、司美格鲁肽(OZEMPIC®)、替西帕肽(tirzepatide)、ZP2929、NNC0113-0987、BPI-3016和TT401。还参见例如,在以下中描述的另外的GLP-1受体激动剂:美国专利号10,370,426;10,308,700;10,259,823;10,208,019;9,920,106;9,839,664;8,129,343;8,536,122;7,919,598;6,414,126;6,628,343;和RE45313。

[0047] 如本文所用,术语“药学上可接受的”表示,化合物或其盐或组合物在化学上和/或毒理学上与构成配制品的其他成分和/或用其治疗的患者相容。

[0048] 术语“施用(administration)”或“施用(administering)”是指将一定剂量的化合物或药物组合物给与脊椎动物或无脊椎动物(包括哺乳动物、鸟、鱼或两栖动物)的方法。施用方法可以根据各种因素而变,例如药物组合物的组分、疾病的位点以及疾病的严重程度。

[0049] 如本文所用,术语“有效量”或“有效剂量”或“药学上有效的量”或“治疗有效量”是指所施用的化学实体(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)的足够的量,所述量的化学实体将在一定程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状,并且可以包括治愈疾病。“治愈”意指活动性疾病的症状被消除。结果包括疾病的体征、症状或原因的减少和/或减轻或生物系统的任何其他希望的改变。例如,针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状减少所需的包含如本文所公开的化合物的组合物的量。在任何单独情况下的适当“有效”量是使用任何合适技术确定的,如剂量递增研究。在一些实施方案中,如本文提供的化合物的“治疗有效量”是指作为单药疗法或组合疗法有效的化合物的量。

[0050] 术语“赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”意指药学上可接受的材料、组合物或媒

介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、载体、溶剂或包囊材料。在一些实施方案中,各组分在与药物配制品的其他成分相容并且适用于与人和动物的组织或器官接触而无过度毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相称的意义上是“药学上可接受的”。参见例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版;Rowe等人编;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2009;Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版;Ash和Ash编;Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版;Gibson编;CRC Press LLC:Boca Raton,FL,2009。

[0051] 术语“药物组合物”是指如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与其他化学组分(在本文中统称为“赋形剂”,如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂和/或增稠剂)的混合物。药物组合物有助于将化合物施用于生物体。本领域中存在多种施用化合物的技术,包括但不限于直肠、口服、静脉内、气雾剂、肠胃外、眼部、肺部和局部施用。

[0052] 在治疗疾病、障碍或病症的上下文中,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”意在包括缓解或根除障碍、疾病或病症或与所述障碍、疾病或病症相关的一种或多种症状;或减缓疾病、障碍或病症或其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。

[0053] 如本文所用,术语“预防”是对如本文所述的疾病或病症或其症状的发作、复发或扩散的完全或部分预防。

[0054] 如本文所用,术语“受试者”、“患者”或“个体”可互换使用并且是指任何动物,包括哺乳动物,如小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物和人。在一些实施方案中,术语是指希望或需要诊断、预后或疗法的受试者,特别是指哺乳动物受试者。在一些实施方案中,患者是人。在一些实施方案中,受试者已经历和/或展现出待治疗和/或预防的疾病、障碍或病症的至少一种症状。

[0055] 术语“治疗方案”和“给药方案”可互换地使用以指代本公开文本的组合中每种治疗剂的施用的剂量和时机。

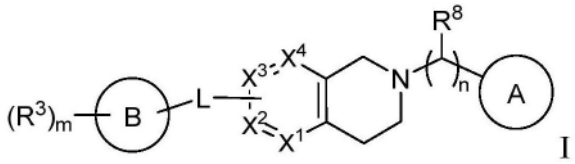
[0056] 如本文所用,术语“组合疗法”是指两种不同治疗活性剂(即,组合的组分或组合配偶物)的给药方案,其中所述治疗活性剂以医护人员规定的方式或根据如本文定义的管理机构一起或分开施用。

[0057] 如本文所用,术语“调节”是指调控或调整(例如,增加或减少),并且可以包括例如激动作用、部分激动作用或拮抗作用。

[0058] 应当理解如本文所定义的取代基不旨在包括不允许的取代模式(例如,甲基被5个氟基团取代,或者羟基附接至乙烯或炔碳原子)。此类不允许的取代模式是熟练技术人员熟知的。

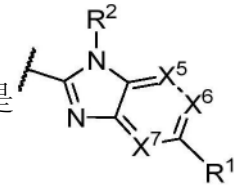
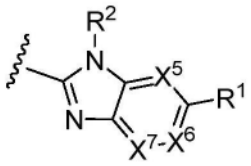
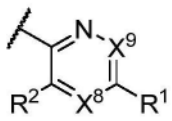
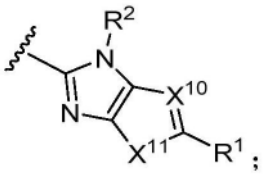
化合物

[0059] 本文提供了一种式I的化合物:



I

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

环A是、、或;

环B是C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

X^1、X^2、X^3和X^4中的一个是经由L共价键合至环B的C;并且X^1、X^2、X^3和X^4中的其余几个各自独立地是N或CR^4;条件是X^1、X^2、X^3和X^4中不超过两个是N;

X^5、X^6和X^7各自独立地是N或CR^5;

X^8和X^9各自独立地是N或CR^6;

X^{10}是N或CR^6并且X^{11}是S、O或NR^9;

n是1、2或3;

m是0、1、2、3、4或5;

R^1是$-C(O)OR^9$、$-C(O)N(R^9)_2$、$-C(O)N(R^9)S(O)_2R^9$、$-NR^9C(O)R^9$、5至10元杂环基或5至10元杂芳基,其中所述5至10元杂芳基或5至10元杂环基任选地被1-4个R^{11}取代;

R^2是任选地被-O-(C_{1-9}烷基)、-S-(C_{1-9}烷基)、$-S(O)_2$-(C_{1-9}烷基)、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、苯基或5至6元杂芳基取代的C_{1-9}烷基;其中R^2的每个C_{1-9}烷基、-O-(C_{1-9}烷基)、-S-(C_{1-9}烷基)、$-S(O)_2$-(C_{1-9}烷基)、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、苯基或5至6元杂芳基进一步任选地被一至五个Z^1取代;

L是键、C_{1-9}亚烷基、C_{2-9}亚烯基、C_{2-9}亚炔基、-O-C_{1-9}亚烷基、$-NR^{10}$-C_{1-9}亚烷基、$-C(O)NR^{10}$-C_{1-9}亚烷基、$-NR^{10}C(O)$-C_{1-9}亚烷基、3至6元杂亚环基、-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2$-、$-NR^{10}$-、$-C(O)NR^{10}$-、$-NR^{10}C(O)$-、-C(O)-、$-OC(O)$-、$-C(O)O$-、$-NR^{10}S(O)$-、$-S(O)NR^{10}$-、$-NR^{10}S(O)NR^{10}$-、$-NR^{10}S(O)_2NR^{10}$-、$-NR^{10}C(O)NR^{10}$-、$-OC(O)NR^{10}$-或$-NR^{10}C(O)O$-;其中L的每个C_{1-9}亚烷基、C_{2-9}亚烯基、C_{2-9}亚炔基、-O-C_{1-9}亚烷基、$-NR^{10}$-C_{1-9}亚烷基、$-C(O)NR^{10}$-C_{1-9}亚烷基、$-NR^{10}C(O)$-C_{1-9}亚烷基或3至6元杂亚环基独立地任选地被一至五个Z^1取代;

每个R^3独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-OC(O)OR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)R^{10}$、$-OC(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)OR^{10}$、$-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)N(R^{10})_2$、$-S(O)_2N(R^{10})_2$、$-NR^{10}S(O)R^{10}$、$-NR^{10}S(O)_2R^{10}$、$-NR^{10}S(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}S(O)_2N(R^{10})_2$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-10}$环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中$R^3$的每个$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-10}$环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^1取代;

每个R^4独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、$-OR^{10}$、$-SR^{10}$、$-N(R^{10})_2$、$-C(O)R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-OC(O)R^{10}$、$-OC(O)OR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)R^{10}$、$-OC(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}C(O)OR^{10}$、$-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$、$-S(O)R^{10}$、$-S(O)_2R^{10}$、$-S(O)N(R^{10})_2$、$-S(O)_2N(R^{10})_2$、$-NR^{10}S(O)R^{10}$、$-NR^{10}S(O)_2R^{10}$、$-NR^{10}S(O)N(R^{10})_2$、$-NR^{10}S(O)_2N(R^{10})_2$、$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-10}$环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中$R^4$的每个$C_{1-9}$烷基、$C_{2-9}$烯基、$C_{2-9}$炔基、$C_{3-10}$环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^1取代；

每个R^5独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-S-C_{1-6}$烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基；其中R^5的每个$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-S-C_{1-6}$烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

每个R^6独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-S-C_{1-6}$烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基；其中R^6的每个$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$-S-C_{1-6}$烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

每个R^8独立地是氢或C_{1-9}烷基；

每个R^9独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基；其中R^9的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个R^{11}取代；

每个R^{10}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-C(O)R^{20}$、$-C(O)OR^{20}$、$-C(O)N(R^{20})_2$、$-S(O)R^{20}$、$-S(O)_2R^{20}$、$-S(O)N(R^{20})_2$或$-S(O)_2N(R^{20})_2$；其中R^{10}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代；

每个R^{11}独立地是氧代基、氰基、卤代基、羟基、C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}卤代烷基、C_{1-9}卤代烷氧基、C_{3-9}环烷基、$-C_{1-9}$烷基$-C(O)OR^{12}$、$-C(O)OR^{12}$、$-C(O)N(R^{12})_2$、$-SR^{12}$或$-S(O)_2R^{12}$；

每个R^{12}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中R^{12}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代；

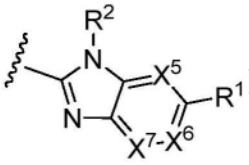
每个Z^1独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、$-L^1-C_{1-9}$烷基、$-L^1-C_{2-9}$烯基、$-L^1-C_{2-9}$炔基、$-L^1-C_{3-10}$环烷基、$-L^1-$杂环基、$-L^1-$芳基或$-L^1-$杂芳基；其中Z^1的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代；

每个L^1独立地是-O-、-S-、$-NR^{20}-$、$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-OC(O)O-$、$-C(O)NR^{20}-$、$-NR^{20}C(O)-$、$-OC(O)NR^{20}-$、$-NR^{20}C(O)O-$、$-NR^{20}C(O)NR^{20}-$、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-S(O)NR^{20}-$、$-S(O)_2NR^{20}-$、$-NR^{20}S(O)-$、$-NR^{20}S(O)_2-$、$-NR^{20}S(O)NR^{20}-$或$-NR^{20}S(O)_2NR^{20}-$；

每个R^{20}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中R^{20}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代；

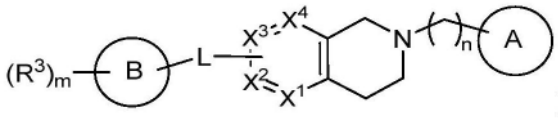
每个Z^{1a}独立地是卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、-SH、$-NH_2$、$-NH-C_{1-6}$烷基、$-N$

(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中Z^{1a}的每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个选自C_{1-9}烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代。

[0060] 在某些实施方案中,当环A是时,则R^1不是-C(O)OH。

[0061] 在某些实施方案中,每个R^8独立地是氢。在某些实施方案中,一个R^8是甲基。在某些实施方案中,n是1。在某些实施方案中,n是1,并且R^8是氢或甲基。在某些实施方案中,n是1,并且R^8是氢。在某些实施方案中,n是1,并且R^8是甲基。

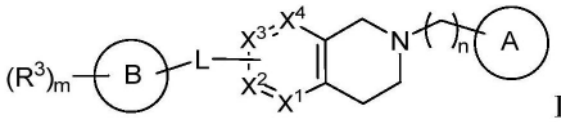
[0062] 在某些实施方案中,提供了一种式IA的化合物:



IA

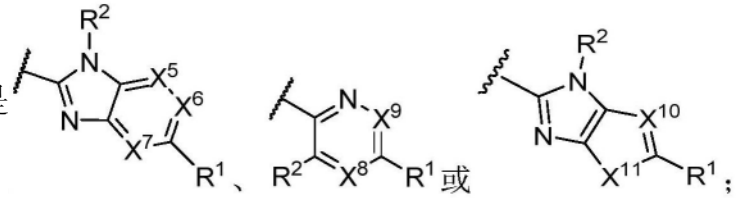
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个环A、环B、X^1、X^2、X^3、X^4、n、m、L和R^3独立地如本文所定义。

[0063] 在某些实施方案中,提供了一种式IA的化合物:



IA

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

环A是;

环B是C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

X^1、X^2、X^3和X^4中的一个是经由L共价键合至环B的C;并且X^1、X^2、X^3和X^4中的其余几个各自独立地是N或CR^4;条件是X^1、X^2、X^3和X^4中不超过两个是N;

X^5、X^6和X^7各自独立地是N或CR^5;

X^8和X^9各自独立地是N或CR^6;

X^{10}是N或CR^6并且X^{11}是S、O或NR^9;

n是1、2或3;

m是0、1、2、3、4或5;

R^1是-C(O)OR^9、-C(O)N(R^9)$_2$、-C(O)N(R^9)S(O)$_2R^9$、-NR^9C(O)R^9、5至10元杂环基或5至10元杂芳基,其中所述5至10元杂芳基或5至10元杂环基任选地被1-4个R^{11}取代;

R^2是任选地被-O-(C_{1-9}烷基)、-S-(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$-(C_{1-9}烷基)、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、苯基或5至6元杂芳基取代的C_{1-9}烷基;其中R^2的每个C_{1-9}烷基、-O-(C_{1-9}烷基)、-S-(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$-(C_{1-9}烷基)、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、苯基或5至6元杂芳基进一步任选地被一至五个Z^1取代;

L是键、C_{1-9}亚烷基、C_{2-9}亚烯基、C_{2-9}亚炔基、-O-C_{1-9}亚烷基、-NR^{10}-C_{1-9}亚烷基、-C(O)NR^{10}-C_{1-9}亚烷基、-NR^{10}C(O)-C_{1-9}亚烷基、3至6元杂亚环基、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^{10}-、-C(O)NR^{10}-、-NR^{10}C(O)-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR^{10}S(O)-、-S(O)NR^{10}-、-NR^{10}S(O)NR^{10}-、-NR^{10}S(O)$_2NR^{10}$-、-NR^{10}C(O)NR^{10}-、-OC(O)NR^{10}-或-NR^{10}C(O)O-;其中L的每个C_{1-9}亚烷基、C_{2-9}亚烯基、C_{2-9}亚炔基、-O-C_{1-9}亚烷基、-NR^{10}-C_{1-9}亚烷基、-C(O)NR^{10}-C_{1-9}亚烷基、-NR^{10}C(O)-C_{1-9}亚烷基或3至6元杂亚环基独立地任选地被一至五个Z^1取代;

每个R^3独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-OC(O)OR^{10}、-C(O)$N(R^{10})_2$、-NR^{10}C(O)R^{10}、-OC(O)$N(R^{10})_2$、-NR^{10}C(O)OR^{10}、-NR^{10}C(O)$N(R^{10})_2$、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2R^{10}$、-S(O)$N(R^{10})_2$、-S(O)$_2N(R^{10})_2$、-NR^{10}S(O)R^{10}、-NR^{10}S(O)$_2R^{10}$、-NR^{10}S(O)$N(R^{10})_2$、-NR^{10}S(O)$_2N(R^{10})_2$、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中R^3的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^1取代;

每个R^4独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-OC(O)OR^{10}、-C(O)$N(R^{10})_2$、-NR^{10}C(O)R^{10}、-OC(O)$N(R^{10})_2$、-NR^{10}C(O)OR^{10}、-NR^{10}C(O)$N(R^{10})_2$、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2R^{10}$、-S(O)$N(R^{10})_2$、-S(O)$_2N(R^{10})_2$、-NR^{10}S(O)R^{10}、-NR^{10}S(O)$_2R^{10}$、-NR^{10}S(O)$N(R^{10})_2$、-NR^{10}S(O)$_2N(R^{10})_2$、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中R^4的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^1取代;

每个R^5独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OH、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基;其中R^5的每个-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

每个R^6独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OH、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基;其中R^6的每个-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

每个R^9独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基;其中R^9的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个R^{11}取代;

每个R^{10}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R^{20}、-C(O)OR^{20}、-C(O)$N(R^{20})_2$、-S(O)R^{20}、-S(O)$_2R^{20}$、-S(O)$N(R^{20})_2$或-S(O)$_2N(R^{20})_2$;其中R^{10}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;

每个R^{11}独立地是氧代基、氰基、卤代基、羟基、C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}卤代烷基、C_{1-9}卤代烷氧基、C_{3-9}环烷基、-C_{1-9}烷基-C(O)OR^{12}、-C(O)OR^{12}、-C(O)$N(R^{12})_2$、-SR^{12}或-S(O)$_2R^{12}$;

每个R^{12}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中R^{12}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;

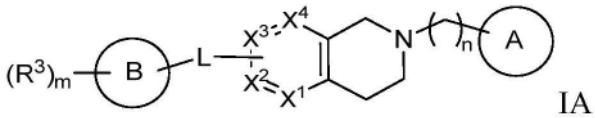
每个Z^1独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-L^1-C_{1-9}烷基、-L^1-C_{2-9}烯基、-L^1-C_{2-9}炔基、-L^1-C_{3-10}环烷基、-L^1-杂环基、-L^1-芳基或-L^1-杂芳基;其中Z^1的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;

每个L^1独立地是-O-、-S-、-NR^{20}-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)NR^{20}-、-NR^{20}C(O)-、-OC(O)NR^{20}-、-NR^{20}C(O)O-、-NR^{20}C(O)NR^{20}-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)NR^{20}-、-S(O)$_2NR^{20}$-、-NR^{20}S(O)-、-NR^{20}S(O)$_2$-、-NR^{20}S(O)NR^{20}-或-NR^{20}S(O)$_2NR^{20}$-;

每个R^{20}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中R^{20}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;

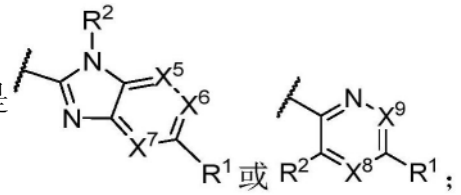
每个Z^{1a}独立地是卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中Z^{1a}的每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个选自C_{1-9}烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代。

[0064] 本文提供了一种式IA的化合物:



IA

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

环A是;

环B是C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;

X^1、X^2、X^3和X^4中的一个是经由L共价键合至环B的C;并且X^1、X^2、X^3和X^4中的其余几个各自独立地是N或CR^4;条件是X^1、X^2、X^3和X^4中不超过两个是N;

X^5、X^6和X^7各自独立地是N或CR^5;

X^8和X^9各自独立地是N或CR^6;

n是1、2或3;

m是0、1、2、3、4或5;

R^1是-C(O)OR^9、-C(O)N(R^9)$_2$、-NR^9C(O)R^9、5至10元杂环基或5至10元杂芳基,其中所述5至10元杂芳基或5至10元杂环基任选地被1-4个R^{11}取代;

R^2是任选地被-O-(C_{1-9}烷基)、-S-(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$-(C_{1-9}烷基)、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、苯基或5至6元杂芳基取代的C_{1-9}烷基;其中R^2的每个C_{1-9}烷基、-O-(C_{1-9}烷基)、-S-(C_{1-9}烷基)、-S(O)$_2$-(C_{1-9}烷基)、C_{3-6}环烷基、3至6元杂环基、苯基或5至6元杂芳基进一步任选地被一至五个Z^1取代;

L是键、C_{1-9}亚烷基、C_{2-9}亚烯基、C_{2-9}亚炔基、-O-C_{1-9}亚烷基、-NR^{10}-C_{1-9}亚烷基、-C(O)NR^{10}-C_{1-9}亚烷基、-NR^{10}C(O)-C_{1-9}亚烷基、3至6元杂亚环基、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-NR^{10}-、-C(O)NR^{10}-、-NR^{10}C(O)-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-NR^{10}S(O)-、-S(O)NR^{10}-、-NR^{10}S

(O)NR^{10}-、-NR^{10}S(O)$_2NR^{10}$-、-NR^{10}C(O)NR^{10}-、-OC(O)NR^{10}-或-NR^{10}C(O)O-;其中L的每个C_{1-9}亚烷基、C_{2-9}亚烯基、C_{2-9}亚炔基、-O-C_{1-9}亚烷基、-NR^{10}-C_{1-9}亚烷基、-C(O)NR^{10}-C_{1-9}亚烷基、-NR^{10}C(O)-C_{1-9}亚烷基或3至6元杂亚环基独立地任选地被一至五个Z^1取代;

每个R^3独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-OC(O)OR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-NR^{10}C(O)R^{10}、-OC(O)N(R^{10})$_2$、-NR^{10}C(O)OR^{10}、-NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2R^{10}$、-S(O)N(R^{10})$_2$、-S(O)$_2$N(R^{10})$_2$、-NR^{10}S(O)R^{10}、-NR^{10}S(O)$_2R^{10}$、-NR^{10}S(O)N(R^{10})$_2$、-NR^{10}S(O)$_2$N(R^{10})$_2$、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中R^3的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^1取代;

每个R^4独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})$_2$、-C(O)R^{10}、-C(O)OR^{10}、-OC(O)R^{10}、-OC(O)OR^{10}、-C(O)N(R^{10})$_2$、-NR^{10}C(O)R^{10}、-OC(O)N(R^{10})$_2$、-NR^{10}C(O)OR^{10}、-NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$、-S(O)R^{10}、-S(O)$_2R^{10}$、-S(O)N(R^{10})$_2$、-S(O)$_2$N(R^{10})$_2$、-NR^{10}S(O)R^{10}、-NR^{10}S(O)$_2R^{10}$、-NR^{10}S(O)N(R^{10})$_2$、-NR^{10}S(O)$_2$N(R^{10})$_2$、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中R^4的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^1取代;

每个R^5独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OH、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基;其中R^5的每个-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

每个R^6独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、氧代基、-OH、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基;其中R^6的每个-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基或C_{2-6}炔基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

每个R^9独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基;其中R^9的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个R^{11}取代;

每个R^{10}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R^{20}、-C(O)OR^{20}、-C(O)N(R^{20})$_2$、-S(O)R^{20}、-S(O)$_2R^{20}$、-S(O)N(R^{20})$_2$或-S(O)$_2$N(R^{20})$_2$;其中R^{10}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;

每个R^{11}独立地是氧代基、氰基、卤代基、羟基、C_{1-9}烷基、C_{1-9}烷氧基、C_{1-9}卤代烷基、C_{1-9}卤代烷氧基、-C(O)OR^{12}、-C(O)N(R^{12})$_2$或-S(O)$_2R^{12}$;

每个R^{12}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中R^{12}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;

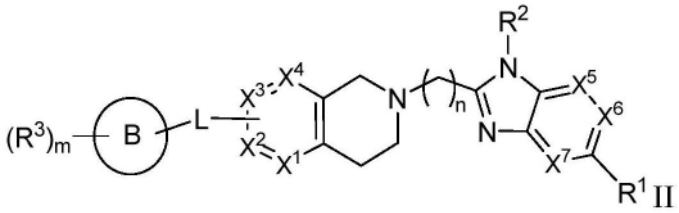
每个Z^1独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-L^1-C_{1-9}烷基、-L^1-C_{2-9}烯基、-L^1-C_{2-9}炔基、-L^1-C_{3-10}环烷基、-L^1-杂环基、-L^1-芳基或-L^1-杂芳基;其中Z^1的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;

每个L^1独立地是-O-、-S-、-NR^{20}-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)NR^{20}-、-NR^{20}C(O)-、-OC(O)NR^{20}-、-NR^{20}C(O)O-、-NR^{20}C(O)NR^{20}-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-S(O)NR^{20}-、-$S(O)_2NR^{20}$-、-$NR^{20}S(O)$-、-$NR^{20}S(O)_2$-、-$NR^{20}S(O)NR^{20}$-或-$NR^{20}S(O)_2NR^{20}$-；

每个R^{20}独立地是氢、C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中R^{20}的每个C_{1-9}烷基、C_{2-9}烯基、C_{2-9}炔基、C_{3-10}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代；

每个Z^{1a}独立地是卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、-SH、-NH_2、-NH-C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-S-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中Z^{1a}的每个C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个选自C_{1-9}烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代。

[0065] 在某些实施方案中，本文提供了一种式II的化合物：



II

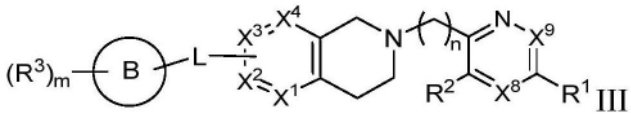
或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1、R^2、R^3、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、环B、m和n各自独立地如本文所定义。

[0066] 在一些实施方案中，X^6是N。

[0067] 在一些实施方案中，X^5是N。

[0068] 在一些实施方案中，X^5是N或CR^5，X^6是N，并且X^7是CR^5。

[0069] 在某些实施方案中，本文提供了一种式III的化合物：



III

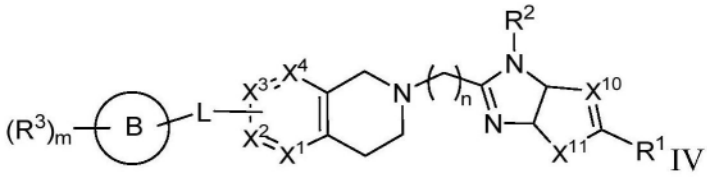
或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1、R^2、R^3、X^1、X^2、X^3、X^4、X^8、X^9、环B、m和n各自独立地如本文所定义。

[0070] 在一些实施方案中，X^9是CR^6。

[0071] 在一些实施方案中，X^9是N。

[0072] 在一些实施方案中，X^8是CR^6，并且X^9是N或CR^6。

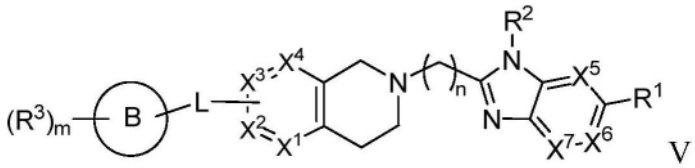
[0073] 在某些实施方案中，本文提供了一种式IV的化合物：



IV

或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^1、R^2、R^3、X^1、X^2、X^3、X^4、X^{10}、X^{11}、环B、m和n各自独立地如本文所定义。

[0074] 在某些实施方案中，本文提供了一种式V的化合物：



V

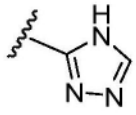
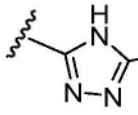
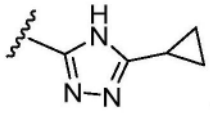
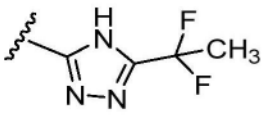
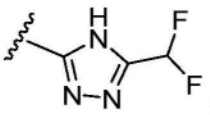
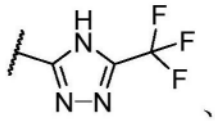
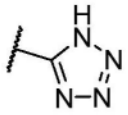
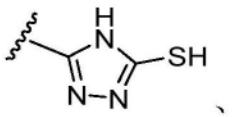
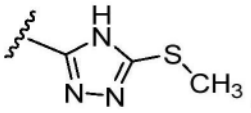
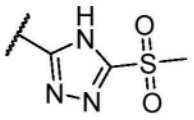
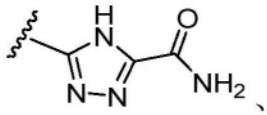
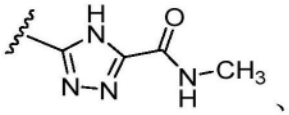
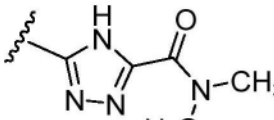
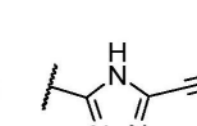
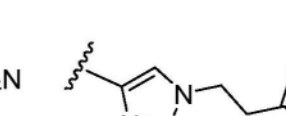
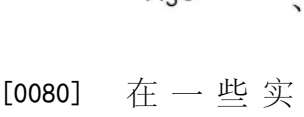
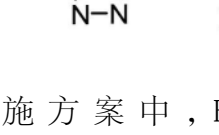
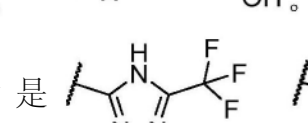
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1、R^2、R^3、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、环B、m和n各自独立地如本文所定义。

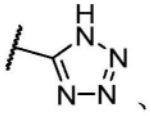
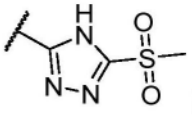
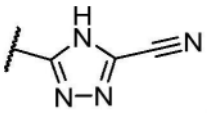
[0075] 在一些实施方案中,X^{10}是CR^7。

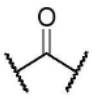
[0076] 在一些实施方案中,X^{11}是S。

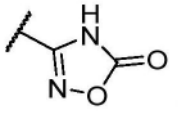
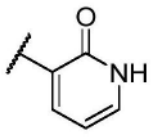
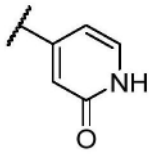
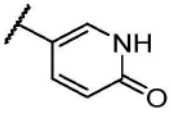
[0077] 在一些实施方案中,n是1。

[0078] 在一些实施方案中,R^1是任选地被一至五个R^{11}取代的5元杂芳基。

[0079] 在一些实施方案中,R^1是、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

[0080] 在一些实施方案中,R^1是、、或。

[0081] 在一些实施方案中,R^1是任选地被一至五个R^{11}取代的5至10元杂环基,其中所述杂环基包含内环的。

[0082] 在一些实施方案中,R^1是、、或。

[0083] 在一些实施方案中，R^1是-C(O)OR^9、-C(O)N(R^9)$_2$、-C(O)N(R^9)S(O)$_2R^9$或-NR^9C(O)R^9。

[0084] 在一些实施方案中，R^1是-C(O)OR^9、-C(O)NHR^9、-C(O)NHS(O)$_2R^9$或-NHC(O)R^9。

[0085] 在一些实施方案中，R^1是-C(O)OH。

[0086] 在一些实施方案中，R^1是-C(O)NH_2。

[0087] 在一些实施方案中，R^1是-C(O)NHR^9或-NHC(O)R^9，并且R^9是C_{1-9}烷基、C_{3-10}环烷基或杂芳基；其中所述C_{1-9}烷基、C_{3-10}环烷基或杂芳基独立地任选地被一至五个R^{11}取代。

[0088] 在一些实施方案中，R^1是-C(O)NHR^9或-NHC(O)R^9，并且R^9是甲基、2,2,2-三氟乙基、被氰基取代的环丙基或吡啶基。在一些实施方案中，R^1是-C(O)NHR^9，并且R^9是甲基、2,2,2-三氟乙基、被氰基取代的环丙基或吡啶基。在一些实施方案中，R^1是-NHC(O)R^9，并且R^9是甲基、2,2,2-三氟乙基、被氰基取代的环丙基或吡啶基。

[0089] 在一些实施方案中，R^1是-C(O)NHS(O)$_2R^9$，并且R^9是甲基。

[0090] 在一些实施方案中，X^1、X^2和X^3中的一个是经由L共价键合至环B的C；X^4是N；并且X^1、X^2和X^3中的其余几个各自独立地是CR^4。

[0091] 在一些实施方案中，X^1、X^2、X^3和X^4中的一个是经由L共价键合至环B的C；并且X^1、X^2、X^3和X^4中的其余几个各自独立地是CR^4。

[0092] 在一些实施方案中，X^3是经由L共价键合至环B的C。

[0093] 在一些实施方案中，每个R^4独立地是氢、卤代基、C_{1-9}卤代烷基或C_{3-10}环烷基。

[0094] 在一些实施方案中，X^2是CR^4，并且R^4是氢、卤代基、C_{1-9}卤代烷基或C_{3-10}环烷基。

[0095] 在一些实施方案中，每个R^4独立地是氢、氯、-CF_3或环丙基。

[0096] 在一些实施方案中，X^1是CH。

[0097] 在一些实施方案中，L是-O-C_{1-9}亚烷基、-NR^{10}-C_{1-9}亚烷基、-C(O)NR^{10}-C_{1-9}亚烷基或-NR^{10}C(O)-C_{1-9}亚烷基。

[0098] 在一些实施方案中，L是键、C_{1-9}亚烷基、-O-C_{1-9}亚烷基、-NH-C_{1-9}亚烷基、-C(O)NH-C_{1-9}亚烷基、3至6元杂亚环基或-O-。

[0099] 在一些实施方案中，L是键、-CH_2-、-O-CH_2-、-O-C(CH_3)H-、-NH-CH_2-、-C(O)NH-CH_2-或吡咯烷基。

[0100] 在一些实施方案中，L是-O-CH_2-。

[0101] 在一些实施方案中，环B是C_{3-6}环烷基、苯基、5或9元杂环基或5或9元杂芳基。在一些实施方案中，环B是C_{3-6}环烷基。在一些实施方案中，环B是5或9元杂环基。在一些实施方案中，环B是5或9元杂芳基。在一些实施方案中，环B是苯基。

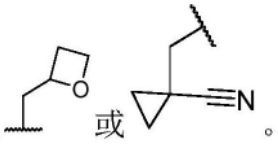
[0102] 在一些实施方案中，环B是苯基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、环丙基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基或苯并呋喃基。在一些实施方案中，环B是苯基。在一些实施方案中，环B是噻吩基。在一些实施方案中，环B是噻唑基。在一些实施方案中，环B是吡啶基。在一些实施方案中，环B是吡嗪基。在一些实施方案中，环B是嘧啶基。在一些实施方案中，环B是环丙基。在一些实施方案中，环B是2,3-二氢苯并呋喃基。在一些实施方案中，环B是苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基。在一些实施方案中，环B是苯并呋喃基。

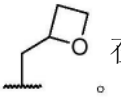
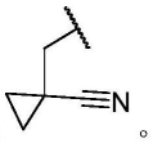
[0103] 在一些实施方案中，R^2是C_{1-9}烷基、被3至6元杂环基取代的C_{1-9}烷基或被C_{3-6}环烷基取代的C_{1-9}烷基，所述C_{3-6}环烷基被氰基取代。

[0104] 在一些实施方案中，R^2是C_{1-9}烷基。

[0105] 在一些实施方案中,R^2是甲基。

[0106] 在一些实施方案中,R^2是被3至6元杂环基取代的C_{1-9}烷基或被C_{3-6}环烷基取代的C_{1-9}烷基,所述C_{3-6}环烷基被氰基取代。在一些实施方案中,R^2是被3至6元杂环基取代的C_{1-9}烷基。在一些实施方案中,R^2是被C_{3-6}环烷基取代的C_{1-9}烷基,所述C_{3-6}环烷基被氰基取代。

[0107] 在一些实施方案中,R^2是  或 。

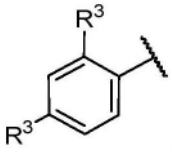
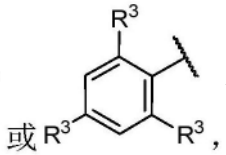
[0108] 在一些实施方案中,R^2是 。在一些实施方案中,R^2是 。

[0109] 在一些实施方案中,m是1、2或3。

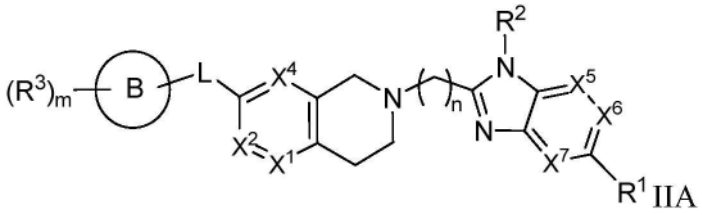
[0110] 在一些实施方案中,每个R^3独立地是卤代基、氰基、$-OR^{10}$、$-C(O)N(R^{10})_2$、$-S(O)_2R^{10}$、C_{1-9}烷基、C_{3-10}环烷基或杂芳基;其中R^3的每个C_{1-9}烷基独立地任选地被一至五个卤代基取代。

[0111] 在一些实施方案中,每个R^3独立地是卤代基。

[0112] 在一些实施方案中,环B是苯基,m是2或3,并且每个R^3独立地是卤代基。

[0100] 在一些实施方案中,部分  是  或 ,其中波浪线指示附接至L,并且每个R^3独立地如本文所定义。在一些实施方案中,每个R^3独立地是卤代基。

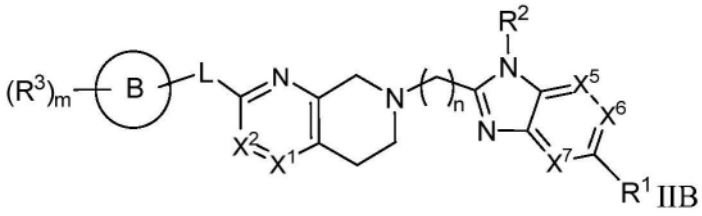
[0101] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIA的化合物:



IIA

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、m、n、L、X^1、X^2、X^4、X^5、X^6、X^7、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

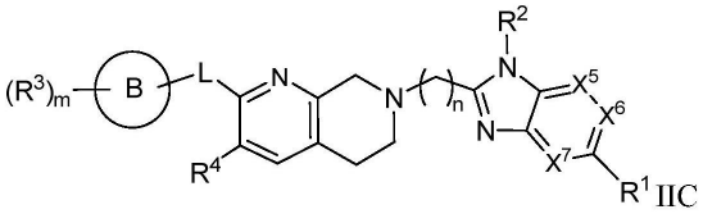
[0102] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIB的化合物:



IIB

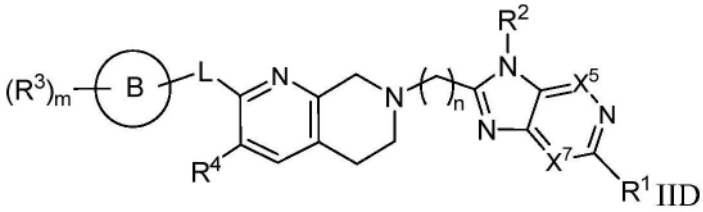
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、m、n、L、X^1、X^2、X^5、X^6、X^7、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0103] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIC的化合物:



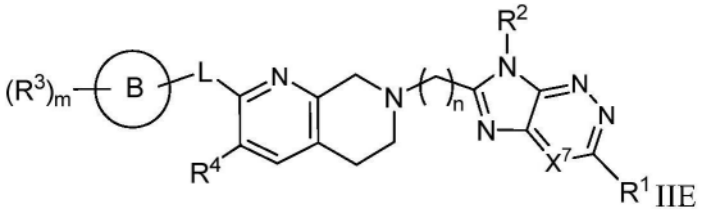
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、m、n、L、R^4、X^5、X^6、X^7、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0104] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IID的化合物:



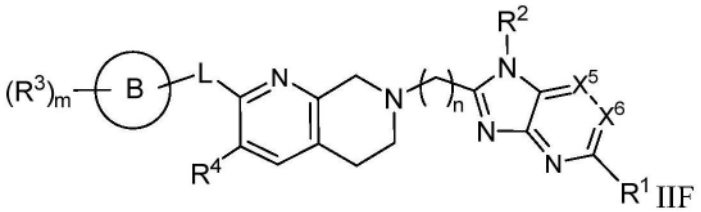
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、m、n、L、R^4、X^5、X^7、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0105] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIE的化合物:



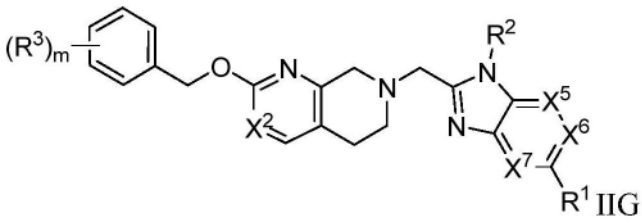
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、m、n、L、R^4、X^7、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0106] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIF的化合物:



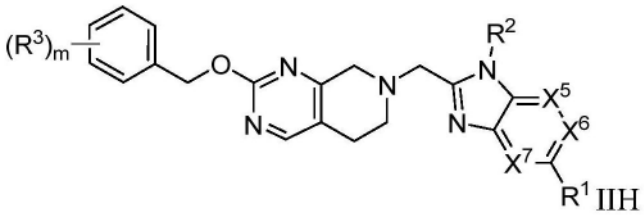
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、m、n、L、R^4、X^5、X^6、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0107] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIG的化合物:



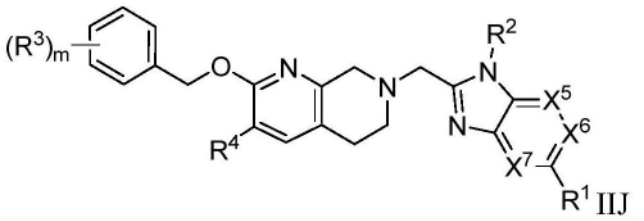
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、X^2、X^5、X^6、X^7、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0108] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIH的化合物:



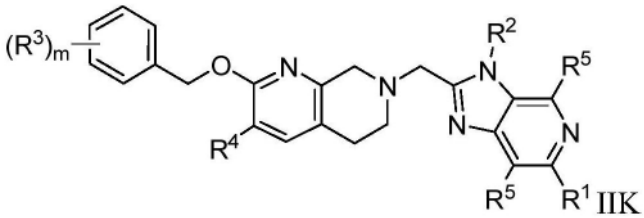
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、X^5、X^6、X^7、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0109] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIJ的化合物:



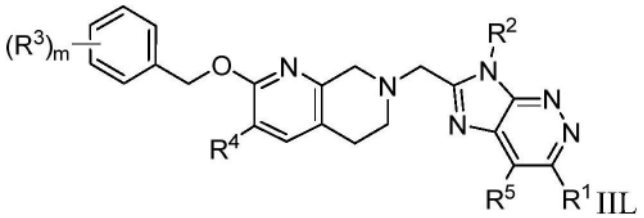
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、R^4、X^5、X^6、X^7、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0110] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIK的化合物:



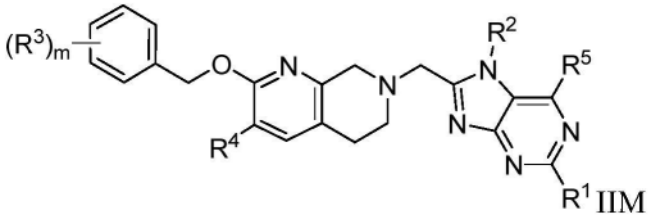
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个m、R^4、R^5、R^1、R^2和R^3独立地如本文所定义。

[0111] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIL的化合物:



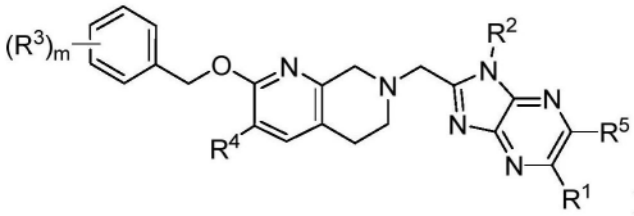
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、R^4、R^5、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0112] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIM的化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、R^4、R^5、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

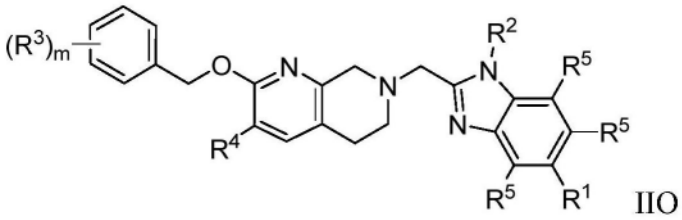
[0113] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIN的化合物:



IIN

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、R^4、R^5、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

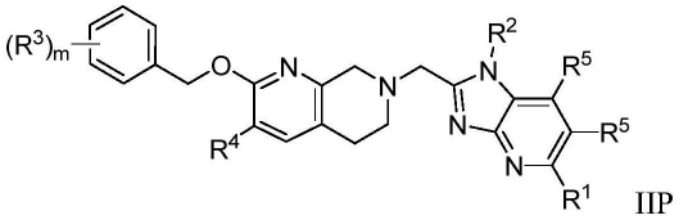
[0114] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIO的化合物:



IIO

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个m、R^4、R^5、R^1、R^2和R^3独立地如本文所定义。

[0115] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIP的化合物:

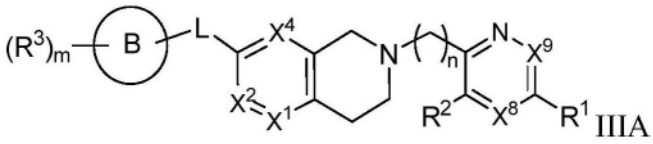


IIP

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个m、R^4、R^5、R^1、R^2和R^3独立地如本文所定义。

[0116] 在一些实施方案中,每个R^5独立地是氢或卤代基。

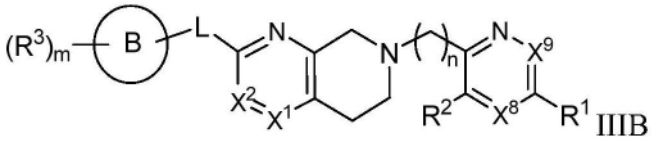
[0117] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIIA的化合物:



IIIA

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、m、n、L、X^1、X^2、X^4、X^8、X^9、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

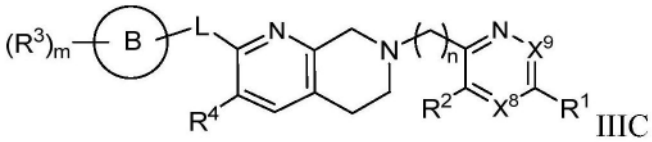
[0118] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIIB的化合物:



IIIB

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个R^2、R^3、R^4、环B、m、L、X^5和X^6独立地如本文所定义。

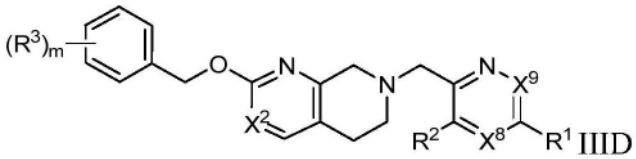
[0119] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIIC的化合物:



IIIC

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、m、n、L、R^4、X^8、X^9、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

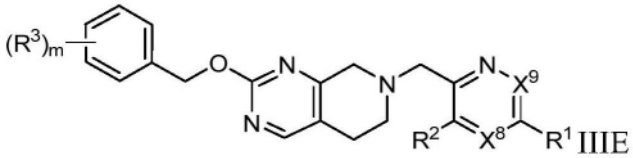
[0120] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIID的化合物:



IIID

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、X^2、X^8、X^9、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

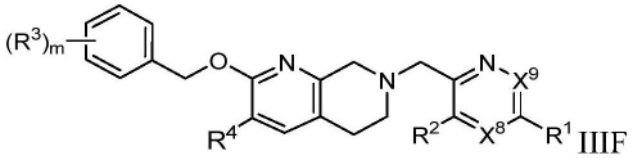
[0121] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIIE的化合物:



IIIE

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、X^8、X^9、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

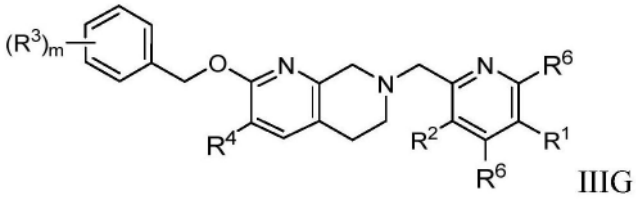
[0122] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIIF的化合物:



IIIF

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、R^4、X^8、X^9、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

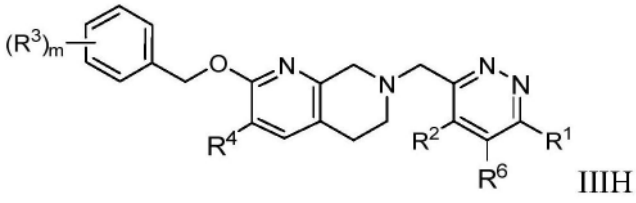
[0123] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIIG的化合物:



IIIG

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个m、R^4、R^6、X^8、X^9、R^1、R^2和R^3独立地如本文所定义。

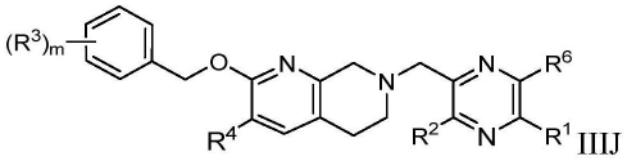
[0124] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIIH的化合物:



IIIH

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、R^4、R^6、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

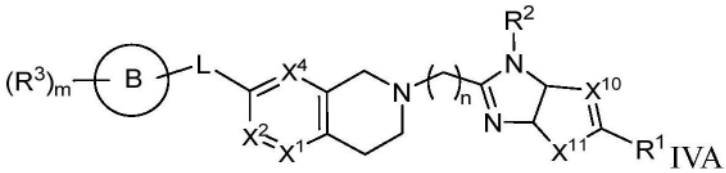
[0125] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IIIJ的化合物:



IIIJ

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、R^4、R^6、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

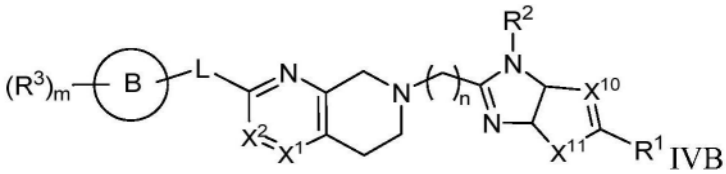
[0126] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IVA的化合物:



IVA

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、n、m、L、X^1、X^2、X^4、X^{10}、X^{11}、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

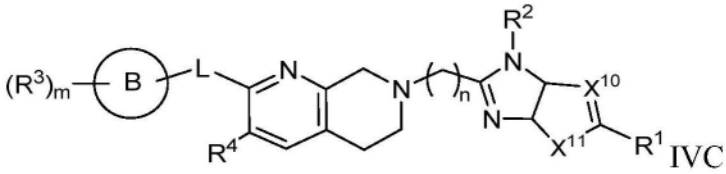
[0127] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IVB的化合物:



IVB

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、n、m、L、X^1、X^2、X^{10}、X^{11}、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

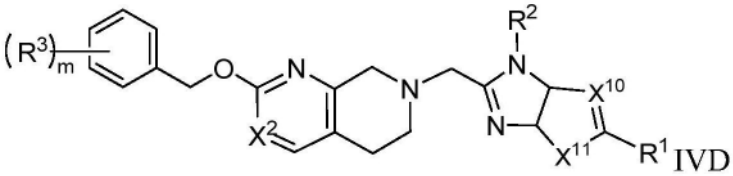
[0128] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IVC的化合物:



IVC

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、n、m、L、X^{10}、X^{11}、R^4、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

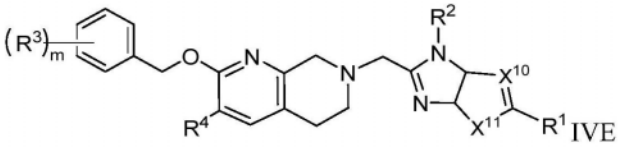
[0129] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IVD的化合物:



IVD

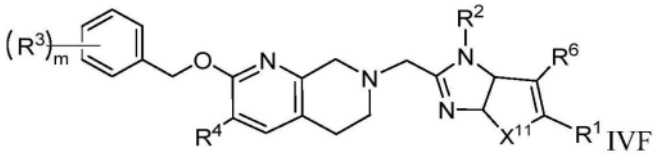
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、X^2、X^{10}、X^{11}、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0130] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IVE的化合物:



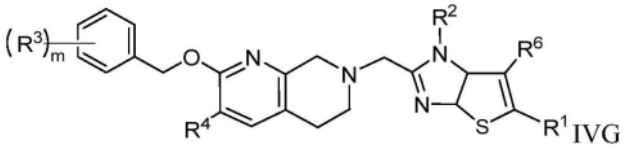
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、X^{10}、X^{11}、R^4、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0131] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IVF的化合物:



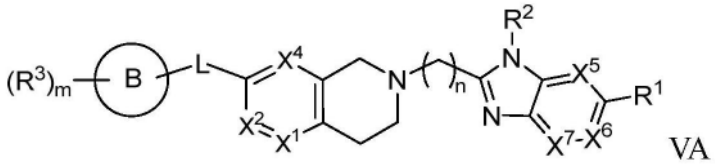
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、X^{11}、R^4、R^6、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0132] 在某些实施方案中,本文提供了一种式IVG的化合物:



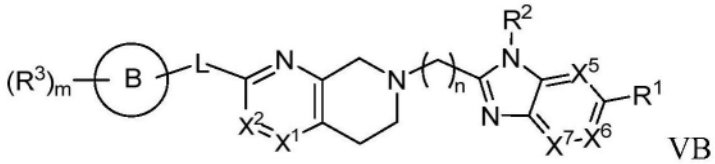
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、R^4、R^6、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0133] 在某些实施方案中,本文提供了一种式VA的化合物:



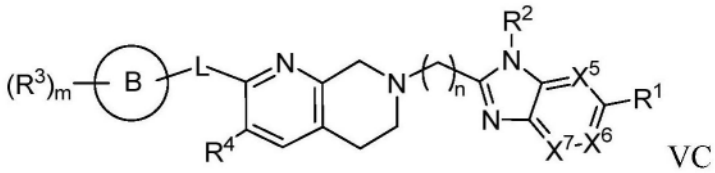
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、n、m、L、X^1、X^2、X^4、X^5、X^6、X^7、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0134] 在某些实施方案中,本文提供了一种式VB的化合物:



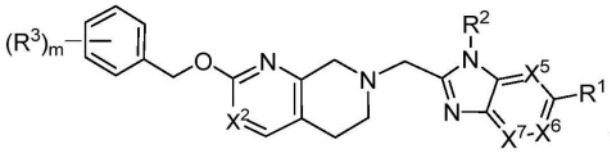
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、n、m、L、X^1、X^2、X^5、X^6、X^7、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0135] 在某些实施方案中,本文提供了一种式VC的化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中环B、n、m、L、X^5、X^6、X^7、R^4、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

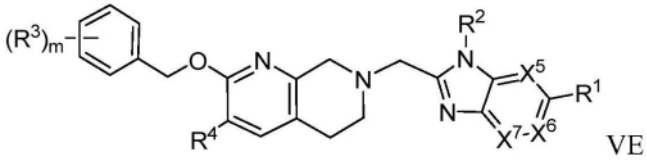
[0136] 在某些实施方案中,本文提供了一种式VD的化合物:



VD

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、X^2、X^5、X^6、X^7、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

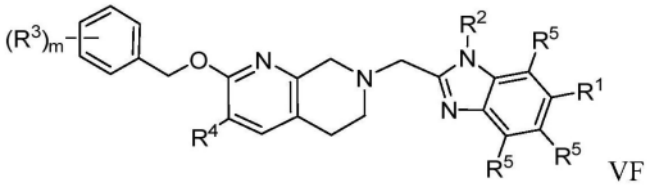
[0137] 在某些实施方案中,本文提供了一种式VE的化合物:



VE

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、X^5、X^6、X^7、R^4、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

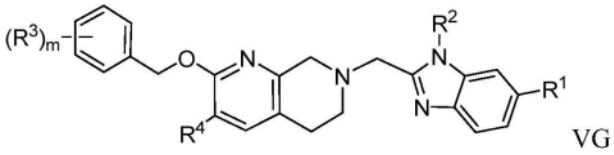
[0138] 在某些实施方案中,本文提供了一种式VF的化合物:



VF

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、R^4、R^5、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

[0139] 在某些实施方案中,本文提供了一种式VG的化合物:



VG

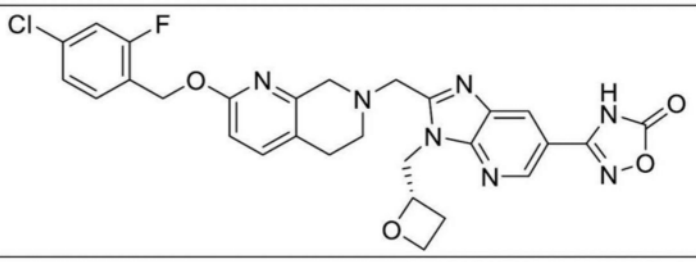
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m、R^4、R^1、R^2和R^3各自独立地如本文所定义。

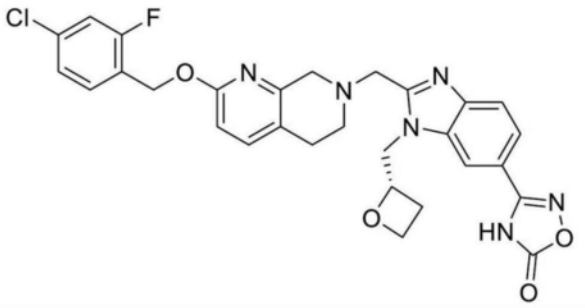
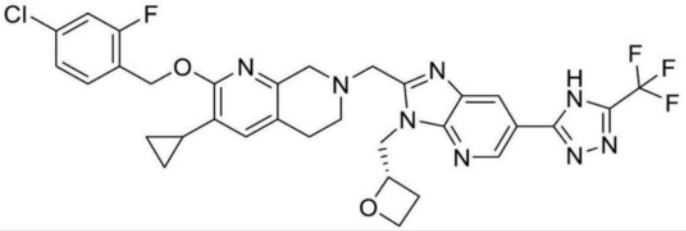
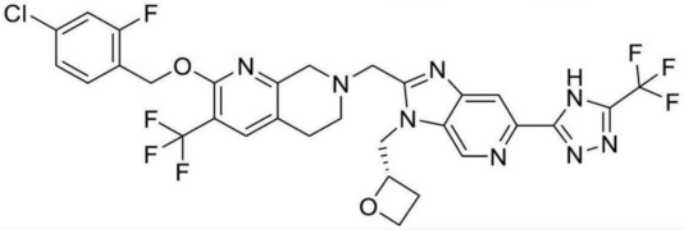
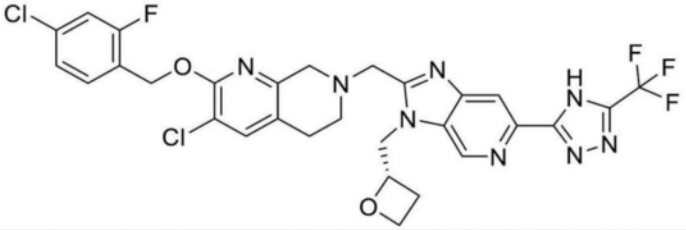
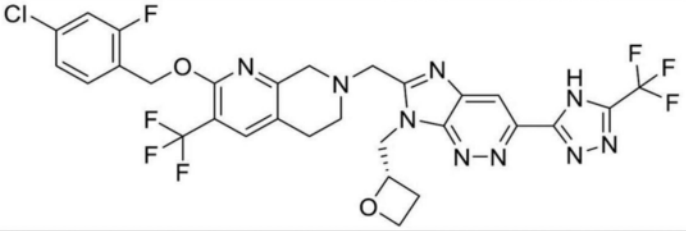
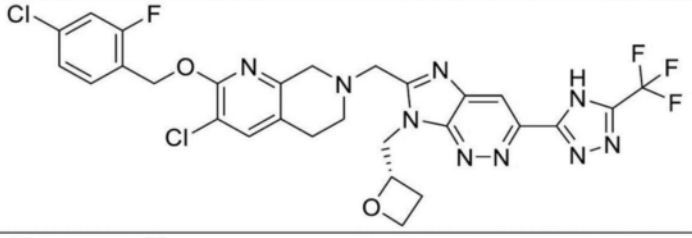
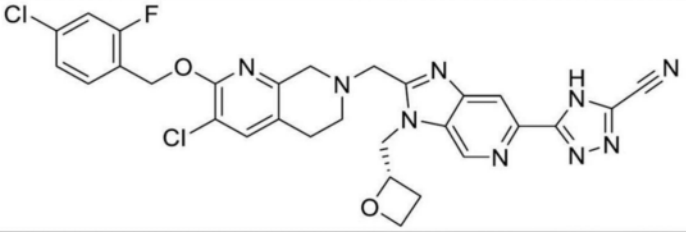
[0140] 在一些实施方案中,每个R^6独立地是氢或卤代基。在一些实施方案中,每个R^6是氢。

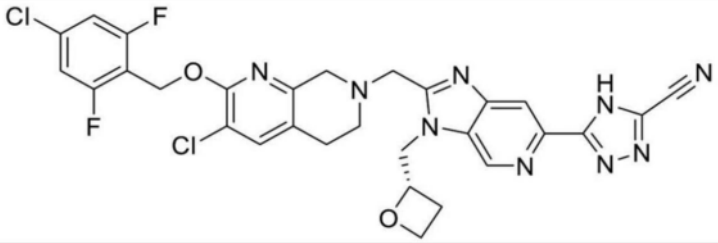
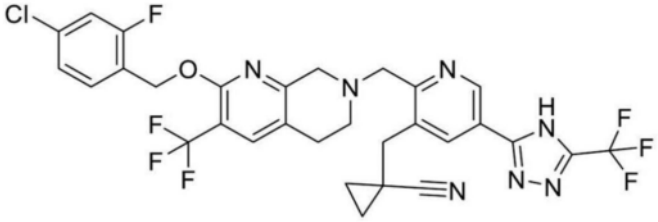
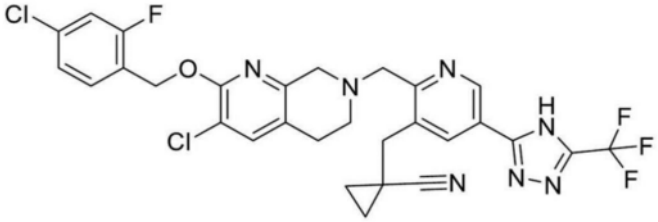
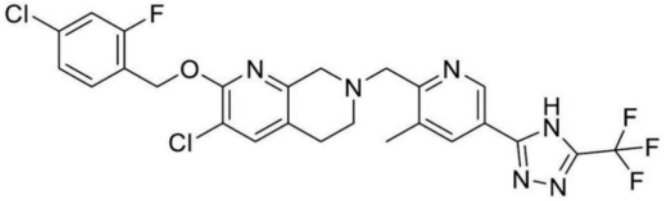
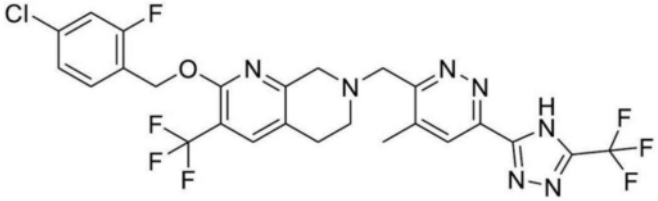
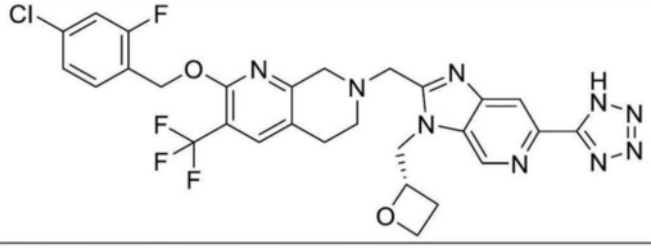
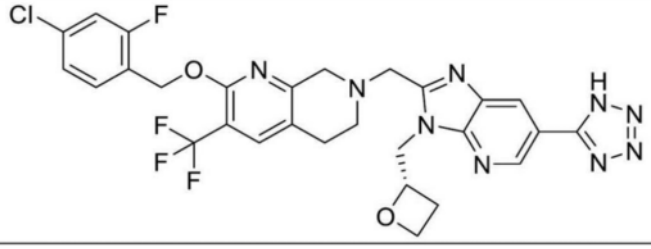
[0141] 在某些实施方案中,R^9不是氢。在某些实施方案中,R^1不是-C(O)OH。

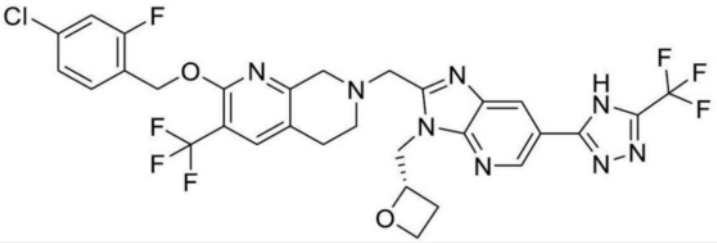
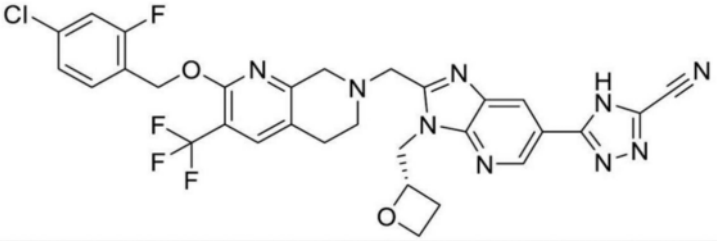
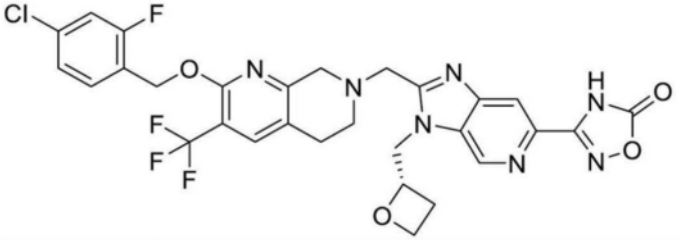
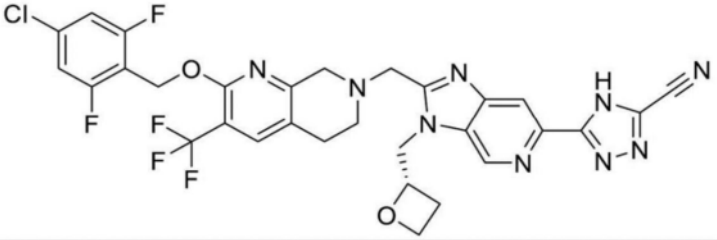
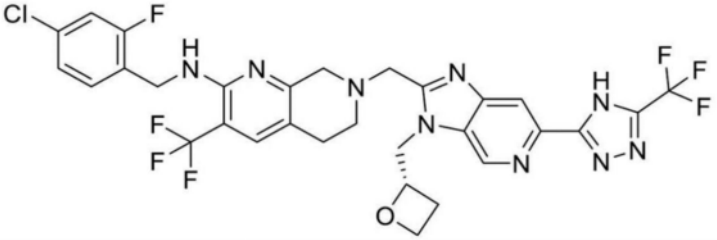
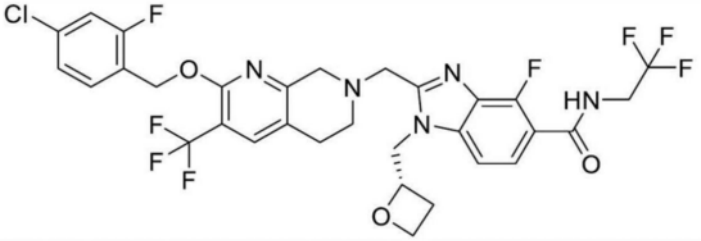
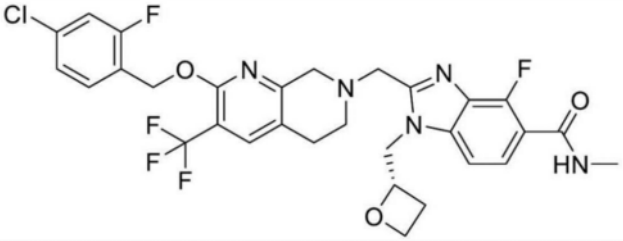
[0142] 在某些实施方案中,提供了一种选自表1的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

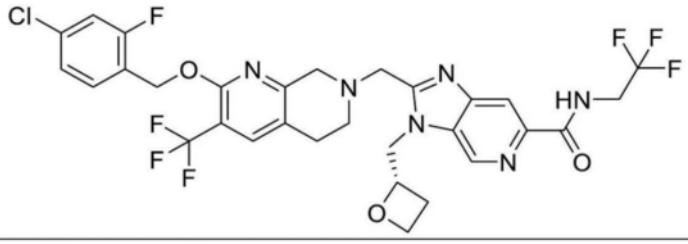
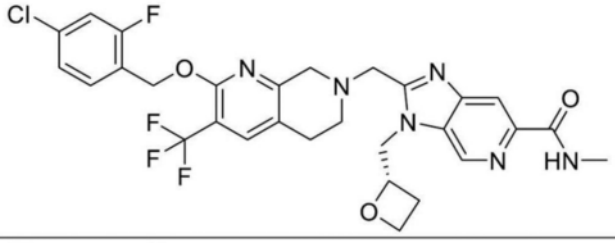
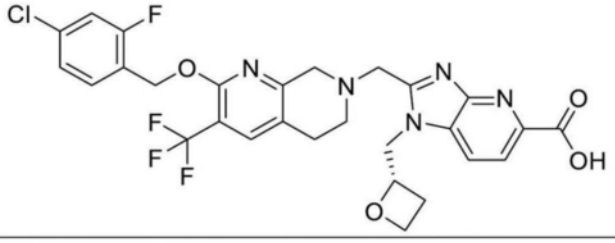
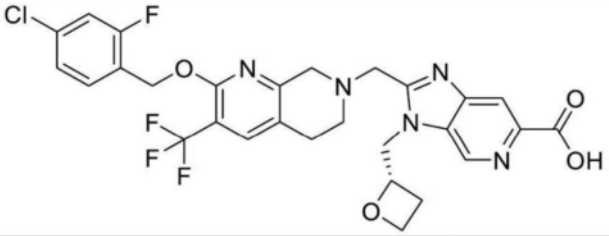
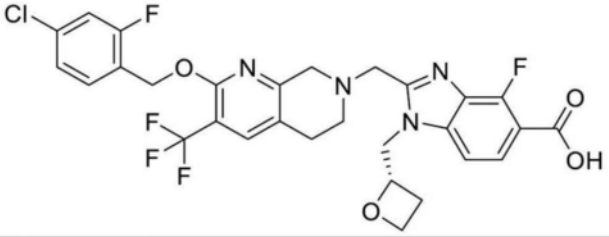
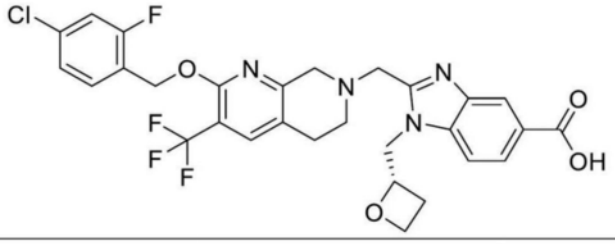
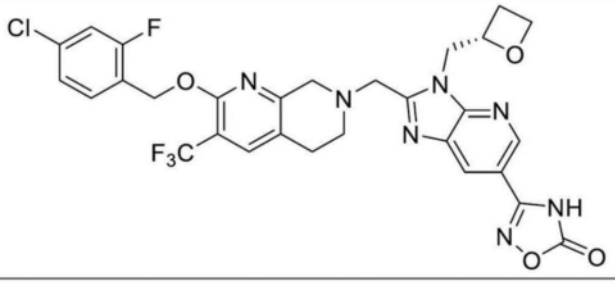
表1

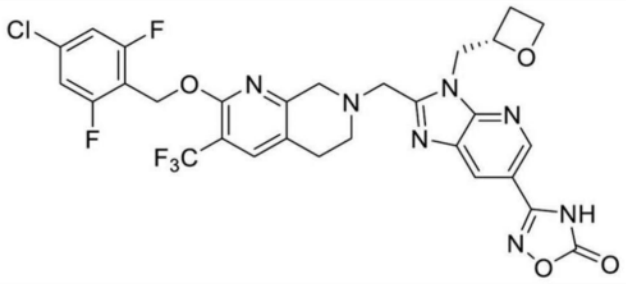
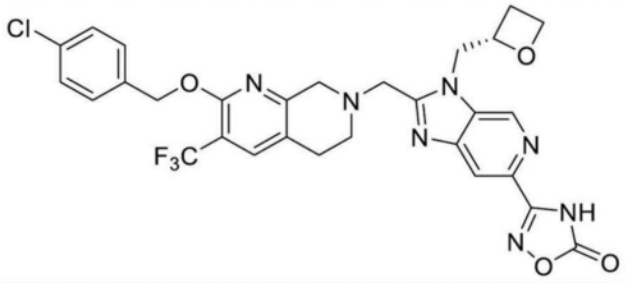
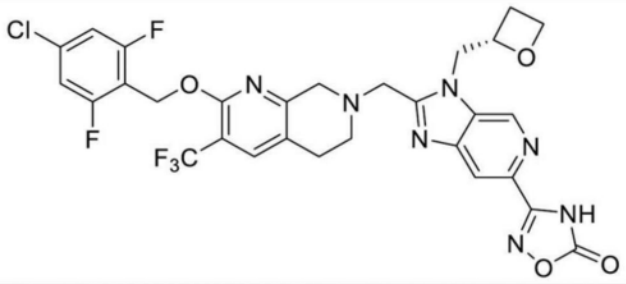
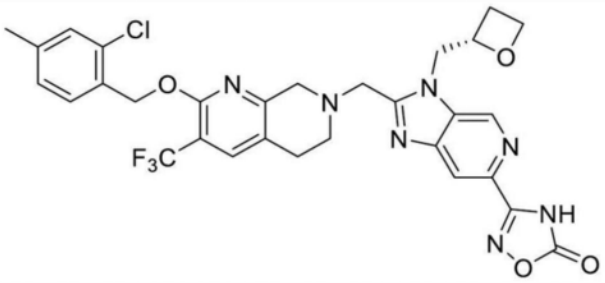
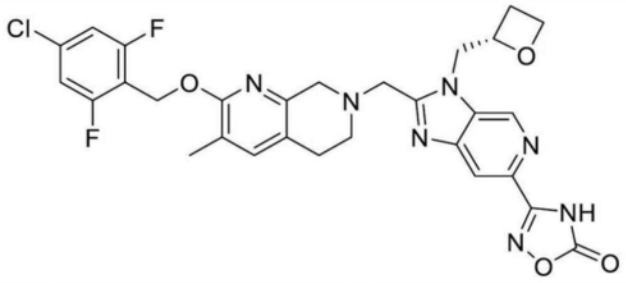
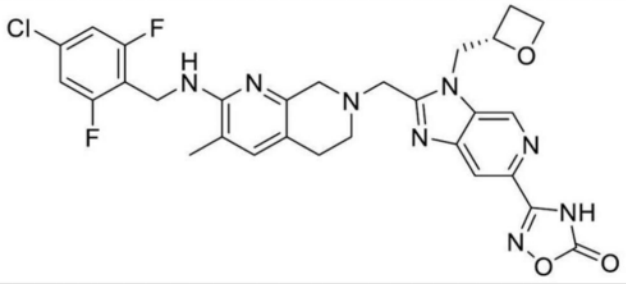
化合物编号	结构
1	

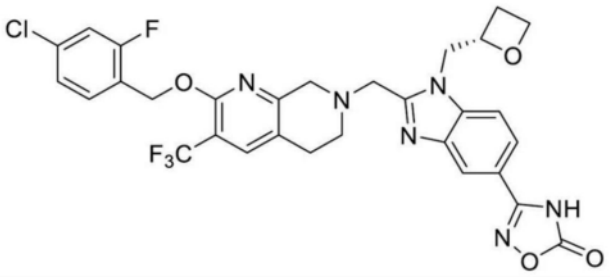
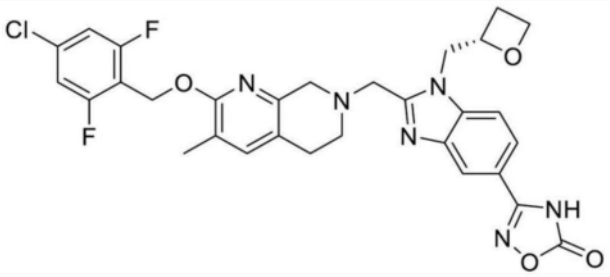
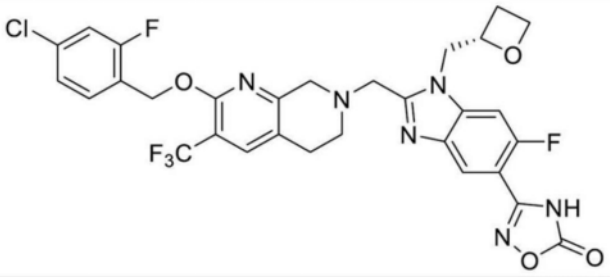
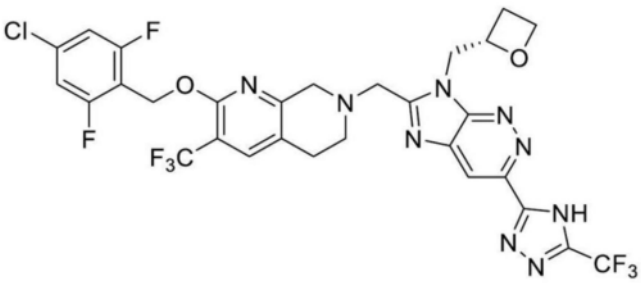
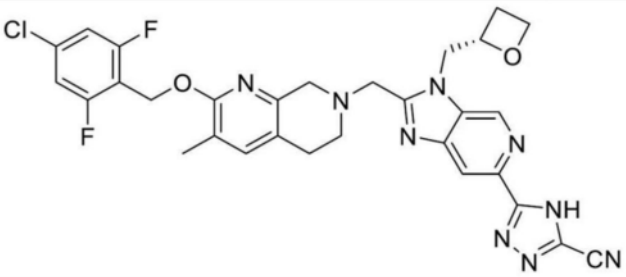
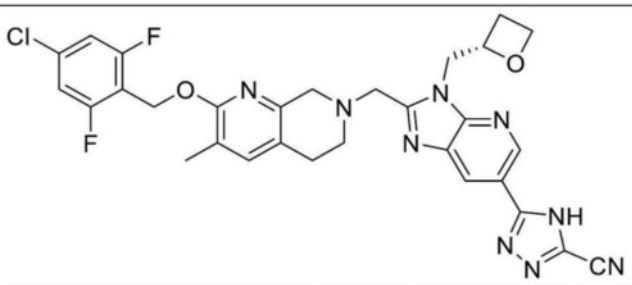
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

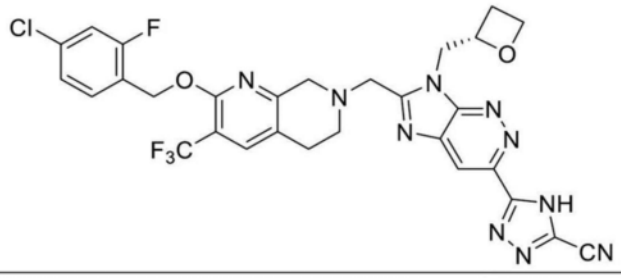
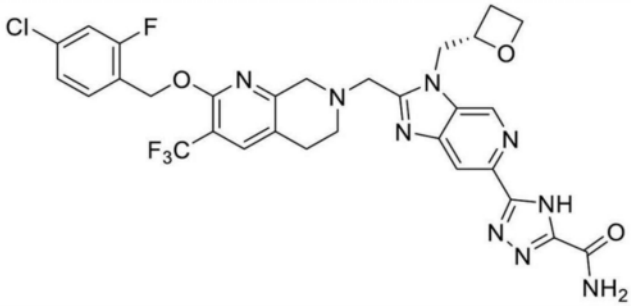
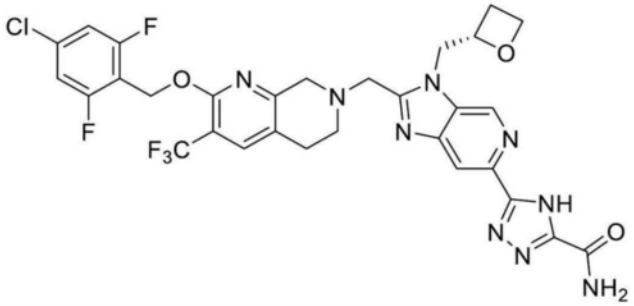
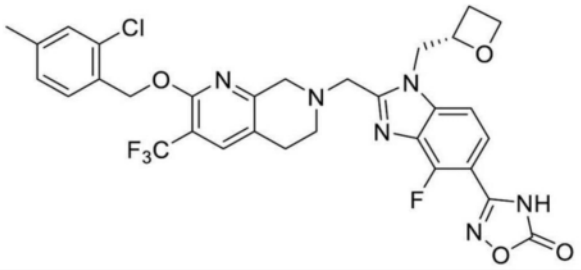
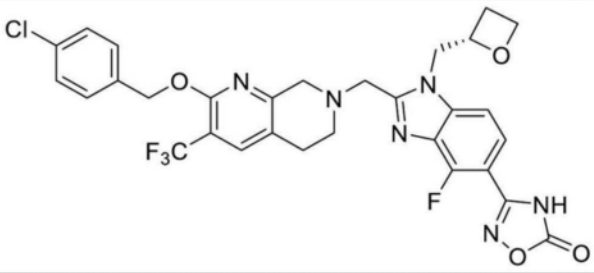
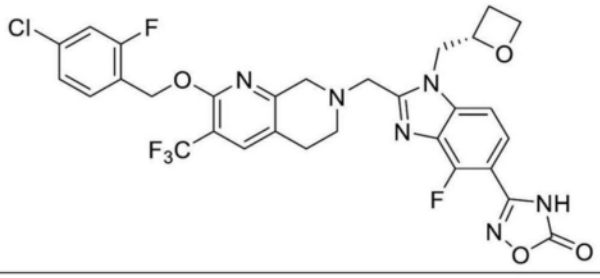
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

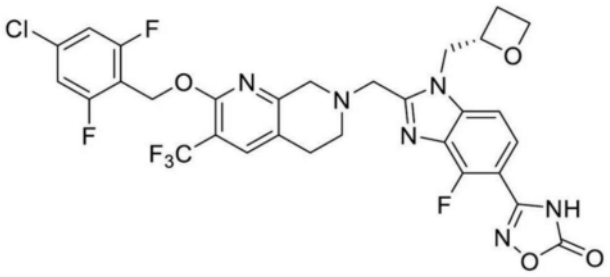
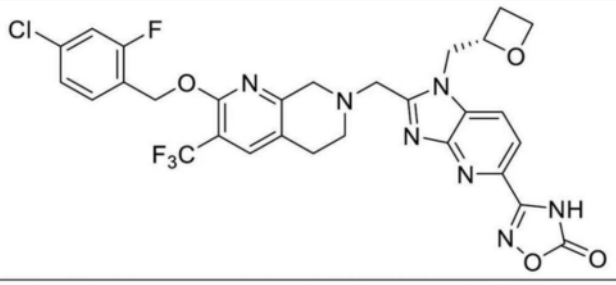
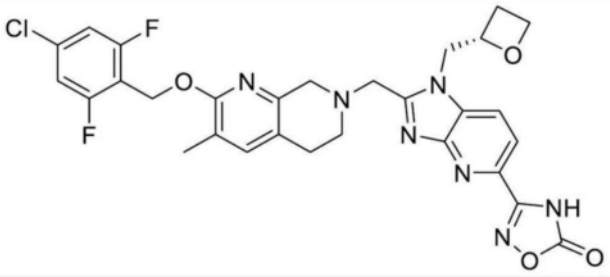
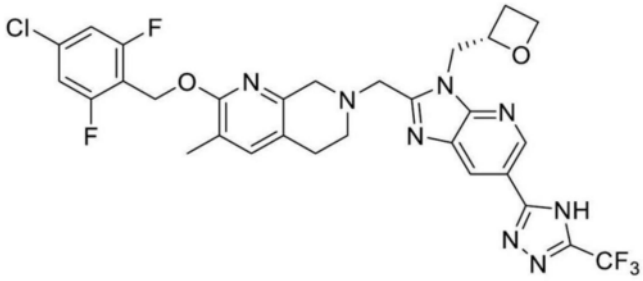
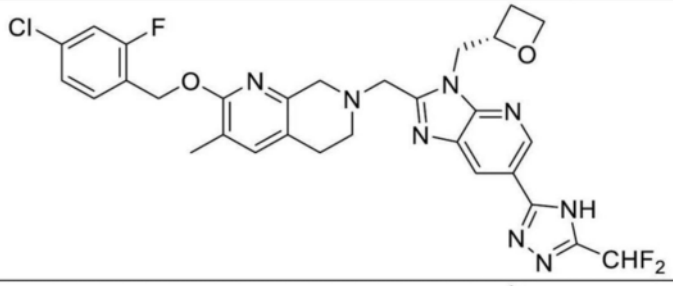
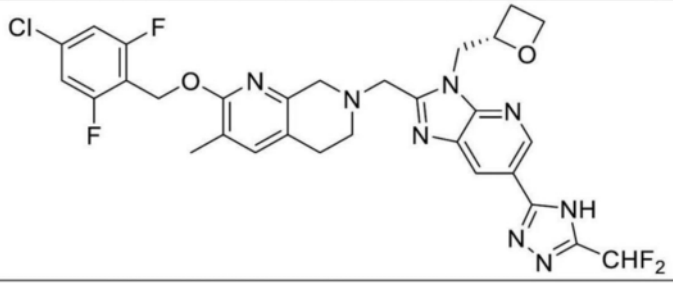
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

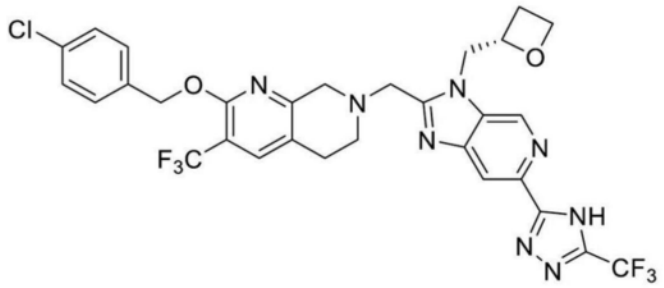
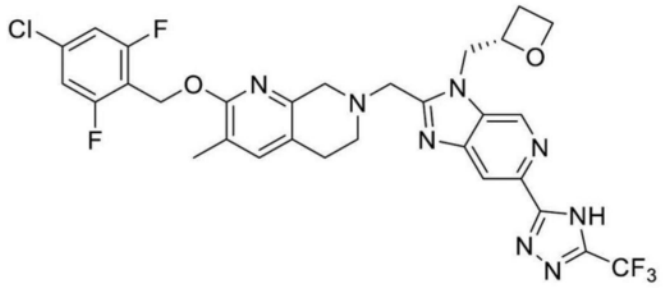
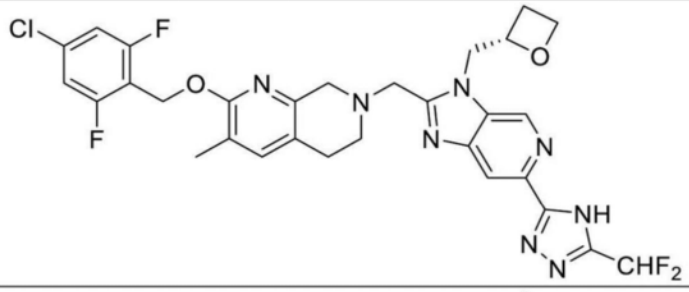
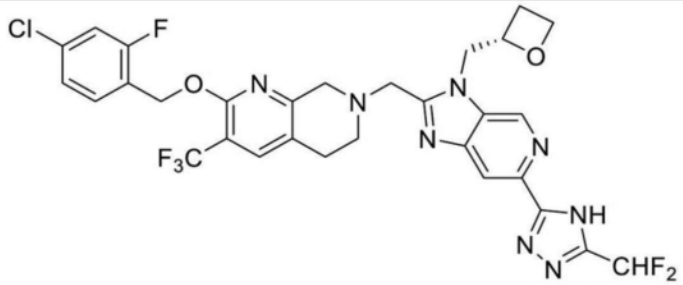
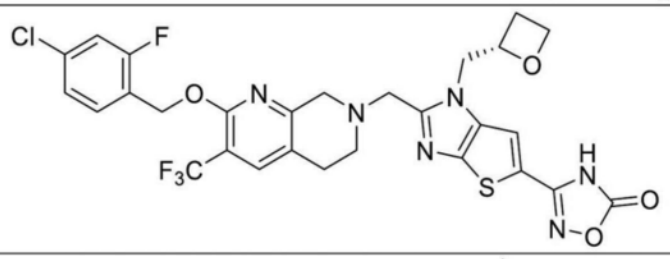
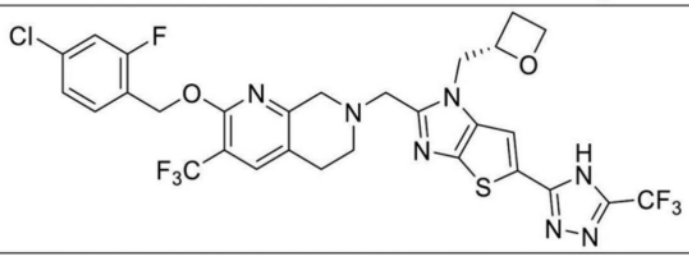
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

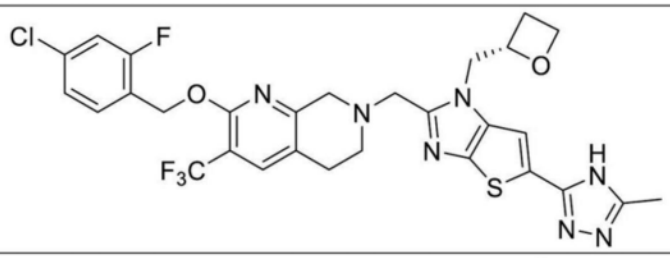
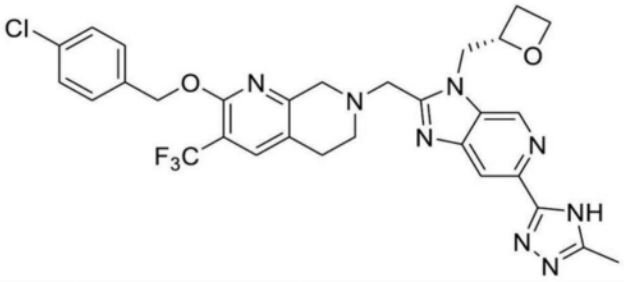
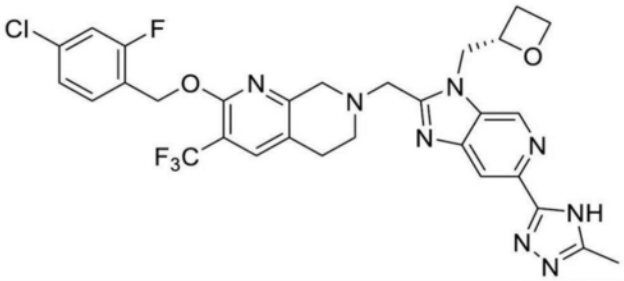
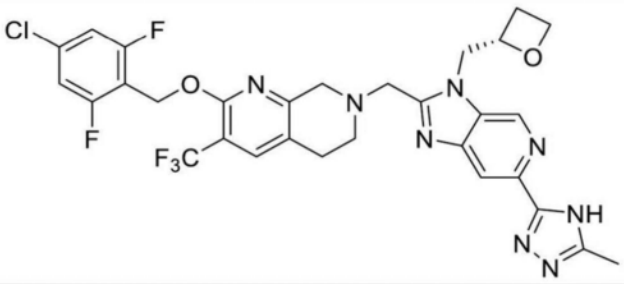
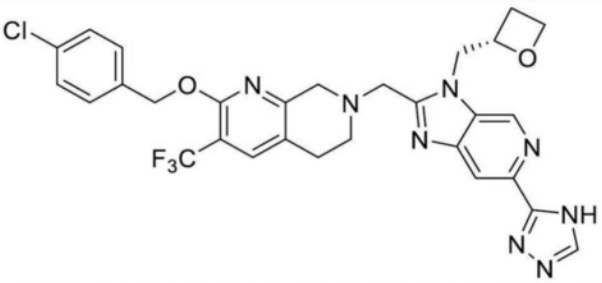
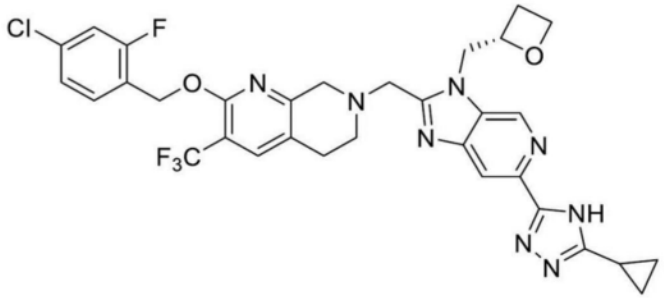
30	
31	
32	
33	
34	
35	

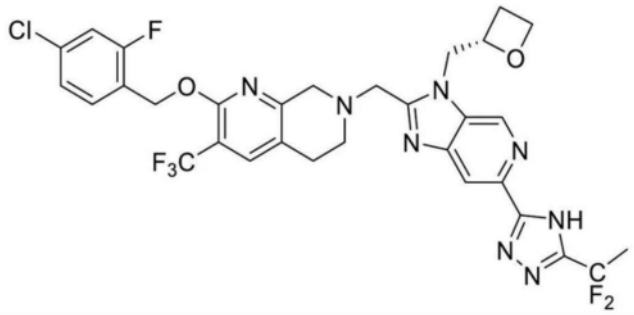
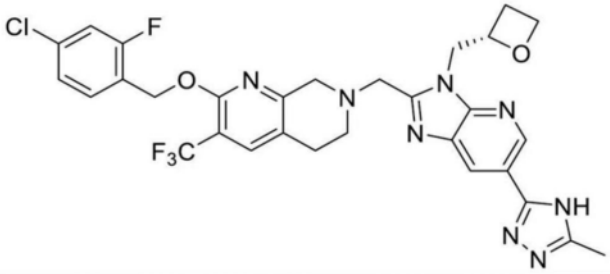
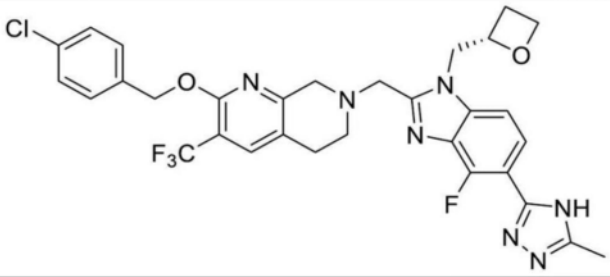
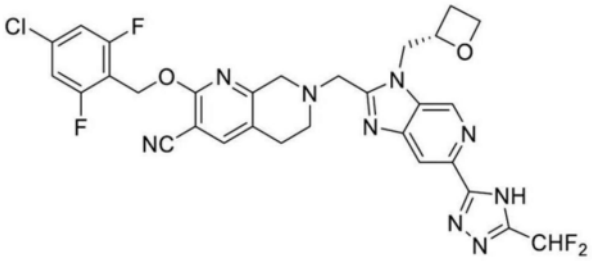
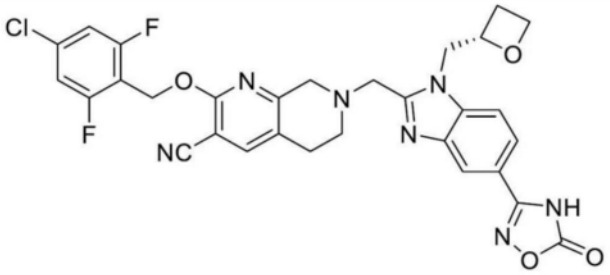
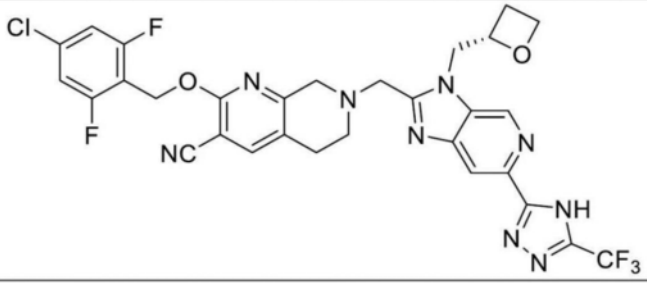
36	
37	
38	
39	
40	
41	

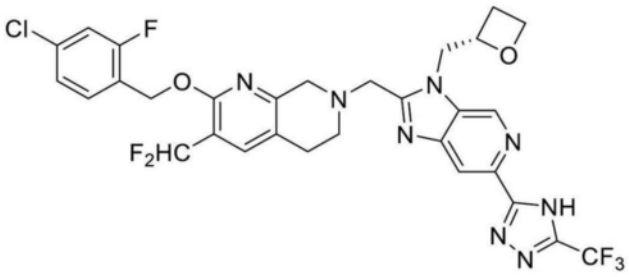
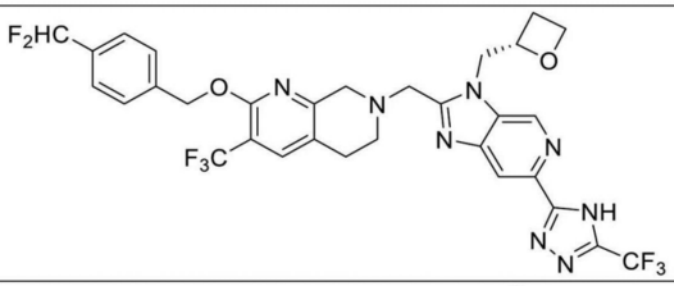
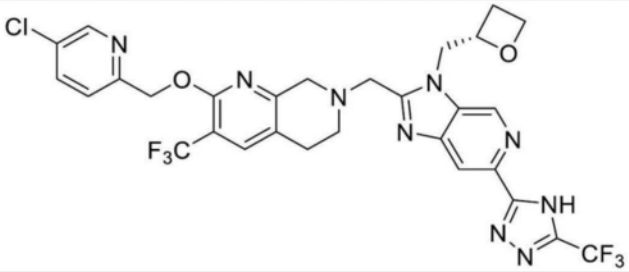
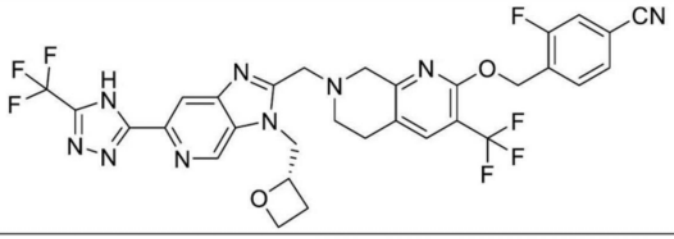
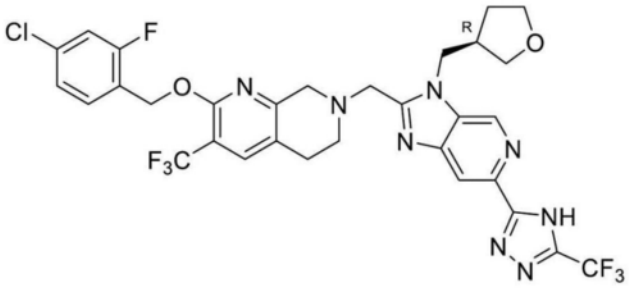
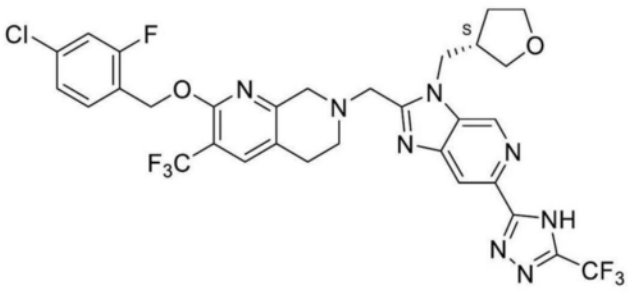
42	
43	
44	
45	
46	
47	

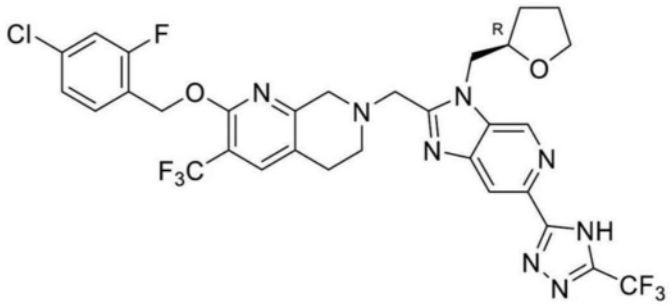
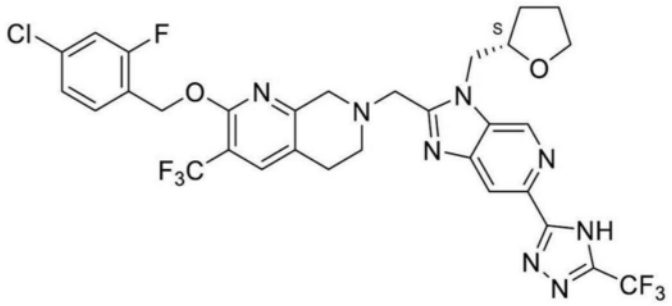
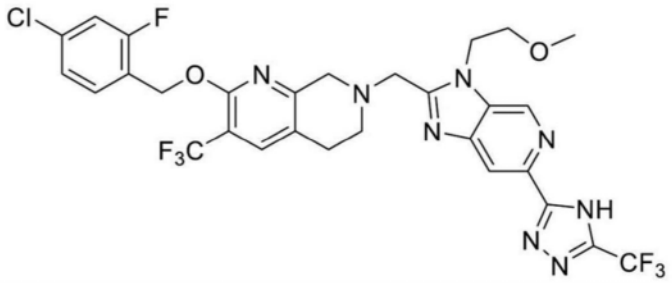
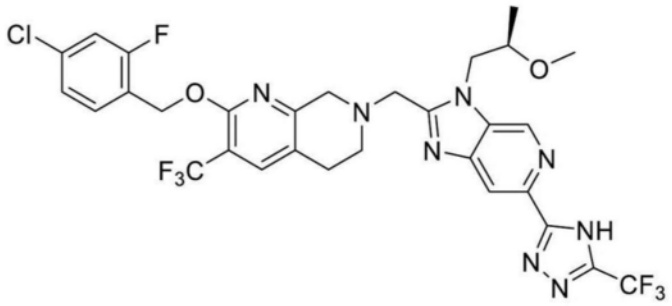
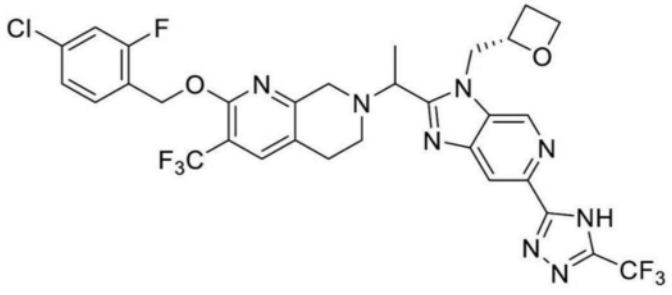
48	
49	
50	
51	
52	
53	

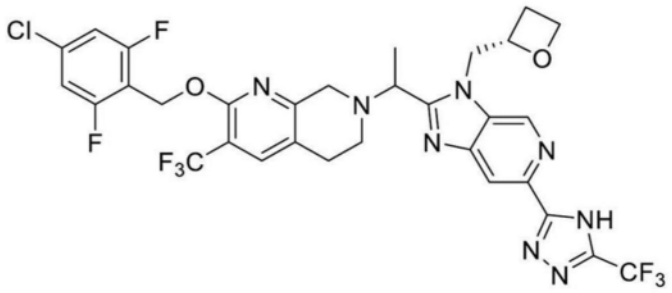
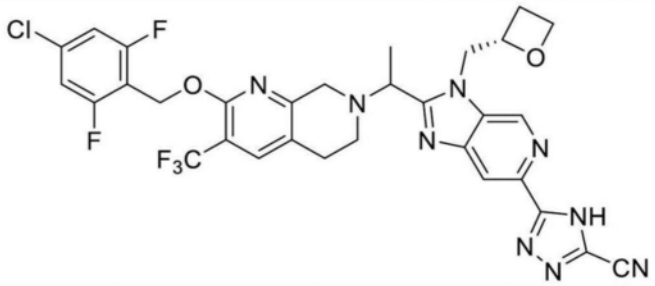
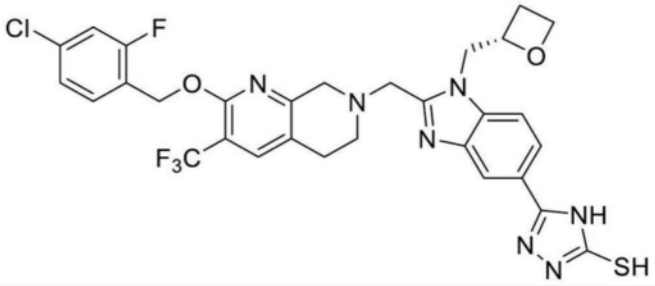
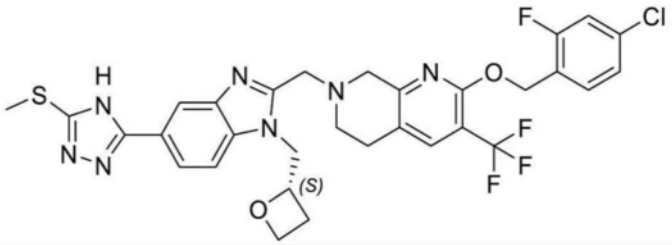
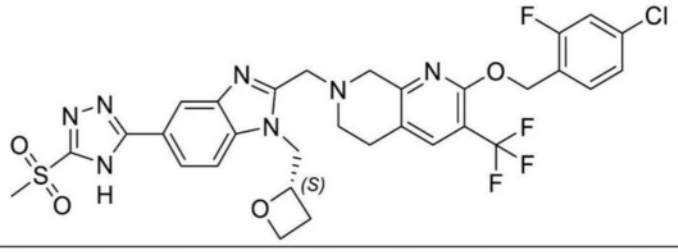
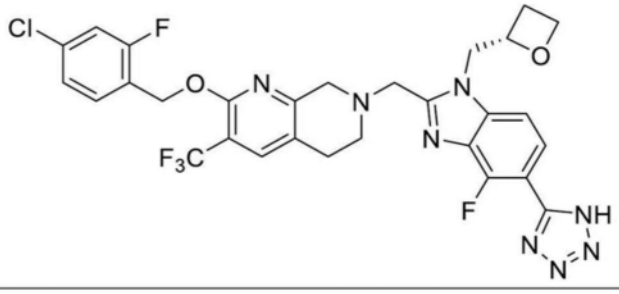
54	
55	
56	
57	
58	
59	

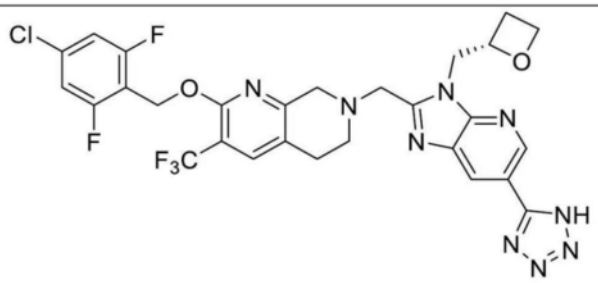
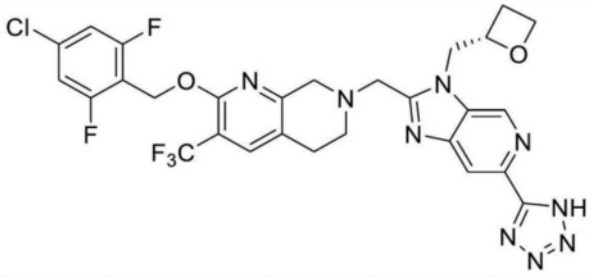
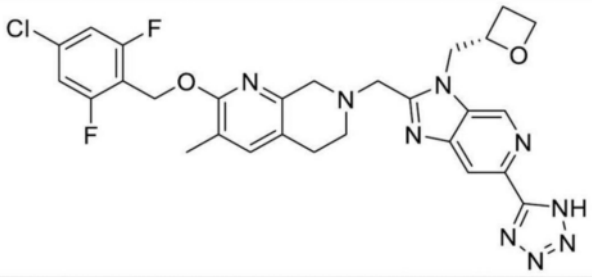
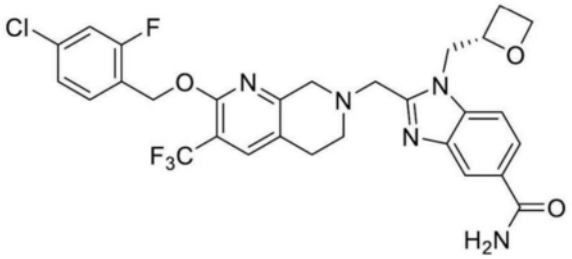
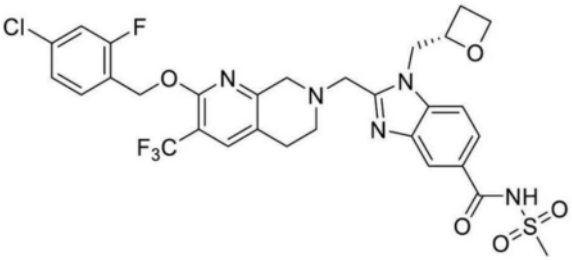
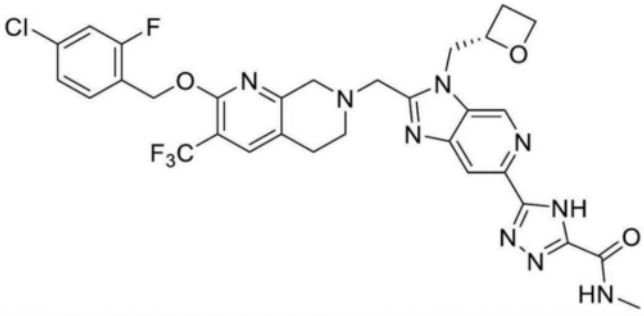
60	
61	
62	
63	
64	
65	

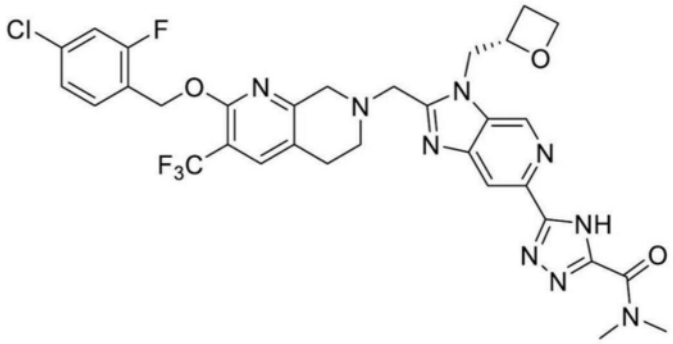
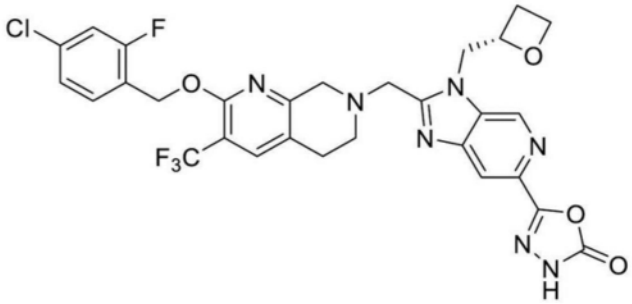
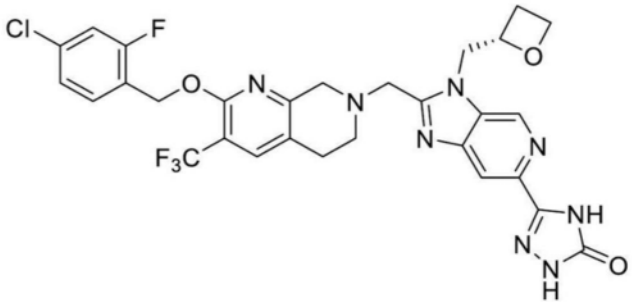
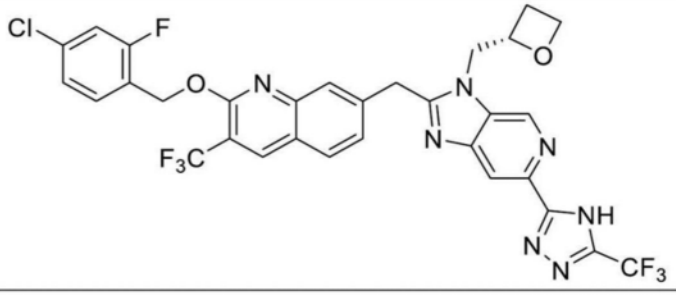
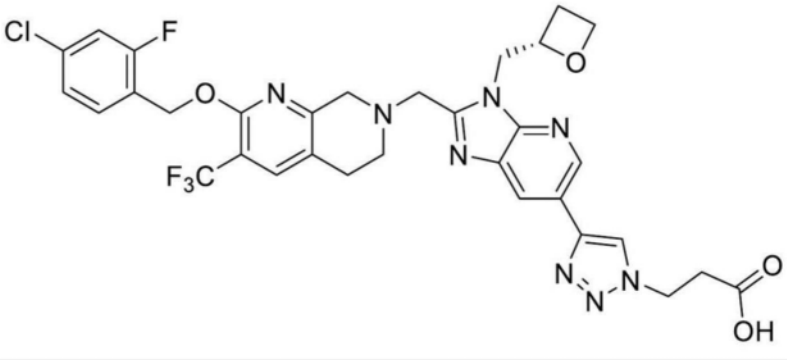
66	
67	
68	
69	
70	
71	

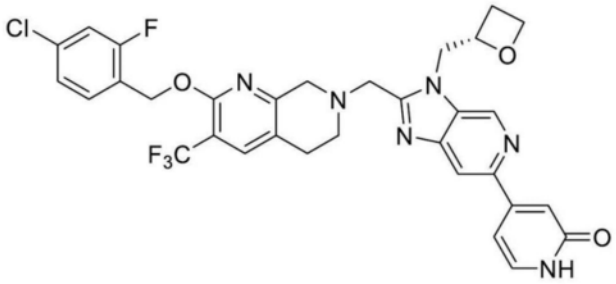
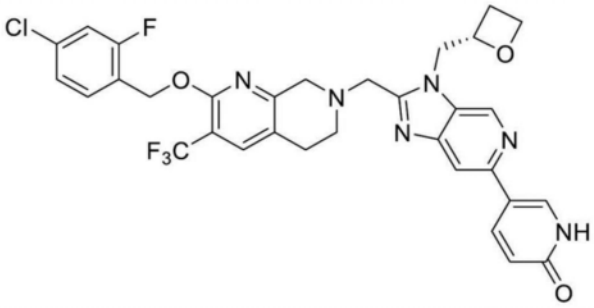
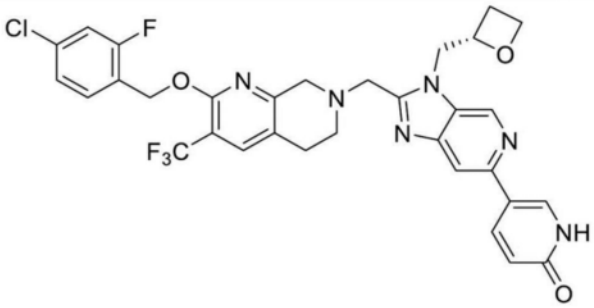
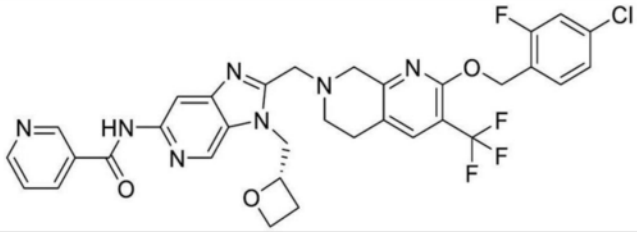
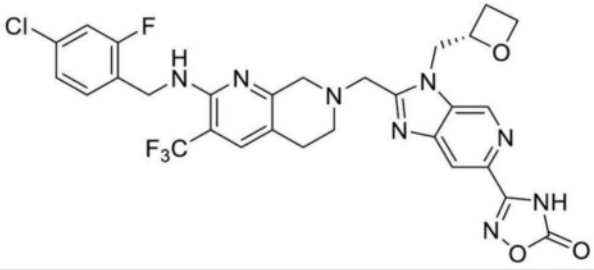
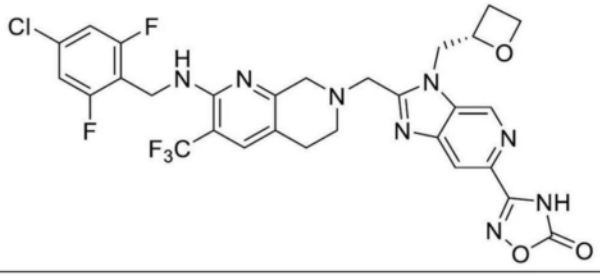
72	
73	
74	
75	
76	
77	

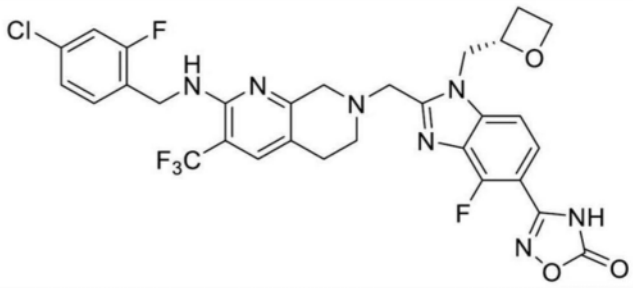
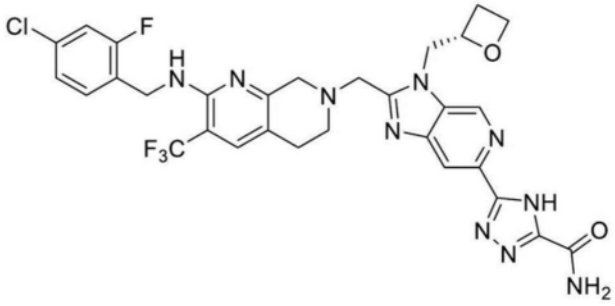
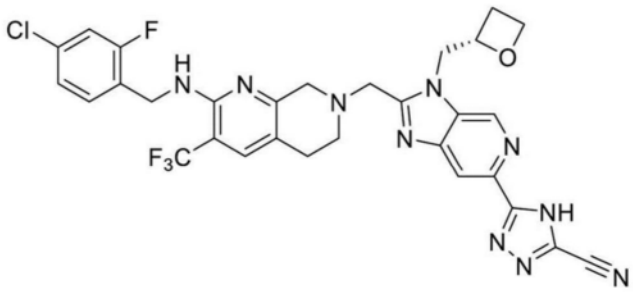
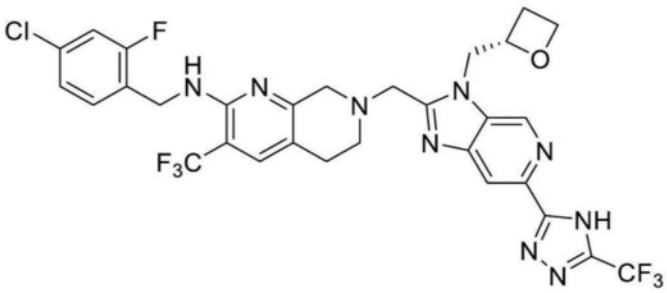
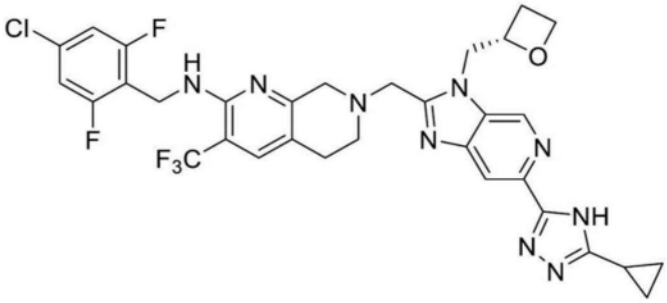
78	
79	
80	
81	
82	

83	
84	
85	
86	
87	
88	

89	
90	
91	
92	
93	
94	

95	
96	
97	
98	
99	

100	
101	
102	
103	
104	
105	

106	
107	
108	
109	
110	

[0143] 式I的化合物包括其药学上可接受的盐。此外,式I的化合物还包括此类化合物的其他盐,所述其他盐未必是药学上可接受的盐并且可用作用于制备和/或纯化式I的化合物和/或用于分离式I的化合物的对映异构体的中间体。式I的化合物的药学上可接受的盐的非限制性例子包括三氟乙酸盐。

[0144] 进一步应了解,式I的化合物或其盐可以溶剂化物形式分离,并且相应地,任何此类溶剂化物均包括在本公开文本的范围内。例如,式I的化合物及其盐可以非溶剂化形式以及溶剂化形式与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)存在。

药物组合物和施用

[0145] 当用作药物时,可以以药物组合物的形式施用如本文所述的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)。这些组合物可以药学领域中所熟知的方式制备,并且可以通过多种途径施用,这取决于是希望局部治疗还是希望全身治疗以及待治疗的区域。施用可以是外用(包括透皮、表皮、眼部和粘膜,包括鼻内、阴道和直肠递送)、肺部(例如,通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过雾化器;气管内或鼻内)、口服或肠胃外。口服施用可以包括配制用于每天一次或每天两次(BID)施用的剂型。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内肌内或注射或输注;或颅内,例如鞘内或心室内施用。肠胃外施用可以呈单次推注剂量的形式或者可以例如通过连续灌注泵。用于局部施用的药物组合物和配制品可以包括透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体以及散剂。常规的药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可以是必要的或希望的。

[0146] 本文还提供药物组合物,其含有作为活性成分的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与一种或多种药学上可接受的赋形剂(载体)的组合。例如,使用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物制备的药物组合物。在一些实施方案中,组合物适用于局部施用。在制造本文提供的组合物中,典型地将活性成分与赋形剂混合,用赋形剂稀释或封装在这样的载体内,所述载体呈例如胶囊、小药囊(sachet)、纸或其他容器的形式。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体材料,所述材料充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可以是以下形式:片剂、丸剂、散剂、口含片、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或在液体介质中)、含有例如按重量计高达10%的活性化合物的软膏、软及硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液及无菌包装散剂。在一些实施方案中,组合物被配制用于口服施用。在一些实施方案中,组合物是固体口服配制品。在一些实施方案中,组合物被配制为片剂或胶囊。

[0147] 本文进一步提供药物组合物,其含有式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物及药学上可接受的赋形剂。含有式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为活性成分的药物组合物可通过根据常规药物混配技术将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与药物载体均匀地混合来制备。载体可以采用许多种形式,取决于所希望的施用途径(例如,口服、肠胃外)。在一些实施方案中,组合物是固体口服组合物。

[0148] 合适的药学上可接受的载体是本领域熟知的。这些药学上可接受的载体中的一些的描述可以在由American Pharmaceutical Association和Pharmaceutical Society of Great Britain出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients中找到。

[0149] 配制药物组合物的方法已描述于大量出版物中,如Lieberman等人编辑的Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets,第二版,增订版,第1-3卷;Avis等人编辑的Pharmaceutical Dosage Forms:Parenteral Medications,第1-2卷;以及Lieberman等人编辑并且由Marcel Dekker,Inc出版的Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems,第1-2卷。

[0150] 在一些实施方案中,化合物或药物组合物可以与一或多种常规药物赋形剂组合施

用。药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;自乳化药物递送系统(SEDDS),如d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯;以药物剂型使用的表面活性剂,如Tween、泊洛沙姆(poloxamer)或其他类似聚合物递送基体;血清蛋白,如人血清白蛋白;缓冲物质,如磷酸盐、tris、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水、盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠;锌盐;胶态二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;基于纤维素的物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物;以及羊毛脂。环糊精(如α-环糊精、β-环糊精和γ-环糊精)或经化学修饰的衍生物如羟基烷基环糊精(包括2-和3-羟丙基-β-环糊精)或其他溶解衍生物也可以用于增强本文所述化合物的递送。可以制备含有在0.005%至100%范围内的如本文所述的化学实体且其余部分由无毒赋形剂补充的剂型或组合物。所涵盖组合物可以含有0.001%-100%的本文所提供的化学实体,在一个实施方案中为0.1%-95%,在另一实施方案中为75%-85%,在另一实施方案中为20%-80%。制备此类剂型的实际方法是本领域技术人员已知的或将是明显的;例如,参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版(Pharmaceutical Press,London,UK.2012)。

[0151] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物或其药物组合物可以通过任何可接受的施用途径施用于有需要的患者。可接受的施用途径包括但不限于经颊、皮肤、宫颈内、鼻窦内、气管内、肠内、硬膜外、间质、腹腔内、动脉内、支气管内、囊内、脑内、脑池内、冠状动脉内、皮内、导管内、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食管内、胃内、牙龈内、回肠内、淋巴管内、髓内、脑膜内、肌内、卵巢内、腹膜内、前列腺内、肺内、窦内、脊柱内、滑膜内、睾丸内、鞘内、管内、瘤内、宫内、血管内、静脉内、鼻(例如,鼻内)、鼻胃、口服、肠胃外、经皮、经硬膜、直肠、呼吸(吸入)、皮下、舌下、粘膜下、外用、透皮、透粘膜、透气管、输尿管、尿道和阴道。在一些实施方案中,施用途径为肠胃外(例如,瘤内)。

[0152] 在一些实施方案中,可以将如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物配制用于肠胃外施用,例如配制用于经由动脉内、胸骨内、颅内、静脉内、肌内、皮下或腹膜内途径注射。例如,此类组合物可以制备为可注射剂,作为液体溶液或混悬剂;也可以制备适用于在注射之前添加液体后制备溶液或混悬剂的固体形式;并且制剂也可以乳化。鉴于本公开文本,此类配制品的制备将是本领域技术人员已知的。在一些实施方案中,使用装置进行肠胃外施用。例如,此类装置可以包括针注射器、微针注射器、无针注射器和输注技术。

[0153] 在一些实施方案中,适用于注射用途的药物形式包括无菌水溶液或分散体;包含芝麻油、花生油或丙二醇的配制品;以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在一些实施方案中,所述形式必须是无菌的并且必须在其可容易注射的程度上是流体的。在一些实施方案中,所述形式在制造及储存条件下应为稳定的,并且必须针对微生物(如细菌和真菌)的污染作用加以保存。

[0154] 在一些实施方案中,载体也可以是溶剂或分散介质,所述溶剂或分散介质含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其合适的混合物以及植物油。在一些实施方案中,例如通过使用包衣(如卵磷脂),在分散体的情况下通过维持所需要的粒度,以及通过使用表面活性剂,可以维持适当的流动性。在一些实施方案中,防止微生物的作用可以通过各种抗细菌和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫

柳汞等)来达到。在一些实施方案中,包括等渗剂,例如糖或氯化钠。在一些实施方案中,通过在组合物中使用延迟吸收的药剂(例如,单硬脂酸铝和明胶),可以延长可注射组合物的吸收。

[0155] 在一些实施方案中,通过以下方式制备无菌可注射溶液:将所需量的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物掺入视需要具有以上所列举的多种其他成分的适当溶剂中,随后进行过滤灭菌。在一些实施方案中,分散体通过以下方式制备:将各种无菌活性成分掺入无菌媒介物中,所述媒介物含有基础分散介质和来自上文列举的那些成分的所需其他成分。在一些实施方案中,无菌粉末用于制备无菌可注射溶液。在一些实施方案中,制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其由其先前无菌过滤的溶液产生活性成分加上任何另外希望成分的粉末。

[0156] 在一些实施方案中,在作为凝胶、乳膏、灌肠剂或直肠栓剂的直肠组合物中可使用的药理学上可接受的赋形剂包括但不限于以下中的任何一种或多种:可可脂甘油酯、合成聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮)、PEG(如PEG软膏)、甘油、经甘油处理的明胶、氢化植物油、泊洛沙姆、不同分子量的聚乙二醇与聚乙二醇脂肪酸酯的混合物、凡士林、无水羊毛脂、鲨鱼肝油、糖精钠、薄荷醇、甜杏仁油、山梨糖醇、苯甲酸钠、anoxid SBN、香草精油、气雾剂、苯氧基乙醇中的对羟基苯甲酸酯、甲基对氧基苯甲酸钠、丙基对氧基苯甲酸钠、二乙胺、卡波姆、卡波普(carbopol)、甲基氧基苯甲酸酯、聚乙二醇鲸蜡硬脂基醚、椰油酰基辛酰癸酸酯(cocoyl caprylocaprate)、异丙醇、丙二醇、液体石蜡、黄原胶、羧基-偏亚硫酸氢盐、依地酸钠、苯甲酸钠、偏亚硫酸氢钾、葡萄柚种子提取物、甲基磺酰基甲烷(MSM)、乳酸、甘氨酸、维生素(如维生素A和E)和乙酸钾。

[0157] 在一些实施方案中,可以通过以下方式制备栓剂:将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如本文所述的药物组合物与合适的无刺激性赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡,并且其在环境温度下为固体但在体温下为液体,并且因此在直肠中融化并且释放活性化合物。在一些实施方案中,用于直肠施用的组合物呈灌肠剂的形式。

[0158] 在一些实施方案中,将如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物配制用于借助口服施用(例如,固体或液体剂型)局部递送至消化道或胃肠(GI)道。

[0159] 在一些实施方案中,用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在一些实施方案中,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与一种或多种药学上可接受的赋形剂如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质混合:a)填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;b)粘合剂,例如像羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c)保湿剂,如甘油;d)崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e)溶液阻滞剂,如石蜡;f)吸收促进剂,如季铵化合物;g)润湿剂,例如像鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h)吸附剂,如高岭土和膨润土;以及i)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。例如,在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。在一些实施方案中,类似类型的固体组合物也可作为填充剂用于使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中。

[0160] 在一些实施方案中,药物组合物将采用诸如丸剂或片剂的单位剂型的形式,并且因此,组合物可以含有与如本文提供的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物一起的稀释剂,如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等;润滑剂,如硬脂酸镁等;以及粘合剂,如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。在一些实施方案中,将另一种固体剂型,即散剂、marume、溶液或混悬剂(例如,在碳酸丙烯酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或甘油三酯中)包封在胶囊(明胶或纤维素基质胶囊)中。在一些实施方案中,还考虑如下单位剂型,其中将如本文提供的一种或多种化合物和药物组合物或另外的活性剂在物理上分离;例如,具有各药物的颗粒(或胶囊中的片剂)的胶囊;二层片剂;二室囊形片(gel cap)等。在一些实施方案中,还考虑了肠溶包衣或延迟释放口服剂型。

[0161] 在一些实施方案中,其他生理学上可接受的化合物可以包括润湿剂、乳化剂、分散剂或特别可用于防止微生物生长或活动的防腐剂。例如,各种防腐剂是众所周知的并且包括例如苯酚和抗坏血酸。

[0162] 在一些实施方案中,赋形剂是无菌的并且一般不含不希望的物质。例如,这些组合物可以通过常规的众所周知的杀菌技术来杀菌。在一些实施方案中,对于各种口服剂型赋形剂,如片剂和胶囊,不需要杀菌。例如,美国药典/国家处方集(United States Pharmacopeia/National Formulary,USP/NF)标准可以是足够的。

[0163] 在一些实施方案中,将如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物配制用于眼部施用。在一些实施方案中,眼部组合物可以包含但不限于以下中任何的一种或多种:viscogen(例如,羧甲基纤维素、甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇);稳定剂(例如,普洛尼克(Pluronic)(三嵌段共聚物)、环糊精);防腐剂(例如,苯扎氯铵、EDTA、SofZia(硼酸、丙二醇、山梨糖醇和氯化锌;Alcon Laboratories,Inc.)、Purite(稳定的氧氯复合物;Allergan,Inc.))。

[0164] 在一些实施方案中,将如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物配制用于局部施用于皮肤或粘膜(例如,经皮或透皮)。在一些实施方案中,外用组合物可以包括软膏和乳膏。在一些实施方案中,软膏是典型地基于矿脂或其他石油衍生物的半固体制剂。在一些实施方案中,含有所选活性剂的乳膏典型地是粘稠液体或半固体乳剂,常常是水包油或油包水的。例如,乳膏基质典型地是可水洗的,并且含有油相、乳化剂和水相。例如,油相,有时还称作“内部”相,一般由矿脂和脂肪醇(如鲸蜡醇或硬脂醇)构成;水相通常(但不一定)体积超过油相,且一般含有保湿剂。在一些实施方案中,乳膏配制品中的乳化剂通常是非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。在一些实施方案中,像其他载体或媒介物那样,软膏基质应是惰性、稳定、无刺激性且不致敏的。

[0165] 在前述实施方案中的任一个中,如本文所述的药物组合物可以包含以下的一种或多种:脂质、双层间交联多层囊泡、生物可降解的基于聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)[PLGA]的或具有聚酸酐的纳米颗粒或微粒,以及纳米多孔颗粒负载型脂质双层。

[0166] 药物组合物或配制品中化合物的量可以在本领域技术人员采用的完整范围内变化。典型地,以重量百分比(wt%)计,基于总配制品,所述配制品将含有从约0.01-99.99wt%的本公开文本的化合物,余量是一种或多种合适的药物赋形剂。在一个实施方案中,化合物以约1-80wt%的水平存在。代表性的药物配制品描述于下文中。

配制品实施例1-片剂配制品

[0167] 将以下成分充分混合并且压制成单一刻痕片剂。

成分	每片剂的量,mg
本公开文本的化合物	400
玉米淀粉	50
交联羧甲基纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

配制品实施例2-胶囊配制品

[0168] 将以下成分充分混合并且装入硬壳明胶胶囊中

成分	每胶囊的量,mg
本公开文本的化合物	200
乳糖,喷雾干燥	148
硬脂酸镁	2

配制品实施例3-混悬剂配制品

[0169] 将以下成分混合以形成用于口服施用的混悬剂。

成分	量
本公开文本的化合物	1.0g
富马酸	0.5g
氯化钠	2.0g
对羟基苯甲酸甲酯	0.15g
对羟基苯甲酸丙酯	0.05g
砂糖	25.0g
山梨糖醇(70%溶液)	13.00g
VeegumK(VanderbiltCo.)	1.0g
调味剂	0.035mL
着色剂	0.5mg
蒸馏水	补足至100mL

配制品实施例4-可注射配制品

[0170] 将以下成分混合以形成可注射配制品。

成分	量
本公开文本的化合物	0.2mg-20mg
乙酸钠缓冲溶液,0.4M	2.0mL
HCl(1N)或NaOH(1N)	补足至合适的pH
水(蒸馏的,无菌的)	补足至20mL

配制品实施例5-栓剂配制品

[0171] 通过将本公开文本的化合物与Witepsol® H-15(饱和植物脂肪酸的甘油三酯;Riches-Nelson,Inc.,纽约)混合来制备总重量为2.5g的栓剂,并且所述栓剂具有以下组成:

成分	量
本公开文本的化合物	500 mg
Witepsol® H-15	平衡

[0172] 在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的剂量基于多种因素来确定,所述因素包括但不限于患者的类型、年龄、体重、性别、医学状况、患者的医学状况的严重程度、施用途径以及化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的活性。在一些实施方案中,用于特定情况的适当剂量可以通过医学领域技术人员来确定。在一些实施方案中,总每日剂量可以分成多份并且在一整天内以多份施用或借助提供连续递送的方式施用。

[0173] 在一些实施方案中,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约0.01mg至约1000mg的剂量施用。例如,约0.1mg至约30mg、约10mg至约80mg、约0.5mg至约15mg、约50mg至约200mg、约100mg至约300mg、约200至约400mg、约300mg至约500mg、约400mg至约600mg、约500mg至约800mg、约600mg至约900mg或约700mg至约1000mg。在一些实施方案中,剂量是治疗有效量。

[0174] 在一些实施方案中,将如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以如下剂量施用:约0.0002mg/Kg至约100mg/Kg(例如,约0.0002mg/Kg至约50mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约25mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约10mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约5mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约1mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约0.5mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约0.1mg/Kg;约0.001mg/Kg至约50mg/Kg;约0.001mg/Kg至约25mg/Kg;约0.001mg/Kg至约10mg/Kg;约0.001mg/Kg至约5mg/Kg;约0.001mg/Kg至约1mg/Kg;约0.001mg/Kg至约0.5mg/Kg;约0.001mg/Kg至约0.1mg/Kg;约0.01mg/Kg至约50mg/Kg;约0.01mg/Kg至约25mg/Kg;约0.01mg/Kg至约10mg/Kg;约0.01mg/Kg至约5mg/Kg;约0.01mg/Kg至约1mg/Kg;约0.01mg/Kg至约0.5mg/Kg;约0.01mg/Kg至约0.1mg/Kg;约0.1mg/Kg至约50mg/Kg;约0.1mg/Kg至约25mg/Kg;约0.1mg/Kg至约10mg/Kg;约0.1mg/Kg至约5mg/Kg;约0.1mg/Kg至约1mg/Kg;约0.1mg/Kg至约0.5mg/Kg)。在一些实施方案中,将如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约100mg/Kg的剂量施用。

[0175] 在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的前述剂量可以每天(例如,以单次剂量或两次或更多次分次剂量)施用或非每天(例如,每隔一天、每两天、每三天、每周一次、每周两次、每两周一次、每月一次)施用。

[0176] 在一些实施方案中,如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的施用时间段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一些实施方案中,停止施用的时间段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一些实施方案中,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用于患者持续一定时间段,然后是停止施用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的单独时间段。在一些实施方案中,将式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物施用第一时间段以及在第一时间段后的第二时间段,其中在第二时间段期间停止施用,然后是开始

施用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的第三时间段,然后是在第三时间段后的停止施用的第四时间段。例如,施用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的时间段和之后停止施用的时间段重复确定或未确定的时间段。在一些实施方案中,施用时间段是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4月、5月、6月、7月、8月、9月、10月、11月、12月或更长时间。在一些实施方案中,停止施用的时间段是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4月、5月、6月、7月、8月、9月、10月、11月、12月或更长时间。

[0177] 在一些实施方案中,每天一次或多次(例如,每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或单次每日剂量)向患者口服施用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0178] 在一些实施方案中,每天一次或多次(例如,1至4次,每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或单次每日剂量)通过肠胃外施用向患者施用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0179] 在一些实施方案中,通过肠胃外施用每周向患者施用式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

治疗方法

[0180] 在一些实施方案中,本公开文本的特征在于用于治疗患有疾病、障碍或病症的患者(例如,人)的方法,其中调节GLP-1R(例如,抑制或削弱和/或升高或不需要的GLP-1R)有益于治疗疾病、障碍或病症的潜在病理和/或症状和/或进展。在一些实施方案中,本文所述的方法可以包括或进一步包括治疗与本文所述的任一种或多种病症相关的一种或多种病症、共病或后遗症。

[0181] 本文提供了一种用于治疗GLP-1相关疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的如本文所公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或药物组合物。

[0182] 在一些实施方案中,疾病、障碍或病症包括但不限于1型糖尿病、2型糖尿病、早发2型糖尿病、特发性1型糖尿病(1b型)、青年发病型非典型糖尿病(YOAD)、青少年起病的成年型糖尿病(MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、营养不良有关的糖尿病、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、创伤性脑损伤、周围血管疾病、内皮功能障碍、血管顺应性受损、血管再狭窄、血栓形成、高血压、肺动脉高压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前期综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、糖耐量减低、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白内障、肾小球硬化症、关节炎、骨质疏松、成瘾治疗、可卡因依赖、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、溃疡性结肠炎、炎性肠病、结肠炎、肠易激综合征、克罗恩病、短肠综合征、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、认知受损、精神分裂症和多囊卵巢综合征

(PCOS)。

[0183] 在一些实施方案中,疾病、障碍或病症包括但不限于2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、短肠综合征、帕金森氏病、多囊卵巢综合征(PCOS)或其任何组合。

[0184] 在一些实施方案中,疾病、障碍或病症包括但不限于2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、心肌梗塞、外周动脉疾病、中风、短暂性脑缺血发作、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、慢性肾衰竭、X综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡或其任何组合。

[0185] 在一些实施方案中,用于治疗本文所述患者的化合物和药物组合物以及方法诱发以下中的一种或多种:降低血糖(例如,降低血糖水平)、降低血液血红蛋白A1c(HbA1c)水平、促进胰岛素合成、刺激胰岛素分泌、增加β细胞质量、调节胃酸分泌、调节胃排空、降低身体质量指数(BMI)和/或降低胰高血糖素产生(例如,水平)。在某些实施方案中,本文所述的用于治疗患者的化合物以及药物组合物和方法稳定了血清葡萄糖和血清胰岛素水平(例如,血清葡萄糖和血清胰岛素浓度)。本文还提供了用于调节需要这种调节的患者的葡萄糖或胰岛素水平的方法,所述方法包括向患者施用有效量的如本文所公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或药物组合物。

[0186] 在一些实施方案中,本文提供了一种用于降低有需要的患者的主要不良心血管事件(MACE)的风险(例如,降低约至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%)的方法,所述方法包括向患者施用有效量的如本文所公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或药物组合物。在这些实施方案的某些中,患者是已被诊断患有2型糖尿病(T2D)的成人。在某些实施方案中,患者是已被诊断患有心脏病的成人。在某些实施方案中,患者是已被诊断患有2型糖尿病(T2D)和心脏病的成人。在某些实施方案中,患者是患有2型糖尿病(T2D)的成人。在某些实施方案中,患者是患有心脏病的成人。在某些实施方案中,患者患有2型糖尿病(T2D)和心脏病。

适应证

肥胖症

[0187] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是肥胖症以及与肥胖症相关或有关的病症、疾病或障碍。肥胖症和肥胖症相关病症的非限制性例子包括症状性肥胖症、单纯性肥胖症、儿童肥胖症、病态肥胖症和腹部肥胖症(以腹部脂肪过多为特征的中心型肥胖症)。症状性

肥胖症的非限制性例子包括内分泌性肥胖症(例如,库欣综合征(Cushing syndrome)、甲状腺功能减退、胰岛素瘤、肥胖II型糖尿病、假副甲状腺低能症、性腺功能低下症)、下丘脑性肥胖症、遗传性肥胖症(例如,普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome)、劳穆比三氏综合征(Laurence-Moon-Biedl syndrome))以及药物诱发性肥胖症(例如,类固醇、吩噻嗪、胰岛素、磺酰脲药剂或β-阻断剂诱发性肥胖症)。

[0188] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍与肥胖症相关。此类病症、疾病或障碍的例子包括但不限于葡萄糖耐受性障碍、糖尿病(例如2型糖尿病、肥胖糖尿病)、脂质代谢异常、高脂血症、高血压、心脏衰竭、高尿酸血症、痛风、脂肪肝(包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、冠心病(例如心肌梗塞、心绞痛)、脑梗塞(例如脑血栓、暂时性大脑缺血性发作)、骨骼或关节疾病(例如膝骨性关节炎、髋关节炎、变形性脊椎炎、腰痛)、睡眠呼吸暂停综合征、肥胖低通气综合征(皮克威克综合征)、月经不调(例如,异常月经周期、月经量及周期异常、闭经、异常月经症状)、内脏性肥胖症综合征以及代谢综合征。在一些实施方案中,本文所述的化学化合物和药物组合物可以用于治疗展现出肥胖症和胰岛素缺乏两种症状的患者。

糖尿病

[0189] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是糖尿病。糖尿病的非限制性例子包括1型糖尿病、2型糖尿病(例如,饮食治疗的2型糖尿病、磺酰脲治疗的2型糖尿病、极晚期2型糖尿病、长期胰岛素治疗的2型糖尿病)、糖尿病(例如,非胰岛素依赖性糖尿病、胰岛素依赖性糖尿病)、妊娠期糖尿病、肥胖糖尿病、自身免疫性糖尿病和边缘型糖尿病。在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是2型糖尿病(例如,饮食治疗的2型糖尿病、磺酰脲治疗的2型糖尿病、极晚期2型糖尿病、长期胰岛素治疗的2型糖尿病)。

[0190] 本文还提供了一种治疗患者的糖尿病的方法,所述方法包括(a)确定所述患者患有2型糖尿病,以及(b)向所述患者施用治疗有效量的如本文所公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或药物组合物。

[0191] 本文提供了一种用于治疗患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向被鉴定或诊断为患有2型糖尿病的患者施用治疗有效量的如本文所公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或药物组合物。

[0192] 本文还提供了一种治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或药物组合物。

[0193] 在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法降低空腹血浆葡萄糖水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法降低非空腹血浆葡萄糖水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法降低HbA1c水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法降低胰高血糖素水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法增加胰岛素水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者

的化合物和药物组合物以及方法降低BMI。

[0194] 在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低至约或低于126mg/dL、约或低于110mg/dL或约或低于90mg/dL指示2型糖尿病的治疗。

[0195] 在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖水平降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖水平降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖水平降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖水平降低至约或低于200mg/dL、约或低于150mg/dL或约或低于130mg/dL指示2型糖尿病的治疗。

[0196] 在一些实施方案中,HbA1c水平降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,HbA1c水平降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,HbA1c水平降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,HbA1c水平降低至约或低于6.5%、约或低于6.0%或约或低于5.0%指示2型糖尿病的治疗。

[0197] 在一些实施方案中,胰高血糖素水平降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰高血糖素水平降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰高血糖素水平降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰岛素水平提高约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰岛素水平增加约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰岛素水平增加约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。

[0198] 在一些实施方案中,BMI降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低至约或低于40、约或低于30或约或低于20指示2型糖尿病的治疗。

[0199] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍与糖尿病相关(例如,糖尿病的并发症)。与糖尿病相关的障碍的非限制性例子包括肥胖症、肥胖症相关障碍、代谢综合征、神经病变、肾病(例如,糖尿病性肾病)、视网膜病变、糖尿病性心肌病、白内障、大血管病变、骨质减少、高渗压糖尿病性昏迷、感染性疾病(例如,呼吸道感染、泌尿道感染、胃肠道感染、皮肤软组织感染、下肢感染)、糖尿病性坏疽、口干症、听觉减退、脑血管障碍、糖尿病性恶病质、伤口愈合迟缓、糖尿病性血脂异常周边血液循环障碍、心血管风险因素。(例如,冠状动脉疾病、外周动脉疾病、脑血管疾病、高血压及与不受管理的胆固醇和/或脂质水平有关的风险因素,和/或炎症)、NASH、骨折和认知功能障碍。

[0200] 与糖尿病相关的障碍的其他非限制性例子包括前驱糖尿病、高脂血症(例如,高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高LDL-胆固醇血症、低HDL-胆固醇血症、餐后高血脂病)、代谢综合征(例如,其中GLP-1R的激活是有益的代谢障碍,代谢X综合征)、高血压、葡萄糖耐受性受损(IGT)、胰岛素抵抗和肌肉减少症。

[0201] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是糖尿病和肥胖症(糖尿肥胖症)。在一些实施方案中,本文所述的化合物还可用于改善二甲双胍的治疗有效性。

代谢上重要的组织的障碍

[0202] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是代谢上重要的组织的障碍。代谢上重要的组织的非限制性例子包括肝脏、脂肪、胰腺、肾脏和肠。

[0203] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是脂肪肝疾病。脂肪肝疾病包括但不限于非酒精性脂肪酸肝病(NAFLD)、脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、由肝炎引起的脂肪肝疾病、由肥胖症引起的脂肪肝疾病、由糖尿病引起的脂肪肝疾病、由胰岛素抵抗引起的脂肪肝疾病、由高甘油三酯血症引起的脂肪肝疾病、无β脂蛋白血症、糖原贮积病、复发性结节性非化脓性脂膜炎、酸性脂酶缺乏症、妊娠急性脂肪肝和脂质营养不良。

[0204] 非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)表示在不存在酒精滥用的情况下发生之一系列疾病并且典型地以脂肪变性(肝脏中的脂肪)的存在为特征。据信NAFLD与多种病症,例如代谢综合征(包括肥胖症、糖尿病和高甘油三酯血症)和胰岛素抵抗有关联。它可能引起成人和儿童的肝病并且可能最终导致肝硬化(Skelly等人,J Hepatol 2001;35:195-9;Chitturi等人,Hepatology 2002;35(2):373-9)。NAFLD的严重程度范围为相对良性的孤立的主要为大泡性的脂肪变性(即,非酒精性脂肪肝或NAFL)至非酒精性脂肪性肝炎(NASH)(Angulo等人,J Gastroenterol Hepatol 2002;17Suppl:S186-90)。在一些实施方案中,患者是儿科患者。如本文所用,术语“儿科患者”是指在诊断或治疗时年龄未满21岁的患者。术语“儿科”可以进一步分成不同亚群,包括:新生儿(从出生至生命的第一个月);婴儿(1个月直至两岁);儿童(两岁直至12岁);以及青少年(12岁至21岁(直至但不包含第二十二个生日))。Berhman RE,Kliegman R,Arvin AM,Nelson WE.Nelson Textbook of Pediatrics,第15版Philadelphia:W.B.Saunders Company,1996;Rudolph AM,等人Rudolph’s Pediatrics,第21版New York:McGraw-Hill,2002;以及Avery MD,First LR.Pediatric Medicine,第2版Baltimore:Williams&Wilkins;1994。在一些实施方案中,儿科患者为出生至生命的前28天、29日龄至小于两岁、两岁至小于12岁或12岁至21岁(直至但不包括第二十二个生日)。在一些实施方案中,儿科患者为出生至生命的前28天、29日龄至小于1岁、一月龄至小于四月龄、三月龄至小于七月龄、六月龄至小于1岁、1岁至小于2岁、2岁至小于3岁、2岁至小于七岁、3岁至小于5岁、5岁至小于10岁、6岁至小于13岁、10岁至小于15岁或15岁至小于22岁。在一些实施方案中,患者是成年患者。

[0205] 代谢上重要的组织的障碍的其他非限制性例子包括关节障碍(例如,骨关节炎、继发性骨关节炎)、脂肪变性(例如,在肝脏中);胆石;胆囊障碍;胃食道回流;睡眠呼吸暂停;肝炎;脂肪肝;以骨代谢改变为特征的骨骼障碍,如骨质疏松,包含绝经后骨质疏松、骨强度不佳、骨质减少、佩吉特氏病(Paget’sdisease)、癌症患者的溶骨性转移、肝病中的骨营养不良以及由肾衰竭或血液透析、骨折、骨手术、老化、怀孕、对骨折的保护以及营养不良多囊卵巢综合征引起的骨代谢改变;肾脏疾病(例如,慢性肾衰竭、肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合征、高血压肾硬化、终末期肾脏疾病);肌营养不良、心绞痛、急性或慢性腹泻、睾丸功能障碍、呼吸功能障碍、虚弱、性功能障碍(例如,勃起功能障碍)以及老年综合征。在一些实施方案中,本文所述化合物和药物组合物可以用于通过改善手术后恢复和/或通过预防由手术创伤引起的分解代谢反应来治疗手术创伤。

心血管和血管疾病

[0206] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是心血管疾病。心血管疾病的非限制性例子充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、冠心病、高血压、心脏衰竭、脑血管障碍(例如,脑梗塞)、血管功能障碍、心肌梗塞、血压升高(例如,130/85mm Hg或更高)以及血栓前状态(通过血液中的高纤维蛋白原或纤维蛋白溶酶原激活因子抑制剂例示)。

[0207] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍与血管疾病有关。血管疾病的非限制性例子包括外周血管疾病、大血管并发症(例如,中风)、血管功能障碍、外周动脉疾病、腹主动脉瘤、颈动脉疾病、脑血管障碍(例如,脑梗塞)、肺栓塞、慢性静脉功能不全、严重肢体缺血、视网膜病变、肾病和神经病变。

神经系统疾病

[0208] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是神经系统障碍(例如,神经变性障碍)或精神障碍。神经系统障碍的非限制性例子包括脑胰岛素抵抗、轻度认知损害(MCI)、阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森氏病(PD)、焦虑症、痴呆(例如,老年痴呆症)、创伤性脑损伤、亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's chores)、迟发性异动症、运动机能亢进、躁症、帕金森病(Morbus Parkinson)、斯蒂尔-理查德综合征(steel-Richard syndrome)、唐氏综合征(Down's syndrome)、重症肌无力、神经创伤、脑创伤、血管淀粉样变性、脑出血I伴淀粉样变性、脑炎症、弗里德利希共济失调(Friedrich's ataxia)、急性混乱障碍、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)、青光眼以及凋亡介导的中枢神经系统变性疾病(例如,克-雅氏病(Creutzfeld-Jakob Disease)、牛海绵状脑病(疯牛病)以及慢性消耗综合征)。参加例如,US 2006/0275288 A1。

[0209] 精神障碍的非限制性例子包括药物依赖/成瘾(麻醉药品及苯丙胺)以及注意缺陷/过动症(ADHD)。本文所述的化合物和药物组合物可以用于改善对于成瘾药物的行为反应、减少药物依赖、预防药物滥用复发以及缓解由缺乏给定成瘾物质引起的焦虑。参见例如,US 2012/0021979 A1。

[0210] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物可用于通过增强神经元可塑性以及促进细胞分化来改善学习及记忆,并且还在帕金森病中保护多巴胺神经元和运动功能。

胰岛素相关病症和障碍

[0211] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是空腹葡萄糖受损(IFG)、空腹血糖参数受损(IFG)、高血糖症、胰岛素抵抗(血糖稳态受损)、高胰岛素血症、血液脂肪酸或甘油水平升高、低血糖病症、胰岛素抵抗综合征、由高胰岛素血症、高脂血症、高胆固醇血症引起的感觉异常、伤口愈合受损、瘦素抵抗、葡萄糖不耐、空腹葡萄糖增加、血脂异常(例如,高脂血症、以高甘油三酯和低HDL胆固醇为特征的致动脉粥样硬化性血脂异常)、胰高血糖素瘤、高泌乳素血症、低血糖症(例如,夜间低血糖症)以及与胰岛素相关的伴随昏迷终点。

[0212] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物可以减少或减缓边缘型、空腹葡萄糖受损或空腹血糖受损发展为糖尿病。

自身免疫性障碍

[0213] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是自身免疫性障碍。自身免疫性障碍的非限

制性例子包括多发性硬化症、实验性自身免疫性脑脊髓炎、与免疫排斥相关的自身免疫性障碍、移植物抗宿主疾病、葡萄膜炎、视神经病变、视神经炎、横贯性脊髓炎、炎性肠病、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力和格雷夫斯病(Graves' disease)。参见例如,US 20120148586 A1。

胃和肠相关障碍

[0214] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是胃或肠相关障碍。这些障碍的非限制性例子包括任何病因的溃疡(例如,消化性溃疡、佐林格-埃利森综合征、药物诱发的溃疡、与感染或其他病原体相关的溃疡)、消化障碍、吸收不良、短肠综合征、盲管综合征(cul-de-sac syndrome)、炎性肠病(克罗恩病和溃疡性结肠炎)、口炎性腹泻、低丙球蛋白血症性口炎性腹泻(hypogammaglobulinemic sprue)、化学疗法和/或放射疗法诱发的黏膜炎和腹泻、胃肠道炎症、短肠综合征、溃疡性结肠炎、胃粘膜损伤(例如,由阿司匹林引起的胃粘膜损伤)、小肠粘膜损伤、以及恶病质(例如,癌性恶病质、结核性恶病质、与血液病相关的恶病质、与内分泌疾病相关的恶病质、与感染性疾病相关的恶病质以及由获得性免疫缺陷综合征引起的恶病质)。

体重

[0215] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物可以用于使患者(例如,有需要的患者)体重减轻(例如,过量体重)、预防体重增加、诱发体重减轻、减少体脂肪或减少摄食量。在一些实施方案中,患者的体重增加可以归因于过度摄入食物或不平衡饮食,或可以是源于伴随药物(例如,具有PPARγ激动剂样作用的胰岛素敏化剂,如曲格列酮、罗格列酮、恩格列酮、环格列酮、吡格列酮(pioglitazone)等)的体重增加。在一些实施方案中,体重增加可以是达到肥胖症之前的体重增加,或可以是肥胖患者的体重增加。在一些实施方案中,体重增加也可以是药物诱发的体重增加或继停止吸烟之后的体重增加。

[0216] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是进食障碍,如摄食过量、暴食症、贪食症或强迫性进食。

炎性疾病

[0217] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是炎性障碍。炎性障碍的非限制性例子包括慢性类风湿性关节炎、变形性脊椎炎、变形性关节炎、腰痛、痛风、手术后或创伤后炎症、腹胀、神经痛、咽喉炎、膀胱炎、肺炎、胰腺炎、肠炎、炎性肠病(包括炎性大肠病)、代谢上重要的组织(包括肝脏、脂肪、胰脏、肾脏和肠)中的炎症、以及促炎性状态(例如,血液中炎症样C反应蛋白的促炎性细胞因子或标志物的水平升高)。

癌症

[0218] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍是癌症。合适的癌症例子包括乳腺癌(例如,浸润性导管乳腺癌、非浸润性导管乳腺癌、炎性乳腺癌)、前列腺癌(例如,激素依赖性前列腺癌、非激素依赖性前列腺癌)、胰腺癌(例如,导管胰腺癌)、胃癌(例如,乳头状腺癌、粘液腺癌、腺鳞癌)、肺癌(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性间皮瘤)、结肠癌(例如,胃肠道间质瘤)、结直肠癌(例如,胃肠道间质瘤)、结直肠癌(例如,家族性结直肠癌、遗传性非息肉病性结直肠癌、胃肠道间质瘤)、小肠癌(例如,非霍奇金淋巴瘤、胃肠道间质瘤)、食道癌、十二指肠癌、舌癌、咽癌(例如,鼻咽癌、口咽癌、下咽癌)、唾液腺癌、脑肿瘤(例如,松果体星形细胞瘤、毛细胞星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤)、神经鞘瘤、肝癌(例

如,原发性肝癌、肝外胆管癌)、肾癌(例如,肾细胞癌、肾盂和输尿管移行细胞癌)、胆管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌、性腺外生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、低恶性潜能卵巢肿瘤)、膀胱癌、尿道癌、皮肤癌(例如,眼内(眼)黑色素瘤、梅克尔细胞癌)、血管瘤、恶性淋巴瘤、恶性黑色素瘤、甲状腺癌(例如,甲状腺髓样癌)、甲状旁腺癌、鼻腔癌、窦癌、骨肿瘤(例如,骨肉瘤、尤文瘤、子宫肉瘤、软组织肉瘤)、血管纤维瘤、视网膜肉瘤、阴茎癌、睾丸肿瘤、小儿实体瘤(例如,肾母细胞瘤、儿童肾肿瘤)、卡波西肉瘤、由艾滋病引起的卡波西肉瘤、上颌窦肿瘤、纤维组织细胞瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤和白血病(例如,急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病)。

下丘脑-垂体障碍

[0219] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍与下丘脑-垂体-性腺轴有关。例如,病症、疾病或障碍与下丘脑-垂体-卵巢轴有关。在另一个例子中,病症、疾病或障碍与下丘脑-垂体-睾丸轴有关。下丘脑-垂体-性腺轴疾病包括但不限于性腺机能减退、多囊卵巢综合征、甲状腺功能减退、垂体机能减退、性功能障碍和库欣氏疾病(Cushing's disease)。

[0220] 在一些实施方案中,与糖尿病相关的病症、疾病或障碍与下丘脑-垂体-性腺轴有关。

肺病

[0221] 在一些实施方案中,病症、疾病或障碍与肺病有关。肺病包括但不限于哮喘、特发性肺纤维化、肺性高血压、阻塞性睡眠呼吸暂停-呼吸不足综合征、和慢性阻塞性肺病(COPD)(例如,肺气肿、慢性支气管炎和难治性(不可逆)哮喘)。

[0222] 在一些实施方案中,与糖尿病相关的病症、疾病或障碍是肺病。

组合疗法

[0223] 在一些实施方案中,本公开文本考虑了单药疗法方案以及组合疗法方案两者。

[0224] 在一些实施方案中,本文所述的方法可以进一步包括施用一种或多种另外的疗法(例如,一种或多种另外的治疗剂和/或一或多种治疗方案)与本文所述化合物的组合。

[0225] 在一些实施方案中,本文所述的方法包括施用本文所述化合物与以下一种或多种的组合:饮食疗法(例如,饮食监测、针对糖尿病的饮食疗法)、运动疗法(例如,体能活动)、血糖监测、胃电刺激(例如,TANTALUS®)和饮食改变。

[0226] 在一些实施方案中,如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物可以与一种或多种另外的治疗剂组合施用。

[0227] 代表性的另外的治疗剂包括但不限于抗肥胖药剂、糖尿病治疗剂、糖尿病并发症治疗剂、高脂血症治疗剂、抗高血压剂、利尿药、化疗药、免疫治疗药、抗炎药物、抗血栓形成剂、抗氧化剂、骨质疏松治疗剂、维生素、抗痴呆药物、勃起功能障碍药物、尿频或尿失禁治疗药物、NAFLD治疗剂、NASH治疗剂、排尿困难治疗剂以及止吐剂。

[0228] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括适例如可用作抗肥胖药剂的那些治疗剂。非限制性例子包括单胺摄取抑制剂(例如,曲马朵(tramadol)、苯丁胺、西布曲明(sibutramine)、氯苯咪吲哚(mazindol)、氟西汀、特索芬辛(tesofensine))、血清素2C受体激动剂(例如,氯卡色林(lorcaserin))、血清素6受体拮抗剂、组胺H3受体调节剂、GABA调节剂(例如,托吡酯)(包括GABA受体激动剂(例如,加巴喷丁、普瑞巴林))、神经肽Y拮抗剂(例如,韦利贝特(velneperit))、大麻素受体拮抗剂(例如,利莫那班(rimonabant)、泰伦那

班(taranabant))、食欲刺激素拮抗剂、食欲刺激素受体拮抗剂、食欲刺激素酰化酶抑制剂、阿片类物质受体拮抗剂(例如,GSK-1521498)、食欲素受体拮抗剂、黑皮质素4受体激动剂、11β-羟基类固醇脱氢酶抑制剂(例如,AZD-4017、BVT-3498、INCB-13739)、胰脏脂肪酶抑制剂(例如,奥利司他(orlistat)、西替利司他(cetilistat))、β3激动剂(例如,N-5984)、二酰基甘油酰基转移酶1(DGAT1)抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、硬脂酰辅酶A去饱和酶抑制剂、微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂(例如,R-256918)、钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂(例如,JNJ-28431754、达格列净(dapagliflozin)、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、ASP1941、瑞格列净(remogliflozin))、NFK抑制剂(例如,HE-3286)、PPAR激动剂(例如,GFT-505、DRF-11605、吉非罗齐(gemfibrozil)和非诺贝特(fenofibrate))、磷酸酪氨酸磷酸酶抑制剂(例如,钒酸钠、曲杜司明(trodusquemin))、GPR119激动剂(例如,PSN-821、MBX-2982、APD597)、葡糖激酶激活剂(例如,吡格列丁(piragliatin)、AZD-1656、AZD6370、TTP-355、描述于WO006/112549、WO007/028135、WO008/047821、WO008/050821、WO008/136428和WO008/156757中的化合物)、瘦素、瘦素衍生物(例如,美曲普汀)、瘦素抗性改良药物、CNTF(睫状神经营养因子)、BDNF(脑衍生神经营养因子)、胆囊收缩素激动剂、胰淀素制剂(例如,普兰林肽、AC-2307)、神经肽Y激动剂(例如,PYY3-36、PYY3-36的衍生物、obineptide、TM-30339、TM-30335)、调酸素(OXM)制剂、食欲抑制剂(例如,麻黄素)、FGF21制剂(例如,从牛或猪胰腺提取的动物FGF21制剂;使用大肠杆菌(Escherichia coli)或酵母基因合成的人FGF21制剂;FGF21的片段或衍生物)、食欲减退剂(例如,P-57)、人前胰岛肽(HIP)、法尼酯X受体(FXR)激动剂、苯丁胺、唑尼沙胺、去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂、GDF-15类似物、甲硫氨酸氨基肽酶2(MetAP2)抑制剂、二乙胺苯丙酮、苯甲曲秦、苄非他明、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)调节剂、AMP活化蛋白激酶(AMPK)激活剂。

[0229] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如抗糖尿病药剂的那些治疗剂。非限制性例子包括胰岛素和胰岛素制剂(例如,从牛或猪胰脏提取的动物胰岛素制剂;使用大肠杆菌或酵母基因合成的人胰岛素制剂;锌胰岛素;鱼精蛋白锌胰岛素;胰岛素片段或衍生物(例如,INS-1)、口服胰岛素制剂、合成人胰岛素)、胰岛素敏化剂(例如,吡格列酮或其盐)、双胍(例如,二甲双胍、丁双胍或其盐(例如,盐酸盐、延胡索酸盐、琥珀酸盐))、胰高血糖素类似物(例如WO 2010/011439中描述的任何胰高血糖素类似物)、拮抗胰高血糖素作用或减少胰高血糖素分泌的药剂、磺酰脲药剂(例如,氯磺丙脲、甲磺氮草脲(tolazamide)、格列齐特(gliclazide)、格列美脲、甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特(gliclazide)、乙酰苯磺酰环己脲(acetohexamide)、格列吡脲、格列丁唑(glybuzole)、格列本脲)、噻唑烷二酮药剂(例如,罗格列酮或吡格列酮)、α葡糖苷酶抑制剂(例如,伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate))、胰岛素促分泌素如膳食葡萄糖调节剂(有时称为“短效促分泌素”),例如美格列奈(例如,瑞格列奈和那格列奈)、胆碱酯酶抑制剂(例如,多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀、他克林)、NMDA受体拮抗剂、双重GLP-1/GIP受体激动剂(例如,LBT-2000、ZPD1-70)、GLP-1R激动剂(例如,艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽、杜拉鲁肽、阿比鲁肽(abiglutide)、他司鲁肽、利西那肽、司美格鲁肽、AVE-0010、S4P和Boc5)、以及二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂(例如,维格列汀(vildagliptin)、度格列汀(dutogliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、阿格列汀(alogliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、西格列汀(sitagliptin)、利格列汀

(linagliptin)、小蘗碱(berberine)、阿拉格列汀(adogliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、SK-0403、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、曲格列汀(trelagliptin))。

[0230] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如治疗NAFL及NASH的那些治疗剂。非限制性例子包括FXR激动剂、PF-05221304、合成脂肪酸-胆汁缀合物、抗赖氨酰氧化酶同源物2(LOXL2)单克隆抗体、半胱天冬酶抑制剂、MAPK5抑制剂、半乳凝素3抑制剂、成纤维细胞生长因子21(FGF21)激动剂、烟酸类似物、白三烯D4(LTD4)受体拮抗剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、己酮糖激酶(KHK)抑制剂、细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂、回肠胆汁酸转运蛋白(IBAT)抑制剂、甘草素(glycyrrhizin)、五味子提取物(Schisandra extract)、抗坏血酸、谷胱甘肽、水飞蓟素、硫辛酸和d-α-生育酚、抗坏血酸、谷胱甘肽、维生素B复合物、格列酮/噻唑烷二酮(例如,曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮)、二甲双胍、半胱胺、磺酰脲类、α葡糖苷酶抑制剂、美格列奈、维生素E、四氢利普司他汀(tetrahydrolipstatin)、奶蓟蛋白、抗病毒剂以及抗氧化剂。

[0231] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如治疗糖尿病并发症的那些治疗剂。非限制性例子包括醛糖还原酶抑制剂(例如,托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、唑泊司他(zopolrestat)、非达司他(fidarestat)、CT-112、雷尼司他(ranirestat)、利多司他(lidorestat))、神经营养因子及其增加剂(例如,NGF、NT-3、BDNF、描述于WO 01/14372中的神经营养产生/分泌促进剂(例如,4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑)、描述于WO 2004/039365中的化合物)、PKC抑制剂(例如,鲁伯斯塔(ruboxistaurin mesylate)、AGE抑制剂(例如,ALT946、N-苯甲酰噻唑溴化物(ALT766)、EXO-226、pyridorin、吡哆胺)、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如,度洛西汀)、钠通道抑制剂(例如,拉科酰胺(lacosamide))、活性氧清除剂(例如,硫辛酸)、脑血管扩张剂(例如,硫必利(tiapuride)、美西律(mexiletine))、生长抑素受体激动剂(例如,BIM23190)、以及细胞凋亡信号调节激酶-1(ASK-1)抑制剂。

[0232] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如治疗高脂血症的那些治疗剂。非限制性例子包括HMG-COA还原酶抑制剂(例如,普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀或其盐(例如,钠盐、钙盐))、角鲨烯合酶抑制剂(例如,WO 97/10224中描述的化合物,例如N-[[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂卓-3-基]乙酰基]哌啶-4-乙酸)、贝特类(fibrate)化合物(例如,苯扎贝特、氯贝特(clofibrate)、双贝特(simfibrate)、克利贝特(clinofibrate))、阴离子交换树脂(例如,考来烯胺(colestyramine))、烟碱酸药物(例如,尼可莫尔(nicomol)、烟酸戊四醇酯(niceritrol)、niaspan)、植物固醇(例如,大豆固醇、γ谷维素(gamma oryzanol、γ-oryzanol))、胆固醇吸收抑制剂(例如,zechia)、CETP抑制剂(例如,达塞曲匹(dalcetrapib)、安塞曲匹(anacetrapib))和ω-3脂肪酸制剂(例如,ω-3-脂肪酸乙酯90)。

[0233] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如抗高血压剂的那些治疗剂。非限制性例子包括血管紧张素转化酶抑制剂(例如,卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、地拉普利(delapril))、血管紧张素II拮抗剂(例如,坎地沙坦西来替昔酯(candesartan cilexetil)、坎地沙坦(candesartan)、氯沙坦(losartan)、氯沙坦钾

(losartan potassium)、依普沙坦(eprosartan)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、他索沙坦(tasosartan)、奥美沙坦(olmesartan)、奥美沙坦美索酯(olmesartan medoxomil)、阿齐沙坦(azilsartan)、阿齐沙坦酯(azilsartan medoxomil))、钙拮抗剂(例如,马尼地平(manidipine)、硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、依福地平(efonidipine)、尼卡地平(nicardipine)、西尼地平(cilnidipine))和β阻断剂(例如,美托洛尔(metoprolol)、阿替洛尔(atenolol)、普萘洛尔(propranolol)、卡维地洛(carvedilol)、吲哚洛尔(pindolol))。

[0234] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如利尿药的那些治疗剂。非限制性例子包括黄嘌呤衍生物(例如,可可碱水杨酸钠、可可碱水杨酸钙)、噻嗪制剂(例如,乙噻嗪、环戊噻嗪、三氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、苄基氢氯噻嗪、戊氟噻嗪(penfluthiazide)、多噻嗪(polythiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide))、抗醛固酮制剂(例如,螺内酯、氨苯蝶啶(triamterene))、碳酸酐酶抑制剂(例如,乙酰唑胺(acetazolamide))以及氯苯磺酰胺药剂(例如,氯噻酮(chlortalidone)、美夫西特(mefruside)、吲达帕胺(indapamide))。

[0235] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如免疫治疗剂的那些治疗剂。非限制性例子包括微生物或细菌化合物(例如,胞壁酰二肽衍生物、毕西巴尼(picibanil))、具有免疫增强活性的多糖(例如,香菇多糖、西索菲兰(sizofiran)、云芝孢内多糖(krestin))、通过基因工程化方法获得的细胞因子(例如,干扰素、白介素(IL),如IL-1、IL-2、IL-12)、以及集落刺激因子(例如,粒细胞集落刺激因子、红细胞生成素)。

[0236] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如抗栓塞剂的那些治疗剂。非限制性例子包括肝素(例如,肝素钠、肝素钙、依诺肝素钠、达肝素钠)、华法林(warfarin)(例如,华法林钾);抗凝血酶药物(例如,阿加曲班(aragatroban)、达比加群(dabigatran))、FXa抑制剂(例如,利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)、贝曲西班(betrixaban)、YM150、描述于WO 02/06234、WO 2004/048363、WO 2005/030740、WO 2005/058823和WO 2005/113504中的化合物)、溶栓剂(例如,尿激酶、替索激酶(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、孟替普酶(monteplase)、帕米普酶(pamiteplase))以及血小板聚集抑制剂(例如,盐酸噻氯匹定(ticlopidine hydrochloride)、氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、E5555、SHC530348、西洛他唑(cilostazol)、二十碳五烯酸乙酯、贝拉前列素钠和沙格雷酯盐酸盐(sarpogrelate hydrochloride))。

[0237] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如治疗骨质疏松的那些治疗剂。非限制性例子包括阿法骨化醇(alfacalcidol)、骨化三醇(calcitriol)、依降钙素(elcatonin)、鲑鱼降钙素(calcitonin salmon)、雌三醇(estriol)、依普黄酮(ipriflavone)、帕米膦酸二钠(pamidronate disodium)、水合阿仑膦酸钠(alendronate sodium hydrate)、因卡膦酸二钠(incadronate disodium)和利塞膦酸二钠(risedronate disodium)。维生素的合适例子包括维生素B1和维生素B12。勃起功能障碍药物的合适例子包括阿朴吗啡和西地那非柠檬酸盐。尿频或尿失禁治疗剂的合适例子包括黄酮哌酯盐酸盐(flavorxate hydrochloride)、奥昔布宁盐酸盐(oxybutynin hydrochloride)和丙哌维林

盐酸盐(propiverine hydrochloride)。排尿困难治疗剂的合适例子包括乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如,地斯的明(distigmine))。抗炎剂的合适例子包括非类固醇抗炎药物,如阿司匹林(aspirin)、乙酰胺苯酚、吲哚美辛(indomethacin)。

[0238] 其他例示性另外的治疗剂包括调节肝脏葡萄糖平衡的药剂(例如,果糖1,6-双磷酸酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、糖原合酶激酶抑制剂、葡糖激酶激活剂)、被设计用于治疗长期高血糖症的并发症的药剂如醛糖还原酶抑制剂(例如,依帕司他和雷尼司他)、用于治疗与微血管病变相关的并发症的药剂、抗血脂异常药剂如HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类药物,例如瑞舒伐他汀)、降胆固醇剂、胆汁酸螯合剂(例如,消胆胺(cholestyramine))、胆固醇吸收抑制剂(例如,植物的固醇(plant sterol),如植物固醇(phytosterol))、胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂、回肠胆汁酸转运系统抑制剂(IBAT抑制剂)、胆汁酸结合树脂、烟碱酸(烟酸)及其类似物、抗氧化剂(例如,普罗布考(probucol))、ω-3脂肪酸、抗高血压剂(包括肾上腺素能受体拮抗剂(如β受体阻断剂(例如,阿替洛尔)、α受体阻断剂(例如,多沙唑嗪(doxazosin))和混合α/β受体阻断剂(例如,拉贝洛尔(labetalol)))、肾上腺素能受体激动剂(包括α-2激动剂(例如,可乐定(clonidine)))、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂(例如,赖诺普利)、钙通道阻断剂(如二氢吡啶(例如,硝苯地平)、苯基烷基胺(例如,维拉帕米)和苯并硫氮杂卓(例如,地尔硫卓))、血管紧张素II受体拮抗剂(例如,坎地沙坦)、醛固酮受体拮抗剂(例如,依普利酮)、中枢作用肾上腺素能药物如中枢α激动剂(例如,可乐定)、利尿剂(例如,呋塞米)、止血调节剂(包括抗血栓药(例如,纤维蛋白溶解激活剂)、凝血酶拮抗剂、VIIa因子抑制剂、抗凝剂(例如,维生素K拮抗剂,如华法林)、肝素及其低分子量类似物、Xa因子抑制剂和直接凝血酶抑制剂(例如,阿加曲班))、抗血小板药剂(例如,环氧合酶抑制剂(例如,阿司匹林))、二磷酸腺苷(ADP)受体抑制剂(例如,氯吡格雷)、磷酸二酯酶抑制剂(例如,西洛他唑)、糖蛋白IIB/IIA抑制剂(例如,替罗非班(tirofiban))、腺苷再摄取抑制剂(例如,双嘧达莫)、去甲肾上腺素能药剂(例如,芬特明)、血清素能药剂(例如,西布曲明)、二酰基甘油酰基转移酶(DGAT)抑制剂、进食行为调节剂、丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)调节剂、血清素受体调节剂、单胺传递调节剂如选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)(例如,氟西汀)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NARI)、去甲肾上腺素-血清素再摄取抑制剂(SNRI)和单胺氧化酶抑制剂(MAOI)(例如,托洛沙酮(toloxatone)和阿米夫胺(amiflamine))、描述于WO007/013694、WO 2007/018314、WO 2008/093639和WO 2008/099794中的化合物、GPR40激动剂(例如,法西格利姆或其水合物、描述于WO 2004/041266、WO 2004/106276、WO 2005/063729、WO 2005/063725、WO 2005/087710、WO 2005/095338、WO 2007/013689和WO 2008/001931中的化合物)、SGLT1抑制剂、脂联素或其激动剂、IKK抑制剂(例如,AS-2868)、生长抑素受体激动剂、ACC2抑制剂、恶病质改善剂(如环氧合酶抑制剂(例如,吲哚美辛))、孕酮衍生物(例如,乙酸甲地孕酮)、糖皮质激素(例如,地塞米松)、甲氧氯普胺药剂、四氢大麻酚剂、用于改善脂肪代谢的药剂(例如,二十碳五烯酸)、生长激素、IGF-1、抗恶病质诱发因子TNF-α的抗体、LIF、IL-6和制瘤素M、代谢修饰蛋白或肽如葡糖激酶(GK)、葡糖激酶调节蛋白(GKRP)、解偶联蛋白2和3(UCP2和UCP3)、过氧化物酶体增殖物激活受体α(PPARα)、MC4r激动剂、胰岛素受体激动剂、PDE 5抑制剂、糖基化抑制剂(例如,ALT-711)、促进神经再生药物(例如,Y-128、VX853、神经营养肽(prosaptide))、抗抑郁药(例如,地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、丙咪嗪(imipramine))、抗癫痫药物(例如,拉

莫三嗪(lamotrigine)、奥卡西平(trileptal)、左乙拉西坦(keppra)、唑尼沙胺(zonegran)、普瑞巴林、哈科德(harkoseride)、卡马西平(carbamazepine))、抗心律失常药物(例如,美西律)、乙酰胆碱受体配体(例如,ABT-594)、内皮素受体拮抗剂(例如,ABT-627)、麻醉性镇痛药(例如,吗啡)、α2受体激动剂(例如,可乐定)、局部镇痛药(例如,辣椒素)、抗焦虑药物(例如,苯并硫氮杂卓)、磷酸二酯酶抑制剂(例如,西地那非)、多巴胺受体激动剂(例如,阿扑吗啡)、细胞毒性抗体(例如,T细胞受体和IL-2受体特异性抗体)、B细胞耗竭疗法(例如,抗CD20抗体(例如,美罗华(rituxan))、i-BLyS抗体)、影响T细胞迁移的药物(例如,抗整合素α4/β1抗体(例如,tysabri))、对免疫亲和素起作用的药物(例如,环孢素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、西罗莫司(sirolimus)、雷帕霉素(rapamicin))、干扰素(例如,IFN-β)、免疫调节剂(例如,格拉替雷(glatiramer))、TNF结合蛋白(例如,循环受体)、免疫抑制剂(例如,霉酚酸酯(mycophenolate))以及美格列酮(metaglidasen)、AMG-131、巴格列酮(balaglitazone)、MBX-2044、利格列酮(rivoglitazone)、阿格列扎、西格列扎、洛贝格列酮、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、艾塞那肽、激动肽-4、美金刚(memantine)、咪达唑仑(midazolam)、酮康唑(ketoconazole)、二十碳五烯酸乙酯、可乐定、阿佐塞米(azosemide)、异山梨醇、依他尼酸、吡咯他尼(piretanide)、布美他尼、依托泊苷(etoposide)。

[0239] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如止吐剂的治疗剂。如本文所用,“止吐”剂是指任何抵抗(例如,减少或消除)恶心或吐(呕吐)的药剂。尽管不希望受理论束缚,据信,将一种或多种止吐剂与本文所述的式I化合物组合施用可以允许施用更高剂量的式I化合物,例如,因为患者可以能够正常摄入食物并且因此对治疗反应更快。

[0240] 止吐剂的非限制性例子包括5HT3受体拮抗剂(血清素受体拮抗剂)、镇静剂/抗精神病药、抗组胺药、抗胆碱能药剂、固醇(例如,皮质类固醇)、NK1受体拮抗剂(神经激肽1P物质受体拮抗剂)、抗多巴胺能剂/多巴胺受体拮抗剂、苯并二氮杂卓、大麻素。

[0241] 例如,止吐剂可以选自镇静剂、抗组胺药、抗胆碱能药剂、固醇、5HT3受体拮抗剂、NK1受体拮抗剂、抗多巴胺能剂/多巴胺受体拮抗剂、苯并二氮杂卓以及非精神活性大麻素。

[0242] 在一些实施方案中,止吐剂是5HT3受体拮抗剂(血清素受体拮抗剂)。5HT3受体拮抗剂(血清素受体拮抗剂)的非限制性例子包括:格拉司琼(Kytril)、多拉司琼、昂丹司琼(Zofran)、托烷司琼、雷莫司琼、帕洛诺司琼、阿洛司琼、阿扎司琼、贝美司琼、扎托司琼(Zatisetron)、巴他必利(Batanopirde)、MDL-73147EF;甲氧氯普胺、N-3389(内-3,9-二甲基-3,9-二氮杂二环[3,3,1]酮-7-基-1H-吲唑-3-甲酰胺二盐酸盐)、Y-25130盐酸盐、MDL 72222、托烷基-3,5-二甲基苯甲酸、3-(4-烯丙基哌嗪-1-基)-2-喹喔啉甲腈马来酸、盐酸盐扎考必利(Zacopride)以及米氮平。5HT3受体拮抗剂(血清素受体拮抗剂)的其他非限制性例子包括:西兰司琼、氯氮平、赛庚啶、达佐必利、羟嗪、来立司琼、甲氧氯普胺、米安色林、奥氮平、帕洛诺司琼(+奈妥匹坦)、喹硫平、qamosetron、雷莫司琼(ramosteron)、利卡司琼、利培酮、齐拉西酮以及扎托司琼(zatosetron)。

[0243] 在某些实施方案中,5HT3受体拮抗剂是格拉司琼、多拉司琼、昂丹司琼、盐酸盐、托烷司琼、雷莫司琼、帕洛诺司琼、阿洛司琼、贝美司琼、扎托司琼(Zatisetron)、巴他必利(Batanopirde)、MDL-73147EF、甲氧氯普胺、N-3389、Y-25130盐酸盐、MDL 72222、托烷基-3,

5-二甲基苯甲酸、3-(4-烯丙基哌嗪-1-基)-2-喹喔啉甲腈马来酸、盐酸扎考必利(Zacopride)以及米氮平。

[0244] 在某些实施方案中,5HT3受体拮抗剂是格拉司琼、多拉司琼、昂丹司琼、盐酸盐、托烷司琼、雷莫司琼、帕洛诺司琼、阿洛司琼、贝美司琼、扎托司琼(Zatisetron)。

[0245] 在某些实施方案中,5HT3受体拮抗剂是格拉司琼、多拉司琼、昂丹司琼。

[0246] 在某些实施方案中,5HT3受体拮抗剂是格拉司琼。

[0247] 在某些实施方案中,5HT3受体拮抗剂是昂丹司琼。

[0248] 在一些实施方案中,止吐剂是抗组胺药。抗组胺药的非限制性例子包括:哌嗪衍生物(例如赛克利嗪、美克洛嗪和桂利嗪);普鲁米近;乘晕宁(茶苯海明(Dramamine)、晕海宁(Gravol));苯海拉明;羟嗪;布克立嗪;以及盐酸美克洛嗪(氯苯甲嗪(Bonine、Antivert))、多西拉敏以及米氮平。

[0249] 在一些实施方案中,止吐剂是抗胆碱能药剂(乙酰胆碱受体抑制剂)。抗胆碱能药剂的非限制性例子包括:阿托品、莨菪碱(scopolamine)、格隆溴铵(glycopyrron)、东莨菪碱(hyoscine)、安坦(Trihexy-5,盐酸苯海索)、苯扎托品(甲磺酸苯托品)、安克痉(盐酸比哌立登)、的息巴(Disipal)(枸橼酸奥芬那君)、苯海拉明、羟嗪、天仙子胺(hyoscyamine)以及卡马特灵(盐酸丙环定)。

[0250] 在一些实施方案中,止吐剂是甾体(例如皮质类固醇)。甾体的非限制性例子包括:倍他米松、地塞米松、甲基泼尼松龙、Prednisone®以及曲美苄胺(替甘(Tigan))。

[0251] 在一些实施方案中,止吐剂是NK1受体拮抗剂(例如神经激肽1P物质受体拮抗剂)。NK1受体拮抗剂的非限制性例子包括:阿瑞匹坦、卡索吡坦、依洛匹坦、福沙匹坦、马罗匹坦、奈妥匹坦、洛拉吡坦以及维替匹坦。

[0252] NK1受体拮抗剂的其他非限制性例子包括:MPC-4505、GW597599、MPC-4505、GR205171、L-759274、SR 140333、CP-96,345、BIIF 1149、NKP 608C、NKP 608A、CGP 60829、SR 140333(苯磺诺匹坦铵/氯化诺匹坦铵)、LY 303870(拉奈匹坦)、MDL-105172A、MDL-103896、MEN-11149、MEN-11467、DNK 333A、YM-49244、YM-44778、ZM-274773、MEN-10930、S-19752、Neuronorm、YM-35375、DA-5018、MK-869、L-754030、CJ-11974、L-758298、DNK-33A、6b-l、CJ-11974j.苄丝肼和卡比多巴k.TAK-637[(aR,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苯基)-7H-[1,4]二氮杂环辛四烯并[2,1-g][1,7]萘啶-6,13-二酮]、PD 154075、([(2-苯并呋喃)-CH_2OCO]-(R)-α-MeTrp-(S)-NHCH(CH_3)Ph)、FK888和(D-Pro4、D-Trp7,9,10、Phe11)SP4-11。

[0253] 在一些实施方案中,止吐剂是抗多巴胺能药剂/多巴胺受体拮抗剂(例如,多巴胺受体拮抗剂,例如D2或D3拮抗剂)。非限制性例子包括吩噻嗪类(例如,普鲁米近、氯丙嗪、普鲁氯嗪、奋乃静、羟嗪、硫乙拉嗪、美托哌丙嗪);苯甲酰胺(例如,甲氧氯普胺、多潘立酮)、丁酰苯类(例如,氟哌啶醇、氟哌利多);阿立必利、溴必利、氯波必利、多潘立酮、依托必利、甲氧氯普胺、曲美苄胺以及氨磺必利。

[0254] 在一些实施方案中,止吐剂是非精神活性大麻素(例如,大麻二酚(CBD)、大麻二酚二甲基庚基(CBD-DMH)、四氢大麻二酚(THC)、大麻素激动剂如WIN 55-212(CB1和CB2受体激动剂)、屈大麻酚(Marinol®)以及大麻隆(Cesamet))。

[0255] 其他示例性止吐剂包括:c-9280(Merck);苯并二氮杂卓(地西泮、咪达唑仑、氯羟

去甲安定);神经阻滞剂/抗精神病药(例如,地西拉嗪、氟哌啶醇和普鲁氯嗪(Compazine®));草酸铈;丙泊酚;柠檬酸钠;右旋糖;果糖(Nauzene);正磷酸;果糖;葡萄糖(Emetrol);次水杨酸铋(Pepto Bismol);麻黄碱;维生素B6;胡椒薄荷、薰衣草和柠檬精油;以及生姜。

[0256] 仍其他示例性止吐剂包括US 20120101089 A1;US 10,071,088 B2;US 6,673,792 B1;US 6,197,329 B1;US 10,828,297 B2;US 10,322,106 B2;US 10,525,033 B2;WO 2009080351 A1;WO 2019203753 A2;WO 2002020001 A2;US 8,119,697 B2;US 5,039,528;US 20090305964 A1;和WO 2006/111169中披露的止吐剂,将文献各自通过引用以其整体并入。

[0257] 在一些实施方案中,在与化合物和药物组合物接触或施用化合物和药物组合物之前(例如,前约一小时、或前约6小时、或前约12小时、或前约24小时、或前约48小时、或前约1周、或前约1个月)将另外的治疗剂或方案施用于患者。

[0258] 在一些实施方案中,在与化合物和药物组合物接触或施用化合物和药物组合物大约相同的时间将另外的治疗剂或方案施用于患者。举例来说,将另外的治疗剂或方案以及化合物和药物组合物以相同剂型同时向患者提供。又例如,将另外的治疗剂或方案以及化合物和药物组合物以单独的剂型并行地向患者提供。

患者选择

[0259] 在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括以下步骤:鉴定需要此类治疗的患者(例如,受试者)(例如,通过血液测定、身体质量指数、或本领域中已知的其他常规方法)。

[0260] 在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括以下步骤:鉴定患有如本文提供的疾病、障碍或病症(例如,GLP-1相关疾病、障碍或病症)的患者(例如,患者)。

[0261] 在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括以下步骤:鉴定患有2型糖尿病的患者(例如,患者)。在一些实施方案中,确定患者是否患有2型糖尿病包括进行测定以确定血红蛋白A1c(HbA1c)、空腹血浆葡萄糖、非空腹血浆葡萄糖或其任何组合的水平。在一些实施方案中,HbA1c的水平是约6.5%至约24.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平是大于或约6.5%。在一些实施方案中,HbA1c的水平是大于或约8.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平是大于或约10.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平是大于或约12.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平是大于或约14.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平是大于或约16.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平是大于或约18.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平是大于或约20.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平是大于或约22.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平是大于或约24.0%。

[0262] 在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约120mg/dL至大于或约750mg/dL。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约200mg/dL至大于或约500mg/dL。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约300mg/dL至大于或约700mg/dL。

[0263] 在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约190mg/dL至大于或约750mg/dL。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约250mg/dL至大于或约450mg/dL。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约400mg/dL至大于或约700mg/dL。

[0264] 在一些实施方案中,确定患者是否患有2型糖尿病进一步包括确定患者的BMI。在一些实施方案中,患者的BMI是大于或约22kg/m2至大于或约100kg/m2。在一些实施方案中,患者的BMI是大于或约30kg/m2至大于或约90kg/m2。在一些实施方案中,患者的BMI是大于或约40kg/m2至大于或约80kg/m2。在一些实施方案中,患者的BMI是大于或约50kg/m2至大于或约70kg/m2。

[0265] 在一些实施方案中,用于确定患者是否患有2型糖尿病的另外的因素(例如,风险因素)进一步包括患者的年龄和种族。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为10岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为15岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为20岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为25岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为30岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为35岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为40岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为42岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为44岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为46岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为48岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为50岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为52岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为54岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为56岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为58岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为60岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为62岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为64岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为66岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为68岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为70岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为72岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为74岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为76岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为78岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为80岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为85岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为90岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为95岁。在一些实施方案中,患者的种族可以是非裔美国人、美洲印第安人或阿拉斯加原住民、亚裔美国人、西班牙裔或拉丁裔或夏威夷原住民或太平洋岛民。

通用合成方法

[0266] 本公开文本的化合物可以使用例如以下通用方法和程序从容易获得的起始材料制备。将理解,在给出某些工艺条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,除非另有说明,否则也可以使用其他工艺条件。最佳反应条件可以随所用的反应物或溶剂而变化,但是此类条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序确定。

[0267] 另外,如对于本领域技术人员而言将清楚的,常规保护基团可能是必要的以防止某些官能团经历不希望的反应。用于多种官能团的合适保护基团以及用于某些官能团的保护和去保护的合适条件是本领域熟知的。例如,许多保护基团描述于T.W.Greene和G.M.Wuts(1999)Protecting Groups in Organic Synthesis,第3版,Wiley,New York以及其中引用的参考文献中。

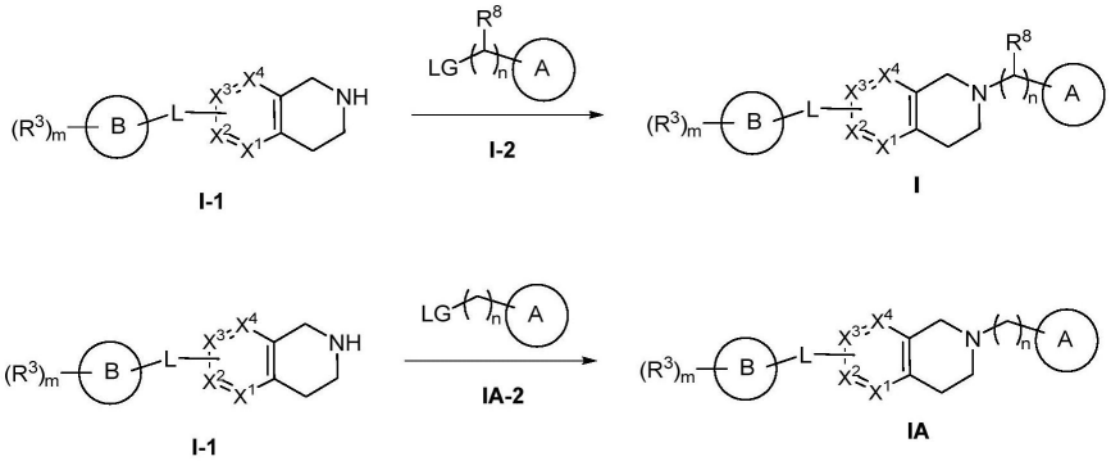
[0268] 此外,本公开文本的化合物可以含有一个或多个手性中心。因此,如果需要,可以将此类化合物制备或分离为纯的立体异构体,即作为单独的对映异构体或非对映异构体,或者作为立体异构体富集的混合物。除非另有指示,否则所有此类立体异构体(和富集的混

合物)都被包括在本公开文本的范围内。纯的立体异构体(或富集的混合物)可以使用例如本领域熟知的光活性起始材料或立体选择性试剂来制备。可替代地,可以使用例如手性柱色谱法、手性拆分剂等来分离此类化合物的外消旋混合物。

[0269] 用于以下反应的起始材料通常是已知的化合物,或者可以通过已知的程序或其明显的修改来制备。例如,许多起始材料可从商业供应商获得,所述商业供应商如Aldrich Chemical Co.(美国威斯康辛州密尔沃基)、Bachem(美国加利福尼亚州托伦斯)、EMKA-Chemie Gmbh&Co.KG(德国埃兴)或Millipore Sigma(美国马萨诸塞州伯灵顿)。其他起始材料可以通过在标准参考文本中描述的程序或其明显的修改来制备,所述标准参考文本如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-15卷(John Wiley,and Sons,1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers,1989),Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley,and Sons,1991)、March's Advanced Organic Chemistry(John Wiley,and Sons,第5版,2001)和Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。

[0270] 方案I展示了可以用于合成本文所述的化合物的通用方法,其中每个环A、环B、m、n、L、R^3、R^8、X^1、X^2、X^3和X^4在本文中定义,并且LG是离去基团,如卤代基(例如,Cl、Br或I)或合适的亲电部分,如醛。

方案I



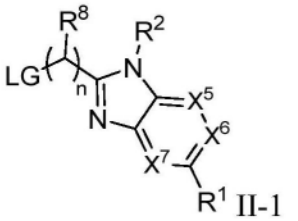
[0271] 式I的化合物可以通过将化合物I-1与化合物I-2在合适的偶联反应条件(如SN2反应条件)下偶联来提供。式IA的化合物可以通过将化合物I-1与化合物IA-2在合适的偶联反应条件(如SN2反应条件)下偶联来提供。示例性合适的反应条件包括但不限于极性非质子溶剂(例如,乙腈),任选地在碱(例如,碳酸钾)存在的情况下。可经由本领域技术人员已知的方法和化学转化对所得产物进行进一步衍生化,所述衍生化可以提供式I或IA的可替代的化合物。例如,当离去基团为亲电体(如醛)时,偶联反应条件可以包括还原性胺化反应条件。因此,所述转化可以包括多于一个反应或多于一组反应物。

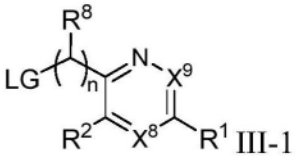
[0272] 对于方案I中示出的任何化合物,应当理解,可以通过在任何步骤的官能团互变来提供多种衍生物。例如,对于R^3,可以使用本领域技术人员已知的方法经由酯交换或水解提供多种式I或IA的化合物。同样地,多种式I或IA的化合物可以通过使其中一个或多个R^4是离去基团(例如,卤代基,如Cl、Br或I,或假卤化物,如三氟甲磺酸盐、磺酸盐或磷酸盐)的化合物与式$(R^3)_m$-(环B)-M的化合物接触来制备,其中M是合适的官能团,例如但不限于硼酸或

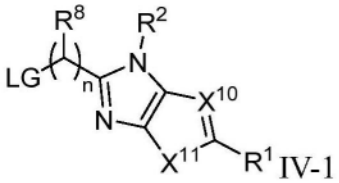
其衍生物(如硼酸酯)、卤化锌或卤化镁、有机锡化合物(如三丁基锡烷或三甲基锡烷)、氟磺酰基酯、锡、钠、氢等。此类反应通常用于芳族官能化,并且典型地使用合适的溶剂/溶剂混合物在以下的存在下进行:合适的催化剂,例如但不限于钯催化剂,包括[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)、$Pd(OAc)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$或三(二亚苄基丙酮)二钯(0)等;或铜催化剂,如CuCl或CuI;以及如果需要,本领域技术人员已知的合适的介质、助催化剂和/或碱。在反应完成后,式I的化合物可以通过常规技术如中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤等回收。在某些实施方案中,当期望控制立体化学时,对反应条件的适当控制以及用于试剂的取代基的选择可以至少部分地决定或保持各种立体异构体的形成。

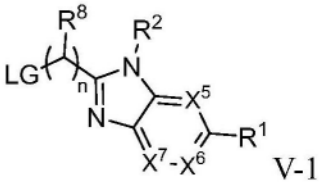
[0273] 在一些实施方案中,式I-1、I-A或IA-2的各种取代基是如本文所定义的。然而,其在任何步骤中反应之前的衍生化和/或所得反应产物的进一步衍生化提供了各种式I或IA的化合物。适当的起始材料和试剂可以购买得到或通过本领域技术人员已知的方法制备。在每次反应完成后,中间或最终化合物中的每一种可以通过常规技术如中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤等回收并且任选地纯化。得到本公开文本的化合物的其他修饰在本领域的技术范围内。

[0274] 在一些实施方案中,在方案I中使用的式I-2或IA-2的化合物由式II-1、III-1、IV-1或V-1表示:


II-1

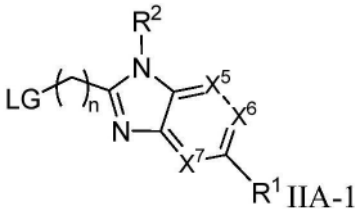

III-1


IV-1


V-1

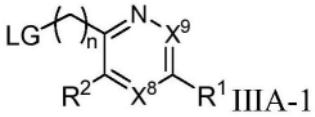
其中n、R^1、R^2、R^8、X^5、X^6和X^7各自独立地如本文所定义,并且LG是离去基团,如卤代基(例如,Cl、Br或I)或合适的亲电部分,如醛。

[0275] 在一些实施方案中,在方案I中使用的式I-2或IA-2的化合物由式IIA-1表示:


IIA-1

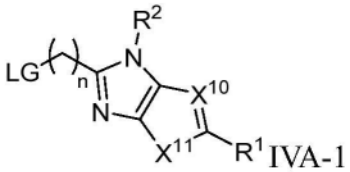
其中n、R^1、R^2、X^5、X^6和X^7各自独立地如本文所定义,并且LG是离去基团,如卤代基(例如,Cl、Br或I)或合适的亲电部分,如醛。

[0276] 在一些实施方案中,式I-2的化合物由式IIIA-1表示:


IIIA-1

其中n、R^1、R^2、X^8和X^9各自独立地如本文所定义,并且LG是离去基团,如卤代基(例如,Cl、Br或I)或合适的亲电部分,如醛。

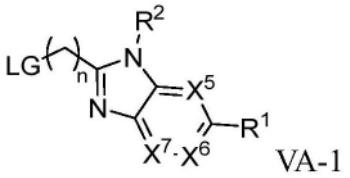
[0277] 在一些实施方案中,式I-2的化合物由式IVA-1表示:



IVA-1

其中n、R^1、R^2、X^{10}和X^{11}各自独立地如本文所定义,并且LG是离去基团,如卤代基(例如,Cl、Br或I)或合适的亲电部分,如醛。

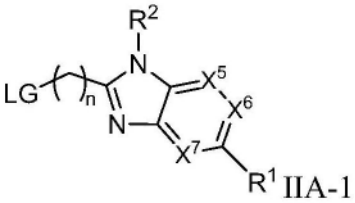
[0278] 在一些实施方案中,式I-2的化合物由式VA-1表示:



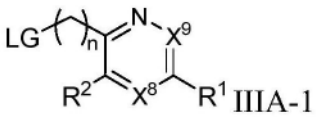
VA-1

其中n、R^1、R^2、X^5、X^6和X^7各自独立地如本文所定义,并且LG是离去基团,如卤代基(例如,Cl、Br或I)或合适的亲电部分,如醛。

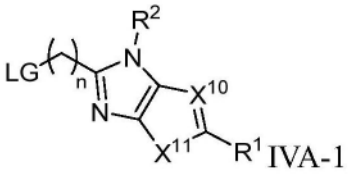
[0279] 在一些实施方案中,提供了制备如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,所述方法包括在足以提供式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的条件下,使式IIA-1或IIIA-1、IVA-1或VA-1的化合物:



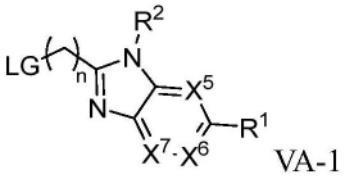
IIA-1



IIIA-1

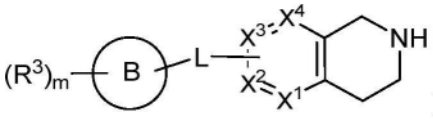


IVA-1



VA-1

与式I-1的化合物:

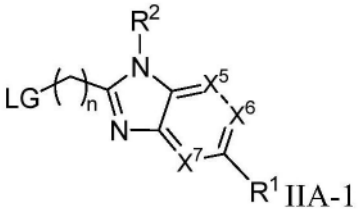


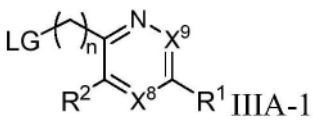
I-1

接触。

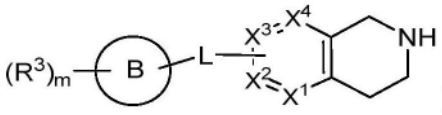
[0280] 其中每个环B、m、n、L、R^1、R^2、R^3、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}和X^{11}各自独立地如本文所定义,并且LG是离去基团,如卤代基(例如,Cl、Br或I)或合适的亲电部分(如醛)。在某些实施方案中,条件描述于方案I或下文描述的程序中。

[0281] 在一些实施方案中,提供了一种用于制备如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法,所述方法包括在足以提供式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的条件下,使式IIA-1或IIIA-1的化合物:


IIA-1


IIIA-1

与式I-1的化合物：


I-1

接触，

其中每个环B、m、n、L、R^1、R^2、R^3、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、X^8和X^9各自独立地如本文所定义，并且LG是离去基团，如卤代基(例如，Cl、Br或I)或合适的亲电部分(如醛)。在某些实施方案中，条件描述于方案I或下文描述的程序中。

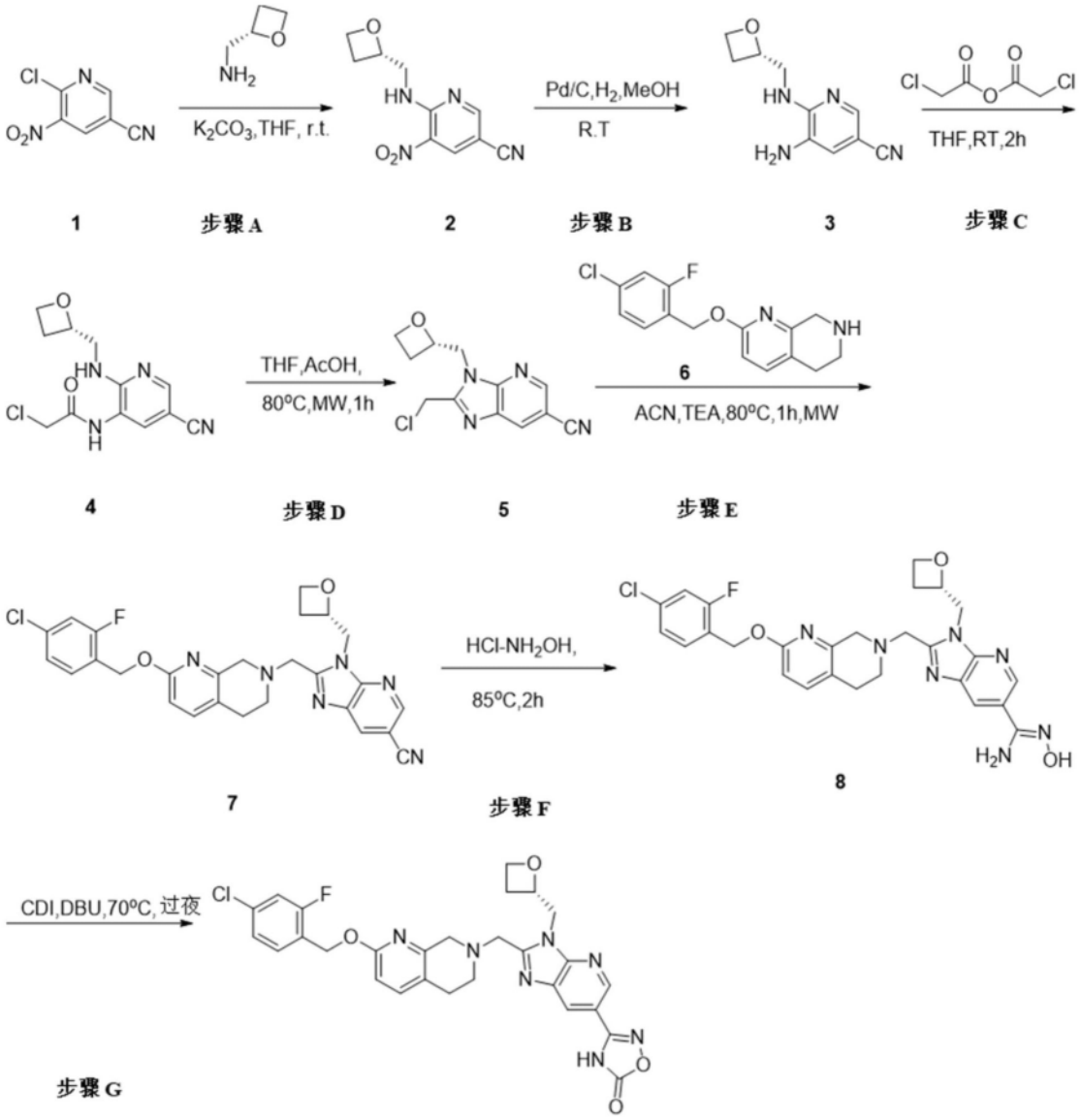
实施例

[0282] 通用信息：所有蒸发均在真空中用旋转蒸发器进行。在室温下在真空(1-5mm Hg)中将分析样品干燥。在硅胶板上进行薄层色谱(TLC)，用紫外光(214和254 nm)可视化斑点。使用硅胶(100-200目)通过柱和快速色谱法进行纯化。溶剂体系报告为按体积的混合物。NMR谱记录在Bruker 400或Varian(400 MHz)波谱仪上。1H化学位移以按ppm计的δ值报告，其中氘化溶剂作为内标。数据如下报告：化学位移、多重性(s＝单峰，d＝双重峰，t＝三重峰，q＝四重峰，br＝宽峰，m＝多重峰)、耦合常数(Hz)、积分。通过电喷雾电离在SHIMADZULC20-MS2020或Agilent 1260系列6125B质谱仪或Agilent 1200系列6110或6120质谱仪上获得LCMS光谱，且除非另有指示。

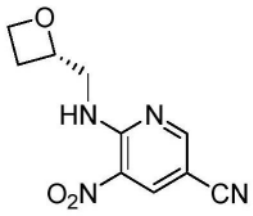
[0283] 通过参考以下程序进一步理解本公开文本，这些实施例旨在仅例示本公开文本。本公开文本在范围上不受限于示例性实施方案，所述实施方案意图仅作为对本公开文本的单一方面的说明。功能上等效的任何方法都在本公开文本的范围内。除了在本文所述的那些外，根据上文描述和附图，本公开文本的多种修改对本领域普通技术人员而言将是明显的。此类修改都落入所附权利要求的范围内。

程序1

(S)-3-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物1)

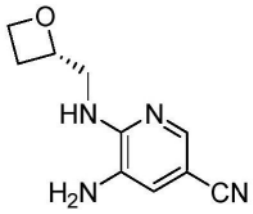


步骤A:(S)-5-硝基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)烟腈



[0284] 将6-氯-5-硝基烟腈(1.00g,5.45mmol)、(S)-氧杂环丁烷-2-基甲胺4-甲基苯磺酸盐(1.67g,6.54mmol)和K_2CO_3(3.20g,16.35mmol)在THF(35mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤,用DCM(30mL)洗涤,浓缩以得到(S)-5-硝基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)烟腈(1.00g,79%产率)。LC-MS:m/z 235.2$(M+H)^+$。

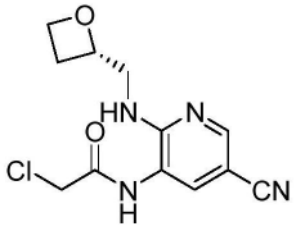
步骤B:(S)-5-氨基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)烟腈



[0285] 在室温下,向(S)-5-硝基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)烟腈(1.00g,4.27mmol)在MeOH(30mL)中的混合物中添加Pd/C(10%)(200mg)。将混合物在室温下在H_2气氛下搅拌过夜。将混合物过滤,用MeOH(20mL)洗涤,浓缩以得到(S)-5-氨基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)烟腈(650mg,74%产率)。

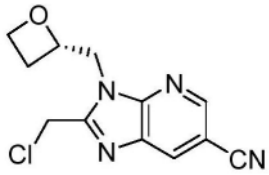
LC-MS:m/z 205.1(M+H)$^+$。

步骤C:(S)-2-氯-N-(5-氰基-2-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺



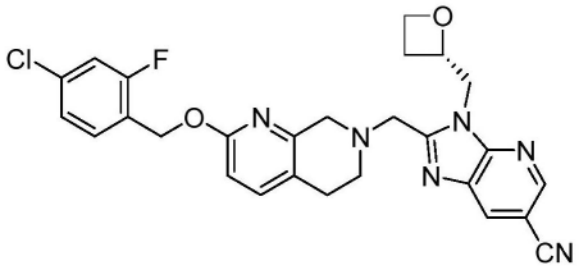
[0286] 在室温下,向(S)-5-氨基-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)烟腈(650mg,3.18mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加2-氯乙酸酐(673mg,3.97mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到(S)-2-氯-N-(5-氰基-2-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺(粗品),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。LC-MS:m/z 281.1(M+H)$^+$。

步骤D:(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



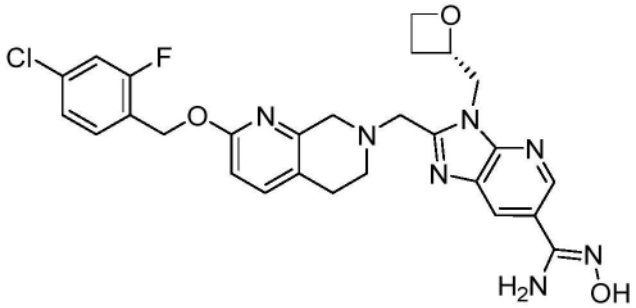
[0287] 将(S)-2-氯-N-(5-氰基-2-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺在THF/AcOH(10mL/0.5mL)中的混合物在80℃下在微波辐照下搅拌1小时。将混合物浓缩,用$NaHCO_3$(水溶液)稀释,用EtOAc(20mL)萃取,经Na_2SO_4干燥并且浓缩,将残余物通过制备型HPLC(在H_2O和MeOH中的0.1%甲酸)纯化以得到(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(85.0mg,10%产率)。LC-MS:m/z 263.1(M+H)$^+$。

步骤E:(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



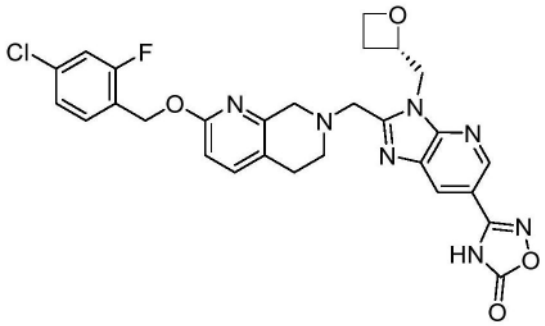
[0288] 在室温下,向(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(85.0mg,0.323mmol)在ACN(3mL)中的混合物中添加2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(94.0mg,0.323mmol)、TEA(162mg,1.61mmol)。将混合物在微波辐照下在80℃下搅拌1小时。将混合物浓缩并且通过制备型TLC(PE/EtOAc=1:1)纯化以得到(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(60.0mg,36%产率)。LC-MS:m/z 519.0(M+H)$^+$。

步骤F:(S,Z)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲脒



[0289] 在室温下,向(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(60mg,0.115mmol)在EtOH(10mL)中的混合物中添加HCl·NH_2OH(40.0mg,0.575mmol)和TEA(58.0mg,0.575mmol)。将混合物在85℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,将残余物用H_2O稀释,用DCM(8mL*3)萃取,将有机层经Na_2SO_4干燥,并且浓缩以得到(S,Z)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲脒(63.4mg)(粗品,产物和副产物的保留时间相同)。LC-MS:m/z 537.2,552(M+H)$^+$

步骤G:(S)-3-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

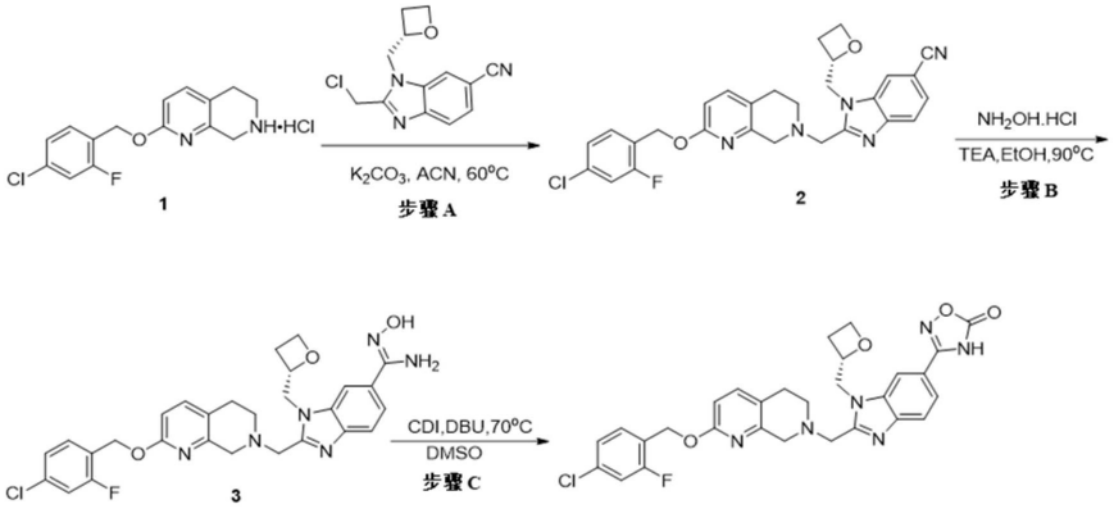


[0290] 在室温下,向(S,Z)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲脒(63.4mg,0.115mmol)在DMSO(6mL)中的混合物中添加CDI(37.2mg,0.230mmol)和DBU(43.7mg,0.287mmol)。将混合物在70℃下搅拌过夜。将混合物用稀释的HCOOH调节至pH=4,然后将H_2O(6mL)添加至混合物中,过滤,将过滤残余物用DCM溶解,经Na_2SO_4干燥并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC(在H_2O和MeOH中的0.1%甲酸)纯化以得到(S)-3-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(3.00mg,4%产率)。

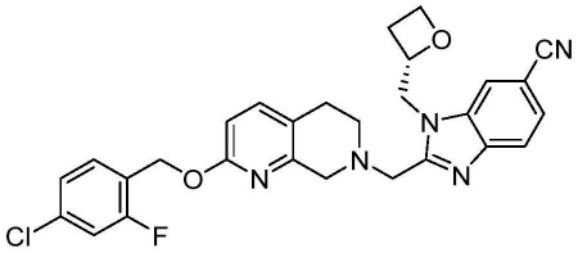
[0291] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.77(s,1H),8.38(s,1H),7.41(t,J=8.0Hz,1H),7.35(d,J=8.4Hz,1H),7.09-7.13(m,2H),6.63(d,J=8.4Hz,1H),5.28(s,2H),5.18-5.24(m,1H),4.88-4.97(m,1H),4.72-4.79(m,1H),4.61(dd,J=14.0,7.6Hz,1H),4.44-4.52(m,1H),4.34-4.41(m,1H),3.79 -4.00(m,2H),3.00-3.27(m,1H),2.85-2.97(m,2H),2.67-2.81(m,2H),2.39-2.49(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-115.57。LC-MS:m/z 578.0$(M+H)^+$。

程序2

(S)-3-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物2)

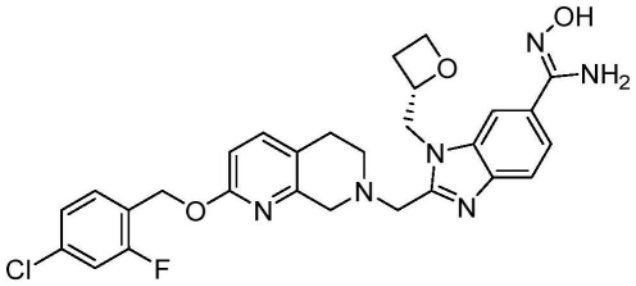


步骤A:(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈



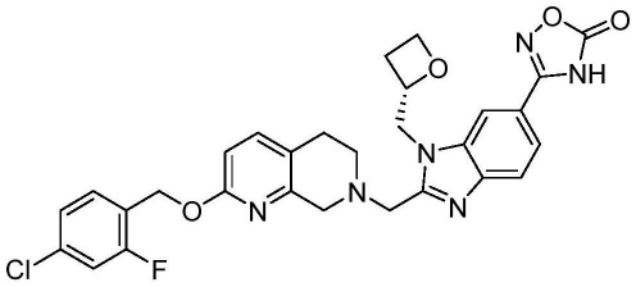
[0292] 将2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-鎓氯盐(50.0mg,0.152mmol)、(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(39.8mg,0.152mmol)、K_2CO_3(62.9mg,0.456mmol)在乙腈(4mL)中的混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物用H_2O(20mL)稀释并且用EtOAc(30mL*3)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥并且过滤。将滤液浓缩并且通过制备型TLC(PE/EtOAc=1/1)纯化以得到(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(72.0mg,91%产率)。LC-MS:m/z 518.4(M+H)$^+$。

步骤B:(S,Z)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲脒



[0293] 将(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲腈(72.0mg,0.139mmol)、羟胺盐酸盐(48.0mg,0.695mmol)、三乙胺(78.0mg,0.765mmol)在乙醇(5mL)中的溶液在90℃下搅拌3小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释并且用EtOAc(30mL*3)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥并且过滤。将滤液浓缩并且通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化以得到(S,Z)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲脒(62.0mg,81%产率)。LC-MS:m/z 551.4(M+H)$^+$。

步骤C:(S)-3-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



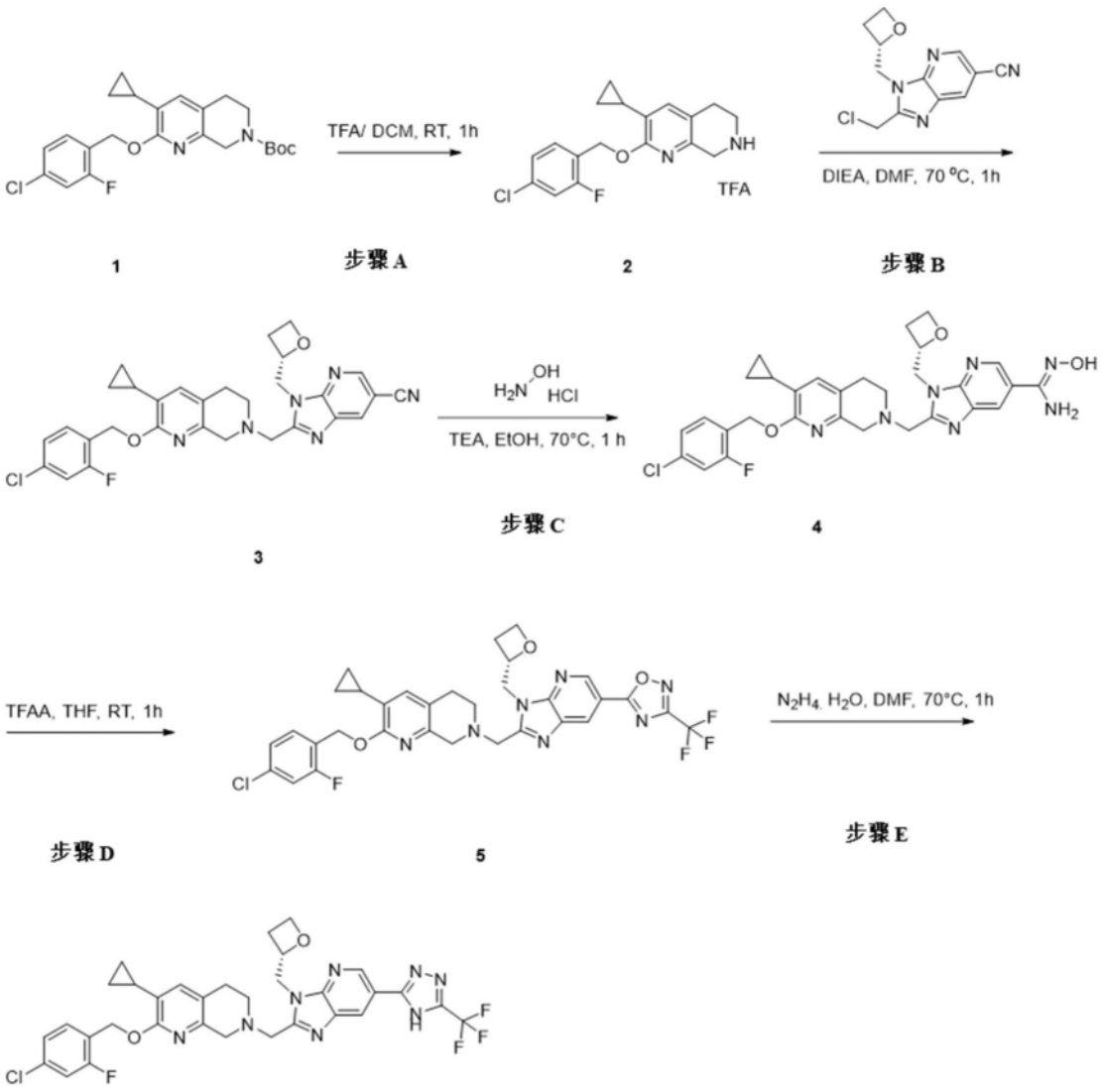
[0294] 将(S,Z)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲脒(72.0mg,0.139mmol)、1,1'-羰基二咪唑(36.5mg,0.225mmol)、DBU(42.9mg,0.283mmol)在DMSO(3mL)中的混合物在70℃

下搅拌1小时。将混合物用H_2O(20mL)稀释并且用DCM(30mL*3)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥并且过滤。将滤液浓缩并且通过制备型HPLC(在水中的0.1%HCOOH/CH_3CN)纯化以得到(S)-3-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(30.0mg,38%产率)。

[0295] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.95(br.s,1H),8.14(d,J=1.2Hz,1H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),7.65(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.53(t,J=8.0Hz,1H),7.49(d,J=8.4Hz,1H),7.44(dd,J=10.0,2.0Hz,1H),7.28(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),6.67(d,J=8.0Hz,1H),5.26(s,2H),5.02-5.13(m,1H),4.76(dd,J=15.2,7.2Hz,1H),4.63(dd,J=15.2,3.2Hz,1H),4.43-4.51(m,1H),4.35-4.42(m,1H),4.15(d,J=13.6Hz,1H),4.02(d,J=13.6Hz,1H),3.62(q,J=16.0Hz,2H),2.70-2.87(m,4H),2.59-2.69(m,1H),2.35-2.45(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-115.18。LC-MS:m/z 577.1$(M+H)^+$。

程序3

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-环丙基-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物3)

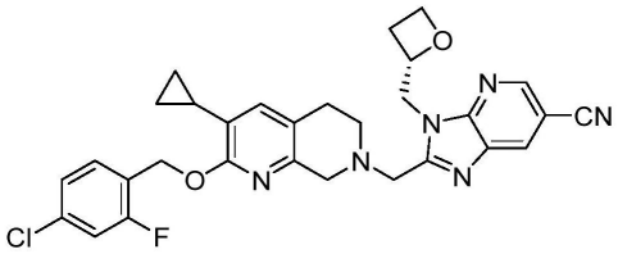


步骤A:2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-环丙基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐



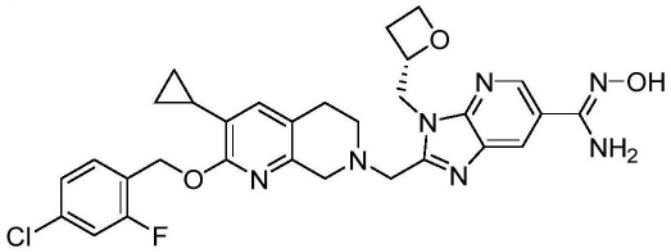
[0296] 向2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-环丙基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(200mg,0.46mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。将溶液在室温下搅拌1小时。将反应混合物在真空中去除以得到2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-环丙基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐(250mg,粗品)。MS计算值:332.1;MS实测值:333.1[M+H-TFA]$^+$。

步骤B:(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-环丙基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



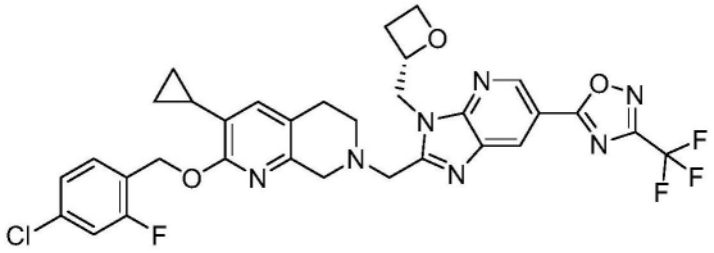
[0297] 将2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-环丙基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶TFA盐(250mg,0.75mmol)、(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(100mg,0.38mmol)、DIEA(492.37mg,3.82mmol)在DMF(5.0mL)中的混合物在70℃下搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(40mL)稀释,用EA(30mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且蒸发至干。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=100/1)纯化以得到(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-环丙基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(200mg,产率:94%)。MS计算值:558.19;MS实测值:559.2[M+H]$^+$。

步骤C:(S,Z)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-环丙基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲脒



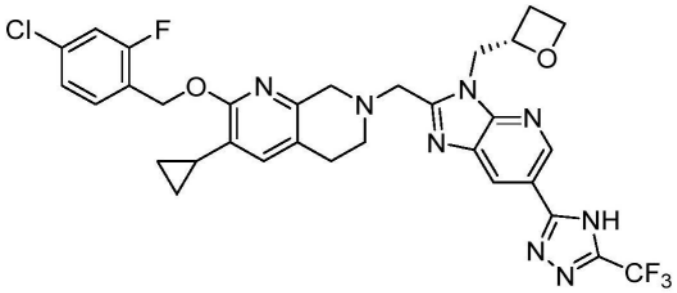
[0298] 将(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-环丙基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(200mg,0.36mmol)、$HONH_2$ HCl(149.46mg,2.15mmol)、TEA(145.44mg,1.44mmol)在EtOH(4mL)中的溶液在70℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤并且干燥以得到(S,Z)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-环丙基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲脒(130mg,产率:61%)。MS计算值:591.22;MS实测值:592.2[M+H]$^+$。

步骤D:(S)-5-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-环丙基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑



[0299] 向(S,Z)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-环丙基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲脒(130mg,0.22mmol)在THF(2mL)中的溶液中添加TFAA(92.23mg,0.44mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(5.0mL)淬灭,用EtOAc(15mL×3)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩至干。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=30/1)纯化以得到(S)-5-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-环丙基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(130mg,产率:89%)。MS计算值:669.19;MS实测值:670.2 $[M+H]^+$。

步骤E:2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-环丙基-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶

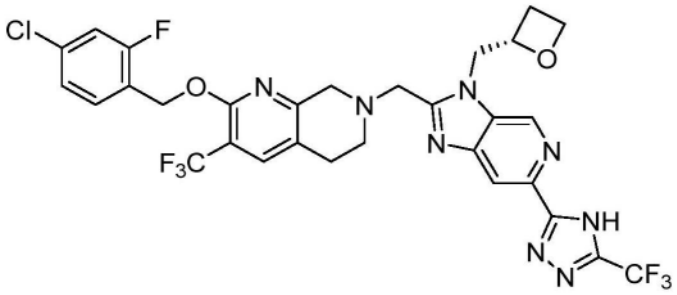


[0300] 将(S)-5-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-环丙基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(130mg,0.19mmol)和N_2H_4 H_2O(19.43mg,0.39mmol)在DMF(2mL)中的混合物在70℃下搅拌1小时。将反应混合物通过制备型HPLC(0.1%FA/H_2O/CH_3CN)直接纯化以得到2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-环丙基-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(65.40mg,产率:51%)。

[0301] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.00(d,J=1.6Hz,1H),8.61(d,J=1.6Hz,1H),7.56(t,J=8.4Hz,1H),7.44(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.29(dd,J=8.0Hz,1.6Hz,1H),7.06(s,1H),5.32(s,2H),5.09-5.20(m,1H),4.77-4.86(m,1H),4.65-4.74(m,1H),4.42-4.52(m,1H),4.30-4.39(m,1H),4.07-4.21(m,2H),3.61(s,2H),2.76-2.84(m,2H),2.60-2.74(m,3H),2.38-2.50(m,1H),1.91-2.00(m,1H),0.82-0.91(m,2H),0.60-0.68(m,2H)。^{19}F NMR

(376MHz,DMSO-d_6)δ-63.34,-115.25。LC-MS:m/z 669.0(M+H)$^+$。

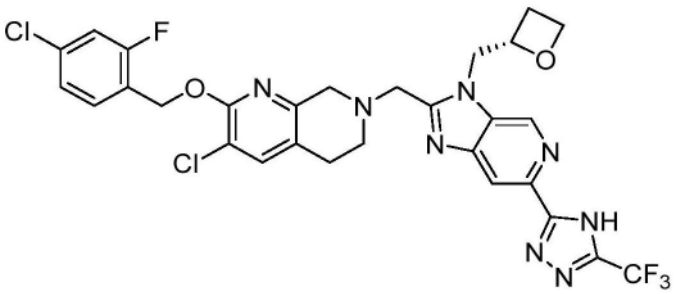
2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物4)



[0302] 在步骤A中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,并且在步骤B中使用(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序3的类似途径合成化合物4。

[0303] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.16(s,1H),8.31(s,1H),7.93(s,1H),7.41-7.55(m,2H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),5.42(s,2H),5.05-5.16(m,1H),4.85-4.94(m,1H),4.70-4.79(m,1H),4.45-4.53(m,1H),4.34-4.42(m,1H),4.22,4.11(ABq,J=14.0Hz,2H),3.66-3.80(m,2H),2.78-2.90(m,4H),2.61-2.72(m,1H),2.33-2.44(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.69,-63.42,-115.00。LC-MS:m/z 697.0(M+H)$^+$。

3-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物5)



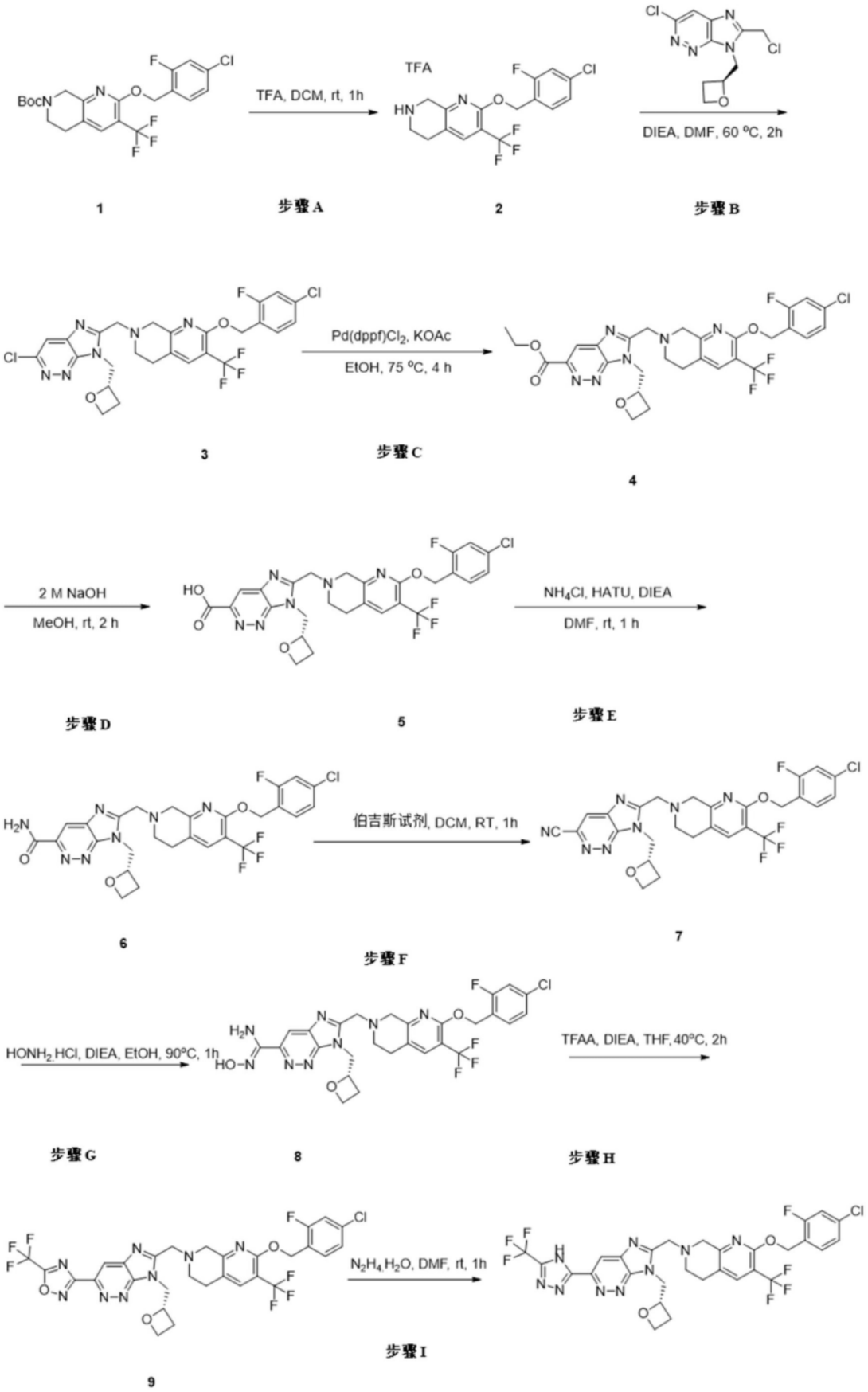
[0304] 在步骤A中使用3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,并且在步骤B中使用(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序3的类似途径合成化合物5。

[0305] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.17(d,J=0.8Hz,1H),8.32(d,J=0.4Hz,1H),7.73(s.1H),7.55(t,J=8.0Hz,1H),7.45(dd,J=10.0Hz,J=2.0Hz,1H),7.31(dd,J=8.0Hz,J=1.6Hz,1H),5.35(s,2H),5.06-5.14(m.1H),4.86-4.95(m,1H),4.70-4.79(m,1H),4.45-4.52(m,1H),4.36-4.41(m,1H),4.20,4.09(ABq,J=13.6Hz,2H),3.58-3.73(m,2H),2.72-2.88(m,4H),2.62-2.70(m,1H),2.34-2.44(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-63.73,-114.99。LC-MS:m/z 663.2(M+H)$^+$。

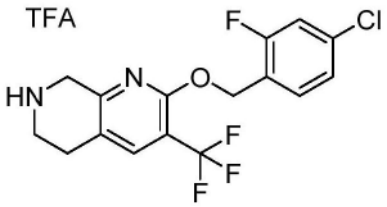
程序4

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(7-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3-[5-(三

氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物6)

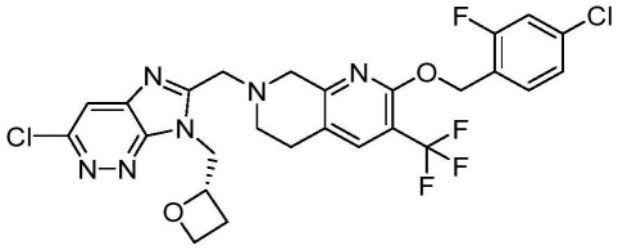


步骤A:2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐



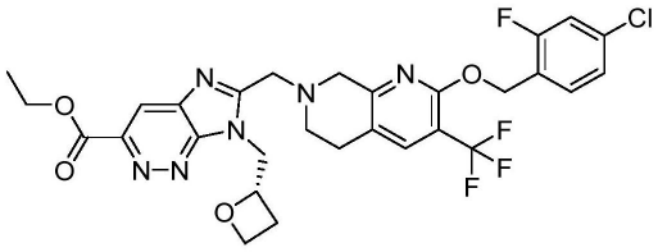
[0306] 向2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(400mg,0.87mmol)在DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(2mL)。将溶液在室温下搅拌1小时。将反应混合物在真空中去除以得到2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐(980mg,粗品)。MS计算值:360.07;MS实测值:361.0[M+H-TFA]$^+$。

步骤B:(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((3-氯-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶



[0307] 将2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐(480mg,1.33mmol)、(S)-3-氯-6-(氯甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪(254mg,0.93mmol)、DIEA(1.70g,13.30mmol)在DMF(5.0mL)中的混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(60mL)稀释,用EtOAc(40mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且蒸发至干。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=60/1)纯化以得到(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((3-氯-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(430mg,产率:78%)。MS计算值:596.11;MS实测值:597.2[M+H]$^+$。

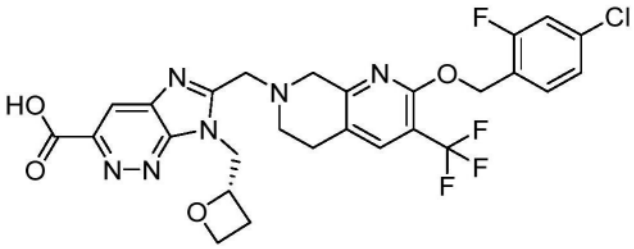
步骤C:(S)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲酸乙酯



[0308] 向(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((3-氯-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(390mg,0.65mmol)在EtOH(10.0mL)中的混合物中添加$PdCl_2$(dppf)(48.00mg,0.065mmol)和KOAc(127.00mg,1.30mmol)。将混合物在CO下在75℃下搅拌4小时。将反应混合物过滤并且将滤液蒸发至干。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=60/1)纯化以得到(S)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)

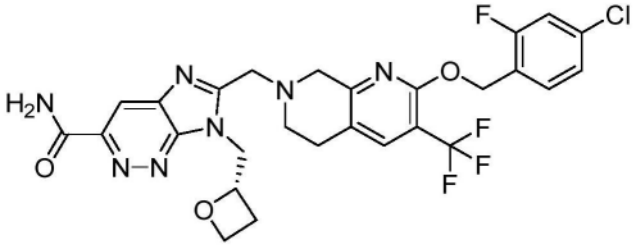
氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲酸乙酯(450mg,产率:98.5%)。MS计算值:634.17;MS实测值:635.4[M+H]$^+$。

步骤D:(S)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲酸



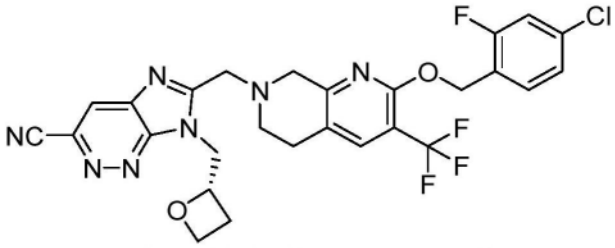
[0309] 向(S)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲酸乙酯(420mg,0.66mmol)在MeOH(10.0mL)中的混合物中添加NaOH(2M,0.66mL,水溶液)。将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用1N HCl(水溶液)调节至pH=7并且用EtOAc(30mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且蒸发以得到(S)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲酸(410mg,粗品)。MS计算值:606.14;MS实测值:607.0[M+H]$^+$。

步骤E:(S)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲酰胺



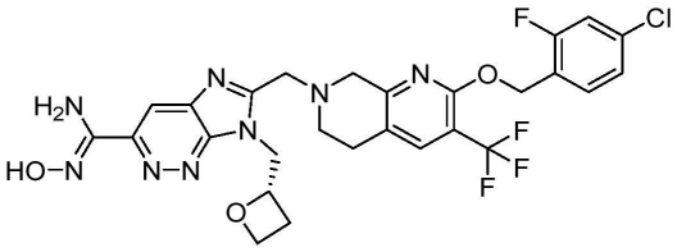
[0310] 将(S)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲酸(380mg,0.63mmol)、NH_4Cl(49.85mg,0.94mmol)、HATU(357.20mg,0.94mmol)、DIEA(162.54mg,1.26mmol)在DMF(4.0mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(30mL)稀释,用EtOAc(20mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且蒸发至干。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=80/1)纯化以得到(S)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲酰胺(530mg,不纯的)。MS计算值:605.16;MS实测值:606.0[M+H]$^+$。

步骤F:(S)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲腈



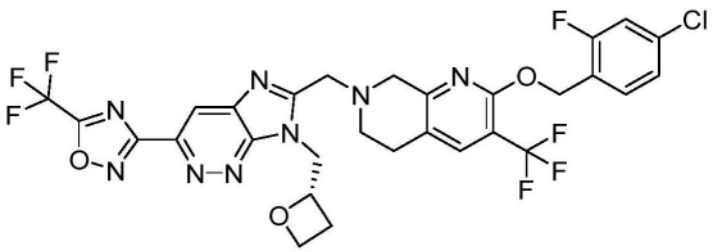
[0311] 将(S)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲酰胺(530mg,0.88mmol)、伯吉斯试剂(833.98mg,3.50mmol)在DCM(4.0mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,用EtOAc(10mL×2)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=80/1)纯化以得到(S)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲腈(380mg,产率:74%)(2步)。MS计算值:587.15;MS实测值:588.2$[M+H]^+$。

步骤G:(S,Z)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲脒



[0312] 将(S)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲腈(350mg,0.60mmol)、$HONH_2$ HCl(248.64mg,3.60mmol)、TEA(242.40mg,2.40mmol)在EtOH(4.0mL)中的溶液在90℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤并且干燥以得到(S,Z)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲脒(360mg,产率:98%)。MS计算值:620.17;MS实测值:620.9$[M+H]^+$。

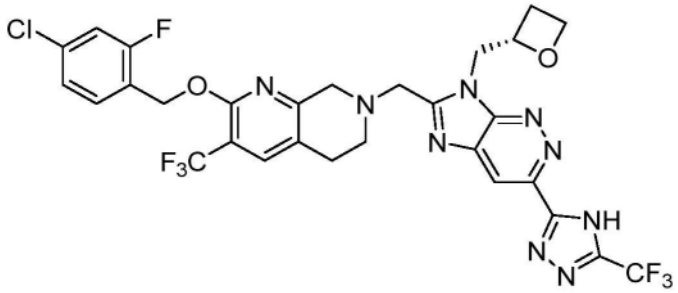
步骤H:(S)-3-(6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑



[0313] 向(S,Z)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲脒

(200mg,0.32mmol)在THF(4.0mL)中的溶液中添加DIEA(206.40mg,1.60mmol)和TFAA(135.48mg,0.65mmol)并且将混合物在40℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(10.0mL)淬灭,用EtOAc(15mL×3)萃取。将有机层合并,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩至干。将残余物通过制备型TLC(DCM/MeOH=40/1)纯化以得到(S)-3-(6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(80mg,产率:36%)。MS计算值:698.14;MS实测值:699.1[M+H]$^+$。

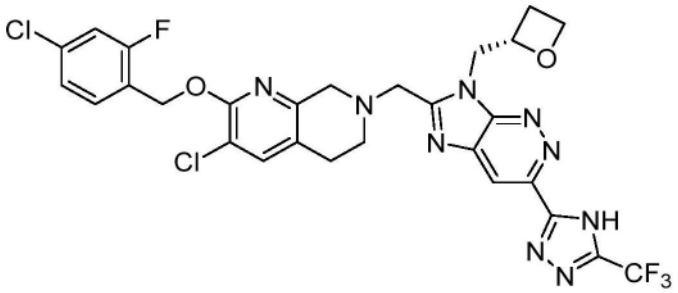
步骤I:2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(7-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶



[0314] 将(S)-3-(6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(80mg,0.11mmol)和N_2H_4 H_2O(11.46mg,0.23mmol)在DMF(1.0mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物通过制备型HPLC(0.1%FA/H_2O/CH_3CN)纯化以得到2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(7-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(37.18mg,产率:46%)。

[0315] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.53(s,1H),7.94(s,1H),7.43-7.57(m,2H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),5.43(s,2H),5.18-5.29(m,1H),4.94-5.04(m,1H),4.81-4.91(m,1H),4.45-4.54(m,1H),4.33-4.42(m,1H),4.22-4.32(m,2H),3.80(s,2H),2.81-2.98(m,4H),2.65-2.77(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.67,-63.08,-115.03。LC-MS:m/z 698.0(M+H)$^+$。

3-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(7-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)甲基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物7)

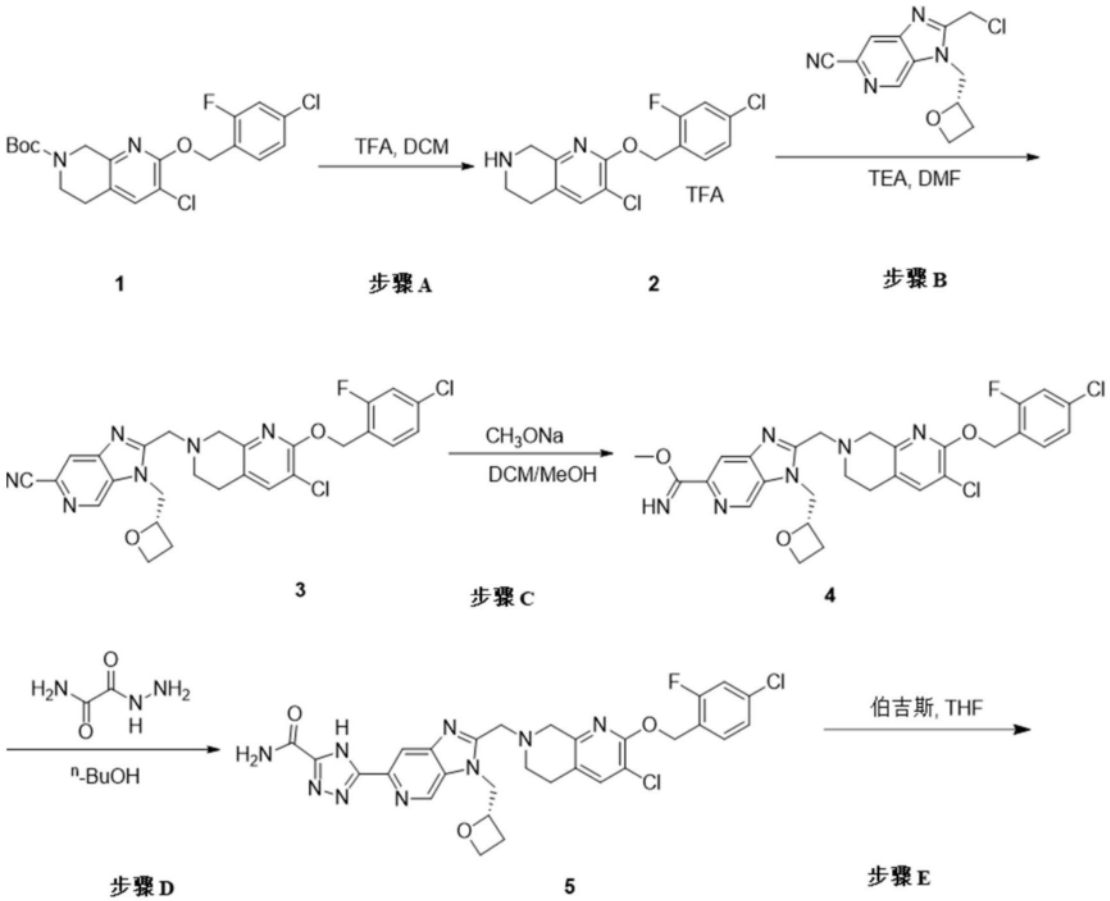


[0316] 在步骤A中使用3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,根据程序4的类似途径合成化合物7。

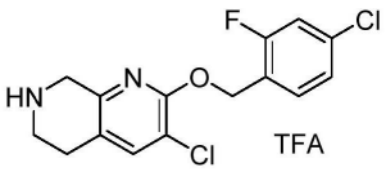
[0317] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.50(s,1H),8.23(s,1H),7.74(s,1H),7.56(t,J＝8.0Hz,1H),7.46(dd,J＝10.0Hz,J＝1.6Hz,1H),7.32(dd,J＝8.0Hz,J＝1.6Hz,1H),5.37(s,2H),5.30-5.34(m,1H),5.19-5.27(m,1H),4.93-5.01(m,1H),4.81-4.89(m,1H),4.45-4.52(m,1H),4.33-4.40(m,1H),4.23-4.27(m,2H),3.72(s,2H),2.84-2.90(m,2H),2.77-2.82(m,2H),2.69-2.76(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-62.81,-115.00。LC-MS:m/z 664.0(M+H)$^{+}$。

程序5

(S)-3-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物8)

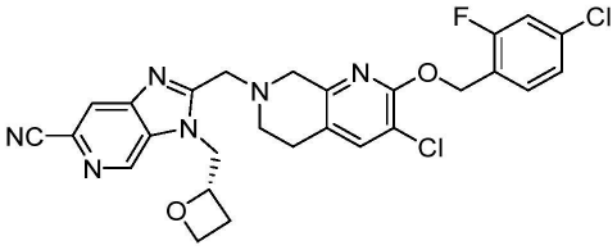


步骤A:3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐



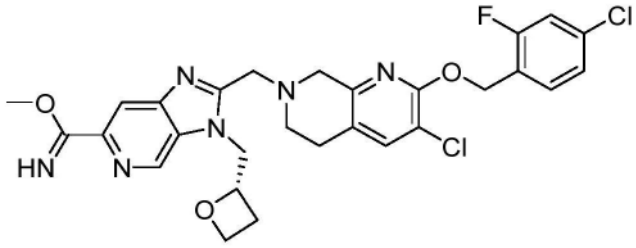
[0318] 在室温下,向3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(200mg,0.47mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物在真空中浓缩以得到3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐(206mg,粗品)。MS计算值:326.04;MS实测值:327.2[M+H-TFA]$^+$。

步骤B:(S)-2-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈



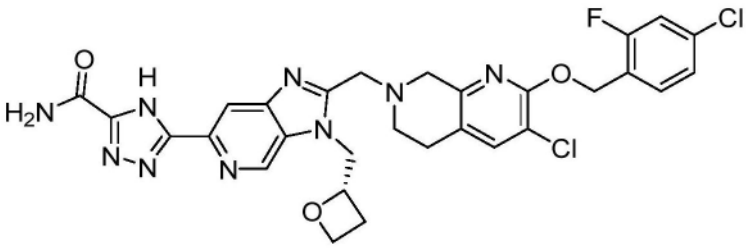
[0319] 将3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐(206mg,0.47mmol)、(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈(123mg,0.47mmol)和TEA(142mg,1.41mmol)在DMF(4mL)中的混合物在50℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,并将滤液在真空中浓缩。将残余物通过柱色谱法(DCM:MeOH=95:5)纯化以得到(S)-2-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈(250mg,97%产率)。MS计算值:552.12;MS实测值:553.4[M+H]$^+$。

步骤C:(S)-2-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-亚胺酸甲酯

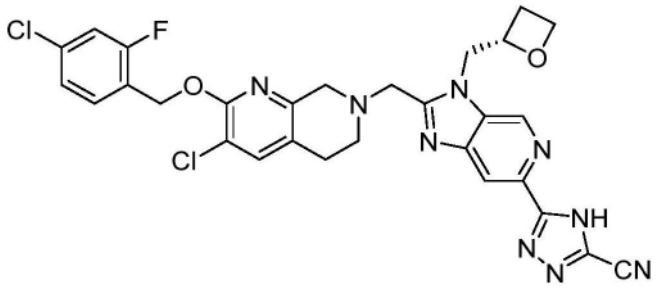


[0320] 在室温下,向(S)-2-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈(250mg,0.45mmol)在DCM(2mL)/MeOH(2mL)中的溶液中添加MeONa(254mg,4.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物用H_2O(20mL)淬灭并且用DCM(20mL x 3)萃取。将有机层合并并且用盐水(30mL x 2)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH=95:5)纯化以得到(S)-2-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-亚胺酸甲酯(270mg,粗品)。MS计算值:584.15;MS实测值:585.4[M+H]$^+$。

步骤D:(S)-5-(2-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



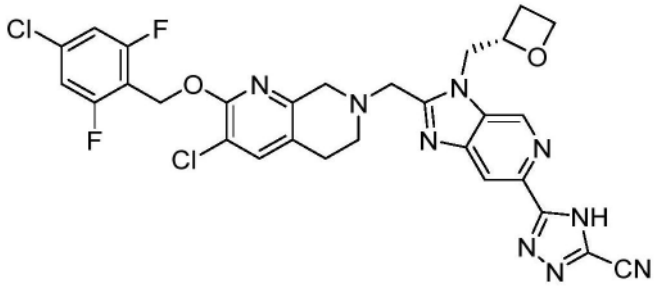
步骤E:5-[2-({3-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈



[0321] 在室温下,向(S)-5-(2-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(150mg,0.24mmol)在THF(2mL)中的溶液中添加伯吉斯试剂(112mg,0.48mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并且将滤液通过制备型HPLC纯化以得到5-[2-({3-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈(2.45mg,2%产率)。

[0322] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.03(s,1H),8.34(s,1H),7.47-7.54(m,2H),7.13-7.21(m,2H),5.37(s,2H),5.15-5.25(m,1H),4.69-4.81(m,2H),4.55-4.63(m,1H),4.39-4.46(m,1H),4.21,4.12(ABq,J=13.6Hz,2H),3.58-3.71(m,2H),2.77-2.89(m,4H),2.66-2.77(m,1H),2.40-2.52(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-117.40。LC-MS:m/z 620.1(M+H)$^{+}$。

5-[2-({3-氯-2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈(化合物9)



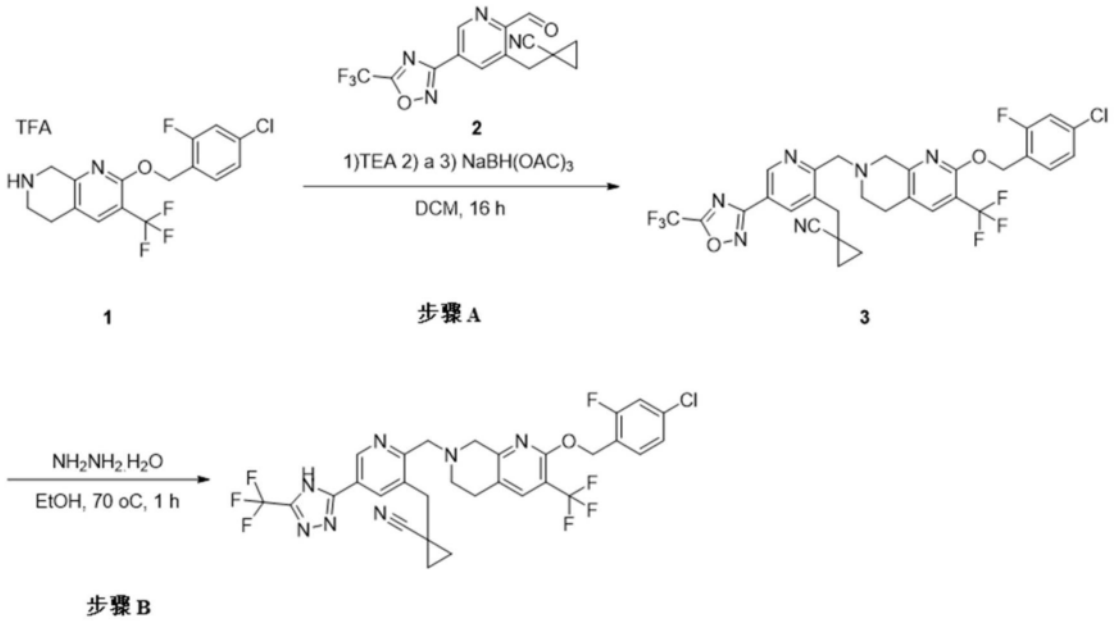
[0323] 在步骤A中使用3-氯-2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,根据程序5的类似途径合成化合物9。

[0324] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.22(s,1H),8.37(s,1H),7.78(s,1H),7.40(d,J=7.6Hz,2H),5.34(s,2H),5.06-5.17(m,1H),4.87-4.96(m,1H),4.72-4.80(m,1H),4.30-

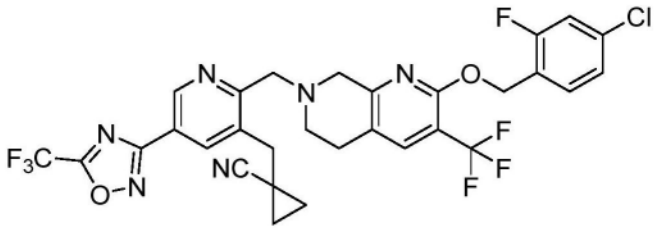
4.54(m,4H),3.87-3.96(m,2H),3.03-3.14(m,2H),2.80-2.89(m,2H),2.63-2.75(m,1H),2.32-2.43(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-62.81,-112.02。LC-MS:m/z 638.3(M+H)$^+$。

程序6

1-{[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-5-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-3-基]甲基}环丙烷-1-甲腈(10)

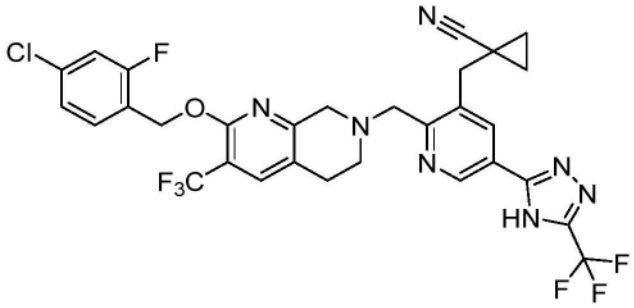


步骤A:1-((2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-5-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)环丙烷-1-甲腈



[0325] 将2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐(34mg,0.09mmol)和TEA(48mg,0.48mmol)在DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌0.5小时。添加1-((2-甲酰基-5-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)环丙烷-1-甲腈(30mg,0.09mmol)并且将混合物搅拌2小时。然后添加NaBH(OAC)$_3$(80mg,0.38mmol)并且将所得混合物在室温下再搅拌16小时。将混合物倾倒至水(50mL)中并且用DCM(2x 50mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将残余物浓缩以得到1-((2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-5-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)环丙烷-1-甲腈(70mg,产率:>99.9%)。MS计算值:666.1;MS实测值:667.2[M+H]$^+$。

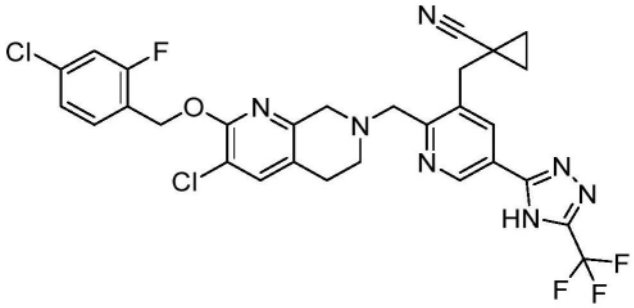
步骤B:1-{[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-5-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-3-基]甲基}环丙烷-1-甲腈



[0326] 将1-((2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-5-(5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-3-基)甲基)环丙烷-1-甲腈(70mg,0.11mmol)和$NH_2NH_2·H_2O$(0.15mL)在EtOH(2mL)中的混合物在70℃下搅拌1小时。将反应混合物通过制备型HPLC纯化以得到1-{[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-5-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-3-基]甲基}环丙烷-1-甲腈(10.32mg,产率:14.7%)。

[0327] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.11(d,J=2.4Hz,1H),8.54(d,J=2.0Hz,1H),7.75(s,1H),7.47(t,J=8.4Hz,1H),7.22-7.16(m,2H),5.44(s,2H),4.05(s,2H),3.70(s,2H),3.23(s,2H),2.83-2.90(m,4H),1.37-1.42(m,2H),1.18-1.23(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-64.52,-66.01,-117.38。LC-MS:m/z 666.2$(M+H)^+$。

1-{[2-({3-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-5-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-3-基]甲基}环丙烷-1-甲腈(化合物11)

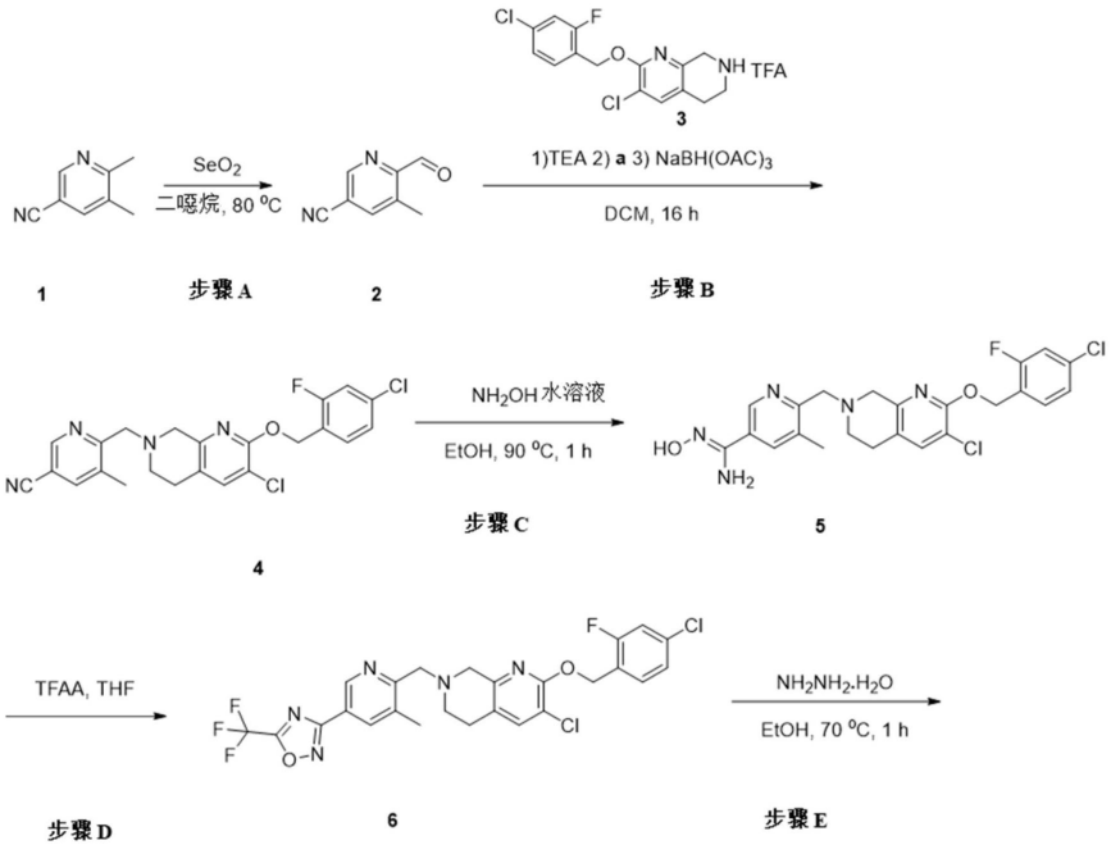


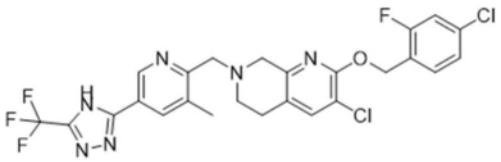
[0328] 在步骤A中使用3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐,根据程序6的类似途径合成化合物11。

[0329] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.11(s,1H),8.54(s,1H),7.54-7.48(m,2H),7.20-7.16(m,2H),5.38(s,2H),4.10(s,2H),3.70(s,2H),3.22(s,2H),2.92-2.83(m,4H),1.41-1.38(m,2H),1.23-1.19(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-66.36,-117.42。LC-MS:m/z 632.2$(M+H)^+$。

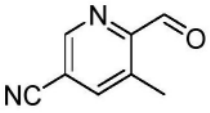
程序7

3-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-({3-甲基-5-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-基}甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物12)



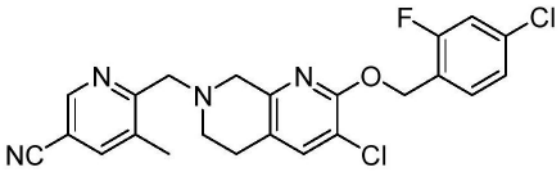


步骤A:6-甲酰基-5-甲基烟腈



[0330] 将5,6-二甲基烟腈(400mg,3.03mmol)和SeO_2(3.36g,30.30mmol)在二噁烷(15mL)中的混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤以得到6-甲酰基-5-甲基烟腈(320mg,产率:72.40%,产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.21(s,1H),8.90(s,1H),7.93(s,1H),2.72(s,3H)。

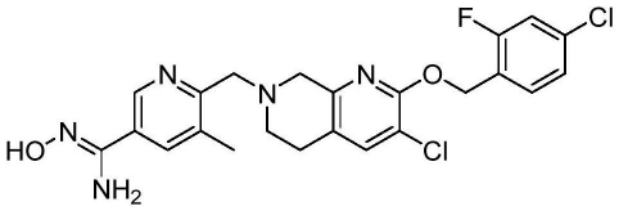
步骤B:6-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-5-甲基烟腈



[0331] 将3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐(46mg,0.141mmol)和TEA(71mg,0.703mmol)在DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌0.5小时。向混合

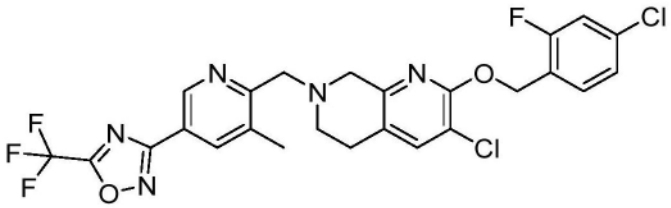
物中添加6-甲酰基-5-甲基烟腈(21mg,0.141mmol)并且将混合物搅拌2小时。然后向混合物中添加$NaBH(OAC)_3$(119mg,0.563mmol)并且将所得混合物在室温下再搅拌16小时。将混合物倾倒至水(50mL)中并且用DCM(2x 50mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且将残余物浓缩并且通过TLC纯化以得到6-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-5-甲基烟腈(20mg,产率:31.25%)。MS计算值:456.1;MS实测值:457.3$[M+H]^+$。

步骤C:(Z)-6-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-5-甲基吡啶甲脒



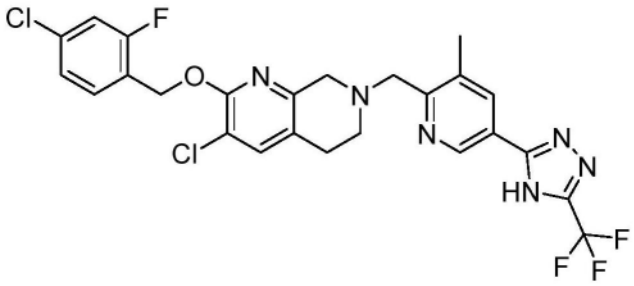
[0332] 将6-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-5-甲基烟腈(20mg,0.044mmol)和NH_2OH水溶液(50%在水中,3.47mg,0.053mmol)在EtOH(2mL)中的混合物在90℃下搅拌0.5小时。将混合物浓缩以得到(Z)-6-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-5-甲基吡啶甲脒(22mg,粗品)。MS计算值:489.1;MS实测值:490.2$[M+H]^+$。

步骤D:3-(6-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-5-甲基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑



[0333] 在0℃下,向(Z)-6-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-5-甲基吡啶甲脒(22mg,0.045mmol)在THF(3ml)中的溶液中添加TFAA(47mg,0.225mmol),然后将混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物倾倒至$NaHCO_3$水溶液(20mL)中并且用EtOAc(2x20mL)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na2SO4干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到3-(6-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-5-甲基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(43mg,粗品)。MS计算值:567.1;MS实测值:568.4$[M+H]^+$。

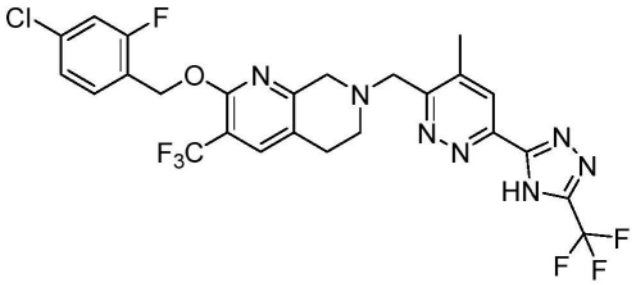
步骤E:3-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-({3-甲基-5-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-基}甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶



[0334] 将3-(6-((3-氯-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-5-甲基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(43mg,0.076mmol)和NH2NH2.H2O(0.47ml)在EtOH(2ml)中的混合物在70℃下在N2下搅拌1小时。将反应混合物通过制备型HPLC纯化以得到3-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-({3-甲基-5-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-基}甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(19.01mg,产率:44.19%)。

[0335] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.00(s,1H),8.23(s,1H),7.56(s,1H),7.49(t,J=8.0Hz,1H),7.23-7.15(m,2H),5.39(s,2H),4.06(s,2H),3.75(s,2H),2.97-2.95(m,2H),2.86-2.83(m,2H),2.54(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-66.47,-117.43。LC-MS:m/z 567.2(M+H)$^{+}$。

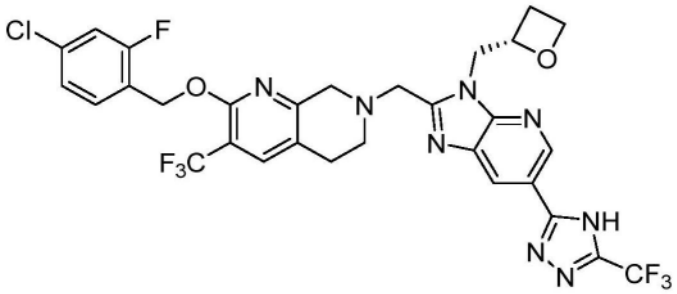
2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-({4-甲基-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]哒嗪-3-基}甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物13)



[0336] 在步骤B中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐和6-甲酰基-5-甲基哒嗪-3-甲腈,根据程序7的类似途径合成化合物13。

[0337] ^{1}H NMR(400MHz,CD3OD)δ8.24(s,1H),7.78(s,1H),7.49(t,J=8.0Hz,1H),7.24-7.18(m,2H),5.47(s,2H),4.18(s,2H),3.75(s,2H),2.97-2.90(m,2H),2.89-2.84(m,2H),2.64(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-64.53,-66.46,-117.43。LC-MS:m/z 602.3(M+H)$^{+}$。

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物16)

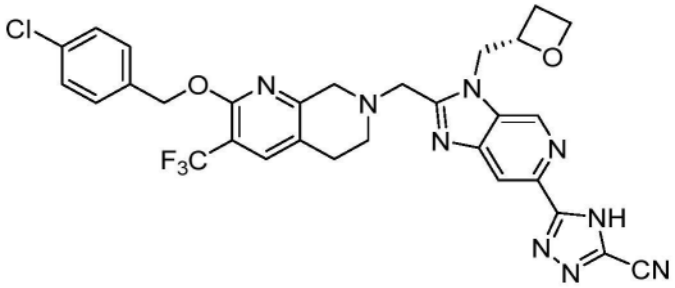


[0338] 在步骤A中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7

(6H)-甲酸叔丁酯,根据程序3的类似途径合成化合物16。

[0339] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.00(d,J=1.6Hz,1H),8.62(d,J=1.6Hz,1H),7.93(s,1H),7.52(t,J=8.0Hz,1H),7.46(dd,J=10.0,2.0Hz,1H),7.31(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),5.43(s,2H),5.11-5.19(m,1H),4.77-4.86(m,1H),4.64-4.72(m,1H),4.43-4.51(m,1H),4.30-4.38(m,1H),4.13-4.24(m,2H),3.74(s,2H),2.80-2.91(m,4H),2.61-2.70(m,1H),2.36-2.46(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.67,-63.33,-115.00。LC-MS:m/z 697.5(M+H)$^{+}$。

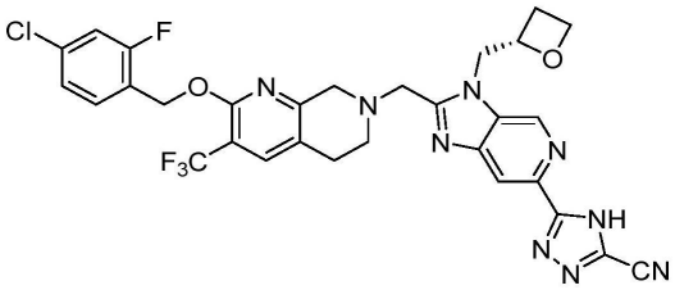
5-[2-({2-[(4-氯苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈(化合物19)



[0340] 在步骤A中使用2-((4-氯苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,根据实施例5的类似途径合成化合物19。

[0341] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.75(br s,1H),9.18(s,1H),8.34(s,1H),7.93(s,1H),7.35-7.50(m,4H),5.39(s,2H),5.05-5.15(m,1H),4.85-4.96(m,1H),4.70-4.80(m,1H),4.43-4.52(m,1H),4.33-4.42(m,1H),4.08-4.28(m,2H),3.66-3.80(m,2H),2.78-2.95(m,4H),2.61-2.72(m,1H),2.31-2.36(m,1H)。^{19}FNMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.65。LC-MS:m/z 636.6(M+H)$^{+}$。

5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈(化合物20)



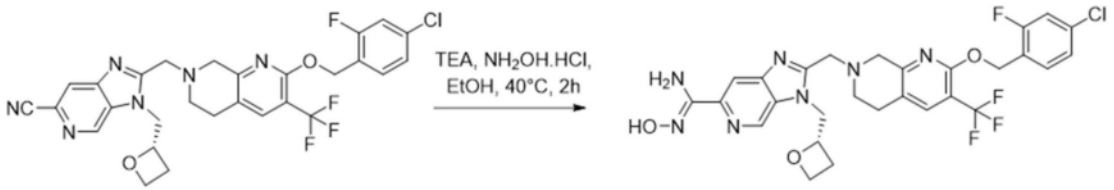
[0342] 在步骤A中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,根据程序5的类似途径合成化合物20。

[0343] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.20(s,1H),8.36(s,1H),7.97(s,1H),7.52(t,J=8.0Hz,1H),7.46(dd,J=10.0,2.0Hz,1H),7.31(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),5.43(s,2H),5.06-5.15(m,1H),4.87-4.96(m,1H),4.71-4.79(m,1H),4.43-4.52(m,1H),4.31-4.42(m,1H),3.80-3.95(m,2H),2.95-3.08(m,2H),2.81-2.92(m,2H),2.62-2.74(m,2H),2.29-2.42(m,

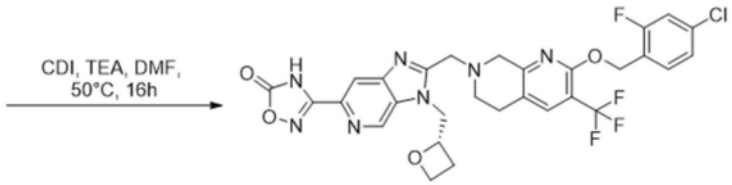
2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.73,-114.99。LC-MS:m/z 654.2(M+H)$^+$。

程序8

3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物18)

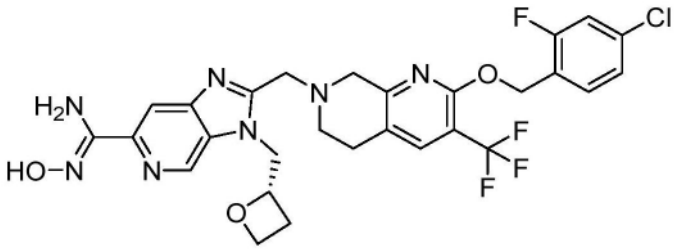


步骤A



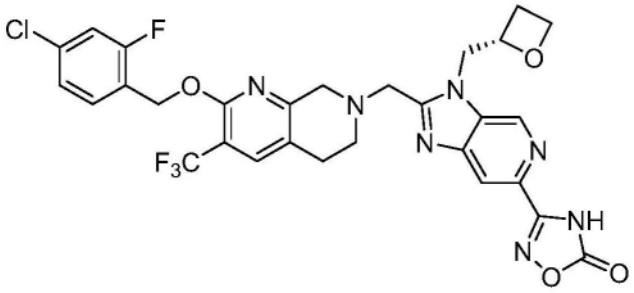
步骤B

步骤A:(S,Z)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲脒



[0344] 将(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈(80mg,0.14mmol)、$HONH_2$ HCl(37.95mg,0.55mmol)、TEA(84.99mg,0.84mmol)在EtOH(4.0mL)中的溶液在40℃下搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并且用EtOAc(15mL×2)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且蒸发以得到(S,Z)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲脒(65mg,产率:76.9%)。LC-MS:m/z 620.3(M+H)$^+$。

步骤B:3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮

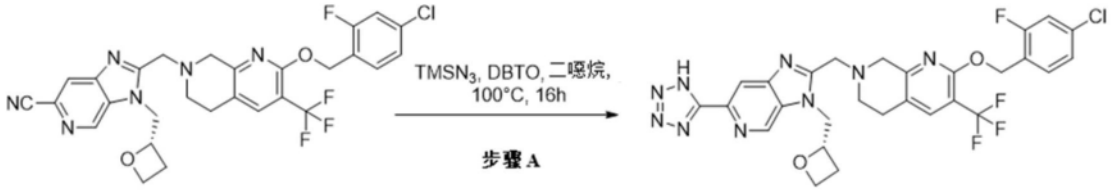


[0345] 将(S,Z)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-N'-羟基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲脒(45mg,0.073mmol)、TEA(22.12mg,0.22mmol)和CDI(17.67mg,0.11mmol)在DMF(2.0mL)中的混合物在50℃下搅拌16小时。将反应混合物通过制备型HPLC(0.1%NH_3H_2O/H_2O/CH_3CN)直接纯化以得到3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(5.46mg,产率:11.6%)。

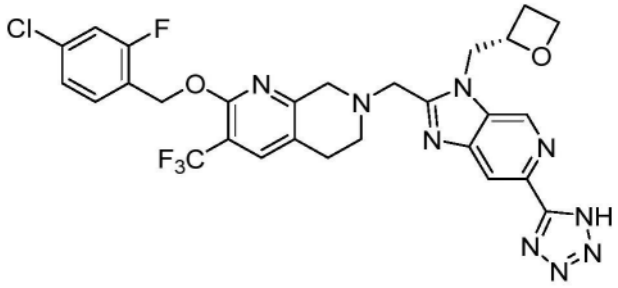
[0346] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.13(s,1H),8.18(s,1H),7.93(s,1H),7.52(t,J=8.0Hz,1H),7.46(dd,J=10.0,2.0Hz,1H),7.32(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),5.43(s,2H),5.05-5.14(m,1H),4.84-4.93(m,1H),4.70-4.77(m,1H),4.43-4.51(m,1H),4.33-4.41(m,1H),4.21(d,J=13.6Hz,1H),4.11(d,J=13.6Hz,1H),3.67-3.80(m,2H),2.77-2.93(m,4H),2.61-2.71(m,1H),2.31-2.43(m,1H)。^{19}FNMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-1.68,-114.99。LC-MS:m/z 646.1(M+H)$^+$。

程序9

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物14)



步骤A:2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶

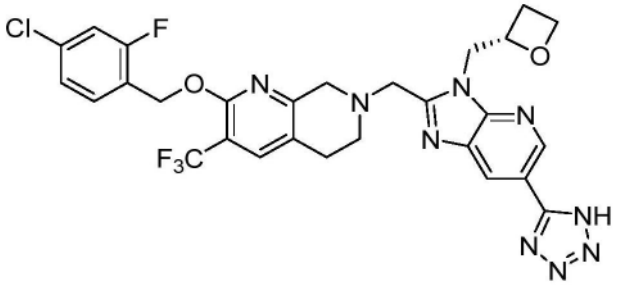


[0347] 将(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈(50mg,

0.085mmol)、$TMSN_3$(49.06mg,0.43mmol)和DBTO(42.31mg,0.17mmol)在二噁烷(2.0mL)中的混合物在100℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温,并且然后通过制备型HPLC(0.1%FA/H_2O/CH_3CN)直接纯化以得到2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(4.41mg,产率:7.6%)。

[0348] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.20(s,1H),8.42(s,1H),7.93(s,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),7.46(dd,J=10.0,2.0Hz,1H),7.31(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),5.42(s,2H),5.06-5.16(m,1H),4.86-4.96(m,1H),4.71-4.79(m,1H),4.34-4.52(m,2H),4.22(d,J=14.0Hz,1H),4.12(d,J=14.0Hz,1H),3.67-3.81(m,2H),2.77-2.93(m,4H),2.61-2.73(m,1H),2.30-2.45(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.68,-114.99。LC-MS:m/z 630.2(M+H)$^+$。

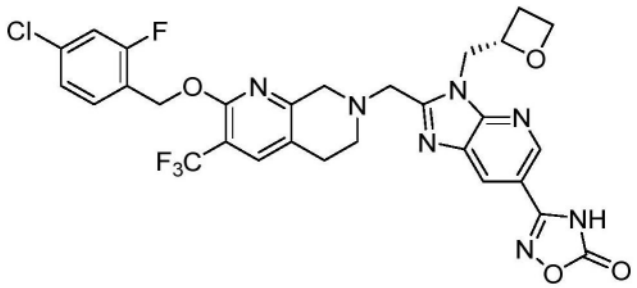
2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物15)



[0349] 在步骤A中使用(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈,根据程序9的类似途径合成化合物15。

[0350] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.02(s,1H),8.59(s,1H),7.93(s,1H),7.52(t,J=8.4Hz,1H),7.45(d,J=9.6Hz,1H),7.31(d,J=7.6Hz,1H),5.43(s,2H),5.12-5.20(m,1H),4.76-4.86(m,1H),4.63-4.73(m,1H),4.42-4.52(m,1H),4.30-4.38(m,1H),4.13-4.24(m,2H),3.75(s,2H),2.79-2.94(m,4H),2.60-2.71(m,1H),2.36-2.49(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.67,-114.99。LC-MS:m/z 630.2(M+H)$^+$。

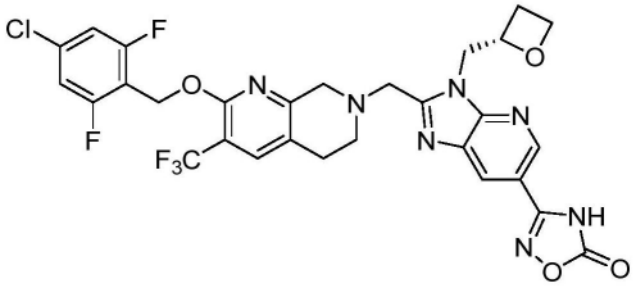
3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物29)



[0351] 使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐,根据程序1的类似途径合成化合物29。

[0352] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.09(s,1H),8.79(d,J=2.0Hz,1H),8.44(s,1H),7.92(s,1H),7.53-7.44(m,2H),7.32-7.30(m,1H),5.42(s,2H),5.15-5.12(m,1H),4.83-4.77(m,1H),4.70-4.65(m,1H),4.48-4.43(m,1H),4.35-4.29(m,1H),4.19-4.18(m,2H),3.71-3.76(m,2H),2.86-2.83(m,4H),2.67-2.62(m,1H),2.39-2.31(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.84,-115.01。LC-MS:m/z 646.1(M+H)$^{+}$。

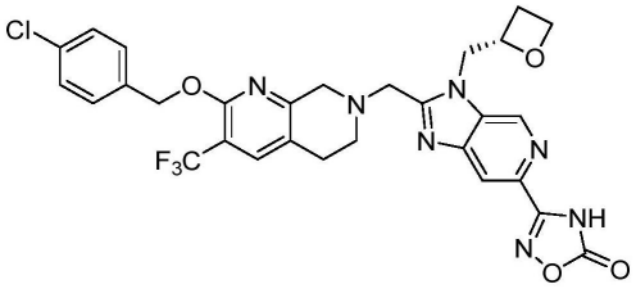
3-[2-({2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物30)



[0353] 在步骤E中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐,根据程序1的类似途径合成化合物30。

[0354] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.11(s,1H),8.80(s,1H),8.46(s,1H),7.92-7.88(m,1H),7.38-7.31(m,2H),5.39(s,2H),5.12-5.15(m,1H),4.69-4.79(m,2H),4.28-4.46(m,4H),3.82-3.89(m,2H),2.85-2.95(m,4H),2.61-2.70(m,1H),2.39-2.43(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.82,-112.04。LC-MS:m/z 666.2(M+H)$^{+}$。

3-[2-({2-[(4-氯苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物31)

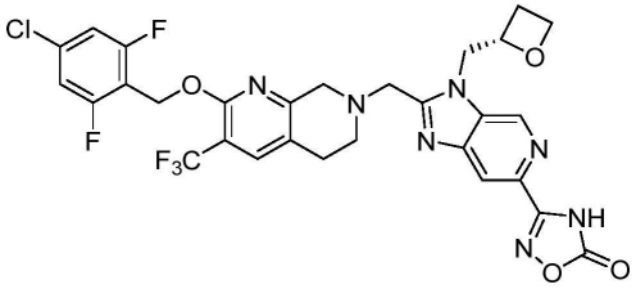


[0355] 在步骤E中使用2-((4-氯苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐和(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序1的类似途径合成化合物31。

[0356] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.25(s,1H),8.27(s,1H),8.05(s,1H),7.44-7.48(m,4H),5.42(s,2H),5.05-5.13(m,1H),4.88-4.94(m,1H),4.58-4.76(m,4H),4.45-4.50(m,1H),4.34-4.39(m,1H),4.17-4.24(m,2H),3.31-3.39(m,2H),2.94-3.03(m,1H),2.67-2.75(m,1H),2.32-2.41(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.84,-74.36。LC-MS:m/z 628.1(M+H)$^{+}$。

3-[2-({2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘

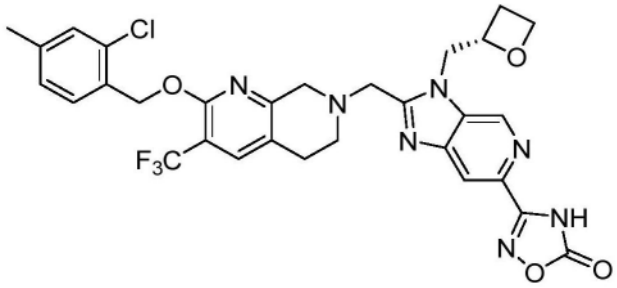
啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物32)



[0357] 在步骤E中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,HCl盐和(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序1的类似途径合成化合物32。

[0358] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.02(br s,1H),9.24(s,1H),8.24(s,1H),7.99(s,1H),7.31-7.40(m,2H),5.42(s,2H),5.04-5.14(m,1H),4.84-4.97(m,1H),4.71-4.79(m,1H),4.45-4.53(m,3H),4.32-4.42(m,1H),3.96-4.03(m,2H),3.11-3.16(m,2H),2.88-2.96(m,2H),2.65-2.72(m,1H),2.32-2.43(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.86,-112.07。LC-MS:m/z 664.4(M+H)$^{+}$。

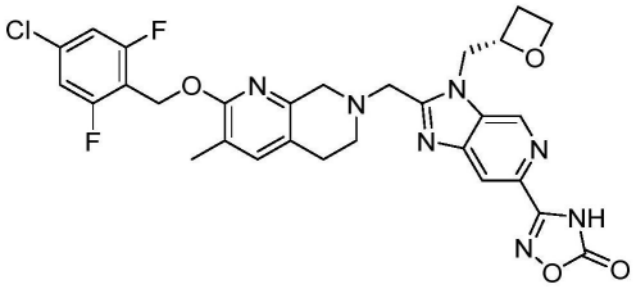
3-[2-({2-[(2-氯-4-甲基苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物33)



[0359] 在步骤E中使用2-((2-氯-4-甲基苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶和(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序1的类似途径合成化合物33。

[0360] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.00(s,1H),9.17(s,1H),8.21(s,1H),7.93(s 1H),7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.32(s,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),5.40(s,2H),5.06-5.11(m,1H),4.87-4.93(m,1H),4.72-4.77(m,1H),4.44-4.49(m,1H),4.34-4.39(m,1H),4.20-4.23(m,1H),4.09-4.13(m,1H),3.67-3.79(m,2H),2.82-2.86(m,4H),2.62-2.68(m,1H),2.33-2.42(m,1H),2.29(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.62。LC-MS:m/z 642.2(M+H)$^{+}$。

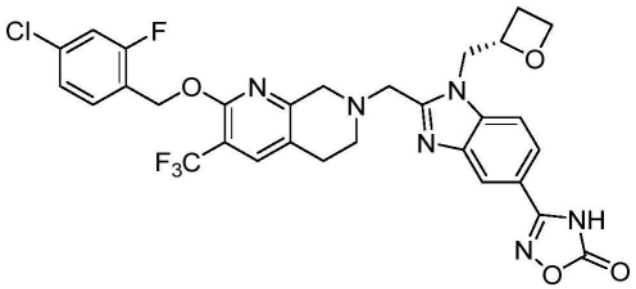
3-[2-({2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-3-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物34)



[0361] 在步骤E中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶和(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序1的类似途径合成化合物34。

[0362] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.06(s,1H),9.25(s,1H),8.28(s,1H),7.38-7.43(m,3H),5.29(s,2H),5.08-5.12(m,1H),4.90-4.94(m,1H),4.73-4.78(m,1H),4.50(dd,J=12.4Hz,6.4Hz,1H),4.33-4.39(m,1H),4.10-4.30(m,2H),3.60-3.85(m,2H),2.87-2.96(m,2H),2.67-2.73(m,2H),2.57-2.66(m,1H),2.32-2.40(m,1H),2.06(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-112.28。LC-MS:m/z 610.3(M+H)$^{+}$。

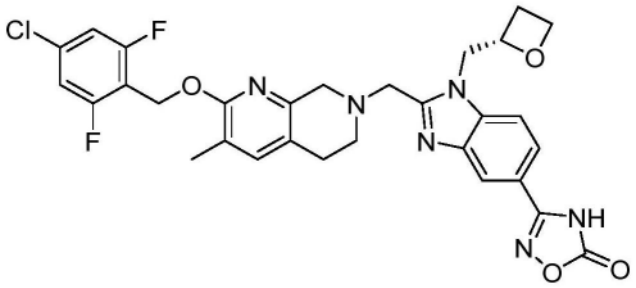
3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物36)



[0363] 在步骤A中使用4-氟-3-硝基苯甲腈,并且在步骤E中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,根据程序1的类似途径合成化合物36。

[0364] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(s,1H),8.09(s,1H),7.92(s,1H),7.82(d,J=8.4Hz,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.51(t,J=8.4Hz,1H),7.46(dd,J=10.0Hz,1.2Hz,1H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),5.42(s,2H),5.03-5.09(m,1H),4.73-4.79(m,1H),4.62(dd,J=15.2Hz,2.4Hz,1H),4.42-4.48(m,1H),4.32-4.37(m,1H),4.15(d,J=13.6Hz,1H),4.04(d,J=13.6Hz,1H),3.64-3.74(m,2H),2.82-2.83(m,4H),2.59-2.67(m,1H),2.32-2.40(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.68,-114.99。LC-MS:m/z 645.2(M+H)$^{+}$。

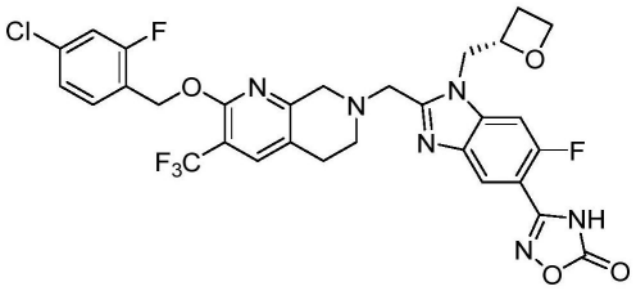
3-[2-({2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-3-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物37)



[0365] 在步骤A中使用4-氟-3-硝基苯甲腈,并且在步骤E中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,根据程序1的类似途径合成化合物37。

[0366] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.84(s,1H),8.07(s,1H),7.78(d,J=8.4Hz,1H),7.71(dd,J=8.4Hz,J=1.2Hz,1H),7.35-7.39(m,2H),7.31(s,1H),5.26-5.29(m,2H),5.03-5.09(m,1H),4.72-4.78(m,1H),4.62(dd,J=14.8Hz,J=2.8Hz,1H),4.42-4.48(m,1H),4.32-4.37(m,1H),4.11(d,J=13.6Hz,1H),4.00(d,J=13.6Hz,1H),3.51-3.60(m,2H),2.73-2.80(m,2H),2.69-2.70(m,2H),2.57-2.66(m,1H),2.32-2.40(m,1H),2.02(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-112.29。LC-MS:m/z 609.3(M+H)$^{+}$。

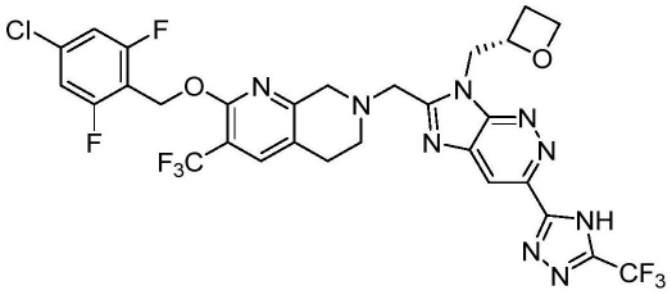
3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-6-氟-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物38)



[0367] 在步骤A中使用2,4-二氟-5-硝基苯甲腈,并且在步骤E中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,根据程序1的类似途径合成化合物38。

[0368] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.85(br s,1H),8.08(d,J=6.0Hz,1H),8.03(s,1H),7.90(d,J=10.8Hz,1H),7.52(t,J=8.0Hz,1H),7.47(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.32(dd,J=8.0Hz,1.6Hz,1H),5.45(s,2H),5.00-5.08(m,1H),4.71-4.80(m,1H),4.58-4.64(m,1H),4.38-4.55(m,3H),4.32-4.37(m,1H),4.06-4.20(m,2H),3.21-3.35(m,2H),2.93-3.02(m,2H),2.62-2.71(m,1H),2.28-2.40(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.83,-114.97,-116.74。LC-MS:m/z 663.1(M+H)$^{+}$。

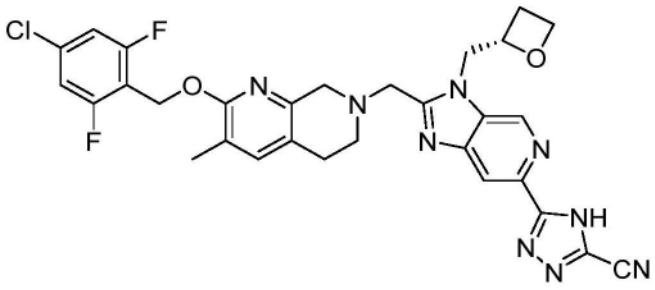
2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-7-[(7-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-6-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物39)



[0369] 在步骤B中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,根据程序4的类似途径合成化合物39。

[0370] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.98(s,1H),8.55(s,1H),7.92(s,1H),7.41-7.38(m,2H),5.39(s,2H),5.23-5.22(m,1H),4.98-4.96(m,1H),4.88-4.84(m,1H),4.49-4.48(m,1H),4.38-4.36(m,1H),4.29(s,2H),3.79(s,2H),2.91-2.88(m,2H),2.84-2.82(m,2H),2.71-2.66(m,1H),2.32(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.77,-63.57,-112.10。LC-MS:m/z 716.2(M+H)$^{+}$。

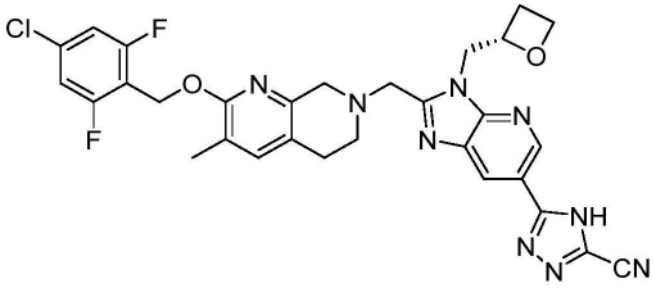
5-[2-({2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-3-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈(化合物40)



[0371] 在步骤A中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-甲基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,根据程序5的类似途径合成化合物40。

[0372] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.80(s,1H),9.25(s,1H),8.39(s,1H),7.41-7.37(m,3H),5.28(s,2H),5.15-5.07(m,1H),4.94-4.88(m,1H),4.78(m,1H),4.52-4.47(m,1H),4.38-4.34(m,1H),4.15-3.99(m,2H),2.90-2.84(m,2H),2.71-2.63(m,2H),2.41-2.32(m,4H),2.11(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-112.27。LC-MS:m/z 618.4(M+H)$^{+}$。

5-[2-({2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-3-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈(化合物41)

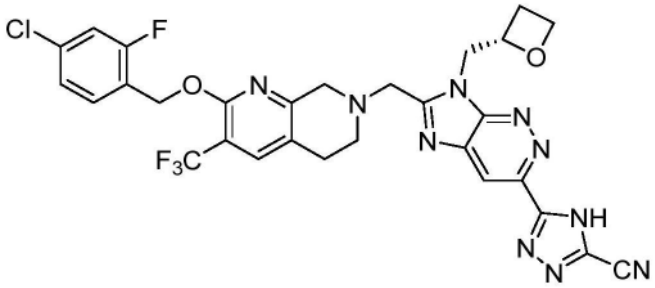


[0373] 在步骤A中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-甲基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7

(6H)-甲酸叔丁酯,并且在步骤B中使用(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈,根据程序5的类似途径合成化合物41。

[0374] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.98-9.06(m,1H),8.64(s,1H),7.37(d,J=7.2Hz,2H),7.32(s,1H),5.26(s,2H),5.09-5.20(m,1H),4.77-4.86(m,1H),4.65-4.74(m,1H),4.42-4.51(m,1H),4.33-4.38(m,1H),4.11-4.29(m,2H),3.58-3.71(m,1H),3.47(s,2H),2.79-2.91(m,1H),2.60-2.78(m,3H),2.36-2.47(m,1H),2.03(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-112.29。LC-MS:m/z 618.3(M+H)$^{+}$。

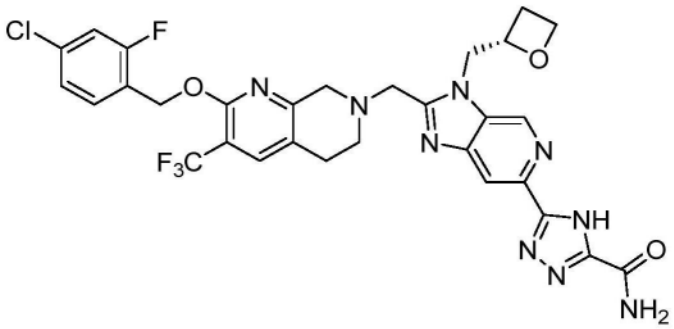
5-[6-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-7-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基]-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈(化合物42)



[0375] 在步骤C中使用(S)-6-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-7-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-甲腈,根据程序5的类似途径合成化合物42。

[0376] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.57(s,1H),7.95(s,1H),7.52(t,J=8.0Hz,1H),7.47(d,J=10.0Hz,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),5.43(s,2H),5.18-5.28(m,1H),4.94-5.04(m,1H),4.81-4.91(m,1H),4.45-4.53(m,1H),4.33-4.41(m,1H),4.24-4.32(m,2H),3.81(s,2H),2.89-2.97(m,2H),2.80-2.88(m,2H),2.65-2.77(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.67,-115.04。LC-MS:m/z 655.4(M+H)$^{+}$。

5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(化合物43)

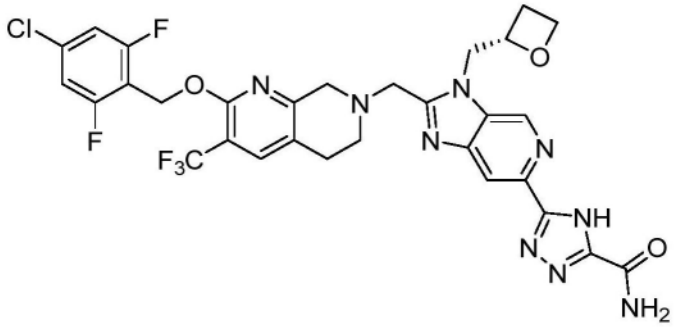


[0377] 在步骤A中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,根据程序5的类似途径合成化合物43。

[0378] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.12(s,1H),8.31(s,1H),7.92(s,1H),7.83(s,1H),7.58(s,1H),7.51(t,J=10.8Hz,1H),7.44(d,J=9.6Hz,1H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),5.42

(s,2H),5.05-5.17(m,1H),4.82-4.93(m,1H),4.69-4.78(m,1H),4.43-4.53(m,1H),4.33-4.42(m,1H),4.20(d,J＝13.6Hz,1H),4.10(d,J＝13.6Hz,1H),3.64-3.82(m,2H),2.78-2.93(m,4H),2.67-2.71(m,1H),2.35-2.44(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.66,-115.00。LC-MS:m/z 672.3(M+H)$^+$。

5-[2-({2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(化合物44)

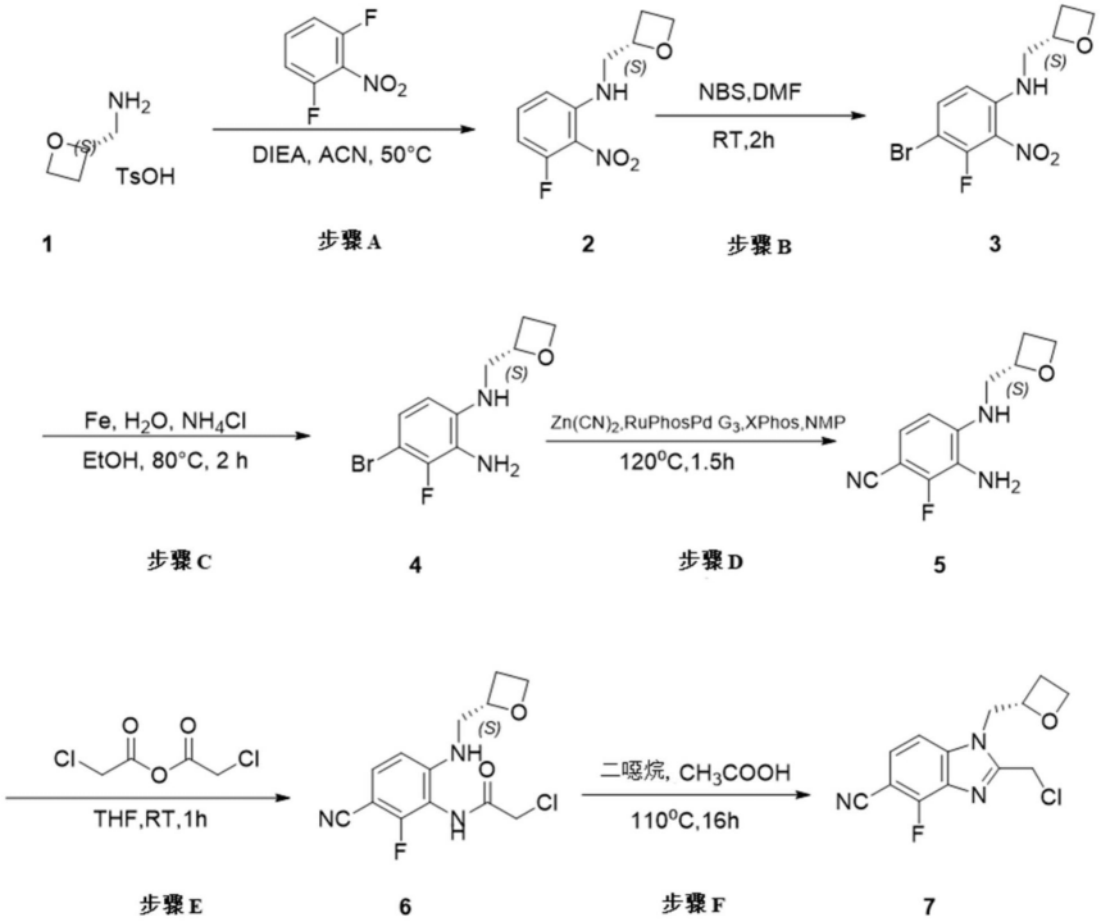


[0379] 在步骤A中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,根据程序5的类似途径合成化合物44。

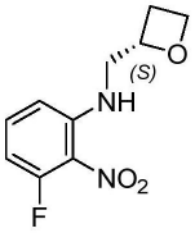
[0380] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.18(s,1H),8.35(s,1H),7.97-7.89(m,2H),7.64(s,1H),7.39(d,J＝7.2Hz,2H),5.41(s,2H),5.11-5.09(m,1H),4.92-4.87(m,1H),4.76-4.72(m,1H),4.48-4.45(m,1H),4.40-4.36(m,1H),3.91-4.03(m,2H),3.00-3.11(m,2H),2.89-2.87(m,2H),2.67-2.66(m,2H),2.40-2.36(m,1H),2.33-2.32(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.85,-112.07。LC-MS:m/z 691.0(M+H)$^+$。

程序10

3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物45)

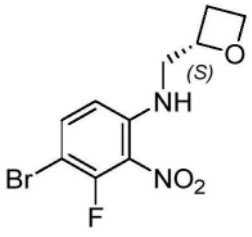


步骤A:(S)-3-氟-2-硝基-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)苯胺



[0381] 将(S)-氧杂环丁烷-2-基甲胺,TsOH盐(4.7g,54.0mmol)、1,3-二氟-2-硝基苯(12.6g,79.2mmol)和DIEA(34.4g,267.0mmol)在CH_3CN(120mL)中的混合物在50℃下搅拌5小时。将所得混合物浓缩,并且然后通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc=1/1)纯化以得到(S)-3-氟-2-硝基-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)苯胺(4.1g,产率:36.3%)。MS计算值:226.08;MS实测值:227.3$[M+H]^+$。

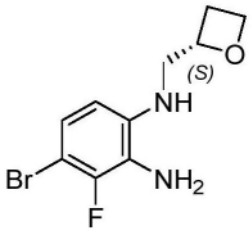
步骤B:(S)-4-溴-3-氟-2-硝基-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)苯胺



[0382] 将(S)-3-氟-2-硝基-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)苯胺(4.1g,18.1mmol)和NBS(3.8g,21.3mmol)在DMF(80mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将混合物倾倒至饱和Na_2SO_3中

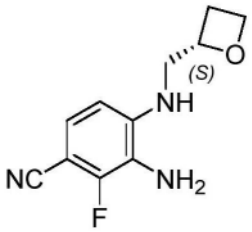
并且用EtOAc(100mL)萃取并且用盐水(100mL*3)洗涤。将有机层分离并且经Na_2SO_4干燥,过滤,并且通过反相柱(PE/EtOAc＝1/1)纯化以得到(S)-4-溴-3-氟-2-硝基-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)苯胺(6.5g,产率:97.0%)。MS计算值:303.99;MS实测值:348.3$[M+H+41]^+$。

步骤C:(S)-4-溴-3-氟-N1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)苯-1,2-二胺



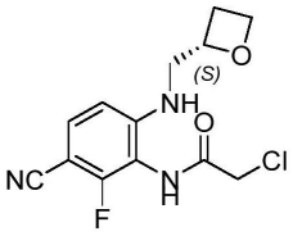
[0383] 将(S)-4-溴-3-氟-2-硝基-N-(氧杂环丁烷-2-基甲基)苯胺(6.5g,21.4mmol)、Fe(6.0g,107.1mmol)和NH_4Cl(5.72g,106.0mmol)在EtOH/H_2O(50mL/10mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。将混合物用DCM(50mL)稀释并且用盐水(50mL*3)洗涤。将有机层分离并且经干燥Na_2SO_4,过滤,并且通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc＝1/1)纯化以得到(S)-4-溴-3-氟-N1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)苯-1,2-二胺(5.3g,产率:90.4%)。MS计算值:274.01;MS实测值:274.9$[M+H]^+$。

步骤D:(S)-3-氨基-2-氟-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲腈



[0384] 将(S)-4-溴-3-氟-N1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)苯-1,2-二胺(2.2g,8.03mmol)、$Zn(CN)_2$(1.41g,12.05mmol)、RuPhos Pd G3(0.67g,0.80mmol)和XPhos(383mg,0.80mmol)在NMP(10mL)中的混合物在120℃下在Ar下搅拌1.5小时。将混合物用EtOAc(100mL)稀释并且用饱和NaCl(100mL*3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,浓缩,并且然后通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc＝1/1)纯化以得到(S)-3-氨基-2-氟-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲腈(1.13g,产率:63.8%)。MS计算值:221.10;MS实测值:222.4$[M+H]^+$。

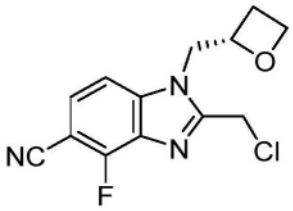
步骤E:(S)-2-氯-N-(3-氰基-2-氟-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)乙酰胺



[0385] 将(S)-3-氨基-2-氟-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲腈(1.13g,5.11mmol)和2-氯乙酸酐(875mg,5.12mmol)在THF(15mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将混合物倾倒至饱和Na_2CO_3中并且用EtOAc(100mL)萃取并且用盐水(100mL*3)洗涤。将有机层分离并且经Na_2SO_4干燥,过滤,并且通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc＝1/1)纯化以得到(S)-2-氯-N-(3-

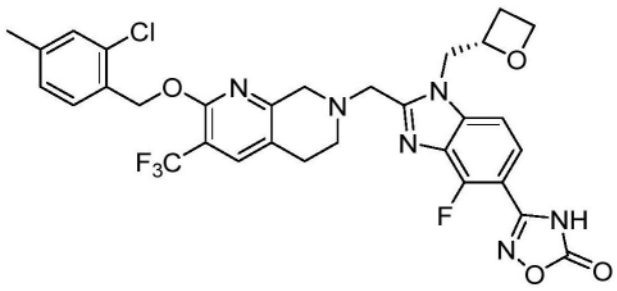
氰基-2-氟-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)乙酰胺(1.2g,产率:79.0%)。MS计算值:297.07;MS实测值:298.1[M+H]$^+$。

步骤F:(S)-2-(氯甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈



[0386] 将(S)-2-氯-N-(3-氰基-2-氟-6-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯基)-乙酰胺(1.2g,4.04mmol)在AcOH/二噁烷(2mL/20mL)中的混合物在110℃下搅拌16小时。将混合物倾倒至饱和Na_2CO_3中并且用EtOAc(100mL)萃取并且用盐水(100mL*3)洗涤。将有机层过滤并且通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc=1/1)纯化以得到(S)-2-(氯甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈(354mg,产率:31%)。MS计算值:279.06;MS实测值:280.1[M+H]$^+$。

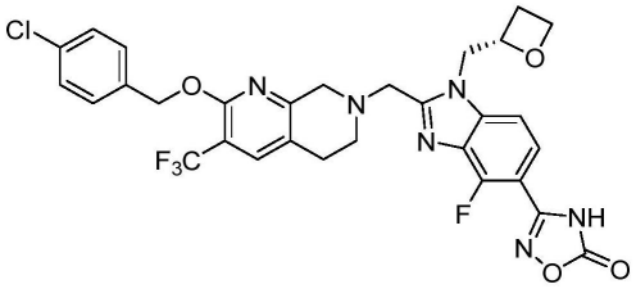
3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物45)



[0387] 然后,在步骤E中使用((S)-2-(氯甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈和(2-((2-氯-4-甲基苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,根据程序1的类似途径合成化合物45。

[0388] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.82(s,1H),7.92(s,1H),7.57-7.66(m,2H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.31(s,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),5.41(s,2H),5.05-5.08(m,1H),4.76(dd,J=15.2Hz,6.8Hz,1H),4.73(dd,J=15.2Hz,2.8Hz,1H),4.42-4.48(m,1H),4.32-4.38(m,1H),4.16(d,J=13.6Hz,1H),4.06(d,J=13.6Hz,1H),3.67-3.77(m,2H),2.82-2.84(m,4H),2.57-2.67(m,1H),2.33-2.45(m,1H),2.23(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.60,-126.09。LC-MS:m/z 659.3(M+H)$^+$。

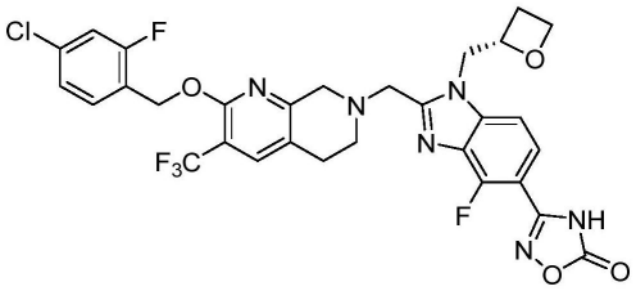
3-[2-({2-[(4-氯苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-4-氟-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物46)



[0389] 在步骤E中使用((S)-2-(氯甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈和2-((4-氯苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,根据程序1的类似途径合成化合物46。

[0390] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.86(br s,1H),8.03(s,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.59-7.66(m,1H),7.40-7.47(m,4H),5.42(s,2H),5.01-5.10(m,1H),4.74-4.84(m,1H),4.61-4.69(m,1H),4.41-4.50(m,2H),4.29-4.38(m,2H),4.02-4.17(m,2H),3.12-3.35(m,2H),2.91-3.01(m,2H),2.62-2.73(m,1H),2.28-2.39(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.79,-125.63。LC-MS:m/z 663.0(M+H)$^{+}$。

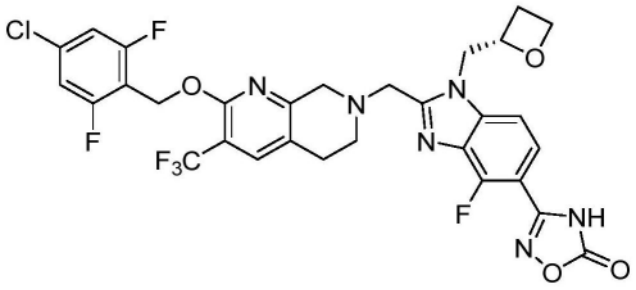
3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-4-氟-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物47)



[0391] 在步骤E中使用((S)-2-(氯甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈和2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,根据程序1的类似途径合成化合物47。

[0392] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.85(br s,1H),8.03(s,1H),7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.59-7.66(m,1H),7.53(t,J=8.0Hz,1H),7.46(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.32(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),5.45(s,2H),5.01-5.10(m,1H),4.74-4.84(m,1H),4.61-4.70(m,1H),4.38-4.59(m,3H),4.29-4.38(m,1H),4.06-4.26(m,2H),3.19-3.45(m,2H),2.92-3.06(m,2H),2.61-2.73(m,1H),2.27-2.40(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.84,-114.96,-125.47。LC-MS:m/z 663.0(M+H)$^{+}$。

3-[2-({2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-4-氟-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物48)

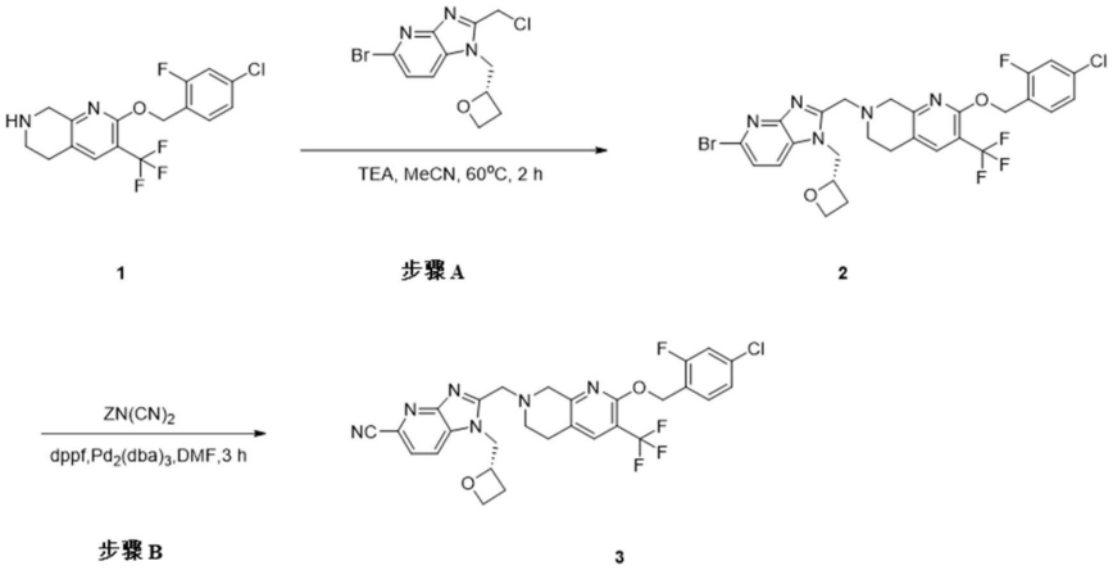


[0393] 在步骤E中使用((S)-2-(氯甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈和2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,根据程序1的类似途径合成化合物48。

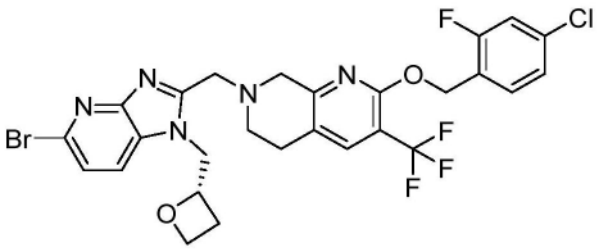
[0394] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.78(s,1H),7.72-7.68(m,1H),7.64-7.54(m,1H),7.20-7.16(m,2H),5.74-5.64(m,2H),5.50(m,1H),4.91(m,4H),4.48-4.40(m,2H),4.07-4.02(m,2H),3.46-3.33(m,2H),3.22-3.11(m,2H),2.98-2.82(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-64.64,-114.33,-129.63。LC-MS:m/z 681.3$(M+H)^+$。

程序11

3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物49)



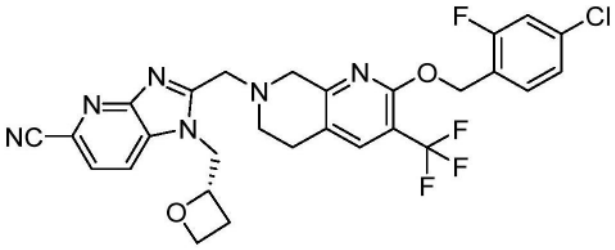
步骤A:(S)-7-((5-溴-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶



[0395] 将2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(114mg,0.317mmol)、(S)-5-溴-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶

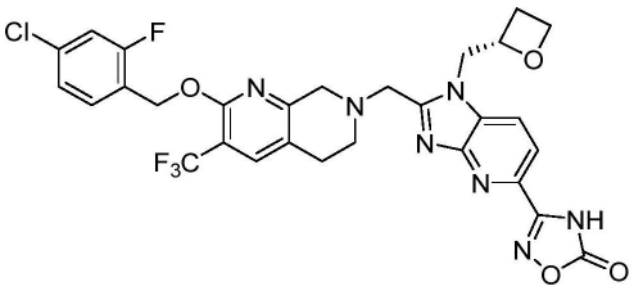
(110mg,0.439mmol)和TEA(96mg,0.951mmol)在MeCN(3.0mL)中的混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物用DCM(50mL)稀释并且用盐水(50mL*3)洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,并且浓缩以得到(S)-7-((5-溴-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(208mg,产率:102%)。MS计算值:639.1;MS实测值:640.1$[M+H]^+$。

步骤B:(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈



[0396] 将(S)-7-((5-溴-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(208mg,0.326mmol)、$Zn(CN)_2$(114mg,0.977mmol)、dppf(9mg,0.016mmol)和$Pd_2(dba)_3$(30mg,0.026mmol)在DMF(3mL)中的溶液在125℃下在Ar下搅拌3小时。将混合物用DCM(50mL)稀释并且用盐水(50mL*3)洗涤。将有机相经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩。将混合物通过反相柱纯化以得到(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈(160mg,产率:84%)。MS计算值:586.2;MS实测值:587.3$[M+H]^+$。

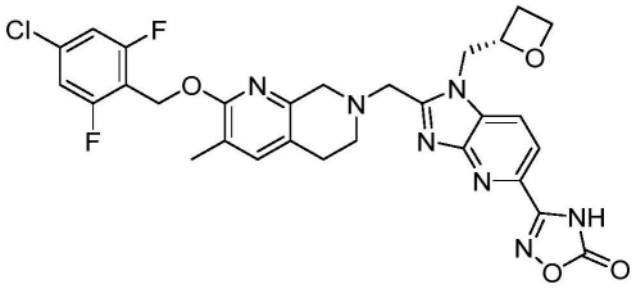
叔丁基3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮



[0397] 然后,在步骤A中使用((S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲腈,根据程序8的类似途径合成化合物49。

[0398] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.17(s,1H),8.27(d,J=8.4Hz,1H),7.87-7.92(m,2H),7.49-7.54(m,1H),7.46(dd,J=10.0Hz,2Hz,1H),7.30-7.33(m,1H),5.43(s,2H),5.04-5.10(m,1H),4.77-4.82(m,1H),4.64-4.68(m,1H),4.43-4.48(m,1H),4.34-4.38(m,1H),4.21(d,J=14.0Hz,1H),4.12(d,J=14.0Hz,1H),3.70-3.80(m,2H),2.81-2.88(m,4H),2.56-2.69(m,1H),2.36-2.40(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.67,-115.00。LC-MS:m/z 646.5$(M+H)^+$。

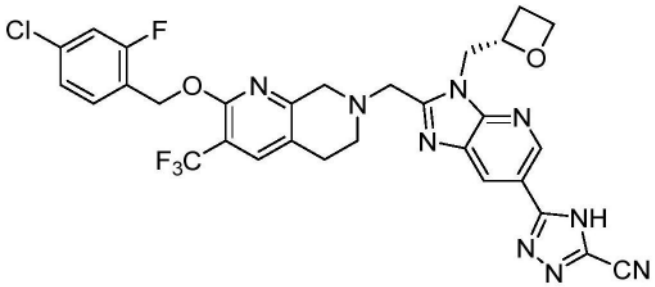
3-[2-({2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-3-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物50)



[0399] 在步骤A中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,根据程序11的类似途径合成化合物50。

[0400] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.12(s,1H),8.26(d,J=8.4Hz,1H),7.87(d,J=8.4Hz,1H),7.38(d,J=7.2Hz,2H),7.31(s,1H),5.26(s,2H),5.06-5.07(m,1H),4.77-4.79(m,1H),4.65-4.69(m,1H),4.45-4.46(m,1H),4.34-4.36(m,1H),4.17(d,J=13.6Hz,1H),4.07(d,J=13.6Hz,1H),3.58-3.62(m,2H),2.79-2.82(m,2H),2.67-2.73(m,2H),2.58-2.65(m,1H),2.32-2.43(m,1H),1.99-2.03(m,3H)。^{19}FNMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-112.29。LC-MS:m/z 610.3(M+H)$^{+}$。

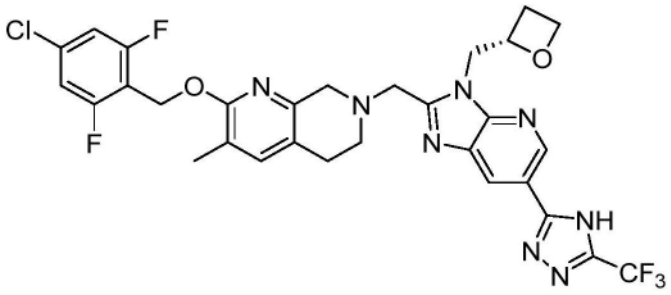
5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈(化合物17)



[0401] 在步骤A中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,并且在步骤B中使用(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈,根据程序5的类似途径合成化合物17。

[0402] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.01(d,J=1.6Hz,1H),8.65(d,J=1.6Hz,1H),7.95(s,1H),7.52(t,J=8.4Hz,1H),7.46(dd,J=1.6Hz,J=8.8Hz,1H),7.31(dd,J=2.0Hz,J=8.4Hz,1H),5.43(s,2H),5.11-5.17(m,1H),4.79-4.84(m,1H),4.66-4.71(m,1H),4.44-4.49(m,1H),4.30-4.36(m,2H),4.21-4.28(m,1H),3.75-3.88(m,1H),3.45-3.48(m,1H),2.91-3.01(m,1H),2.84-2.90(m,2H),2.63-2.71(m,1H),2.38-2.45(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.71,-115.00。LC-MS:m/z 654.2(M+H)$^{+}$。

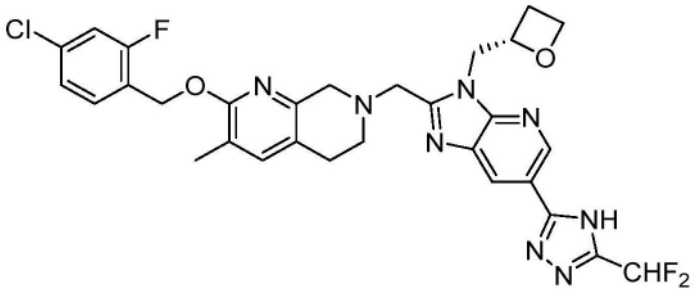
2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-3-甲基-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物51)



[0403] 在步骤A中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-甲基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,根据程序3的类似途径合成化合物51。

[0404] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.42(s,1H),9.00(d,J=1.6Hz,1H),8.62(s,1H),7.37(d,J=7.2Hz,2H),7.31(s,1H),5.26(s,2H),5.16-5.13(m,1H),4.84-4.79(dd,J_1=6.0Hz,J_2=6.4Hz,1H),4.71-4.67(dd,J_1=4.0Hz,J_2=3.6Hz,1H),4.48-4.44(m,1H),4.37-4.31(m,1H),4.19-4.10(m,2H),3.61(s,2H),2.81-2.80(m,2H),2.72-2.71(m,2H),2.63-2.54(m,1H),2.44-2.32(m,1H),2.02(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-63.51,-112.29。LC-MS:m/z 661.3(M+H)$^{+}$。

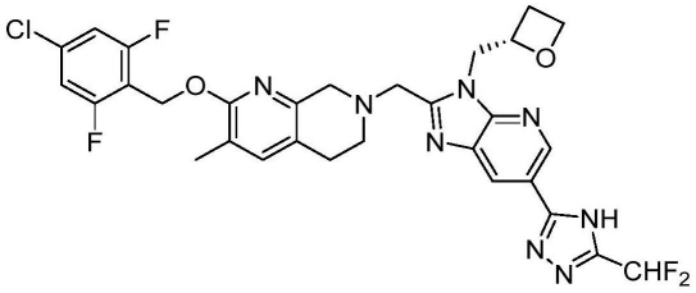
2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-({6-[5-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}甲基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物52)



[0405] 在步骤A中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-甲基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,并且在步骤D中使用2,2-二氟乙酸酐,根据程序3的类似途径合成化合物52。

[0406] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.04(s,0.8H),9.00(d,J=2Hz,1H),8.60(d,J=2Hz,1H),7.54(t,J=16.4Hz,1H),7.43(dd,$_{J1}$=2Hz,$_{J2}$=2Hz,1H),7.33(s,1H),7.29-7.04(m,2H),5.29(s,2H),5.16-5.13(m,1H),4.86-4.78(m,1H),4.71-4.66(m,1H),4.49-4.44(m,1H),4.36-4.31(m,1H),4.18-4.09(m,2H),3.60(s,2H),2.80-2.79(m,2H),2.73-2.70(m,2H),2.67-2.66(m,1H),2.33-2.28(m,1H),2.10(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-115.33,-115.84。LC-MS:m/z625.4(M+H)$^{+}$。

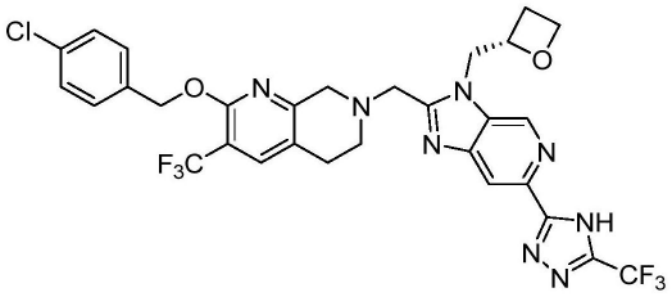
2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-7-({6-[5-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}甲基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物53)



[0407] 在步骤A中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-甲基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,并且在步骤D中使用2,2-二氟乙酸酐,根据程序3的类似途径合成化合物53。

[0408] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.06(d,J=2Hz,1H),8.65(d,J=2Hz,1H),7.23(s,1H),7.08(d,J=7.2Hz,2H),6.91(t,J=107.2Hz,1H),5.30-5.27(m,3H),4.98-4.92(m,2H),4.62-4.60(m,1H),4.43-4.40(m,1H),4.27-4.18(m,2H),3.65(s,2H),2.89-2.86(m,2H),2.81-2.78(m,2H),2.71-2.77(m,1H),2.54-2.51(m,1H),2.06(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-114.24,-117.86。LC-MS:m/z 643.4(M+H)$^{+}$。

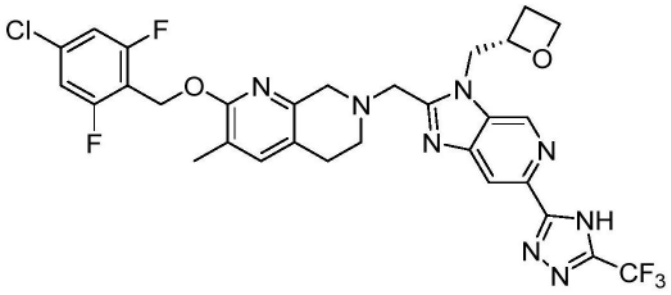
2-[(4-氯苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物54)



[0409] 在步骤B中使用2-((4-氯苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐和(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序3的类似途径合成化合物54。

[0410] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.42(br s,1H),9.17(s,1H),8.33(s,1H),7.93(s,1H),7.40-7.46(m,4H),5.39(s,2H),5.05-5.16(m,1H),4.85-4.97(m,1H),4.69-4.80(m,1H),4.42-4.52(m,1H),4.33-4.42(m,1H),4.18-4.26(m,1H),4.06-4.15(m,1H),3.64-3.80(m,2H),2.78-2.90(m,2H),2.61-2.72(m,2H),2.31-2.43(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.63,-63.74。LC-MS:m/z 679.4(M+H)$^{+}$。

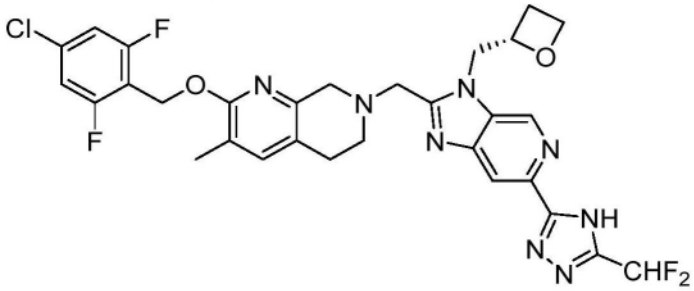
2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-3-甲基-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物55)



[0411] 在步骤A中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-甲基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,并且在步骤B中使用(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序3的类似途径合成化合物55。

[0412] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.43(s,1H),9.18(s,1H),8.33(s,1H),7.38-7.35(m,2H),7.32(s,1H),5.25(s,2H),5.13-5.07(m,1H),4.94-4.88(m,1H),4.78-4.73(m,1H),4.52-4.45(m,1H),4.40-4.35(m,1H),4.24-4.04(m,2H),3.64-3.54(m,2H),2.91-2.79(m,2H),2.72-2.64(m,3H),2.43-2.37(m,1H),2.03(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.73,-112.29。LC-MS:m/z 661.3(M+H)$^{+}$。

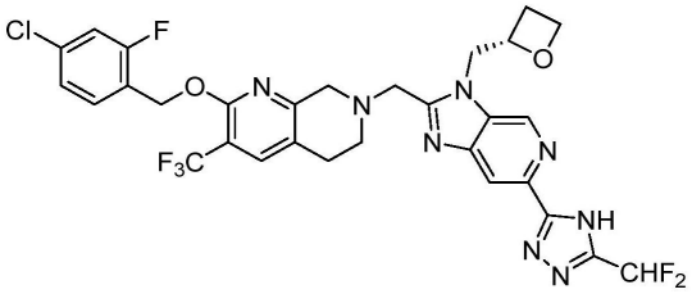
2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-7-({6-[5-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基}甲基)-3-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物56)



[0413] 在步骤A中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-甲基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,在步骤B中使用(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,并且在步骤D中使用2,2-二氟乙酸酐,根据程序3的类似途径合成化合物56。

[0414] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.25(s,1H),8.41(s,1H),7.45(s,1H),7.35(d,J=7.6Hz,2H),7.01-7.27(m,1H),5.30(s,2H),5.06-5.15(m,1H),4.86-4.95(m,1H),4.69-4.79(m,1H),4.45-4.54(m,1H),4.33-4.42(m,1H),4.19-4.32(m,2H),3.39-3.53(m,2H),2.91-3.02(m,2H),2.66-2.81(m,1H),2.52-2.55(m,2H),2.31-2.44(m,1H),2.08(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-112.13,-115.79。LC-MS:m/z 643.1(M+H)$^{+}$。

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-({6-[5-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基}甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物57)

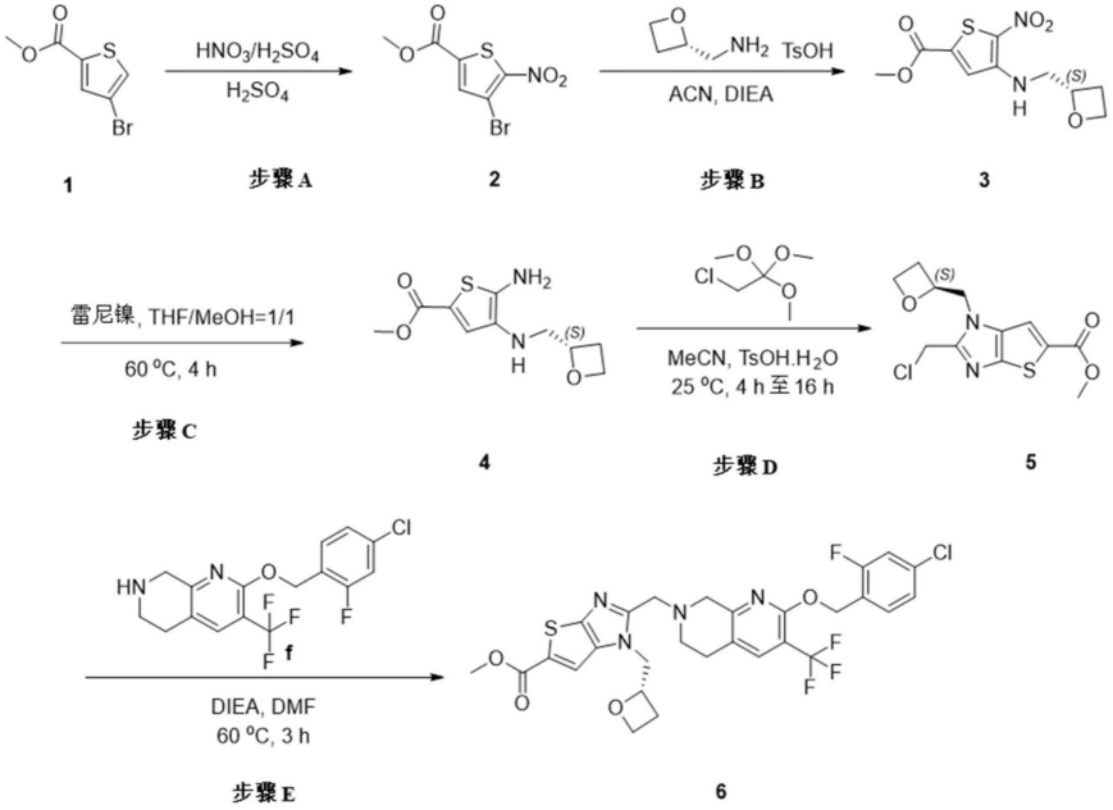


[0415] 在步骤A中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,在步骤B中使用(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,并且在步骤D中使用2,2-二氟乙酸酐,根据程序3的类似途径合成化合物57。

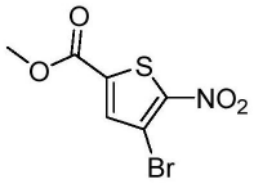
[0416] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.02(s,1H),9.15(s,1H),8.31(s,1H),7.92(s,1H),7.49-7.53(m,1H),7.45(d,J=10.4Hz,1H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.13(t,J=52.0Hz,1H),5.42(s,2H),5.05-5.16(m,1H),4.84-4.95(m,1H),4.67-4.80(m,1H),4.43-4.52(m,1H),4.33-4.41(m,1H),4.21(d,J=13.6Hz,1H),4.11(d,J=13.6Hz,1H),3.66-3.82(m,2H),2.77-2.93(m,4H),2.62-2.70(m,1H),2.35-2.44(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.67,-115.00,-115.76。LC-MS:m/z 679.2(M+H)$^{+}$。

程序12

3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物58)

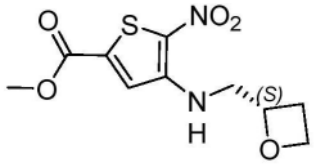


步骤A:4-溴-5-硝基噻吩-2-甲酸甲酯



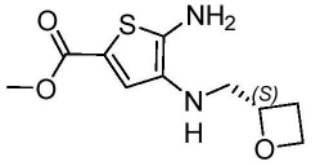
[0417] 在-5-10℃下,向4-溴噻吩-2-甲酸甲酯(10.0g,45.25mmol,1.0当量)在浓H_2SO_4(33mL)中的溶液中添加在浓H_2SO_4(20mL)中的发烟HNO_3的溶液(6.67mL,3.5当量),并且将反应混合物在-10℃下在N_2下搅拌1小时。在反应完成后,将混合物添加至冰(500g)中,用EtOAc(300mL*2)萃取,并且将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(用PE/EA=10/1洗脱)纯化以得到4-溴-5-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(9.625g,80.27%产率)。MS计算值:264.9;MS实测值:235.9[M+H-30]$^+$。

步骤B:(S)-5-硝基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)噻吩-2-甲酸甲酯



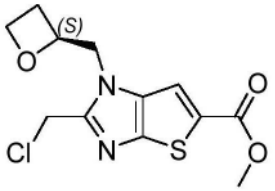
[0418] 向4-溴-5-硝基噻吩-2-甲酸甲酯(6g,22.64mmol)在MeCN(200mL)中的溶液中添加(S)-氧杂环丁烷-2-基甲胺、对甲苯磺酸盐(11.7g,45.3mmol)和DIEA(8.76g,67.9mmol),并且将反应混合物在60℃下搅拌18h。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过快速柱色谱法(用DCM/MeOH=50/1洗脱)纯化以得到(S)-5-硝基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)噻吩-2-甲酸甲酯(5.15g,83.63%产率)。MS计算值:272.05;MS实测值:273.1[M+H]$^+$。

步骤C:(S)-5-氨基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)噻吩-2-甲酸甲酯



[0419] 向(S)-5-硝基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)噻吩-2-甲酸甲酯(500mg,1.84mmol)在MeOH(40mL)和THF(40mL)中的溶液中添加雷尼镍(200mg),并且将反应混合物在60℃下在H_2气球下搅拌4h。冷却至室温后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并且将滤液在真空中浓缩以得到粗(S)-5-氨基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)噻吩-2-甲酸甲酯(445mg,粗品),将其不经进一步纯化而直接用于下一步骤。MS计算值:242.07;MS实测值:243.1[M+H]$^+$。

步骤D:(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-甲酸甲酯

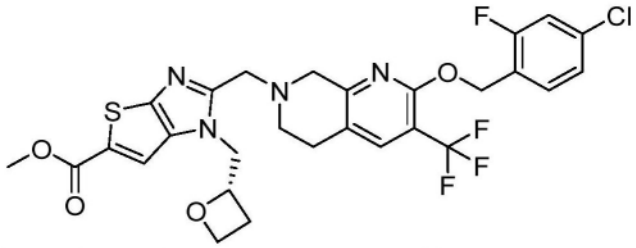


[0420] 向粗(S)-5-氨基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)噻吩-2-甲酸甲酯(445mg,1.84mmol)在MeCN(50mL)中的溶液中添加1,1,1-三甲氧基-2-氯乙烷(426mg,2.76mmol),随

后添加TsOH.H_2O(70mg,0.368mmol),并且将反应混合物在25℃下在N_2下搅拌6h。将反应混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过快速柱色谱法(用PE/EA=1/1洗脱)纯化以得到(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-甲酸甲酯(170mg,25.7%产率)。MS计算值:300.03;MS实测值:301.0$[M+H]^+$。

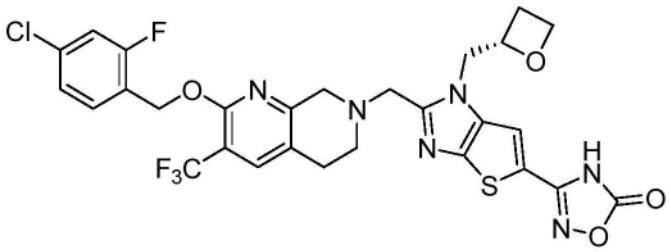
[0421] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.96(s,1H),5.08-5.02(m,3H),4.67-4.63(m,1H),4.62-4.46(m,2H),4.37-4.31(m,1H),3.84(s,3H),2.71-2.66(m,1H),2.38-2.32(m,1H)。

步骤E:(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-甲酸甲酯



[0422] 向(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-甲酸甲酯(170mg,0.567mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(295mg,0.623mmol)和DIEA(366mg,2.835mmol),并且将反应混合物在60℃下在N_2下搅拌3h。将反应混合物添加至水(20mL)中,用EtOAc(20mL*2)萃取,并且将合并的有机层用盐水(20mL*2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(用PE/EA=2/1洗脱)纯化以得到(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-甲酸甲酯(160mg,45.2%产率)。MS计算值:624.12;MS实测值:625.2$[M+H]^+$。

3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-基]-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物58)

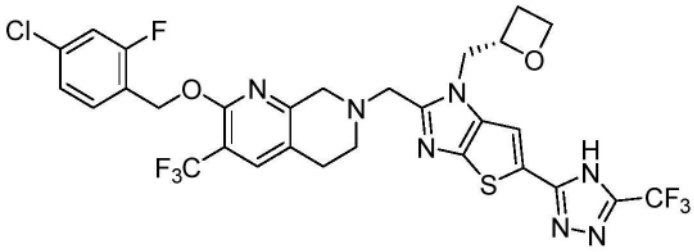


[0423] 然后,在步骤D中使用(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-甲酸甲酯,并且在步骤H中使用CDI,根据程序4的类似途径合成化合物58。

[0424] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.18(s,1H),8.02(s,1H),7.82(s,1H),7.54-7.50(t,J=16.4Hz,1H),7.49-7.46(dd,J1=2Hz,J2=2Hz,1H),7.33-7.31(dd,J1=2Hz,J2=1.6Hz,1H),5.46(s,2H),5.05-5.02(m,1H),4.68-4.62(m,1H),4.58-4.57(m,1H),4.54-4.48(m,2H),4.46-4.43(m,2H),4.34-4.31(m,1H),4.05-4.13(m,2H),3.21-3.34(m,2H),2.91-3.01(m,2H),2.70-2.65(m,1H),2.36-2.32(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.84,-114.95。

LC-MS:m/z 651.1(M+H)$^+$。

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-5-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物59)

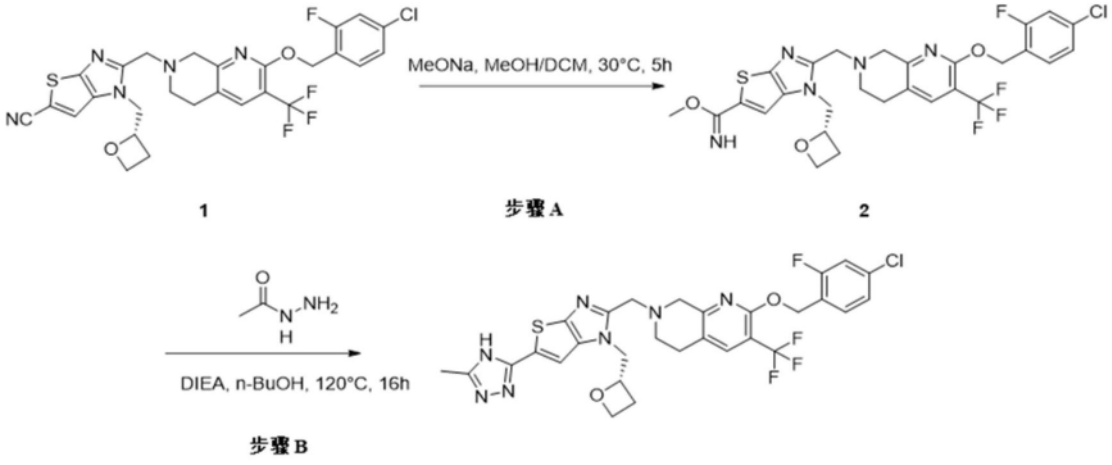


[0425] 在步骤C中使用(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-甲腈,根据程序3的类似途径合成化合物59。

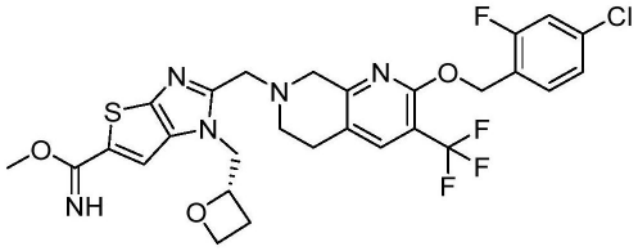
[0426] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.31(s,1H),7.90(d,J=8.8Hz,2H),7.53-7.45(m,2H),7.31(dd,J_1=2Hz,J_2=1.6Hz,1H),5.43(s,2H),5.07-5.04(m,1H),4.66-4.60(m,1H),4.55-4.45(m,2H),4.34-4.31(m,1H),4.03-3.93(m,2H),3.67(s,2H),2.80-2.73(m,4H),2.62-2.60(m,1H),2.37-2.32(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.68,-63.82,-114.98。LC-MS:m/z 702.2(M+H)$^+$。

程序13

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-{[5-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物60)

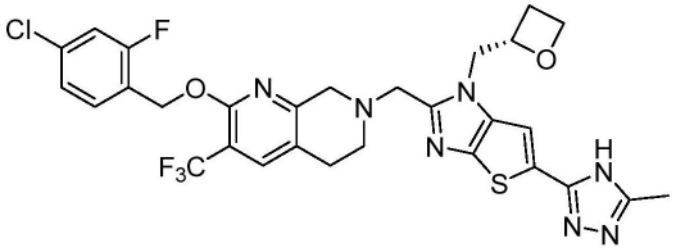


步骤A:(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-亚胺酸甲酯



[0427] 将(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-甲腈(250mg,0.42mmol)和MeONa(228.43mg,4.23mmol)在MeOH/DCM(2.0mL/2.0mL)中的混合物在30℃下搅拌5h。将反应混合物浓缩并且通过柱色谱法(DCM/MeOH=100/1)纯化以得到(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-亚胺酸甲酯(198mg,产率:75.1%)。MS计算值:623.14;MS实测值:624.1[M+H]$^+$。

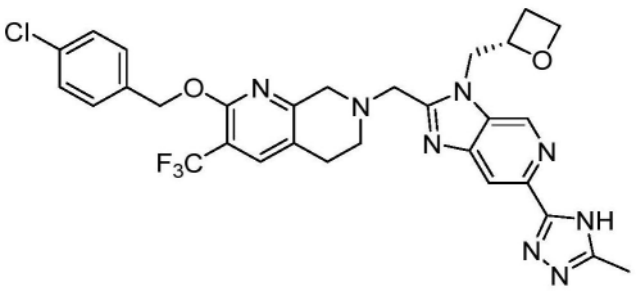
步骤B:2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-{[5-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物60)



[0428] 将(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-5-亚胺酸甲酯(188mg,0.30mmol)、乙酰肼(4.69mg,0.60mmol)和DIEA(116.10mg,0.90mmol)在n-BuOH(4.0mL)中的混合物在120℃下搅拌16h。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释并且用DCM/MeOH(15mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将混合物通过制备型HPLC(0.1%FA/H_2O/CH_3CN)直接纯化以得到2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-{[5-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-噻吩并[2,3-d]咪唑-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(95.24mg,产率:48.8%)。

[0429] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.67(br s,1H),7.91(s,1H),7.61(s,1H),7.52(t,J=8.0Hz,1H),7.46(dd,J=10.0Hz,1.6Hz,1H),7.32(dd,J=8.0Hz,J=1.2Hz,1H),5.43(s,2H),4.99-5.08(m,1H),4.56-4.65(m,1H),4.42-4.54(m,2H),4.30-4.38(m,1H),3.97(d,J=13.6Hz,1H),3.91(d,J=13.6Hz,1H),3.60-3.72(m,2H),2.76-2.83(m,4H),2.56-2.69(m,1H),2.29-2.41(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.67,-114.96。LC-MS:m/z 648.3(M+H)$^+$。

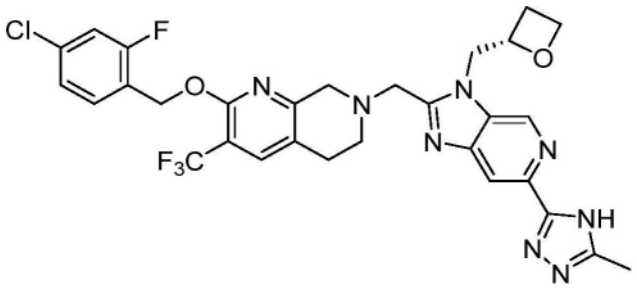
2-[(4-氯苯基)甲氧基]-7-{[6-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物61)



[0430] 在步骤A中使用(S)-2-((2-((4-氯苯基)甲氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序13的类似途径合成化合物61。

[0431] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.26(s,1H),8.41(s,1H),8.02(s,1H),7.42-7.46(m,4H),5.42(s,2H),5.05-5.15(m,1H),4.90-4.99(m,1H),4.74-4.83(m,1H),4.57-4.65(m,1H),4.45-4.55(m,2H),4.35-4.43(m,1H),4.06-4.15(m,2H),3.21-3.30(m,2H),2.92-3.01(m,2H),2.65-2.75(m,1H),2.46(s,3H),2.33-2.43(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.79。LC-MS:m/z 625.2(M+H)$^{+}$。

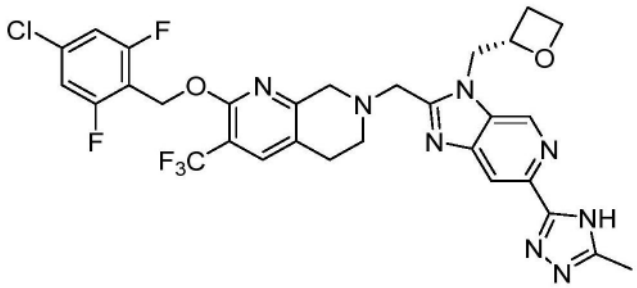
2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-{[6-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物62)



[0432] 在步骤A中使用(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序13的类似途径合成化合物62。

[0433] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08(s,1H),8.21(s,1H),7.93(s,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),7.46(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.31(dd,J=8.0Hz,1.6Hz,1H),5.42(s,2H),5.07-5.12(m,1H),4.84-4.89(m,1H),4.69-4.73(m,1H),4.44-4.50(m,1H),4.35-4.40(m,1H),4.19(d,J=13.6Hz,1H),4.09(d,J=13.6Hz,1H),3.68-3.77(m,2H),2.82-2.88(m,4H),2.64-2.68(m,1H),2.33-2.41(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.68,-114.99。LC-MS:m/z 643.2(M+H)$^{+}$。

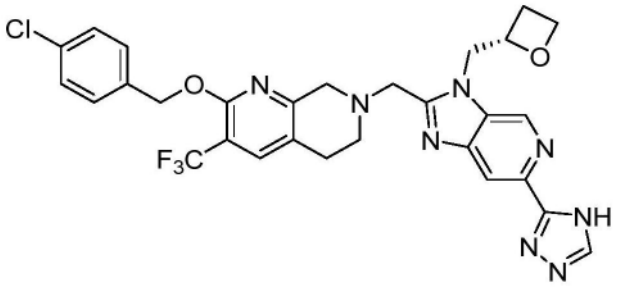
2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-7-{[6-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物63)



[0434] 在步骤A中使用(S)-2-((2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序13的类似途径合成化合物63。

[0435] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.10(s,1H),9.09(s,1H),8.21(s,1H),7.90(s,1H),7.38(d,J＝7.6Hz,2H),5.39(s,2H),5.10-5.09(m,1H),4.90-4.84(m,1H),4.73-4.69(m,1H),4.50-4.44(m,1H),4.40-4.34(m,1H),4.21-4.17(m,1H),4.10-4.07(m,1H),3.76-3.66(m,2H),2.85-2.82(m,4H),2.68-2.63(m,1H),2.43-2.38(m,1H),2.32(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.77,-112.08。LC-MS:m/z 661.4(M+H)$^{+}$。

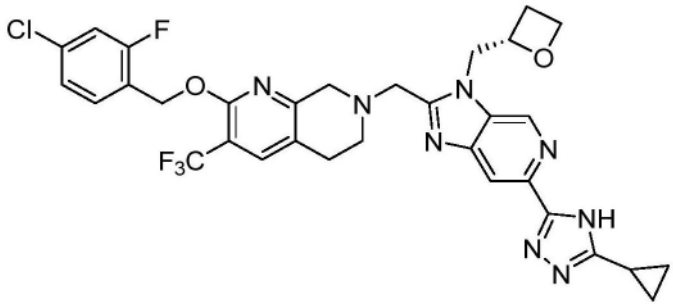
2-[(4-氯苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-(4H-1,2,4-三唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物64)



[0436] 在步骤A中使用(S)-2-((2-((4-氯苯基)甲氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,并且在步骤B中使用甲酰肼,根据程序13的类似途径合成化合物64。

[0437] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.26(s,1H),8.42(s,1H),8.37(s,1H),8.05(s,1H),7.41-7.48(m,4H),5.43(s,2H),5.07-5.15(m,1H),4.88-4.98(m,1H),4.74-4.82(m,1H),4.53-4.72(m,2H),4.43-4.50(m,1H),4.34-4.40(m,1H),4.16-4.26(m,2H),3.31-3.42(m,2H),2.95-3.06(m,2H),2.66-2.77(m,1H),2.33-2.44(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.83。LC-MS:m/z 611.1(M+H)$^{+}$。

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-{[6-(5-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物65)

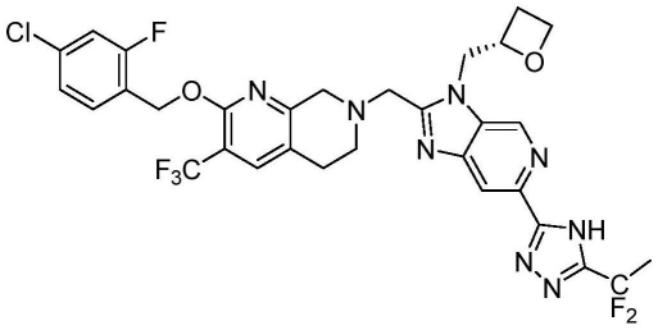


[0438] 在步骤A中使用(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,并且在步骤B中使用环丙烷碳酰肼,根据程序13的类似途径合成化合物65。

[0439] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.06(s,1H),8.49(s,0.7H),8.35(s,1H),7.77(s,1H),7.464(t,J＝16Hz,1H),7.18-7.12(m,2H),5.43(s,2H),5.22-5.20(m,1H),4.93-4.91(m,1H),4.76-4.73(m,1H),4.61-4.58(m,1H),4.44-4.41(m,1H),4.26-4.22(d,J＝13.2Hz,1H),4.15-4.12(d,J＝13.2Hz,1H),3.73-3.71(m,2H),2.89-2.87(m,4H),2.72(m,1H),

2.48-2.46(m,1H),2.11(m,1H),1.08-1.02(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-64.55,-117.35。LC-MS:m/z 669.2$(M+H)^+$。

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-({6-[5-(1,1-二氟乙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基}甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物66)

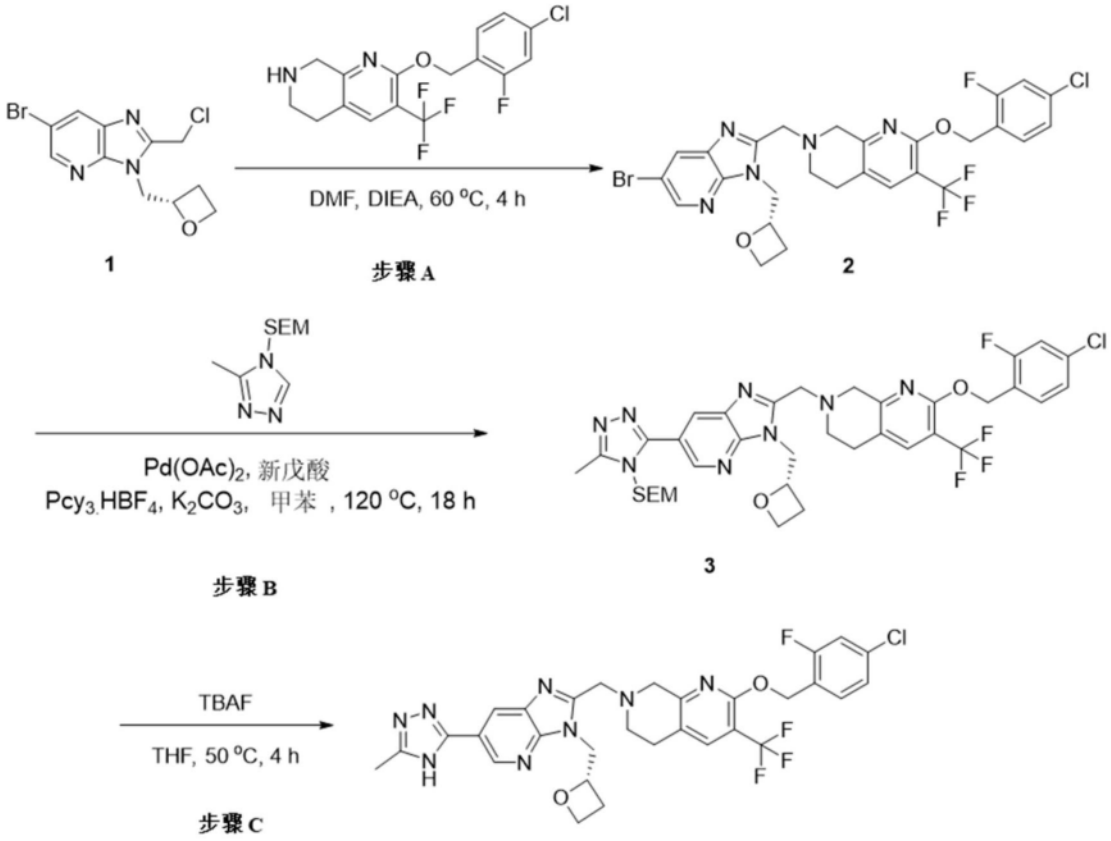


[0440] 在步骤A中使用(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,并且在步骤B中使用2,2-二氟丙烷酰肼,根据程序13的类似途径合成化合物66。

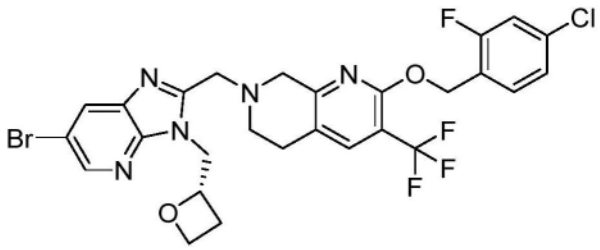
[0441] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.93(br s,1H),9.15(s,1H),8.30(s,1H),7.93(s,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),7.45(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.31(dd,J=8.4Hz,2.0Hz,1H),5.42(s,2H),5.06-5.16(m,1H),4.86-4.94(m,1H),4.70-4.79(m,1H),4.44-4.51(m,1H),4.35-4.42(m,1H),4.21(d,J=14.0Hz,1H),4.10(d,J=14.0Hz,1H),3.67-3.80(m,2H),2.78-2.91(m,4H),2.61-2.72(m,1H),2.34-2.45(m,1H),2.09(t,J=18.8Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.68,-86.46,-115.00。LC-MS:m/z 693.3$(M+H)^+$。

程序14

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-{[6-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物67)

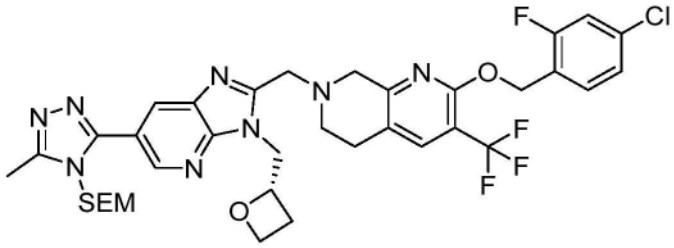


步骤A:(S)-7-((6-溴-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶



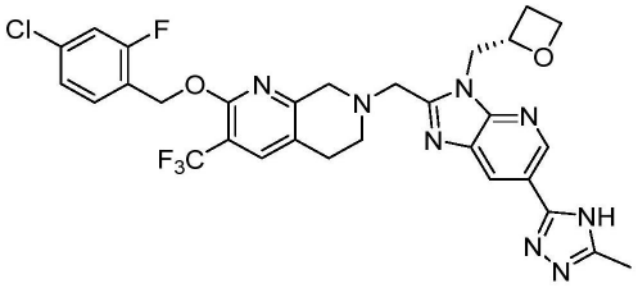
[0442] 将(S)-6-溴-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(500mg,1.587mmol)、2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(628mg,1.746mmol)和DIEA(1.023g,7.935mmol)在DMF(10mL)中的溶液在60℃下在N_2下搅拌4h。在反应完成后,将混合物添加至水(50mL)中,并且将混合物用EtOAc(30mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL*2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(用PE/EA=1/1洗脱)纯化以得到(S)-7-((6-溴-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(800mg,78.89%产率)。MS计算值:639.07;MS实测值:640.1$[M+H]^+$。

步骤B:(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((6-(5-甲基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶



[0443] 向(S)-7-((6-溴-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(200mg,0.313mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中添加3-甲基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑(200mg,0.939mmol)、新戊酸(2mg,0.019mmol)、PCy_3HBF_4(23mg,0.0626mmol)、乙酸钯(II)(7mg,0.03mmol)和K_2CO_3(259mg,1.878mmol),并且将反应混合物在120℃下在N_2下搅拌18h。在反应完成后,将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过快速柱色谱法(用DCM/MeOH=25/1洗脱)纯化以得到(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((6-(5-甲基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(43mg,17.8%产率)。MS计算值:772.27;MS实测值:773.4$[M+H]^+$。

步骤C:2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-{[6-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物67)

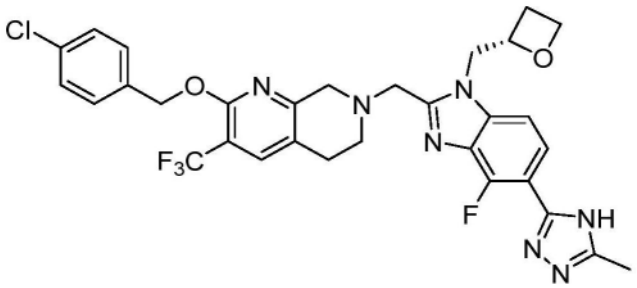


[0444] 向(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((6-(5-甲基-4-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(43mg,0.056mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加TBAF(1M在THF中,0.17mL),并且将反应混合物在50℃下在N_2下搅拌4h。在反应完成后,将混合物添加至EtOAc(50mL)中并且用水性NH_4Cl(20mL*5)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将滤液通过制备型HPLC(用在水中的MeCN,0.1%TFA洗脱)纯化以得到2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-{[6-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(1.1mg,2.6%产率)。

[0445] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.05(s,1H),8.62(s,1H),7.77(s,1H),7.47(t,J=16Hz,1H),7.18-7.16(m,2H),5.44(s,2H),4.57(m,2H),4.21-4.29(m,2H),3.74(s,2H),3.55-3.53(m,1H),3.48-3.47(m,2H),3.13-3.12(m,2H),2.91-2.90(m,4H),2.53(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-64.54,-117.64。LC-MS:m/z643.2$(M+H)^+$。

2-[(4-氯苯基)甲氧基]-7-{[4-氟-5-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1-{[(2S)-

氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物68)

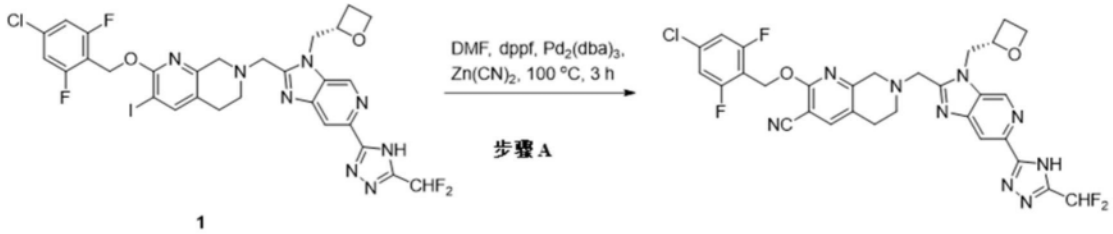


[0446] 在步骤A中使用(S)-5-溴-2-(氯甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑,根据程序14的类似途径合成化合物68。

[0447] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.06(s,1H),7.87(dd,J=8.4Hz,J=6.8Hz,1H),7.63(d,J=8.8Hz 1H),7.41-7.46(m,4H),5.43(s,2H),5.01-5.09(m,1H),4.72-4.79(m,1H),4.59-4.66(m,2H),4.42-4.49(m,1H),4.29-4.36(m,1H),4.13-4.25(m,3H),3.32-3.43(m,2H),2.97-3.05(m,2H),2.62-2.72(m,1H),2.41(s,3H),2.29-2.38(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.83,-128.26。LC-MS:m/z 642.2(M+H)$^{+}$。

程序15

2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-7-({6-[5-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基}甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-3-甲腈(化合物69)



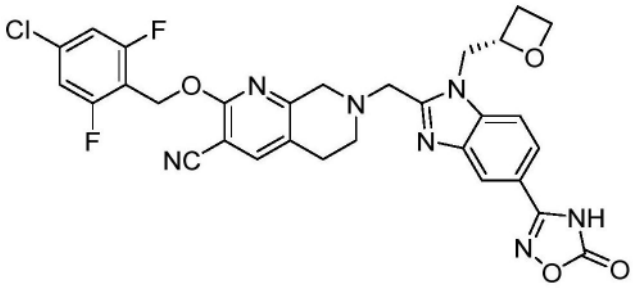
1

[0448] 在N_2下,向(S)-2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-7-((6-(5-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-3-碘-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(在步骤B中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-碘-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶和(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,并且在步骤D中使用2,2-二氟乙酸酐(140mg,0.185mmol),根据程序3的类似途径合成)在DMF(6mL)中的混合物中添加$Zn(CN)_2$(43.55mg,0.371mmol)、$Pd_2(dba)_3$(16.98mg,0.019mmol)和dppf(10.47mg,0.019mmol),并且将反应混合物在100℃下搅拌3h。在反应完成后,将反应混合物用H_2O(20mL)淬灭并且用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机层合并并且用盐水(20mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH/$NH_3.H_2O$=8/1/0.1)纯化以得到2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-7-({6-[5-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基}甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-3-甲腈(18.46mg,15.22%产率)。

[0449] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.02(s,1H),9.15(s,1H),8.31(s,1H),8.09(s 1H),7.43(d,J=7.2Hz,2H),7.14(t,J=53.6,1H),5.41-5.43(m,2H),5.09-5.11(m,1H),4.86-

4.92(m,1H),4.72-4.76(m,1H),4.45-4.50(m,1H),4.35-4.40(m,1H),4.21(d,J＝13.6Hz,1H),4.11(d,J＝13.6Hz,1H),3.69-3.79(m,2H),2.81-2.90(m,2H),2.77-2.79(m,2H),2.64-2.69(m,1H),2.38-2.42(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-111.93,-115.75。LC-MS:m/z 654.6(M+H)$^+$。

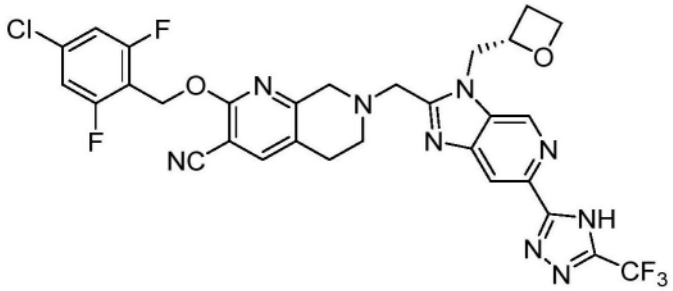
2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-7-[(1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-5-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-3-甲腈(化合物70)



[0450] 在步骤A中使用(S)-2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-7-((6-(5-(二氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-3-碘-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,根据程序15的类似途径合成化合物70。

[0451] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.91(s,1H),8.08-8.09(m,1H),7.83(d,J＝8.8Hz,1H),7.72(dd,J＝8.4Hz,1.6Hz,1H),7.40-7.44(m,2H),5.40-5.43(m,2H),5.04-5.07(m,1H),4.72-4.78(m,1H),4.63(dd,J＝14.8Hz,2.4Hz,1H),4.42-4.48(m,1H),4.31-4.36(m,1H),4.15(d,J＝13.6Hz,1H),4.04(d,J＝13.6Hz,1H),3.71(dd,J＝24.4Hz,17.2Hz,1H),2.76-2.85(m,4H),2.60-2.68(m,1H),2.33-2.40(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-111.93。LC-MS:m/z 620.5(M+H)$^+$。

2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-3-甲腈(化合物71)



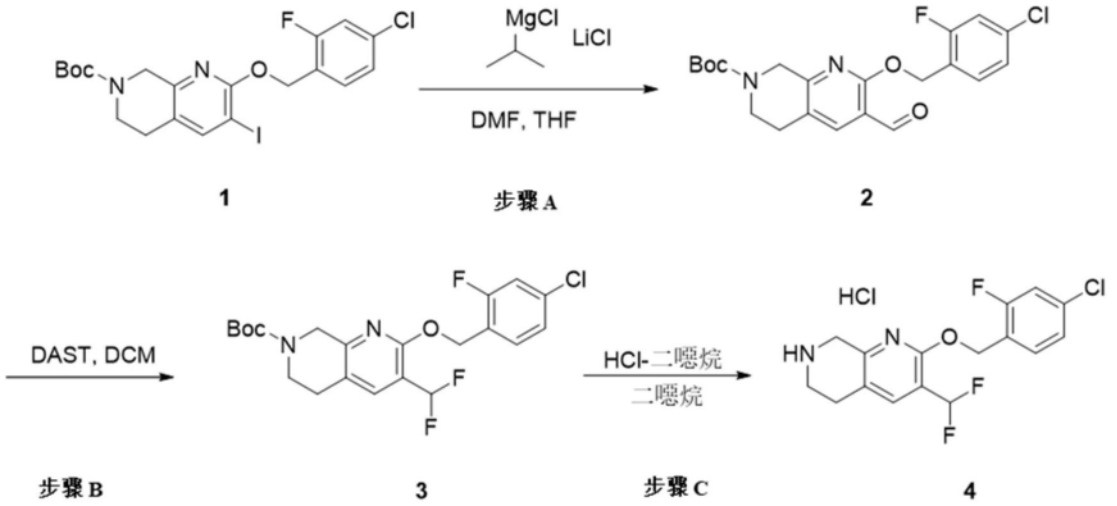
[0452] 在步骤A中使用(S)-2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-碘-7-((3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-6-(5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,根据程序15的类似途径合成化合物71。

[0453] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.15(s,1H),8.31(s,1H),8.09(s,1H),7.43(dd,J＝10.8Hz,3.2Hz,2H),5.41-5.43(m,2H),5.09-5.11(m,1H),4.86-4.92(m,1H),4.71-4.76(m,1H),4.45-4.50(m,1H),4.36-4.38(m,1H),4.23(d,J＝14Hz,1H),4.12(d,J＝14Hz,1H),3.69-3.81(m,2H),2.85-2.89(m,2H),2.77-2.79(m,2H),2.64-2.69(m,1H),2.38-2.41(m,

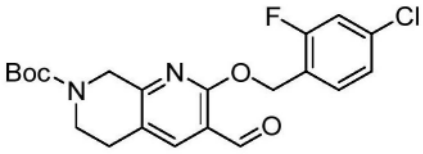
1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-63.38,-111.93。LC-MS:m/z 672.6(M+H)$^+$。

程序16

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(二氟甲基)-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物72)



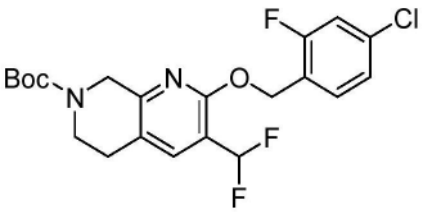
步骤A:2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-甲酰基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯



[0454] 在0℃下,在N_2下,向2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-碘-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(300mg,0.580mmol)在THF(5mL)中的混合物中缓慢地添加^{i}PrMgCl LiCl(1.3M在THF中,0.6mL)。10分钟后,添加DMF(84mg,1.16mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。将反应混合物用H_2O(10mL)淬灭并且用EtOAc(30mL x 3)萃取。将有机层合并并且用盐水(20mL x 5)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(PE:EtOAc=10:1)纯化以得到2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-甲酰基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(200mg,82.3%产率)。

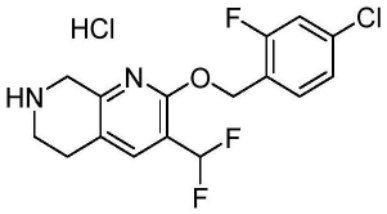
[0455] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.21(s,1H),7.95(s,1H),7.68(t,J=8.4Hz,1H),7.50(dd,J=1.6Hz,10.0Hz,1H),7.33(dd,J=2.0Hz,8.4Hz,1H),5.76(s,2H),4.51(s,2H),3.59(t,J=5.6Hz,2H),2.78(t,J=5.6Hz,2H),1.44(s,9H)。^{19}FNMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-115.03。LC-MS:m/z 295.2(M+H)$^+$。

步骤B:2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(二氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯



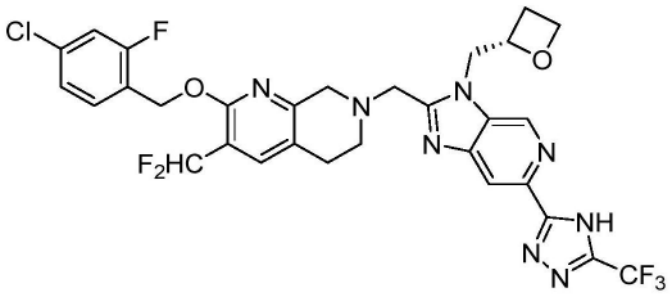
在室温下,向2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-甲酰基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(200mg,0.476mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加DAST(153mg,0.952mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液(15mL)淬灭并且用EtOAc(30mL x 3)萃取。将有机层合并并且用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(PE:EtOAc=10:1)纯化以得到2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(二氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(150mg,71.4%产率)。LC-MS:m/z 443.2$(M+H)^+$。

步骤C:2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,HCl盐



[0456] 在室温下,向2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(二氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(150mg,0.339mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中添加HCl/二噁烷(2mL,4M)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在反应完成后,将反应混合物在真空中浓缩以得到2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,HCl盐(200mg,粗品)。LC-MS:m/z 343.5$(M+H-HCl)^+$。

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(二氟甲基)-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物72)



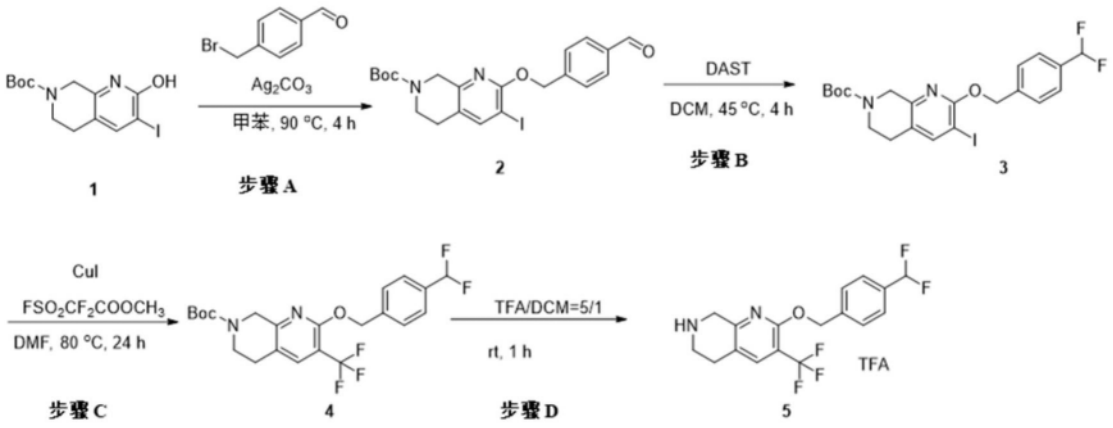
[0457] 然后,在步骤B中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(二氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,HCl盐和(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序3的类似途径合成化合物72。

[0458] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.48(br s,1H),9.26(s,1H),8.38(s,1H),7.87(s,1H),7.57(t,J=8.0Hz,1H),7.46(d,J=9.6Hz,1H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),7.08(t,J=55.2Hz,1H),5.41(s,2H),5.05-5.17(m,1H),4.86-4.98(m,1H),4.64-4.80(m,3H),4.43-4.57(m,1H),4.34-4.42(m,1H),4.11-4.31(m,2H),3.26-3.48(m,2H),2.91-3.05(m,2H),2.67-2.77(m,1H),2.35-2.43(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-63.74,74.29,-115.06。LC-MS:m/z 654.2$(M+H)^+$。

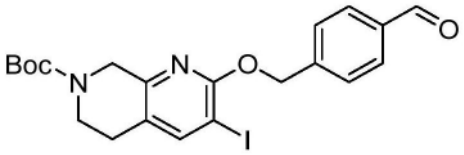
程序17

2-{[4-(二氟甲基)苯基]甲氧基}-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-

(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物73)

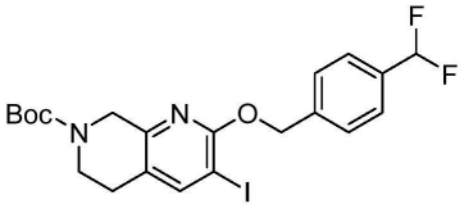


步骤A:2-((4-甲酰基苄基)氧基)-3-碘-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯



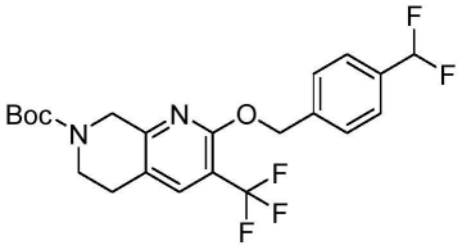
[0459] 向2-羟基-3-碘-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(1.0g,2.66mmol)和4-(溴甲基)苯甲醛(688mg,3.46mmol)在甲苯(30mL)中的混合物中添加Ag_2CO_3(1.47g,5.32mmol),并且将混合物在90℃下搅拌4小时。将反应混合物用H_2O(80mL)淬灭并且用乙酸乙酯(60mL x 3)萃取。将有机层合并并且用盐水(60mL x 2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将反应通过柱色谱法(EA:PE=0至15%)纯化以得到2-((4-甲酰基苄基)氧基)-3-碘-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(880mg,产率:66.9%)。MS计算值:494.07;MS实测值:495.4$[M+H]^+$。

步骤B:2-((4-(二氟甲基)苄基)氧基)-3-碘-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯



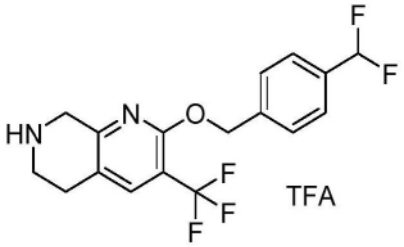
[0460] 将2-((4-甲酰基苄基)氧基)-3-碘-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(770mg,1.56mmol)和DAST(1.25g,7.78mmol)在DCM(30mL)中的混合物在45℃下搅拌4小时。在反应完成后,在0℃下,将混合物添加至H_2O(20mL)中并且用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机层合并并且用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将反应通过柱色谱法纯化(EA:PE=0至17%)以得到2-((4-(二氟甲基)苄基)氧基)-3-碘-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(520mg,产率:64.6%)。MS计算值:516.07;MS实测值:517.4$[M+H]^+$。

步骤C:2-((4-(二氟甲基)苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯



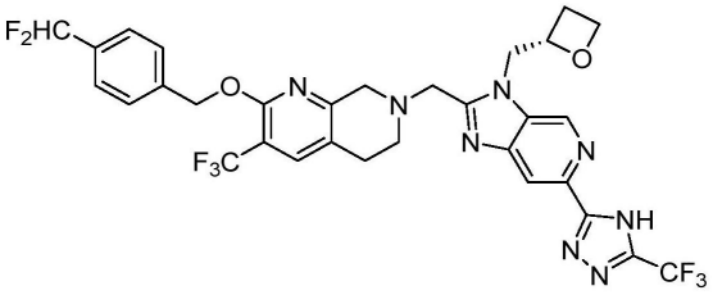
[0461] 将2-((4-(二氟甲基)苄基)氧基)-3-碘-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(290mg,0.56mmol)、$FSO_2CF_2COOCH_3$(324mg,1.68mmol)和CuI(11mg,0.06mmol)在DMF(3.0mL)中的溶液在80℃下在N_2下搅拌24h。在反应完成后,将混合物过滤并且蒸发以去除DMF。将残余物通过反相柱色谱法(ACN:0.1%FA/H_2O=0至68.2%)纯化得到2-((4-(二氟甲基)苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(120mg,产率:46.7%)。MS计算值:458.16;MS实测值:403.4$[M+H-56]^+$。

步骤D:2-((4-(二氟甲基)苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐



[0462] 向2-((4-(二氟甲基)苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(100mg,0.26mmol)在DCM/TFA(5:1,3mL)中的溶液中在25℃下搅拌1小时。在反应完成后,将反应在真空中浓缩以得到呈黄色固体的2-((4-(二氟甲基)苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐(200mg,粗品)。MS计算值:358.11;MS实测值:400.4$[M+H+41-TFA]^+$。

2-{[4-(二氟甲基)苯基]甲氧基}-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物73)



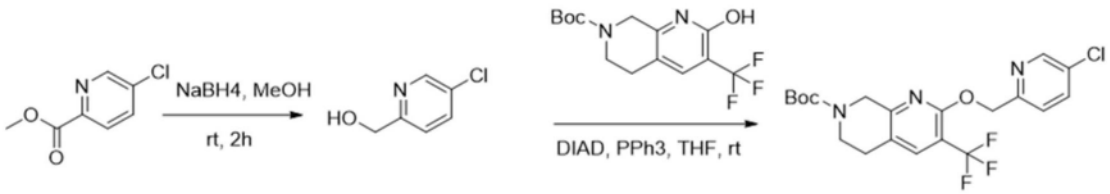
[0463] 然后,在步骤B中使用2-((4-(二氟甲基)苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,TFA盐和(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序3的类似途径合成化合物73。

[0464] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.44(s,1H),9.17(s,1H),8.33(s,1H),7.94(s,1H),7.52-7.58(m,4H),7.01(t,J=56.0Hz,1H),5.46(s,2H),5.09-5.11(m,1H),4.88-4.94(m,

1H),4.77(d,J＝12.8Hz,1H),4.50(dd,J＝12.8Hz,7.6Hz,1H),4.40(dd,J＝11.6Hz,5.6Hz,1H),4.24(d,J＝13.6Hz,1H),4.13(d,J＝14.0Hz,1H),3.67-3.77(m,2H),2.83-2.87(m,4H),2.65-2.69(m,1H),2.37-2.46(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.64,-63.73,-109.41。LC-MS:m/z 695.5(M+H)$^+$。

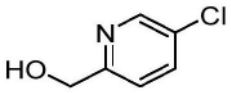
程序18

2-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物74)



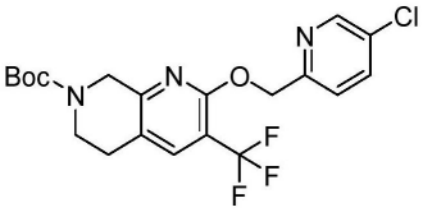
1 步骤A 2 步骤B 3

步骤A:(5-氯吡啶-2-基)甲醇



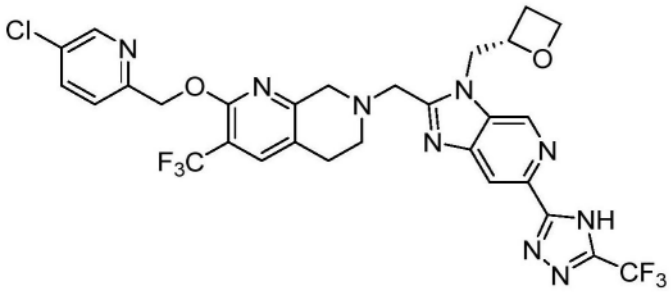
[0465] 将5-氯吡啶甲酸甲酯(500mg,2.92mmol)和$NaBH_4$(333mg,8.76mmol)在MeOH(10mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物浓缩,并且然后通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc＝1/1)纯化以得到(5-氯吡啶-2-基)甲醇(343mg,产率:82%)。MS计算值:143.01;MS实测值:144.1[M+H]$^+$。

步骤B:2-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯



[0466] 在0℃下,向(5-氯吡啶-2-基)甲醇(107mg,0.75mmol)、2-羟基-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(250mg,0.79mmol)和PPh_3(235mg,0.90mmol)在THF(6mL)中的溶液中添加DIAD(181mg,0.90mmol),并且将混合物在室温下在N_2下搅拌2h。将混合物用EtOAc(100mL)稀释并且用盐水(100mL*3)洗涤。将有机层分离并且经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩以得到2-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(157mg,产率:47%)。MS计算值:443.12;MS实测值:444.1[M+H]$^+$。

2-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物74)

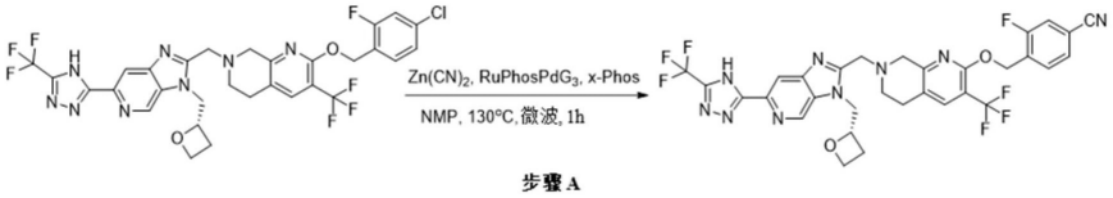


[0467] 然后,在步骤A中使用2-((5-氯吡啶-2-基)甲氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,并且在步骤B中使用(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序3的类似途径合成化合物74。

[0468] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.42(s,1H),9.17(d,J=0.8Hz,1H),8.60(d,J=2.4Hz,1H),8.32(d,J=0.8Hz,1H),7.95-7.98(m,2H),7.42(d,J=8.8Hz,1H),5.48(s,2H),5.07-5.13(m,1H),4.87-4.92(m,1H),4.72-4.76(m,1H),4.44-4.49(m,1H),4.34-4.40(m,1H),4.20(d,J=13.6Hz,1H),4.10(d,J=13.6Hz,1H),3.65-3.75(m,2H),2.83-2.90(m,4H),2.66-2.70(m,1H),2.35-2.40(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.53,-63.73。LC-MS:m/z 680.1(M+H)$^{+}$。

程序19

3-氟-4-[({7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基}氧基)甲基]苯甲腈(化合物75)



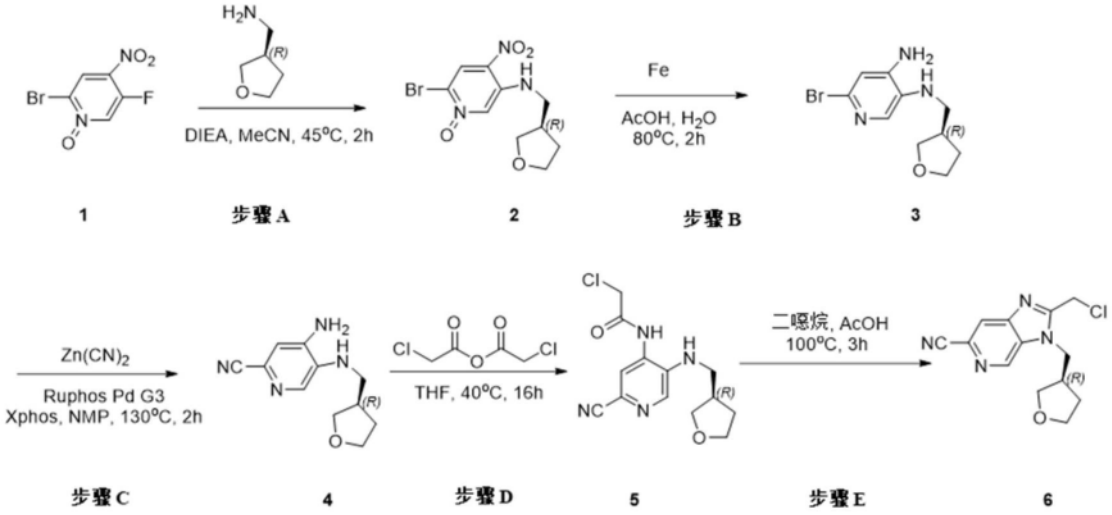
步骤A

[0469] 将2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(100mg,0.144mmol)、$Zn(CN)_2$(50mg,0.427mmol)、XPhos(7mg,0.0144mmol)和RuPhos Pd G3(12mg,0.0144mmol)在NMP(1.5mL)中的混合物在130℃下在微波辐照下搅拌1h。将反应混合物过滤并且将滤液通过制备型HPLC(0.1%FA/H_2O/CH_3CN)直接纯化以得到3-氟-4-[({7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-基}氧基)甲基]苯甲腈(21.21mg,产率:21.5%)。

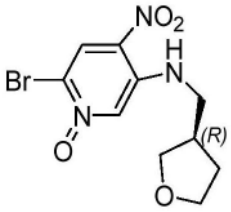
[0470] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.17(s,1H),8.32(s,1H),7.95(s,1H),7.89(dd,J=10.0Hz,1.2Hz,1H),7.74(dd,J=8.0Hz,1.2Hz,1H),7.66(t,J=7.2Hz,1H),5.53(s,2H),5.07-5.13(m,1H),4.85-4.95(m,1H),4.72-4.77(m,1H),4.34-4.52(m,2H),4.21(d,J=14.0Hz,1H),4.10(d,J=14.0Hz,1H),3.68-3.78(m,2H),2.77-2.93(m,4H),2.62-2.71(m,1H),2.35-2.44(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.64,-63.59,-115.21。LC-MS:m/z 688.3(M+H)$^{+}$。

程序20

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(3R)-氧戊环-3-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物76)

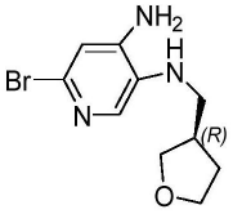


步骤A:(R)-2-溴-4-硝基-5-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)吡啶1-氧化物



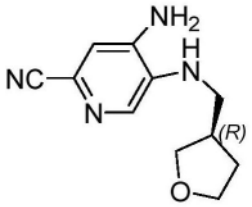
[0471] 将2-溴-5-氟-4-硝基吡啶1-氧化物(640mg,2.71mmol)、(R)-(四氢呋喃-3-基)甲胺(274mg,2.71mmol)和DIEA(1.05g,8.14mmol)在MeCN(10mL)中的混合物在45℃下搅拌2小时。在反应完成后,将混合物浓缩并且通过硅胶柱色谱法(PE/EA=4/1)纯化以得到(R)-2-溴-4-硝基-5-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)吡啶1-氧化物(800mg,产率:93%)。MS计算值:317.00;MS实测值:318.1[M+H]$^+$。

步骤B:(R)-6-溴-N3-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶-3,4-二胺



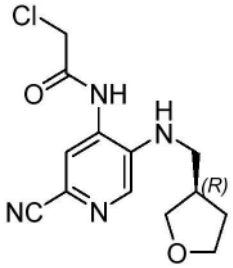
[0472] 将(R)-2-溴-4-硝基-5-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)吡啶1-氧化物(800mg,2.52mmol)和Fe(1.41g,25.24mmol)在AcOH(10mL)和H_2O(10mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物倾倒至饱和Na_2CO_3中并且用EtOAc(100mL)萃取。将有机层过滤并且通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH=10/1)纯化以得到(R)-6-溴-N3-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶-3,4-二胺(500mg,产率:73%)。MS计算值:271.03;MS实测值:272.3[M+H]$^+$。

步骤C:(R)-4-氨基-5-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)氰基吡啶



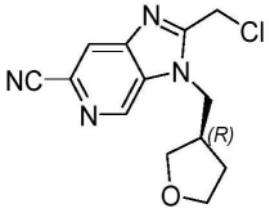
[0473] 将(R)-6-溴-N3-((四氢呋喃-3-基)甲基)吡啶-3,4-二胺(420mg,1.55mmol)、Zn(CN)$_2$(272mg,2.32mmol)、RuPhos Pd G3(130mg,0.15mmol)和XPhos(74mg,0.15mmol)在NMP(8mL)中的混合物在130℃下在Ar下搅拌2小时。将混合物通过反相柱色谱法(H_2O/MeCN=4/1)纯化以得到(R)-4-氨基-5-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)氰基吡啶(100mg,产率:30%)。MS计算值:218.12;MS实测值:219.0$[M+H]^+$。

步骤D:(R)-2-氯-N-(2-氰基-5-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)吡啶-4-基)乙酰胺



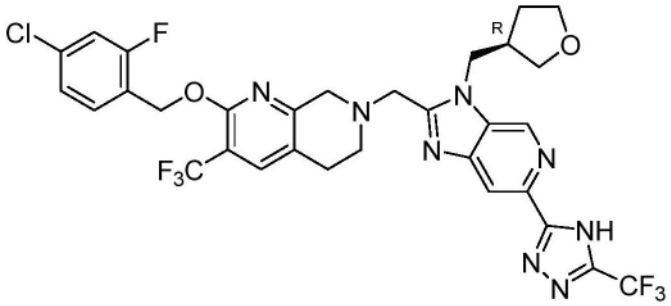
[0474] 向(R)-4-氨基-5-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)氰基吡啶(100mg,0.46mmol)在THF(6mL)中的混合物中添加2-氯乙酸酐(196mg,1.15mmol)并且在40℃下搅拌16小时。将混合物用EtOAc(100mL)稀释并且用饱和$NaHCO_3$(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩以得到(R)-2-氯-N-(2-氰基-5-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)吡啶-4-基)乙酰胺(100mg,产率:74%),将其不经进一步纯化而直接用于下一步骤。

步骤E:(R)-2-(氯甲基)-3-((四氢呋喃-3-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈



[0475] 将(R)-2-氯-N-(2-氰基-5-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)吡啶-4-基)乙酰胺(100mg,0.34mmol)在二噁烷(8mL)和AcOH(1mL)中的混合物在100℃下搅拌3小时。将混合物倾倒至饱和Na_2CO_3中,用EtOAc(100mL)萃取并且用盐水(100mL*3)洗涤。将有机层分离并且经Na_2SO_4干燥,过滤,并且通过硅胶柱色谱法(PE/EA=1/1)纯化以得到(R)-2-(氯甲基)-3-((四氢呋喃-3-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈(70mg,产率:74%)。MS计算值:276.08;MS实测值:277.1$[M+H]^+$。

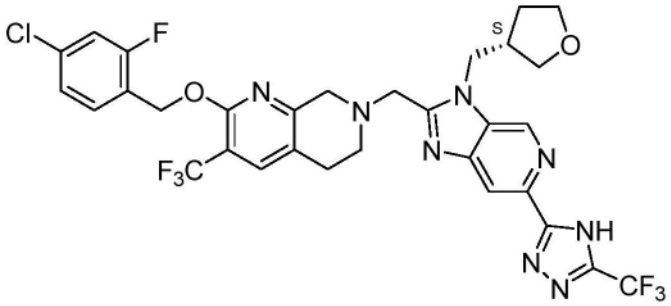
2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(3R)-氧戊环-3-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物76)



[0476] 然后,在步骤B中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶和(R)-2-(氯甲基)-3-((四氢呋喃-3-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序3的类似途径合成化合物76。

[0477] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.39(s,1H),9.18(s,1H),8.34(s,1H),7.93(s,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),7.45(dd,J=10.0Hz,1.6Hz,1H),7.30(dd,J=8.0Hz,1.2Hz,1H),5.43(s,2H),4.52(d,J=7.6Hz,2H),4.12-4.18(m,2H),3.76-3.84(m,3H),3.57-3.64(m,2H),3.48-3.52(m,1H),2.88-3.00(m,3H),2.78-2.82(m,2H),1.82-1.90(m,1H),1.66-1.74(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.69,-63.68,-115.00。LC-MS:m/z 711.2(M+H)$^{+}$。

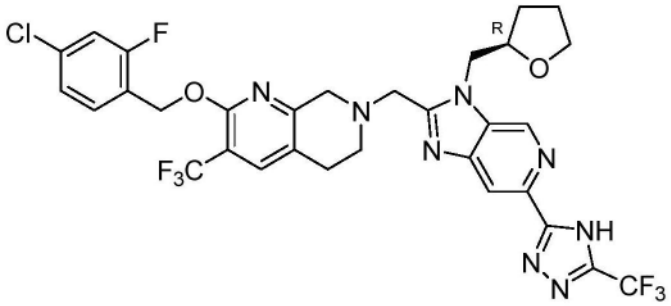
2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(3S)-氧戊环-3-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物77)



[0478] 在步骤A中使用(S)-(四氢呋喃-3-基)甲胺,根据程序20的类似途径合成化合物77。

[0479] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.27(s,1H),9.18(s,1H),8.34(s,1H),7.93(s,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),7.45(d,J=10.0Hz,1H),7.30(d,J=8.4Hz,1H),5.43(s,2H),4.52(d,J=7.6Hz,2H),4.14(t,J=15.2Hz,2H),3.76-3.84(m,3H),3.57-3.64(m,2H),3.48-3.52(m,1H),2.93-3.00(m,1H),2.88-2.91(m,2H),2.81-2.82(m,2H),1.82-1.90(m,1H),1.65-1.74(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.68,-63.62,-114.99。LC-MS:m/z 711.2(M+H)$^{+}$。

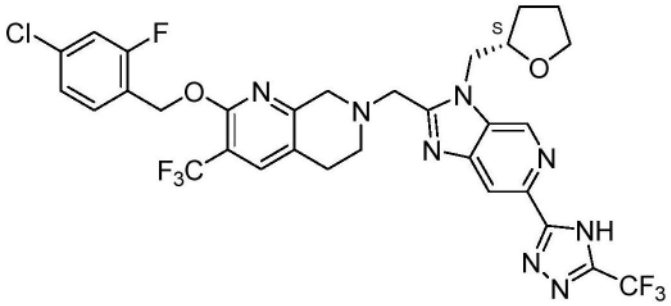
2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2R)-氧戊环-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物78)



[0480] 在步骤A中使用(R)-(四氢呋喃-2-基)甲胺,根据程序20的类似途径合成化合物78。

[0481] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.43(s,1H),9.12(s,1H),8.32(s,1H),7.93(s,1H),7.51(t,J=8.4Hz,1H),7.46(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.31(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),5.42(s,2H),4.66(dd,J=14.8Hz,2.8Hz,1H),4.54(dd,J=14.8Hz,8.4Hz,1H),4.22-4.28(m,2H),4.08(d,J=14.0Hz,1H),3.68-3.83(m,3H),3.60-3.65(m,1H),2.82-2.87(m,4H),1.97-2.05(m,1H),1.74-1.91(m,2H),1.57-1.66(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.69,-63.74,-115.00。LC-MS:m/z 711.2(M+H)$^{+}$。

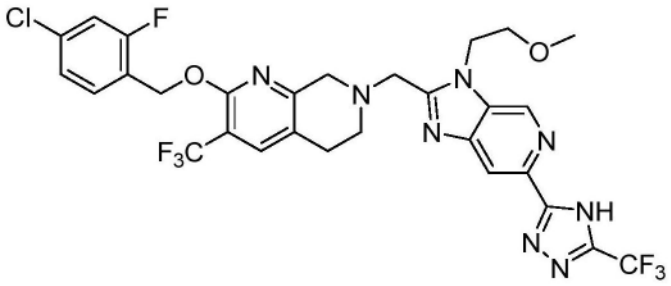
2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧戊环-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物79)



[0482] 在步骤A中使用(S)-(四氢呋喃-2-基)甲胺,根据程序20的类似途径合成化合物79。

[0483] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.44(s,1H),9.12(s,1H),8.32(s,1H),7.93(s,1H),7.51(t,J=8.4Hz,1H),7.46(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.31(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),5.42(s,2H),4.66(dd,J=14.8Hz,2.8Hz,1H),4.54(dd,J=14.8Hz,8.4Hz,1H),4.22-4.25(m,2H),4.08(d,J=14.0Hz,1H),3.72-3.83(m,3H),3.60-3.65(m,1H),2.82-2.87(m,4H),1.99-2.03(m,1H),1.77-1.86(m,2H),1.61-1.66(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.69,-63.74,-115.00。LC-MS:m/z 711.2(M+H)$^{+}$。

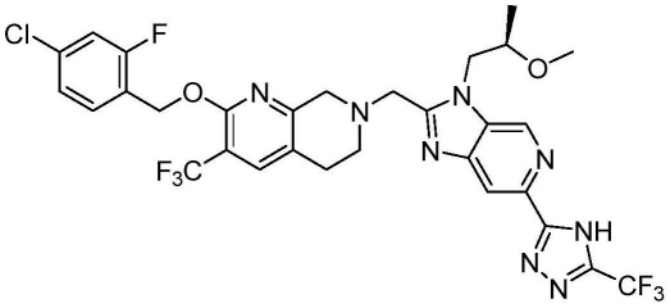
2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-{[3-(2-甲氧基乙基)-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物80)



[0484] 在步骤A中使用2-甲氧基乙烷-1-胺,根据程序20的类似途径合成化合物80。

[0485] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.44(s,1H),9.11(s,1H),8.32(s,1H),7.93(s,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),7.46(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.31(dd,J=8.0Hz,1.6Hz,1H),5.42(s,2H),4.71(t,J=4.8Hz,2H),4.15(s,2H),3.73-3.75(m,4H),3.19(s,3H),2.82-2.86(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.69,-63.72,-115.02。LC-MS:m/z 685.1(M+H)$^{+}$。

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-({3-[(2S)-2-甲氧基丙基]-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基}甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物81)

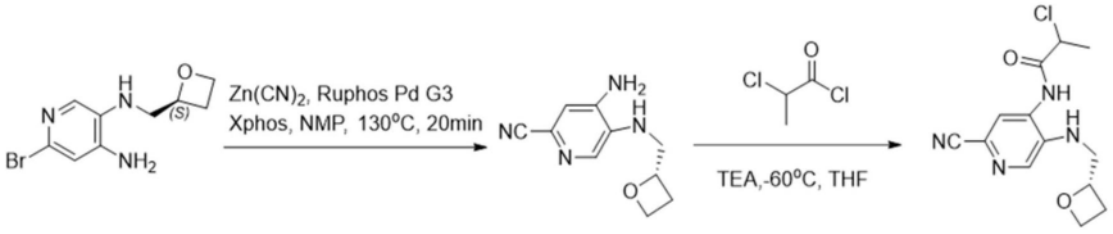


[0486] 在步骤A中使用(S)-3-甲氧基丁烷-1-胺盐酸盐,根据程序20的类似途径合成化合物81。

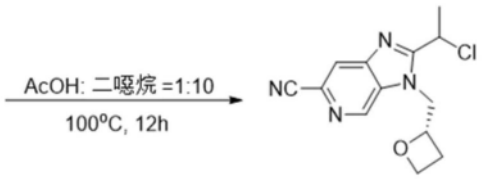
[0487] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.38(s,1H),9.10(d,J=0.8HZ 1H),8.32(d,J=0.8HZ,1H),7.93(s,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),7.45(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.30(dd,J=8.4Hz,2Hz,1H),5.42(s,2H),4.45-4.60(m,2H),4.25(d,J=13.6HZ,1H),4.06(d,J=13.6HZ,1H),3.66-3.81(m,3H),3.06(s,3H),2.82-2.87(m,4H),1.15(d,J=6.4HZ,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.69,-63.69,-115.01。LC-MS:m/z 699.3(M+H)$^{+}$。

程序21

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[1-(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)乙基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物82)

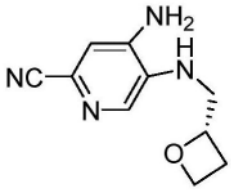


1 步骤A 2 步骤B 3



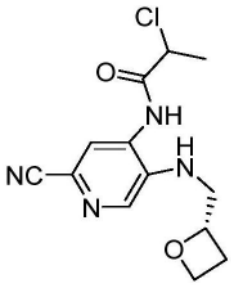
步骤C 4

步骤A:(S)-4-氨基-5-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)氰基吡啶



[0488] 将(S)-6-溴-N3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)吡啶-3,4-二胺(5g,19.46mmol)、$Zn(CN)_2$(3.4g,29.18mmol)、RuPhos Pd G3(1.6g,1.95mmol)和XPhos(928mg,1.95mmol)在NMP(30mL)中的混合物在130℃下在Ar下搅拌20min。将混合物通过反相柱色谱法(H_2O/MeCN=4/1)纯化以得到(S)-4-氨基-5-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)氰基吡啶(1.2g,产率:30%)。MS计算值:204.1;MS实测值:205.1$[M+H]^+$。

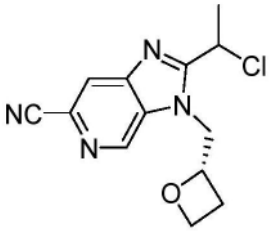
步骤B:2-氯-N-(2-氰基-5-((((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)氨基)吡啶-4-基)丙酰胺



[0489] 向(S)-4-氨基-5-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)氰基吡啶(1.2g,5.88mmol)和TEA(1.78g,17.65mmol)在THF(20mL)中的混合物中添加2-氯丙酰氯(371mg,2.94mmol)并且将反应混合物在-60℃下搅拌0.5小时。将混合物用EtOAc(100mL)稀释并且用饱和$NaHCO_3$(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩以得到2-氯-N-(2-氰基-5-((((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)氨基)吡啶-4-基)丙酰胺(850mg,产率:49%),将其直接用于下一步骤。MS计算值:294.1;MS实测值:295.1$[M+H]^+$。

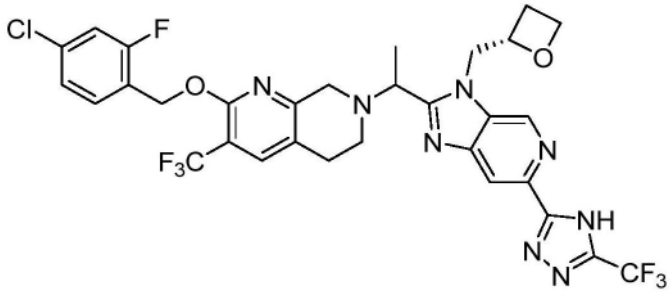
步骤C:2-(1-氯乙基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡

啶-6-甲腈



[0490] 将2-氯-N-(2-氰基-5-((((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)氨基)吡啶-4-基)丙酰胺(850mg,2.89mmol)在二噁烷(8mL)和AcOH(1mL)中的混合物在100℃下搅拌12小时。将混合物倾倒至饱和Na_2CO_3中,用EtOAc(100mL)萃取并且用盐水(100mL*3)洗涤。将有机层分离并且经Na_2SO_4干燥,过滤,并且通过硅胶柱色谱法(PE/EA=1/1)纯化以得到2-(1-氯乙基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈(600mg,产率:75%)。MS计算值:276.1;MS实测值:277.1$[M+H]^+$。

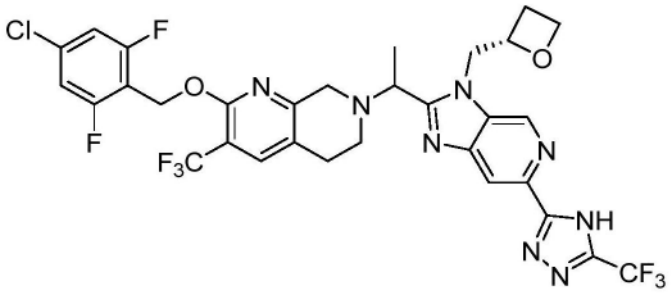
2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[1-(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)乙基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物82)



[0491] 然后,在步骤B中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶和2-(1-氯乙基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序3的类似途径合成化合物82。

[0492] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.44(s,1H),9.21(s,1H),8.36(s,1H),7.92(s,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),7.44(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.29(dd,J=8.0Hz,1.6Hz,1H),5.41(s,2H),5.11-5.17(m,1H),4.82-4.84(m,3H),4.40-4.46(m,1H),4.20-4.25(m,1H),3.85-3.93(m,1H),2.90-3.05(m,2H),2.79-2.83(m,2H),2.57-2.65(m,2H),2.27-2.34(m,1H),1.63(d,J=6.0Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.71,-63.70,-114.97。LC-MS:m/z 711.2$(M+H)^+$。

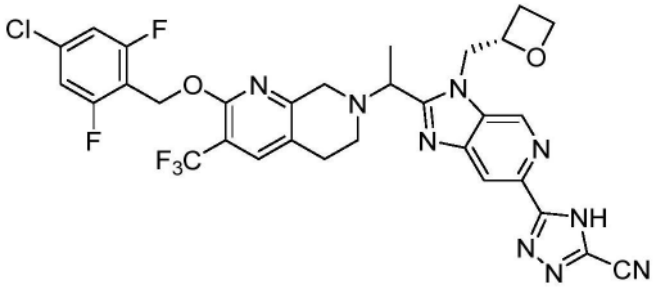
2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-7-[1-(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)乙基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物83)



[0493] 在步骤B中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶和2-(1-氯乙基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序3的类似途径合成化合物83。

[0494] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.39(s,1H),9.17(d,J=18.4Hz,1H),8.35(d,J=6.4Hz,1H),7.88(d,J=11.2Hz,1H),7.36(t,J=6.8Hz,2H),5.32-5.42(m,2H),5.13-5.19(m,0.5H),4.94-5.04(m,1H),4.80-4.86(m,1H),4.69-4.76(m,1H),4.42-4.49(m,1H),4.20-4.25(m,0.5H),3.83(t,J=16.4Hz,1H),3.67(t,J=15.2Hz,1H),2.56-2.94(m,6H),2.24-2.44(m,1H),1.59(t,J=4.8Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.77,-63.70,-112.07。LC-MS:m/z 729.2(M+H)$^{+}$。

5-[2-(1-{2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}乙基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈(化合物84)

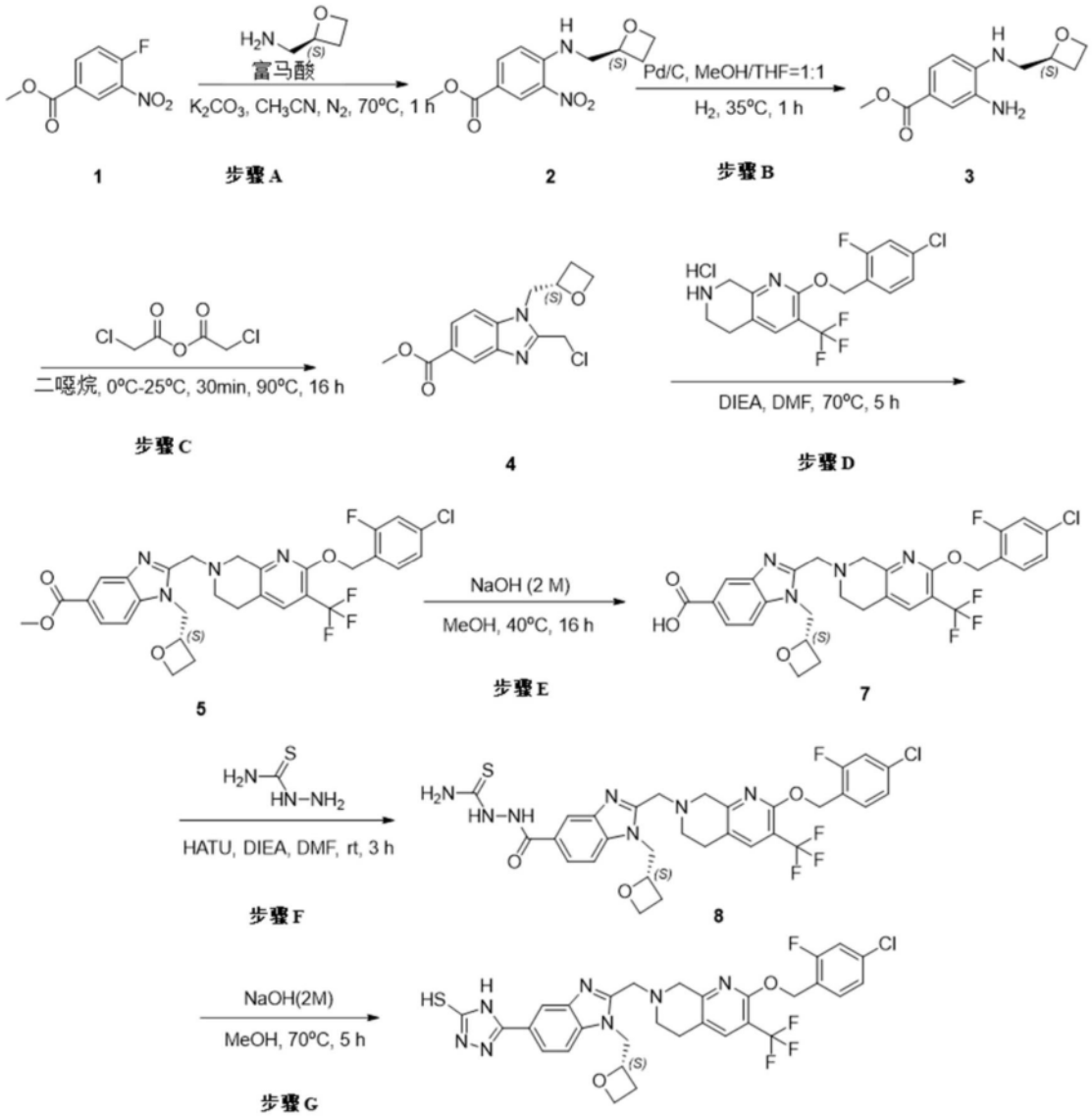


[0495] 在步骤B中使用2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶和2-(1-氯乙基)-3-(((S)-氧杂环丁烷-2-基)甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序5的类似途径合成化合物84。

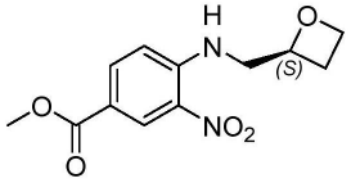
[0496] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ15.74(s,1H),9.17(d,J=18.4Hz,1H),8.37(d,J=6.8Hz,1H),7.88(d,J=11.6Hz,1H),7.35-7.38(m,2H),5.15-5.39(m,3H),4.95-4.99(m,1H),4.81-4.82(m,1H),4.71-4.76(m,1H),4.20-4.49(m,2H),3.63-3.82(m,3H),2.54-2.92(m,4H),2.40-2.44(m,1H),1.57-1.60(m,3H)。^{19}FNMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.77,-112.08。LC-MS:m/z 686.2(M+H)$^{+}$。

程序22

2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸(化合物28)和2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物85)

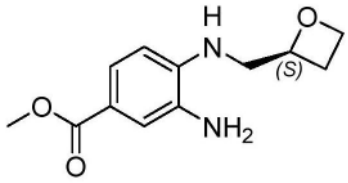


步骤A:(S)-3-硝基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯



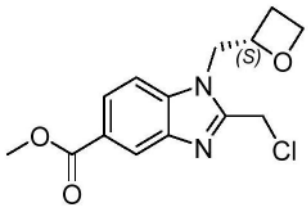
[0497] 将4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(6.00g,30.13mmol)、(S)-氧杂环丁烷-2-基甲胺(5.68g,39.17mmol,富马酸盐)和K_2CO_3(10.39g,75.32mmol)在ACN(25mL)中的混合物在70℃下搅拌1小时。然后将混合物冷却至室温。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(1/1)洗脱以得到(S)-3-硝基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯(7.93g,产率:98.9%)。LC-MS:m/z 267.4$(M+H)^+$。

步骤B:(S)-3-氨基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯



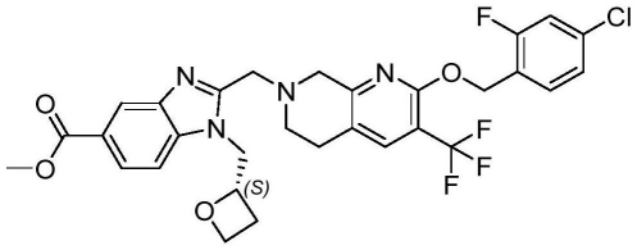
[0498] 将(S)-3-硝基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯(7.93g,29.80mmol)和Pd/C(2.64g,10%,50%被水浸湿)在MeOH(40mL)和THF(40mL)中的混合物在35℃下在H_2(1atm)下搅拌1小时。然后将混合物冷却至室温。将混合物过滤并且将滤液浓缩以得到(S)-3-氨基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯(6.81g,产率:96.8%)。LC-MS:m/z 237.4$(M+H)^+$。

步骤C:(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯



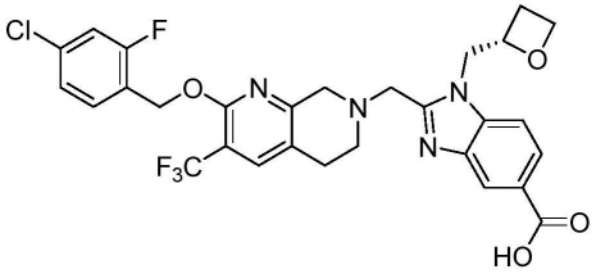
[0499] 在0℃下,向(S)-3-氨基-4-((氧杂环丁烷-2-基甲基)氨基)苯甲酸甲酯(6.81g,28.84mmol)在二噁烷(100mL)中的溶液中添加2-氯乙酸酐(4.93g,28.84mmol)。将溶液在25℃下搅拌30分钟,然后将溶液在90℃下搅拌16小时。将混合物冷却至室温并且用$NaHCO_3$(150mL,当量)淬灭,并且用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(45/1)洗脱以得到(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(6.24g,产率:73.6%)。LC-MS:m/z 295.2$(M+H)^+$。

步骤D:(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯



[0500] 向2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶,HCl盐(735mg,1.85mmol)和DIEA(2.35mL,13.50mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加(S)-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(496mg,1.69mmol)。将溶液在70℃下搅拌5小时。将溶液冷却至室温,用H_2O(50mL)淬灭,并且用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(20/1)洗脱以得到(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(866mg,产率:83.1%)。LC-MS:m/z 619.2$(M+H)^+$。

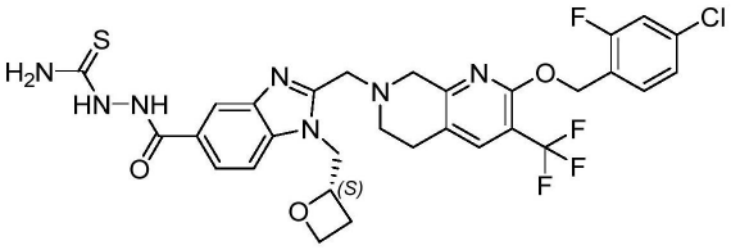
步骤E:2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸(化合物28)



[0501] 向(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(866mg,1.40mmol)在MeOH(2.0mL)中的溶液中添加NaOH(2.10mL,4.20mmol,2M)。将溶液在40℃下搅拌16小时。将溶液冷却至室温,用H_2O(40mL)淬灭,并且用DCM/MeOH=15:1(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用PE/EtOAc(3/1)洗脱以得到2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸(820mg,产率:96.9%)。

[0502] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.21(s,1H),7.93(s,1H),7.87(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.42-7.56(m,2H),7.31(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),5.41(s,2H),5.00-5.11(m,1H),4.74(dd,J=15.2,7.2Hz,1H),4.60(dd,J=15.6,2.8Hz,1H),4.40-4.49(m,1H),4.30-4.39(m,1H),4.14(d,J=13.6Hz,1H),4.02(d,J=13.6Hz,1H),3.61-3.75(m,2H),2.79-2.90(m,4H),2.57-2.65(m,1H),2.29-2.41(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.70,-114.95。LC-MS:m/z 605.5$(M+H)^+$。

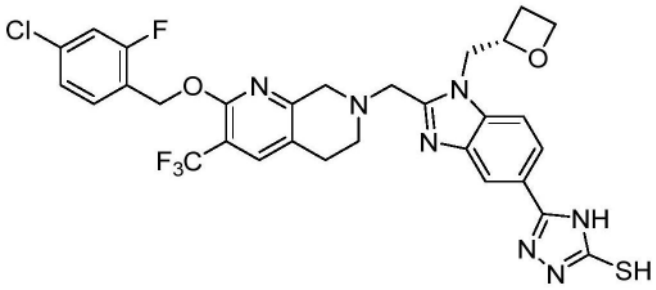
步骤F:(S)-2-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)肼-1-硫代甲酰胺



[0503] 将(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(820mg,1.36mmol)、肼硫代甲酰胺(185mg,2.04mmol)、HATU(775mg,2.04mmol)和DIEA(0.71mL,4.07mmol)在DMF(15mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。将溶液用H_2O(40mL)淬灭并且用DCM/MeOH=15:1(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用DCM/MeOH(10/1)洗脱以得到(S)-2-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)肼-1-硫代甲酰胺(398mg,产率:43.3%)。LC-MS:m/z 678.3

$(M+H)^+$。

步骤G:5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-基]-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(化合物85)

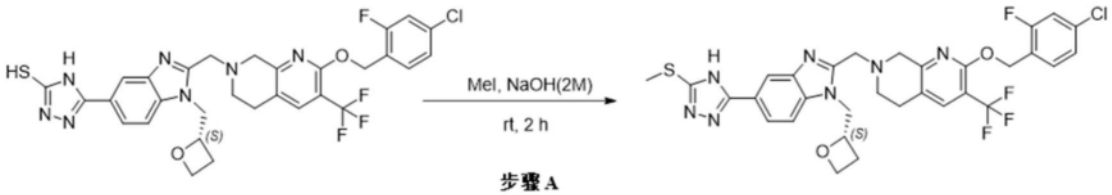


[0504] 向(S)-2-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-羰基)肼-1-硫代甲酰胺(30mg,0.04mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加NaOH(0.05mL,0.09mmol,2M)。将溶液在70℃下搅拌5小时。然后将溶液冷却至室温,过滤,并且将滤液通过制备型HPLC(0.1%FA/H_2O/CH_3CN)纯化以得到5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-基]-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(1.12mg,产率:3.8%)。

[0505] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.58(br s,1H),8.20(s,1H),7.93(s,1H),7.76-7.83(m,2H),7.52(t,J=8.0Hz,1H),7.46(dd,J=10.0,1.6Hz,1H),7.31(d,J=8.4Hz,1H),5.42(s,2H),5.01-5.10(m,1H),4.71-4.78(m,1H),4.57-4.64(m,1H),4.39-4.49(m,1H),4.31-4.36(m,1H),4.14(d,J=13.2Hz,1H),4.03(d,J=13.2Hz,1H),3.62-3.75(m,2H),2.78-2.90(m,4H),2.59-2.66(m,1H),2.32-2.42(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.68,-114.96。LC-MS:m/z 660.1$(M+H)^+$。

程序23

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-({5-[5-(甲基硫烷基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-2-基}甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物86)



步骤A

[0506] 向5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-基]-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(20mg,0.03mmol)和NaOH(0.03mL,0.06mmol,在H_2O中2mol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加MeI(8.6mg,0.03mmol)。将溶液在室温下搅拌2小时。将溶液过滤并且将滤液通过制备型HPLC(0.1%FA/H_2O/CH_3CN)纯化以得到2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-({5-[5-(甲基硫烷基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-2-基}甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(7.93mg,产率:38.8%)。

[0507] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.32(br s,1H),8.22(s,1H),7.93(s,1H),7.77-7.88(m,2H),7.51(t,J＝8.0Hz,1H),7.46(dd,J＝10.0,2.0Hz,1H),7.31(dd,J＝8.4,1.6Hz,1H),5.42(s,2H),5.02-5.10(m,1H),4.70-4.79(m,1H),4.56-4.65(m,1H),4.42-4.50(m,1H),4.32-4.39(m,1H),4.01-4.22(m,2H),3.62-3.75(m,2H),2.83-2.96(m,4H),2.59-2.71(m,1H),2.58(s,3H),2.30-2.45(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.69,-114.96。LC-MS:m/z 674.2(M+H)$^{+}$。

程序24

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-{[5-(5-甲磺酰基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物87)



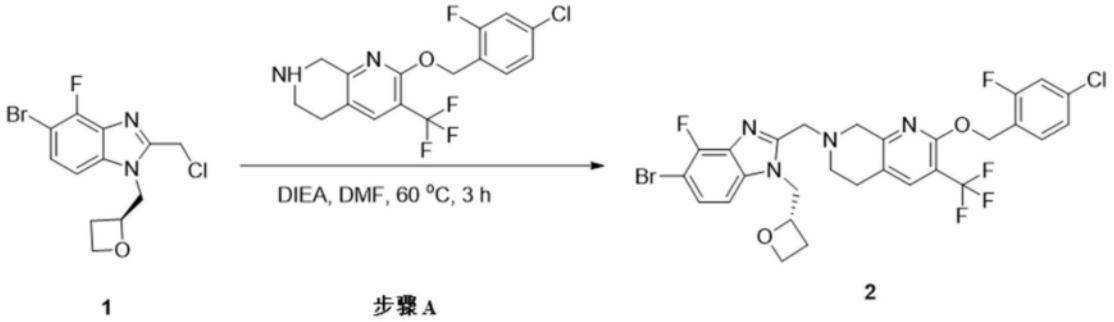
步骤A

[0508] 向2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-({5-[5-(甲基硫烷基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-2-基}甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(73mg,0.11mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加m-CPBA(49mg,0.28mmol)。将溶液在室温下搅拌16小时。将混合物浓缩并且通过制备型HPLC(0.1%FA/H_2O/CH_3CN)纯化以得到2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-{[5-(5-甲磺酰基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(19.39mg,产率:25.4%)。

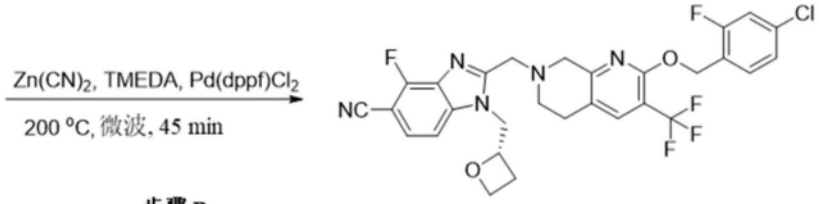
[0509] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.38(s,1H),7.95-8.03(m,2H),7.85(d,J＝8.0Hz,1H),7.45-7.56(m,2H),7.29-7.35(m,1H),5.37-5.50(m,2H),4.96-5.21(m,6H),4.45-4.53(m,1H),4.37-4.44(m,1H),4.16-4.35(m,1H),3.69-3.90(m,2H),3.19-3.25(m,1H),3.02(s,3H),2.84-2.97(m,1H),2.64-2.75(m,1H),2.30-2.43(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.80,-114.94。LC-MS:m/z706.2(M+H)$^{+}$。

程序25

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(4-氟-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-5-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物88)

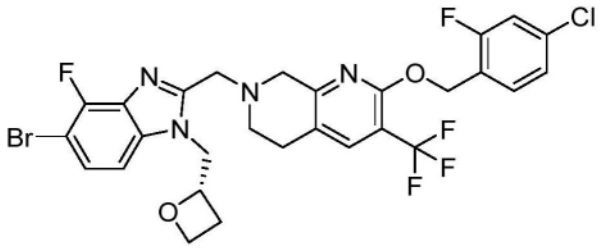


1 步骤A 2



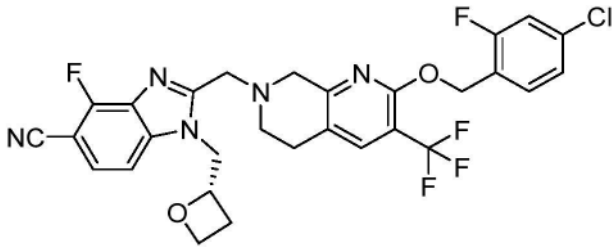
步骤B 3

步骤A:(S)-7-((5-溴-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶



[0510] 将(S)-5-溴-2-(氯甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑(100mg,0.3mmol)、2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(108.4mg,0.3mmol)和DIEA(174.1mg,1.35mmol)在DMF(4mL)中的混合物在60℃下搅拌3h。在反应完成后,添加水(20mL),并且将混合物用EtOAc(10mL*3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过TLC(用PE/EA=1/2洗脱)纯化以得到(S)-7-((5-溴-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(180mg,91.4%产率)。MS计算值:656.06;MS实测值:657.0$[M+H]^+$。

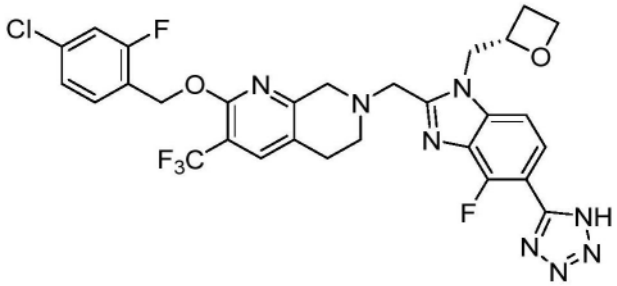
步骤B:(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈



[0511] 向(S)-7-((5-溴-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(68mg,0.1mmol)在DMA(6mL)中的溶液中添加$Zn(CN)_2$(35.2mg,0.3mmol)、TMEDA(5.81mg,0.05mmol)和Pd

(dppf)Cl_2(7.26mg,0.01mmol),并且将反应混合物在200℃下在微波辐照下搅拌45min。在反应完成后,添加水(10mL)并且将混合物用EtOAc(10mL*3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过TLC(用PE/EA=1/2洗脱)纯化以得到(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈(50mg,83.0%产率)。MS计算值:603.15;MS实测值:604.2$[M+H]^+$。

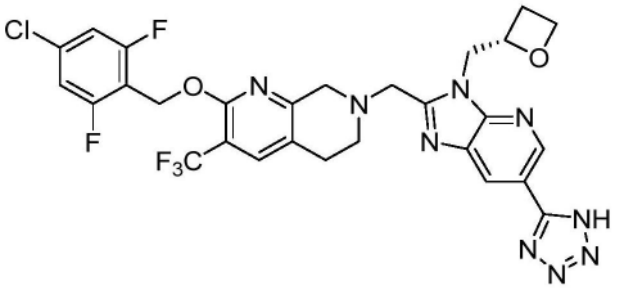
2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(4-氟-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-5-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-1H-1,3-苯并二唑-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物88)



[0512] 然后,在步骤A中使用(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈,根据程序9的类似途径合成化合物88。

[0513] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.97(s,1H),7.90-7.87(m,1H),7.32-7.30(d,J=8Hz,1H),7.54-7.47(m,1H),7.5-7.44(d,J=12Hz,1H),7.31(d,J=8Hz,1H),5.43(s,2H),5.07(d,J=8Hz,1H),4.79(dd,J_1=4Hz,J_2=8Hz,1H),4.66(d,J=16Hz,1H),4.48-4.43(m,1H),4.38-4.33(m,1H),3.95-3.79(m,2H),2.89-2.85(m,2H),2.73-2.61(m,4H),2.41-2.32(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.73,-114.97,-124.62。LC-MS:m/z 647.3$(M+H)^+$。

2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物89)

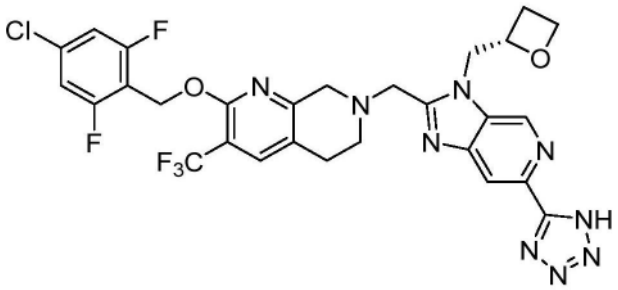


[0514] 在步骤A中使用(S)-2-((2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈,根据程序9的类似途径合成化合物89。

[0515] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.03(d,J=1.6Hz,1H),8.63(d,J=2.0Hz,1H),7.91(s,1H),7.36-7.41(m,2H),5.40(s,2H),5.13-5.19(m,1H),4.82(dd,J=14.8Hz,J=6.4Hz,1H),4.69(dd,J=14.8Hz,J=4.0Hz,1H),4.45-4.50(m,1H),4.32-4.4.37(m,1H),4.16-

4.23(m,2H),3.74(s,2H),2.86(dd,J＝15.2Hz,J＝4.4Hz,4H),2.62-2.71(m,1H),2.40-2.47(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.78,-112.07。LC-MS:m/z 648.2(M+H)$^+$。

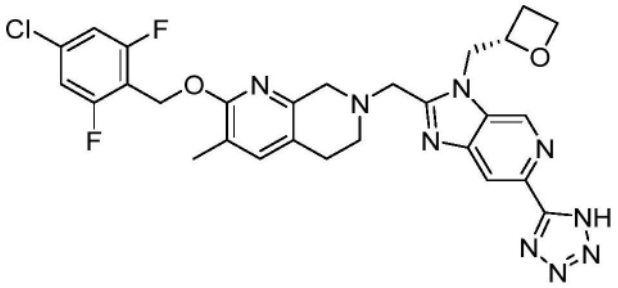
2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物90)



[0516] 在步骤A中使用(S)-2-((2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序9的类似途径合成化合物90。

[0517] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.16(s,1H),8.53(s,1H),7.77(s,1H),7.06(d,J＝7.2Hz,2H),5.41(s,2H),5.19(m,1H),4.60-4.59(m,1H),4.48-4.28(m,3H),3.89-3.81(m,2H),3.47-3.41(m,2H),3.09-3.01(m,2H),2.95-2.87(m,2H),2.78-2.69(m,1H),2.49-2.41(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-4.72,-113.91。LC-MS:m/z 648.3(M+H)$^+$。

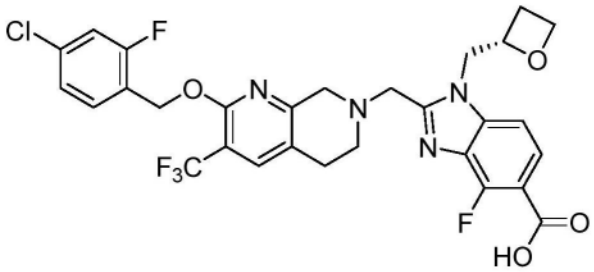
2-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲氧基]-3-甲基-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(化合物91)



[0518] 在步骤A中使用(S)-2-((2-((4-氯-2,6-二氟苄基)氧基)-3-甲基-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序9的类似途径合成化合物91。

[0519] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.27(s,1H),8.52(s,1H),7.42(s,1H),7.31(d,J＝7.6Hz,2H),5.28(s,2H),5.04-5.13(m,1H),4.84-4.94(m,1H),4.69-4.76(m,1H),4.43-4.51(m,1H),4.30-4.38(m,1H),4.15-4.22(m,2H),3.35-3.47(m,2H),2.88-2.97(m,2H),2.65-2.76(m,2H),2.27-2.42(m,2H),2.05(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-112.09。LC-MS:m/z 594.3(M+H)$^+$。

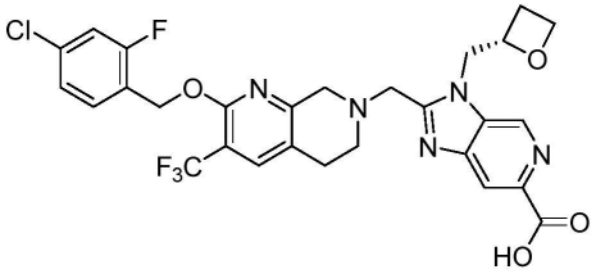
2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-4-氟-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸(化合物27)



[0520] 在步骤D中使用(S)-2-(氯甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯,根据程序22的类似途径合成化合物27。

[0521] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.9(s,1H),7.92(s,1H),7.73(dd,J=8.4,6.4Hz,1H),7.48-7.58(m,2H),7.46(dd,J=10.0,2.0Hz,1H),7.31(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),5.42(s,2H),5.00-5.09(m,1H),4.74(dd,J=15.2,7.2Hz,1H),4.61(dd,J=15.2,3.2Hz,1H),4.40-4.49(m,1H),4.28-4.38(m,1H),4.14(d,J=13.6Hz,1H),4.04(d,J=13.6Hz,1H),3.62-3.76(m,2H),2.75-2.90(m,4H),2.55-2.69(m,1H),2.30-2.40(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.67,-114.96,-124.62。LC-MS:m/z 622.9(M+H)$^{+}$。

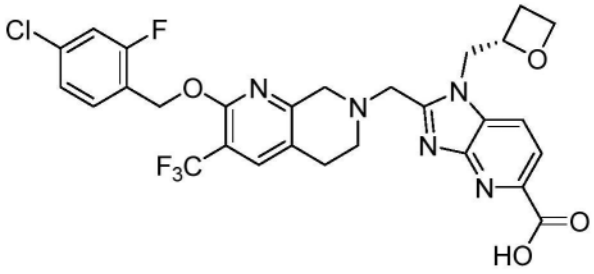
2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸(化合物26)



[0522] 在步骤B中使用(S)-6-溴-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶,根据程序4的类似途径合成化合物26。

[0523] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.05(s,1H),8.28(s,1H),7.93(s,1H),7.43-7.55(m,2H),7.32(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),5.42(s,2H),5.02-5.12(m,1H),4.80-4.91(m,1H),4.68-4.77(m,1H),4.42-4.50(m,1H),4.32-4.39(m,1H),4.19(d,J=13.6Hz,1H),4.09(d,J=13.6Hz,1H),3.63-3.77(m,2H),2.77-2.87(m,4H),2.60-2.66(m,1H),2.34-2.42(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.69,-114.99。LC-MS:m/z 606.2(M+H)$^{+}$。

2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸(化合物25)

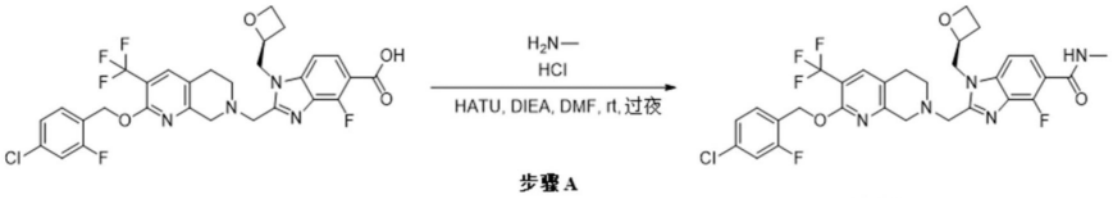


[0524] 在步骤B中使用(S)-5-溴-2-(氯甲基)-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶,根据程序4的类似途径合成化合物25。

[0525] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.93(s,1H),8.22(d,J＝8.4Hz,1H),8.01(d,J＝8.4Hz,1H),7.92(s,1H),7.51(t,J＝8.0Hz,1H),7.49-7.45(m,1H),7.31(dd,J＝8.4,2.0Hz,1H),5.42(s,2H),5.04-5.09(m,1H),4.78(dd,J＝15.2,7.2Hz,1H),4.65(dd,J＝15.2,2.8Hz,1H),4.42-4.48(m,1H),4.30-4.38(m,1H),4.20(d,J＝14.0Hz,1H),4.11(d,J＝14.0Hz,1H),3.69-3.81(m,2H),2.86-2.93(m,2H),2.75-2.85(m,2H),2.60-2.65(m,1H),2.34-2.40(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.69,-114.96。LC-MS:m/z 606.2(M+H)$^{+}$。

程序26

2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-4-氟-N-甲基-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(化合物22)



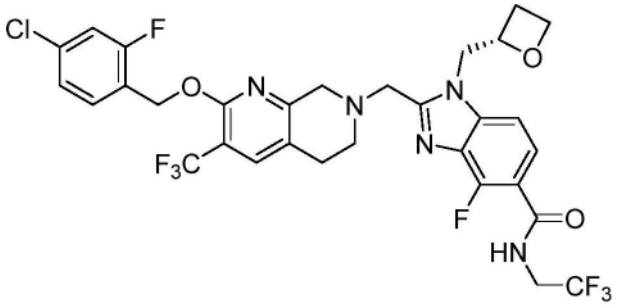
步骤A

化合物27 化合物22

[0526] 在室温下,向2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-4-氟-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸(100mg,0.16mmol)、CH_3NH_2.HCl(32.51mg,0.48mmol)和DIEA(103.73mg,0.80mmol)在DMF(5mL)中的溶液中逐份添加HATU(91.55mg,0.24mmol)。将所得混合物在室温下在氮气气氛下搅拌过夜。将所得混合物用EtOAc(3x 15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 10mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC使用以下条件(柱:Kinetex EVO制备型C18,30*150,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内35％B至68％B,68％B;波长:220nm;RT1(min):9.53)纯化以得到2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-4-氟-N-甲基-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(67.09mg,64.73％)。

[0527] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.16(t,J＝3.6Hz,1H),7.92(s,1H),7.43-7.55(m,4H),7.32(dd,J＝8.0,1.6Hz,1H),5.42(s,2H),4.98-5.08(m,1H),4.73(dd,J＝15.2,7.2Hz,1H),4.60(dd,J＝15.2,3.2Hz,1H),4.39-4.50(m,1H),4.28-4.37(m,1H),4.14(d,J＝13.6Hz,1H),4.04(d,J＝13.6Hz,1H),3.60-3.75(m,2H),2.75-2.85(m,7H),2.55-2.65(m,1H),2.28-2.39(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.68,-115.00,-129.47。LC-MS:m/z 636.3(M+H)$^{+}$。

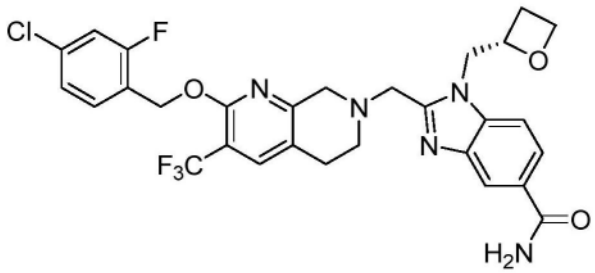
2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-4-氟-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(化合物21)



[0528] 在步骤A中使用2,2,2-三氟乙胺,根据程序26的类似途径合成化合物21。

[0529] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.83-8.91(m,1H),7.92(s,1H),7.57(d,J＝8.8Hz,1H),7.43-7.55(m,3H),7.32(dd,J＝8.4,1.6Hz,1H),5.42(s,2H),4.98-5.10(m,1H),4.75(dd,J＝15.2,7.2Hz,1H),4.62(dd,J＝15.2,3.2Hz,1H),4.39-4.49(m,1H),4.28-4.38(m,1H),4.01-4.18(m,4H),3.61-3.76(m,2H),2.76-2.88(m,4H),2.56-2.68(m,1H),2.28-2.41(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.69,-70.44,-115.00,-128.84。LC-MS:m/z 704.2(M+H)$^{+}$。

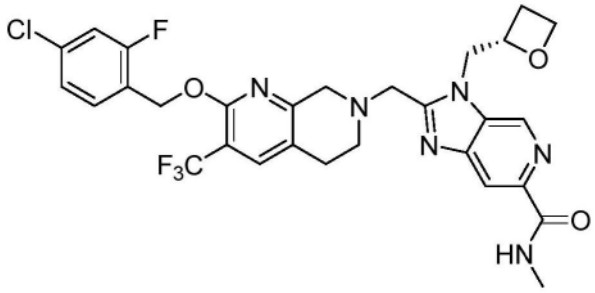
2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(化合物92)



[0530] 在步骤A中使用2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸和在水性MeOH中的NH_3(g),根据程序26的类似途径合成化合物92。

[0531] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.20(s,1H),7.95(s,1H),7.92(s,1H),7.79-7.81(m,1H),7.66(d,J＝8.4Hz,1H),7.51(t,J＝8.0Hz,1H),7.46(dd,J＝10.0Hz,2.0Hz,1H),7.31(dd,J＝8.4Hz,2.0Hz,1H),7.24(s,1H),5.42(s,2H),5.03-5.06(m,1H),4.70-4.75(m,1H),4.59(dd,J＝14.8Hz,2.8Hz,1H),4.42-4.47(m,1H),4.31-4.36(m,1H),4.13(d,J＝13.6Hz,1H),4.03(d,J＝13.6Hz,1H),3.67-3.69(m,2H),2.81-2.83(m,4H),2.60-2.64(m,1H),2.33-2.37(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.67,-114.97。LC-MS:m/z 604.3(M+H)$^{+}$。

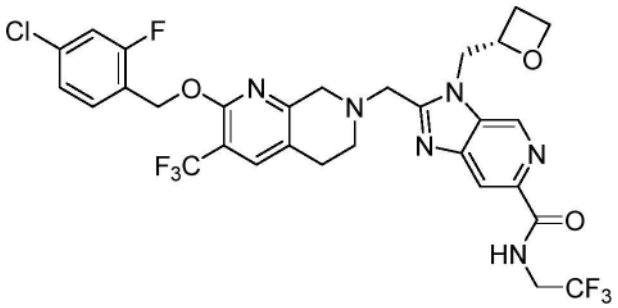
2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-N-甲基-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酰胺(化合物24)



[0532] 在步骤A中使用2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸,根据程序26的类似途径合成化合物24。

[0533] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.02(s,1H),8.71(q,J=4.8Hz,1H),8.24(s,1H),7.93(s,1H),7.43-7.56(m,2H),7.28-7.34(m,1H),5.42(s,2H),5.03-5.12(m,1H),4.87(dd,J=15.2,7.2Hz,1H),4.72(dd,J=15.2,2.8Hz,1H),4.41-4.49(m,1H),4.31-4.39(m,1H),4.19(d,J=14.0Hz,1H),4.09(d,J=14.0Hz,1H),3.72(dd,J=24.0,17.2Hz,2H),2.89-2.78(m,6H),2.60-2.70(m,1H),2.32-2.42(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.68,-114.99。LC-MS:m/z 618.9(M+H)$^{+}$。

2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-N-(2,2,2-三氟乙基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酰胺(化合物23)

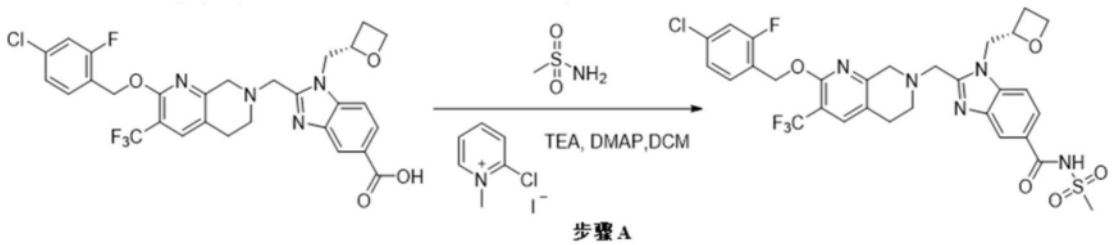


[0534] 在步骤A中使用2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸和2,2,2-三氟乙胺,根据程序26的类似途径合成化合物23。

[0535] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.25(t,J=6.8Hz,1H),9.08(s,1H),8.30(s,1H),7.93(s,1H),7.43-7.55(m,2H),7.31(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),5.42(s,2H),5.05-5.13(m,1H),4.89(dd,J=15.2,7.2Hz,1H),4.69-4.80(m,1H),4.43-4.49(m,1H),4.31-4.39(m,1H),4.20(d,J=14.0Hz,1H),4.06-4.17(m,3H),3.72(dd,J=23.6,16.8Hz,2H),2.76-2.91(m,4H),2.59-2.70(m,1H),2.32-2.40(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.68,-70.40,-114.98。LC-MS:m/z 686.9(M+H)$^{+}$。

程序27

2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-N-甲磺酰基-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(化合物93)



步骤A

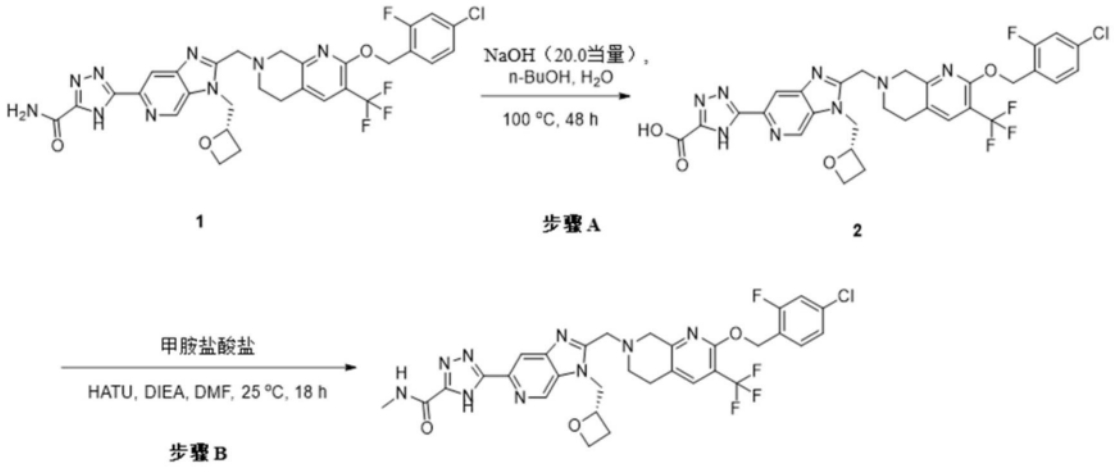
[0536] 向2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酸(100mg,

0.13mmol)、甲磺酰胺(47mg,0.5mmol)、TEA(51mg,0.5mmol)和DMAP(10mg,0.083mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加2-氯-1-甲基吡啶鎓碘盐(52mg,0.2mmol),并且将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用DCM(20mL)稀释并且用盐水(50mL*3)洗涤。将有机层分离并且经Na_2SO_4干燥,过滤,并且通过制备型HPLC纯化以得到2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-N-甲磺酰基-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-甲酰胺(46.22mg,产率:41%)。

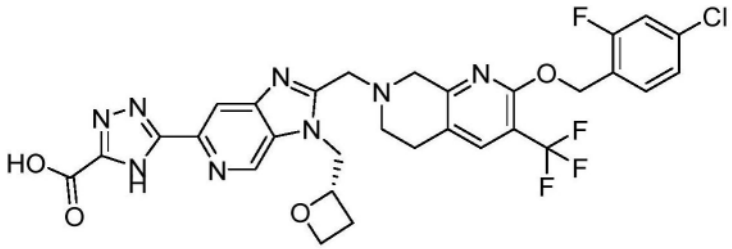
[0537] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.04(s,1H),8.28(d,J=1.2Hz,1H),7.92(s,1H),7.86(dd,J=8.4Hz,1.2Hz,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),7.46(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.31(dd,J=8.0Hz,2.0Hz,1H),5.42(s,2H),5.02-5.08(m,1H),4.72-4.78(m,1H),4.61(dd,J=15.2Hz,2.8Hz,1H),4.42-4.47(m,1H),4.32-4.37(m,1H),4.03-4.17(m,2H),3.64-3.74(m,2H),3.27(s,3H),2.78-2.85(m,4H),2.56-2.67(m,1H),2.33-2.45(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.68,-114.98。LC-MS:m/z 682.1$(M+H)^+$。

程序28

5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(化合物94)



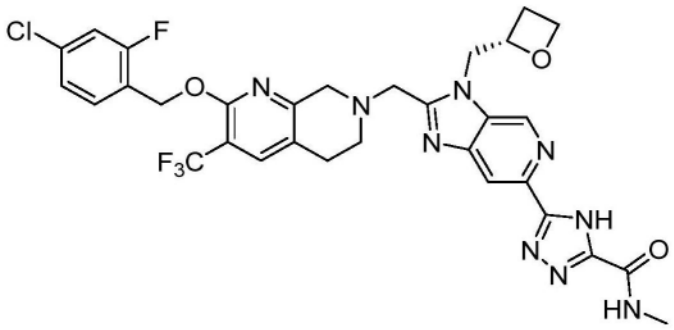
步骤A:(S)-5-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸



[0538] 向(S)-5-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(在步骤A中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(200mg,0.298mmol),根据程序5的类似途径合成)在n-BuOH(10mL)和

水(3mL)中的溶液中添加NaOH(238mg,5.952mmol)。将反应混合物在100℃下在N_2下搅拌48h。将反应混合物在真空中浓缩以得到粗(S)-5-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸(120mg,59.91%产率)。MS计算值:672.16;MS实测值:673.3$[M+H]^+$。

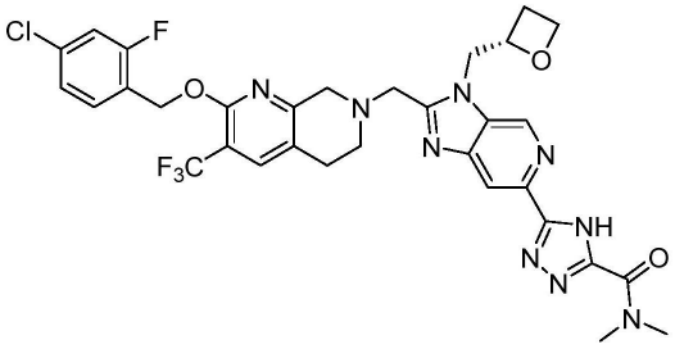
步骤B:5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(化合物94)



[0539] 向(S)-5-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸(50mg,0.074mmol,1.0当量)在DMF(5mL)中的溶液中添加甲胺盐酸盐(7.52mg,0.111mmol)、HATU(56.5mg,0.149mmol)和DIEA(48mg,0.371mmol),并且将反应混合物在25℃下在N_2下搅拌18h。将反应混合物在真空中浓缩,将残余物通过制备型HPLC纯化以得到5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-N-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(1.04mg,1.87%产率)。

[0540] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.10(s,1H),8.49(s,1H),7.77(s,1H),7.47-7.43(t,J=15.6Hz,1H),7.18-7.17(m,1H),7.15(s,1H),5.43(s,2H),5.22-5.21(m,1H),4.94-4.90(m,1H),4.77-4.73(m,1H),4.61-4.60(m,1H),4.44-4.42(m,1H),4.27(d,J=13.2Hz,1H),4.16(d,J=13.2Hz,1H),3.75-3.73(m,2H),2.96(s,3H),2.94-2.92(m,2H),2.88-2.78(m,2H),2.72-2.70(m,1H),2.49-2.47(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-64.57,-117.37。LC-MS:m/z 686.1$(M+H)^+$。

5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-N,N-二甲基-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(化合物95)

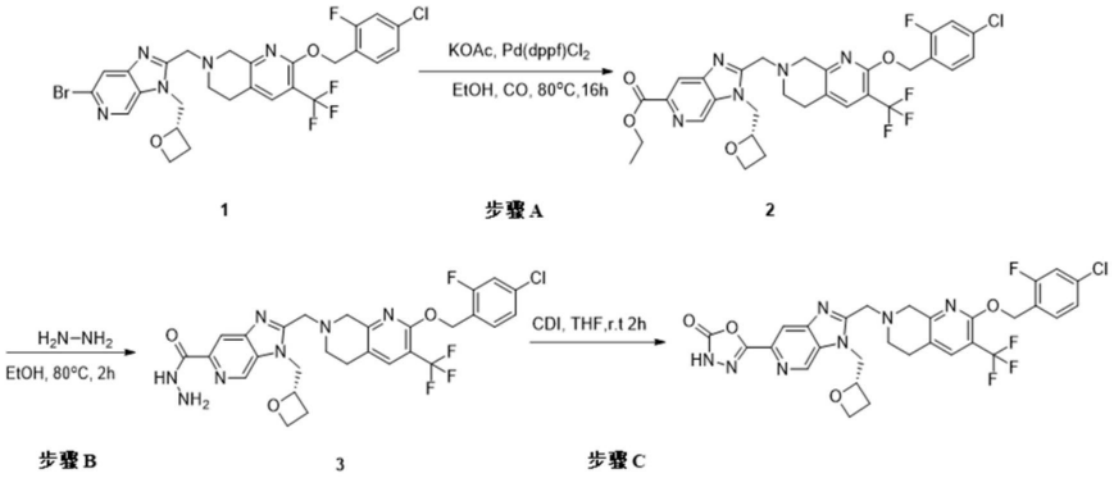


[0541] 在步骤A中使用(S)-5-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲酸和二甲胺盐酸盐,根据程序26的类似途径合成化合物95。

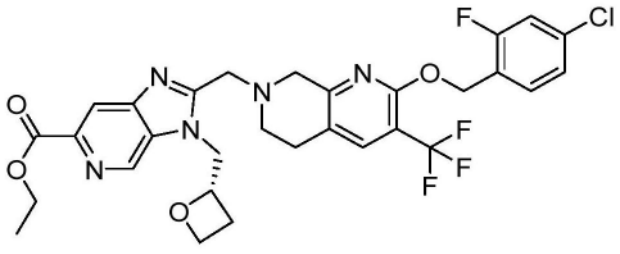
[0542] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.11(s,1H),8.45(s,1H),7.78(s,1H),7.47-7.43(t,J=16.4Hz,1H),7.17-7.15(m,2H),5.43(s,2H),5.23-5.21(m,1H),4.95-4.91(m,1H),4.78-4.74(m,1H),4.63-4.58(m,1H),4.46-4.41(m,1H),4.28(d,J=13.6Hz,1H),4.17(d,J=13Hz,1H),3.80-3.70(m,2H),3.44(s,3H),3.17(s,3H),2.94-2.92(m,2H),2.89-2.85(m,2H),2.75-2.70(m,1H),2.50-2.45(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-64.57,-117.37。LC-MS:m/z 700.2(M+H)$^{+}$。

程序29

5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-2,3-二氢-1,3,4-噁二唑-2-酮(化合物96)

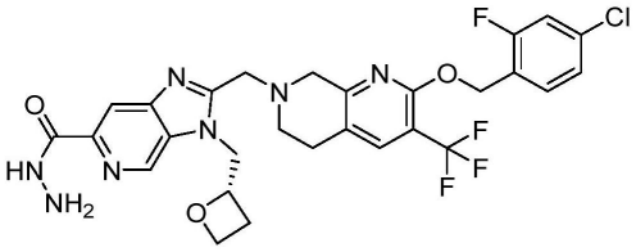


步骤A:(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯



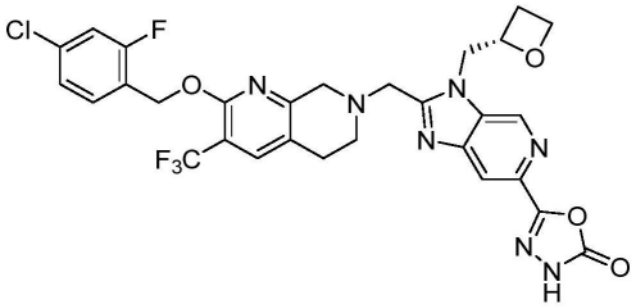
[0543] 向(S)-7-((6-溴-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(200mg,0.327mmol)在EtOH(30mL)中的溶液中添加$PdCl_2$(dppf)(24mg,0.033mmol)和KOAc(96mg,0.98mmol)。将混合物在80℃下在CO下搅拌16小时。在反应完成后,将反应混合物过滤,并且将滤液蒸发至干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE/EA=1/2)纯化以得到(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯(170mg,产率:82%)。MS计算值:633.18;MS实测值:634.3$[M+H]^+$。

步骤B:(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-碳酰肼



[0544] 向(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯(170mg,0.268mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中添加$N_2H_4H_2O$(134mg,2.68mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物用EtOAc(80mL)稀释并且用盐水(50mL*3)洗涤。将有机层分离并且经Na_2SO_4干燥,过滤,并且通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化以得到(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-碳酰肼(80mg,产率:48%)。MS计算值:619.17;MS实测值:620.3$[M+H]^+$。

步骤C:5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-2,3-二氢-1,3,4-噁二唑-2-酮(化合物96)

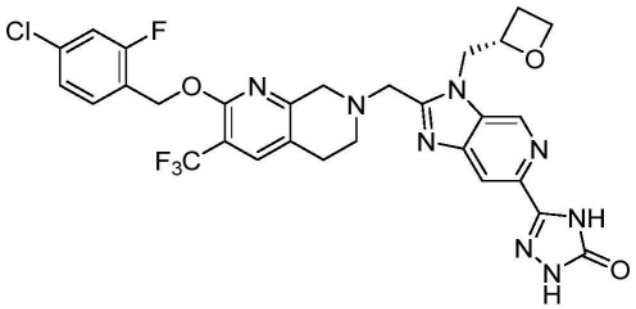


[0545] 向(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-碳酰肼(80mg,0.129mmol)在THF(1.5mL)中的混合物中添加CDI(31mg,0.193mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物通过制备型HPLC纯化以得到5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-2,3-二氢-1,3,4-噁二唑-2-酮(15.38mg,产率:

18.5%)。

[0546] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.59(s,1H),9.12(s,1H),8.12(s,1H),7.93(s,1H),7.51(t,J=8.2Hz,1H),7.46(dd,J=10.0Hz,2.0Hz,1H),7.32(dd,J=8.0Hz,1.6Hz,1H),5.42(s,2H),5.07-5.09(m,1H),4.85-4.90(m,1H),4.72(dd,J=15.2Hz,2.4Hz,1H),4.46-4.48(m,1H),4.36-4.39(m,1H),4.20(d,J=13.6Hz,1H),4.10(d,J=13.6Hz,1H),3.71-3.73(m,2H),2.82-2.86(m,4H),2.64-2.68(m,1H),2.33-2.40(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.67,-115.00。LC-MS:m/z 646.2(M+H)$^{+}$。

3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-5-酮(化合物97)

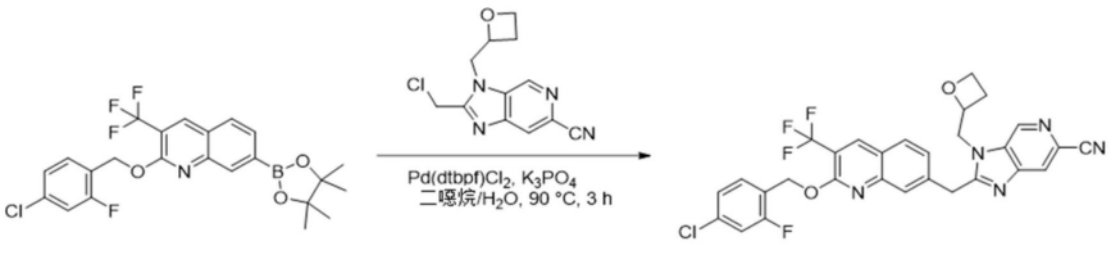


[0547] 在步骤B中使用(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-亚胺酸甲酯,根据程序29的类似途径合成化合物97。

[0548] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.89(br s,1H),11.62(br s,1H),9.04(s,1H),8.10(s,1H),7.93(s,1H),7.43-7.54(m,2H),7.31(d,J=7.2Hz,1H),5.42(s,2H),5.04-5.11(m,1H),4.81-4.91(m,1H),4.66-4.74(m,1H),4.42-4.50(m,1H),4.32-4.40(m,1H),4.19(d,J=14.0Hz,1H),4.08(d,J=14.0Hz,1H),3.65-3.76(m,2H),2.78-2.89(m,4H),2.62-2.71(m,1H),2.35-2.41(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.68,114.99。LC-MS:m/z 645.2(M+H)$^{+}$。

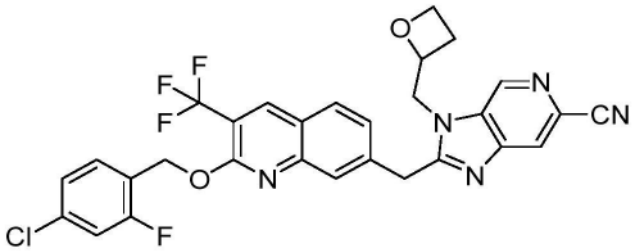
程序30

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)喹啉(化合物98)



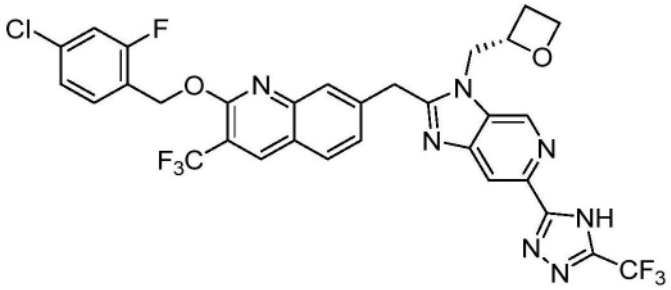
1 步骤A 2

步骤A:2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)喹啉-7-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈



[0549] 向火焰干燥管中装填2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈(131mg,0.5mmol)、Pd(dtbpf)Cl_2(33mg,0.05mmol)、K_3PO_4(318mg,1.5mmol)和2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)喹啉(240mg,0.5mmol)。将所述管在真空下排空三次并且用N_2回填。经由注射筒注射脱气的1,4-二噁烷(2mL)和H_2O(0.4mL)。将混合物在90℃下搅拌3h。冷却至室温后,将混合物用乙醚(3×10mL)萃取。将合并的有机层在减压下蒸发。将残余物通过柱色谱法纯化,用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱以得到2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)喹啉-7-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈(290mg,50.0%产率)。LC-MS:m/z 581.9$(M+H)^+$。

2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)喹啉(化合物98)

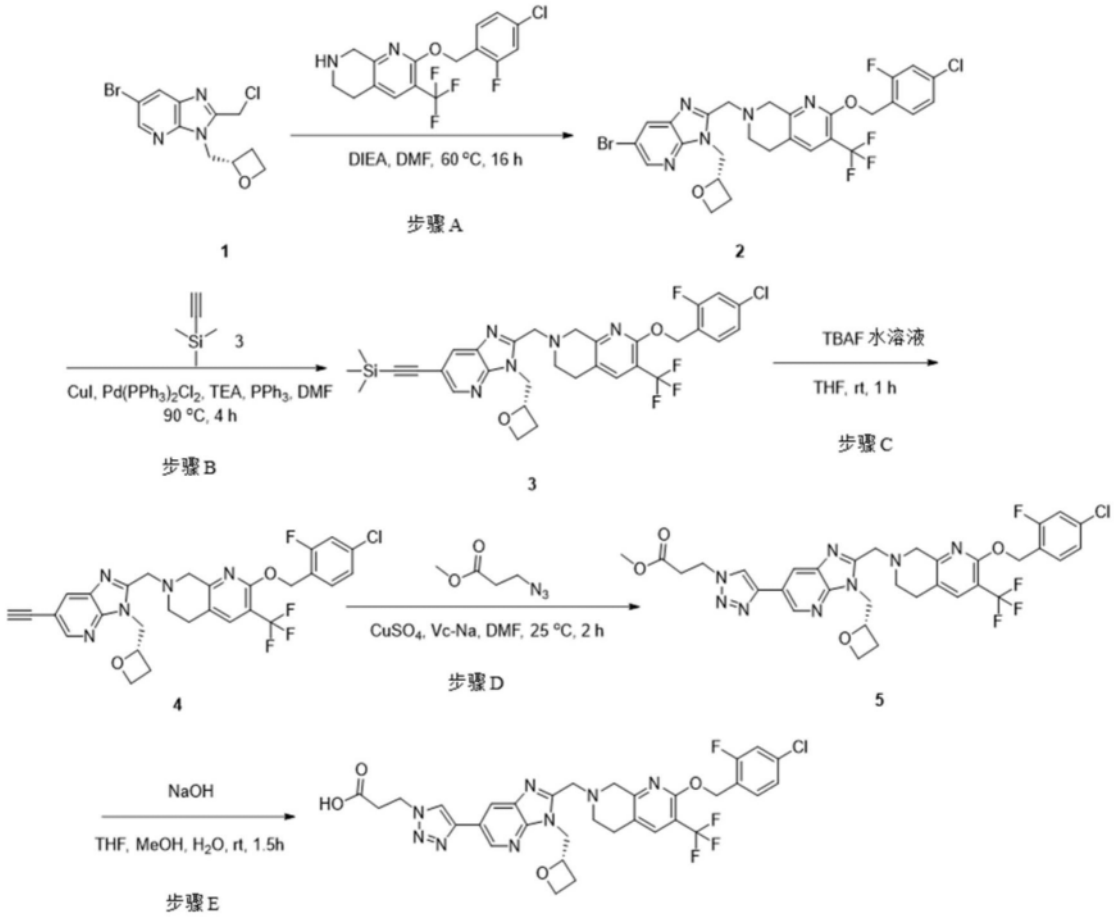


[0550] 然后,在步骤C中使用2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)喹啉-7-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序3的类似途径合成化合物98。

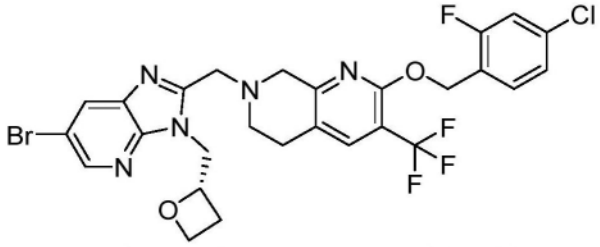
[0551] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.14(d,J=0.8Hz,1H),8.85(s,1H),8.26(d,J=0.8Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.86(d,J=1.6Hz,1H),7.66-7.56(m,2H),7.51(dd,J=10.0,2.0Hz,1H),7.35(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),5.63(s,2H),5.02(qd,J=7.2,2.8Hz,1H),4.86(dd,J=15.2,7.2Hz,1H),4.75-4.65(m,3H),4.51-4.44(m,1H),4.38(dt,J=9.2,6.0Hz,1H),2.70-2.64(m,1H),2.40-2.33(m,1H),1.23(s,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-62.07,-63.63,-114.93。LC-MS:m/z 692.1$(M+H)^+$。

程序31

3-{4-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}丙酸(化合物99)

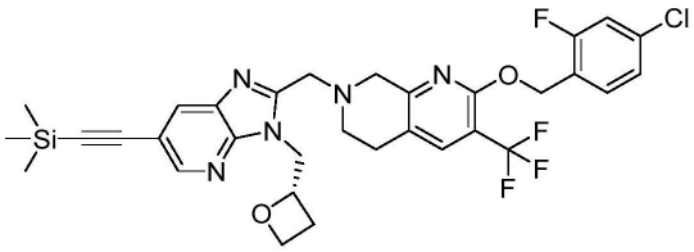


步骤A:(S)-7-((6-溴-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶



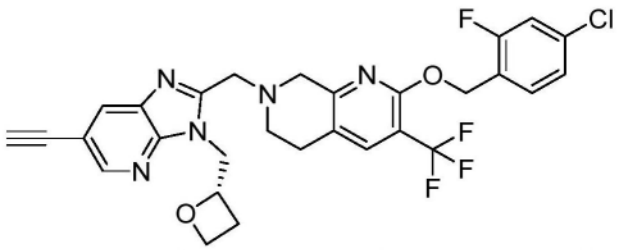
[0552] 将(S)-6-溴-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(160mg,0.505mmol)、2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(127mg,0.353mmol)和DIEA(0.74mL,1.575mmol)在DMF(4mL)中的混合物在60℃下搅拌4h。在反应完成后,将混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过快速柱色谱法(用PE/EA=30/1-10/1洗脱)纯化以得到(S)-7-((6-溴-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(123mg,38%产率)。MS计算值:639.07;MS实测值:640.2[M+H]$^+$。

步骤B:(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶



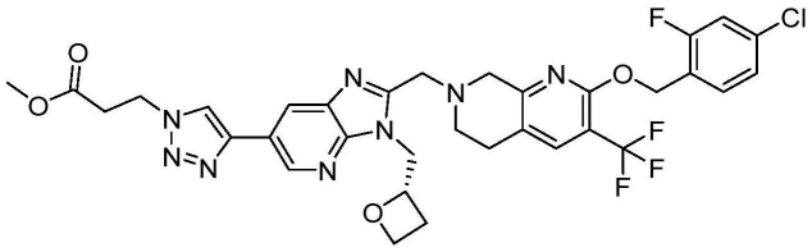
[0553] 将(S)-7-((6-溴-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(100mg,0.156mmol)、乙炔基三甲基甲硅烷(0.07mL,0.468mmol)、TEA(0.06mL,0.468mmol)、PPh_3(0.8mg,0.003mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(2mg,0.003mmol)和CuI(0.38mg,0.002mmol)在DMF(4mL)中的混合物在90℃下在Ar下搅拌4h。在反应完成后,将混合物添加至水(20mL)中并且用EtOAc(20mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL*2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(用PE/EA=10/1至1/1洗脱)纯化以得到(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(86mg,84%产率)。MS计算值:657.19;MS实测值:658.3$[M+H]^+$。

步骤C:(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((6-乙炔基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶



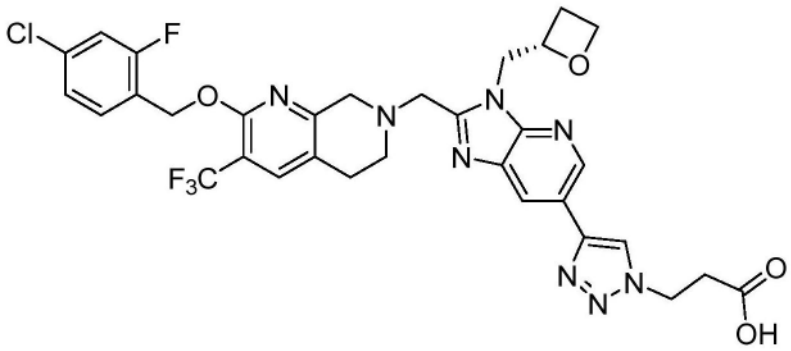
[0554] 向(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(86mg,0.131mmol)在THF(4mL)中的溶液中添加TBAF(1M在THF中,0.2ml,0.196mmol),并且将反应混合物在室温下在Ar下搅拌1h。在反应完成后,将反应用饱和氯化铵水溶液(4mL)淬灭并且用EtOAc(20mL*2)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,在真空中浓缩,并且将残余物通过快速柱色谱法(用PE/EA=10/1-1/1洗脱)纯化以得到(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((6-乙炔基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(50mg,65.3%产率)。MS计算值:585.16;MS实测值:586.3$[M+H]^+$。

步骤D:(S)-3-(4-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸甲酯



[0555] 将(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((6-乙炔基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(50mg,0.085mmol)、3-叠氮基丙酸甲酯(7mg,0.103mmol)、五水合硫酸铜(2mg,0.009mmol)和抗坏血酸钠(2mg,0.009mmol)在DMF(3mL)和H_2O(3mL)中的溶液在室温下在Ar下搅拌2h。在反应完成后,将混合物添加至水(20mL)中并且用EtOAc(20mL*3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(用DCM/MeOH=30/1洗脱)纯化以得到(S)-3-(4-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸甲酯(50mg,81.9%产率)。MS计算值:714.21;MS实测值:715.2$[M+H]^+$。

步骤E:3-{4-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}丙酸(化合物99)

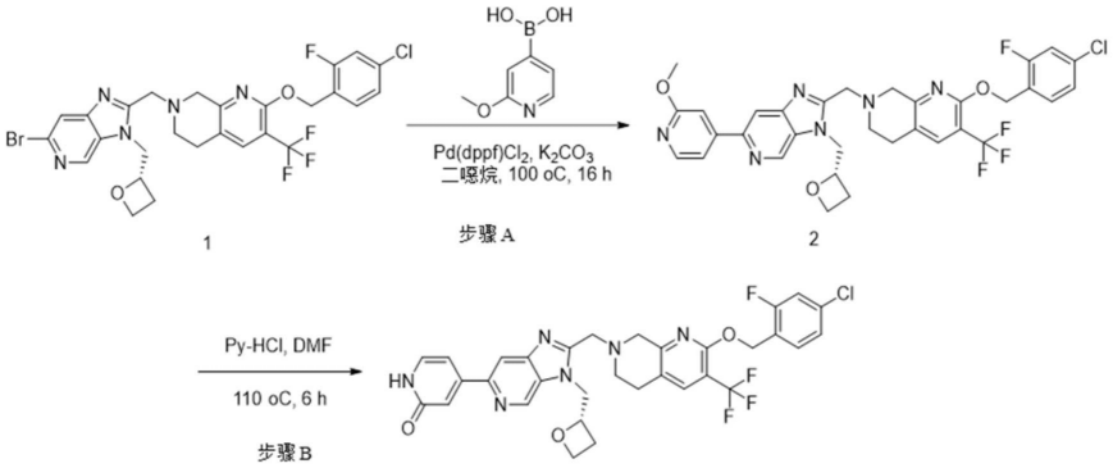


[0556] 向(S)-3-(4-(2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙酸甲酯(25mg,0.035mmol)在MeOH(3mL)和THF(3mL)中的溶液中添加NaOH(14mg,0.350mmol)在H_2O(3mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌1.5h。在反应完成后,将1N HCl添加至混合物中直到pH<7,然后将溶剂在减压下去除。将残余物用EtOAc(20mL*2)萃取,并且将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并且在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到3-{4-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}丙酸(1.77mg,7.22%产率)。

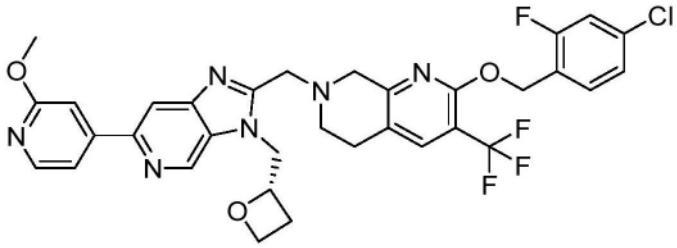
[0557] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.66(s,1H),8.46(d,J=7.6Hz,2H),7.77(s,1H),7.46(t,J=8.0Hz,1H),7.17(d,J=9.2Hz,2H),5.44(s,2H),5.27-5.24(m,1H),4.93-4.89(m,2H),4.74-4.73(m,2H),4.63-4.57(m,1H),4.42-4.36(m,1H),4.25(s,2H),3.76(s,2H),3.06-3.03(m,2H),2.93-2.89(m,4H),2.75-2.71(m,1H),2.53-2.49(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-64.54,117.35。LC-MS:m/z 701.4$(M+H)^+$。

程序32

4-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物100)

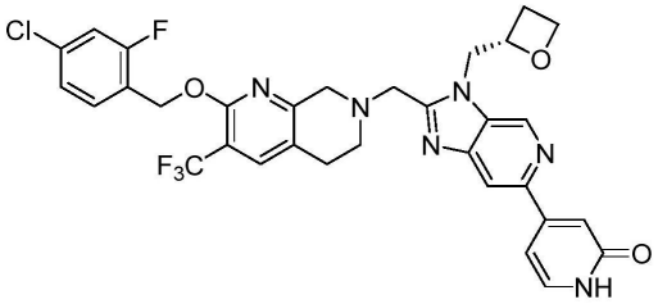


步骤A:(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶



[0558] 向(S)-7-((6-溴-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(50mg,0.078mmol)在二噁烷(20mL)和H_2O(4mL)中的溶液中添加(2-甲氧基吡啶-4-基)硼酸(13mg,0.086mmol)、K_2CO_3(33mg,0.23mmol)和Pd(dppf)Cl_2(6mg,0.0078mmol)。将反应混合物在100℃下在Ar下搅拌16小时。在反应完成后,将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型TLC(用DCM/MeOH=20/1洗脱)纯化以得到(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(30mg,产率:57.69%)。MS计算值:668.19;MS实测值:669.3 $[M+H]^+$。

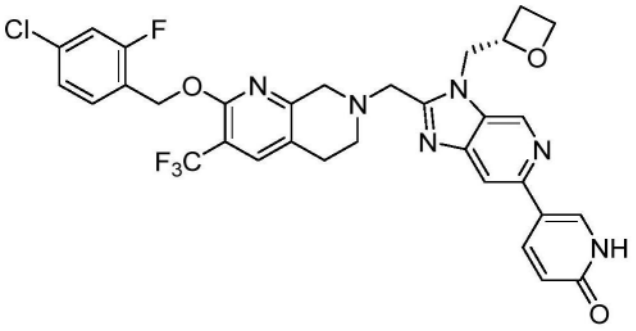
步骤B:4-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物100)



[0559] 向(S)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-7-((6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(30mg,0.045mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加吡啶盐酸盐(26mg,0.225mmol),并且将反应混合物在110℃下搅拌6小时。在反应完成后,将混合物在真空中浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC纯化以得到4-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-1,2-二氢吡啶-2-酮(1.75mg,产率:5.96%)。

[0560] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.15(s,1H),8.32(s,1H),8.12(s,1H),7.57-7.50(m,2H),7.29-7.23(m,3H),7.16-7.14(m,1H),5.58(s,2H),5.16-5.13(m,1H),5.06-5.01(m,2H),4.97-4.95(m,2H),4.92-4.90(m,2H),4.64-4.59(m,1H),4.49-4.41(m,1H),4.00-3.94(m,2H),3.71-3.67(m,1H),3.55-3.47(m,1H),2.77-2.65(m,1H),2.41-2.25(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-65.05,-117.37。LC-MS:m/z 655.2(M+H)$^{+}$。

3-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-1,2-二氢吡啶-2-酮(化合物101)

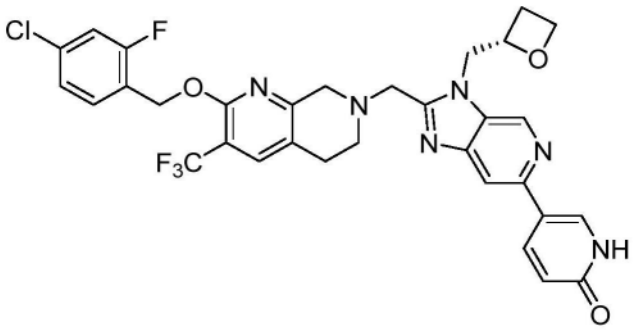


[0561] 在步骤A中使用(2-羟基吡啶-3-基)硼酸,根据程序32的类似途径合成化合物101。

[0562] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.01(s,1H),8.91(s,1H),8.47(d,J=7.2Hz,1H),7.91(s,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),7.45(d,J=8.4Hz,2H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),6.39-6.37(m,1H),5.42(s,2H),5.09-5.07(m,1H),4.83-4.77(m,1H),4.68-4.65(m,1H),4.47-4.43(m,1H),4.38-4.35(m,1H),4.16(d,J=13.6Hz,1H),4.06(d,J=13.6Hz,1H),3.72-3.70(m,2H),2.85-2.81(m,4H),2.67-2.62(m,1H),2.32-2.29(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.67,114.96。LC-MS:m/z 655.5(M+H)$^{+}$。

5-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-1,2-二氢吡啶-2-

酮(化合物102)



[0563] 在步骤A中使用(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸,根据程序32的类似途径合成化合物102。

[0564] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.05(s,1H),8.55(brs,1H),8.32(dd,J1=2.8Hz,J2=2.4Hz,1H),8.18-8.17(m,1H),8.11-8.07(m,2H),7.57-7.53(m,1H),7.28-7.24(m,2H),6.68(d,J=9.6Hz,1H),5.62-5.52(m,2H),5.18-5.10(m,2H),4.93-4.90(m,2H),4.60-4.56(m,2H),4.51-4.43(m,1H),4.31-4.23(m,1H),3403-3.97(m,1H),3.47-3.24(m,4H),2.65-2.58(m,1H),2.38(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-65.07,117.13。LC-MS:m/z 655.2(M+H)$^{+}$。

程序33

N-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]吡啶-3-甲酰胺(化合物103)

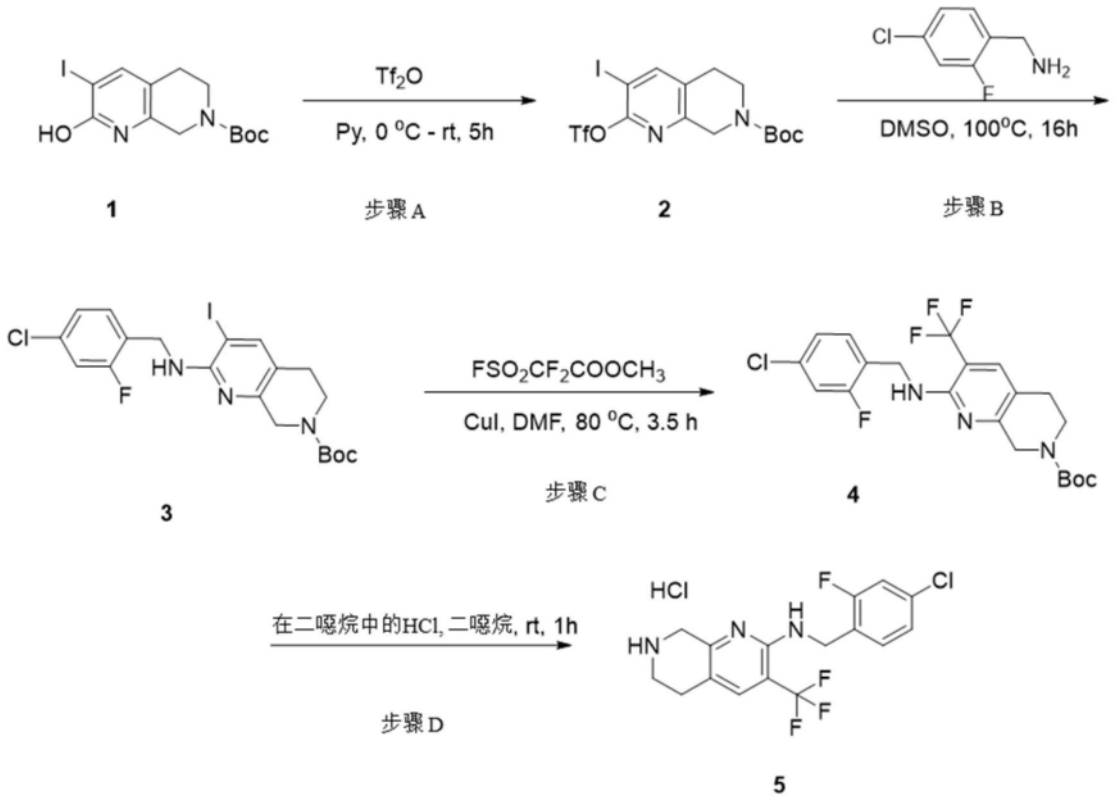


[0565] 将(S)-7-((6-溴-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基)-2-((4-氯-2-氟苄基)氧基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶(20mg,0.031mmol)、烟酰胺(4mg,0.031mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(6mg,0.006mmol)、Cs_2CO_3(21mg,0.063mmol)和xantphos(3mg,0.006mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物在90℃下在Ar下搅拌18h。在反应完成后,将混合物浓缩并且将残余物通过制备型HPLC纯化以得到N-[2-({2-[(4-氯-2-氟苯基)甲氧基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基}甲基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]吡啶-3-甲酰胺(2.39mg,11.22%产率)。

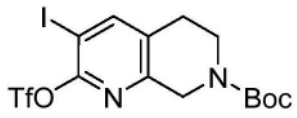
[0566] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.17(s,1H),8.89(s,1H),8.79(d,J=4.8Hz,1H),8.49-8.47(m,2H),7.92(s,1H),7.69-7.65(m,1H),7.50-7.46(t,J=16Hz,1H),7.21-7.20(m,2H),5.48(s,2H),5.21-5.20(m,1H),4.80-4.75(m,2H),4.72-4.69(m,2H),4.65-4.60(m,1H),4.45-4.40(m,1H),4.31-4.26(m,2H),3.49-3.45(m,2H),3.15-3.08(m,2H),2.81-2.76(m,1H),2.52-2.47(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,CD_3OD)δ-64.78,117.28。LC-MS:m/z 682.4(M+H)$^{+}$。

程序34

3-{2-[(2-{[(4-氯-2-氟苯基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物104)

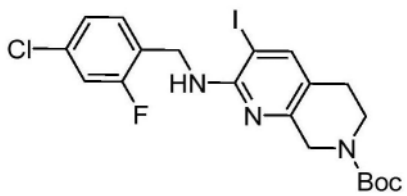


步骤A:3-碘-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯



[0567] 在0℃下,向2-羟基-3-碘-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(3.30g,8.77mmol)在吡啶(20.0mL)中的混合物中添加Tf_2O(4.95g,17.55mmol)。将混合物在室温下搅拌5h。在反应完成后,将混合物用H_2O(250mL)稀释并且用EA(100mL×3)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用(PE/EA=5/1)洗脱以得到3-碘-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(3.4g,产率:76.2%)。MS计算值:507.98;MS实测值:453.0$[M-56+H]^+$。

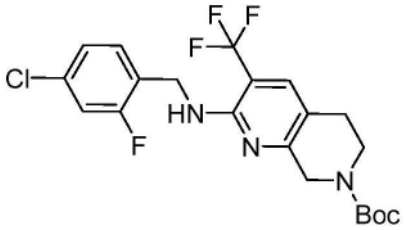
步骤B:2-((4-氯-2-氟苄基)氨基)-3-碘-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯



[0568] 在室温下,向3-碘-2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(1.00g,1.97mmol)在DMSO(15.0mL)中的混合物中添加(4-氯-2-氟苯基)甲胺

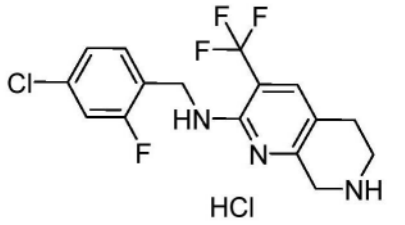
(629.54mg,3.94mmol)。将混合物在100℃下搅拌16h。在反应完成后,将混合物用H_2O(50mL)稀释并且用EA(40mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用(PE/EA=20/1)洗脱以得到2-((4-氯-2-氟苄基)氨基)-3-碘-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(523mg,产率:51.3%)。MS计算值:517.04;MS实测值:518.0$[M+H]^+$。

步骤C:2-((4-氯-2-氟苄基)氨基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯



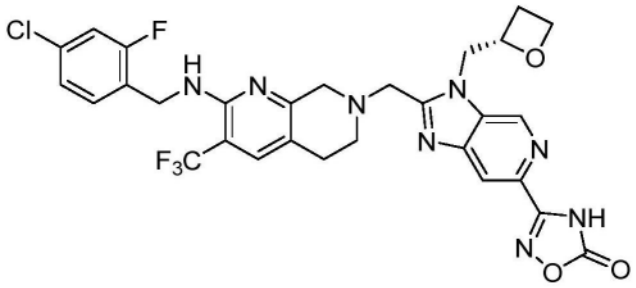
[0569] 在室温下,向2-((4-氯-2-氟苄基)氨基)-3-碘-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(523.00mg,1.01mmol)和CuI(19.22mg,0.10mmol)在DMF(4.0mL)中的混合物中添加2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(582.68mg,3.03mmol)。将混合物在80℃下搅拌3.5h。在反应完成后,将混合物用H_2O(40mL)稀释并且用EA(30mL×2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且蒸发至干燥。将残余物通过柱色谱法在C_{18}上纯化,用(CH_3CN/H_2O=9/1)洗脱以得到2-((4-氯-2-氟苄基)氨基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(150mg,产率:32.3%)。MS计算值:459.13;MS实测值:460.2$[M+H]^+$。

步骤D:N-(4-氯-2-氟苄基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-胺,HCl盐



[0570] 向2-((4-氯-2-氟苄基)氨基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯(150mg,0.33mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中添加在二噁烷(2mL)中的4M HCl。将溶液在室温下搅拌1h。将反应在真空中干燥以得到N-(4-氯-2-氟苄基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-胺,HCl盐(170mg,粗品),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。MS计算值:359.08;MS实测值:360.1$[M+H]^+$。

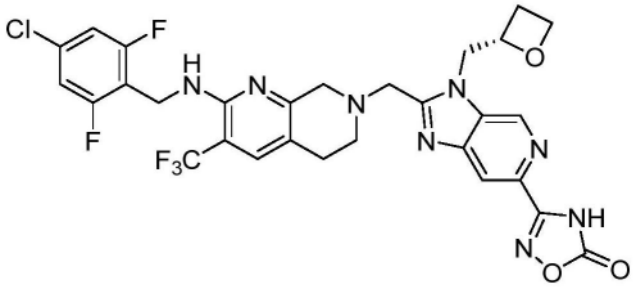
3-{2-[(2-{[(4-氯-2-氟苯基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物104)



[0571] 然后根据程序1的途径合成化合物104,在步骤B中使用(4-氯-2-氟苯基)甲胺。

[0572] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.00(br s,1H),9.22(s,1H),8.25(s,1H),7.69(s,1H),7.23-7.34(m,2H),7.16(dd,J=8.4Hz,2.0Hz,1H),7.01-7.12(m,1H),5.02-5.13(m,1H),4.82-4.92(m,1H),4.66-4.76(m,1H),4.52-4.60(m,2H),4.41-4.50(m,1H),4.28-4.38(m,1H),3.82-4.06(m,4H),2.76-2.89(m,2H),2.57-2.74(m,3H),2.28-2.40(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-62.09,-116.00。LC-MS:m/z 645.2(M+H)$^{+}$。

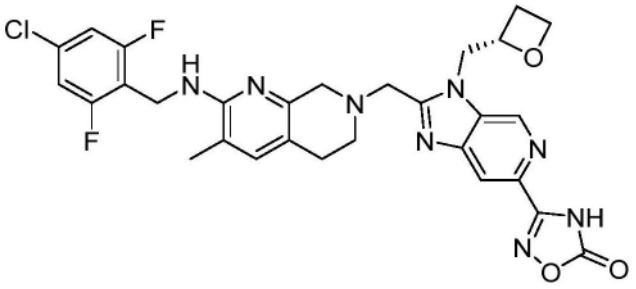
3-{2-[(2-{[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物105)



[0573] 在步骤B中使用(4-氯-2,6-二氟苯基)甲胺,根据程序34的类似途径合成化合物105。

[0574] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.01(br s,1H),9.23(s,1H),8.28(s,1H),7.64(s,1H),7.10-7.23(m,2H),6.86(s,1H),5.04-5.17(m,1H),4.84-4.95(m,1H),4.69-4.80(m,1H),4.41-4.63(m,4H),4.29-4.39(m,1H),3.82-4.03(m,3H),3.03-3.33(m,2H),2.76-2.91(m,2H),2.64-2.74(m,1H),2.28-2.42(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-62.01,-111.80。LC-MS:m/z 663.3(M+H)$^{+}$。

3-{2-[(2-{[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲基]氨基}-3-甲基-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物35)

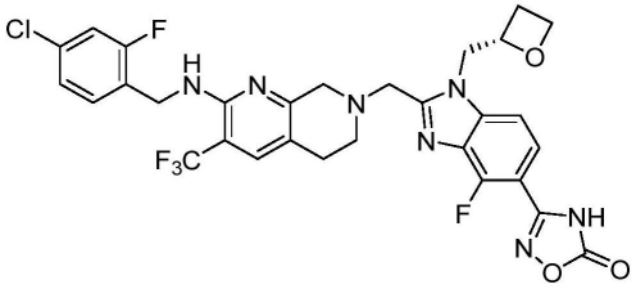


[0575] 在步骤B中使用(4-氯-2,6-二氟苯基)甲胺,并且在步骤C中使用2,4,6-三甲基-1,

3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂己环、$PdCl_2$(dppf).DCM、Cs_2CO_3,根据程序34的类似途径合成化合物35。

[0576] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.09(s,1H),8.15(s,1H),7.19(d,J=7.2Hz,2H),6.98(s,1H),6.11(t,J=4.8Hz,1H),5.04-5.12(m,1H),4.83-4.90(m,1H),4.68-4.77(m,1H),4.45-4.49(m,1H),4.39-4.44(m,2H),4.32-4.38(m,1H),4.12(d,J=13.6Hz,1H),4.01(d,J=13.6Hz,1H),3.41-3.49(m,2H),2.68-2.79(m,2H),2.56-2.61(m,3H),2.32-2.39(m,1H),1.98(s,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-111.92。LC-MS:m/z 609.2(M+H)$^+$。

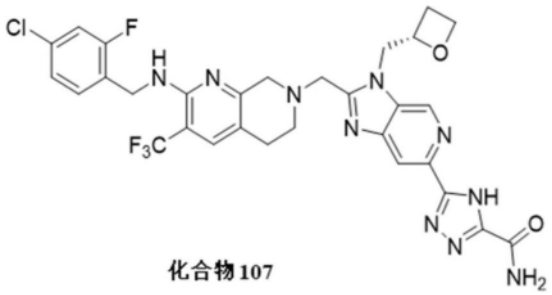
3-{2-[(2-{[(4-氯-2-氟苯基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基)甲基]-4-氟-1-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-1H-1,3-苯并二唑-5-基}-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物106)



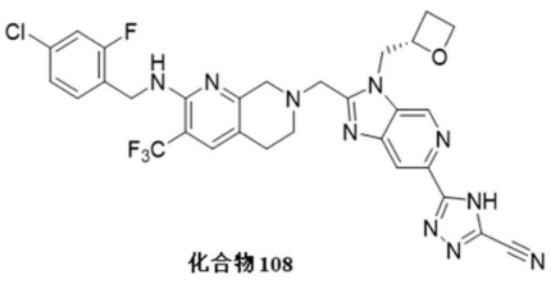
[0577] 在步骤A中使用N-(4-氯-2,6-二氟苄基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-胺HCl盐和(S)-2-(氯甲基)-4-氟-1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲腈,根据程序2的类似途径合成化合物106。

[0578] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.64(d,J=8.8Hz,1H),7.54-7.61(m,2H),7.22-7.33(m,2H),7.16(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),6.91(t,J=6.0Hz,1H),4.99-5.08(m,1H),4.70-4.79(m,1H),4.51-4.65(m,3H),4.40-4.48(m,1H),4.28-4.36(m,1H),4.07(d,J=13.6Hz,1H),3.98(d,J=13.6Hz,1H),3.42-3.55(m,2H),2.70-2.78(m,2H),2.56-2.69(m,3H),2.26-2.38(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.92,-116.03,-126.07。LC-MS:m/z 662.2(M+H)$^+$。

5-{2-[(2-{[(4-氯-2-氟苯基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-4H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(化合物107)和5-{2-[(2-{[(4-氯-2-氟苯基)甲基]氨基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-7-基)甲基]-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基}-4H-1,2,4-三唑-3-甲腈(化合物108)



化合物107



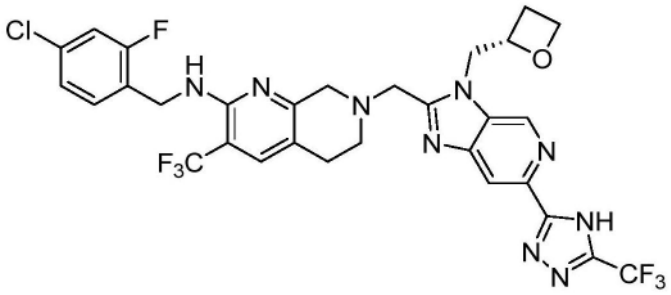
化合物108

[0579] 在步骤A中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氨基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,根据程序5的类似途径合成化合物107和108。

[0580] 化合物107:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11(s,1H),8.30(s,1H),7.88(s,1H),7.59(s,2H),7.21-7.32(m,2H),7.15-7.17(m,1H),6.92(t,J=5.6Hz,1H),5.03-5.13(m,1H),4.81-4.91(m,1H),4.66-4.75(m,1H),4.51-4.57(m,2H),4.42-4.50(m,1H),4.31-4.39(m,1H),4.13(d,J=13.6Hz,1H),4.02(d,J=13.6Hz,1H),3.44-3.58(m,2H),2.72-2.79(m,2H),2.58-2.70(m,3H),2.30-2.42(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.92,-116.05。LC-MS:m/z 671.3(M+H)$^{+}$。

[0581] 化合物108:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11(s,1H),8.30(s,1H),7.88(s,1H),7.59(s,2H),7.21-7.32(m,2H),7.15-7.17(m,1H),6.92(t,J=5.6Hz,1H),5.03-5.13(m,1H),4.81-4.91(m,1H),4.66-4.75(m,1H),4.51-4.57(m,2H),4.42-4.50(m,1H),4.31-4.39(m,1H),4.13(d,J=13.6Hz,1H),4.02(d,J=13.6Hz,1H),3.44-3.58(m,2H),2.72-2.79(m,2H),2.58-2.70(m,3H),2.30-2.42(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-62.24,-115.98。LC-MS:m/z 653.3(M+H)$^{+}$。

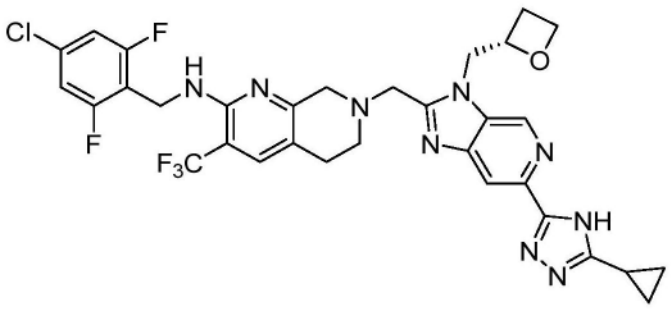
N-[(4-氯-2-氟苯基)甲基]-7-[(3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-6-[5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)甲基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-胺(化合物109)



[0582] 在步骤A中使用2-((4-氯-2-氟苄基)氨基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-甲酸叔丁酯,并且在步骤B中使用(S)-2-(氯甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序3的类似途径合成化合物109。

[0583] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.14(s,1H),8.32(s,1H),7.59(s,1H),7.23-7.29(m,2H),7.15-7.17(m,1H),6.92(t,J=6.0Hz,1H),5.08-5.09(m,1H),4.84-4.89(m,1H),4.70-4.73(m,1H),4.54-4.55(m,2H),4.44-4.49(m,1H),4.34-4.38(m,1H),4.01-4.15(m,2H),3.46-3.56(m,2H),2.75-2.76(m,2H),2.63-2.68(m,3H),2.34-2.39(m,1H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.92,-63.47,-116.04。LC-MS:m/z 696.3(M+H)$^{+}$。

N-[(4-氯-2,6-二氟苯基)甲基]-7-{[6-(5-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-3-{[(2S)-氧杂环丁烷-2-基]甲基}-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基]甲基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,7-萘啶-2-胺(化合物110)



[0584] 在步骤A中使用(S)-2-((2-((4-氯-2-氟苄基)氨基)-3-(三氟甲基)-5,8-二氢-1,7-萘啶-7(6H)-基)甲基)-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-甲腈,根据程序13的类似途径合成化合物110。

[0585] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.02(s,0.7H),9.08(s,1H),8.18(s,1H),7.90(s,1H),7.38(d,J=7.2Hz,2H),5.39(s,2H),5.09-5.08(m,1H),4.89-4.85(m,1H),4.73-4.68(m,1H),4.48-4.46(m,1H),4.39-4.35(m,1H),4.21-4.17(m,1H),4.10-4.07(m,1H),3.72-3.71(m,2H),2.85-2.81(m,4H),2.76-2.66(m,1H),2.40-2.32(m,1H),2.02(m,1H),0.92-0.88(m,4H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-61.76,-112.07。LC-MS:m/z 686.4(M+H)$^{+}$。

生物学实施例

生物学实施例1:cAMP测定

[0586] 已知GLP-1受体的激活可刺激细胞中环状AMP(cAMP)产生,这表明与G蛋白异三聚体复合物的Gαs亚基的主要偶联。证据表明通过Gαs诱发的cAMP刺激的信号传导引发关于从胰脏β细胞释放胰岛素所希望的药理学反应。

[0587] 为优化针对Gαs偶联的功能活性,使用由HDB开发的稳定表达GLP-1受体的HEK293/CRE-Luc细胞系。在384孔Echo LDV板(Labcyte,目录号LP-0200)中以1/2log连续稀释制备200×浓度的化合物工作溶液(Agilent Technologies Bravo)。使用Labcyte ECHO550将50nL/孔的200×浓度的化合物工作溶液移至384孔白色低容量板(Greiner,目录号784075)中。用测定缓冲液[含有0.5mM IBMX(Sigma,目录号I5879)和0.1%BSA(GENVIEW,目录号FA016-100g)的DPBS]制备1×105个细胞/mL HEK293/GLP1R/CRE-LUC(HD Biosciences)细胞悬液,使用ThermoFisher Multidrop Combi将10μL细胞悬液添加到先前产生的测定板的每个孔中(1000个细胞/孔),所述测定板已含有50nL浓度为200×的化合物。将板密封并且在37℃及5%CO_2下孵育30min。

[0588] 孵育后,使用cAMP dynamic 2试剂盒(Cisbio)产生cAMP测定信号。使用ThermoFisher Multidrop Combi,将5μL cAMP-d2工作溶液添加到每个孔中,然后将5μL抗cAMP抗体-穴状化合物工作溶液添加到每个孔中。在室温下避光孵育1小时。用Reader PerkinElmer EnVision读取在665和615nm处的荧光。活性%=100%x(测试样品的平均RLU-媒介物对照的平均RLU)/(最大对照的平均RLU-媒介物对照的平均RLU))

[0589] 表2示出了在GLP-1R激动剂cAMP刺激测定中化合物的生物活性(EC_{50})。下表2中提供了测试化合物的活性,如下所示:+++=EC_{50}<1nM;++=EC_{50} 1-300nM;+=EC_{50}>300nM。

表2

编号	活性
1	++
2	++
3	++
4	+++
5	+++
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	++
11	+
12	+
13	+
14	+++
15	+++
16	+++
17	+++
18	+++
19	+++
20	+++
21	++
22	++
23	++
24	++
25	++
26	+++
27	++
28	+++

编号	活性
29	+++
30	+++
31	+++
32	+++
33	+++
34	+++
35	+++
36	+++
37	+++
38	++
39	+++
40	+++
41	+++
42	+++
43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	+++
48	++
49	+++
50	+++
51	+++
52	+++
53	+++
54	+++
55	+++
56	+++

编号	活性
57	+++
58	+++
59	+++
60	++
61	+++
62	+++
63	+++
64	++
65	+++
66	+++
67	++
68	+++
69	+++
70	+++
71	+++
72	+++
73	+++
74	+++
75	+++
76	++
77	++
78	++
79	++
80	++
81	++
82	+++
83	+++
84	+++

编号	活性
85	+++
86	+++
87	++
88	+++
89	+++
90	+++
91	+++
92	++
93	+++
94	+++
95	++
96	+++
97	+++
98	+++
99	++
100	+
101	++
102	+
103	+++
104	+++
105	+++
106	+++
107	+++
108	+++
109	+++
110	+++